

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧42）

評価委員 主担当： 北川
副担当： 飛田 技術専門委員： 近藤

先進医療 の名称	腎血管筋脂肪腫に対する腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるものに限る。）
申請医療 機関	九州大学病院
医療技術 の概要	<p>結節性硬化症(TSC : Tuberosus Sclerosis Complex)は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成され、てんかんなど精神神経症状を示す希少疾患である。TSCに伴う血管筋脂肪腫(AML : angiomyolipoma)は10代以降に通常腎に発生することが多く、TSC-AMLの増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、TSC患者は年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加し、大きな問題となっている。凍結療法は小径腎癌にのみ承認されており、その安全性・有効性は確立されているが、AMLは脈管系腫瘍であり、凍結療法の脈管系腫瘍に対するevidenceは乏しい。そこで凍結療法のTSC-AMLに対する安全性・有効性を証明し、凍結療法の適応拡大を目的として本研究を行った。</p> <p>○主要評価項目：凍結療法が施行されたAMLの病勢コントロール率(DCR : Disease Control Rate)</p> <p>○副次評価項目： 安全性評価基準：安全性（凍結療法開始後の安全性） 有効性評価基準：凍結療法が施行されたAMLのORR(Overall Response Rate)、腎機能（凍結療法前後の腎機能（血清クレアチン、eGFR）の推移）、QOL(QOL(SF-36v2)の凍結療法施行前から施行3ヶ月後、9ヶ月後の変化量)、追加治療の有無</p> <p>○目標症例数：15例（登録症例数：15例）</p> <p>○試験期間：2020年10月～2022年6月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果： 凍結療法後9ヶ月の効果判定は全例が縮小傾向SD以上となり、DCR=100%であった。15例中14例がPR以上となり、ORR=93.3%であった。クレアチンの変化量の中央値は0.06mg/dLとわずかに上昇したが臨床的に許容される変動範囲内であった。eGFRの変化量の中央値</p>

	<p>は-9.5 mL/min/ 1.73m²と低下を認めたがこちらも臨床的に許容される変動範囲内であった。SF-36は凍結療法後大きな変化は認められなかった。また、追加治療が行われた症例はなかった。以上より、TSC-AMLに対する凍結療法は、クレアチニンとeGFRに臨床的に許容される変動を認めたものの、観察期間中に追加治療が必要になることはなく、TSC-AMLに対する局所療法として有効な治療法になり得ると考えられた。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>有害事象は15例全例で報告され、計79件であった。因果関係ありの有害事象は14例に63件報告された。Grade3の有害事象が3例に3件（AST上昇、血尿、慢性腎臓病）報告された。AST上昇、血尿は加療することなく自然軽快した。慢性腎臓病は、合併症に慢性腎臓病とIgA腎症があった症例で、ベースラインのeGFRは30.8 mL/min/1.73m²と腎機能が低下しておりもともとGrade2であった。9ヶ月後のeGFRは26.7 mL/min/1.73m²と若干低下がみられたためGrade3として報告された。重篤な有害事象は認めなかった。</p> <p>○結論</p> <p>TSC-AMLには適応となっていない凍結療法の有効性、安全性を証明するために本研究を行った。希少疾患であるため15例と症例数は少ないものの、DCR=100%、ORR=93.3%と良好で期待通りの結果であった。また、今回の腎機能低下に関しては、Gradeが1段階上昇した症例が15例中3例（20%）に認めているが、頻度としては許容範囲であると考えている。</p> <p>現在のところ、TSC-AMLに対して繰り返し行える局所療法はない。本研究により TSC-AML に対する凍結療法の有効性を示し、安全性でも特記すべき事象は報告されなかったため、今後は TSC-AML に対する治療選択肢の一つになると考えられる。また、TSC-AML に対してエベロリムス内服を行っている患者は多いが、凍結療法を組み合わせることによりエベロリムス内服を中断できる可能性を示すことが出来たため、エベロリムス内服にかかる医療費の削減が期待できる。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTs072200039

主担当： 北川構成員

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： 治療後9ヶ月での標的病変の縮小率（表11-2）は12/15（80.0%）例において100%であり、多くの症例で完全消失していることが確認されている。主要評価項目の有効性評価基準である標的病変の病勢コントロール率は100%であった。本研究は直径1-4cmの腎血管筋脂肪腫を対象としているため直接比較はできないものの、標的病変の縮小率に関しては既存の塞栓術やエベロリムスと比較して有効であると評価できる。

副次評価項目の有効性評価基準のうち、標的病変の奏効率は93.3%、健康状態調査票（SF-36）は治療後変化無し、観察期間中の追加治療なしと有効と評価できる結果であった。残りの有効性評価基準である血清クレアチニン値は、登録前平均値0.73mg/dLから術後1ヶ月で0.83 mg/dLまで上昇し、術後9ヶ月で0.79mg/dLまでの改善に留まっている。推算糸球体濾過量（eGFR）は登録前平均値89.4 mL/min/1.73m²から術後1ヶ月で78.3 mL/min/1.73m²まで低下し、術後9ヶ月で79.4 mL/min/1.73m²までの改善に留まっている。

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="checkbox"/> 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： グレード3の有害事象は3件のみ報告されているが、重篤な有害事象や死亡例の報告は無かった。血清クレアチニン値とeGFRによる腎機能評価は副次評価項目における有効性評価基準であるが、術後9ヶ月で一定量の腎機能低下が確認されており、安全性としての評価を判断する材料とした。術後1ヶ月における腎機能低下が術後9ヶ月で回復していないことから腎機能損失と判断し、C評価とした。

技術的成熟度	<p>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： 本試験では、既に小径腎悪性腫瘍で保険収載されている凍結療法の技術が用いられている。一方で本試験の症例登録施設は、小径腎悪性腫瘍に対する凍結治療施行数の多い施設であるためB評価とした。</p>	

総合的なコメント欄	<p>標的病変の縮小率は（単純比較はできないものの）、既存治療と比べて良好であった。しかしながら、平均年齢 34.0 歳のコホートにおいて術後 9 ヶ月時点で平均 9.5 mL/min/1.73m² の eGFR 低下が確認されている。現在、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の予防的動脈塞栓術は、一般的に 4cm 以上の腫瘍の場合あるいは 5mm 以上の動脈瘤がある場合に推奨されている（結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2016 年版 CQ12）。本研究は現在のガイドライン推奨よりも初期の腎血管筋脂肪腫（1-4cm）に対する介入試験であった。標的病変の縮小率が良好であることから、研究計画書の「予想される利益」に記載されている「腎血管筋脂肪腫増大による症状発現の防止」が期待できると考えられる一方、ある程度の腎機能喪失が確認されたことから、「末期腎不全に進行するまでの期間を延長させる」とは予想できなかった。</p> <p>研究計画書の「本研究の意義」に記載されている「繰り返し施行可能な局所療法としての位置づけ」に関して、本研究が「繰り返し施行」の介入を含んでいないため効果と安全性の評価が困難である。標的病変の病勢コントロール率から新規病変への効果は期待できるかも知れないが、更なる腎機能喪失が蓄積されていくことも予想される。</p>
-----------	--

<p>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</p>	<p>本研究においてはTSCに伴う小径腎血管筋脂肪腫へ凍結療法による介入が行われ、主要評価項目である標的病変の病勢コントロール率100%が達成されている。腫瘍縮小に効果が認められた一方、副次評価項目の有効性評価基準において平均9.5 mL/min/1.73m²のeGFR低下が確認されており、ベースライン腎機能低下例への本手技施行は更なる腎機能損失を予測させる。そのため、本手技による腫瘍縮小によるメリットが、手技に伴う腎機能損失というデメリットを上回っている症例でのみ施行されるべきと考えられる。ベースラインで十分な腎機能を有していない症例での本手技施行は腎機能温存の目的からは推奨できない。</p>
---	--

副担当： 飛田構成員

<p>有効性</p>	<p>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</p>
------------	---

コメント欄： 本試験が従来の医療技術との比較試験ではなく、また主要評価項目である凍結療法施行後9ヶ月のDCRの閾値（帰無仮説50%）についても標準治療に基づいて設定された値ではないため、有効性評価として適当な選択肢がありません。ただし、DCRの閾値については臨床的な視点から設定されている訳ではなく、計画時点以降にもTSC-AMLに対する新たなエビデンスが得られていないことから、統計解析におけるp値や有意差有りの取扱いには注意が必要ですが、15例全例でDCRに至っていること、脂肪成分が主であるAML患者の3例ではCRに至ってはいませんが縮小傾向が確認され、長期的なフォローアップの結果も今後報告する予定であること、その他の副次評価項目の結果からBとしました。

<p>安全性</p>	<p>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）</p>
------------	--

	D. その他
<p>コメント欄： 安全性については全例で有害事象が認められていますが、重篤な有害事象は認められていないため B としています。ただし、因果関係の否定されていない Grade 3 の有害事象（AST 上昇、血尿、慢性腎臓病）が認められ、特に慢性腎臓病については術後 4 日以降（33 日）に発現しているため、一定の注意は必要と考えます。</p>	

技術的成熟度	<p>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><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。</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：</p>	

技術専門委員： 近藤委員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><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。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄： 今回の症例数は 15 例と少数例ですが全例で DCR に至っているところは評価できます。なお、CR に至らなかった 3 例の特徴に関して、とくに腎血管筋脂肪腫は、脂肪成分の少ない腫瘍から多い腫瘍までバラエティに富んでいること、また腎臓の占拠部位で例えば腎門部で血管に近いところなどでは十分に冷却できないなどの点について、詳細を確認いたしました。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <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： 1例 IgA 腎症症例での腎機能低下を認めていますが、腫瘍の大きさや冷却範囲や時間との関係があったのかの詳細や、今回の腫瘍占拠部位が、隣接臓器や腎血管および腎盂に近くなかったのかなどの詳細を確認いたしました。</p>	

技術的成熟度	<p>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><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。</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： 本技術は、単純に穿刺して冷却すれば良いものでなく近接臓器がある場合には生理食塩水でスペースを作ると述べているように、腫瘍の場所と隣接臓器などにより臨機応変で生理食塩水によるスペースを取る必要があります。よって場所により大きく難易度が異なる技術と考えます。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名：腎血管筋脂肪腫に対する腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるものに限る。）

2023年1月11日

九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

1. 本試験の対象となっている1~4cmのTSCに伴うAMLに対する自然経過あるいはmTOR阻害薬などの治療法に対する治療効果について、本試験計画時以降の新たなエビデンスをあればご提示いただき、考察をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

現在mTOR阻害剤は、患者が無症状の場合でも3cm以上のTSC-AMLの第一選択治療として推奨されています（参考文献1, 2）。しかし、EXIST-2試験（参考文献1）やextension試験（参考文献3）の後、TSC-AMLに関する前向き試験の報告は認めておりません。また、TSC-AMLに対する自然経過に関しても共同研究者の波多野らが以前報告したmTOR阻害剤中止後のTSC-AMLの自然経過をみた研究（参考文献4）以外にはほとんどありません。中国人患者においてmTOR阻害剤（エベロリムス）12週内服後に中止したところ、28%の患者は12週間以内にAMLの再増大を認めた（参考文献5）という報告や、CT値が低いTSC-AML（脂肪成分が主）ではCT値が高いもの（血管や平滑筋成分が主）に比べてmTOR阻害剤の効果が弱い（参考文献6）という報告がありますが、すべて既知のことであり新たなエビデンスの蓄積はないと思われまます。そういったTSC-AMLに対する研究状況を鑑みましても、本研究はprospectiveな研究であり高いimpactをもって受け入れられる研究結果と考えております。

1) J. J. Bissler, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*, 381 (2013), 817-824

2) Amin, J. C. et al. The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex *QJM*, 112 (2019), 171-182

3) J. J. Bissler, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis:

extension of a randomized, controlled trial Nephrol Dial Transplant, 31 (2016), 111-119

4) Hatano T, et al. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. Int J Urol 2017; 24: 780-785.

5) J. Ni, et al. Mutational analysis of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex and the outcome of short-term everolimus therapy
Sci Rep, 9 (2019), 14337

6) W. Wang, et al. CT characteristics predict the response to everolimus or sirolimus of renal angiomyolipoma in patient with tuberous sclerosis complex
Int Urol Nephrol, 51 (2019), 671-676

2. 今回は 15 例と少数例ですが全例で DCR に至っています。1 例の縮小傾向 SD (Cryo-tsc-05)、2 例の PR (Cryo-tsc-04、14) は CR までには至っていません。
この CR に至らなかった 3 例の詳細について、ご説明下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

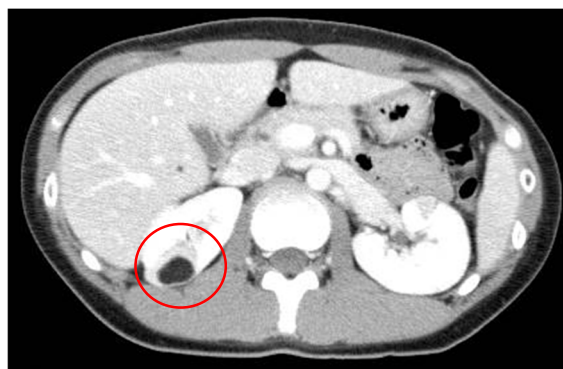
CR に至らなかった 3 症例はすべて脂肪成分が主である AML で、そのうちの 2 例は脂肪成分のみで構成され造影効果を認めないため (Cryo-tsc-04、05) RECIST にて評価を行いました。残りの 1 例は腫瘍の中心が脂肪成分で構成されている AML (Cryo-tsc-14) でしたが、周囲には造影効果を認めているため modified RECIST にて評価を行いました。

modified RECIST では造影効果を認める部位のみで評価を行うため、凍結療法による治療後変化の形跡が残っていても造影効果が消失していれば最終評価として 0mm となり CR と評価することができます。しかし、脂肪成分のみであるため RECIST 評価をせざるを得なかった 2 症例 (Cryo-tsc-04、05) においては、凍結療法による治療後変化を認め縮小しているものの、その形跡を残存腫瘍径として評価しますので、凍結療法後 9 ヶ月の腫瘍径は縮小傾向の SD (17.6mm→13.3mm) と PR (25.6mm→15.9mm) の評価となりました。

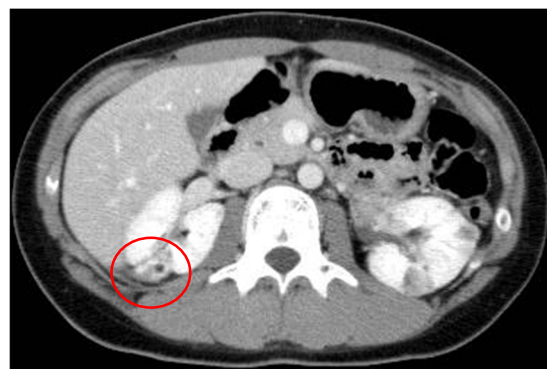
中心が脂肪成分で置換されている AML (Cryo-tsc-14、図 1) においては、脂肪成分は著名に縮小しているものの周囲の造影効果を認める部分が多く残存していたため最終判断としては PR (27.5mm→17.3mm) となりました。mTOR 阻害剤中

止可能期間も考慮したためプロトコール上は 9 か月目に評価を行いました但別の自検例では縮小傾向が 9 か月目以降も続いており、治療効果は長く続くと思われるため長期的なフォローの結果も後日報告したいと考えております。

図 1 : Cryo-tsc-14
凍結療法前



9 か月後



3. 本試験計画時における薬事承認申請までのロードマップでは、本試験後に学会からの要望あるいは治験を予定していましたが、現在の進捗についてご説明下さい。

【回答】

ボストン社主導の元、IVR 学会、泌尿器科学会にもご賛同いただき、2023 年 6 月の薬事申請を目標に準備を進めております。今後、オーファンデバイス指定のための PMDA 全般相談を受け、医療機器臨床試験要否相談を予定しております。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：腎血管筋脂肪腫に対する腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるものに限る。）

2023年1月16日

九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

1. CRに至らなかった3例の特徴に関する詳細を確認したいと思います。とくに腎血管筋脂肪腫は、脂肪成分の少ない腫瘍から多い腫瘍までバラエティに富んでいること、また、腎臓の占拠部位で例えば腎門部で血管に近いところなどでは十分に冷却できないなどがあるかと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

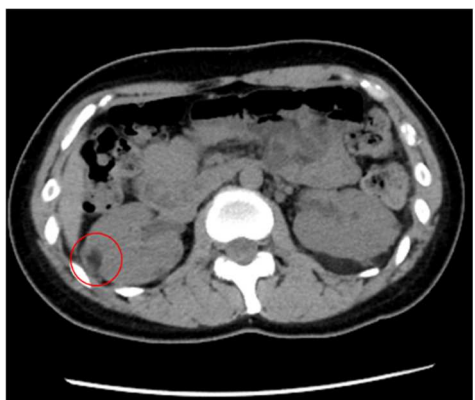
ご指摘ありがとうございます。

まずは modified RECIST、RECIST による評価方法の違いが最終結果に及ぼす影響に関してご報告いたします。別紙表1をご参照ください。造影効果の有無でみる modified RECIST では CR が 11 例に認めておりますが、その CR 症例でも RECIST にて評価しますと大半が PR か SD（縮小傾向）となります。これは治療効果により縮小を認め、完全に消失はしていないのですが、造影効果は消失しているため modified RECIST では CR という評価になっており、modified RECIST では CR 評価になりやすいことをご承知おき下さい。その点で、CR を得られなかった Cryo-tsc-04 と Cryo-tsc-05 では評価に RECIST を用いた影響はあるかと思えます。

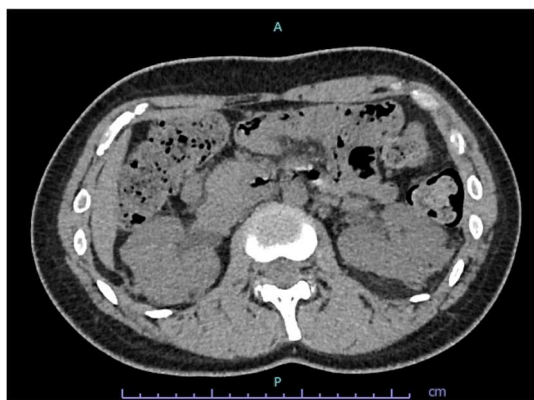
CR に至らなかった3例の解剖学的位置関係ですが、3例とも腎の中部背側に位置しており、腎門部から離れたところに存在していたため、ご指摘いただいたような腎動静脈への影響を懸念して十分な治療を行えなかったということはないと考えておりますし、各施設からの報告ではプロトコール通り凍結療法を行えたとの報告を得ておりますので、ご指摘いただいたような冷却不十分ということは今回の症例ではなかったと考えております。

腫瘍の成分による治療効果に関してですが、CR を得られなかった Cryo-tsc-04 と Cryo-tsc-05 は脂肪成分がメインでした。Cryo-tsc-06 も脂肪成分が主で造影アレルギーのため RECIST 評価を行いました。完全に腫瘍の瘢痕部位も消失しているため CR（図1）となり、腫瘍の成分による治療効果の差異は少ないのではないかと考えております。

図1 Cryo-tsc-06
凍結療法前



9か月後



2. 1例 IgA 腎症症例での腎機能低下を認めていますが、腫瘍の大きさや冷却範囲や時間との関係があったのか、また、腫瘍占拠部位が、隣接臓器や腎血管および腎盂に近くなかったのかなど、詳細についていかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

Cryo-tsc-05 (図2) は IgA 腎症、糖尿病が基礎疾患としてあり、また両腎 AML に対して塞栓術や腎部分切除術などがすでにされており、両腎に対する濃厚な治療歴がある方です。今回の凍結療法のターゲットとなった AML は 16.5mm で右腎中部背側の腎門部や腎盂からも離れた位置にあり、手技的にはやりやすい位置にありました。凍結療法時間に関しては 15 症例条件を統一して行ったため 15 分の凍結、5 分解凍、15 分再凍結で行っております。サイクル数も 2 で統一しております。最小マージンに関しては症例毎にばらつきがありますが本症例では 8mm と平均的なマージンで施行しており、AML の解剖学的な位置や手技的なものが腎機能に影響を及ぼしたとは考えにくいのではないかと考察しております。

図2 Cryo-tsc-05



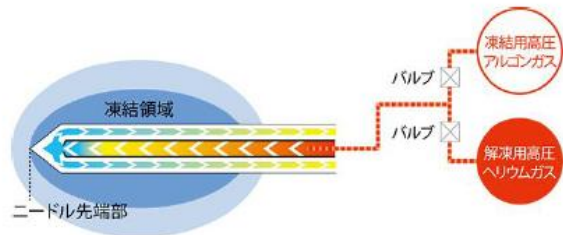
以上

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

技術の概要

凍結原理

高圧アルゴンガスを使用し、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部に低温を発生させ、気密を保ったニードル内に高圧アルゴンガスを流すことで凍結領域を作り出す。



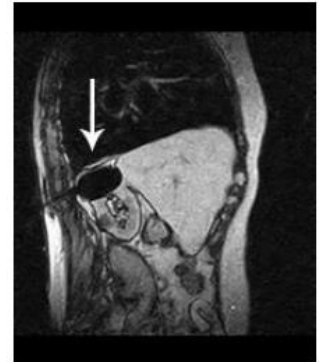
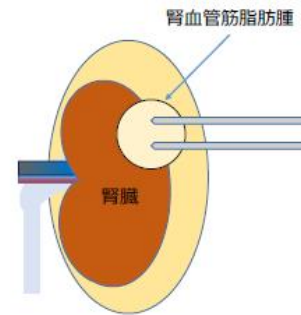
冷凍手術器CryoHit

小径腎悪性腫瘍に対し
薬事承認、保険収載



凍結治療

モニター用の画像診断装置で確認しながら腫瘍に直接ニードルを穿刺し、低温を発生して生体組織を凍結壊死させる。



試験の流れ

対象

- ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
- ・16歳以上
- ・標的AML 4 cm以下

同意

事前検査

登録

凍結前
7(±2)日

内服中止
m-TOR阻害剤内服中の方

血管造影
動脈塞栓

※必要に応じて実施

凍結前
1~5日

凍結療法

局所麻酔のもと、
CTガイド下にて実施
凍結 15分
自然解凍 5分
凍結 15分
マージン 最低5mm
(小径腎悪性腫瘍の手順に準じて実施)

評価
9ヶ月後