

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。

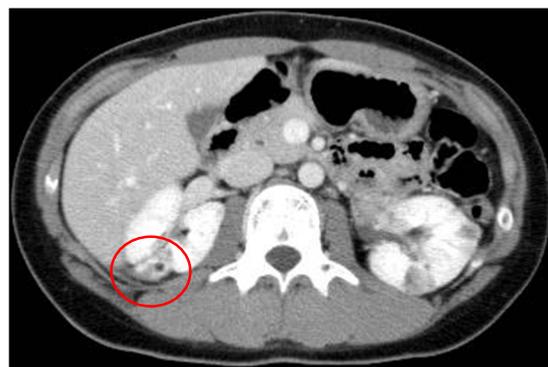
中心が脂肪成分で置換されている AML (Cryo-tsc-14、図 1) においては、脂肪成分は著名に縮小しているものの周囲の造影効果を認める部分が多く残存していたため最終判断としては PR (27.5mm→17.3mm) となりました。mTOR 阻害剤中

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