

令和5年2月13日

「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。）（告示旧42）」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

九州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

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。）
適応症等： 腎血管筋脂肪腫（結節性硬化症によるものに限る。）
医療技術の概要： 結節性硬化症(TSC：Tuberous 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。 ○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） ○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（血清クレアチニン、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 ○目標症例数：15例（登録症例数：15例） ○試験期間：2020年10月～2022年6月 臨床研究登録ID：jRCTs072200039
医療技術の試験結果： [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。クレアチニ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の変化量の中央値は-9.5 mL/min/1.73m ² 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。

[安全性の評価結果]

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Grade 2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。

[総括]

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。

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。

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2月9日（木）16:00～
（第145回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

九州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、総評として概要は以下のとおりであった。

○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以上の腫瘤の場合あるいは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。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。

○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

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。

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 145 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 145 回先進医療技術審査部会 資料 2 - 3 参照