

資料 2 - 2

【2020-5】 早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

未承認医療機器等 (欧米承認品)
 適応外医療機器等 (欧米承認品)
 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)		
学会 (団体) 名	一般社団法人 日本乳癌学会	
代表者	氏 名	井本 滋
	所 属	████████████████████
学会 (団体) 連絡先	住 所	東京都中央区日本橋 3-8-16 ぶよおビル 3 階
	T E L	03-5542-1555
	F A X	03-5542-1554
	E-mail	office@jbcs.gr.jp
1-2. 要望に係る担当者 (必須)		
担 当 者	氏 名	██████████
	所 属	████████████████████
担当者連絡先	住 所	████████████████████
	T E L	██████████
	F A X	██████████
	E-mail	████████████████████
1-3. 関連する学会 (団体) 名		
学会 (団体) 名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
学会 (団体) 名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

(別添様式1)

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

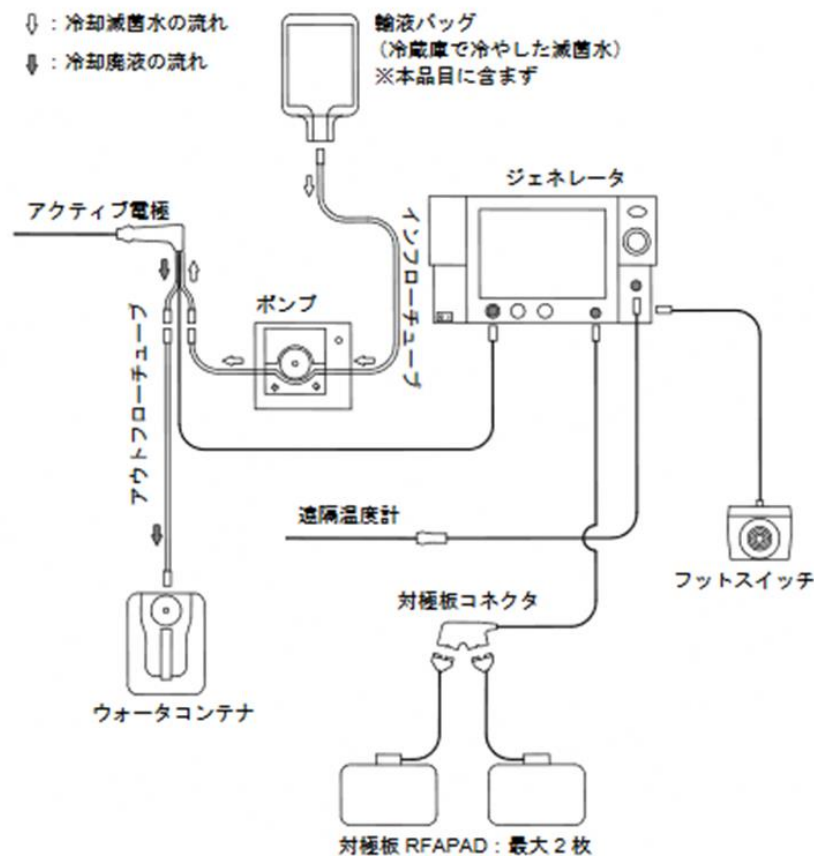
2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	1 / 1	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	Cool-tip RFA システム E シリーズ
	企業名	コヴィデエンジャパン 株式会社
	備考	
要望する 適応疾患	早期乳癌	
	欧米では、軟部組織（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を含む）の凝固と焼灼を適応として承認されており、臨床的には肺がん、腎がん、乳癌などにも使用され、米国においては、肝腫瘍、類骨骨腫、及び肺がん、腎がんへの使用が保険適用となっている。	
使用目的	本要望における使用目的は、「乳房内の腫瘍の凝固及び焼灼」である。そのため、既承認品の使用目的に本要望の使用目的を追記し、以下とする（下線部が追記内容）。 本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術での組織凝固及び焼灼に使用する。 －肝腫瘍の一部または全体、または乳房内の腫瘍の凝固及び焼灼 －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	
機器の概要	【構成品】	

当該システムは以下を基本構成として薬事承認を取得し、製造販売されている。

構成品	概略
ジェネレータ	ラジオ波電流の発生（焼灼モードや温度モニターなどを含む）
アクティブ電極	治療対象部位へアクティブ電極を穿刺・留置し、通電によるジュール熱効果により治療対象部位を焼灼する
対電板	体表に貼付し、ラジオ波電流を回収する。

システム接続図



【動作原理】

ラジオ波焼灼装置の使用方法は、機器をセットした後、対電板を患者に貼付する。次にイメージガイド下(通常は超音波ガイド)でアクティブ電極を治療対象部位に穿刺、留置する。次に治療対象部位に高周波のラジオ波帯を通電し、電子の流れで生じるジュール熱により組織を焼灼する。ラジオ波焼灼装置の作動原理は、治療対象部位とアクティブ電極が接していることでジェネレータから送られた高周波電流が人体を導体として流れ、対電板で電流を回収することである。その高周波電流ループの過程で、アクティブ電極が接しているところの温度が上昇し、焼灼することである。そのため、前述のアクティブ電極から電流を流し、回収する流路で空洞や空気等の絶縁物がない限り、アクティブ電極に接している部位の温度は上昇する。

国内における 類似医療機器	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無								
	【類似医療機器の概要】(類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。)								
	<table border="1"> <tr> <td>製品名</td> <td>RFA Lesion システム</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>22700BZX00035000</td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td>株式会社メディコスヒラタ</td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td>動作原理は同じだが、承認されている適応に無心体双胎が含まれていない点異なる。以下に使用目的を記載する。 「本品は、経皮的手術または外科的手術において、高周波発生装置から発生するラジオ波帯の高周波電流を、単針型電極から病変組織(肝悪性腫瘍)に流し、病変組織を凝固する装置である。」</td> </tr> </table>	製品名	RFA Lesion システム	承認番号	22700BZX00035000	企業名	株式会社メディコスヒラタ	要望品目との違い	動作原理は同じだが、承認されている適応に無心体双胎が含まれていない点異なる。以下に使用目的を記載する。 「本品は、経皮的手術または外科的手術において、高周波発生装置から発生するラジオ波帯の高周波電流を、単針型電極から病変組織(肝悪性腫瘍)に流し、病変組織を凝固する装置である。」
	製品名	RFA Lesion システム							
	承認番号	22700BZX00035000							
	企業名	株式会社メディコスヒラタ							
要望品目との違い	動作原理は同じだが、承認されている適応に無心体双胎が含まれていない点異なる。以下に使用目的を記載する。 「本品は、経皮的手術または外科的手術において、高周波発生装置から発生するラジオ波帯の高周波電流を、単針型電極から病変組織(肝悪性腫瘍)に流し、病変組織を凝固する装置である。」								
<table border="1"> <tr> <td>製品名</td> <td>RFA システム</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>21700BZY00127000</td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td>ボストン・サイエンティフィックジャパン 株式会社</td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td>ラジオ波高周波電流を利用して焼灼する動作原理や使用目的は同様であるが、Cool-tip が単針型電極針を使用しているのに対し、当該システムは、展開型電極針を使用する点異なる。</td> </tr> </table>	製品名	RFA システム	承認番号	21700BZY00127000	企業名	ボストン・サイエンティフィックジャパン 株式会社	要望品目との違い	ラジオ波高周波電流を利用して焼灼する動作原理や使用目的は同様であるが、Cool-tip が単針型電極針を使用しているのに対し、当該システムは、展開型電極針を使用する点異なる。	
製品名	RFA システム								
承認番号	21700BZY00127000								
企業名	ボストン・サイエンティフィックジャパン 株式会社								
要望品目との違い	ラジオ波高周波電流を利用して焼灼する動作原理や使用目的は同様であるが、Cool-tip が単針型電極針を使用しているのに対し、当該システムは、展開型電極針を使用する点異なる。								

2-3. 海外での承認状況

 米国

承認年月日	1997年10月29日：Cool-tip RF システム (E シリーズの旧モデル) の承認
PMA / 510K / HDE Number	510K (K973297, K984552, K070446)
承認されている適応の内容	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

 欧州

CE マーク年月日	2004年7月1日：Cool-tip RF システム (E シリーズの旧モデル) の承認 2010年3月26日：Cool-tip RFA システム E シリーズの承認
-----------	--

承認されている適応の内容	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
--------------	--

欧米未承認

① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの

② 医師主導治験を実施中または終了したもの

③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

高度先進医療

高度先進医療名称:「早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価に関する多施設共同研究」[2007年承認]

概要:2009年4月から開始されたPhase II試験における有用性評価の結果:安全性に関して問題となる症例はなかった。有効性に関しては、登録された41症例中、3ヵ月後の針生検にて5例(12.2%)に癌の遺残が疑われたが実施計画に従い切除術に切り替えて治療、評価をした。そのうち3例が非浸潤癌、2例が浸潤癌の不完全焼灼と最終的に確認された。これらを含む全ての症例において局所再発や遠隔再発は確認されなかった。

本内容は、第23回先進医療技術審査部会(平成26年11月12日)において総括報告書に関する評価が示されており、有効性は「従来の医療技術を用いるのと同程度」、安全性は「あまり問題なし」と評価されている。

先進医療B

先進医療Bの名称:「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究」[2013年承認]

適応疾患:早期乳がん(腫瘍径1.5cm以下、単発、N0)

効果:早期乳癌症例に対するラジオ波熱焼灼療法の有効性を検証し、早期乳癌に対する標準治療としての位置づけを目指す。

実施施設:国立がん研究センター中央病院等

実施期間:120ヶ月(登録期間60ヶ月、追跡期間60ヶ月)

登録開始:2013年8月1日、登録期間:2018年7月31日まで

観察期間:登録終了後5年、総研究期間:2024年7月31日まで

予定登録数:372例

実績:2013年8月15日、1症例目が登録され、2017年11月29日、予定登録症例数(372症例)に到達。現在、登録症例の5年フォローアップ期間中である。

有効性評価:

治療後病変残存割合: 8/362 (2.2%)

(別添様式1)

安全性評価：

有害事象発生率 (CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版、ならびに Clavien-Dindo 分類によるグレード3以上) : 3/362 (0.8%) : 内訳は皮膚潰瘍1例、創傷感染2例

* 第11回 RAFAELO 試験提起モニタリングレポート (2019年7月19日作成) より引用。

(論文●*) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	
対象	
目的	
結果	

2-4. 国内の承認内容

承認年月日	2011年8月2日 一部変更承認：2018年7月25日 (無心体双胎への適応追加)
承認番号	22300BZX00335000
製造販売業者	コヴィディエンジャパン 株式会社
承認されている適応の内容	本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術での組織凝固及び焼灼に使用する。 - 肝腫瘍の一部または全体の凝固及び焼灼 - 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

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

本要望における対象疾患は、早期乳癌である。地域がん登録全国合計によるがん罹患データ(2014年～2015年)によると2015年の日本人女性の乳癌年間罹患数は全国で83,959人(上皮内がんを除く)であった。乳癌は、女性の部位別罹患数で第1位であり、近年、増加の傾向を示している[1]。次に人口動態統計によるがん死亡データ(1958年～2017年)では、2017年の年間死亡数は14,285で、女性の悪性腫瘍による死亡原因では第5位であり、近年、横ばいの傾向である[1]。また、全国がん罹患数・死亡数・有病数将来推計値(2015～2039年)から乳癌の推計罹患患者数は、2015-2019年の89,850人から2030-2034年の113,930人まで増加の傾向を示すことが予測されている[2]。

乳癌は他の癌と同様にTNM分類などに基づきUICC(International Union Against Cancer)による臨床病期分類されており、0期～IV期のいずれかに分類される。2017年の乳癌患者の総合ステージ別登録数の割合は、表1のとおりである[3]。また、各病期のがん診療連携拠点病院等における5年相対生存率(2008～2009年診断例)は、I期100%、II期95.7%、III期80.6%、IV期37.8%と報告されている[4]。

表1. UICC TNM 分類総合ステージ別登録数の割合 [%]

Stage	0	I		II		III			IV	不明
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		
2017年	13.7	40.2	1.2	20.1	9.1	3.9	3.5	2.7	5.3	0.5

3-2. 治療対象患者数

年間 約23,626人

【推定方法】

これまでに乳癌に対してラジオ波焼灼療法を用いた4つの研究報告[5-8]によると、対象患者は超音波検査上、腫瘍径が0.5-3.0cmの単発症例となっていた。ラジオ波焼灼後の検討では、焼灼範囲の幅があるものの、最も小さい報告で2.3cmの焼灼範囲が確保されていた。これらから、理論的には腫瘍径2.0cmまでのT1乳癌が適応になると考えられる。しかしながら、実臨床においては、電極針が腫瘍の中心からずれる可能性があることや画像上、評価困難な乳管内進展の存在を考慮する必要がため、対象とする腫瘍径については段階的に検討を進めた。

2007年に承認された高度先進医療評価制度を用いた「早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価に関する多施設共同研究」のPhase II試験(2009年4月から)では、腫瘍径が画像上1cm以下の症例を対象として手術切除を行わずにRFAのみを行い、術後3か月で画像評価と針生検で腫瘍の遺残を認めた症例に対しては、追加手術を行うという実施計画で臨床試験を行った。その結果、安全性に関して問題となる症例はなかった。有効性に関しては、登録された41症例中、3ヵ月後の針生検にて5例(12.2%)に癌の遺残が疑われたが実施計画に従い切除術に切り替えて治療、評価をした。そのうち3例が非浸潤癌、2例が浸潤癌の不完全焼灼と最終的に確認された。これらを含む全ての症例において局所再発や遠隔再発は確認されなかった。

2013年8月開始の先進医療制度を用いた「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究」では腫瘍径を超音波検査上1.5cm以下の症例を対象とし、先行研究と同様に術後の画像評価と針生検の結果、腫瘍の残存が確認された場合は切除を行う実施計画で臨床試験を行った。対象とする腫瘍径を1.5cm以下にした理由は、先行研究において、対象の腫瘍径が1cm以下であるが、安全性、有効性に問題がなかったこと、理論的には腫瘍径2.0cmまでの腫瘍を焼灼できること、超音波検診において腫瘍径1cm以下の発見は少なく、1.0-1.5cmで発見される症例が多いと報告[9]されていることから、より多くの患者に本療法による利益を享受していただくためである。

これらのことから、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が治療対象患者になる。それらの患者は、乳癌取扱い規約(第18版)におけるステージIA期の中に含まれる。ステージIA期の定義は、原発巣2.0cm以下(T1)、領域リンパ節転移なし(N0)、遠隔転移なし(M0)である。それぞれの腫瘍径の比率からIA期の乳癌患者の70%が本療法の治療対象患者数として以下に推計した。

- ・ 乳癌罹患数 : 83,959人[1]
- ・ IA期患者数割合 : 40.2%

年間治療対象患者数

$$83,959 \times 40.2\% \times 70\% = 23,626 \text{ 人}$$

3-3. 既存の治療方法

乳癌の治療法には、手術切除、内分泌療法、分子標的治療、化学療法、放射線療法などがあり進行度、罹患部位などに応じて単独又は併用にて用いられる。また、遠隔転移のないI-III期乳癌と、IV期および再発を含む「転移性乳癌」で大きく治療法が異なる。

2項で示した本要望における対象患者に対する既存の治療法は、乳房温存療法である。乳房温存療法は、乳房部分切除術(乳房温存手術)と術後の放射線治療の併用で実施される。乳房部分切除術は、腫瘍から1~2cm離れたところで乳房を部分的に切除し、癌を確実に取り除き、乳房を温存する目的で行われ、ステージが0、I、II期の乳癌に対する標準的な局所治療である。乳房温存療法の目的は、乳房内での再発率を高めることなく、美容的にも患者さんが満足できる乳房を残すこととされている。乳房温存療法に明確な適格条件はないが、腫瘍の大きさや位置、乳房の大きさ、本人の希望などで実施される。手術中は、切除した組織の断端の癌細胞の有無を顕微鏡で調べ、確実に癌の切除を確認する。癌が広範囲に及ぶ場合は、手術中に乳房切除術に変更するか、もしくは、再手術により、乳房切除術を行う。また、手術後に放射線療法を行い、乳房内での再発を防ぐとともに必要に応じて術後薬物療法を行う。一方、乳房温存療法の適応にならない患者の条件として、同側乳房内に腫瘍が2つ以上認められる場合、腫瘍が広範囲に及ぶ場合、温存乳房への放射線療法が行えない場合などがある。その場合は乳房切除術が適応される。

乳房切除術は、一般的な治療方法で癌を患っている側の乳房を全て切除するという術式であるが、胸筋は残存しておく場合が多い。2006年、乳房切除術後の自家組織による乳房再建は一部保険適用が認められ、2013年には人工乳房による乳房再建が保険適用となったが、乳房切除術後に限定されており、現在、乳房温存療法後の乳房再建術は保険適応の対象になっていない。参考として、早期乳癌を含め、以下に病期別の標準的治療の概略を記載する。

0期乳癌

0 期乳癌は非浸潤性乳癌であり、乳房切除術により治癒が見込めるが、乳房温存手術によっても乳房切除と変わらない予後が得られることが報告され[10]、現在では症例により乳房切除術あるいは乳房温存手術が選択されている。

I-III C 期乳癌

I-II 期乳癌は「手術可能早期乳癌」、III A 期は「手術可能局所進行乳癌」、III B 期 III C 期は「手術不能局所進行乳癌」と分類される

1) I 期、II A 期、II B 期、III A 期乳癌に対する標準治療

手術による局所療法と全身薬物療法が中心に治療が行われる。手術治療は乳房に対する局所治療と腋窩リンパ節に対する局所治療に大きく分けられる。

①乳房に対する局所療法

乳房切除術では乳房切除術と乳房温存手術がある。乳房温存手術は腫瘍径 3cm 以下が適切とされているが、腫瘍径が 3cm を超える症例においても、腫瘍径 3cm 以下と同様に切除断端陰性で整容面でも良好な手術が可能であれば乳房温存手術が選択される。さらに術前化学療法で縮小した乳癌に対しても、乳房温存手術で断端陰性であり、整容性が保てれば乳房温存手術を選択する。乳房温存手術後には患側の乳房に対して放射線治療を行うことが標準治療である。

②腋窩リンパ節に対する局所治療

局所進行癌に対しては腋窩リンパ節郭清 (ALND) を行うことが標準治療である。ALND が生存に与える影響に関するランダム化比較試験の代表的なものとして NSABP B-04 試験[11]がある。この試験では、25 年という長期フォローアップの成績でも、ALND の有無で生存率に差を認めなかった。しかし腋窩リンパ節再発の検討では、ALND を行っていない群は ALND を行っている群より高いことから、局所制御の目的で行う意義はあるとされ、ALND が標準治療となった。その後、臨床的リンパ節転移陰性早期乳癌に対してセンチネルリンパ節生検が開始され、センチネルリンパ節生検 (SNB) を行い転移陰性と診断された場合は ALND を省略することの安全性が確認されたことから、国内外において標準治療として行われるようになった[11,12]。近年ではセンチネルリンパ節に転移を認めた場合でも適切な術後治療を行えば腋窩郭清省略が可能とする報告[13,14]が欧米からなされた。現在、我が国の乳癌診療ガイドライン 2018 年版においても、「CQ4. センチネルリンパ節に転移を認める患者に対して腋窩リンパ節郭清省略は勧められる」に対して CQ4a 微小転移の場合：腋窩リンパ節郭清省略を強く推奨する。〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：83% (10/12)〕とされている。

③全身薬物療法

手術を先行した場合、手術後は内分泌感受性の有無 (エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) 発現の有無)、HER2 タンパク過剰発現の有無、リスク因子 (組織学的悪性度、腫瘍径)、手術の種類 (温存手術かどうか) によって、術後に化学療法、内分泌療法、

分子標的療法（トラスツズマブ）による全身薬物療法が行われる。また局所での腫瘍の進展や術式によって術後放射線療法が実施される。

腫瘍径やリンパ節転移状況、腫瘍の性質を考慮したうえで、患者本人が乳房温存術を希望する場合には術前化学療法も標準的治療として実施される。

④ 術前化学療法について

1980年代より手術不能症例（ⅢB期）を手術可能にすることを目的として術前化学療法が行なわれるようになり[16]、さらに1990年代後半からは乳房温存の割合の向上を目指して手術可能乳癌（Ⅰ-ⅢA期）にも行なわれるようになった。このことから術前化学療法は、術後化学療法と同様に原発性乳癌に対する標準治療と位置づけされている。原発巣に対して病理学的完全奏効が得られた場合、残存病変を有する症例に比べて無再発生存期間の改善が認められた[17]。術前化学療法としてはアンストラサイクリン系薬剤を使用するレジメン、タキサン系薬剤を使用するレジメン、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を併用するレジメンが標準的である。

2) ⅢB期、ⅢC期乳癌（局所進行乳癌）に対する標準治療

局所進行乳癌は、診断時点では手術による根治切除が難しいと考えられるため、初期治療として化学療法が実施される。化学療法に反応し腫瘍の縮小が認められた場合には乳房切除術（乳房温存、全乳房切除いずれの場合もある）が行われる。化学療法に反応が認められない場合は、化学療法を追加するか放射線療法が追加され、これに反応が見られた場合には同様に乳房切除術が行われる。これらによっても反応が認められない場合の標準治療はコンセンサスが得られておらず個別に治療選択が行われる。

3) 転移性乳癌（Ⅳ期および再発）

転移性乳癌は乳癌が全身に進展している状態である。転移性乳癌において化学療法を行った後の10年生存率は5%程度であり、20年を超えて完全奏効（complete response；CR）を継続しているのは2~3%でしかないため、転移再発治療の目的は生存期間の延長と症状の緩和である[18,19]。

3-4. 既存の治療方法の問題点

乳癌のステージⅠ期の5年相対生存率は、100%であり、治療成績だけをみれば、既存の切除術を主体とした治療法に問題点はないと考える。しなしながら、乳癌の罹患者数は、今後も増加することが予測されており、また、近年、乳癌検診受診率の向上に伴う検診で発見される早期乳癌患者も増加すると想定されることから、既存の治療法には、患者のQOLや医療機関の手術する医師要件等の問題があると考えられる。以下に想定される問題を記載する。

- ・ 手術であることから患者には大きな痛みと侵襲を伴う治療手技となる。
- ・ 切除組織が断端陽性であることは、乳房内再発のリスクとなりうる
- ・ 切除組織が断端陽性時に追加切除や乳房切除術あるいはブースト照射が必要となった場合、患者の身体的負担・侵襲が大きくなる。
- ・ 病理検査部門では、乳房切除組織の病理診断件数の増加が大きな負担となっている。

- ・ 手術を行うことで、入院期間も長期化し、乳房部分切除術と乳房全切除術のそれぞれの平均在院日数は、DPC 電子点数表から 6 日、10 日[20]となる。
- ・ 乳房再建術を行った場合の平均在院日数は、7 日、二次的に行うもので 15 日[20]とさらに入院が必要になる。
- ・ 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、整容性に大きな問題がある。
- ・ 腫瘍の大きさに合わせて乳房の切除量を調整することは、現行に手術では不可能である。
- ・ 整容性の問題の解決の 1 つとして、乳房全切除後の人工乳房を使った乳房再建術があるが、現在、自主回収が行われており、使用できない状況にある。
- ・ 乳房部分切除術では乳房再建術が保険適応されないため患者の経済的な負担になる。
- ・ 乳房再建術において自家組織を使った場合、患者の身体的な負担が極めて大きい。
- ・ 手術時間が長く長時間、患者を拘束する。乳房部分切除術と乳房全切除術のそれぞれの手術時間は、2 時間、2.5 時間必要である[21]
- ・ 乳房部分切除術、乳房全切除術の医師の要件は外保連試案で D 区分の医師と定義されており、Subspecialty 領域の専門医もしくは基本領域の専門医更新者や指導医取得者など専門性が求められ[21]、今後、増加する乳癌患者に対する医療機関側の受け入れに懸念がある。

【出典】

(3-2. 治療対象患者数、3-3. 既存の治療方法、3-4. 既存の治療方法の問題点)

- [1]最新がん統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- [2]がんに関する統計データのダウンロード https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
- [3]がん診療連携拠点病院等、院内がん登録、2017 年全国集計報告書、国立がん研究センター
- [4]がん統計 '18、国立がん研究センター
- [5] Izzo F, Thomas R, Delrio P et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001; 92: 2036-44.
- [6] Burak WE Jr, Agnese DM, Povoski SP et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer* 2003; 98(7): 1369-76.
- [7] Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg.* 2003;185(5):429-35.
- [8] Fornage BD, Sneige N, Ross MI et al. Small (<2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: Feasibility study. *Radiology.* 2004; 231(1): 215-24.
- [9] 小田憲一, 林務, 他: 超音波検診で発見された乳癌の発育速度とその特徴について 日本乳癌検診学会雑誌 2007;16(1):66-73
- [10] Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al. Ductal carcinoma in situ of the breast : a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102 (3) :170-8.
- [11] Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-75.
- [12] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

Project : Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer : results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol 2007; 8 (10) : 881-8.

[13] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305(6): 569-75.

[14] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(4): 297-305.

[15] 乳癌診療ガイドライン 外科療法 <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/g2-cq-4/>

[16] Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; (30) : 96-102.

[17] Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24 (13) : 2019-27.

[18] Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14 (8) : 2197-205.

[19] Rahman ZU, Frye DK, Smith TL et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy : a reference. Cancer 1999; 85 (1) : 104-11.

[20] DPC 点数早見表 2018年4月版、診断群分類樹形図と包括点数・対象疾患一覧、医学通信社編

[21] 外保連試案 2018、外科系学会社会保険委員会連合編

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

治験の実施

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザ

(別添様式1)

	インを記載してください。)	
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)	
治験成績の概要		

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2019/8/30
検索式	(((((Radiofrequency ablation OR RFA)) AND breast) AND ("1999/1/1"[Date - Publication] : "2019/8/30"[Date - Publication]))) AND (2.0 cm OR 2 cm OR 20 mm)
検索結果	87 報

検索で抽出された 87 報を精読し、早期乳癌に対する RFA 療法の有効性、安全性に関する報告がある国内外の論文 (学会抄録を含む)、14 報を選定した。

海外における臨床試験等

(論文 ●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

(論文 1)

書誌事項	Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, Griffey SM. Arch Surg. 1999 Oct;134(10):1064-8.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、非ランダム化、介入試験
対象	局所進行 (Stage III) もしくは腫瘍径 > 5cm の局所浸潤性乳癌 5 名
目的	RFA 実施後の病変残存を評価するため (HE と NADH 染色にて評価)
結果	80%(4/5 名)が病変消失を認め、有害事象は発生しなかった。 RFA 実施時には、皮膚の損傷を最小限に抑えるため乳房に氷嚢をの

	せて施術している。
(論文2)	
書誌事項	Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, Botti G, D'Aiuto G, Cortino P, Curley SA. Cancer. 2001 Oct 15;92(8):2036-44.
試験・研究デザイン	パイロット試験
対象	Stage I、IIの腫瘍径3cm未満の早期乳癌26名。腫瘍が皮膚から1cm以上離れていない症例、これまでに同側乳房切除や放射線療法を行なった症例は患者選択時に除外している。
目的	RFAによる腫瘍の凝固壊死を評価するため RFAに関連した安全性、有害事象を確認するため
結果	腫瘍の完全焼灼は96%(25/26名)に認められ、RFAに関連する有害事象は深度2.5cmの皮膚熱傷4%(1/26名)に発生したが、切除術を施行し腹直筋皮弁にて再建した。
(論文3)	
書誌事項	Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. Burak WE Jr, Agnese DM, Povoski SP, Yanssens TL, Bloom KJ, Wakely PE, Spigos DG. Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1369-76.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	針生検にて浸潤性乳癌と診断された腫瘍径0.5~2cmの早期乳癌10名 (同側乳房内に複数の腫瘍がある症例や腫瘍が広範囲に及ぶ症例は除外)
目的	RFAの実現可能性とRFA後の病変残存をMRIの画像診断と組織学的に評価するため
結果	術前のMRI画像で腫瘍の増大が見られた9名のうち89%(8/9名)は術後に残存病変が認められなかった。最小限の乳房斑状出血が発生した以外に、RFA関連の有害事象は認められなかった。
(論文4)	

書誌事項	Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS, Ames FC, Newman LA, Babiera GV, Singletary SE. Radiology. 2004 Apr;231(1):215-24.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	腫瘍径 2cm 以下の浸潤性乳癌患者 20 名 (21 病変)
目的	2cm 以下の浸潤性乳癌に対する超音波ガイド下経皮的 RFA の実現可能性と安全性を評価するため
結果	RFA 前に T2 腫瘍 (2cm 超 5cm 以下) と診断され化学療法を行っていた 1 名の患者に小さな病変残存があったが、それ以外は 95% (19/20 名) の完全焼灼を認めた。なお、有害事象は認められなかった。

(論文 5)

書誌事項	A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinomas: use of saline-cooled tip electrode. Khatri VP, McGahan JP, Ramsamooj R, Griffey S, Brock J, Cronan M, Wilkendorf S. Ann Surg Oncol. 2007 May;14(5):1644-52.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	針生検で腫瘍径 1.5cm 以下の浸潤性乳癌と診断された 17 名 多発性や進行性乳癌、術前化学療法が行われた患者は除外。
目的	小径浸潤性乳癌に対する RFA の有効性と安全性を評価するため
結果	患者は 17 名登録したが、うち 1 名はインフォームドコンセントで RFA 実施に至らず、もう 1 名は超音波で腫瘍が確認できなかったため 15 名に RFA を実施した。皮膚損傷を最小限に抑えるため術中に氷嚢を使用した。RFA 後 NADH 染色が可能だった患者のうち 92.8%(13/14 名)に病変残存は認められなかった。RFA に関連して 2 名の患者の皮膚が鳥肌状になり後に切除で取り除いた 13.3% (2/15 名)。傷感染は 6.7%(1/15 名)に認められた。

(論文 6)

書誌事項	Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gómez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramirez-Alvarado CA, Robles-Vidal C. Ann Surg Oncol. 2008 Jun;15(6):1689-95.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験

対象	腫瘍径 4cm 未満の単発限局性浸潤性乳癌患者 25 名。RFA 実施前に化学療法が行われていた患者は除外。
目的	乳癌に対する RFA 療法の有効性と安全性を評価するため
結果	RFA 実施後の NADPH 染色の結果、76%(19/25 名)に残存病変を認めなかった。この結果は腫瘍径 2cm を境に有意な差が認められ、腫瘍径が 2cm より小さい場合 92.8%(13/14 名)、2cm より大きい場合 54.5%(6/11 名) (p<0.05) だった。8.0%(2/25 名)の患者が術中に一過性の体温の上昇を認めた (37.8℃、38.1℃)。12%(3/25 名)に一過性の皮膚熱傷 (のちの切除術で取り除かれた)、4% (1/25 名)に一過性の傷感染 (抗生剤で治療) が認められた。

論文 7)

書誌事項	Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, Donald JC, Parker C, Fraser S, Ross AC, Olivotto IA. Am J Surg. 2003 May;185(5):429-35.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	T1N0 (腫瘍径 3cm 以下)、閉経後の浸潤性乳癌患者 22 名。皮膚と胸壁から腫瘍が最低 1cm 離れている患者を選択。
目的	RFA 実施による腫瘍の完全焼灼率と、患者の疼痛/不快感を評価するため
結果	RFA の容認性、整容性評価は高かった。RFA 実施後に切除した組織を染色した結果、63.6% (14/22 名)に残存病変が認められ、皮膚熱傷 4.5%(1/22 名)、RFA 直後の皮膚温上昇 13.6% (3/22 名)、傷感染 18.2%(4/22 名)、小さな痣 9.1%(2/22 名)の有害事象が発生したが、RFA に関連した感染症は認められなかった。(※傷感染は RFA 後に実施された乳腺腫瘍摘出手術時)

日本における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

(論文8)

書誌事項	Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. J Surg Oncol. 2006 Feb 1;93(2):120-8.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、介入、単腕試験
対象	2cm以下の非浸潤性、浸潤性乳癌10名 術前化学療法が行われた患者は除外
目的	小径乳癌に対するRFAの実現可能性と安全性を評価するため
結果	RFA後に切除した組織をHE、NADH染色にて評価したところ、HE染色では腫瘍細胞の完全焼灼凝固を認め、NADH染色では焼灼範囲に病変残存は認められなかった。RFAに関連した有害事象は発生しなかった。

(論文9)

書誌事項	Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Breast. 2009 Apr;18(2):130-4.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	Stage I (腫瘍径2cm以下)乳癌30名
目的	Stage I乳癌患者に対するRFA療法の安全性と信頼性を評価するため
結果	RFA後に切除した組織をHE染色で評価し、87%(26/30名)完全焼灼率が認められた。その26名を対象にNADH染色にて評価し92%(24/26名)に病変残存が認められなかった。 RFA後の部分切除時に、皮膚熱傷6.7%(2/30名)、筋肉熱傷23.3%(7/30名)が認められ、筋肉熱傷のうち1名は胸壁の疼痛治療のため1か月の薬物治療を行なった。

(論文10)

(別添様式1)

書誌事項	Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Breast Cancer. 2011 Jan;18(1):10-7.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	腫瘍径 3cm 以下の乳癌 49 名 (複数の腫瘍が広範囲に及ぶ症例は除外)
目的	早期乳癌患者に対する RFA 療法の安全性と有効性を評価するため
結果	RFA 後に切除した組織を HE、NADH 染色にて評価し、37%(18/49 名)に病変残存が認められた。この結果は腫瘍径の大きさ、EIC(Extended Intraductal Component)の有無によって差があった。腫瘍径 2cm 以下で完全焼灼率 86%(25/29 名)、2cm 超で 30%(6/20 名)、EIC 有で 39%(9/23 名)、なしで 85%(22/26 名)だった。RFA に関連した有害事象は 10.2%(5/49 名)発生した (皮膚熱傷 2 名、筋肉熱傷 3 名 : のちに切除され後遺症なし) ため、皮膚や筋肉と腫瘍の間に 5%グルコースを 10ml 注入し、それ以降熱傷は発生していない。

(論文 11)

書誌事項	Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection--a promising alternative to breast-conserving surgery. Ohtani S, Kochi M, Ito M, Higaki K, Takada S, Matsuura H, Kagawa N, Hata S, Wada N, Inai K, Imoto S, Moriya T. Breast. 2011 Oct;20(5):431-6.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	2cm 未満の非浸潤性、浸潤性乳癌 41 名
目的	早期乳癌患者に対する RFA 療法の信頼性を評価するために、HE,NADH 染色によって RFA 後に切除した組織を染色して残存病変、加えて、有害事象から安全性を評価した。
結果	RFA 後に切除した組織の染色にて、87.8% (36/41 名)の完全焼灼率が認められた。また、96.2%(25/26 名)は RFA 後の MRI にて腫瘍は増大していないと評価された。RFA 関連の有害事象は浅い火傷 2.4% (1/41 名)を除いて認められなかった。

(論文 12)

(別添様式1)

書誌事項	Radiofrequency Ablation for Early-Stage Breast Cancer: Results from Five Years of Follow-Up in a Prospective Multicenter Study. Kinoshita T, Fujisawa T, Takahashi M, Yamamoto N, Aogi K, Hojo T, Yoshida M, Tsuda H. JACS. 2017 October Volume 225, Issue 4, Supplement 2, Pages e6-e7
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	腫瘍径 1cm 以下のリンパ節転移を認めない早期乳癌 58 名
目的	RFA 療法による有害事象の発生頻度と、完全焼灼率、乳房無再発生存割合を評価するため
結果	57 名に RFA を実施し 7 名に不完全焼灼の疑いがあったが、実際は 8.6%(5/57 名)が不完全焼灼だった。(うち 2 名が浸潤性、3 名が非浸潤性) 中央値 1,832 日のフォローアップ期間中、1 名の患者が対側乳癌と診断されたが、同側乳房内再発や遠隔転移は認められなかった。コスメティックスコアは 94%の患者で高評価だった。
(論文13)	
書誌事項	Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Retrospective Study. Ito T, Oura S, Nagamine S, Takahashi M, Yamamoto N, Yamamichi N, Earashi M, Doihara H, Imoto S, Mitsuyama S, Akazawa K. Clin Breast Cancer. 2018 Aug;18(4):e495-e500.
試験・研究デザイン	レトロスペクティブ、非介入、単腕、非ランダム化、オープン、多施設
対象	腫瘍径 3.5cm 以下の乳癌患者 386 名 (複数の腫瘍が広範囲に及ぶ症例は除外)
目的	乳癌に対する RFA の実現可能性、RFA 関連の有害事象、温存乳房内再発を評価するため
結果	RFA 関連の死亡は認められず、RFA 関連の有害事象は、局所疼痛 2.3%(9/386 名)、皮膚熱傷 3.9%(15/386 名)、乳頭陥没 1.8%(7/386 名) だった。5%グルコースを約 20-40mL 腫瘍周辺の乳腺後隙に注入し、筋肉熱傷を予防した。腫瘍サイズによる有害事象の発現に差は見受けられなかった。 フォローアップ期間中央値 50 ヶ月で、腫瘍径 2cm 超の患者の温存乳房内再発率は 2cm 以下の患者と比較して多く (2cm 超 : 10%, 3/30 名 vs 2cm 以下 : 2%, 6/356 名)、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%) だった。
(論文14)	

書誌事項	Long-Term Outcome of Radiofrequency Ablation Therapy for Breast Cancer. Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Sakakibara J, Iwase T, Hayama S, Ishigami E, Masuda T, Nakagawa A, Miyazaki M. Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov;42(12):1788-90. Japanese.
試験・研究デザイン	プロスペクティブ、単腕、介入試験
対象	原発性乳癌（腫瘍径 2cm 以下）で腫瘍が限局性であり広範な乳管内進展を認めない患者 26 例（腫瘍の皮膚浸潤がなく体表までの距離が保たれている患者が選択されている）
目的	RFA 療法による原発性乳癌の根治性、整容性、合併症を中心に長期に評価するため
結果	RFA 後は全例に乳房接線照射を施行し、多剤併用化学療法 9 例、内分泌治療を 21 例に行なった結果、フォローアップ期間中央値 88 ヶ月において局所再発、遠隔再発はともに認めなかった。 焼灼部直上の皮膚表面は氷嚢で適宜冷却して皮膚保護を行なっていたため、熱傷などの急性期有害事象は認められなかった。 全例で焼灼範囲に陳旧性の粗大石灰化が生じ、また、焼灼が乳輪下領域に及んだ 2 例では乳頭の変位などの変形が残存した。
4-3. 先進医療における実施状況	
<input checked="" type="checkbox"/> 先進医療B	
先進医療の名称	早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究
適応疾患	早期乳がん（腫瘍径 1.5cm 以下、単発、N0）
効果	早期乳癌症例に対するラジオ波熱焼灼療法の有効性を検証し、早期乳癌に対する標準治療としての位置づけを目指す。
実施施設	国立がん研究センター中央病院 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 国立がん研究センター東病院 岡山大学医学部附属病院 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

(別添様式1)

実施期間と実施件数	96ヶ月（登録期間36ヶ月、追跡期間60ヶ月） 登録開始：2013年8月1日、登録期間：2018年7月31日まで 観察期間：登録終了後5年、総研究期間：2024年7月31日まで ※2016年3月17日改訂：登録期間を36ヶ月から60ヶ月に変更 予定登録数：372例
実績	2013年8月15日、1症例目が登録され、2017年11月29日、予定登録症例数(372症例)に到達。以後、規定の経過観察を実施中である。 有効性評価： 治療後病変残存割合： 8/362 (2.2%) 安全性評価： 有害事象発生率（CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版、ならびに Clavien-Dindo 分類によるグレード3以上）： 3/362 (0.8%) : 内訳は皮膚潰瘍1例、創傷感染2例 *第11回 RAFAELO 試験定期モニタリングレポート（2019年7月19日作成）より引用した。 以上の結果より、早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法は、有用かつ安全な治療法である。 （「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。）

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容（要件等）について記載してください（ガイドラインがあれば添付してください）。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

欧州

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

概要	
<input checked="" type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	乳癌診療ガイドライン 2018 年版
発行元	日本乳癌学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>外科療法</p> <p>FQ1. Non-surgical ablationは早期乳癌の標準的な局所療法として勧められるか？</p> <p>http://jbcs.gr.jp/guideline/2018/index/gekaryoho/fq-1/</p> <p>(申請者コメント:乳癌に対する non-surgical ablation としては、特に①ラジオ波焼灼装置 (RFA) においては、本邦を中心にそのエビデンスが蓄積してきている。海外での実績が無く国内では適応外の医療機器を用いるため、臨床研究法に従い臨床試験として実施せざるを得ない。RAFAELO 試験の成果が待たれる。)</p> <p>ステートメント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Non-surgical ablation が乳房温存手術と同等の局所療法効果を有するとの十分な根拠はない。 <p>※概要</p> <p>固形癌に対する熱凝固療法や凍結療法といった非切除治療 (non-surgical ablation) は、近年多くの癌腫に対して臨床応用が開始されている。特に肝臓癌におけるnon-surgical ablationの普及は目覚ましく、熱凝固療法の一つであるラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation ; RFA) はすでに保険収載されている。乳癌においてもnon-surgical ablationにより局所制御が得られれば、乳房温存手術に代わる局所療法の選択肢となり得る可能性があるが、その適応、手技、治療効果の判定法などが非常に重要である。</p> <p>乳癌に対するnon-surgical ablationとしては、①ラジオ波焼灼療法 (RFA)、②凍結療法、③集束超音波療法等がある。適格基準としては腫瘍径2 cm以下の小さな乳癌を対象にしている報告が多い。</p> <p>熱凝固療法のシミュレーション研究では、集束超音波療法、RFAのいずれに関しても概ね90%以上の症例において腫瘍壊死が得られており、比較的優れた局所治療効果が報告されている。RFAや集束超音波療法では、治療直後は癌細胞が一定の形態を保持するため通常の病理学的検索では治療効果の判定が困難な場合があり、nicotinamide adenine dinucleotide-diaphorase (NADH) 染色による細胞死の判定が行われることが多い。</p> <p>RFAの治療成績に関しては、平均腫瘍径13 mm (5~20 mm) の乳癌52人に対しRFAによる熱凝固を放射線併用で行い、平均観察期間15</p>

	<p>カ月(5~30カ月)時点では再発を全く認めなかったとの報告がある。また、メタアナリシス(15論文、404症例)では、RFAによる完全焼灼率は89%であり、整容面では96%の症例において良好で、合併症では4%の皮膚熱傷が報告された。わが国において、乳癌に対しRFAを行った497例を対象にした多施設の後ろ向き研究によると、平均腫瘍径は1.6 cm、平均観察期間は50カ月、腫瘍径2 cm以下の群は2.1 cm以上に比して、有意に局所再発率が低かった(3% vs 18%、$p < 0.001$)。</p> <p>RFAの問題点としては技術が必要であることと、焼灼後に腫瘍の画像評価が難しくなることなどが挙げられている。</p> <p>Non-surgical ablationの今後の課題としては、直達手術との非劣性の検証、治療後の局所再発の予測や評価法、腋窩のマネジメント、温存療法よりも恩恵を受ける患者の選択などが挙げられている。</p> <p>以上より、乳癌に対するnon-surgical ablationは適応を限れば局所制御できる可能性はあるものの、現時点では臨床試験として実施されるべきであり、実地臨床としての実施は時期尚早とされている。</p>
--	--

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】(3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)

日本では乳癌が増加しており、乳癌による死亡率の推移は近年横ばい傾向を示しているものの、罹患率は依然増加しており、女性の部位別罹患数で第一位である。TNM分類治療前ステージ別登録数の割合では、0期~I期は合計55.1%で早期乳癌患者が乳癌患者全体の半数以上を占めている。

一方、乳癌は初期の段階では全身病ではないが、ある時点から全身病になるという考え方が主流であり、局所に癌がとどまっている症例に対しては根治を目的とした外科療法が有用であると考えられている。現在の乳癌外科療法の選択肢は多様化しており、標準化されている乳房温存手術、乳房全切除術に加えて皮膚温存乳房全切除術、乳頭温存乳房全切除術、切除後の乳房再建手術(自家組織、インプラント)の組合せなど様々である。

女性の社会進出に伴う晩婚化や食生活の変化など、患者自身のライフスタイルが多様化し、医学的適応のみならず、患者の希望、価値観、人生観などに応じた治療方法の選択が望まれる中、早期乳癌患者に対する局所治療の低侵襲化および簡便化、乳房の整容性を考慮した外科療法が求められている。

このような背景のもと、国内外で早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法(以下、RFA療法)の有効性、安全性が臨床評価され、標準療法の新たな選択肢に加えるための有用性の検証が行われている。4-2項の文献検索で抽出された論文(抄録含む)の主な内容を以下表2.に示す。

表 2. 早期乳癌に対する RFA 療法の有効性と安全性

	Author (year)	# of pts.	Tumor size	Device	Complete ablation (%)	Complications
[1]	Jeffery et al. (1999)	5	>5cm	LeVeen	80	None
[2]	Izzo et al. (2001)	26	<3cm	LeVeen	96	Skin burn×1
[3]	Burak et al. (2003)	10	0.5-2cm	LeVeen	90	None
[4]	Hayashi et al. (2003)	22	<=3cm	RITA	64	Skin burn×1, Skin warm×3, Wound infection×4, minimal bruising×2
[5]	Fornage et al. (2004)	20	<=2cm	RITA	95	None
[6]	Noguchi et al. (2006)	10	<=2cm	RITA	100	None
[7]	Khatri et al. (2007)	15	<=1.5cm	Cool-tip	93	Skin puckering×2, Wound infection×1
[8]	Medina-Franco et al. (2008)	25	<4cm	Elektrotorm	76	Skin Burn×3, Wound infection×1 transient elevation of body temperature×2
[9]	Imoto et al. (2009)	30	<=2cm	LeVeen	87	Skin burn×2, Muscle burn×7
[10]	Kinoshita et al. (2011)	49	<=3cm	Cool-tip	63.3	Skin burn×2, Muscle burn×3
[11]	Ohtani et al. (2011)	41	<2cm	Cool-tip	88	Superficial skin burn×1
[12]	Kinoshita et al. (2017)	58	<=1cm	—	91.2	—
[13]	Ito et al. (2017)	386	<=3.5cm	Cool-tip RITA LeVeen	— * Recurrence 50 months >2cm:10.0% <=2cm:2.3%	local pain×9, Skin burn×15, Nipple retraction×7
[14]	Nagashima et al. (2015)	26	<=2cm	Cool-tip	— * Recurrence 88 months 0%	None (accute), Nipple displacement×2

過去 20 年の文献から、RFA 療法による完全焼灼率は 63.3~100%を示し、患者選択基準において腫瘍径が 2cm 以下とした場合、87%~100%であった。RFA 療法後の温存乳房内再発を評価

した国内臨床試験 2 報あり、論文 13 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。また、論文 14 は、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ことを報告している。

主な有害事象は皮膚熱傷と筋肉熱傷が報告されている。本療法は、電極針を経皮的に穿刺して通電し腫瘍を焼灼する作動原理であることから、皮膚や胸壁への損傷を最小限に抑える目的で、予め腫瘍が皮膚や胸壁から最低 1cm は離れている患者を選択することや、術前にグルコースを注入して皮膚や筋肉の損傷を防ぐなどの対策が講じられている。

現在、早期乳癌の標準治療となっている乳房温存療法は乳房部分切除術と術後放射線療法の併用療法である。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は 5.7% と報告されている [15]。

早期乳癌に対する RFA 療法の標準化に向け、現在、我が国で先進医療 B として RAFAELO Study が実施されている。RAFAELO Study では、372 症例が登録され、RFA 及び放射線照射終了後、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施行し、残存病変を確認した。その結果、治療後病変残存割合 1.9%と高い完全焼灼率 (98.1%) が得られている。これは、周術期の短期の結果ではあるが、断端陰性かつ術後放射線照射が行われた大規模試験で得られた 5 年間の温存乳房内再発割合に劣らない結果が得られると考える。

また、低侵襲治療研究会のデータでは、2cm 以下の腫瘍に対して RFA を行なった場合、観察期間の中央値約 1500 日で 425 例中 12 例 (2.8%) の局所再発を認めており、特に 1-2cm の症例に限定すると、277 例中 10 例の再発となり、その割合は 3.6%となる。この結果には、患者選択における selection bias の可能性を考慮しても 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に劣らないと推測される。

RFA 療法では、電極針を病変部に穿刺し、ラジオ波電流を通電することによって腫瘍部位を焼灼するため、乳房の傷は最小限の穿刺部位で入院期間も短く、患者の肉体的、精神的苦痛を軽減できる。多様化するライフスタイルに応じた治療方法や患者自身が安心して治療を享受できる選択肢を提供することが早期乳癌患者の QOL に及ぼす影響は大きい。また、患者の負担軽減だけでなく、乳房全切除術と比べて手術時間が短いことから医療者の負担を軽減できるという利点もある。

今般、当学会より要望した早期乳癌に対するラジオ波焼灼装置は、低侵襲治療であり、限定した範囲のがんに対しては治療的効果を十分に期待できる。しかしながら、我が国では、乳癌に対する医療機器等法上および公的医療保険で使用可能な治療方法 (部位) が限定されているため、患者の経済的負担が大きく、適切に使用されていないのが現状である。よって、「医療上の有用性」を (イ) と判断した。

【出典】

[15] 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.

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
 イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】（3. に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上の位置付けについても併せて記載してください。）

乳癌は罹患率が年々増加傾向を示している。ステージ別には、遠隔転移のない乳癌患者（Ⅰ-ⅢC期）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、死亡率は近年横ばい傾向ではあるものの、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ことが明らかである。乳癌は、非浸潤癌の状態では放置すると浸潤癌になって周囲の組織にひろがり、リンパ節や血液を通過して骨、肺、肝臓などの臓器へ転移し命を脅かし、直ちに死に至らない場合にも不可逆的な病気の進行と他臓器への転移などにより著しい生活の質（QOL）の低下を来す悪性疾患である。

よって、当該項目の「適応疾患の重篤性」を（イ）と判断した。

6. 導入に際しての状況（※）

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

- 必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

RFA療法の実施に際しては、緊急時や施術時に発生する可能性のある有害事象に対し、迅速かつ適切に対応できる処理能力を有している必要がある。術前のセンチネルリンパ節生検でリンパ節転移の有無を確認し、全身麻酔/局所麻酔下で、CTや超音波ガイドのもと実施され、術後には放射線照射や薬物療法が併用される。これらのことから、適切な医療の提供を実現するための設備が整っていることや病理科、麻酔科、放射線科、乳癌外科、腫瘍内科など多科連携が必要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- 1) 緊急時において迅速かつ適切な処置能力を有する施設であること。
- 2) 標榜する診療科に偏りがなくチーム体制が整っている施設であること。
- 3) 安全性確保の観点から画像診断装置等を有している施設であること。
- 4) 焼灼技術等を熟知している医師が勤務している施設であること。
- 5) 常勤の病理医がいる施設であること。

6-2. 使用する医師への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

現在、我が国では、乳癌に対するラジオ波焼灼療法は先進医療制度の下、限られた施設でのみで実施されており、治療経験を積んだ医師の数が非常に少ないことが予想される。ラジオ波焼灼療法の有効性のみならず、想定される有害事象や緊急時の対応、ラジオ波焼灼療法の原理や使用上の注意点を十分に把握したうえで、特に安全対策確保の観点から使用する医師の要件が必要と考える。なお、当学会では、適正使用指針を作成し、術者要件を設定する予定である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- 1) 学会が設定する予定の RFA 術者要件を満たす者であること。
- 2) 緊急時の対応についての専門的知識を有するものであること。
- 3) 乳腺専門医としての基本的知識および技量を有すること。
- 4) 日常診療で画像ガイド下針生検の経験を有すること。

6-3. 研修・トレーニング

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

ラジオ波焼灼装置の特性や使用方法などの知識を的確に把握していない場合や不適切に使用された場合、腫瘍の焼き残しが乳癌の再発や転移に繋がる恐れがあることや火傷などの有害事象の発生が増えると想定されることに加え、緊急時の対応も困難になる可能性が高いことから、適正使用に関する事前トレーニングは必要と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- 1) 学会が指定する予定の研修・トレーニング内容を満たしていること。
- 2) 安全性確保の観点から画像診断装置等を有している施設で実施すること。
- 3) 焼灼技術等を熟知している医師が勤務している施設で実施すること。
- 4) 日常診療で画像ガイド下針生検の経験を有すること。

6-4. 診療ガイドラインの策定

(別添様式1)

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

安全対策ならびに全国統一的な治療実施による有効性の確保が必要であることを踏まえ、当学会主導による適正使用指針もしくはガイドラインの作成が必要と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

要件設定時には、上述した「使用する医療機関の要件」、「使用する医師の要件」、「研修・トレーニング」等、それぞれの内容に関する指針を策定する予定

6-5. 学会による使用症例の収集

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

今回の要望であるラジオ波焼灼装置の適応拡大は、実際の臨床使用における継続的な評価が必要と考える。有効性評価としての5年乳房内無再発生存割合や安全性評価のための有害事象の収集と分析が重要である。そのために学会側においても情報収集網を構築し、入手した情報の取り纏め及び分析・評価を実施したい。

【対象とする使用症例】

全例 一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

当学会が中心となり、施設要件や術者要件等の適正使用指針を制定する予定ある。それらに該当する施設や医師のもとで実施された症例を対象とすることが望ましいため。

6-6. その他学会が取り組むべき事項

(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

検診受診率の向上により乳癌が早期発見されるケースが増加し、罹患率が年々増加傾向を示しているものの、早期乳癌患者の、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と考える。乳癌は非浸潤癌の状態では放置すると浸潤癌になってリンパ節や遠隔転移を引き起こし著しい生活の質(QOL)の低下を来す悪性疾患であることから、引き続きセルフチェックや定期検診の受診による早期発見と早期治療を啓発する。

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等

(別添様式1)

企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	コヴィディエンジャパン株式会社
企業に関する情報	○会社名：コヴィディエンジャパン株式会社 ○住所：東京都港区港南 1-2-70 品川シーズンテラス 22 階
7-2. 国内での開発状況	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 【要請の時期】 （複数回実施した場合は、全て記載してください） 時期は不明だが、複数回要望している。 【結果】 (開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。) <input type="checkbox"/> 承認申請済み 承認申請年月日： <input type="checkbox"/> 承認申請準備中 承認申請予定時期： <input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中 検討状況・検討内容：先進医療 B 制度を利用した臨床試験データで申請可否を検討中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 治験計画届の提出年月日： <input type="checkbox"/> 承認申請予定なし 理由：	
7-3. 学会による協力	
・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。 <input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 否	

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】 ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】 (記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
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
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
 ・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】