

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧43）

評価委員 主担当： 竹内
副担当： 山本 技術専門委員：伊佐山

| | |
|-------------|--|
| 先進医療 の名称 | 内視鏡的エタノール局所注入療法 |
| 申請医療 機関 | 岡山大学病院 |
| 医療技術 の概要 | <p>膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNET）はWHO2017分類により、核分裂像とKi-67 index に応じてGrade(G)1、G2、G3、NEC（neuroendocrine carcinoma）に分類され、それぞれ予後や治療内容が異なる。治療の基本は外科切除であり、悪性度の高いものや腫瘍サイズが大きい病変に対しては定型的膵切除術が標準治療となる。しかしながら、腫瘍サイズが2 cm 以内かつ悪性度が低い腫瘍（G1）の治療法は議論が分かれており、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされている。</p> <p>近年、局所切除術の適応となる2 cm 以内のPNETに対して、超音波内視鏡（EUS）ガイド下に腫瘍を穿刺し、エタノールを注入することで腫瘍を凝固壊死させる注入療法が施行されてきている。EUSガイド下エタノール注入療法は、PNETに対する低侵襲治療として患者のQOLに大きく貢献でき、さらに膵機能を温存することで晩期の糖尿病発生を回避できる可能性が期待されている。</p> <p>本先進医療では、腫瘍サイズ15mm 以下かつ組織学的Grade 1 のPNETに対するEUSガイド下エタノール注入療法の有効性及び安全性を証明することを目的とする。</p> <p>主要評価項目： 腫瘍サイズ15mm 以下における以下のすべての事項を達成する割合が外科的切除成績（ヒストリカルデータ）と比較して優越であること</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性：(1) 1 か月後及び6 か月後の腫瘍完全焼灼 ・安全性：(1) 1 か月以内の重篤な疾病の回避、(2) 1 か月後の介入治療を要する膵液漏の回避、(3) 6 か月後の糖尿病の発症および増悪の回避 <p>副次評価項目：</p> |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>腫瘍サイズ 10mm 未満および 10-15mm の例において、それぞれ下記について評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性：(1) 疾病発生割合、(2) 試験機器に関する不具合発生割合、(3) 外科的治療への転換を要する割合、(4) 1 か月以内の重篤な疾病発症割合、(5) 1 か月後の介入治療を要する膵液漏発症割合、(6) 6 か月後の糖尿病発症割合 ・有効性：(1) 1 か月後の腫瘍完全焼灼割合、(2) 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合、(3) 6 か月生存の有無 <p>インスリノーマ確定診断例に限り、以下の2項目を評価</p> <p>(1) 低血糖症の改善率、(2) 試験手技前後の空腹時血糖、血中インスリン値、血中Cペプチド値の変化</p> <p>予定症例数：25 例（登録症例数：25 例）</p> <p>試験期間：2020 年 10 月～2023 年 9 月</p> <p>(本試験の付随研究として、本試験の被験者を対象とした観察研究を実施する。)</p> |
| <p>医療技術 の試験結 果</p> | <p>有効性の評価結果</p> <p>本試験の主たる有効性の評価指標である 1 か月後および 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合は 1 か月後と 6 か月後で同様であり、1 か月後および 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合は全体で 88.0%、腫瘍サイズ別では 10mm 未満が 91.7%、10-15mm が 84.6%であった。それぞれの平均腫瘍サイズ径は 7.5mm、11.6mm であった。既報では、平均腫瘍サイズ径 10mm 以上の腫瘍を対象とした場合の焼灼率は 50-80%であり、本試験では良好な治療効果が確認された。また、これまで 10mm 未満の腫瘍を対象とした報告はなく、10mm 未満の腫瘍を対象とした場合には、より高い完全焼灼率が得られることが分かった。</p> <p>有効性の評価時期は、治療後 1 か月と 6 か月で完全焼灼率に差はなかった。短期的な有効性の評価については治療後 1 か月でよいと思われる。</p> <p>6 か月後の生存割合は、全体で 96.0 (24/25) %であった。死亡例が 1 例であったが、本治療とは関連のない疾病によるものであった。これは、今回対象となった腫瘍の生物学的悪性度が低いため、6 か月後の予後には関与しないという結果であると考えられる。一方、外科治療のヒストリカルデータでは、1 か月後および 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合が 100%、6 か月後の生存割合は 100%であり、有用性について</p> |

は本治療と比較して外科治療が優れていた。

安全性の評価結果

試験機器に関する不具合発生件数は1件であり、外科的治療への転換を要する割合は0% (0/25)であった。安全性に関する外科的切除と比較できる評価項目として、1か月以内の重篤な疾病発症割合は4% (1/25)、1か月後の介入治療を要する膵液漏発症割合は0% (0/25)、6か月後の糖尿病発症割合が12% (3/25)であった。今回比較対照とする外科治療のヒストリカルデータについては、重篤な疾病 (Clavien-Dindo分類III~IV) 発症割合が35% (8/23)、1か月時点で介入治療を要する膵液漏の発生は、35% (8/23)であり、6か月時点での糖尿病の発症は13% (3/23)であった。今回評価した安全性に関する評価項目については外科的切除よりも良好、あるいは同等の成績であった。

一方で、膵炎 (急性膵炎を含む) を20% (5/25) に認め、いずれも本試験との因果関係があると判断された。そのうち1例は入院期間の延長により重篤な疾病等と判断されたが、適切な対応により回復の転帰へ至った。

本試験と因果関連のある死亡は生じておらず、安全性に問題はないと考える。

結論

本治療の複合エンドポイントの達成割合は76%で外科的治療成績の48%と比較して、統計的に有意に高かった ($p=0.0083$)。また、腫瘍サイズによらず本治療の達成割合は外科的治療成績より高く、10-15mmにおいては本治療の統計的有意性が有意水準：両側10%のもとで認められた ($p=0.0758$)。有効性の評価については1、6か月後の腫瘍完全焼灼割合が88%と外科的治療成績の100%には及ばなかった。安全性については膵炎を20% (5/25) に認めたが、1か月後の介入治療を要する膵液漏は外科的治療成績の35%に対して0%、6か月時点の糖尿病の増悪・発症割合は外科的治療成績の13%に対して12%、1か月以内の重篤な疾病発症割合は外科的治療成績の35%に対して4.0%であった。複合エンドポイントで有意差がついたことから、安全性の面では手術より優れると判断される。

以上より、15mmまでのG1非機能性PNENの低侵襲治療として、超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法は手術と同等もしくはそれ以

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| | 上の治療成績が得られるものであり、治療選択肢の一つになりうると考える。 |
| 臨床研究 登録ID | jRCTs061200016 |

主担当： 竹内構成員

| | |
|---|---|
| 有効性 | A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E . その他 |
| コメント欄：主要評価項目の一つである有効性に関する評価項目では、ヒストリカルコントロールの外科的切除術に比べて、本技術は、6ヶ月後の腫瘍完全焼灼割合は88%と、手術の100%に及ばなかった。一方で、安全性の評価項目では、本技術は外科的手術よりも優れていた。複合エンドポイントである、有効性、安全性の全ての項目を満足する患者は、本技術で76%、外科的手術の48%よりも統計学的に優れていた。このため、従来の技術を用いるよりもやや有効と判断した。 | |

| | |
|---|---|
| 安全性 | A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D . その他 |
| コメント欄： 1か月以内の重篤な疾病発症割合は4%(1/25)、1か月後の介入治療を要する膵液漏発症割合は0%(0/25)、6か月後の糖尿病発症割合が12%(3/25)で、外科的切除ヒストリカルコントロール群のそれぞれ35%、35%、13%に比して良好あるいは同等の結果で、安全性に関しては、本技術は、外科手術より優れていると考えられる。 | |

| | |
|--------|--|
| 技術的成熟度 | A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D . その他 |
|--------|--|

コメント欄： 本技術に伴って肺炎を20%、糖尿病を13%に認めていることから、当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師、または指導の元であれば実施できると判断した。

| | |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | 有効性評価と安全性評価を加味した複合エンドポイントでは、本技術がヒストリカルコントロールの外科的手術よりも優れていたことから、従来の技術を用いるよりもやや有効と判断した。 |
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| 薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | 本技術に適した症例選択など、将来の薬事承認申請に向けた検討資料として、有用な情報になりうると考える。 |
|--|--|

副担当： 山本構成員

| | |
|---|---|
| 有効性 | A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E．その他 |
| コメント欄： 本研究の主要評価項目は有効性1項目と安全性3項目からなる全4項目を達成できた割合で評価されることとなっており、これをヒストリカルコントロール(48%)と比較する計画である。主要評価項目の設定に鑑みて、ここでは安全性項目まで含めた主要評価項目により本技術の有効性を判断すると、本技術での主要評価項目の達成割合は76%(19/25)[58%-89%]であり、統計的に有意に閾値48%を超えていた(p=0.008,有意水準両側10%)。希少疾患であるため仕方ない点もあるが、単群試験であることや、達成割合の推定値等からは、従来の外科的治療技術を用いるよりもやや有効と判断した。なお、主要評価項目の有効性項目のみに着目すると、当該項目達成割合は88%であり、外科的治療による同達成割合は100%であった(1か月時点でも6か月時点でも)。 | |

| | |
|--|---|
| 安全性 | A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D . その他 |
| コメント欄：安全性においては、主要評価項目に設定されていた 3 項目の安全性項目においても、その他の有害事象においても、外科治療技術と比較しても良好もしくは同等の成績が得られていた。一方で因果関係の否定できない肺炎を 20%に認めているが(その後の転帰は問題なし)、総合的には大きな問題はないと判断した。 | |

| | |
|---|--|
| 技術的成熟度 | A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input checked="" type="checkbox"/> D . その他 |
| コメント欄：本試験における技術については当方では判断できないため主担当の評価に委ねる。 | |

技術専門委員： 伊佐山委員

| | |
|--|---|
| 有効性 | <input checked="" type="checkbox"/> A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E . その他 |
| コメント欄：低悪性度で経過観察可能な病変に対しても現在では膣切除が行われている。低侵襲治療で同等の有効性と考えられるので、患者メリットは大きいと考える。 | |

| | |
|-----|---|
| 安全性 | A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) |
|-----|---|

| | |
|---|---|
| | <p>C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D . その他</p> |
| <p>コメント欄:大きな問題は無い様である。海外でも盛んに施行されている治療であり、実際にも重篤な偶発症は耳にしていない。</p> | |

| | |
|---|---|
| <p>技術的成熟度</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D . その他</p> |
| <p>コメント欄:技術的には難しくなく、EUS-FNA ができる医師であれば誰でも施行は可能と考える。穿刺部位や注入量の決定などがある程度決められれば、どの施設でも施行可能である。ただし、重篤な偶発症が出たときに外科医、放射線科医のバックアップが受けられ、ICU などの集中治療ができる施設であれば問題ないと思う。</p> | |