

先進医療 B の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立がん研究センター中央病院

【先進医療告示番号と名称】

告示番号 35

経皮的乳がんラジオ波焼灼療法

【適応症等】

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。）

【試験の概要】

腫瘍径 1.5cm 以下、単発の早期乳がんを対象に、全身麻酔下でラジオ波熱焼灼療法 (RFA) を実施する。RFA は術中の超音波画像をガイドとして腫瘍に電極針を刺入し、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、焼灼を行う。焼灼終了後は超音波画像にて治療効果を確認するとともに、合併症の有無を観察し、治療終了となる。RFA 施行後、治療後乳房に対する放射線照射を施行する。全身治療はガイドラインに準拠し、必要な症例に対して実施する。放射線終了後約 3 か月の時点で吸引式針生検を行い、焼灼不全の有無を確認する。その後は術後 5 年まで、定期的に視触診、画像検査を実施し、温存乳房内再発の有無を確認する。

【医薬品・医療機器情報】

一般名：電気手術器

製品名：Cool-tip RF システム、Cool-tip RFA システム E シリーズ

製造販売業者名及び連絡先：コヴィディエン ジャパン（株） 東京都世田谷区用賀 4-10-2 TEL;03-5717-1270

薬事法承認又は認証上の適応：肝腫瘍の一部または全体の焼灼

薬事法上の適応外使用の該当：適応外使用である

【実施期間】

平成 25 年 8 月 1 日から平成 28 年 7 月 31 日

【予定症例数】

372 例

【現在の登録状況】（平成27年1月31日まで）

総数：103例

施設名	症例数
国立がん研究センター中央病院	40
広島市立広島市民病院	13
国立がん研究センター東病院	13
千葉県がんセンター	10
北海道がんセンター	8
岡山大学病院	7
国立病院機構 四国がんセンター	7
群馬県立がんセンター	5

【試験実施計画等の変更】

I. 主な変更点

- 1) 適格基準の変更
- 2) プロトコル治療内容にかかわる変更
 - ①放射線治療開始時期に関する規定変更
 - ②術中センチネルリンパ節検索法の追加
- 3) 患者アンケートの追加
- 4) 監査の新設
- 5) その他
 - ①高度医療から先進医療への制度変更に伴う改訂
 - ②標準治療に準拠するための記載内容の更新
 - ③多施設共同研究における協力医療機関の追加
 - ④研究資金の追加

II. 変更理由

1) 適格基準の変更

本臨床試験の成果をもって乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法（以下RFA）の確立を目指しているところでありますので、RFAの対象は早期乳がんに対する初回治療に限定し、前治療の効果で腫瘍径1.5cm以下に縮小した症例は対象外とすべきであると考えられます。研究責任医師ならびに共同研究者全員がこのことを認識しておりましたが、先進医療告示後になって、「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」という一文が適格基準から欠落していることに、研究責任医師が気付きました。そこで、今回、この一文を適格基準に追加しました。なお、本変更を行う以前に登録された症例にも前治療歴を有する症例は含まれていないことを申し添えます。

2) プロトコール治療内容にかかわる変更

①放射線治療開始時期に関する規定変更

研究計画立案時点では、本試験の対象となる腫瘍径 1.5cm 以下の早期乳がんに対して化学療法が施行されることを研究責任医師は想定しておりませんでした。しかしその後、ホルモンレセプターや HER2 過剰発現、Ki67 index といった腫瘍生物学的特性を基にした乳がん薬物療法の個別化が進み、最新のガイドラインに準拠すると本試験の対象の中にも化学療法の適応となる症例が現れるようになりました。化学療法と放射線治療は有害事象の点から同時に行うことは困難であり、いずれかを先行させる必要があります。Cochrane Database のシステマティック・レビューを始め、過去のデータでは、術後化学療法と放射線療法のどちらを先行させても、局所制御率や生存率は同等であると結論付けられています。以上を踏まえ、先進医療の告示後、研究責任医師の判断により、本試験計画における放射線治療の開始時期を、「RFA 終了後 8 週以内」から「術後補助化学療法終了後 8 週以内」に変更することと致しました。

②術中センチネルリンパ節検索法の追加

研究計画立案時点では導入されていなかった、センチネルリンパ節に対する分子診断法である OSNA (One-step nucleic acid amplification) 法が、研究開始後に四国がんセンターで導入されましたが、当初は試験的な運用にとどまっておりました。その後、OSNA 法の本格運用が開始され、現在では病理医の負担軽減を理由に、本試験症例以外に対しては全例、迅速病理診断を廃止し OSNA 法のみを行っています。以上を踏まえ、先進医療告示後ではありましたが、現在の四国がんセンターにおける運用状況を鑑み、RFA と同時に行うセンチネルリンパ節生検の術中診断法として、迅速病理診断法に加え OSNA 法も選択できるようにする必要があると責任医師が判断し、この度追加を致しました。

3) 患者アンケートの追加

早期乳がんに対する RFA の有用性を広く市民に知っていただくためには、治療成績が乳房部分切除術に劣らないことだけでなく、術後の整容性が優れるということも証明する必要があると、先進医療の告示後に研究責任医師が判断いたしました。そこで、患者アンケートによる治療後乳房の整容性評価を追加することとし、研究計画書ならびに説明同意文書を改訂しました。アンケートはあらかじめ決められた 10 項目により構成されており、患者自身が電子機器を用いて EDC システム上に入力する形態をとっています。これは、回答内容にバイアスが生じないよう、医療者の目に触れずに回答できるよう配慮したものです。実施時期は、研究計画書に記載の通りで、リマインドを兼ねて受診時期に合わせて行うこととしています。

4) 監査の新設

本試験の成果をもとに早期乳がんに対する RFA の保険収載を目指しております。先進医療告示後になってから、研究責任医師が PMDA に相談する必要性を認識しました。相談の結果、本試験を GCP に準拠して行うよう指摘されたことから、監査を実施することとし、研究計画書、ならびに説明同意文書を改訂しました。改訂以前の症例に対しては、改訂後の説明同意文書を用いて再度説明を行い、同意を得たうえで全症例を監査の対象としました。

5) その他

①高度医療から先進医療への制度変更に伴う改訂

有害事象の報告方法を先進医療 B の規定に合わせて全面変更しました。

②標準治療に準拠するための記載内容の更新

欧米で行われた第 3 相臨床試験の成果を基に、わが国においても腋窩リンパ節に対する標準治療が変化しました。このため、研究計画書の背景部分の記載内容を変更しました。

③多施設共同研究における協力医療機関の追加

本試験の協力医療機関に新潟県立がんセンター新潟病院と都立駒込病院を追加しました。先進医療 B の手続きが済み次第、正式参加となります。

④研究資金の追加

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 先進医療 B として実施が認められた臨床研究（早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同試験）、平成 26 年度がん研究開発費（早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法（RFA）の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究）を獲得したため、追記しました。

【試験実施計画の変更承認状況】

平成 27 年 1 月 19 日に国立がん研究センター研究倫理審査委員会にて審議され、了承を得ています。

以 上