

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B105）

評価委員 主担当：山本

副担当：佐藤 副担当：飛田 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex: TSC）は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される。また、60～80%が腎病変を有し、血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma: AML）が両側多発性に発生する。結節性硬化症に伴う血管筋脂肪腫（TSC-AML）は10代で急激に頻度が増加し、増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加する。現状での標準治療は動脈塞栓術、外科手術、薬物療法（mTOR 阻害薬）があるが、再発・再増大しやすい、侵襲が高いなどの問題がある。また、mTOR 阻害薬の若年者の長期服用は成長や妊娠等において問題となるばかりでなく、医療経済的にも大きな影響を及ぼしている。 凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能で、さらに腎機能への影響が少ないと考えられる治療法であるが、現状では小径腎悪性腫瘍にのみ承認されている。増大傾向にある AML に対して早期の段階で凍結療法を行うことにより、AML 増大による腎機能低下や破裂のリスクの低下、末期腎不全に進行するまでの期間を延長させ、生存期間を延長できる可能性がある。また、mTOR 阻害薬の休薬や開始遅延による患者の負担軽減に加え、医療費の適正化が期待される。 本先進医療では、1 cm 以上、4 cm 以下の AML に対して、CT ガイド下にて局所麻酔のもと経皮的に凍結療法を施行し安全性および有効性を検討する。 ○主要評価項目：凍結療法が施行された AML の9ヶ月後の病勢コントロール率（Disease Control Rate: DCR） ○副次評価項目：凍結療法が施行された AML の9ヶ月後の奏効率（Overall Response Rate: ORR）、凍結療法後の安全性（特に血腫・発熱・穿刺に伴う痛み・膿瘍）、凍結療法前後の腎機能（血清クレアチニン・eGFR）の推移（登録時・術後1日目・3・6・9ヶ月後）、QOL（SF-36）の凍結療法施行前から施行3・9ヶ月後の変化量、凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の再開・同側腎の他病変への塞栓術・手術療法の有無

	○予定試験期間：（登録期間）～2021年8月、（観察期間）～2022年5月、（解析及び総括報告書作成期間）～2022年11月 ○目標症例数：15例
--	---

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。）	
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。） モニタリング手順書の提出がないなど体制面の不備について照会したところ、申請者は対応する準備が整っていることが確認されたので、全て適とした。	

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

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。）	
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。）	

【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。） 先進医療にかかる金銭は研究費で賄われ、被験者は保険適用部分の自己負担分を負担するが、一定の治療的効果が期待できるため、許容できるものとする。健康被害に対しては健康保険を用いての医療の給付（自己負担分は臨床研究保険でカバーされる）および医療手当（臨床研究保険でカバーされる）がなされることになっている。相談体制も適切と思われる。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

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。） 本試験の選択基準では、mTOR 阻害剤の投与の有無は不問にされている一方で、有効性の評価は mTOR 阻害剤投与中止後には高率に PD になることに基づいた評価・解析の計画がされています。本医療技術の将来的な位置づけや、対象となり得る患者層等を中心に照会をし、本試験成績の結果に応じたガイドラインの改定を検討すること、mTOR 阻害剤投与中止後あるいは mTOR 阻害剤未投与の場合であっても AML が増大しない割合が 10～20%であることが想定され、解析方法についても妥当と考える旨の回答が提出されています。 また、本試験では、登録症例が 3 例になった段階で、一時的に登録を中止した中間解析を実施し、治療後 3 ヶ月の時点での安全性と有効性の結果から、その後の登録の再開を判断する計画になっています。		
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。） 副次評価項目の解析に関する記載及びモニタリング手順書等の変更については、直後の CRB で申請され、先進医療部会へも変更申請されるとのことですので、いずれも適と考えます。		

【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	15 例	予定試験期間	登録期間：～2021 年 8 月、観察期間：～2022 年 5 月、解析及び総括報告書作成期間：～2022 年 11 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。） 申請された文書にいくつか不備や修正必要な箇所が見られたが、事前の照会の中で全て適切に対応されたため、適と判断する。			

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020 年 6 月 17 日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. TSC は全身性疾患で様々な臓器に様々な障害を起こしますが、他の症状などを含めて、本先進医療はどの程度の重症度の患者をターゲットにしたいのかを具体的に説明してください。

また、将来的に TSC-AML に対する治療法として本凍結療法とエベロリムスとの使い分けをどう考えているのかを説明してください。

【回答】

ご指摘の通り TSC は様々な臓器に様々な障害が起こり、重症度にも個人差があります。本試験では、AML 自体の大きさは凍結療法が対応可能な 4 cm 以下を対象としており、それより大きな AML や緊急処置が必要な活動性の出血をきたしているような AML については本先進医療における治療の対象とは考えておりません。また既に重度の腎機能障害があり、本試験を行っても腎機能低下を防ぐことができないと予想される患者は対象としないことを想定しています。本試験において腎以外の臓器の重症度は問いませんが、ターゲットとしては試験の内容を理解したうえで凍結療法施行中の安静を保持でき、副作用や QOL 調査に主体的に返答できる方を念頭に置いております。

エベロリムスとの使い分けに関してですが、将来的にはそれぞれの組み合わせによる治療を考えております。AML は増大することにより出血や腎機能悪化などの症状を引き起こす可能性が高くなりますので、例えば、両腎に多発し増大傾向がある患者にはエベロリムスを先行投与して全体的に縮小化させ、その中で腫瘍径の大きなもの（ただし 4 cm 以下）に凍結療法を行い、将来的な出血や腎機能悪化のリスクを減らした状態でエベロリムスの休薬を行うことを考慮します。逆に単発（もしくは 2、3 個など）の AML で増大傾向がある患者には、まずは腫瘍径の大きなもの（ただし 4 cm 以下）に凍結療法を行い、その後、新規 AML が多数出現した場合には エベロリムスの導入を考慮します。つまり、多数の AML にはエベロリムス、個々の AML（4 cm 以下）には凍結療法というようにそれぞれの利点を組み合わせて治療を行うことで、この疾患の最も多い死因である末期腎不全までの期間を遅らせることを考えております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020 年 6 月 19 日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会事項 1-1 の回答から、将来的なエベロリムスとの使い分けを想定し、本試験デザインを計画されたと思いますが、日本泌尿器科学会/結節性硬化症学会の「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）」では、EXIST-2 試験成績等から、長径 3cm 以上の無症状 AML には mTOR 阻害剤が第 1 選択薬として推奨されています（推奨グレード C1）。

本試験に mTOR 阻害剤未投与患者も含めて、評価することが適切であると考えた根拠について説明してください。

【回答】

ご指摘の通りガイドライン上は長径 3cm を超える場合やびまん性に AML が存在する場合には mTOR 阻害剤による治療が第 1 選択薬として推奨されております。しかし、癌治療にも用いられる mTOR 阻害剤には間質性肺炎を含む様々な副作用があり、また若い女性患者が多い TSC-AML においては、mTOR 阻害剤服用中は妊娠できないといった様々な問題もあります。従って実臨床においては mTOR 阻害剤による治療開始後の休薬のタイミングや、いつまで内服を続けるか等問題となることが多くあります。また、副作用を懸念して内服を望まない患者も多くみられ、侵襲が少なく繰り返し施行できる治療法の開発・臨床応用が喫緊の課題であります。

TSC-AML がある患者は大きく 4 グループに分けることができ、①mTOR 阻害剤投与中の患者（一時休薬中の患者も含む）、②mTOR 阻害剤の適応があるものの内服を望まない患者、③現在は mTOR 阻害薬の適応を満たさないものの経時的な増大傾向から将来的には適応となることが予想される患者、④増大傾向を認めない患者、が想定されます。本試験においては①～③の群を対象患者として想定しており、凍結療法を行うことにより AML の縮小もしくは増大抑制を図ることができれば、mTOR 阻害剤投与歴の有無に関わらずメリットがあると考えられますし、mTOR 阻害剤の休薬・投与開始時期の延長も期待できると考えております。以上のような観点から本試験に mTOR 阻害剤未投与患者も含めて、評価することが適切であると考えました。

凍結療法は 4cm 以下の腎細胞癌に対する治療として安全性・有効性は示されており、診療ガイドライン上は 3cm 以上で薬物療法の適応との記載はありますが、本疾患は両腎に多発

しやすいという特徴もあり、4cm 以下という比較的早い段階での治療介入が凍結療法の安全性・有効性の確保の点からも重要であると考えております。また本試験で凍結療法の安全性・有効性が示されれば、長径 3cm 以上の無症状 AML には mTOR 阻害剤が第 1 選択薬とする現行のガイドラインの改訂も行いたいと考えております。

2. mTOR 阻害剤未投与患者も含めても、mTOR 阻害剤投与中止 9～12 ヶ月後には高率に PD となることに基づいて設定されている 9M 後の DCR（主要評価項目）を帰無仮説が 50% である符合付き検定により解析することで、単群であっても DCR を証明する（12.2.1）ことが可能であるとした根拠について説明してください。

【回答】

帰無仮説の DCR=50%は臨床的な意義で設定したものではありません。臨床的には 80%あるいは 90%の設定が妥当と思われますが、例えば帰無仮説を DCR=80%と設定し、真の DCR を 90%と仮定すると 108 例が必要になります。本疾患は希少疾患であるため症例数の確保は非常に困難であり、108 例は現実的ではありません。そのため本研究期間内で実施可能な症例数として 15 例を設定し、15 例において統計的にみることができていることを検討しています。mTOR 阻害剤未投与患者を含めても、mTOR 阻害剤投与中止後に無処置のままとした場合、9 ヶ月後に増大しない割合は 10～20%程度ではないかと考えています（personal communication）。DCR=80%の設定は症例数の面から困難ですが、無処置で増大しない割合が 10～20%であることを鑑みると、DCR=50%の設定（目標症例数は 15 例となります）は許容範囲ではないかと考えています。

3. 14.5.1 主要評価項目及び 14.5.2 副次評価項目の統計解析方法の記載については、章を分けて記載しているので、それぞれの項目ごとに詳細に記載することが望ましいと思われます。

【回答】

次回プロトコルを改定する際に、以下のように変更します。

14.5.1. 主要評価項目（凍結療法施行後 9 ヶ月の DCR）

標的病変の効果判定は、観察期ごとに頻度分布で要約する。また DCR を観察期ごとに求める。9 ヶ月の DCR は帰無仮説 DCR=0.5 を符号検定で評価する。

14.5.2. 副次的評価項目（有効性）

（1）標的病変の ORR

観察期ごとに要約する。凍結療法施行後 9 ヶ月の ORR は、帰無仮説 ORR=0.5 を符号検定で

評価する。なお、標的病変の効果判定を実施するための縮小率については、データに正規性を仮定して各観察期で 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。

(2) 血清 Cr および eGFR

ベースラインからの変化量を観察期ごとに要約する。また変化量に正規性を仮定して各観察期の変化量の 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。

(3) QOL

合計得点を求め、ベースラインからの変化量を観察期ごとに要約する。また変化量に正規性を仮定して各観察期の 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。各機能（サブスケール）の合計得点についても同様に解析する。

(4) 追加治療の有無

追加治療実施率と 95%信頼区間を求める。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020 年 6 月 22 日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験機器の「禁忌・禁止」に、プロトロンビン時間<50%、血小板数<60000/mm³ (<50000 ではなく) の患者に使用しないこととあります。

1) これらを除外基準に含める必要についてご検討ください。

2) 手技の安全性の観点から、術前の評価項目にプロトロンビン時間と血小板数を含める必要性についてご検討ください。

【回答】

1) ご指摘ありがとうございます。プロトコール上は除外基準として血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者としておりましたが、試験機器の「禁忌・禁止」に準じて次回プロトコールを改定する際に、以下のように変更します。ただし、プロトロンビン時間に関しては、各試薬の感受性差や機種間による施設間差が大きく、値も活性値(%)や凝固時間(秒)のどちらか一方でしか算出しないことがあるため、今回の除外基準には入れておりません。

0.3.2. 除外基準、5.2. 除外基準 (研究計画書 P4、P14 変更)

前：3) 血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者

後：3) 血小板 $6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者

2) mTOR 阻害剤内服の患者においては、血小板減少の副作用も報告されていることから入院時にプロトロンビン時間と血小板数を再度計測し、血小板数が基準値を上回っていることを確認するため、次回プロトコールを改定の際に入院日検査に追加いたします。ただしプロトロンビン時間に関しては、上記理由により除外基準には入れず参考値と致します。

8.2.1. 周術期の評価項目 2)、8.4. スタディカレンダー (研究計画書 P20、P22 追記)

入院時の臨床検査：血小板、プロトロンビン時間

2. 研究計画書の 7.5.4. 許容されない併用療法・支持療法のうち、mTOR 阻害薬使用の場合のみ研究中止となるような記載が見られますが、mTOR 阻害薬以外の療法が実施された場合の症例の取り扱いについて説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。許容されない併用療法・支持療法は、全項目中止基準の、次回、研究計画書を改定する際に、以下のように追記します。

7.4.2. 個々の患者の研究の中止の基準（研究計画書 P18 追記）

2) 以下のいずれかの理由で個々の患者の研究が継続できない場合

- ① . . .
- ② . . .
- ③ 許容されない併用療法・支持療法を行った場合

3. 研究計画書の 13. 中央判定に、標的病変の画像評価は最終的に中央判定とする、と記載があります。主要および副次評価項目のうち画像判定関連の項目で、施設判定と中央判定のどちらの結果を使用するかを明示してください。

【回答】

画像判定について、施設判定と中央判定に相違がある場合は、中央判定を優先いたします。

4. 監査手順書は提出されていますが、モニタリング手順書が提出されていません。研究計画書の記載で十分と判断されていると推測しますが、モニタリング担当者の要件の記載がないように思われますので、なんらかの方法でご対応ください（記載がある場合は、その箇所をご説明頂ければ結構です）。

【回答】

モニタリング手順書ですが、現在、研究開始後 3 例における安全性のモニタリング手順について検討しており、8 月の認定臨床研究審査委員会への申請を予定しております。モニターについては、以下の要件にて記載しております。

2.3. モニターの要件（添付資料：モニタリング手順書 P1）

モニターは以下の要件を満たすものとする。

- (1) 臨床研究の倫理的原則、臨床研究法等の関連法規を理解し活用できる者
- (2) モニタリングに必要な科学的及び臨床的知識を有する者
- (3) 当該研究計画書、同意説明文書及びその他の研究関連書類、該当する各種手順書等を理解し、本手順書に従ってモニタリングを実施できる者
- (4) 患者のプライバシーの機密を保持できる者
- (5) 本研究の実施に関与しない者

評価者 構成員： 竹内 勤 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
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。 本技術の適応、複数ある治療法の中における位置付けなどについて検討する必要がある。 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： 薬物治療と比較して効率性が期待される先進的技術であるが、適応、治療法の中での位置付けなどを検討する必要がある、条件付きで適と判断した。

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫に対する凍結療法

令和2年7月1日

所属・氏名：九州大学病院・江藤 正俊

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 『急速に増大する AML に対して冷凍療法を実施し、その有効性と安全性を評価する』という先進医療技術ですが、この治療法を行って AML サイズが拡大しないこと (DCR:Stable Disease あるいは縮小、消失) を有効性の評価としています。

その DCR は50%と設定することが妥当であるとの議論がありました。80%とすると症例設定の上で困難が伴うため 50%という回答であったかと思えます。また、personal communicationとして薬物治療なしでは増大しない割合は10-20%という回答がありました。しかし、添付資料として挙げられていたメタ解析によりますと4cm以上のAMLでもコントロール群の無治療経過観察で3-20%が増大（すなわち80-97%が増大しない）であること、増大群は、AMLサイズによって異なり、4cm以上では0.92cm/年であるところ、4cm以下では0.1cm/年と増大率が著しく低下すること、が示されております(European urology oncology 2019の3.4.4)。外科治療や塞栓術、冷凍療法以外のアブレーションは、したがってAML4cm以上を適応としている、との記載があります。このようなエビデンスがあるなか、この治療法をこの適応(1cm以上4cm以下)で行って、このメタ解析論文の経過観察群の成績と比べた場合、『果たして有効であると言えるかどうか』という疑問がありますが、この点について見解を説明してください。

【回答】

まず対象と致しましては4cm以下のTSC-AMLを考えておりますが、『急速に増大する』といった規定は致しておりません。それからご指摘になられたEuropean urology oncology 2019のメタ解析ですが、この論文のタイトルにもございますように、散発性の腎AMLを集めた論文ですので、TSCによるAMLとは全く異なった患者群を対象としております。散発性の腎AMLはTSCによるAMLとは明らかに異なった経過を辿り、増大しないものもかなりあります。従ってご提示になられた増大速度等や、外科治療の適応等は、本研究で扱うTSCに伴うAMLのものとは全く異なります。TSCに伴うAMLでは研究計画書の図3(P9 2.1.3.)にございますように、エベロリムスを休薬すると多くのAMLが再増大します。図3では再増大の割合が明確に提示されておりましたので、我々の自験例と合わせてpersonal communicationとして、薬物治療なしでは増大しない割合は10-20%と回答致しました。希少疾患であるTSCによるAMLに対する治療成績に関するまとまった報告がないため、比較的症例の多い散発性の腎AMLに対

する塞栓術、凍結療法、ラジオ波療法の報告を掲載している European urology oncology 2019 を参考までに引用致した次第です。ご高配賜れば幸いです。

2. また、CDR が仮に 50%以上達成されたとしても、このサイズの AML を適応とした治療法として良いかどうか議論が起こるのではないかと考えました。薬物療法は 3cm 以上ですので、1-3cm がこの冷凍療法のための適応になります。

この経緯は 6 月 19 日の事前紹介事項の 2 にも質疑応答があります。回答者は、この適応で増大しない割合は 10-20%（増大する割合 80-90%）としており、明らかにメタ解析論文と逆転した数字になっておりますが、どのように考えますでしょうか。

【回答】

本試験では薬物療法の有無にかかわらず、1~4 cm の TSC に伴う AML を対象と考えております。エベロリムスの内服をしていない（望まないも含む）患者においては 1~4 cm の TSC に伴う AML であればすべてエントリー可能と考えます。分子標的薬であるエベロリムスは標準治療ではありますが、副作用を懸念して内服を希望されない患者も本試験の対象と致します。一方、エベロリムスを内服中の患者の場合、エベロリムスの内服により 4 cm 以下に縮小すればエントリー可能となります。従って縮小率にもよりますが、エベロリムスの内服前のサイズが 6 cm 程度であっても、4 cm 以下になれば入ることができます。このように考えると本治療の適応になる患者は希少疾患ではありますが、かなりの患者が対象であると考えます。このサイズの AML を適応とした治療法として良いかどうか議論が起こるのではないかとのご指摘ですが、上述したようにエベロリムス内服の場合、若年女性に多い本疾患では副作用や妊娠できないといった多くの問題があります。外科治療についても複数回行うことは困難であります。塞栓術も再発が多いといった問題があります。その点凍結療法は局所麻酔で行える低侵襲治療であり、何度でも行えるので、遺伝的に次々に新たな AML が発症する本疾患においては有用な治療になると確信致しております。

後半部に関しては最初のご質問の際にお答え致しましたように、このメタ解析の対象患者が根本的に異なっておりますので、私たちがお答えした、TSC-AML の患者の増大しない割合は 10-20%（増大する割合 80-90%）が正しいと考えております。

以上

先進医療の内容 （概要）

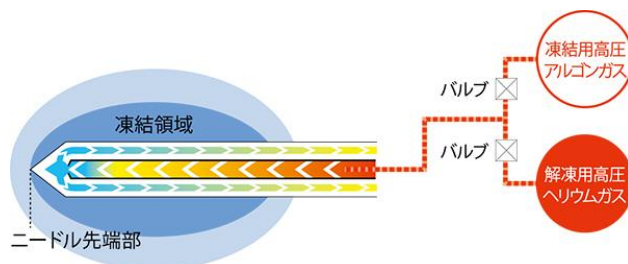
先進医療の名称：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
適応症：結節性硬化症に伴う 4cm 以下の腎血管筋脂肪腫
内容： （先進性） 結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex：TSC）は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される。また、60～80%が腎病変を有し、血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma：AML）が両側多発性に発生する。TSC-AML は 10 代で急激に頻度が増加し、増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加する。現状での標準治療は動脈塞栓術（第一選択）、外科手術、薬物療法（mTOR 阻害薬）であるが、再発・再増大しやすい、侵襲が高いなどの問題があり、「AML の増大の抑制、AML の破裂の予防、腎機能の保持」の 3 つを完全に満たす治療効果は得られていない。また、mTOR 阻害薬の若年者の長期服用は成長や妊娠等において問題となるばかりでなく、高価な治療薬は医療経済的にも大きな影響を及ぼしている。本疾患は AML が多発・増大するという特異性を有しているが、現状では繰り返し施行可能な局所療法はない。凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能で、さらに腎機能への影響が少ないと考えられる治療法であり、現状では小径腎悪性腫瘍にのみ承認されている。小径腎悪性腫瘍に対する実臨床でその安全性が広く証明されており、同様に腎に多発する TSC-AML に対しての凍結療法の有用性を証明できれば、低侵襲で繰り返し施行可能な局所療法として治療の選択肢の拡大が期待される。 （概要） 1cm 以上、4cm 以下の AML に対して、CT ガイド下にて局所麻酔のもと経皮的に凍結療法を施行する。プロトコールは、凍結 15 分間、自然解凍 5 分間、凍結 15 分間とする。マージンは最低 5mm とする。各々 15 分間の凍結中もしくは直後に CT を撮像し、低吸収域として描出される Ice ball にて凍結範囲の確認を行う。mTOR 阻害薬内服中の患者は、薬剤による TSC-AML への影響を除外するため、凍結療法 7 日前から効果判定までの期間休薬する。なお、小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法では出血予防などの目的で凍結療法前に血管塞栓術が行われる場合があるが、この処置による腫瘍縮小効果はないと考えられるため、術者の判断による施行については制限しない。凍結療法 3 ヶ月後、9 ヶ月後に画像検査を行い病勢コントロール率にて有効性を確認し、凍結療法 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後に外来にて臨床検査等で安全性を確認する。 （効果） 増大傾向にある AML に対して早期の段階で凍結療法を行うことにより、AML 増大による腎機能低下や破裂のリスクの低下、末期腎不全に進行するまでの期間を延長させ、生存期間を延長できる可能性がある。また、TSC-AML の治療の選択肢のひとつとして凍結療法の有効性が示されれば、mTOR 阻害薬の休薬や開始遅延による患者の負担軽減に加え、医療費の適正化が期待される。 （先進医療にかかる費用） 先進医療にかかる費用 661,000 円は AMED からの研究費用（負担軽減費）によって支払われるため、患者負担は保険外併用療養費分に係る一部負担金 177,885 円である。

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。



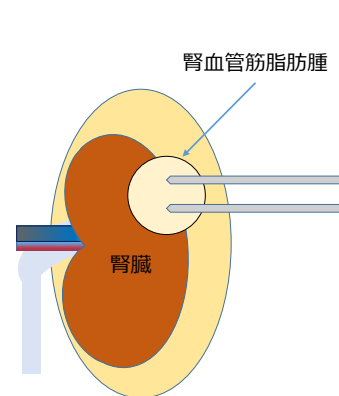
冷凍手術器CryoHit

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

mTOR 阻害剤内服中の方
内服中止

凍結15
7(±2)日

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

薬事承認申請までのロードマップ

試験技術：汎用冷凍手術ユニット（製品名：冷凍手術器（CryoHit））

先進医療での適応疾患：結節性硬化症(TSC)に伴う腎血管筋脂肪腫(AML)

先進医療

- ・試験名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法の安全性と有効性の検討
- ・試験デザイン：多施設非盲検単群試験
- ・期間：登録期間1年、総研究期間2.5年
- ・被験者数：15例
- ・主要評価項目：標的AMLのDisease Control Rate
- ・副次評価項目：安全性、腎機能、QOL、追加治療の有無

ニーズ検討会

IVR学会
より要望

（必要に応じて）
治験（医師・企業）

公知申請検討

先行研究なし

当該先進医療における

適格基準：TSCに伴うAMLの長径が4cm以下

除外基準：mTOR阻害薬を休薬できない、凍結療法施行時に安静が保てない

予想される有害事象：出血、腎機能低下、疼痛

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）

【別添 1】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・九州大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・京都府立医科大学附属病院
- ・岡山大学病院
- ・東京慈恵医科大学附属病院

【別添２】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

結節性硬化症(TSC)に伴う腎血管筋脂肪腫(AML)

効能・効果：

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫における腫瘍の増大抑制

**【別添 3】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の被験者の
適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

<選択基準>

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者
- 2) 登録時の TSC clinical consensus Guideline for Diagnosis 2012 にて結節性硬化症の確定診断が得られている患者
- 3) mTOR 阻害薬内服の有無に関わらず、治療対象として、腹部造影 CT の横断像にて独立した腫瘍病変の長径が 1cm 以上、4cm 以下の AML を有する患者
- 4) 以下のいずれかの対象より文書で同意が得られていること
 - ・患者本人のみ（患者が 20 歳以上で説明を十分に理解できる場合）
 - ・患者本人および代諾者（親権者、後見人など）（患者が 20 歳未満で説明を十分に理解できる場合）
 - ・代諾者のみ（患者が研究実施に関する判断能力を欠くと判断される場合）

<除外基準>

- 1) mTOR 阻害薬を休薬できない患者
- 2) 凍結療法施行時に安静が保てない患者
- 3) 血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者（登録前 28 日）
- 4) 造影剤や塞栓物質に対して重篤なアレルギーの既往がある患者
- 5) 全身的治療を要する感染症を有する患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している患者
- 7) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内のいずれかに該当する女性
- 8) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- 9) コントロール不良の高血圧症を合併している患者
- 10) その他、研究担当医師が不適当と判断した患者

【別添 4】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7－1．有効性及び安全性の評価

主要評価項目：病勢コントロール率

凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の病勢コントロール率(Disease Control Rate、DCR)

定義：DCR は CR、PR、SD のいずれかである被験者の割合により算出する。

副次評価項目：凍結療法が施行された AML の ORR (Overall Response Rate)

凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の ORR。CR、PR のいずれかである患者の割合により算出する。

副次評価項目：安全性

凍結療法後の安全性（特に血腫、発熱、穿刺に伴う痛み、膿瘍）

副次評価項目：腎機能

凍結療法前後の腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の推移（登録時、術後 1 日目、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後）

副次評価項目：QOL

QOL（SF-36）の凍結療法施行前から施行 3 ヶ月後、9 ヶ月後の変化量

副次評価項目：追加療法の有無

凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の開始、同側腎の他病変への塞栓術・手術療法の有無

【別添 5】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7－2. 予定の試験期間及び症例数

研究期間：2020 年 9 月 1 日～2022 年 11 月 30 日（解析までの期間を含む）

- ・ 登録期間：2020 年 9 月 1 日※～2021 年 8 月 31 日（1 年間）

※ただし、実際の患者登録の開始は、jRCT 公開後からとなる。

- ・ 観察期間：2021 年 9 月 1 日～2022 年 5 月 31 日（最終症例登録日より 9 ヶ月）
- ・ 解析及び総括報告書作成期間：～2022 年 11 月 30 日（観察期間終了後 6 ヶ月）

予定症例数：目標症例数 15 例

既に実績のある症例数：なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

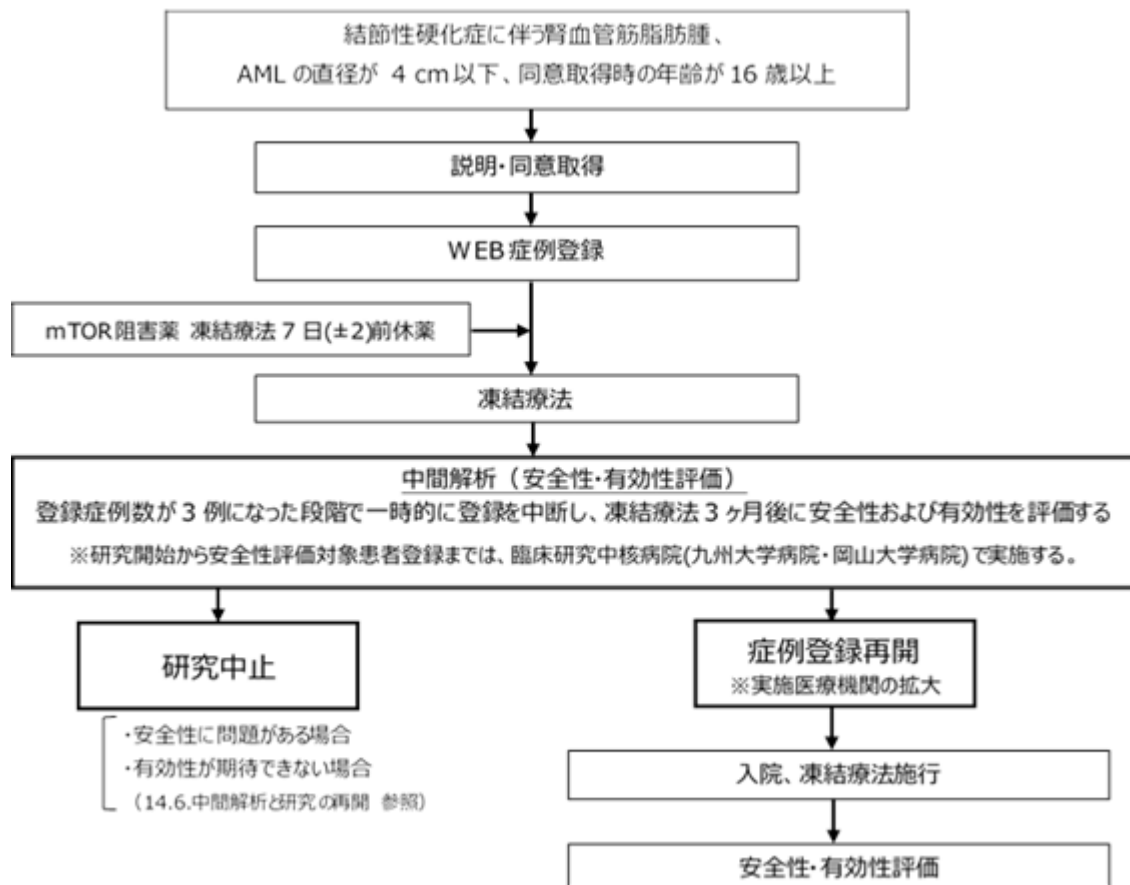
本疾患は希少疾患であるため症例数の確保は非常に困難である。本研究の協力施設は結節性硬化症に対する集学的治療を積極的に行う施設であり比較的多くの患者が来院されているが、事前調査にて各施設ともに年 3 例ほど凍結療法の適応患者が見込めるとのことから、5 施設分の合計 15 例での検討方針とした。

主要評価項目である DCR は、帰無仮説 $DCR=0.5$ を有意水準 5%の符号検定で評価する。15 例中 12 例以上が病勢をコントロールできた場合、統計的に有意となる。DCR の真値を 80%、85%、90%とすると、15 例中 12 例以上の症例で AML が SD 以上と判定される確率はそれぞれ 64.8%、82.3%、94.4%となる。以上より真の DCR が 85%以上あれば 15 例で検出力は 80%以上となる。

**【別添 6】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の治療計画
(申請書類より抜粋)**

6. 治療計画

結節性硬化症の確定診断を受けた患者で、mTOR 阻害剤服用の有無を問わず治療対象として、腹部造影 CT にて独立した腫瘍病変の長径 1cm 以上、4cm 以下の AML を有する患者に対して、同意取得後に患者を登録し、凍結療法を施行する。なお、小径腎癌に対する凍結療法の前に、出血予防などの目的で行われる血管塞栓術については、術者が必要と判断した場合に実施する。また、凍結療法は小径腎癌に対する凍結療法と同様の手技（凍結 15 分間、自然解凍 5 分間、凍結 15 分間とし、マージンは最低 5mm とる）で行う。また、エベロリムスによる影響を除外するため、内服中の患者は治療前 7 日前から効果判定までの期間は休薬とする。



**【別添 7】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の先進医療
を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書
類より抜粋）**

先進医療名及び適応症：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法 (適応症：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要 (泌尿器科又は放射線科) ・ 不要
資格	☐ 要 (日本泌尿器科学会又は日本専門医機構認定泌尿器科専門医、又は日本医学放射線学会認定放射線科専門医) ・ 不要
当該診療科の経験年数	☐ 要 (10) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ ☐ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要 (泌尿器科又は放射線科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要 ・ 不要 具体的内容：小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の経験を 3 年以上有する常勤の泌尿器科専門医もしくは放射線科専門医 1 名
他診療科の医師数 注 2)	要 ・ ☐ 不要
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要 (診療放射線技師) ・ 不要
病床数	☐ 要 (250 床以上) ・ 不要
看護配置	☐ 要 (10 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	☐ 要 (医師 2 名以上) ・ 不要
緊急手術の実施体制	☐ 要 ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	☐ 要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要 ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：臨床研究法のため対象外 (再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)
医療安全管理委員会の設置	☐ 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) ・ ☐ 不要
その他	小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の経験が 5 症例以上あること
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ ☐ 不要

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。