

## 先進医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年12月10日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 木下貴之

1. 症例数設定の根拠ですが、主要評価項目である5年温存乳房内無再発生存割合になっていますが、国内では、5年でのデータがなく、海外での臨床試験、NSABP-B06試験を参考にしており、期待割合を93.7%としております。海外臨床試験においては、患者層が1.5cm以上の患者が多くリクルートされていると想定できるため、期待割合は、93.7%以上になるのではないかと想像できます。

この期待割合の設定根拠をお示しして頂ければ幸いです。

まず、大規模臨床試験であるNSABP B-06試験では、5年温存乳房内再発割合は5.7%と報告されています。ただし、この臨床試験は、標準治療である乳房温存手術が施行されており、全例で断端陰性が確保されています。ご指摘の通り、腫瘍径1.5cm以上の患者が多くリクルートはされていますが、腫瘍径が大きい分だけ大きく切除もされていますので、腫瘍径の大小は温存乳房内再発割合に影響を及ぼしません。

これに対しRFA治療では、焼灼範囲に限りがありますので、その分腫瘍径の制限が必要になります。また、ある程度制限を行っても、切除をしない分、温存乳房内再発割合は不利になることが予想されます。一方、RFAは乳房温存手術に対し、整容性に優れるという利点があります。そこで、整容性に優れるというメリットに対し、倫理的に許容される温存乳房内再発割合の増加はどの程度かを検討した結果、10%の増加＝5年間の温存乳房内再発割合で6.3%（無再発生存割合では93.7%）まで許容しうると判断し、そこから腫瘍径を1.5cmまでと制限して非劣性試験を計画しました。よろしく願いいたします。

## 先進医療審査の照会事項（山口構成員1）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年11月29日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下貴之

1. 既に本邦で行われた研究2（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）で、4例に遺残が認められ手術が施行されているが、そのうち3例は参加施設の初例であったとの記載があります。これについては高度医療における実績まとめに、各施設の実績として表で示されています。手術した初例3例がどの施設のものであるのかわかるようにしてください。

別紙「乳癌ラジオ波熱焼灼療法実績資料」に記載の通りです。

2. 今回の参加施設のうち、広島市立市民病院、岡山大学病院、今後参加予定の大阪医療センターの、担当者のラジオ波治療の実績（乳癌、肝がんなど）はどれくらいあるのでしょうか？もし経験がないのであれば、その技術的成熟度を高め、評価することはされるのでしょうか？参加施設の技術習熟度をどのように判定したか示してください。

乳癌 RFA に関しては 岡山大学医学部 12 例、広島市立市民病院 34 例の自費診療での実績があります。大阪医療センターに関しては肝臓がんに対しては多くの実績がありますが乳癌に関しては 0 例です。施設要件のごとく 5 例実施までは、経験医師を招聘しその監督・指導のもとで実施することとしております。

3. 副作用について対極版による火傷が文献5で報告されています。これは機器が不良なのでしょうか、あるいは使用法の問題でしょうか？決して低い頻度ではありませんのでその原因と対策についてお考えをお示してください。

火傷の原因としては対極版の貼り方が不適切であることが第一です。適切な貼り方を正しく実施することと、RFA 中も対極版の状態を確認することにより予防することができます。

## 高度医療における実績まとめ

### ー乳癌ラジオ波熱焼灼療法実績資料ー

臨床研究 1：早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価（臨床使用確認試験～旧高度医療評価制度にて実施）

早期乳癌症例（腫瘍径 2cm 以下）に対し、RFA を施行し、焼灼後ただちに乳房部分切除術を施行し、RFA による治療効果を病理学的に HE 染色および NADH 染色で判定した。結果、超音波検査と MRI 検査で腫瘍径 2cm 以下の 33 症例中 28 例 (85%) において切除検体に viable な腫瘍細胞の遺残は認めず、RFA による 100% 熱焼灼効果が確認された。乳腺組織に対する RFA の効果を切除検体で判定したところ長径 3cm x 短径 2cm であった。また、焼灼による有害事象は認めなかった (Kinoshita T et al, Tsuda H et al)。

臨床研究 2：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（旧高度医療評価制度にて実施）

RFA 施行後、切除を行わない代わりに、RFA 施行後 1 年間に頻回の画像検査と針生検を行い、適切な経過観察法と術後の整容性を評価する目的で行った。平成 24 年 4 月 9 日の登録で予定症例 40 例中 40 例に対する治療が終了し、登録は完了した。現在はプロトコールに従い経過観察中である。術後の 3 ヶ月目の針生検において、40 例中 36 例は完全焼灼が確認されたが、4 例では、組織の NADH 染色で viable な腫瘍細胞の遺残が疑われたため、乳房部分切除が行われた。4 例中 3 例は参加施設の初例であった。残りの 36 例に関しては局所および遠隔再発を認めていない。整容性については、全例で良好な結果が得られた。

### 研究班各施設の実績

施設	RFA 施行数（自費診療も含む）	高度医療下施行数	再発（不完全焼灼）例
北海道がんセンター	24	2	0
群馬県立がんセンター	11	11	0
千葉がんセンター	41	7	1
国がん中	13	13	1
国がん東	4	4	1
大阪医療センター	0	0	0
四国がんセンター	3	3	1
計	108	40	4 (10%)

4. 欧米における現状：薬事承認までのロードマップの中段（黄色の部分）に、欧米の現状として薬事承認も、ガイドライン記載もなく、進行中の臨床試験もないのはなぜでしょうか？

肝臓がん治療を背景に本治療が開発されてきたことから、肝臓がんの罹患率が本邦よりも高くはない欧米では RFA 装置自体の普及率は高くはありません（RFA 装置に関しては日本が全世界の 50%弱のシェア）。また、本邦では乳癌術前診断において CT, MRI を標準的に使用しており、欧米と比較しても試験対象である限局性の小さな乳癌を発見する機会は多いと考えます。このような背景で欧米においては RFA を用いた乳癌に対する臨床試験は一部の施設（米国のミネソタ、アーカンソーがんセンター、MD アンダーソンがんセンターなど）でしか実施されてきませんでした。前述した理由より乳癌に対する RFA 療法が本邦発、世界初となる乳癌局所療法となることを期待しております。

## 先進医療審査の照会事項（山口構成員2）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年12月4日

所属国立がん研究センター中央病院、氏名 木下 貴之

1. 乳癌の遺残（つまり不十分な焼灼が原因と考えられる）が初例で認められたことは、当該技術には一定の技量が求められると考えられます。5例の経験で十分と考えられた根拠、理由を示してください。また、経験医師を招聘するとありますが、経験医師とはどのような経験技量をもつ医師か明確にしてください。

RFAの手技は乳腺外来の日常診療で行われている針生検と全く同じ手技ですので高度な技量は必要としません。実施するに当たっては手技よりも画像、病理検査などを含めた環境整備が大切です。特に Phase I および II 試験の結果より不十分な焼灼の原因は主として術者の因子よりも腫瘍の側にありますので、適応症例を絞り込むことが重要です。今回は術後針生検と画像診断にて不十分な焼灼に関しては早期に標準治療に切り替えて対応いたします。研究班のメンバーとしては自由診療での手技も含めて RFA の手技を熟知した施設に限定しております。外科的な手技に関して5例という厳密な根拠はありませんが、日常診療で慣れた針生検の手技と同じであること、および前回までの試験ですでに環境が整っている施設で実施することから5例で十分と考えます。経験医師の定義に関しても日常診療において針生検を実施し、RFA 術者5例以上で良いと考えます。

2. 欧米では我が国より限局性の小さな乳癌が少ないので、本技術の必要性が低いからという回答だと思えます。日本の方が限局性の小さな乳癌の割合が高いというデータを示してください。また、欧米で本技術の対象となると考えられる症例数が、実数としてどれくらいと推定されるのか回答してください。

RFAの良い適応となる乳がんは、乳管内進展の少ない、「限局型」の乳癌です。真に「限局型」の乳がんであるかどうかを、RFA前に正確に診断するためには、詳細な画像検査による検討（拡がり診断）が必要になります。拡がり診断の精度に関して、いくつかの文献報告があります。まず、乳房切除症例での病理学的腫瘍径と画像上での腫瘍径を比較すると、マンモグラフィ

および超音波ではそれぞれ14%と18%の過小評価でしたが、MRIでは誤差はなかったとの報告があります(Boetes C et al. Radiology 1995; 197(3): 743-747)。また、乳がんの広がり診断精度においてMRIとマンモグラフィを比較したところ、MRIでは98%の診断精度が得られたのに対し、マンモグラフィ55%であったとの報告があります(Esserman L et al. J Clin Oncol 1999; 17(1): 110-119)。このようにMRIは真に「限局型」の乳がんを発見するのに最適な画像診断手法であります。

このMRIの普及率に関しては、2008年の統計において、OECD加盟国中、わが国は第1位であり(人口100万人対43.1台)、米国(同25.9台)や英国(同5.5台)に比べて圧倒的に高い普及率となっております(OECD Health politics and dataより)。国民皆保険制度やfree accessの医療体制であることを併せると、わが国は欧米に比較してRFAの対象としてふさわしい、真の「限局型」乳がんを発見しやすい環境にあるといえます。

なお、欧米で本技術の対象となる症例数に関しては、今回の先進医療Bで申請を行っている腫瘍径1.5cm以下に限ったデータはないため、不明であります。しかし、腫瘍径2cm以下の乳がんの発見頻度に関しては、米国でのデータがあり(Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012, American Cancer Society)、それによれば、人口10万人対約70人となっております。

3. 対極版による熱傷は頻繁に起こりうべきことではないと思います。原因を「対極版の貼り方が不適切である」とされていますが、文献で報告された例について調査(有害事象ですから当然施設として検証されたものと推定されますが)された結果を踏まえての回答と思います。具体的に対極版の貼り方がどのように悪かったのか、それはどのように改善したら解決できるのか明確にしてください。また、対極版による熱傷が起きた際に使用した機器は同一の機器でしょうか?同じとしたら機器の不良の可能性はないのでしょうか、合わせて回答してください。

対極版による熱傷は当研究グループでは報告がありません。

また、本機器は肝臓がんの治療においては、既に保険診療として非常に多くの実績があり、新旧機器は異なりますが安全性についても検証されていると考えます。熱傷の原因としては対極版が密着していない、貼る部位に凹凸がある場合など一部にエネルギーが集中して熱傷の原因になるとされており機器不良が原因との報告はありません。熱傷に関しては貼り方や術中もしっかり確認することのより対応可能と考えます。

## 先進医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年11月29日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下貴之

## 【同意説明文書】

1. ラジオ波熱焼灼療法について、一般人が理解出来る程度に、より丁寧に説明して下さい。

2 ページ第3項5-6行目に追記しました。（網掛け部分）

2. センチネルリンパ節生検について、一般人が理解出来る程度に説明して下さい。

2 ページ第2項11-13行目に追記しました。（網掛け部分）

3. 説明文書2. の末尾にある海外の試験結果、同3. の2段落目にある日本に於ける研究結果、同5. の副作用発現割合、同7. の1段落目にある各治療成績、について、それぞれ申請書の何処に記述があるのか教えて下さい。

説明文書2. の末尾にある海外の試験結果：

申請書11ページ、症例数設定根拠の1-4行目に記載がございます。

同3. の2段落目にある日本に於ける研究結果：

申請書11ページ、症例数設定根拠の5-6行目に記載しておりましたデータは、説明同意文書の内容に比べて古いものでありましたので、申請書11ページになる内容を、説明同意文書に記載された最新のデータに変更させて頂きたいと存じます。変更内容に関しましては、新旧対照表の4-5ページをご覧ください。

同5. の副作用発現割合：

申請書への記載を忘れておりましたため、申請書第15項「技術的成熟度」に追記しました（網掛け部分）

同7. の1段落目にある各治療成績：

申請書第15項「技術的成熟度」の最終段落に記載がありましたが、具体的な数値に関しては記載漏れがございましたので修正いたしました（網掛け）。

4. 「4. この試験の方法」の最終段落の冒頭にある「手術」はRFAのことですか？

そうであればここで突然「手術」という言葉を使うと乳房温存手術等と紛らわしいので誤解の無いような表現に改めて下さい。そうでなければ何の手術か明記して下さい。

記載を変更しました

5. 本治療により予想される副作用が5. に記載されていますが、副作用の一部の記載に止まっています。総て記載して下さい。

説明同意文書の5.の記載を改めました。また、これに合わせて申請書の「技術的成熟度」の最終段落の修正いたしました(網掛け)。

6. 「3. この試験の目的と意義について」の最終段落に、「わきの下に異常がなく」と書かれていることと、「4. この試験の方法」の1段落目の検査結果でがん細胞が認められることに、矛盾があるように思われます。異常がないということは、がん細胞がないことと理解されるからです。このような矛盾が生じないように表現を改めて下さい。

第3項最終段落、ならびに第4項3行目に示す網掛け部分のごとく修正を行いました。