

令和 5 年 6 月 12 日  
医薬・生活衛生局  
医療機器審査管理課

### 審議結果報告書

[類別] 機械器具 29 電気手術器  
[一般的名称] ラジオ波焼灼システム  
[販売名] Cool-tip RFA システム E シリーズ  
[申請者] コヴィディエンジャパン株式会社  
[申請日] 令和 4 年 11 月 30 日

#### 【審議結果】

令和 5 年 6 月 12 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象としては指定せず、承認することが適当である。

なお、新しく次の下線部の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

1. (略)
2. 乳腺腫瘍の適応追加に係る承認申請に当たって提出された臨床試験成績の最終解析結果を、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

令和 5 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [ 類 別 ] : 機械器具 29 電気手術器
- [ 一 般 的 名 称 ] : ラジオ波焼灼システム
- [ 販 売 名 ] : Cool-tip RFA システム E シリーズ
- [ 申 請 者 ] : コヴィディエンジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 令和 4 年 11 月 30 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第二部

## 審査結果

令和 5 年 5 月 19 日

[ 類 別 ] : 機械器具 29 電気手術器

[ 一 般 的 名 称 ] : ラジオ波焼灼システム

[ 販 売 名 ] : Cool-tip RFA システム E シリーズ

[ 申 請 者 ] : コヴィディエンジャパン株式会社

[ 申 請 年 月 日 ] : 令和 4 年 11 月 30 日

### 【審査結果】

Cool-tip RFA システム E シリーズ（承認番号：22300BZX00335000。以下「本品」という。）は、肝腫瘍及び小径腎悪性腫瘍、無心体双胎における無心体への血流遮断、並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍等に対する治療を目的とした凝固及び焼灼に使用するためのラジオ波焼灼システムである。本品は、凝固及び焼灼する組織を穿刺するために使用するアクティブ電極、アクティブ電極に電源を供給するジェネレータ本体等から構成されている。

本品は、既に「肝腫瘍」への凝固及び焼灼を使用目的とした承認を平成 23 年 8 月 2 日に取得（承認番号：22300BZX00335000）し、その後、「無心体双胎における無心体への血流遮断」への適応追加を平成 30 年 7 月 25 日、「小径腎悪性腫瘍並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」への適応追加を令和 3 年 12 月 24 日に取得している。今般の医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」という。）は、「早期乳癌」に対する適応追加が目的である。

なお、本品は日本乳癌学会より早期導入の要望書が提出され、医療ニーズの高い医療機器（以下「ニーズ医療機器」という。）として厚生労働省より指定を受けている。

本品の非臨床試験成績に関する資料は、初回承認時に提出された資料により本適応に対する評価が可能であるため、提出が省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、腫瘍径 1.5 cm 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限局性早期乳癌に対する RFA 療法の長期的な治療効果の確認を目的とした先進医療 B（「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」：Radiofrequency ablation therapy for early breast cancer as local therapy STUDY、以下「RAFAELO STUDY」という。）の試験成績が提出された。当該試験成績は、ニーズ医療機器として厚生労働省より指定を受けたことを受け、早期薬事承認申請のため、5 年間とされていた観察期間の満了を待たず、最終解析とは独立に、当初予定されていた解析計画を変更して、2022 年 2 月 2 日までに得られた結果としてまとめられ提出された。薬事申請のためにまとめられた

RAFAELO STUDY の結果においては、FAS（346 例）のうち、全例が 3 年目までの観察が完了しており、324 例が 4 年目までの観察完了、183 例が 5 年目までの観察完了となっている。

主要評価項目である 5 年温存乳房内無再発生存割合は 98.5%（95%信頼区間 96.4%—99.4%）であり、現在の本邦における標準治療成績と比較した場合においても、遜色ない結果であった。また、安全性についても、Common Terminology Criteria for Adverse Events 分類（CTCAE 分類）Grade3 以上の有害事象発生割合 7.0%（95%信頼区間：4.6%—10.1%）、Grade3 以上の有害反応（機器との関連がある有害事象）発生割合 1.1%（95%信頼区間：0.3%—2.7%）であり、臨床上許容可能な結果であった。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）は、提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品による早期乳癌への Radio Frequency Ablation 療法は現在の標準治療である手術療法に代わり、第一選択とされうるものではないものの、ニーズ医療機器として厚生労働省より指定を受けていることも踏まえ、関連学会が作成する適正使用指針を遵守し、的確な症例に適応を限り、医師から患者への本治療に関する適切な情報提供の上、慎重に治療が実施されるのであれば、本品を早期乳癌への治療選択肢の 1 つとして実臨床下に導入することは可能と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

#### ＜使用目的＞

本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術、胸腔鏡下及び開胸術での組織凝固及び焼灼に使用する。

- － 肝腫瘍及び小径腎悪性腫瘍の一部または全体の凝固及び焼灼
- － 乳腺腫瘍（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限局性早期乳癌）に対する治療を目的とした凝固及び焼灼
- － 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
- － 標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和を含む）を目的とした凝固及び焼灼
  - ・肺悪性腫瘍
  - ・悪性骨腫瘍
  - ・類骨骨腫<sup>\*1</sup>
  - ・骨盤内悪性腫瘍
  - ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

---

\* 1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：47 頁参照）

<承認条件>

- (1) ラジオ波焼灼システムによる治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
- (2) 乳腺腫瘍の適応追加に係る承認申請に当たって提出された臨床試験成績の最終解析結果を、医薬品医療機器総合機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以上

## 審査報告

令和5年5月19日

### 審議品目

- [類別] : 機械器具29 電気手術器  
[一般的名称] : ラジオ波焼灼システム  
[販売名] : Cool-tip RFA システム Eシリーズ  
[申請者] : コヴィディエンジャパン株式会社  
[申請年月日] : 令和4年11月30日  
[申請時の使用目的] : 本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術、胸腔鏡下及び開胸術での組織凝固及び焼灼に使用する。  
　　－ 肝腫瘍、小径腎悪性腫瘍及び乳腺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  
　　－ 標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和を含む）を目的とした凝固及び焼灼  
　　・ 肺悪性腫瘍  
　　・ 悪性骨腫瘍  
　　・ 類骨骨腫  
　　・ 骨盤内悪性腫瘍  
　　・ 四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

### 〔目次〕

1. 審議品目の概要	8
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	9
ロ. 設計及び開発に関する資料	14
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料	17
ホ. 製造方法に関する資料	17
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	17
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	39

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断..	40
4. 総合評価 .....	41

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
RFA	Radio Frequency Ablation	ラジオ波焼灼
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
EN	European Norm	欧州統一規格
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析集団
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体タイプ2
IDFS	Invasive Disease-free survival rate	年無浸潤疾患生存率
MFS	Metastasis-free survival	遠隔無再発生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロンレセプター
QOL	Quality of life	生活の質
SLNB	Sentinel lymph node biopsy	センチネルリンパ節生検
CT <sup>*2</sup>	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
ER <sup>*2</sup>	Estrogen Receptor	エストロゲンレセプター
GCP <sup>*2</sup>	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
GVP <sup>*2</sup>	Good Vigilance Practice	製造販売後安全管理の基準
IBTR rate <sup>*2</sup>	Ipsilateral Breast Tumor Recurrence rate	同側乳房内再発割合
IBTRF rate <sup>*2</sup>	Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Free rate	同側乳房内無再発割合
IBTRFS rate <sup>*2</sup>	Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Free Survival rate	同側乳房内無再発生存割合
MMG <sup>*2</sup>	Mammography	乳房撮影検査
NCD <sup>*2</sup>	National Clinical Database	ナショナルクリニカルデータベース (手術症例データベース)
PS <sup>*2</sup>	Performance Status	全身状態の評価の指標

<sup>\*2</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：47頁参照）

## 1. 審査品目の概要

Cool-tip RFA システム E シリーズ（承認番号：22300BZX00335000。以下「本品」という。）は、肝腫瘍、小径腎悪性腫瘍及び乳腺腫瘍等の組織凝固及び焼灼を行うラジオ波焼灼システムであり、凝固及び焼灼する組織を穿刺するために使用するアクティブ電極、アクティブ電極に電源を供給するジェネレータ本体等から構成されている（図 1）。乳腺腫瘍においては、肝腫瘍等と同様に、超音波ガイド下において、本品のアクティブ電極のシャフト部分を、経皮的に穿刺し、対象病変を凝固、焼灼する。

図 1 本品の外観



アクティブ電極（全体）



アクティブ電極（電極先端部）



ジェネレータ本体

### ・寸法、質量

高さ	幅	奥行き
235mm	433mm	475mm

### ・電気的定格

電源電圧	周波数	電源入力
100-120/220-240VAC	50/60Hz	最大 385W

### ・ラジオ波の仕様

作動周波数	電力出力特性	タイマ設定
472kHz±1%	最大 200W	0~30 分

申請者は、本品の適応に「早期乳癌患者に対する乳房温存局所治療」を追加するための医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」という。）を行った。本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。

## 2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議において、専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### <提出された資料の概略>

###### (1) 開発の経緯

本品は、乳癌の病期分類を表す指標である TNM 分類(表 1)においては、Tis-T1(腫瘍径は 1.5cm 以下) N0、M0、Stage0-I の単発の乳癌を対象としている。

表 1 : 乳癌の TNM 分類 (日本乳癌学会編 乳癌取扱い規約第 18 版 [1])

遠隔転移の有無	転移なし M0				転移あり M1
	転移なし N0	腋窩(可動) N1	腋窩(固定) 又は内胸 N2	腋窩と内胸療法 又は 小胸筋内側・鎖骨下 N3	
リンパ節 転移 原発巣の 大きさ	—	—	—	—	—
乳管内 Tis	0	—	—	—	—
なし T0	—	IIA	IIIA	IIIC	IV
2cm 以下 T1	I*				
2 - 5cm 以下 T2	IIA	IIB			
5cm 以上 T3	IIB	IIIA			
胸壁固定又は皮膚 変化、炎症性 T4	IIIB				

\*本品の対象となるのは、StageI のうち腫瘍径 1.5cm 以下

乳癌診療ガイドライン治療編 2022 年版 [2] によると、Stage0 の乳癌に対する標準的な治療は、乳房への局所療法(手術療法と術後の放射線療法)が主体であり、症例によってその後の薬物療法が追加される場合がある。また、Stage0 を除く早期乳癌(Stage I – IIIA)に対する標準療法は、原発巣及び腋窩リンパ節への局所療法(手術療法と術後の放射線療法)と、全身療法(薬物療法)により潜在的な微小転移を根絶制御することを目的としている。

乳房の原発巣に対する局所療法として、乳房部分切除術及び術後放射線療法からなる乳房温存療法、又は乳房全切除術(その後必要に応じて乳房再建術、放射線療法)が実施されており、適応条件<sup>1</sup>を満たす Stage0-II 期の乳癌においては、乳房温存療法(乳房部分切除術及び術後の放射線療法)が実施されることが多い [2]。

乳房に対する手術療法は侵襲を伴う治療手技であり、乳房部分切除術、乳房全切除術のいずれ

<sup>1</sup> 乳癌診療ガイドライン治療編 2022 年版において、乳房部分切除術の適応は、「①乳癌を断端陰性で部分切除し、整容性が保てること」、「②温存乳房への放射線療法が可能であること」とされている。具体的には、多発癌が異なる乳腺腺葉領域に認められたり、広範囲に乳癌の進展が認められる場合、患者が乳房温存療法を希望しない場合は適応外と記載されている。

においても、手術に伴う出血や血腫等の偶発症のリスクがある。また、切除部位等の痛み、乳房に傷や変形を残すことから、患者の Quality of life (以下「QOL」という。) の問題を伴うこともある。

本品を用いた Radio Frequency Ablation 療法 (以下「RFA 療法」という。) では、外科的に乳房の部分切除は行わずに、超音波ガイド下において、細い針状のアクティブ電極を、経皮的に乳癌組織へ穿刺し凝固、焼灼する。このため、外科的切除と比べると、創部の乳房の変形が少なく、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ることで、患者の肉体的、精神的苦痛の軽減も期待されている。

一方で、本品での RFA 療法については、薬事承認の未取得の状態で、医師の裁量の範囲として自由診療下で治療が行われてきた経緯がある。このため、過去、RFA 療法の治療特性の理解が乏しい一部の医師による治療で、乳房の整容性に重きをおくあまり本治療が不適とされる患者にも治療が行われ、乳癌が再発した症例も報告してきた。この状況を鑑み、2010 年 7 月に日本乳癌学会より、「現時点でわが国では臨床試験の目的以外では RFA 療法による治療を実施しないこと」と注意喚起が行われた。

しかしながら、一定の選択条件を満たした患者に対しては、本 RFA 療法が有効かつ安全に実施できるという臨床研究結果 [3-5] も存在していたことから、国立がん研究センター中央病院より、適切な対象患者及び長期的な治療効果等の確認を目的として 2013 年 8 月から「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」(Radiofrequency ablation therapy for early breast cancer as local therapy STUDY、以下「RAFAELO STUDY」という。) が先進医療 B (告示番号 2) として実施されている (2018 年 7 月からは、臨床研究法の施行に際し、特定臨床研究に該当している。)。

その後、前述の RAFAELO STUDY の実施状況を踏まえ、本 RFA 療法の有用性が再検討されたことにより、2021 年 1 月に日本乳癌学会よりニーズ医療機器要望が提出された。2021 年 11 月の第 32 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会 (以下「ニーズ検討会」という。) では、本品を医療ニーズの高い医療機器として指定するとともに、その他留意点として、早期に薬事承認を取得し、適切な患者に対して適切な RFA 療法を実施する環境を整えることが要請されている。

今般、上記経緯を踏まえ、本品の適応に「乳腺腫瘍」への適応を追加するための医療機器製造販売承認事項一部変更承認が行われた。

## (2) 国内外における使用状況

本邦で本品は、「肝腫瘍」への凝固及び焼灼を使用目的とした承認を平成 23 年 8 月 2 日に取得している。その後、「無心体双胎における無心体への血流遮断」への適応追加を平成 30 年 7 月 25 日、「小径腎悪性腫瘍並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」への適応追加を令和 3 年 12 月 24 日に取得している。欧米では、表 2 に示す使用目的にて、許認可を取得している。

国内外における販売実績としては、表 2 に示すとおり、2021 年 2 月～2022 年 7 月までに、国内では、

アクティブ電極 [REDACTED] 本、ジェネレータ本体 [REDACTED] 台、海外では欧州において、アクティブ電極 [REDACTED] 本、ジェネレータ本体 [REDACTED] 台が販売された。

表 2：国内外での承認、販売状況

国名	販売名	許認可年月日	現行の使用目的又は効果	販売実績 (2021 年 2 月～ 2022 年 7 月)
日本	Cool-tip RFA システム E シリーズ (22300BZX00335000)	2011 年 8 月	本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術、胸腔鏡下及び開胸術での組織凝固及び焼灼に使用する。 －肝腫瘍及び小径腎悪性腫瘍の一部または全體の凝固及び焼灼。 －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。 －標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和を含む）を目的として凝固及び焼灼。 ・肺悪性腫瘍 ・類骨骨腫 ・骨盤内悪性腫瘍 ・悪性骨腫瘍 ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍	ジェネレータ [REDACTED] 台 アクティブ電極 [REDACTED] 本
欧州	Cool-tip RF Ablation System E series (CE マーク)	2010 年 3 月	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。	ジェネレータ [REDACTED] 台 アクティブ電極 [REDACTED] 本
米国	Cool-tip RF Ablation system E Series 510k (K203150)	2022 年 2 月	経皮的、腹腔鏡下、開腹手術中の軟部組織（切除不能な肝腫瘍の部分的又は完全な焼灼を含む）の凝固と焼灼。	未販売 (2022 年 7 月時点)

### (3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

規制当局に報告されている国内外における不具合の発生状況を表 3～6 に示す。

表 3 国内における不具合発生状況（電極及び対極板）（2021 年 2 月～2022 年 7 月）

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
エラー発生	不明 5	5
折れ曲がり	不明 1	1
誤作動	不明 8	8
焼灼不良	肝臓 1、不明 1	2

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
接触性皮膚炎	不明 1	1
通電不良	不明 3	3
対極板の発熱	不明 2	2
熱傷	不明 1	1
電極の剥れ	不明 1	1
部品の破損	肝臓 1、不明 1	2
発赤	不明 1	1
チューブの水漏れ	肝臓 1	1
癌の再発	肝臓 2	2
術後出血	肝臓 2	2
塞栓症	肝臓 1	1
脳梗塞	肝臓 1	1
狭心症	肝臓 1	1
腫瘍進行	肝臓 1	1
胆管損傷	肝臓 1	1
播種	肝臓 1	1
膿瘍	肝臓 1	1
合計	(延べ)	39

表4 国内における不具合発生状況（ジェネレータ）（2021年2月～2022年7月）

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
エラー発生	不明 6	6
灌流不良	不明 1	1
出力停止	不明 1	1
表示不良	不明 2	2
合計	(延べ)	10

表5 欧州における不具合発生状況（電極及び対極板\*）（2021年2月～2022年7月）

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
熱傷	不明 1、肝臓 4、肺 1	6
エラー発生	肝臓 1	1
電極の剥れ	肝臓 1	1
感染	骨 1、肝臓 4、肺 1	6
組織損傷	骨 1	1
疼痛	骨 1、肝臓 1、骨盤 1	3
癌の再発	肝臓 8、骨盤 1、肺 1	10
血胸	肝臓 1	1
気胸	肝臓 4	4
膿瘍	肝臓 1	1
肝性脳症	肝臓 1	1
肝梗塞	肝臓 1	1
胆管狭窄症	肝臓 1	1
門脈血栓症	肝臓 1	1
胸水	肝臓 4	4
焼灼不良	肝臓 6、骨盤 1、肺 1	8

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
術後出血	肝臓 5	5
発熱	肝臓 4	4
便秘	肝臓 1	1
嘔吐	肝臓 1	1
咳	肝臓 1	1
不整脈	肝臓 1	1
瘻孔	肝臓 2	2
呼吸不全	肝臓 1	1
肝不全	肝臓 2	2
腎不全	肝臓 1	1
心臓障害	肝臓 1	1
門脈枝塞栓	肝臓 1	1
熱感	骨盤 1	1
排尿障害	骨盤 1	1
腫瘍進行	肝臓 4	4
穿孔	肝臓 1	1
残存病巣	肝臓 1	1
囊胞	肝臓 1	1
血種	肝臓 1	1
合計	(延べ)	81

※どの構成品における不具合かについては、顧客苦情であれば、顧客が主張する構成品（電極・対極板又はジェネレータ）における不具合と判断。また、文献等に記載された不具合においては、文献中に不具合が発生した構成品名が明記されていた場合は、文献どおりと判断。どの構成品に起因する不具合か明記されていない場合は、海外製造元により構成品を特定。

表6 欧州における不具合発生状況（ジェネレータ※）（2021年2月～2022年7月）

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
エラー発生	不明 1	1
膿瘍	肝臓 1	1
胆汁漏出	肝臓 1	1
胆道狭窄	肝臓 1	1
感染	肝臓 1	1
瘻孔	肝臓 1	1
細菌血症	肝臓 1	1
出血	肝臓 1	1
術後出血	肝臓 1	1
血種	肝臓 1	1
動脈瘤	肝臓 1	1
肺塞栓症	肝臓 1	1
肺炎	肝臓 1	1
気管支炎	肝臓 1	1
気胸	肝臓 1	1
胸水	肝臓 1	1
血栓症	肝臓 1	1
組織損傷	肝臓 1	1

不具合・有害事象（疑いを含む）	適用部位	件数
肺気腫	肝臓 1	1
皮下気腫	肝臓 1	1
苦痛	肝臓 1	1
失神	肝臓 1	1
嘔吐	肝臓 1	1
徐脈	肝臓 1	1
高血糖	肝臓 1	1
発熱	肝臓 1	1
焼灼不良	肝臓 1	1
合計	(延べ)	27

※どの構成品における不具合かについては、顧客苦情であれば、顧客が主張する構成品（電極・対極板又はジェネレータ）における不具合と判断。また、文献等に記載された不具合においては、文献中に不具合が発生した構成品名が明記されていた場合は、文献どおりと判断。どの構成品に起因する不具合か明記されていない場合は、海外製造元により構成品を特定。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

### （1）性能及び安全性に関する規格

#### ＜提出された資料の概略＞

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、性能及び安全性に関する規格の設定項目に初回承認時から実質的な変更はなく、以下に示す仕様が設定された。

性能に関する仕様として、電力出力特性、作動周波数、タイマ設定、インピーダンス表示、電流表示、電力表示、温度表示及びインピーダンスコントロールが設定された。安全性に関する仕様として、アクティブ電極等については、電気的安全性（IEC60601-1 : 2005／AMD1 : 2012、IEC60601-2-2 : 2017）、電磁両立性（IEC60601-1-2 : 2014）、無菌性の保証、生物学的安全性及びエチレンオキサイド滅菌残留物が、ジェネレータ本体については、電気的安全性（IEC60601-1 : 2005／AMD1 : 2012、IEC60601-2-2 : 2017）及び電磁両立性（IEC60601-1-2 : 2014）が設定された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

本品の性能及び安全性に関する規格として、初回承認時の設定項目及び仕様を設定することについて、総合機構は、以下のように考える。

早期乳癌に対するRFA療法を達成するために本品に求められる性能は、アクティブ電極のシャフト部分が対象病変へ穿刺可能で、かつ意図したとおりに目的組織を凝固及び焼灼できることである。

乳腺腫瘍を治療する際に穿刺する部位は、上皮組織、結合組織、脂肪組織及び乳腺組織から成り、これらの組織は、既承認の適応である肝腫瘍の治療の際に穿刺する部位と同等の性質を持っている。また、本品の原理（アクティブ電極のシャフト部分により標的部位を穿刺し、凝固及び焼灼する。）は、初回承認時と同等であり、解剖学的背景の違いを考慮しても本品の性能及び安全性への影響はないと考えられる。

したがって総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格として、初回承認時の設定項目及

び仕様を設定することについて、特段の問題はないと判断した。

## (2) 安全性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する評価資料は省略された。生物学的安全性については、原材料及び使用方法に変更がないことを踏まえ、本品の使用実績による評価が実施された。

### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。また、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## (3) 性能に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。乳腺腫瘍を治療する際に穿刺する部位は、上皮組織、結合組織、脂肪組織及び乳腺組織から構成され、これらの組織は、既承認の適応である肝腫瘍の治療の際に穿刺する部位と同等の性質を持つ。また、乳腺腫瘍の治療の際に凝固及び焼灼する部位は乳腺腫瘍及びその周辺の軟部組織であり、これらは肝腫瘍及び周辺の正常組織とインピーダンスは異なると考えられるものの、本品の仕様を変える程の差分ではない<sup>\*3</sup>。さらに、初回承認時に提出済みである既承認品における性能試験の結果（表7）より、本品の組織穿刺、凝固及び焼灼性能については、評価済みである。

以上を踏まえ、乳腺腫瘍と肝腫瘍のいずれの治療においても、組織穿刺、凝固及び焼灼にあたり本品に求められる性能は同等であり、乳腺腫瘍に対する本品の性能は評価可能であるため、本申請における性能に関する資料は省略された。

表7：初回承認時に評価済みである既承認品での性能試験の一覧（既承認範囲）

性能試験項目
間欠式ラジオ波通電法の最適化試験（ <i>ex vivo</i> 試験）
ブタの筋肉組織を使用した凝固範囲の比較試験（ <i>in vivo</i> 試験）
ブタの肝臓を使用した凝固範囲の比較試験（ <i>in vivo</i> 試験）
ニードルの凝固性能の評価試験
大きい腫瘍への適用に関する評価

<sup>\*3</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：47-48頁参照）

冷却水の温度の評価
冷却水が導電性を帯びた場合のサーモカップルの測定精度の確認
冷却水温度がアブレーションサイズへ及ぼす影響

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、以下の点を踏まえ、性能試験に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

- 本品の仕様、構成品、及び基本的な使用方法に変更がないこと。
- 組織穿刺、凝固及び焼灼にあたり本品に求められる性能は、既承認範囲である肝腫瘍と今回適応を追加する乳腺腫瘍において同等であると考えられること。

ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成17年厚生労働省告示第122号）への適合性を宣言する旨説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の対象患者の適切な選択に関する留意事項は重要であり、これに対する知識や技能が必要となることから、必要な措置を講ずるよう、引き続き承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の特性を理解したうえで、適切な患者選択及び適切な焼灼が行われれば、本品を有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。

- (3) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解したうえで、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないとの判断した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### <提出された資料の概略>

ISO 14971 「Medical devices—Application of risk management to medical devices」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ホ. 製造方法に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請においては、本品の製造方法に変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

## ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、臨床試験成績として、腫瘍径 1.5cm 以下で、腋窩リンパ節転移を認めない早期乳癌患者を対象とした先進医療 B 臨床研究である RAFAELO STUDY の試験成績が添付資料として提出された。

#### (1) RAFAELO STUDY について

##### 1) 概要について

RAFAELO STUDY（以下「本試験」という。）は、腫瘍径 1.5cm 以下で、腋窩リンパ節転移を認めない早期乳癌患者を対象に、RFA 療法後の 5 年温存乳房内無再発生存割合及び有害事象等から、その有効性及び安全性の評価を行うことを目的とした前向き多施設共同非対照試験である。本試験は、2013 年 8 月 1 日から先進医療 B 臨床研究として本邦の 9 施設において試験が開始され、2017 年 11 月 29 日に予定登録症例数である 372 例の登録が完了しており、現在追跡調査中である。2018 年 7 月からは、臨床研究法の施行に際し、特定臨床研究に該当している。

申請者は、上述のイ項（1）開発の経緯にあるように、ニーズ検討会での要望を踏まえた早期薬事承認申請のために、5 年間とされていた観察期間の満了を待たず、当初予定されていた解析計画を変更し、2022 年 2 月 2 日までに得られた結果を、主たる解析及び最終解析とは独立に薬事承認申請用としてまとめ、医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。本申請のためにまとめられた本試験の結果においては、FAS（346 例）のうち、全例が 3 年目までの観察が完了し、324 例が 4 年目までの観察完了、183 例が 5 年目までの観察完了となっている。本試験のプロトコルの概要を表 8 に示す。

表 8 : RAFAELO STUDY プロトコル概要

項目	概略
試験目的	腫瘍径 1.5 cm 以下で腋窩リンパ節転移を認めない早期乳癌を対象に、RFA 後の 5 年温存乳房内無再発生存割合、治療後病変残存割合、全生存期間、遠隔無再発生存期間、有害事象を検討し、その有効性、安全性の評価を行い、治療法の確立を目指すことを目的とする。
試験の種類	前向き多施設共同非対照試験
対象患者	Tis-T1 (腫瘍径 1.5 cm 以下) NOM0 Stage0-I の単発乳癌病変を有し、臨床試験参加を希望する患者で、術後の化学療法、放射線療法、ホルモン療法に耐えうる症例。また、重篤な脳梗塞、心筋梗塞、血栓塞栓症の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうる患者。
症例数	登録症例数 372 例
施設数	国内 9 施設
主要評価項目	<有効性の主要評価> 5 年温存乳房内無再発生存割合
副次評価項目	<有効性の副次的評価> 治療後病変残存割合、全生存期間、遠隔無再発生存期間 <安全性の副次的評価> CTCAE 分類で Grade3 以上の有害事象
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 針生検で組織学的に原発の浸潤性乳管癌又は非浸潤性乳管癌であることが証明されていること。</li> <li>• 肿瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径 1.5cm 以下の単発限局性病変であること。</li> <li>• 今回の乳癌に対する前治療（化学療法・ホルモン療法・放射線療法など）の既往歴がないこと</li> <li>• 脳梗塞、心筋梗塞、血栓塞栓症等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。</li> <li>• 触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いがないこと。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乳癌を除く悪性腫瘍又はその既往を有する症例。ただし、以下の場合を除く。           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 根治目的の治療を受け、かつ登録前 5 年以上にわたって再発が確認されておらず、かつ今後も再発の危険度が低いと担当医が判断した症例。</li> </ul> </li> <li>• 人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、RFA が適切でない症例。</li> <li>• 画像上広範囲の乳管内病変の存在や多発病変の存在が疑われる症例</li> <li>• マンモグラフィで広範な石灰化を認める症例</li> <li>• 同時両側乳癌の症例、温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌症例。</li> <li>• 多臓器転移を認める症例。</li> </ul>
検査・観察時期	術前、術中・術後 1 週間以内、放射線照射終了後約 3 か月時点、12 か月、1 年 6 か月、2 年、2 年 6 か月、3 年、3 年 6 か月、4 年、4 年 6 か月、5 年

## 2) 症例数設計について

本試験の主要評価項目は、5 年温存乳房内無再発生存割合であり、欧米で行われた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 [6]。本試験では、症例を 1.5cm 以下と限定しているものの、非切除の RFA の温存乳房内再発例を多く見積もり、NSABP-B06 と比較し 1

割程度再発例が増加すると推定すると、5年間における温存乳房内再発割合は6.3%と予測された。これをもとに、安全性に問題ないと判断する期待5年温存乳房内無再発生存割合を93.7%とした。一方、臨床的に許容できない5年温存乳房内再発生存割合の閾値を90%とし、有意水準片側5%、検出力80%とすると、必要な症例数は334例となる。10%程度の脱落例が出現することを加味して、登録予定症例を372例と設定した。

### 3) 患者背景

本試験における解析対象集団は表9のとおりであり、被験者背景は、表10のとおりであった。

表9：解析対象集団

Analysis population	人数
全登録例	372
Safety Analysis Set (SAS)	370
Full Analysis Set (FAS)	346

表10：被験者背景

項目	N (%)
年齢（歳）	
中央値	55
25% - 75%	47 - 64
最小値 - 最大値	32 - 78
平均値	55.8
SD	10.5
性別	
男性	0 (0.0)
女性	372 (100.0)
体重	
中央値	53.6
25% - 75%	48.6 - 59
最小値 - 最大値	36 - 100
平均値	54.7
SD	8.6
BMI	
中央値	21.7
25% - 75%	19.8 - 24.5
最小値 - 最大値	15.8 - 41
平均値	22.4
SD	3.5

項目	N (%)
PS (未入力 1 例を除く)	
0	371 (100.0)
1	0 (0.0)
触診径 (mm) (触知せず 157 例、未入力 158 例をを除く)	
中央値	10
25% - 75%	8 - 13
最小値 - 最大値	0 - 24
平均値	10.7
SD	4.1
MRI 腫瘍径 (mm) (未入力 5 例を除く)	
中央値	11
25% - 75%	9 - 13
最小値 - 最大値	0 - 15
平均値	10.7
SD	2.8
超音波腫瘍径 (mm) (未入力 1 例を除く)	
中央値	10
25% - 75%	8 - 12
最小値 - 最大値	1.2 - 16
平均値	9.8
SD	2.8
MMG 腫瘍径 (mm) (腫瘍描出なし 122 例、未入力 123 例を除く)	
中央値	10
25% - 75%	8 - 12
最小値 - 最大値	1.3 - 17
平均値	10.1
SD	2.7
CT 腫瘍径 (mm) (未入力 234 例を除く)	
中央値	10
25% - 75%	8 - 12
最小値 - 最大値	3 - 15
平均値	9.9
SD	2.7

項目	N (%)
組織型（未入力1例を除く）	
非浸潤性乳管癌	40 (10.8)
浸潤性乳管癌	324 (87.3)
乳管癌	7 (1.9)
ホルモンレセプター：ER（未入力1例を除く）	
陰性	13 (3.5)
陽性	356 (96.0)
不明	2 (0.5)
ホルモンレセプター：PgR（未入力1例を除く）	
陰性	38 (10.2)
陽性	331 (89.2)
不明	2 (0.5)
HER2 発現状況（未入力1例を除く）	
陰性	337 (90.8)
陽性	27 (7.3)
不明	7 (1.9)
Ki67 index(%)（不明42例、未入力43例を除く）	
中央値	10.6
25% - 75%	6.2 - 19.4
最小値 - 最大値	0.5 - 80
平均値	15.0
SD	12.8
核異型度（未入力1例を除く）	
1	228 (61.5)
2	62 (16.7)
3	23 (6.2)
不明	58 (15.6)
組織学異型度（未入力1例を除く）	
1	168 (45.3)
2	107 (28.8)
3	17 (4.6)
不明	79 (21.3)

項目	N (%)
脈管侵襲（未入力1例を除く）	
0	199 (53.6)
1+	12 (3.2)
2+	0 (0.0)
不明	160 (43.1)

遺伝子情報については、表11のとおりであり、ER<sup>+</sup>、PgR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>であった対象患者が最も多く（304例、81.9%）、次いでER<sup>+</sup>、PgR<sup>-</sup>、HER2<sup>-</sup>（24例、6.5%）であった。

表11：遺伝子情報

ER	PgR	HER2	N (%)
+	+	+	19 (5.1)
+	+	-	304 (81.9)
+	+	不明	6 (1.6)
+	-	+	2 (0.5)
+	-	-	24 (6.5)
+	不明	-	1 (0.3)
-	+	-	1 (0.3)
-	-	+	6 (1.6)
-	-	-	6 (1.6)
不明	+	-	1 (0.3)
不明	不明	不明	1 (0.3)

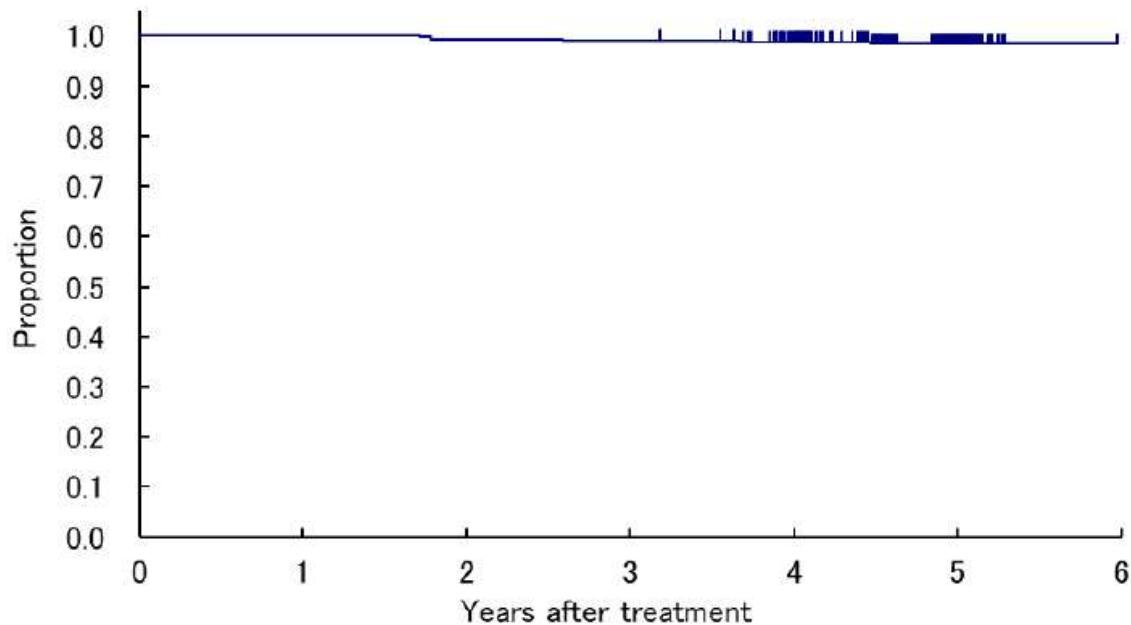
### 3) 試験結果

#### ①有効性評価項目

##### i)主要評価項目：5年温存乳房内無再発生存割合

FAS(346例)における、温存乳房内無再発生存期間のKaplan-Meier曲線を以下(図2)に示す。5年温存乳房内無再発生存割合は98.5% (95%信頼区間 96.4%—99.4%) であった。観察期間の中央値は5年、イベント数は5件あり、その内訳は、同側乳癌2例、原病死2例、他病死1例だった。

図 2：温存乳房内無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS : 346 例)



Analysis set		0	1	2	3	4	5	6
FAS	At risk	346	346	344	343	324	183	0
	Censoring	-	0	0	0	18	140	183

ii)副次評価項目：治療後病変残存割合

FAS (346 例) のうち、RFA 実施ののち、放射線治療後 3 か月時点で施行する吸引式針生検が実施された例 (346 例) における治療後病変残存割合を表 12 に示す。残存ありは 10 例であり、治療後病変残存割合は 2.9% (95%信頼区間 1.4%—5.3%) であった。

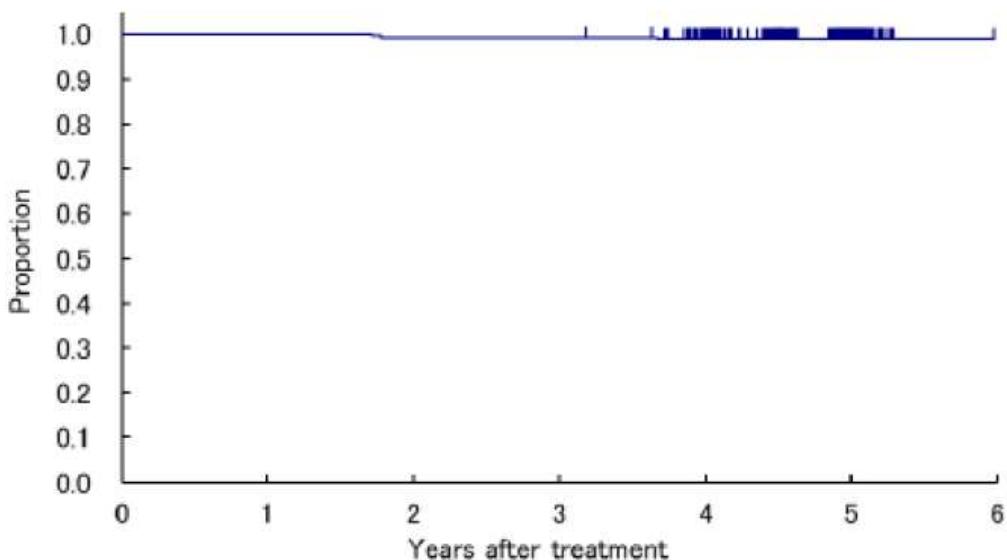
表 12：治療後病変残存割合

乳管内病変残存のみあり	浸潤癌残存のみあり	どちらの残存もなし	不明・欠測	治療後病変残存割合 (95%信頼区間)
6	4	336	0	2.9% (1.4%—5.3%)

iii)副次評価項目：全生存期間

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を以下 (図 3) に示す。FAS (346 例) における、5 年次の年次生存割合は 99.1% (95%信頼区間 97.3%—99.7%)、観察期間の中央値は 5 年、イベント数は 3 件 (原病死が 2 例、他病死が 1 例) であった。

図3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS：346例）

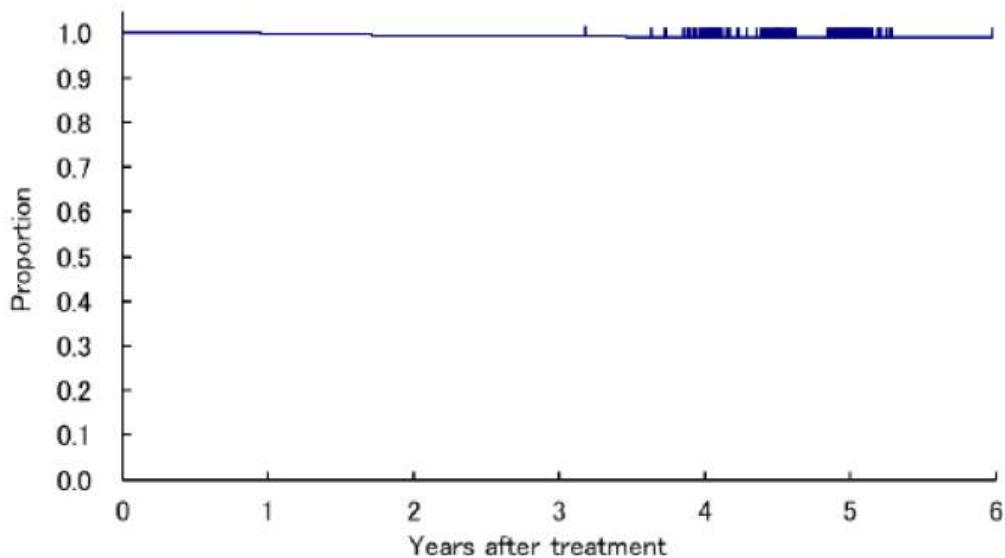


Analysis set		0	1	2	3	4	5	6
FAS	At risk	346	346	344	344	327	184	0
	Censoring	-	0	0	0	16	143	184

iv)副次評価項目：遠隔無再発生存期間

遠隔無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線を以下（図4）に示す。FAS（346例）における、5年次の遠隔無再発生存割合は99.1%（95%信頼区間 97.3%—99.7%）、観察期間の中央値は5年、イベント数は3件（肺・遠隔リンパ節の再発1例、肝の再発1例、他病死1例）であった。

図4：遠隔無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS：346例）



Analysis set		0	1	2	3	4	5	6
FAS	At risk	346	345	344	344	327	184	0
	Censoring	-	0	0	0	16	143	184

## ②安全性評価項目

SAS (370例) のうち、Common Terminology Criteria for Adverse Events 分類<sup>2</sup>（以下「CTCAE 分類」という。）Grade3 以上の有害事象発生割合 7.0%（95%信頼区間：4.6%—10.1%）、Grade3 以上の有害反応（機器との関連がある有害事象）発生割合 1.1%（95%信頼区間：0.3%—2.7%）であった。

なお、本試験において収集された有害事象の範囲は、以下のとおり。

- RFA 療法による有害事象及び吸引式針生検による有害事象は、Grade1 以上のものを収集。
- それ以外の有害事象は Grade3 以上若しくは Grade1 以上でその治療のために 24 時間以上の入院又は入院期間の延長となったものを収集。

RFA 術中に発生した有害事象は、表 13 のとおり熱傷であったが、発生割合は 5%未満だった。また、Grade3 以上の有害事象は発現しなかった。

表 13 : RFA 術中の有害事象 CTCAE 分類 (SAS、370 例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 不明	合計
熱傷	4 (1.1%)	3 (0.8%)	0	0	0	7 (1.9%)

RFA 施術後から放射線治療開始までに最も多く発生した有害事象は硬結（7例、1.9%）であった。放射線治療期間中に最も多く発生した有害事象は硬結（1例、0.3%）であった。放射線治療後に最も多く発生した有害事象は創傷感染（4例、1.1%）であった。発生割合はいずれも 5%未満であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 新規に治験を行わず、RAFAELO STUDY をもって本品の承認申請における検証的試験とすることの妥当性について
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 本品の臨床的位置付けについて
- (4) 本品の製造販売後安全対策について

<sup>2</sup> CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG 版

Grade 1 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2 中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5 AE による死亡