

患者申出療養評価会議からの指摘事項に対する回答 1

患者申出療養技術名：

早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究

平成 31 年 2 月 25 日

国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下 貴之

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 患者説明文書について

早期乳癌患者の治療選択において、標準治療として乳房温存手術等が存在するなかで、未だ有効性・安全性が確立していない本技術に決して誘導することがないよう、患者説明文書 P2 の「大幅な QOL (Quality of Life: 生活の質) の改善が期待されます」や「患者に著しい不利益を与える懸念は小さいと考えています」といった記載内容を客観的・中立的なものになるよう見直しを行ってください。そのうえで、本技術を選択した場合のリスクについて（特に再発に関して）、患者に十分な情報提供を行うよう努めてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

患者説明文書 P2 の「大幅な QOL (Quality of Life: 生活の質) の改善が期待されます」についてですが、「患者さんの QOL (Quality of Life: 生活の質) が改善されることを期待できます。」と、本技術への誘導がないような表現へ内容を改訂いたしました。

また、「現時点では RAFAELO 試験の結果が出ていないため、RFA の有効性、安全性、整容性に明確な結論は出ていませんが、治療法の特徴から無効な治療ではなく慎重な観察のもと患者申出療養として実施したとしても患者に著しい不利益を与える懸念は小さいと考えています。そのため、この臨床研究によって、RFA の有効性、安全性、整容性のデータをさらに収集し、RAFAELO 試験の結果とあわせて RFA が本当に良い治療なのかどうか評価することを目指しています。」を、「現時点では RAFAELO 試験の最終的な解析結果が出ていないため、RFA の有効性、安全性、整容性に明確な結論は出ておりません。従って、本技術を選択した場合、合併症や不完全な焼灼に伴う乳房内再発を招く可能性があります。先行する RAFAELO 試験において、今のところこれらに関する重大な問題は発生しておりません。この患者申出療養では、RFA の安全性のデータをさらに収集し、

RAFAELO 試験の結果とあわせて RFA が本当に良い治療なのかどうか評価することを目指しています。」と本技術への誘導がないような表現へ内容を改訂し、本技術を選択した場合のリスクについて（特に再発に関して）も追記いたしました。

2. 定期報告について

jRCT公開日から起算して研究開始から6か月間は3か月ごと、その後は6か月ごとに、登録症例数に加えて、プロトコル治療が終了した症例の実績や、プロトコル治療終了後、経過観察中に生じた有害事象やイベントについて、厚生労働省保険局医療課に報告してください。それらの報告内容について、患者申出療養評価会議で確認したうえ、本患者申出療養の継続の可否について審議を行う予定ですが、場合によっては、より頻繁な実績報告が必要となる可能性があることをご了承ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。実施計画書 P. 30 11. 11. に同指摘内容として“定期報告・実績報告”を追記いたしました。

3. 先進医療 B（RAFAELO 試験）の中間解析について

現在実施中の先進医療B（RAFAELO試験）については、登録症例数が予定症例数の半数である186例となった時点で、中間解析が実施されたものと承知しておりますが、中間解析実施後、登録期間中に29例の温存乳房内再発・死亡が確認された場合にも無効中止について検討されることとなっております。中間解析結果とともに、中間解析実施後の状況についても患者申出療養評価会議に報告してください。また、患者申出療養評価会議において、最新の情報にもとづいて本患者申出療養の継続の可否について審議を行えるよう、当該先進医療の登録終了後の実績についての定期的な報告や、最終解析に影響を与えない範囲での、無効中止の再検討を目的とした中間解析の追加実施等の対応について検討してください。

【回答】

先進医療 B（RAFAELO 試験）に関する中間解析の結果、登録期間中に無効中止の検討をする基準であった 29 例以上の温存乳房内再発・死亡は確認されませんでした。より具体的には以下の通りです。

2016 年 12 月から中間解析のために患者登録を一時停止し、2016 年 1 月に中間解析を行い、効果・安全評価委員会の審議を経て、試験継続が承認されており

ます。また早期乳がん RFA の安全性と有効性に関する患者登録終了 1 年後までの報告として、追跡調査期間中ではありますが安全性の評価結果、中間解析の結果を含む有効性の評価結果につきまして「先進医療に係る報告書」を作成し、2018 年 10 月 12 日に研究開発振興課並びに保険局医療課に提出いたしました。なお、先進医療 B (RAFAELO 試験) では上記の報告書とは別に年次の定期報告で全登録症例につき地方厚生局宛に報告を行っており、その結果につきましては都度、問題の有無についてご確認いただいていることと存じます。

以上のように、本患者申出療養の申出にあたり、先行する先進医療 B (RAFAELO 試験) の結果については、研究者内部での検討に留まらず、適宜進捗状況と有効性・安全性に関する情報を厚生労働省にもご確認頂きながら進めて参りました。

先進医療 B (RAFAELO 試験) は未だ追跡中であり、最終的な解析結果が対外的に公表されていない中、患者申出療養として早期乳癌患者に対し RFA を実施することになるため、当方といたしましても中間解析の結果等、本照会事項で問われている事項については重要な情報であることと考えております。そのため、先進医療 B (RAFAELO 試験) の有効性、安全性を示す資料として、既に研究開発振興課・保険局医療課に提出済みであります登録終了後 1 年時点の成績をまとめた「先進医療に係る報告書」、直近の定期報告のうち本院分に加え、先進医療 B (RAFAELO 試験) の中間解析における効果安全評価委員会の勧告書を本試験に関する資料として改めて提出いたします。

更に、今後行われる主たる解析の結果、本試験の先行試験に位置付けられる RAFAELO 試験の primary endpoint である 5 年温存乳房内無再発生存割合で有用性が検証出来なかった場合、研究代表医師/研究事務局の見解と対応方針案について効果・安全性評価委員会へ速やかに文書で報告し、試験継続の可否・適格規準の変更の要否等について委員会の意見を求めることとします。また、その結果を患者申出療養評価会議に報告し、患者申出療養としての継続の可否判断を仰ぎます。同内容に関して、実施計画書 p. 37 17. 2. “患者申出療養としての継続の可否判断 “に追記いたしました。加えて、実施計画書 p. 17 7. 2. “中間解析と試験の無効中止 “に、「また、その結果を患者申出療養評価会議に報告し、患者申出療養としての継続の可否判断を仰ぐ。」という文面を追記いたしました。

なお本試験では、患者登録数、有効性、安全性につき実績報告として保険局医療課に報告することとなっていること、先進医療 B (RAFAELO 試験) では、前述の通り登録期間中に無効中止の検討をする基準であった 29 例以上の温存乳房内再発・死亡は確認されなかったこと、何らかの問題がある場合には定期報告から把握しうることから、先進医療 B (RAFAELO 試験) において既存の定期報告を越える新たな中間解析を設定しなければならない状況ではないと考えています。しかしながら、患者申出療養を実施する手続き上において、先進医

療 B（RAFAELO 試験）の研究計画の修正が必要であれば、検討させていただきます。よろしくお願い致します。

以上