

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	乳房小線源治療用アプリケーター
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患:乳房温存手術の適用となる早期乳癌(ステージ0～Ⅲ期) 使用目的:乳房温存手術の患者に対し、同側乳房内に存在する顕微鏡的な残存腫瘍を根絶することを目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器:SAVI 製造業者名:Gianna Medical, Inc. 輸入業者名:エムシーメディカル(株)
外国承認状況	米国:2006年7月28日付510(k)取得 【適応】 小線源治療法において使用される小線源治療装置(アフターローディング装置)のアクセサリーとして、治療範囲に定められた放射線量をデリバリーすることを目的とする。 欧州:未承認

【対象医療機器の概要】

本機器は、乳癌手術(乳房温存手術)後の放射線治療(小線源治療)用機器で、小線源治療による加速乳房部分照射が可能である。治療方法は、腫瘍摘出後の乳房内へ本機器を挿入し、小線源治療(アフターローディング装置)と接続して使用することで、組織内から放射線照射(イリジウム 192 による)を行う。乳房内で拡張する先端部分の最大径の大きさに応じて、4種類のサイズがある。経皮への刺入は1箇所、カテーテルは中央の1本と辺縁に6-10本(6, 8, 10本)あり、腫瘍摘出腔の形や皮膚や肋骨などの周囲正常組織の位置関係に応じて各カテーテルの任意のものを任意の時間比率で照射することで、不整形の線量分布を作成することが可能である。

【対象疾患について】

乳房温存療法(乳房温存手術)の適用となる早期乳癌(ステージ0～Ⅲ期)のうち、加速乳房部分照射の適応となる群である。日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告(2009年次例)では、0期 3,591例、Ⅰ期 13,509例、Ⅱ期 10,786例、Ⅲ期 1,892例であり、手術例 33,300例のうち、乳房温存療法は 19,817例(59.5%)となっている。広範囲に広がる可能性のある腫瘍では部分照射のみでは

再発のリスクが高くなるため、加速乳房部分照射の適応とはならない。加速乳房部分照射の適応に関して、米国放射線腫瘍学会から consensus statement が発表されており、臨床試験外で加速乳房部分照射を施行しても許容される患者群を”suitable group”としている。基準として、年齢 60 歳以上、BRCA1/2 変異なし、腫瘍径 2cm 以下、T1、断端 2mm 以上陰性、組織学的 Grade 問わず、エストロゲンレセプター陽性、単中心性、2cm 以下の臨床的単発、組織型は浸潤性乳管癌/粘液癌/管状癌/浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌なし、乳管内進展なし、非浸潤性小葉癌合併許容、センチネルリンパ節生検あるいは腋窩リンパ節郭清で病理学的にリンパ節転移なし、術前化学療法なしで、全因子が適合する必要がある。

欧州では GEC-ESTRO から臨床試験外で施行しても許容される low risk group として、米国よりもやや緩めの基準が設けられている。米国の基準と異なっている因子は、年齢 50 歳以上、BRCA1/2 変異記載なし、腫瘍径 3cm 以下、T1-2、エストロゲンレセプター問わず、組織型として浸潤性乳管癌/粘液癌/髄様癌/浸潤性小葉癌である。

【医療上の有用性について】

乳房温存手術と外部照射を用いた全乳房照射による乳房温存療法は、0-Ⅲ期（我が国では腫瘍径 3cm 以下）乳癌に対する標準治療の一つである。乳房温存療法における術後照射は複数のランダム化比較試験の結果、乳房内再発をおよそ 1/3 に減少させるため必須であり、メタアナリシスにおいても乳房温存手術後の全乳房照射は必要と結論付けられている。さらに、近年のメタアナリシスにて生存期間の延長にも寄与していることが示されている。一方で、国内外において、乳房温存手術後の放射線治療は 5-6 週間と長い治療期間のため、乳房切除術を選択したり、乳房温存療法を選択したにも関わらず術後照射を施行しない場合がある。この問題を解決するために、短期間で治療できる少分割照射法が検討されている。一方、乳房温存療法での乳房内再発は 80-90%が腫瘍床周囲であり、選択された症例では、全乳房照射ではなく、腫瘍床周囲への部分照射でもよいのではと考えられるようになり、加速乳房部分照射が行われるようになった。加速乳房部分照射の治療法には、小線源治療、外部照射、術中照射がある。小線源治療には、組織内照射（マルチカテーテル）、腫瘍摘出腔にアプリータを挿入する方法があり、治療日数は 3-5 日間である。

組織内照射は、治療用のカテーテルチューブ（アプリータ）を腫瘍床とその辺縁に経皮的に複数刺入、一時的に留置し、内部から照射するもので、そのための機器として我が国ではオンコスマートイントロダクションセットが承認されている。この方法の利点は多数のアプリータを細やかに配置できることで、乳房の複雑な形態に合わせた精密な治療が可能になることで、欠点は複数のアプリータを刺入するため、侵襲がやや大きくなることや適切な位置に留置させる高い技術が要求されることがあげられる。また、バルーンアプリータによる小線源治療は、腫瘍床

に風船状のアプリータを挿入し、球の中心から同心円状に照射されるものであり、機器としてマンモサイトがある(本邦未承認)。利点は創部が 1 箇所のみであり、挿入や計算が容易であることだが、欠点としては乳腺の断端を縫合する術式では施行できない、バルーンが腫瘍床に密着しないと有効な照射ができない、皮膚や肋骨がバルーンに近接している場合に高線量による有害事象のリスクがあることなどがあげられる。我が国では、手術の際、乳腺の断端を縫合するためにアプリータが挿入できないことや、腫瘍と近傍の皮下脂肪などを切除する術式や乳房が小さいことなどにより、皮膚、肋骨の線量が高くなるなどの理由で、マンモサイトの適応は少なく、ほとんど施行されていない状況である。

一方、今回の機器はハイブリッドアプリータと呼ばれ、マルチカテーテルによる細やかな線量分布とバルーンアプリータの簡便さの両方を兼ね備えた治療方法を目的としている。腫瘍摘出腔の中心に 1 本、腫瘍床に密着するように 6-10 本のカテーテルが楕円形に配置され、各カテーテルの任意のものを任意の時間比率で照射することで、腫瘍摘出腔の形や皮膚や肋骨などの周囲正常組織の位置関係に応じて不整形の線量分布を作成することが可能であり、最大皮膚線量の低下を実現することができる。長期間にわたるフォローアップデータの報告はないが、米国の 2 施設において 102 例の患者に本機器を用いた加速乳房部分照射を行い、経過観察中央値 21 ヶ月(9.4-31.7 ヶ月)時点の適応、線量分布と有害事象、再発に関する報告がなされた(Yashar C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, in press)。治療計画では、腫瘍床に対する良好な線量分布が得られ、皮膚、肺の高線量域も少なくさせることができた。乳房整容性は非常に良好で、Grade3 以上の有害事象はなく、Grade2 以下の頻度も少なかった。本機器の適用を受けた患者のうち、27%はマンモサイトには適さず、5%は全てのバルーンアプリータによる小線源治療に適さなかった。局所再発率は 1%で、他の加速乳房部分照射の早期の報告の再発率と同等であった。

加速乳房部分照射の有用性について、多数の第 II 相試験で安全性、有効性が全乳房照射に匹敵することが報告されており、現在、海外で大規模な第 III 相試験が行われている。加速乳房部分照射の方法は、試験により、外部照射、小線源治療、術中照射があり、米国の試験では組織内照射、マンモサイト、外部照射を許容している。非劣性の設定で、1000-4000 例の予定登録数になるため、多くの試験が症例集積中である。その中で 2010 年に術中照射を試験治療とする第 III 相試験の中期の観察結果が報告された(Vaidya JS, et al. Lancet 2010)。試験治療群(1113 例)、標準治療群(1119 例)の 4 年乳房内再発はそれぞれ 1.2%、0.95%であり、Grade3 以上の有害事象は 0.5%、2.1%で、加速乳房部分照射は全乳房照射と同等の結果であった。

加速乳房部分照射によって、患者の治療日数の減少による肉体的負担の軽減、長期の術後照射期間の問題から乳房切除術を選択せざるを得なかった患者での乳房温存療法の選択機会

の増加などの様々な利点が生じ、また、放射線治療に占める乳房温存療法後の術後照射の割合は高いため、治療期間が短くなることで、同一施設内での治療患者数を増加させることにつながり、他疾患に対する放射線治療の機会を増加させることができるなどの波及効果も得られることになる。

以上より、加速乳房部分照射の小線源治療の方法として、本機器はマルチカテーテルによる組織内照射よりも手技が簡便で、マンモサイトよりも細やかな線量分布を作成することが可能であり、我が国において乳癌に対する小線源治療が普及し、治療日数が少ないことで患者に乳房温存療法の選択機会を増やすことが期待されるため、医療上有用である。

【諸外国における使用状況について】

本機器の過去 3 年間の販売本数(米国のみ)は、2008 年で約 700 本、2009 年で約 2,000 本、2010 年で約 2,500 本と推移しており、使用本数は増加傾向にあることが伺える。なお、本機器同様の目的で使用される「Mammosite (Hologic 社)」による乳房温存手術後の加速乳房部分照射は、米国において 2002 年より実施されており、以降、当該機器及び「Contura (SenoRx 社)」による治療も開始され、これまで 57,000 人以上が治療を受けている状況である。本機器は、2009 年より米国で本格的に臨床使用され、乳房サイズの小さな患者を中心に急速に普及している。

【我が国における開発状況】

我が国において、本機器と同様な仕組みのアプリケーションは開発されていない。

【検討結果】

乳房温存手術後の小線源治療は、術後放射線治療の治療選択肢のひとつとして有用な治療法である。我が国では主に外部照射が施行されており、加速乳房部分照射での治療期間は 2-3 週間と全乳房照射の 5-6 週間よりも短期間ではあるが、小線源治療の 3-5 日のほうが明らかに治療期間は短い。現在、国内で承認されている乳癌治療におけるアプリケーションはマルチカテーテルタイプのものがあるが、マルチカテーテルによる組織内照射は、手技の難易度が高く、限定された施設でのみ施行され、我が国に広く普及するまでには至らないと考えられている。また、バルーンタイプアプリケーションであるマンモサイトは我が国では未承認であり、かつその適応対象となる患者はほとんどない状況である。一方、本機器はマルチカテーテルによる細やかな線量分布とバルーンアプリケーションの簡便さの両方を兼ね備えた治療を実現でき、我が国の乳癌に対する小線源治療の普及に貢献し、治療日数が少ないことで患者に乳房温存療法の選択機会を増やすことが期待される。

現時点で加速乳房部分照射の施行にあたっては、長期的なデータがないため、上述した欧米の選択基準に従い、乳房内再発リスクの低い対象群に絞るなど慎重な対応が必要であると考えられることから、対象としてはステージ「0~II」期の早期乳がんとするべきであるが、今後の大規模

第Ⅲ 相試験の結果次第で、適応が広がる余地はある。また、本機器を用いた乳房温存療法の場合、乳腺の断端を縫合しない術式も採用するなど、外科医との共同作業が必要である。

以上より、本機器は、乳癌手術（乳房温存手術）後の小線源治療に使用するものであり、疾病の重篤性については A、また既存療法と比べて手技が簡便で、治療日数が少ないことから医療上の有用性を B として、本機器の早期導入は我が国の乳癌診療に有用であると考え。ただし、実施施設に関する要件や医師に対する技術要件の策定や患者選択基準、乳癌手術手技、小線源治療の手技、治療計画基準、安全対策など、関連学会によるガイドライン策定が必要であると考え。

適応疾病の重篤性 A B C	医療上の有用性 A B C
--	---