

先進医療合同会議(令和2年8月6日)
(第88回先進医療会議、第103回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
141	腓神経内分泌腫瘍に対する 超音波内視鏡ガイド下 エタノール注入療法	腓神経内分泌腫瘍 (WHO2017分類病理組 織学的Grade 1, かつ腫 瘍径≦15mm)	・経皮的エタノール注入療法用剤 (扶桑薬品工業株式会社) ・ディスポーザブル吸引生検針 (オリンパスメディカルシステムズ株式会 社)	岡山大学病院 (認定臨床研究 審査委員会)	10万9千円	20万9千円 (治療回数1回) 23万7千円 (治療回数2回)	9万2千円 (治療回数1回) 10万4千円 (治療回数2回)	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

- 【備考】
- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
 - 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B106)

評価委員 主担当：真田
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術専門委員：高橋（信）

先進医療の名称	膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法
申請医療機関の名称	岡山大学病院
医療技術の概要	膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNEN）は WH02017 分類により、核分裂像と Ki-67 index の細胞増殖能に応じて 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。一方で、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。 近年、局所切除術の適応となる 2 cm 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、腫瘍サイズが 15mm 以下かつ組織学的 G1 の PNEN に対する EUS ガイド下エタノール注入療法の安全性・有効性を多施設共同研究で検討する。 ○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 か月後及び 6 か月後の腫瘍完全焼灼 ・安全性：1 か月以内の重篤な疾病の回避、1 か月後の介入治療を要する膵液漏の回避、6 か月後の糖尿病の発症および増悪の回避 ○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 ・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 ○予定試験期間：(登録期間) ～2022 年 3 月、(観察期間) ～2022 年 9 月、(解析期間) ～2023 年 3 月 ○目標症例数：25 例
--	--

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 技術を施行するセッションの定義およびエタノールの注入量につき懸念があったため照会したが、試験計画の記載および説明文に妥当な回答および修正が加えられたため「適」と判断した。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【実施体制の評価】 評価者：高橋 (信)

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 患者への低侵襲性治療という恩恵は多大なものがある。実施可能な技術であり先進医療として採用可能と評価する。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 対象は稀な疾患であり、また確立した技術でないことから、研究開始 5 症例までは定期的実績報告が必要である。		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 本件療法に必須の副作用があり、一方で可能性のあるベネフィットは定かでないところがあるが、そのことも含めて説明されており、説明内容、費用負担(本件療法について 1 回 11 万円)は適切であると判断した。補償内容については、本件療		

法は医薬品・医療機器の適用外使用になるが、臨床研究保険の対象になることが確認できた。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

・本試験のエンドポイントは有効性の観点と安全性の観点を組み合わせたものであり、統計学的に有意な結果が得られたとしても、有効性は既存治療に劣り安全性で優るという結果である可能性もある。実際先行例では有効性の観点で不十分な成績と見なしうるケースもある。そのため、本試験結果を統計学的有意差のみで解釈することが無いよう注意が必要である。

・また、手術との比較であるため合併症のグレーディング基準の設定が難しいことは理解しうるが、本技術の意義を外科手術との比較において主張するものである以上、基準の比較可能性を考慮した上で結果が考察されるべきである。

・なお、本技術の特徴は安全性にあることは理解できるが、現時点では有効性の面で劣るかも知れない可能性があることについては十分に周知が必要である。既存治療よりも安全である可能性だけがアピールされないよう、あくまで有効性の観点の情報も組み合わせて説明がなされるべきと考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

・本試験の主要評価項目、主たる解析のタイミングについて、現在の規定は許容しうるが、長期的な予後の情報を先進医療技術審査部会に報告出来る形態での実施が必要である。申請医療機関より観察研究として経過観察を実施する旨説明されていることから、試験実施計画書に別研究として経過観察をすること、及び、その結果を先進医療技術審査部会に提出することの記載を求めたい。また、先進医療技術審査部会に年一回提示されている「観察研究報告書提出状況一覧」にその旨が記載されるよう事務局側に対応を求めたい。

【１～１６の総評】

総合評価	適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	25 例	予定試験期間	(登録期間)～2022 年 3 月、(観察期間)～2022 年 9 月、(解析期間)～2023 年 3 月
実施条件：			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 高橋技術委員より提示された実施条件に付いては既に修正が加えられたため、残る柴田構成員より提示された長期観察研究の総括報告の先進医療技術審査部会への報告体制を整えられたい。			

評価者 構成員： 横井 香平 先生

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 現ガイドライン上、試験対象患者が全て治療の対象となるとは定まっていないことから、本治療方法の有効性・安全性がこれまでの外科治療に比し優越性が示されたとしても、保険導入に際は対象を慎重に決定する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：現在の標準治療である手術療法に比し、侵襲性が低く膵機能温存も期待できる治療法と思われる。しかし、対象患者はガイドラインの「一定の条件を満たす非機能性腫瘍に対して経過観察(6～12 か月ごと)を選択肢としてもよい」という腫瘍を有するため、その旨を被検者に十分に周知した上で同意を得る必要があり、説明文書等において対応をしていただいた。

医療技術概要

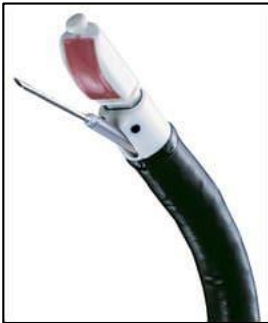
適応疾患：膵神経内分泌腫瘍（15mm以下G1）

- ✓ 膵癌とは異なる低悪性度の腫瘍
- ✓ Ki-67 indexの小さいものからG1、G2、G3に分類される
- ✓ 既存療法は外科手術

➡ 外科的治療に代わる低侵襲治療の開発を目指す

本治療で用いる医療機器及び医薬品

超音波内視鏡



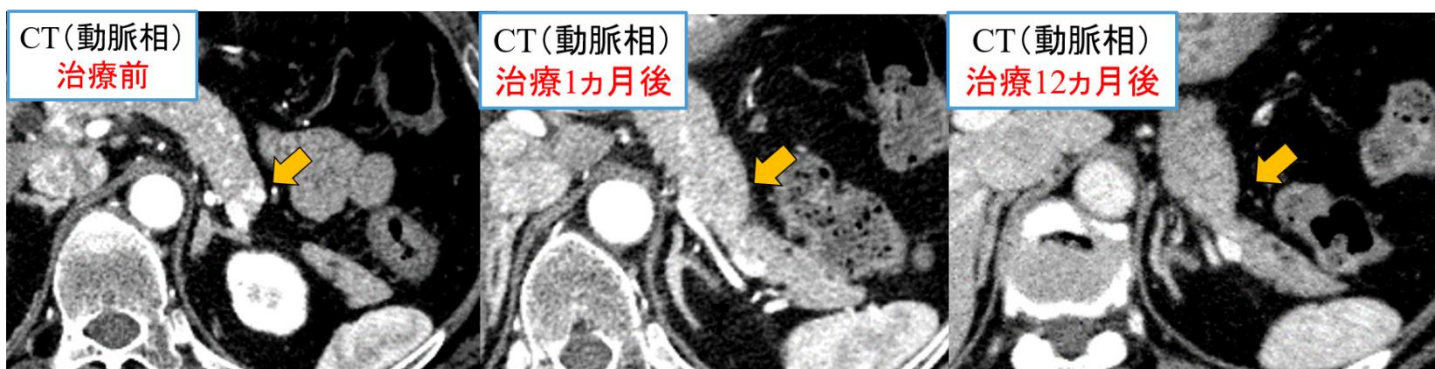
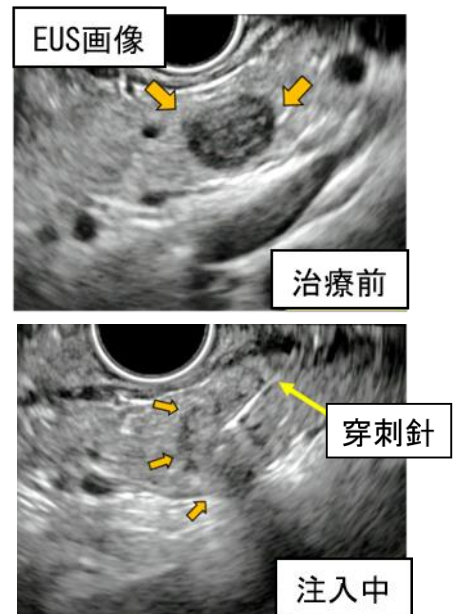
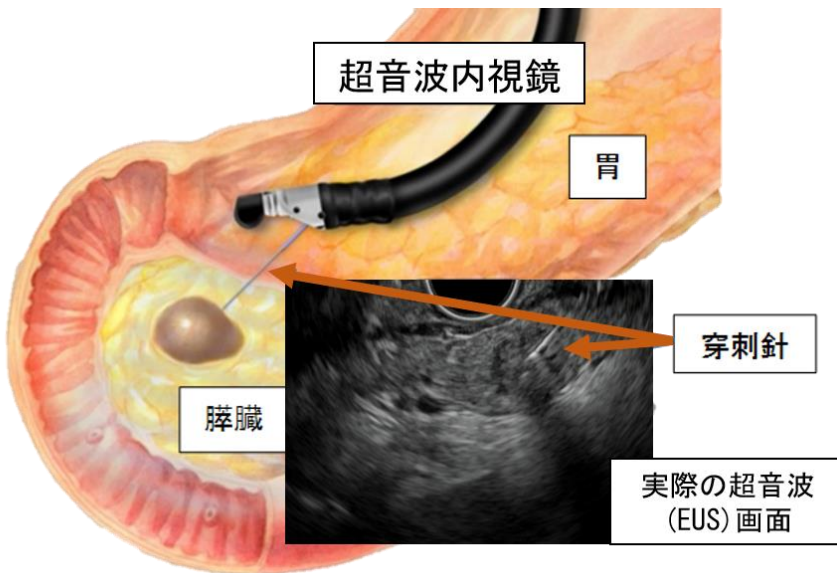
超音波内視鏡下穿刺針
(オリンパス NA-U200H)



経皮的エタノール注入療法用剤
(無水エタノール注「フソー」)



超音波内視鏡（EUS）ガイド下エタノール注入術



薬事承認申請までのロードマップ(先進B⇒治験)

試験薬・試験機器: 超音波内視鏡下穿刺針(オリンパス NA-U200H-OUH)
経皮的エタノール注入療法用剤(製品名:無水エタノール注「フソー」)

先進医療での適応疾患:膵神経内分泌腫瘍

臨床研究

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール焼灼療法の安全性・有効性の検討
- ・ **試験デザイン:**単施設単群パイロット試験
- ・ **期間:**2015年10月31日～2019年3月28日
- ・ **被験者数:**5例
- ・ **結果の概要:**5例中4例(80%)で腫瘍完全焼灼。手技関連偶発症なし、観察期間1年間で腫瘍再発なし、糖尿病発生なし。

先進医療B

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法:多施設共同前向き介入研究
- ・ **試験デザイン:**多施設単群ヒストリカル対照試験
- ・ **期間:**JRCT公表日～2023年3月31日
- ・ **被験者数:**25例
- ・ **主要評価項目:**複合エンドポイント(以下のすべての事象の達成)
 - ◆ 1,6か月後の腫瘍完全焼灼
 - ◆ 1か月以内の重篤な疾病の回避
 - ◆ 1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避
 - ◆ 6か月後の糖尿病の発症および増悪の回避

穿刺針

エタノール

治験

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法:多施設共同研究
- ・ **試験デザイン:**多施設単群介入試験

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

日本消化器内視鏡学会より要望

薬事承認申請

公知申請検討

当該先進医療における

選択基準:腫瘍サイズ15mm以内かつ超音波内視鏡下穿刺吸引法(FNA)による組織学的grade分類1(WHO2017分類)

除外基準:造影剤(ヨード)アレルギー、主膵管近傍に存在する症例、治療時に5年以上の予後が見込めない

予想される有害事象:膵炎(早期)、糖尿病、膵管狭窄(晩期)

国内の現状:

薬事未承認

欧米での現状

薬事承認:米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載(無)、進行中の臨床試験(無)