

(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

本試験は、2013年8月1日から先進医療B臨床研究として試験が開始され、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。

申請者は、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、中間解析、主たる解析及び最終解析とは独立に、当初予定されていた解析計画に表14の内容を追加して、2022年2月2日までに得られた結果をもって本申請を行った。

表14： RAFAELO STUDY に追加された解析計画の要点

主要評価項目：5年 温存乳房内無再発生存割合	FASを対象に、以下の解析を行った。 <ul style="list-style-type: none"> ・薬事申請用統計解析計画書に基づき、検定を行わない。 ・Kaplan-Meier法を用いて、5年温存乳房内無再発生存期間曲線を描く。 <ul style="list-style-type: none"> —1年ごとのリスク集合（at risk）の人数を求める。 —1年ごとの各期間内の打ち切り数を求める。 ・Kaplan-Meier法を用いて、年次温存乳房内無再発生存割合を求める。その95%信頼区間は、Greenwoodの公式を用いて算出する。1年=365.25日、1か月=365.25/12日とする。 ・Kaplan-Meier法を用いて、温存乳房内無再発中央値を求める。その95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley法を用いて算出する。1年=365.25日、1か月=365.25/12日とする。 ・温存乳房内無再発生存期間について、各対象患者の観察期間を以下の定義により算出し、その要約統計量（最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）を算出する。 —観察期間（日）=（温存乳房内再発確認日又は死亡日又は3か月後針生検日（イベント例）or 最終無温存乳房内再発生存確認日（温存乳房内無再発生存例））-RFA施行日+1
副次評価項目：治療後病変残存割合	FASを対象に、治療後病変残存割合とその95%信頼区間を求めた。区間推定には、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson法）を用いた。
副次的評価項目：全生存期間、遠隔無再発生存期間	FASを対象に、以下の解析を行った。画像上の遠隔転移は、施設判定を用いた。 <ul style="list-style-type: none"> ・Kaplan-Meier法を用いて、全生存期間曲線、遠隔無再発生存期間曲線を描く。 <ul style="list-style-type: none"> —1年ごとのリスク集合（at risk）の人数を求める。 —1年ごとの各期間内の打ち切り数を求める。 ・Kaplan-Meier法を用いて、年次全生存割合、年次遠隔無再発生存割合を求める。その95%信頼区間は、Greenwoodの公式を用いて算出する。1年=365.25日、1か月=365.25/12日とする。 ・Kaplan-Meier法を用いて、全生存期間、遠隔無再発生存期間中央値を求める。その95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley法を用いて算出する。1年=365.25日、1か月=365.25/12日とする。

	<p>・全生存期間、遠隔無再発生存期間のおののについて、各対象患者の観察期間を以下の定義により算出し、その要約統計量（最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）を算出する。</p> <p>—観察期間（日）＝（死亡日（イベント例）or 最終生存確認日）－RFA 施行日 +1</p> <p>—観察期間（日）＝遠隔再発確認日又は死亡日（イベント例）or 最終無遠隔再発生存確認日（遠隔無再発生存例）－RFA 施行日 +1</p>
データカットオフ日	2022年2月2日
年数ごとの採用例	FAS 採用例（346例）のうち、全例が3年目まで、324例は4年目まで、183例で5年目の観察が完遂している。

申請者は、まず、改めて「治験」を実施せず、本試験の成績をもとに申請を行った妥当性を以下のとおり説明している。

- 本試験は先進医療Bの指定を受けた研究であることから、あらかじめ実施環境の詳細な条件が設定されている。また、被験者の適格基準及び除外基準並びに術前・術後の検査及び術後補助療法を含めた治療プロトコルについても詳細に設定されており、新たな治験を計画した場合も、本試験と同等になることが予測され、安全性及び有効性における新たな知見が得られる可能性は低いと考えた。
- 本試験は単群試験として実施されているが、本試験の対象集団に対する乳房温存療法（乳房部分切除術+温存乳房への放射線照射）は、既に確立された標準治療であり、大規模臨床試験により得られているヒストリカルデータ [6] での5年無再発割合は94.3%と、100%に近い成績である。したがって、単群試験に含まれる集団の成績が向上する余地がないため、Selection Biasによる推論への悪影響は生じ得ず、ランダム化を行わなくとも単群試験により得られた試験結果にてRFAの有効性を示すことは妥当と考えた。
- 仮に、新たな治験を実施する場合、計画、実施、結果解析及び薬事承認申請という一連の手続きに、7~8年を要することが想定される。本品がニーズの高い医療機器として指定を受け、早急な薬事申請が求められることを踏まえると、新たな治験を実施せず、現時点で存在する先進医療B試験の成績をもとに、早期に本品を市場導入し、適切な患者に適切なRFA治療を実施する環境を整えた方が患者ベネフィットがあると考えた。

総合機構は、薬事承認申請に必要な臨床試験評価は、医薬品医療機器等法の「治験」として事前に策定された臨床試験実施計画書に基づき得られた結果を用いて評価されることが原則と考えている。一方で、本申請においては、以下の点を踏まえると、新たに標準治療を対照群とした比較検証治験の実施を求めず、今回提出された本試験成績をもって、必要な臨床評価を行っていくことは妥当と判断した。

- 後述の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に記載のとおり、本試験のデータが、医療機器 Good Clinical Practice（以下「GCP」とい

う。）又は ISO14155（ヒトを対象とした医療機器の臨床試験の GCP に関するガイドライン）の基準を十分に満たして収集されたことについて、GCP 調査により確認されたこと。

- 標準治療では 100%に近い 5 年無再発割合が既に確立されており、RFA の有効性がこれと同等であることを示すことが本試験の目的であることを踏まえると、単群試験であっても適切な評価が可能と考えられること。
- 本品がニーズの高い医療機器として指定を受け、臨床現場への早期導入が求められていることを踏まえると、新たな治験を実施するよりも、既存のデータをもって早期に本品の承認審査を行い、適切な患者に適切な RFA 治療を実施する環境を整えた方が患者ベネフィットがあると考えられること。

次に、研究計画時には予定していなかった解析結果を薬事承認申請資料として添付する妥当性を以下のとおり申請者は説明している。

- データカットオフ日は薬事申請スケジュールを考慮して設定された任意の日であるため、その前後での症例の差はなく、温存乳房内再発及び死亡が発生するリスクがデータカットオフ日前後で大きく異なる状況にはない。
- FAS 採用例（346 例）のうち、324 例は 4 年目まで、183 例で 5 年目の観察が完遂している。FAS 採用例における温存乳房内無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線上、5 年観察が完遂していない症例（経過観察中の症例及び脱落症例）は打ち切り（ひげ）として表され、5 年間の温存乳房内無再発生存割合における算出では推定値として考慮されているため、統計学的な精度や精度は十分に担保されていると判断した。

総合機構は、研究計画時には予定していなかった解析結果を薬事承認申請資料として添付する妥当性については、申請者の見解を踏まえ、以下の点から、受け入れ可能と判断した。

- データカットについて、ニーズの高い医療機器としての指定を受け、早急な薬事申請を求められたことを踏まえ行われたものであり、試験者の恣意的なデータカットではないことが明らかであること。
- 既に多くの症例で 4 年目、半数以上で 5 年目の観察が完遂していること、また、完遂していない症例も 5 年間の温存乳房内無再発生存割合の算出では考慮されていること。

また、上記に加え、本申請時には全症例での 5 年目までの結果は提出されないが、今後 5 年目までの全症例での結果を含めた最終結果が得られた段階で、その提出を求め、内容を確認し、必要に応じ適切な措置を講ずることを承認条件として付すことを前提とし、今回提出された薬事承認申請用データ集計結果での評価は可能と総合機構は判断した。

（2）本品の有効性及び安全性について

1) 有効性（主要評価項目）について

FAS（346 例）における、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例であった。

申請者は、本邦における乳房部分切除術に関する臨床文献での報告（表15）を踏まえ、実臨床下における有効性の考察を以下のように説明した。

各文献の5年同側乳房内無再発割合（IBTRF rate）は最小96.9%、最大99.1%、10年同側乳房内無再発割合は最小90.5%、最大98.4%であった。文献数は限られるが、4年同側乳房内無再発生存割合（IBTRFS rate）は最小95.5%、最大98.9%、5年同側乳房内無再発生存割合は98%であった。これら本邦の実臨床下における乳房部分切除術による外科的療法のデータと比較しても本試験の5年同側乳房内無再発生存割合（98.5%）は遜色ないと考える。

表15：国内文献検索の結果

文献	5年 IBTRF rate (%)	10年 IBTRF rate (%)	IBTR rate (%)	症例 数	観察期間 中央値 (年)	特記事項
Yoshida-Ichikawa 2021 [7]	98.7	95.9	-	186	9.4	・寡分割照射 ・pTis、pT1-3、pN0-2
	98.3	95.3	-	186		・通常分割照射 ・pTis、pT1-3、pN0-2
Ohsumi 2022 [8]	97.0	90.5	-	321	7.83	・放射線非照射 ・術後補助内分泌療法 ・腫瘍径中央値=1.5cm
Sawaki2019 [9]	96.9	-	-	129	4.96	・術中単回高線量照射 ・Stage 0-IIA ・文献は 5 year IBTR Rate で記載
Ono 2019 [10]	-	96.0	-	419	9.3	・pT0、pTis、pT1-4 ・文献は 10year IBTR Rate で記載
Inoue 2019 [11]	99.1	95.2	-	84	6.1	・放射線非照射 ・Stage 0-IIA、Tis、T1-2 ・文献は 5 year IBTR Rate、10year IBTR Rate で記載
	98.4	98.4	-	119	6.3	・放射線照射 ・Stage 0-IIA、Tis、T1-2 ・文献は 5 year IBTR Rate、10year IBTR Rate で記載

文献	5年 IBTRF rate (%)	10年 IBTRF rate (%)	IBTR rate (%)	症例 数	観察期間 中央値 (年)	特記事項
Nozaki 2021 [12]	98 (5年 IBTRFS Rate)	-	-	306	5.88	・寡分割照射 ・StageI-IIb、pT1-2、N0-1
Takahashi 2016 [13]	-	97.9	3.6	306	12	・pTis、pT1-2、pN0-3 ・文献は10year IBTR Rateで記載
Sato 2017 [14]	98.9 (4年 IBTRFS Rate)	-	-	301	4.17	・乳房部分照射 ・pTis、pT1-2 ・297例 301腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)
	98.0 (4年 IBTRFS Rate)	-	-	200	4.5	・全乳房照射 ・pTis、pT1-2 ・196例 200腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)
Sato 2018 [15]	-	-	1.97	407	4.25	・乳房部分照射 ・pTis、pT1-2 ・403例 407腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)
	-	-	2.92	240	4.86	・全乳房照射 ・pTis、pT1-2 ・238例 240腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)
Sato 2017 [16]	97.6 (4年 IBTRFS Rate)	-	-	99	3.85	・乳房部分照射 ・pTis、pT1-2 ・98例 99腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)
	95.5 (4年 IBTRFS Rate)	-	-	85	3.82	・全乳房照射 ・pTis、pT1-2 ・85例 85腫瘍。(症 例数は腫瘍数とした。)

また、申請者は、本申請時点において、本試験の全症例での5年間の追跡結果が得られていないことも踏まえ、RFA療法での長期的な再発割合や生存割合について、国内外の文献（表16）を踏まえ、以下のように説明した。

- 国内外の文献における腫瘍径 2cm 以下における生存率及び同側乳房内再発率 [17-28] は、本試験における温存乳房内無再発生存割合 (98.5%) 及び同側乳房内再発割合 0.6% (FAS346 例中 2 例) と比較して大きな差はないことが見て取れる。一方で、進行した病変を有する患者が登録されている場合、同側乳房内再発率を含む再発率が高く、かつ生存率も低い結果にあった。[17,27,29,30]
- 症例数は限定されているものの、RFA 療法後 5 年までとそれ以降の結果は同様の傾向を示した [17-20]。

表 16 : RFA 療法における国内外の文献報告

文献	同側乳房内再発率	生存率	観察期間中央値 (範囲)	腫瘍径
Ito T 2018 [17]	腫瘍径≤2.0cm 2.3% (355 例 8 症例) 腫瘍径 >2.0cm 10 % (30 例 3 症例)	腫瘍径 1.0cm 97% 腫瘍径 1.1—2.0cm 94% 腫瘍径>2.0cm 87%	50 か月 (3-92 か月)	≤3.5 cm
Noguchi M 2012 [18]	0% (19 腫瘍中 0 例)	94.4 % (18 例中 1 例)	60 か月 (37-82 か月)	≤2.0 cm
Nagashima T 2015 [19]	0% (26 例中 0 例)	—	88 か月 (58-108 か月)	≤2.0 cm
van de Voort 2021 [20]	0.41% (243 例中 1 件)	—	(15-61 か月)	≤2.0 cm
Oura S 2007 [21]	0% (52 例中 0 例)	—	15 か月 (6-30 か月)	≤2.0 cm
Yamamoto N 2011 [22]	0% (30 腫瘍中 0 例)	100% (29 例中 29 例)	17 か月 (2-41 か月)	≤2.0 cm
Yoshinaga Y 2013 [23]	0% (14 例中 0 例)	100% (14 例中 14 例)	39.9 か月	≤2.0 cm
Susini T 2007 [24]	0% (3 例中 0 例)	—	18 か月	<2.0 cm
Nagashima T 2009 [25]	0% (17 例中 0 例)	100% (17 例中 17 例)	19 か月 (12-28 か月)	≤2.0 cm
Xia LY 2021 [26]	0% (136 例中 0 例))	—	29 か月	≤2.0 cm
Motoyoshi A 2010 [27]	0% (17 例中 0 例) (広範な腋窩リンパ節 転移を有する患者 1 例 が遠隔転移を発症)	—	23 か月 (3-36 か月)	≤2.0 cm
Sato T 2010 [28]	0% (5 例中 0 例)	—	22 か月 (21-24 か月)	≤2.0 cm

文献	同側乳房内再発率	生存率	観察期間中央値 (範囲)	腫瘍径
Santoro G 2012 [29]	—	83.3% (6例中5例)	24か月	中央値 3.85cm (2.5— 6.0cm)
Mercy PY 2007 [30]	20% (5腫瘍中1例)	100% (4例中4例)	29.4か月	—

総合機構は、本試験における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乳房部分切除術の成績と比較した場合においても、遜色ないとする申請者側の説明について、受け入れ可能であると判断した。

また、本申請時点において、全症例での5年間の追跡結果は得られていないものの、申請者側の追加考察を踏まえ、本試験のように、適格基準を満たした患者に使用された場合であれば、長期的な再発割合や生存割合が急激に悪化することは考えにくく、現時点での申請者側の説明をもって、本品を本邦の早期乳癌の治療選択肢の1つとして導入するための有効性は担保可能と判断した。ただし、前述の2.へ項＜総合機構における審査の概要＞(1)にも記載のように、本試験の最終結果が得られた段階で、総合機構宛にその結果の提出を求め、内容を確認することを前提としている。

2) 安全性について

SAS (370例) のうち、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%）であった。

RFA術中に発生した有害事象は、熱傷であり、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。

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。

以上のことから、総合機構は、本試験のように、適格基準を満たした患者に使用された場合であれば、本品及び本手技の安全性が臨床的に許容される範囲内であると判断した。

3) 治療後残存病変について

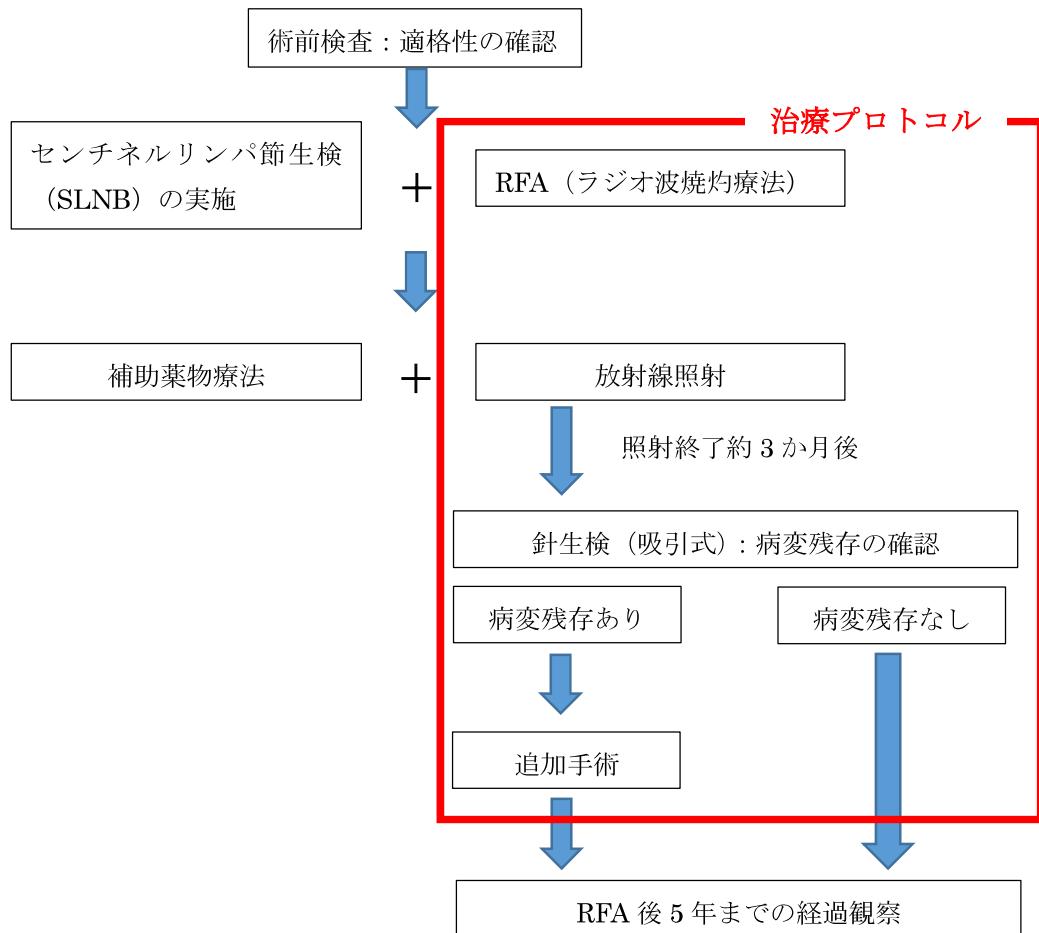
FAS (346例) のうち、RFA実施ののち、放射線治療後3か月時点で施行する吸引式針生検が実施された例（346例）における治療後病変残存割合を表17に示す。残存ありは10例であり、治療後病変残存割合は2.9%（95%信頼区間1.4%—5.3%）であった。

表 17：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%)

申請者は、RFA にて焼灼した場合に、病変が残存する症例が上記のように一定程度起こり得ることから、市販後においても、RFA 実施後の放射線照射終了約 3 か月後に、吸引式針生検により病変残存の有無を確認し、病変が残存していた場合には、追加手術を実施するような治療プロトコル（図 5）としている。

図 5：市販後における治療プロトコル



総合機構は、RFA にて焼灼した場合に、本試験のような適格基準を満たした患者に対して治療を行った場合であっても、病変が残存する症例が一定程度起こり得ることから、申請者側見解のように、市販後においても、今回の本試験と同様な治療プロトコルにて使用することが必要と考える。市販後においても、本試験と同様の治療プロトコルにて使用可能とするための対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本試験と同様の治療プロトコルを、日本乳癌学会が作成する適正使用指針の教育プログラムに規定する。認可後は速やかに学会のホームページにて適正使用指針の遵守及び教育プログラムの受講が必須である旨の周知を行う。併せて、認可後の本品出荷時には、学会ホームページと同様の注意喚起を記載した通知を同梱し、使用者に対して適正使用指針遵守の徹底を図る。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

腫瘍残存有無確認のための針生検を含めた本治療のプロトコルを関連学会が作成する適正使用指針に規定したうえで、承認条件において、適正使用指針の遵守を引き続き規定することが妥当と判断した。

(3) 本品の臨床的位置付けについて

1) 臨床的位置付け及び使用目的について

本試験において、対象としている患者は「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患者」であり、現在の第一選択となる標準治療は、乳癌診療ガイドライン 2022 版において、乳房温存療法とされており、当該療法は、外科的な乳房部分切除術と術後の放射線療法を併用して実施されている。実臨床下においては外科的手術を伴う乳房温存療法は確実な治療法とされているものの、外科手術の侵襲性の問題や、腫瘍の大きさに合わせて乳房の切除量を調整することが難しい等、患者の QOL 等に関する問題点がある。

一方で、本品による早期乳癌 RFA 療法においては、本品の電極針を腫瘍病変部に穿刺し、ラジオ波電流を通電することによって局所的に腫瘍部位を焼灼することができる。このため、乳房部分切除術と比較し創部の変形が少なく、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乳房の整容性を保つことが可能であるため、患者の肉体的、精神的苦痛の軽減も期待できると考えられる。しかしながら、体外に病変部を取り出さないことから、不完全な焼灼による再発リスクや、術後の補助療法の決定の際に、既存療法で実施されているような切除標本の病理組織学的所見や免疫組織化学的所見を参考にすることはできず、事前の針生検での所見を参考にせざるを得ない点等に懸念がある。

以上のことから、総合機構は、本品の臨床的位置付けを以下のように判断した。

本品による早期乳癌への RFA 療法は現在の標準治療である手術療法に代わり、第一選択とされるものではない。一方、関連学会からの要望において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、前述のへ項＜総合機構における審査の概要＞(2) 本品の有効性及び安全性を踏まえ、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である。

また、使用目的は、「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」とし、本試験で有効性及び安全性が示された範囲に限定することが適切と総合機構は判断した。

2) 対象患者について

①本品による RFA 療法前の術前薬物療法の可否について

本試験において、本品による RFA 療法実施前に、術前薬物療法が実施された症例は、患者選択除外基準に該当し、対象患者として含まれていない。総合機構は、本品による RFA 療法前の術前薬物療法の可否について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

術前薬物療法後の腫瘍画像診断法は確立していないため、術前薬物療法を実施した症例においては、イメージガイド下に手技を実施する RFA 療法は不適切と考える。そのため注意事項等情報の「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」にて注意喚起する。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

術前薬物療法を実施した症例については、腫瘍画像診断法が確立されておらず、本品による RFA 療法の際に、画像上、適切な針の穿刺部位が不明確になるため、術前薬物療法を実施した症例に対し、本品による RFA 療法を実施することは不適切と考える申請者の見解は妥当と考える。そのうえで、注意事項等情報の「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」に記載することで、注意喚起を実施する申請者の対応についても妥当と判断した。

②術前化学療法の実施が適切とされうる患者や家族性乳癌の患者への適用の可否について

申請者は、現状において術前薬物療法の実施が適切とされうる患者（例えば HER2 陽性の患者等）や家族性乳癌の患者等への適用については、以下理由から、一律には適用可否を決めるとはしないと説明している。

- 術前薬物療法や局所療法の選択を含め、一連の治療計画は、患者の適性や希望を見極めて、医師が決定するものである。現在 HER2 陽性や家族性乳癌について治療ガイドラインの強い推奨が出ているとは言えないことから、これらの症例に対し、一律に本品の適用可否を決めるることは治療の幅を狭めることになる。
- 本試験には HER2 陽性の症例も含まれており、術前薬物療法を実施せず、プロトコルに従った一連の治療により今回の成績が出ている。
- 家族性乳癌の症例については、遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン（2021 年版）において、メタアナリシスの結果から「BRCA 病的バリアントを有する乳癌患者における乳房温存療法は、散発性乳癌患者に比べて温存乳房内再発率が高い」ことが示されたものの、「生存率の悪化に関するデータは認めず、温存手術を強く希望し温存乳房の新規乳癌発症のリスクや継続的な温存乳房のスクリーニングの必要性等を理解したうえで選択する場合には、これを否定しない。」とされていることから、家族性乳癌の症例については、患者同意説明の

中で家族性乳癌の特性やリスクを十分に説明したうえで、RFA 療法の適用可否の判断を行う。

総合機構は、術前薬物療法の実施が適切とされうる患者（例えば HER2 陽性の患者等）や家族性乳癌の患者等については、現在標準治療と位置づけられる治療法の適用が優先されるべきと考える。ただし適切な要件を満たす医師が、標準治療及び本治療のそれぞれのリスクとベネフィットを患者に情報提供した上で、患者の希望を踏まえ本品による治療を選択する場合には、本治療の適用を否定するものではないと考える。このような場合の対応について、申請者へ説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

患者がそれぞれの治療に伴うリスクとベネフィットを理解したうえで、患者の希望を踏まえ医師が本品の適用可否を判断することが重要であると考えるため、注意事項等情報の警告欄において、以下の注意喚起を行う。

・「関連学会の作成する適正使用指針に従い、医師は本品及びその他の治療選択肢を患者に示し、それぞれの治療に伴うリスクとベネフィットについて十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で使用すること。」

また、家族性乳癌の患者においては、温存乳房の新規乳癌発症のリスクがあり、継続的な温存乳房のスクリーニングが重要となることから、注意事項等情報の重要な基本的注意欄において、以下の注意喚起を併せて行う。

・「家族性乳癌の症例は、乳房部分切除術を選択した場合と同様、温存乳房の新規乳癌発症のリスクや継続的な温存乳房のスクリーニングの必要性について患者に十分に説明した上で本品の適用可否を判断すること。」

さらに、術者要件に「乳腺外科専門医又は乳腺専門医」及び「日本乳癌学会が監修するラジオ波焼灼療法 e ラーニングを受講していること」を設定していることから、術者は乳癌診療全般に渡る知識を有するため、上述の対応が可能と判断した。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

注意事項等情報の警告及び重要な基本的注意欄において、注意喚起を実施する申請者の対応は妥当と判断した。また、関連学会が作成する適正使用指針において、術者要件を設定することで、注意喚起の内容の対応が可能であるとの申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

今後、将来的に、術前薬物療法の実施が適切とされうる患者や家族性乳癌の患者等への本品使用の適否について、適切な臨床データが得られた場合には、必要に応じて、適正使用指針やガイドラインの改訂等が必要と考える。

(4) 本品の製造販売後安全対策について

1) 適正使用指針について

申請者は、本品が拡大される適応に対し、適切に使用されるためには、適切な患者の選択及び

術者の治療に対する習熟度、並びに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て適切に対処できる施設であることが重要と説明している。また、術者がラジオ波焼灼装置の特性や使用方法、治療プロトコルに関連する知識を的確に把握していない場合、本品が適切に使用されず、熱傷等の有害事象の発生につながる、又は腫瘍残存が乳癌の再発や転移につながる可能性があるため、術者に対して適正使用に関する事前の教育が必要と説明しており、表 18 に示す適正使用指針案及び、表 19 に示す教育プログラム骨子が日本乳癌学会により検討されていると説明している。

表 18：適正使用指針 概要（案）

【施設要件】

- 診療科：外科又は乳腺外科
- 実施診療科の医師数：常勤医師 2 名以上
- 病理部門が設置され、病理専門医が配置されていること。
- 麻酔専門医が 1 名以上配置されていること。
- 日本乳癌学会認定施設であること。
- NCD 乳癌登録を実施していること。
- 対象とする疾患の治療について、専門的知識を有する複数の診療科の医師らによるチームのもとで適応にかかる患者選択の妥当性を協議する体制を有す施設であること。
- 治療後の適切なフォローアップ体制を有す施設であること。
- 緊急時に適切な処置を講ずる機能を有す施設であること。

【術者要件】

- 乳腺外科専門医又は乳腺専門医
- 当該診療科の経験年数：5 年以上
- 日本乳癌学会が監修するラジオ波焼灼療法 e ラーニングを受講していること
- 当該医療技術の経験症例数：実施者〔術者又は助手〕として 3 例以上
- その他：3 例実施までは経験医師の監督・指導のもとで実施すること。（経験医師：3 例以上の経験がある医師）

症例の登録：

実施施設の責任医師は早期乳癌に対してラジオ波焼灼術を行った場合、日本乳癌学会が実施する調査への症例登録を行い定められた情報を確認する。

症例の予後情報は、NCD 乳癌登録に入力する。

教育プログラム：

座学：e-ラーニング（企業が実施し、修了証を発行、学会側に登録）

臨床：3 例実施した証明を学会に提出し、登録

表 19 : 教育プログラム骨子

教育プログラム e ラーニング骨子

1. 患者選択基準

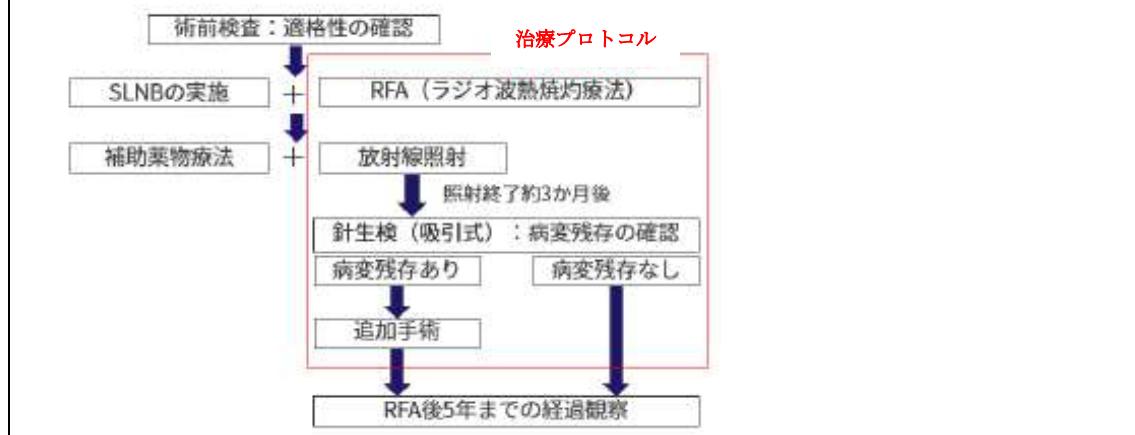
【適格基準】

- 針生検で組織学的通常型の原発性乳管癌であることが証明されていること。
- 腫瘍の大きさが、造影 MRI 検査を含む術前画像検査すべてにおいて長径 1.5cm 以下の単発限局性病変であること。
- 癌の皮膚浸潤や皮膚所見 (Delle) が認められないこと。
- 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。
- 年齢が 20 歳以上の女性である。
- 術後放射線治療が実施可能なこと。
- 手術、全身麻酔に耐えうる臓器機能を有すること。
- 術前診断にて腋窩リンパ節転移がないこと。

【適応除外基準】

- 妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。
- 心臓ペースメーカー又は植込み型除細動器を留置している症例。
- 局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。
- 重篤な心疾患、脳疾患を有している症例。
- 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。
- 抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される症例。
- 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。
- マンモグラフィ(MMG)で広範な石灰化を認める症例。
- 温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌症例。
- 他臓器転移を認める症例。

2. 治療プロトコル



3. 患者同意説明文書概要

- 1) 患者の病状(診断名、病態)
- 2) 提案する医療行為(術前検査、ラジオ波熱焼灼療法を含むプロトコル治療、補助薬物療法及び術後観察)の内容、目的と対象
- 3) RFA により期待される結果、有効性
- 4) RFA により起こり得る合併症、有害事象
- 5) RFA 以外の選択肢の有無とその利点と欠点
- 6) 医療行為を行わない場合に予想される結果
- 7) 他医療機関の医師から意見を聞くことのできる権利(セカンドオピニオン)
- 8) 同意しない権利、同意を撤回できる権利
- 9) その他、診療上必要であると認められる情報等

4. 残存腫瘍の有無を確認する針生検の方法

腫瘍の中心部及び辺縁部から複数本の検体を採取し、腫瘍の焼け残りを検出する。

5. 術後補助療法

必要に応じて、術前針生検および画像診断の情報とセンチネルリンパ節転移状況よりガイドラインに準じた術後薬物療法を提案する。

6. 再発スクリーニングと再発時の対処法

再発スクリーニングとして術後観察を定期的に実施する。再発時は原則的には外科的切除を行う。

総合機構は、本品による早期乳癌に対する RFA 療法では、患者選択が適切になされ、的確な症例に対して、慎重に適用される必要があることから、関連学会と連携し、患者選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針及び教育プログラムが必要との申請者の方針は適切であると判断した。また、適正使用指針の遵守を義務づけるため、引き続き、本適応においても承認条件を付すことが妥当と判断した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、以下の理由から、使用成績調査により確認しなければならない懸念点はなく、使用成績調査は不要と考えている旨が説明された。

- 本試験は本邦において 300 例以上、かつ 4 年以上のデータを含んでおり、これは本品の有効性及び安全性を確認するに十分な症例数と考えられること。また、安全性の試験成績において特段の懸念はなく、製造販売後に引き続き検討すべき事項はないと考えられること。
- 製造販売後に本品を使用する対象患者は、基本的に本試験と同様の患者を想定していること。

- 本試験と同様の施術が可能になるよう、関連学会により、一定の術者要件及び施設要件が設定される予定であること。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、使用成績調査から得られる情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低く、使用成績調査は不要と考える。一方で、以下の点については、市販後における情報を得る必要があると専門協議において議論があったことを踏まえ、申請者へ説明を求めた。

- RFA 療法後の乳癌の不完全焼灼率、局所再発率、局所的な有害事象、短期的な有害事象、合併症、整容性

申請者は以下のとおり回答した。

関連学会である日本乳癌学会と連携し市販後の情報収集について、以下を検討中である。

- 乳房内再発を含む予後データについては、NCD 乳癌登録のデータベースにおいて術式にラジオ波焼灼療法を加え、医師に予後のデータの入力を依頼する。
- 短期的な不完全焼灼について、学会レジストリの登録項目に追加することを予定している。
また、局所的な有害事象、短期的な有害事象及び有害事象につながるような整容性に関する情報は、市販後の通常の GVP 活動の中で収集することが可能である。

なお、本試験の組み入れ終了後に RFA 療法を希望する患者で、本試験と同様の適格基準等に適合する患者については、患者申出療養制度を利用した治療が行われており、RFA 治療の効果や合併症の有無に関するデータが国立がん研究センター中央病院にて集積されている。直近の計画として、本試験及び患者申出療養制度で集積されたデータそれぞれの最終報告書の公表時に、それらの結果に基づき、必要に応じ注意事項等情報、適正使用指針及びガイドラインの改訂を検討する予定である。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

日本乳癌学会と申請者が連携し、市販後の本品治療に関する情報を収集するとの申請者の見解は妥当である。なお、収集される情報については、適切な時期に解析を行えるよう事前に計画し、必要に応じて速やかに、注意事項等情報、適正使用指針及びガイドラインの改訂を行い、医療現場へ情報提供を行うことが必要と考える。

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

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ヘ-1 総括報告書）に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

<GCP実地調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ヘ-1 総括報告書※）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

※本調査の対象資料は、「ヘルシンキ宣言（平成 25 年）」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（平成 24 年 7 月 31 日医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号、以後の改正を含む）」、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号）、「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 30 日制定、以後の改正を含む）、平成 26 年 12 月 22 日以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日制定、以後の改正を含む）」、平成 30 年 4 月 1 日以降は「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）に準拠して実施された臨床研究に基づく資料である。

4. 総合評価

本申請は、早期乳癌への適応を追加することを目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。本品の審査における主な論点は、(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、(5) 使用成績調査の要否についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(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

薬事承認申請に必要な臨床評価は、医薬品医療機器法の「治験」として事前に策定された臨床試験実施計画書に基づき実施された試験で得られた結果を用いて評価されることが原則と考える一方で、本申請においては、本試験のデータが、医療機器 GCP 又は ISO14155（ヒトを対象とした医療機器の臨床試験の GCP に関するガイドライン）の基準を十分に満たして収集されたことについて、GCP 調査により確認されている。

また、医療ニーズの高い医療機器としての指定を受け、早急な薬事申請を求められたことを踏まえデータカットが行われており、試験者の恣意的なデータカットではないことが明らかである点及び既に多くの症例で 4 年目、半数以上で 5 年目の観察が完遂しており、完遂していない症例も 5 年間の温存乳房内無再発生存割合の算出では考慮されている点を踏まえると、研究計画時には予定していなかった解析結果を薬事承認申請資料として添付することは妥当と考えた。なお、上記に加え、本申請時には全症例での 5 年目までの結果は提出されないが、今後 5 年目までの全症例での結果を含めた最終結果が得られた段階で、その提出を求め、内容を確認し、必要に応じ適切な措置を講ずることを承認条件として付すこととしている。

以上から、総合機構は、今回提出された本試験成績をもって、必要な臨床評価を行っていくことは妥当と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

本品の有効性について、本試験において、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既存治療成績と比較した場合においても、遜色ないことが確認された。また、本申請時点において、全症例での5年間の追跡結果は得られていないものの、長期的な再発割合や生存割合が急激に悪化することは考えにくく、現時点での結果をもって、本品を本邦の早期乳癌の治療選択肢の1つとして導入するための有効性は担保可能と、総合機構は判断した。

本品の安全性について、本試験において、RFA術中に発生した有害事象は、熱傷であり、発生割合は5%未満だった。また、CTCAE分類Grade3以上の有害事象は発現しなかった。RFA施術後から放射線治療開始、放射線治療期間中及び放射線治療後のいずれの期間においても、CTCAE分類Grade3以上の有害事象の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。以上から、本試験のように、適格基準を満たした患者に使用された場合であれば、本品及び本手技の安全性が臨床的に許容される範囲内であると総合機構は判断した。

(3) 本品の臨床的位置付けについて

本品による早期乳癌へのRFA療法は現在の標準治療である手術療法に代わり、第一選択とされるものではない。一方、関連学会からの要望において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、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であると総合機構は判断した。

(4) 本品の製造販売後安全対策について

本品による早期乳癌に対するRFA療法では、患者選択が適切に実施され、的確な症例に対して慎重に適応される必要がある。また、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て適切に対処できる実施施設である必要がある。さらに、術者がラジオ波焼灼装置の特性や使用方法、治療プロトコルに関連する知識を的確に把握していない場合、本品が適切に使用されず、熱傷等の有害事象の発生につながる、又は腫瘍残存が乳癌の再発や転移につながる可能性がある。

よって、本品の製造販売後の安全対策については関連学会と連携し、患者選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、教育プログラム等による本品の適正な使用を徹底する必要があると判断した。また、適正使用指針の遵守を義務づけるため、引き続き、本適応においても承認条件を付すことが妥当と判断した。

(5) 使用成績調査の要否について

前述の2.ト項（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）で述べたように、使用成績評価で得られる

情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低く、使用成績評価の指定は不要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、次の承認条件を付したうえで、承認して差し支えないと判断した。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^{*4}
 - ・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

<承認条件>

- (1) ラジオ波焼灼システムによる治療に関連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報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

*4 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：48 頁参照）

参考文献

- [1] 乳癌取扱い規約 第18版 日本乳癌学会(編)
- [2] 乳癌診療ガイドライン 治療編 2022年版 日本乳癌学会発行
- [3] Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer* (2011) 18:10–17
- [4] Tsuda H, Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, Shibata T, Iwamoto E, Kinoshita T. A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer. *Breast Cancer* (2011) 18:24–32
- [5] 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法の標準化に係る他施設共同臨床研究 平成25年度 総括・分担研究報告書
- [6] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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 Oct 17;347(16):1233-41
- [7] Yoshida-Ichikawa Y, Horimoto Y, Shikama N, Yanagisawa N, Koyanagi A, Arakawa A, Saito M, Karasawa K. Ipsilateral breast tumor control following hypofractionated and conventional fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer: a long-term follow-up. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):92-98
- [8] Ohsumi S, Nishimura R, Masuda N, Akashi-Tanaka S, Suemasu K, Yamauchi H, Tokunaga E, Ikeda T, Nishi T, Hayashi H, Iino Y, Takatsuka Y, Ohashi Y, Inaji H. A prospective analysis of two studies that used the 5-mm interval slices and 5-mm margin-free method for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery without radiotherapy. *Breast Cancer.* 2022 Sep 30.
- [9] Sawaki M, Miyamoto T, Fujisawa T, Itoh Y, Ebara T, Tachibana H, Kodaira T, Kikumori T, Yanagita Y, Iwata H. Multicenter Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy of Early Breast Cancer: Ipsilateral Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2019 Aug;26(8):2428-2434.
- [10] Ono Y, Yoshimura M, Hirata K, Yamauchi C, Toi M, Suzuki E, Takada M, Hiraoka M, Mizowaki T. The impact of age on the risk of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy in breast cancer patients with a > 5 mm margin treated without boost irradiation. *Radiat Oncol.* 2019 Jul 10;14(1):121
- [11] Inoue H, Hirano A, Ogura K, Kamimura M, Hattori A, Yukawa H, Sakaguchi S, Tanaka N, Matsuoka A, Kodera A, Shimizu T. Breast-conserving surgery without radiation in elderly women with early breast cancer. *Surg Oncol.* 2019 Dec;31:22-25.
- [12] Nozaki M, Kagami Y, Machida R, Nakamura K, Ito Y, Nishimura Y, Teshima T, Saito Y, Nagata Y, Matsumoto Y, Akimoto T, Hiraoka M; Japan Clinical Oncology Group, Radiation Therapy Study Group. Final analysis of a Multicenter Single-Arm Confirmatory Trial of hypofractionated whole breast irradiation after breastconserving surgery in Japan: JCOG0906. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 May 28;51(6):865-872.
- [13] Takahashi S, Murakami Y, Imano N, Kaneyasu Y, Doi Y, Kenjo M, Kimura T, Kadoya T, Arihiro K, Kataoka T, Okada M, Nagata Y. Long-term results after 12-year follow-up of patients treated with whole-breast and boost irradiation after breast-conserving surgery. *Jpn J Radiol.* 2016 Sep;34(9):595-604.
- [14] Sato K, Fuchikami H, Kato M, Shimo T, Kubota J, Takeda N, Inoue Y, Seto H, Okawa T. Efficacy of

- singlestage breast-conserving treatment using multicatheter partial breast brachytherapy evaluated by GECESTRO phase 3 trial. *J Contemp Brachytherapy*. 2017 Oct;9(5):424-430.
- [15] Sato K, Fuchikami H, Takeda N, Kato M, Shimo T, Okawa T. Validating the efficacy of single-stage breastconserving therapy using multicatheter partial-breast brachytherapy based on updated ASTRO guidelines. *J Radiat Res*. 2018 May 1;59(3):303-308.
- [16] Sato K, Mizuno Y, Fuchikami H, Kato M, Shimo T, Kubota J, Takeda N, Inoue Y, Seto H, Okawa T. Impact of young age on local control after partial breast irradiation in Japanese patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer*. 2017 Jan;24(1):79-85.
- [17] Ito T, Oura S, Nagamine S, Takahashi M, Yamamoto N, Yamamichi N, Earashi M, Doihara H, Imoto S, Mitsuyama S, Akazawa K. Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Retrospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4):e495-e500.
- [18] Noguchi M, Motoyoshi A, Earashi M, Fujii H. Long-term outcome of breast cancer patients treated with radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Nov;38(11):1036-42.
- [19] Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Sakakibara J, Iwase T, Hayama S, Ishigami E, Masuda T, Nakagawa A, Miyazaki M. Long-Term Outcome of Radiofrequency Ablation Therapy for Breast Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015 Nov;42(12):1788-90
- [20] van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. Thermal Ablation as an Alternative for Surgical Resection of Small (≤ 2 cm) Breast Cancers: A Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec;21(6):e715- e730.
- [21] Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, Okamura Y. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer*. 2007;14(1):48-54.
- [22] Yamamoto N, Fujimoto H, Nakamura R, Arai M, Yoshii A, Kaji S, Itami M. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer*. 2011 Jan;18(1):3-9.
- [23] Yoshinaga Y, Enomoto Y, Fujimitsu R, Shimakura M, Nabeshima K, Iwasaki A. Image and pathological changes after radiofrequency ablation of invasive breast cancer: a pilot study of nonsurgical therapy of early breast cancer. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):356-63.
- [24] Susini T, Nori J, Olivieri S, Livi L, Bianchi S, Mangialavori G, Branconi F, Scarselli G. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol*. 2007 Feb;104(2):304-10.
- [25] Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Fujimoto H, Miyazaki M. Surrounding rim formation and reduction in size after radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Jpn J Radiol*. 2009 Jun;27(5):197-204.
- [26] Xia LY, Hu QL, Xu WY. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Breast Cancer Smaller Than 2 cm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 May 3; 11:651646.
- [27] Motoyoshi A, Noguchi M, Earashi M, Zen Y, Fujii H. Histopathological and immunohistochemical

evaluations of breast cancer treated with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):385-91.

[28] Sato T, Nakagawa T, Kuwayama T, Oda G, Kuboto K, Machida Y, Kawachi H, Sugihara K. [Pilot study of radiofrequency ablation (RFA) therapy in patients with early breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2010 Nov;37(12):2750-2.

[29] Santoro G, Avossa M, Della Corte M. Radiofrequency thermoablation in locally advanced breast cancer. *Breast.* 2012 Aug;21(4):601-3.

[30] Marcy PY, Magné N, Castadot P, Bailet C, Namer M. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in elderly breast cancer patients: preliminary institutional experience. *Br J Radiol.* 2007 Apr;80(952):267-73.

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後																																	
3 ページ、 31 行目	類骨骨腫 <u>臺</u>	類骨骨腫																																	
5 ページ 19 行目～6 ペ ージ 1 行目 <u>40</u>	<u>チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定</u> による届出に係る同項に規定する <u>添付文書等記載事項に関する資料</u>	(削除)																																	
7 ページ 〔略語等 一覧表〕	—	<p>(以下、追加)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>略語</th> <th>英語</th> <th>日本語</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>CT</u></td> <td><u>Computed</u> <u>Tomography</u></td> <td>コンピュータ断層撮影 法</td> </tr> <tr> <td><u>ER</u></td> <td><u>Estrogen Receptor</u></td> <td>エストロゲンレセプタ ー</td> </tr> <tr> <td><u>GCP</u></td> <td><u>Good Clinical</u> <u>Practice</u></td> <td>臨床試験の実施の基準</td> </tr> <tr> <td><u>GVP</u></td> <td><u>Good Vigilance</u> <u>Practice</u></td> <td>製造販売後安全管理の 基準</td> </tr> <tr> <td><u>IBTR</u> <u>rate</u></td> <td><u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>rate</u></td> <td>同側乳房内再発割合</td> </tr> <tr> <td><u>IBTRF</u> <u>rate</u></td> <td><u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free rate</u></td> <td>同側乳房内無再発割合</td> </tr> <tr> <td><u>IBTRFS</u> <u>rate</u></td> <td><u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free Survival rate</u></td> <td>同側乳房内無再発生存 割合</td> </tr> <tr> <td><u>MMG</u></td> <td><u>Mammography</u></td> <td>乳房撮影検査</td> </tr> <tr> <td><u>NCD</u></td> <td><u>National Clinical</u> <u>Database</u></td> <td>ナショナルクリニック データベース（手術症 例データベース）</td> </tr> <tr> <td><u>PS</u></td> <td><u>Performance</u> <u>Status</u></td> <td>全身状態の評価の指標</td> </tr> </tbody> </table>	略語	英語	日本語	<u>CT</u>	<u>Computed</u> <u>Tomography</u>	コンピュータ断層撮影 法	<u>ER</u>	<u>Estrogen Receptor</u>	エストロゲンレセプタ ー	<u>GCP</u>	<u>Good Clinical</u> <u>Practice</u>	臨床試験の実施の基準	<u>GVP</u>	<u>Good Vigilance</u> <u>Practice</u>	製造販売後安全管理の 基準	<u>IBTR</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>rate</u>	同側乳房内再発割合	<u>IBTRF</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free rate</u>	同側乳房内無再発割合	<u>IBTRFS</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free Survival rate</u>	同側乳房内無再発生存 割合	<u>MMG</u>	<u>Mammography</u>	乳房撮影検査	<u>NCD</u>	<u>National Clinical</u> <u>Database</u>	ナショナルクリニック データベース（手術症 例データベース）	<u>PS</u>	<u>Performance</u> <u>Status</u>	全身状態の評価の指標
略語	英語	日本語																																	
<u>CT</u>	<u>Computed</u> <u>Tomography</u>	コンピュータ断層撮影 法																																	
<u>ER</u>	<u>Estrogen Receptor</u>	エストロゲンレセプタ ー																																	
<u>GCP</u>	<u>Good Clinical</u> <u>Practice</u>	臨床試験の実施の基準																																	
<u>GVP</u>	<u>Good Vigilance</u> <u>Practice</u>	製造販売後安全管理の 基準																																	
<u>IBTR</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>rate</u>	同側乳房内再発割合																																	
<u>IBTRF</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free rate</u>	同側乳房内無再発割合																																	
<u>IBTRFS</u> <u>rate</u>	<u>Ipsilateral Breast</u> <u>Tumor Recurrence</u> <u>Free Survival rate</u>	同側乳房内無再発生存 割合																																	
<u>MMG</u>	<u>Mammography</u>	乳房撮影検査																																	
<u>NCD</u>	<u>National Clinical</u> <u>Database</u>	ナショナルクリニック データベース（手術症 例データベース）																																	
<u>PS</u>	<u>Performance</u> <u>Status</u>	全身状態の評価の指標																																	
15 ページ、 20 行目～ 22 行目	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	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																																	

	<p>らは肝腫瘍及び周辺の正常組織と組織学的に同等の性質を持つ。</p>	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。
40 ページ 32 行目～ 41 ページ 4 行目	<p><u>チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料</u></p> <p><u><提出された資料の概略></u></p> <p><u>平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。</u></p> <p><u><総合機構における審査の概要></u></p> <p><u>注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上述したへ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。</u></p>	(削除)
43 ページ、 29 行目	類骨骨腫瘍	類骨・骨腫

なお、訂正による審査結果の変更はない。