

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
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。 追記:【かなり普及すると予想される。】
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。 ☐ 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:

「先行研究として実施された旧高度医療との関係」
に関する御判断について

平成 25 年 7 月 10 日
五十嵐 隆

先進医療技術審査部会の猿田享男座長より、「先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理」を拝受しました。今回、先行研究が終了していない状況で有りながら先行研究の評価を行った上で先進医療Bとして適当と判断した理由が述べられており、先進医療会議の構成員として理解いたしました。

しかしながら、今回のケースは特殊なケースであるため承認いたしますが、今後先行研究が終了していない状態で先行研究の評価を行い先進医療として適当か否かの判断を行うことには慎重であるべきと考えます。

以上

「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法（整理番号002）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立がん研究センター中央病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、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

先進医療の名称：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
適応症：早期乳がん
内容： （先進性） 胸部悪性腫瘍（乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）は電極針を経皮的に刺入して、腫瘍を熱凝固させる治療法である。細い電極針を経皮的に腫瘍に刺入することのみであること、多くの場合 10 分以内に治療が終了するなど低侵襲である。当院を調整機関として実施した多施設共同試験でも標準治療である乳房温存手術に劣らない成績であった。早期乳がんに対する標準的治療は乳房温存手術と放射線治療とされているが、傷の大きさや乳房の変形など患者に苦痛を残すことも少なくない。RFA は手術と比較して短時間、低侵襲で終了することや、乳房に数 mm の傷しか残さない、乳房の変形が少なく同等の有効性を持って治療可能である点で、先進的であるといえる。 （概要） 全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。 RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。 （効果） 治療手技はほぼ全例で治療完遂可能である。治療後は合併症および全身麻酔から十分に覚醒していれば数時間後から離床可能で、通常 2 日後で退院可能となる。早期乳がんでは Khatrri らの米国での研究において RFA 施行 14 例中 13 例で腫瘍完全壊死が得られ、合併症としては皮膚熱傷が 2 例と報告されている。われわれが早期乳がん(超音波検査と MRI 検査にて 2 cm 以下、限局型)、33 例に実施した多施設共同試験においても 85% の症例で腫瘍完全壊死が確認され、重篤な有害事象は認めなかった。 （先進医療に係る費用） 171,409 円

申請医療機関	国立がん研究センター中央病院
協力医療機関	・群馬県立がんセンター ・岡山大学病院 ・広島市立広島市民病院 ・独立行政法人国立病院機構四国がんセンター ・千葉県がんセンター ・独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター ・独立行政法人国立がん研究センター東病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成24年12月18日(水) 16:30～17:50
(第2回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立がん研究センター中央病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、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)

(別紙1) 第2回先進医療技術審査部会資料3-7 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B002に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立がん研究センター中央病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 002）

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。 RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。） 実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

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。） 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 患者相談の対応は整備されている。		
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：竹内

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。）		
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。）		

【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	登録期間 3 年 観察期間 5 年	予定試験期間	3 7 2 例
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
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。） 本研究の観察期間は5年と長期にわたること、本試験は参考にした海外の大規模臨床試験の対象患者と相違していることから、漫然と患者登録を行うのではなく、有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについてを絶えず念頭におきながら実施していただきたい。			

先進医療B002 に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

平成25年1月22日

国立がん研究センター中央病院 木下 貴之

- | |
|--|
| 1. 有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについて絶えず念頭におきながら実施すること。 |
|--|

ありがとうございます。ご指示および先進医療の留意事項に従い、試験を遂行いたします。

先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

評価主担当 竹内 正弘

副担当 山口 俊晴

平成 24 年 12 月 18 日に開催された第 2 回先進医療技術審査部会において、「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法（申請医療機関：独立行政法人国立がん研究センター中央病院）」（以下「先進医療 B」という。）の技術を審議した結果については、先進医療技術審査部会の開催時点では、旧高度医療として実施している本技術の先行研究（大臣告示 007）（以下「先行研究」という。）が終了していませんでしたが、下記のような考え方により、「適」としています。

- ① 先行研究は、早期乳がんに対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性を検証するために、同患者を対象に主要評価項目を手術 1 年後の有害事象発現頻度とした非無作為化単群試験です。予定組み込み症例は 40 例でした。
- ② 先行研究は、先進医療 B を審議した平成 24 年 12 月 18 日の時点で、すでに全例の登録（手術）が終了し、かつ 3 ヶ月の時点での評価が終了しておりました。結果、40 例中に 36 例 は完全焼灼が確認されていました。一方、4 例において腫瘍細胞の遺残が疑われ、乳房部分切除が行われました。36 例については局所および遠隔再発を認めず、整容性については全例で良好との結果で主要評価項目の有害事象は認めないと判断しました。
- ③ 先行研究の主要評価項目は手術に関連した安全性評価であり、手術 3 ヶ月後以降にその頻度が増加する可能性は理論上、極めて希有と考えられるため、手術 3 ヶ月後の時点で有害事象を認めないことをもって 1 年後の安全性評価の代替評価が可能と判断しました。すでに公表されている論文結果と比較しても、遜色ない結果であり、手術 3 ヶ月後時点での結果を代替評価としても適切であると判断いたしました。
- ④ なお、先行研究の試験が終了した後の 2013 年 5 月に、主要評価項目である手術 1 年後における有害事象について報告を受け、3 ヶ月の時点の安全性評価結果と変わらないことを確認しております。

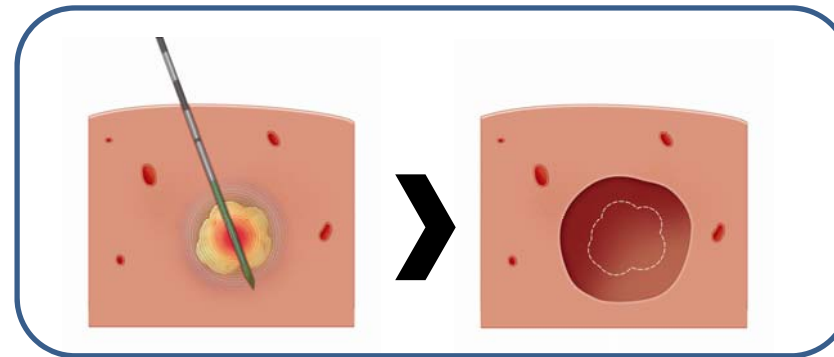
以上より、先行研究が終了していない状態ではありながら、先行研究の評価を行った上で、先進医療 B の技術を「適」と判断したことは妥当であると考えます。

医療技術の概要図

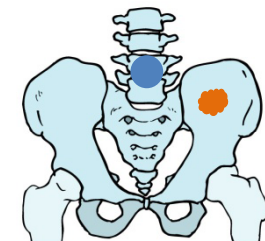
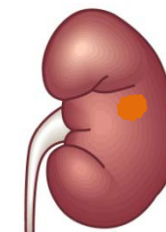
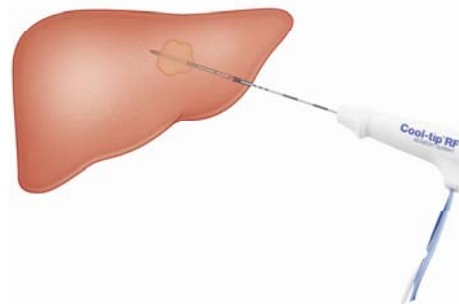
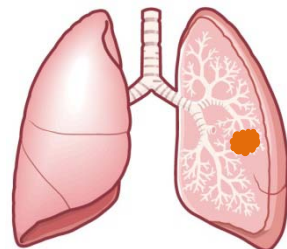
Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

特徴

皮膚表面から肝がん等の患部に電極を刺入し、ラジオ波帯の高周波電流により腫瘍組織を焼灼凝固する。

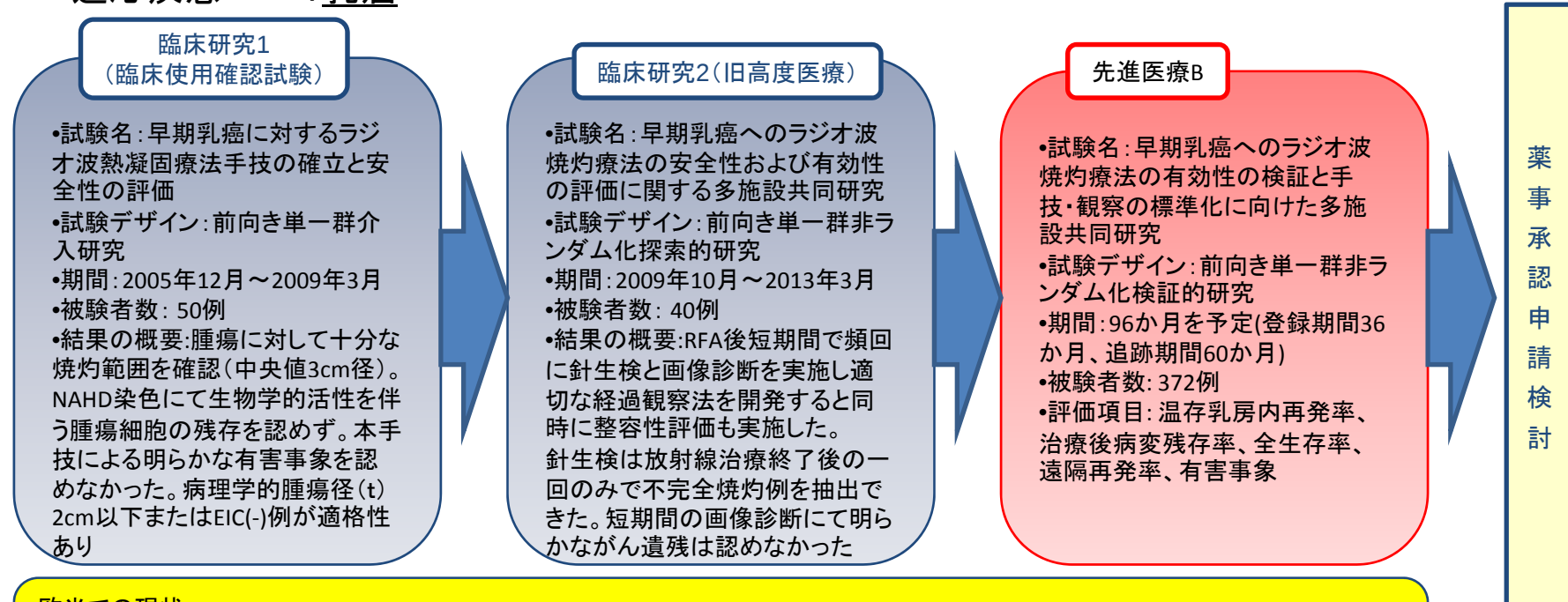


現在、承認・保険収載されている肝臓がんの他に、これまでに先進医療として乳がん、肺がん、腎臓がん、良性骨腫瘍、転移性骨腫瘍に対して使用されている。



薬事承認までのロードマップ

試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム
適応疾患 : 乳癌



欧米での現状

薬事承認: 米国 無、欧州 無
ガイドライン記載: 無
進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における

選択基準: 浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-80歳、放射線治療耐術可能、腋窩リンパ節転移がない等
除外基準: 悪性腫瘍(乳癌以外)またはその既往を有する、広範囲の乳管内病変や多発病変、広範な石灰化、同時両側乳癌 等
予想される有害事象: 皮膚・大胸筋熱傷、止血困難な出血、病変部血腫、局所感染、制御不能の疼痛、乳頭・乳輪の変形 等

申請に至らなければ

新しい試験デザインの**先進医療**
または治験の追加を検討

【別添 1】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」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

被験者の適格基準は以下の通りである

- ・針生検で組織学的に浸潤性乳管癌または非浸潤性乳管癌であることが証明されていること。
- ・腫瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径 1.5cm 以下の単発限局性病変であること。
- ・年齢が 20－79 歳の女性である。（患者の高齢化に伴い 65 歳以上の乳がん患者に対してもより低侵襲な本手技の標準化は重要であり、これらの患者に対しても整容性が重要だと考えるため）
- ・正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の施行に耐えうること。
- ・脳梗塞、心筋梗塞、血栓塞栓症等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。
- ・触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いがないこと。
- ・患者本人から文書にて同意を得られていること。

ただし、以下の除外基準に該当する症例は RFA の対象としない

- ・乳癌を除く悪性腫瘍またはその既往を有する症例。ただし、以下の場合を除く。

根治目的の治療を受け、かつ登録前 5 年以上にわたって再発が確認されておらず、かつ今後も再発の危険度が低いと担当医が判断した症例。

- ・妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。
- ・心臓ペースメーカーまたは植込み型除細動器を留置している症例。
- ・局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。
- ・人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、RFA が適切でない症例。
- ・抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される症例。
- ・画像上広範囲の乳管内病変の存在や多発病変の存在が疑われる症例
- ・マンモグラフィ（MMG）で広範な石灰化を認める症例。
- ・同時両側乳癌の症例。
- ・温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌症例。
- ・他臓器転移を認める症例。
- ・担当医が本研究の対象として不適当と判断した症例。

被験者の選定方法：上記の適格基準に該当し、除外基準に該当しない患者に対し、担当医が口頭、ならびに各施設の倫理審査委員会の承認を受けた説明文書を用いて十分に説明を行い、文書にて同意が得られた患者に対してのみ RFA を実施する。

【別添２】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」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

有効性、安全性を科学的に評価するため、以下を主要評価項目ならびに副次的評価項目に設定し、RFAを施行する。

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：5年温存乳房内無再発生存割合

副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）：治療後病変残存割合、全生存期間、遠隔無再発生存期間、有害事象

RFAの対象となる症例に対する、現時点での標準治療は乳房部分切除術である。RFAは乳房に対する局所治療であることから、RFAの長期的な有効性を評価する指標として、5年温存乳房内無再発生存割合を主要評価項目に設定した。このほか、試験治療では、RFAとそれに続く放射線治療が終了して3か月が経過した時点で、すべての症例に対し、画像検査と針生検を施行し、針生検で治療効果を認めない腫瘍細胞の残存が認められた割合が治療後病変残存割合である。有害事象については、術中・術直後、術後1週間、放射線終了3か月後（術後約6か月時点に相当）、術後12か月と、以後6か月ごとに術後5年まで、定期的に担当医が診察し、CRFにて有害事象の有無と程度に関する報告を義務付けている。ただし、登録終了後1年目に厚生労働省医政局 研究開発課に早期乳がん RFA の安全性と有効性に関する報告を行うこととする。

【別添 3】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」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

予定試験期間：症例登録期間 3 年、登録終了後経過観察期間 5 年、計 8 年間
ただし、登録終了後 1 年の時点でデータを集積し先進医療報告書を作成する。

予定症例数：372 例

うち、既に実績のある症例数：今回の臨床試験では 0 例

有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	左乳癌	(自)2010 年 6 月 1 日 (至)2010 年 6 月 4 日	治癒	画像診断にて 8mm の針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下に RFA 施行。経過順調、再発なし
年齢 39 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2	左乳癌	(自)2010 年 7 月 13 日 (至)2010 年 7 月 16 日	治癒	画像診断にて 7mm の針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下に RFA 施行。経過順調、再発なし
年齢 59 歳 性別 男・ 女				
整理番号 3	右乳癌	(自)2011 年 5 月 18 日 (至)2010 年 5 月 21 日	治癒	画像診断にて 7mm の針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下に RFA 施行。経過順調、再発なし
年齢 56 歳 性別 男・ 女				

他 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	右乳癌	(自) 2011 年 9 月 7 日 (至) 2011 年 9 月 10 日	治癒	画像診断にて 7mm の針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下に RFA 施行。経過良好であったが 3 ヶ月後の針生検にて非浸潤癌の遺残認め追加切除をした。その後再発なし。
年齢 45 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

- ・症例数設定根拠

本研究の主要評価項目は 5 年温存乳房内無再発生存割合である。乳房温存術後の乳房内再発割合につ

いて、大規模臨床試験である NSABP-B06 試験では断端陰性かつ術後放射線照射が行われた乳房部分切除症例の術後 5 年間の温存乳房内再発割合を 5.7%と報告している (Fisher B et al)。

一方、2012 年の American Society of Clinical Oncology Meeting (ASCO annual meeting) で位藤らは、2 cm 以下の乳がん 425 例に対して RFA を行い、観察期間約 4 年で 3% の局所再発が認められたと報告した。観察期間が 4 年と短いことや患者選択における selection bias がかかっている可能性を考慮する必要があるが、それを踏まえても 2cm 未満の腫瘍に対する RFA の温存乳房内再発割合は標準治療とほぼ同等と推測される。

以上から、本試験では、症例を 1.5 cm 以下と限定しているものの、非切除の RFA の温存乳房内再発例を多く見積もって、NSABP-B06 と比較し 1 割程度再発例が増加すると推定すると、5 年間における温存乳房内再発割合は 6.3%と予測される。これをもとに、安全性に問題ないと判断する期待 5 年温存乳房内無再発生存割合を 93.7%とする。一方、臨床的に許容できない 5 年温存乳房内再発生存割合の閾値を 90%とし、有意水準片側 5% (α エラー両側 0.1)、検出力 80% (β エラー 0.2) とすると、必要な症例数は 334 例となる。10% 程度の脱落例が出現することを加味して、登録予定症例を 372 例と設定した。

・観察期間設定根拠

症例登録期間は 3 年を予定している。本研究では、腫瘍径 1.5cm までを対象としているので、参加施設における腫瘍径 1.5 cm 以下の症例数を考慮して、予定症例数 372 例の登録に要する期間を 3 年と設定した。一方、観察期間は 5 年を予定している。乳房内再発は術後非常に長期に亘り確認されているが、年次ごとの再発割合は時間とともに下がり、その多くは 5 年以内に発生することが知られている。また、放射線照射施行例の中で、手術時に断端陰性であった群と断端陽性であった群を比較した報告 (Leong C et al) によると、5 年間の観察で温存乳房内再発の発生割合に両群間で有意差を認めている。以上から、ラジオ波熱焼灼術が局所再発率の点で標準手術より明らかに劣っているのであれば、5 年の観察期間で十分に判断できると考えられる。これが観察期間を 5 年と設定した理由である。

【別添 4】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

RFA は入院のうえ、全身麻酔下にて手術室で行う。RFA の機材は国内にて薬事承認されている医療機器を使用する。焼灼効果の検証を統一する為に原則として単針構造の COVIDIEN 社製クールチップ RF シングルニードルを選択する。RFA のニードルの穿刺に当たっては、穿刺部位のずれによる治療効果の低下を避け、気胸の合併症を予防するため、必ず超音波ガイド下で行う。穿刺後、熱傷予防のため、必要により 5%糖液を皮下あるいは大胸筋と乳腺の間に注入する。この後、焼灼を開始する。RFA の出力は決められた基準に従って徐々に上げてゆき、一定値以上、抵抗値が上昇したら出力を中断し、焼灼部位の温度を測定する。焼灼温度が 70 度以下の場合は、再度焼灼を行う。超音波検査にて焼灼のために腫瘍の陰影が判然としなくなったことを確認して、ニードルを抜去し、治療を終了する。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。焼灼中から終了後も氷嚢により皮膚を冷却し、皮膚熱傷の予防に努める。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。