

資料 2 - 1

8.ワーキンググループにおける評価結果 早期乳癌ラジオ波焼灼装置 (No.2020-5)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	2021年1月
選定候補品の名称	Cool-tip RFA システム E シリーズ
要望学会	日本乳癌学会
関連する企業	コヴィディエンジャパン株式会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	欧米未承認医療機器等
対象疾患 及び使用目的等	早期乳癌（腫瘍径1.5cm以下の単発、触診及び画像診断による腋窩リンパ節転移及び遠隔転移を認めない早期乳癌患者）
機器の概要	<p>Cool-tip RFA システム E シリーズ（以下、「本品」という。）は、治療対象部位に、ラジオ波帯の高周波を通電し、電子の流れで生じるジュール熱により組織を焼灼するラジオ波焼灼システムである。ジェネレータ、アクティブ電極及び対極板から構成される。</p> <p>↓：冷却滅菌水の流れ ↓：冷却廃液の流れ</p> <p>輸液バッグ (冷蔵庫で冷やした滅菌水) ※本品目に含まず</p> <p>ジェネレータ</p> <p>ポンプ</p> <p>アクティブ電極</p> <p>遠隔温度計</p> <p>対極板コネクタ</p> <p>フットスイッチ</p> <p>ウォーターコンテナ</p> <p>対極板 RFAPAD：最大2枚</p> <p>アクティブ電極</p> <p>ポンプ</p> <p>氷水</p> <p>ジェネレータ</p> <p>対極板</p> <p>(※図は肝腫瘍焼灼の概略)</p>

本邦において本品は、肝腫瘍の凝固及び焼灼、並びに無心体双胎における無心体への血流遮断を目的とした凝固及び焼灼にて承認を取得している。乳房内の腫瘍の凝固及び焼灼への本品使用は適応外使用となる。

8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

ア イ ウ (該当しない)

疾患の重篤性

ア イ ウ エ (該当しない)

【医療上の有用性に関するコメント】

本要望の対象患者「腫瘍径 1.5cm 以下の単発、触診及び画像診断による腋窩リンパ節転移及び遠隔転移を認めない早期乳癌患者」に対する第一選択となる標準治療は、乳癌診療ガイドライン 2018 では、乳房温存療法である。乳房温存療法は、外科的な乳房部分切除術と術後の放射線療法を併用して実施される。本治療のエビデンスレベルは高く、実臨床下においては確実な治療法とされているものの、患者の QOL 等に関する以下の問題点がある。

- ・ 乳房部分切除術は痛みと侵襲を伴う治療手技であり、手術に伴う出血や血腫等の偶発症のリスクがある。
- ・ 手術は乳房に傷や変形を残すため、整容性に問題がでる場合がある。

一方、本品を用いて行われる「腫瘍径 1.5cm 以下の単発、触診及び画像診断による腋窩リンパ節転移及び遠隔転移を認めない早期乳癌患者」に対するラジオ波焼灼療法（以下「RFA 療法」という。）は、本品の電極針を腫瘍病変部に穿刺し、ラジオ波電流を通電することによって局所的に腫瘍部位を焼灼することができる。そのため、乳房部分切除術と比較し創部の変形が少なく、正常組織への侵襲も少ないことが想定される。また、乳房の傷を最小限にとどめ乳房の整容性を保つことが可能であるため、患者の肉体的、精神的苦痛の軽減も期待できる。

しかし、RFA 療法では、体外に腫瘍組織を取り出さないことから、術後の補助療法の決定の際に、既存療法で実施されているような切除標本の病理検査所見を参考にすることはできない点、また、焼灼部位には、マンモグラフィ上、石灰化が出現することが報告 [1] されており、局所再発の診断が困難になる可能性がある点では懸念がある。

現在、本邦では、RFA 療法後の乳癌の再発リスクの臨床評価を行うため、「RAFAELO Study」(先進医療 B) が実施されている。本試験では、「腫瘍径 1.5cm 以下の単発、触診及び画像診断による腋窩リンパ節転移及び遠隔転移を認めない早期乳癌患者」の早期乳癌患者 372 症例が登録され、RFA 療法及び放射線照射終了の約 3 か月後に画像診断及び超音波ガイド下吸引式針生検を施行し、残存病変を確認した結果、治療後病変残存割合 1.9%が得られている。なお、本試験は、RFA 後 5 年までの経過観察を予定している。

また、本邦における RFA 療法後の温存乳房再発を評価した臨床研究では、フォローアップ期間中央値 50 ヶ月で、腫瘍径 2cm 超の温存乳房内再発率は 2cm 以下と比較して高く (2cm

超：10.0%（3/30） vs 2cm 以下：2.3%（8/355）、5年温存乳房内無再発生存率は、腫瘍径1cm以下（97%）、1.1～2cm（94%）、2cm超（87%）と報告している [2]。また、26症例と少数例ではあるが、腫瘍径2cm以下に対するRFA療法後、フォローアップ期間中央値88ヶ月において局所再発、遠隔再発を認めなかったとの報告もある [1]。

海外の文献報告（Fisherら）より、腫瘍径4cm以下の乳癌患者の乳房部分切除において、断端陰性かつ術後放射線療法照射が行われた症例の術後5年間に於ける温存乳房内再発割合は5.7%である [3]。ことも参考に、「腫瘍径1.5cm以下の単発、触診及び画像診断による腋窩リンパ節転移及び遠隔転移を認めない早期乳癌患者」に対するRFA療法後の再発割合は、既存療法における再発割合に劣らないと考えられる。

以上のことから、本品を用いた治療は有効性・安全性及び肉体的・精神的な患者負担の軽減の観点より、早期乳癌に対する治療法の選択肢のひとつとして期待できると考えられることから、医療上の有用性は「イ」と判断する。

【疾患の重篤性に関するコメント】

乳癌は、ステージ別には、遠隔転移のない乳癌患者（I～IIIC）の5年生存率は80%以上であるのに対し、遠隔転移を認めるIV期の患者の5年生存率は40%以下と低く、早期発見と早期治療が患者の予後に大きく影響を及ぼす。

本品による治療の適応予定とされる腫瘍径1.5cm未満、N0の乳癌は臨床進行期I期の早期乳癌であり、乳房温存手術を行い適切に治療された場合の予後は良好（5年生存率97.1%～100.0%）である [4]。しかし、整容的問題から手術を忌避し無治療で経過観察したり、薬物療法のみで治療したりするといった不適切な治療により浸潤癌に進行した場合には、不可逆的な病気の進行と骨、肺、肝臓など多臓器への転移などにより著しい生活の質の低下をきたすため、適応疾病の重篤性は「イ」と判断する。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

本品は、欧州にて2010年にCEマークを取得している。また、本品の前世代品が、米国で1997年に510k、2004年にCEマークを取得している。本品及び前世代品の米国・欧州での適応は、「経皮的、腹腔鏡下、開腹手術中の軟部組織（例えば切除不能な肝腫瘍の部分的又は完全な焼灼や骨内部の類骨骨腫など）の凝固と焼灼」である。

8-3. その他(今後必要と思われる評価、留意事項等)

- ・ 薬事承認の際には、RAFAELO Studyの長期的な有効性及び安全性に関する結果を踏まえて、本治療の臨床的位置付けを明確にし、本品の有効性及び安全性を判断する必要がある。
- ・ 学会が中心となり適応や要件、使用方法等を示す以下内容を含む適正使用指針を作成する必要がある。
 - ✓ 施設要件（充実したチーム医療体制：医療機器操作に習熟したスタッフ、合併症発生時に適切に対処できる形成外科医、特殊な病態の診断が適切に行える病理医、乳腺診療に精通した認定または専門看護師等が必要）

- ✓ 術者要件（適切な治療（限定した部分を確実に診断・焼灼）のための技術の習得と安全面の配慮を目的としたトレーニングコースの受講）
- ✓ 適格基準（局所再発の予防と皮膚熱傷や筋肉熱傷の懸念から）
- ✓ 術後の補助療法
- ✓ 再発スクリーニングと再発時の対処法（焼灼部位の石灰化等の懸念から）

8-4. 結論

可とする。

【保留又は不可の理由】

(参考文献)

1. Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Sakakibara J, Iwase T, Hayama S, Ishigami E, Masuda T, Nakagawa A, Miyazaki M.: Long-Term Outcome of Radiofrequency Ablation Therapy for Breast Cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov;42(12):1788-90. Japanese.
2. Ito T, Oura S, Nagamine S, Takahashi M, Yamamoto N, Yamamichi N, Earashi M, Doihara H, Imoto S, Mitsuyama S, Akazawa K. : Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Retrospective Study. Clin Breast Cancer. 2018 Aug;18(4):e495-e500.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1233-41.
- 4.厚生労働科学研究（第三次対がん総合戦略研究）「院内がん登録の標準化と普及に関する研究」による共同調査（公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'16」より）