

患者申出療養 実施計画等評価表 (番号 007)

評価者 主担当： 五十嵐 隆
副担当： 山崎 力、大門 貴志

申出に係る療養の名称	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
臨床研究中核病院の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
実施医療機関の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>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まず決定する。続いて、US 画像をガイドとして電極針を穿刺部位より腫瘍に刺入して、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。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。</p> <p>(効果)</p> <p>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 Khatri 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。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医療技術にかかる総費用は 881, 033 円である。患者申出療養にかかる費用は 379, 303 円で、患者負担額は 531, 906 円である。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 五十嵐 隆

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： 2013 年 8 月に先進医療 B として承認され、2017 年 11 月に目標症例数 372 人が登録され、現在経過追跡中の RAFAELO 試験の有効性評価結果が現時点では出ていない。ただし、先行して 33 例に実施した多施設共同試験では 85% の症例で腫瘍完全壊死が確認されており、一定程度の有効性を期待できる。さらに、従来の外科手術に比べると侵襲が少なく、患者の負担軽減を期待できる。)
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： 2013 年 8 月に先進医療 B として承認され、2017 年 11 月に目標症例数 372 人が登録され、現在経過追跡中の RAFAELO 試験の最終的な安全性評価結果が現時点で出ていない。ただし、先行して 33 例に実施した多施設共同試験では、短期内に限っては重篤な有害事象を認めず、安全性に問題が認められなかった。)
IV 技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患者率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患者率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患者率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 (現在先進医療 B で実施されている RAFAELO 試験の最終的評価結果にて、本治療法がある一定程度の有効性・安全性が確認されることが前提である。) <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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： 山崎 力

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 実施者の一人が、当該技術経験年数 0 年（助手として 0、術者として 0）とありますが、妥当でしょうか？その根拠を示していただけるとよいかと思ます。 RAFAELO 試験と全く同一のプロトコールという理解で間違いないでしょうか？ （指摘事項に対する回答で了解しました）	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 大門 貴志

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

本患者申出療養は、早期乳癌患者に対して、一定の安全性・有効性の根拠（先進医療 B の RAFAELO 試験に先行して 33 例に実施した多施設共同試験では 85% の症例で腫瘍完全壊死が確認され、重篤な有害事象を認められていないこと）を有する一方で、現時点では薬事承認・保険適用されるには十分な安全性・有効性の根拠が無い医療技術であり、本来ならば、先進医療 B の RAFAELO 試験の結果でもってそれらを判断せねばならない段階にあります。それ故、先進的な医療だとは思われますが、現時点では標準治療に至らない治療ではあります。

しかしながら、主に以下の点を踏まえまして、上記の通り評価いたしました：

1. 試験実施計画書においても言及されているように、①RAFAELO 試験での患者登録終了に伴い新規患者への本治療実施の枠組みがなくなったこと、②未だ先行の RAFAELO 試験の主たる解析がなされていない状況ではあるものの、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（有効性が全く存在しない治療法を提供してしまうことによる患者の治療機会を奪う等）懸念は大きくはないこと、③RAFAELO 試験において短期的な有害事象については現時点で重大な問題は観察されていないこと等、本患者申出療養の実施に関して、（会議にて綿密な議論が当然必要ではありますが）相応の理由又は根拠があるように見受けられたこと。
2. 試験実施計画書の p.33 の 12.1.2 項で明確に規定されているとおり、試験中にモニタリングされる有害事象の発生割合（主要評価項目）と事前に規定されたその許容値（史実対照）との比較に基づいて試験継続の是非を判断することとなっており、少なくとも安全性に疑義が挟まれるような状況となれば、本試験の早期中止の機会を与える計画となっていること。さらに、ロードマップ及び事前の照会事項に対する回答から、RAFAELO 試験の有効性及び安全性に関する良好な結果が獲得されさえすれば、保険収載へのロードも開け得ると期待されること。逆に、良好な結果が獲得されなかったり、本省への定期報告の結果、本患者申出療養の継続の意義がないと判断されたりすれば、本患者申出療養が漫然と継続されることもないと考えられたこと。
3. 試験実施計画書に一部の不明な点や不備と考えられる点がありますが、事前の照会・確認事項に対しても適切に回答・対応され、試験実施計画書等に関しては大きな問題はなさそうであること。

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。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適
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。）	

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

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 1 月 24 日

国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下 貴之

1. 治験や先進医療といった他の制度で本技術を実施できない理由について明確にしてください。

【回答】

治験については、当該技術（Cool-tip RF システムおよび Cool-tip RFA システム E シリーズ）は肝腫瘍で薬事承認/保険収載されており、適応拡大のために、企業が新たに治験・拡大治験を実施する意思がないことを確認いたしております。

先進医療 B で実施してきた早期乳癌に対するラジオ波熱焼灼療法（RFA）の臨床試験の登録が 2017 年 11 月 29 日に目標症例数に到達して登録が終了し、5 年間の経過観察中であり、既に評価待ちの状況であるため、先進医療 B にて再度新たな臨床研究として実施する意義はないと考えております。

この先行している先進医療 B 試験の RFA の施術を患者が希望されましたが、現在登録が終了しているため、患者申出療養制度での実施を希望してきたものであります。

乳房の整容性に関する患者ニーズは過去から現在まで一貫して強く存在しており、乳房切除を希望しない患者は一定以上存在します。RFA の利点は、乳房に傷をつけずに乳がんの治療が行えることであり、標準とされる乳房部分切除術に比較し、極めて良好な整容性が得られることが解っております。一方、これまでの先進 B 試験の結果では、本試験を実施するにあたり、懸念となるような有効性、安全性の問題は生じておりません。

また、先進医療 B の結果をもって薬事承認を目指すことは、PMDA のレギュラトリーサイエンス戦略相談において相談済みであり、企業からの了承も得られております。

以上

患者申出療養審査の事前照会事項に対する回答 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 1 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. 登録期間を 6 年間とした理由又は根拠が実施計画書に記載されていません。これについて回答してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先行する先進医療 B の臨床試験（RAFAELO 試験）は、解析期間を含めて研究終了を 2025 年 8 月 31 日予定としております。同時期に、RAFAELO 試験の追跡期間に関する結果公表を行うと共に薬事承認および保険適用を目指している状況です。それまでの間、RFA 治療を希望される新規患者の要望に応じる期間として、約 6 年間と設定いたしました。なお、RAFAELO 試験での患者登録数は約 70 例（計 372 例）でありました。実施計画書 7.1. 試験予定期間と登録数設定根拠に記載しましたが、本試験で年間約 50 例前後を見込んでおりますため、計 6 年間で登録した場合（計 300 例前後）、RAFAELO 試験と同等数の症例数が期待されることとしても妥当な年数と考えます。実施計画書の 2.4.4. 登録期間設定の根拠に、同内容を追記いたしました。

2. RAFAELO 試験と本試験とで患者選択基準の内容は同じでしょうか。異なる場合には、その項目を明示し、そのように設定した理由とともに、本試験の安全性及び有効性の評価に及ぼす影響について見解を示してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。患者選択基準については、RAFAELO 試験のプロトコル治療との相違を最小限にするために、ほぼ同内容としておりますが、下記 4 点で変更を設けております。

① 3.1. 適格規準 5) の年齢幅の規準を変更いたしました。本試験は RFA 治療の安全性情報を収集することを目的としているため、年齢の上限を 79 歳から 85

歳へ変更いたしました。先行する RAFALEO 試験において、高年齢層であるほど有害事象が増加するといった傾向は明らかでないため、年齢の上限値をあげることによる明らかな不利益はみられないと考えます。

- ② 本試験では、安全性を評価することに重点をおいております。これまでの先行試験によって、癌直上の皮膚所見が疑われる症例では、皮膚熱傷のリスクが高くなることが予想されました。したがって、本試験では、適格規準内で、“3) 癌の皮膚浸潤や皮膚所見(Delle)が認められないこと。”という規準を追加いたしました。
- ③ 本試験では予後を評価しないため、3.2. 除外規準において、“同時両側乳がん”、“乳癌をのぞく悪性腫瘍またはその既往を有する”という規準を除外基準から外しました。
- ④ あわせて、指摘事項6でご提案いただいた内容「患者登録時に以下の適格基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないものを適格とする。」に関して、追記いたしました。

RFA は低侵襲かつ簡便な治療であるため、高齢者も含むこれらの症例にはより有用である可能性があります。

3. 患者選択基準において、「正常な臓器機能を有する」ことを登録前検査の結果等から具体的に規定する必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「正常な臓器機能を有する」ことを評価するために、術前の採血結果や画像検査をもとに、担当する治療責任医師の臨床的判断といたしました。加えて、適格規準 7)で“全身麻酔に耐えること”と記載されておりますとおり、こちらも含めて「正常な臓器機能を有する」と臨床的に判断したいと思います。

4. Cool-tip RF システムと Cool-tip RFA システム E シリーズとの違いがプロトコル治療の安全性と有効性に影響を及ぼすか否かについて見解を示してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。各システムの詳細に関してですが、当機器を販売されておりますコヴィディエン社へ問い合わせし、Cool-tip RFA システム E シ

リーズと Cool-tip RF システムの基本的な性能に差はなく、焼灼に使用する電極も両機器とも同じ形状、同じサイズで組織を同様に焼灼することができるという回答を得ております。また、両機器の臨床データは相互に参照可能であるため、RFA 治療の有効性、安全性の評価に影響を及ぼすことはないと判断いたします。なお、Cool-tip RFA システム E シリーズは、Cool-tip RF システムの基本的な性能をそのまま踏襲しつつ、外装デザインを一新し、かつユーザービリティの向上を行った機種です。RAFAELO 試験では、各施設で使用しているシステムに差がありますが、現時点でプロトコル治療の安全性と有効性の影響に大きな差はみられないと認識しております。

5. 実施計画書の p.15 の 5.4 項 1) に有害事象のおおよその評価方法が記載されてはいますが、有害事象/有害反応の定義、評価基準等の規定が完全とはいえないさそうです（例えば、因果関係の判定基準に関する記載が抜けているようです）。臨床試験に精通しているものや JCOG プロトコルマニュアルを熟読しているものにとっては自明ではありますが、本試験は本試験治療の安全性情報を収集することを目的とされているので、9 章等で丁寧な記載を行った方がよいです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。安全性評価を収集することを目的とするため、RFA 治療による予測される有害事象について評価方法の記載を、9. 予測される有害事象の項目に追加いたしました。

6. 以下、記載整備を行ってください。

- ・エンドポイントの定義における「治療例」の定義（おそらくは試験治療の一部でも実施された例？）を明記した方がよいです。
- ・患者選択基準において「患者登録時に以下の適格基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないものを適格とする」旨を追記した方がよりよいと考えますので対応してください。

【回答】

ご指摘のとおり、「治療例」が不明確でありました。こちらについては、「4.2.1. の RFA 治療手順を完遂した全症例」と同義になります。6.1. Primary endpoint の項目に、同記載を追記いたしました。また、3.1. 適格規準内に、「患者登録時に以下の適格基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないものを適格とする」を追記いたしました。

以上

患者申出療養審査の事前照会事項に対する回答 2

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 1 月 27 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. 患者申出療養実施届出書について

実施者の一人が、当該技術経験年数 0 年（助手としての経験症例数 0 例、術者として経験症例数 0 例）とありますが、その妥当性について根拠をお示しく下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当該技術経験年数 0 年の者は、乳腺専門医資格を持つ RFA 実施経験者の指導の下、術者または助手として 3 例以上実技指導を受けた後に、独立した実施者となります。『3 例以上』とした妥当性について以下 2 点が挙げられます。

- ① 実施医療機関の要件 (p. 37 17. 1. 1. 5)) に、『先行試験である RAFAELO 試験参加施設の医師より乳癌 RFA の実技指導を 3 例以上受けた乳腺専門医が所属する施設である。』と記載している。
- ② RFA 治療手順（実施計画書 4. 2. 1. RFA）において、腫瘍中心へのラジオ波電極針を穿刺する技術が必要ですが、同手技自体は標準的な乳腺専門医が実地臨床で行う組織針生検検査と同程度の手法で可能と考えます。RFA 治療の手順・流れを習得するといった点において、少なくとも約 3 例以上の指導を受けていれば、以後は独立した実施者として可能だろうと判断いたします。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：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
適応症：早期乳がん（長径が一・五センチメートル以下のものに限る。）
内容： (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まず決定する。続いて、US 画像をガイドとして電極針を穿刺部位より腫瘍に刺入して、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。 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 Khatri 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 c m 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。 (患者申出療養に係る費用) 本医療技術にかかる総費用は 881,033 円である。患者申出療養にかかる費用は 379,303 円で、患者負担額は 531,906 円である。

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称					
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					
2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
Cool-tip RFAシステム Eシリーズ	コヴィディエン ジャパン株式会社 東京都世田谷区 用賀4-10-2 TEL:03-5717-1270	RFAGENJ	22300BZX00335000	肝腫瘍の一部または全体の焼灼	適応外
		RFAPAC	22300BZX00335000		適応外
Cool-tip RFシステム	同上	CTRF-100	21700BZY00600000	肝悪性腫瘍の凝固	適応外
②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
【ニードル】 Cool-tip RFAシステム Eシリーズ	コヴィディエン ジャパン株式会社 東京都世田谷区 用賀4-10-2 TEL:03-5717-1270	RFA1020	22300BZX00335000	肝腫瘍の一部または全体の焼灼	適応外
		RFA1030	22300BZX00335000		適応外
【ニードル】 Cool-tip RFシステム	同上	ACT-1020	21700BZY00600000	肝悪性腫瘍の凝固	適応外
		ACT-1030	21700BZY00600000		適応外
【プローブカバー】 シグコプローブ カバー	センチュリーメデ ィカル株式会社 東京都品川区 大崎1-11-2 TEL:03-3491-2064	610-005	21200BZY00226000	プローブ等に装着し、 診断手技を簡便にする と共に、 二次感染を 予防する。	適応内

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
Cool-tip RFA システム E シリーズ	なし
Cool-tip RF システム	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

別紙（Cool-tip RFA システム E シリーズ添付文書）参照。E シリーズは平成 23 年 11 月に発売されたが、医療機関によっては旧型を使用している。そのため協力医療機関により所有している機器が異なることから両方を記載している。各医療機関に両方の機器を用意し症例ごとに使いわけるということではない。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

Cool-tip RFA システム E シリーズ 未承認

Cool-tip RF システム 承認済 intended for the use in percutaneous, laparoscopic,

intraoperative coagulation and ablation of tissue, such as partial or complete ablation of non- resectable liver lesions and osteoid osteoma tumors within bone.

欧州での薬事承認の状況

Cool-tip RFA システム E シリーズ CE マーク取得済

Cool-tip RF システム CE マーク取得済

intended for the use in percutaneous, laparoscopic, intraoperative coagulation and ablation of tissue, such as partial or complete ablation of non- resectable liver lesions and osteoid osteoma tumors within bone.

特徴

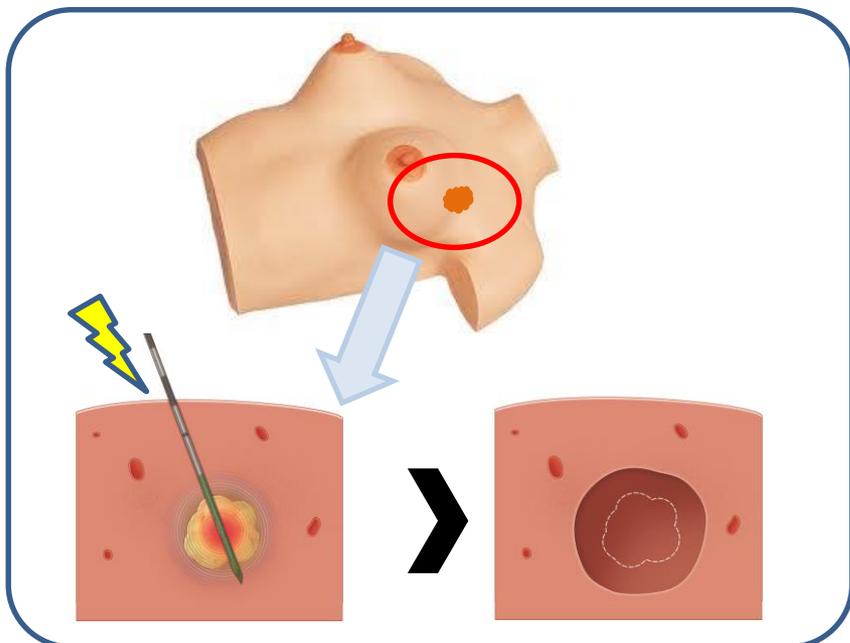
早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法

全身麻酔下に皮膚表面から乳がん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。



Cool-tip RFシステム

Cool-tip RFAシステム Eシリーズ



早期乳癌(腫瘍径1.5cm以下、単発、N0)

- 針生検で組織学的に原発の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
- 腫瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径1.5 cm以下の単発限局病変である
- 癌の皮膚浸潤や皮膚所見(Delle)が認められない
- 前治療なし
- 年齢が20-85歳の女性
- 正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の実施に耐えうる
- 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
- 触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移が明らかでない
- 患者本人から文書にて同意
- 適格規準に該当し、除外規準に該当しない

全身麻酔下にラジオ波熱焼灼療法(RFA)を実施
全乳房照射ならびにガイドラインに準拠した補助化学療法を実施

- 放射線照射終了後約3か月に画像診断および超音波ガイド下吸引式針生検を実施する
- 吸引式針生検で病変残存が確認された場合は、外科的切除術を行う
- 治療時、放射線治療終了後3ヶ月の有害事象発生割合を評価する

保険収載に至るロードマップ

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

【患者申出療養】

早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性の検証と手技の標準化に向けた多施設共同研究

対象：早期乳癌

目的：患者の申出に応えつつ、未だ薬事承認・保険収載の可否判断を行うには有効性・安全性の根拠が十分でない、評価の定まっていない治療法の、本邦での実施可能性・安全性プロファイルの確認を行う。

評価項目：主要；治療時有害事象割合、副次；不完全焼灼割合（術後および放射線治療終了後3ヶ月）、プロトコール治療完了割合

予定登録期間：6年間

実施医療機関：1) 医療法上の臨床研究中核病院もしくは都道府県がん診療連携拠点病院、2) 日本乳癌学会認定施設、3) 重篤な有害事象が発生した場合、24時間、365日適切に対応できる体制が確保されている、4) 先進医療Bまたは高度医療で実施した臨床試験の参加施設、または試験実施医師が所属する施設

多施設実施での安全性上の問題等で、実施継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ

多施設での実施の安全性および医療上の必要性が認められた場合

保険収載

先進医療B

- ・試験名：早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と手技・観察の標準化に向けた多施設共同研究
- ・試験デザイン：前向き単一群非ランダム化検証的研究
- ・期間：2013年8月登録開始～2017年11月末登録終了。総研究期間：10年間（登録期間5年、追跡期間5年）
2022年12月 追跡終了予定
- ・被験者数：372例
- ・評価項目：温存乳房内再発率、治療後病変残存率、全生存率、遠隔再発率、有害事象

有用性が認められた場合 → 企業申請へ

薬事承認

欧米での現状

Cool-tip RFシステム：
肝腫瘍、類骨骨腫、肺がん、腎がん等に対して使用されている。

Cool-tip RFAシステムEシリーズ：
肝腫瘍、類骨骨腫、肺がん、腎がん等に対して使用されている。なお、米国では本機器の承認を取得していない。

ガイドライン記載：無 進行中の臨床試験：無

当該患者申出療養における選択基準：
浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-85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：広範囲の乳管内病変や多発病変、マンモグラフィでの広範な石灰化、温存乳房内再発例、術前治療例、男性乳癌等
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

医療としての有用性が認められなかった場合

開発中止

【別添1】「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」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・国立病院機構北海道がんセンター
- ・群馬県立がんセンター
- ・千葉県がんセンター
- ・国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
- ・岡山大学病院
- ・広島市立広島市民病院
- ・国立病院機構四国がんセンター
- ・岐阜大学医学部附属病院
- ・がん・感染症センター都立駒込病院
- ・新潟県立がんセンター新潟病院

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：早期乳がん（直径が一・五センチメートル以下のものに限る。）

効能・効果：

標準治療である乳房温存手術と同等の局所制御能を有し、より低侵襲かつ乳房に対してより高い整容性を維持することが可能である。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

以下の適格基準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

適格基準

- 1) 針生検で組織学的に原発の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。
- 2) 腫瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径 1.5 cm 以下の単発限局性病変であること。
- 3) 癌の皮膚浸潤や皮膚所見（Delle）が認められないこと。
- 4) 今回の乳癌に対する前治療（化学療法・ホルモン療法・放射線治療など）の既往がないこと。
- 5) 年齢が 20-85 歳の女性である。
- 6) 正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の実施に耐えうること。
- 7) 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。
- 8) 触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移が明らかでないこと。
- 9) 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者は RFA の対象としない。

除外基準

- 1) 妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある。
- 2) 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。
- 3) 局所の活動性の炎症や感染を合併している。
- 4) 重篤な心疾患、脳疾患を有している。
- 5) 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。
- 6) 抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される。
- 7) 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。
- 8) マンモグラフィ（MMG）で広範な石灰化を認める。
- 9) 温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌。
- 10) 他臓器転移を認める。
- 11) 担当医が本試験の対象として不相当と判断した。

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国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会の承認を受けた説明同意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4】「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」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

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：

早期有害事象発生割合（Grade 3以上）

副次的評価項目：

不完全焼灼割合、プロトコール治療完了割合

乳癌に対するRFA治療は、本試験の対象に対して我が国で薬事承認および保険適用がされていない治療法であり、日本人に対する本試験治療の有効性、安全性のまとまったデータは先行して実施され現在追跡期間である先進医療BのRAFAELO試験以外に存在しない。そのため、本試験治療の安全性・有効性は主としてRAFAELO試験の結果に基づいて判断されることになるが、一方で、RAFAELO試験の対象患者数は限られている。そのため、本患者申出療養の結果から得られる安全性の情報を取りまとめて公表することは、先進医療BのRAFAELO試験の結果を補う情報として有益なものになり得ると考える。そこで、本試験では、我が国における本試験治療の安全性を確認することを主たる目的とし、primary endpointをGrade 3以上の早期有害事象発生割合とした。また、secondary endpointsとして不完全焼灼割合、プロトコール治療完了割合を設定した。

なお、予め全患者に規定するデータ収集範囲は術後早期のデータに絞るが、経過観察中に有害事象やイベントが生じた際には、研究事務局・データセンターへの報告を義務づける。

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：8年

（登録期間：6年、追跡期間：放射線治療後4か月まで、解析期間：追跡期間終了後1年）

予定症例数：本研究では予定登録数は定めませんが、登録される患者数は年間約50例と見込んでいます。

既の実績のある症例数：182例

①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 年齢 65 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	左乳癌	(自) 2016年8月22日 (至) 2016年8月25日	軽快	2016年8月23日に左乳癌に対して、RFA および腋窩センチネルリンパ節生検を施行。有害事象なく焼灼成功し、放射線治療3ヶ月後の画像検査および針検査で癌遺残を認めず、RFA の有効性を確認した。
整理番号2 年齢 44 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	右乳癌	(自) 2017年7月19日 (至) 2017年7月23日	軽快	2017年7月20日に右乳癌に対して、RFA および腋窩センチネルリンパ節生検を施行。有害事象なく焼灼成功し、放射線治療3ヶ月後の画像検査および針検査で癌遺残を認めず、RFA の有効性を確認した。
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

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 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

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：

本試験の試験予定期間は6年間とする。本試験は患者申出に基づいて行われる研究であり、統計学的な根拠に基づく登録数設定は行わず、予定している6年間の登録期間で登録された患者を対象として解析を行うこととする。

先行する先進医療Bの臨床試験（RAFAELO試験）での患者登録数は5年間で372例であり、おおよそ年間70例であった。これをもとに、年間50例前後の登録があると見込んでいる。なお、患者申出療養として実施することから、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を厚生労働省保険局医療課に報告する。

登録期間を6年の予定とし、仮に全体で300例の登録がなされた場合、得られるGrade 3以上の早期有害事象発生割合の95%信頼区間はその割合が1%（3/300例）であった場合には0.2～2.9%程度となる。

【別添6】「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」の治療計画（意見書より抜粋）

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（Cool-tip RF システムもしくは Cool-tip RFA システム E シリーズ）。焼灼効果の検証を統一する為に単針構造のシングルニードル（焼灼部が 2cm または 3cm）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。複数回の追加焼灼をもってしても 70 度に達しない場合は、焼灼終了時の画像所見を参考にプロトコール治療を中止するか否かを判断する。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。RFA 施行後 8 週以内または補助化学療法を行った場合は、終了後 8 週以内に通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。

【別添7】「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」の患者申出療養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（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症：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 早期乳がん（直径が一・五センチメートル以下のものに限る。）	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（外科または乳腺外科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（乳腺専門医及び外科学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（ 4か月 ）以上・不要
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者または助手〕として（ 3 ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他	3例実施までは経験医師の監督・指導のもとで実施すること。
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（外科または乳腺外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：病理部門が設置され、病理医が配置されていること。麻酔専門医が1名以上配置されていること。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
規模	<input type="checkbox"/> 要（病床数 100 床以上、 10対1看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他	

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」の欄に記載すること。

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、「経験年数〇年以上の△科医師が〇名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。