

令和5年12月18日

「内視鏡的エタノール局所注入療法（告示旧43）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 竹内 勤

岡山大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>先進医療の名称： 内視鏡的エタノール局所注入療法</p>
<p>適応症等： 膵神経内分泌腫瘍（長径が一・五センチメートル以下のものに限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNEN）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法となる。しかしながら、腫瘍サイズが2cm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。 近年、局所切除術の適応となる2cm以内のPNEN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、PNEN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。 本先進医療では、腫瘍サイズ15mm以下かつ組織学的Grade 1のPNEN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。 ・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> <p>○副次評価項目： 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 ・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</p>

- ・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

インスリノーマ確定診断例に限り、以下の2項目を評価

- (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

○予定症例数：25例（登録症例数：25例）

○試験期間：2020年10月～2023年9月

○臨床研究登録ID：jRCTs061200016

医療技術の試験結果：

○有効性の評価結果

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か月後と同様であり、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。

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。

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に至った。

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和5年12月14日（木）16:00～
（第156回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

岡山大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 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。
- 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。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第156回先進医療技術審査部会 資料2-1参照

(評価技術の概要)

第156回先進医療技術審査部会 資料2-2参照