

200717025A

別添1

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

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 金澤 右

平成20(2008)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究	1
金澤 右	
II. 分担研究報告	
1. 肺RFAにおける適格基準に関する研究	4
松岡利幸	
2. 肺RFAにおける除外基準に関する研究	6
山下康行	
3. 肺RFAにおける効果判定に関する研究	8
西村恒彦	
4. プロトコールにおける観察項目に関する研究	10
松本真一	
5. プロトコールにおける統計学的事項に関する研究	12
井上 武	
6. 肺RFAにおける治療手技に関する研究	14
清水 匡	
7. 肺RFAの効果判定基準としての造影CTに関する研究	16
郷原英夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

主任研究者 金澤 右 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコル委員会で適応、手技、評価方法を協議し、決定した。また、これに伴い、CRF (Case Report Form) の改訂、参加施設の増加を行うとともに、信頼性の高いデータマネージメントを行うために、データマネージメントをアウトソーシングするという新たな手法を導入した。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

郷原英夫	岡山大学医学部歯学部附属病院・助教
松岡利幸	大阪市立大学大学院医学研究科・準教授
山下康行	熊本大学大学院医学薬学研究部放射線診断分野・教授
西村恒彦	京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・教授
松本真一	兵庫県立がんセンター放射線診断科・部長
井上 武	国立病院機構四国がんセンター放射線診断科
清水 匡	北海道大学医学部保健学科放射線技術学講座・教授

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 I V R) は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。一方近年肺癌は本邦の悪性新生物による死亡原因の中で、男性、全体で第一位であり、深刻な健康問題である。厚生労働省の「第 3 次対がん 10 年総合戦略」においても、肺癌の 5 年生存率は依然として低いとされている。CT 検診の導入などにより早期発見がなされたとしても、高齢、低心肺機能などにより根治的な治療法である外科的切除が施行できないことも少なくない。

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、前記の手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008 年 3 月をもってこの措置が終了するため、予め申請の

なされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が 2007 年 8 月 16 日に通達された。本研究により肺悪性腫瘍に対する RFA の有効性および安全性を科学的に評価し、低侵襲治療としての RFA を標準的治療として導入するためのエビデンスを得るのが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名 (国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) である。症例登録は大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内のホームページ (<http://jivrosg.umin.jp/>) の研究者限定サイトからのオンライン登録とした。また、臨床試験の実施方法は JCOG (Japan Clinical Oncology Group) における臨床試験を雛形とした。

プロトコル委員会でプロトコルの検討を行い、あわせて CRF 改訂も行った。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験で、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、すべてのプロトコルは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用

された患者個人情報是不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合のみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

本研究における臨床試験概要は以下の如くとなった。

対象を以下の(a)-(c)のいずれかに該当するものとした。：(a) 組織学的に確認された臨床病期 IA 期非小細胞肺癌 (b) 肺癌根治的切除後の組織学的に確認された肺内再発例で臨床的にリンパ節転移のない症例、あるいは組織学的に確認された肺内再発例で放射線化学療法による CR 期間が1年以上継続していた症例。(c) 原発巣が組織学的に確認され、経過および画像所見から肺転移と考えられる病変が出現した症例。

Primary endpoint を有効性の評価とし、FDG-PET の集積減少で評価、secondary endpoint を安全性の評価とし、CTCAE ver3.0 を用いて評価する。

参加施設数：27。予定登録数：33 例。

D. 考察

低侵襲治療とされる IVR については、特に QOL を考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。

今回確定した肺悪性腫瘍に対する RFA のプロトコルは、3つの症例選択基準を取り入れたことにより、より現実的な治療適応に即しているといえる。治療評価方法も内外の報告を見ても確立しているとは言い難く、本研究により明らかにすることが可能と思われる。本年は組織構築、プロトコルの改訂、確定のみであるが、症例登録は平成 20 年 4 月を予定している。この研究により良好な結果が得られた場合には本治療を標準的治療とするための第 III 相試験の開始に向けて検討を進める予定である。

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の有効性と安全性を検証し、標準的治療法へ向けてのエビデンスを確立する方法を確立した。また、これに伴い、データマネージメントについて、アウトソーシングするという新たな手法を導入した。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	11 件
原著論文による発表	0 件
それ以外の発表	0 件

そのうち主なもの

学会発表

・平木隆夫、郷原英夫、金澤 右、他. 結腸癌肺転移に対する経皮的ラジオ波焼灼療法：27 症例での中期成績. 第 48 回 日本肺癌学会総会 2007 年 11 月 8-9 日 名古屋市

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	4 件
それ以外の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

・Yoshifumi Sano, Susumu Kanazawa, Hideo Gobara, et al. Feasibility of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Intrathoracic Malignancies. A Large Single-Center Experience. CANCER 2007; 109(7):1397-1405

・Takao Hiraki, Hideo Gobara, Susumu Kanazawa, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer: Midterm Results in 27 Patients. J Vasc Interv Radiol.2007; 18(10):1264-1269

学会発表

・H Gobara, T Hiraki, H Fujiwara, et al. CT imaging findings after radiofrequency

別添 3

ablation for lung tumors; Morphological features of the tumors with and without local progression. Radiological Society of North America (RSNA), 11/26-30, 2007, Chicago, Illinois, USA

・ Toshiyuki Matsuoka, Masami Toyoshima, Tomohisa Okuma, et al. The study about the factor of local recurrence after RF ablation for small lung malignancies. Society of Interventional Radiology (SIR), 3/1-6, 2007, Seattle, Washington, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
分担研究報告書

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究
分担研究者 松岡利幸 大阪市立大学大学院医学研究科

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコールのうち適格基準について検討し、その決定をした。その後プロトコール委員会に諮り、臨床に即した適切な適格基準を確定することができた。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。しかし本治療の標準化はなされておらず、適応についても施設毎に異なるのが現状であった。今回「使用確認試験」を多施設共同で行うに当たり、臨床に即した適切な適格基準で試験を行うことは、試験結果の信頼性、妥当性に係わる部分であり、重要である。よってプロトコールにおける適格基準を決定するのが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコール委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

各施設での適応を抽出し、既報告の文献からも妥当と思われる適応を抽出した。これらのデータから倫理的、臨床的に妥当と思われる適格基準を示し、プロトコール委員会にて決定した。その後 IVR 学会の倫理委員会、各施設の倫理委員会に諮ることとした。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、結果をプロトコールに明記した。また、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは I R B にて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

本「使用確認試験」における適格基準は以下の如くとなり、すべての適格基準を満たすこととした。

- 1) (a)～(c)のいずれかに該当する。
 - (a)組織学的に確認された臨床病期 IA 期非小細胞肺癌
 - (b)肺癌根治的切除後の組織学的に確認された肺内再発例で臨床的にリンパ節転移のない症例、あるいは組織学的に確認された肺内再発例で放射線化学療法による CR 期間が1年以上継続していた症例。(c)原発巣が組織学的に確認され、経過および画像所見から肺転移と考えられる病変が出現した症例。(肺病変については組織学的な確定診断を必ずしも必要としないが、原発性肺癌との鑑別を要する場合には施行する)
- 2) CT 肺野条件にて長径 1.0cm 以上かつ 2.5cm 以下の標的病変を有する(CT のスライス厚は 5mm 以下であること。なお必要に応じて冠状断、矢状断を作成し、前記長径の基準を満たすことを確認する)。肺内に標的病変以外の病変があってもよいが、本試験における標的病変は 1 個または 2 個のみとする。
- 3) 標的病変が壁側胸膜から 5mm 以上離れている。
- 4) 治療前の FDG-PET にて、標的病変に悪性病変と診断される異常集積が認められる。
- 5) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。
- 6) 肺以外の遠隔転移巣を認めない(頭部は登録前 4 週以内の MRI または CT にて確認を要す)。
- 7) 肺内病巣のすべてについて治療が行われる。
- 8) 主要臓器機能が保たれている。
 - ① r 血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - ② r 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$

別添 4

- ③_r Hgb \geq 8.0g/dl
- ④_r 血清 Cr \leq 2.0mg/dl
- ⑤_r PaO₂ \geq 70mmHg (Room air)
- ⑥_r 血清 bil \leq 2.0mg/dl

- 9) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
- 10) PS が 0、1、2 である。
- 11) 2 ヶ月間以上の生存が見込める。
- 12) 患者本人から文書による同意が得られている。

D. 考察

低侵襲治療とされる IVR については、有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。

今回確定した肺悪性腫瘍に対する RFA のプロトコールは、1) で 3 つの症例選択基準を取り入れたことにより、より現実的な治療適応となっていると思われる。実際過去の治療適応患者はこの 3 種に大別されているからである。

一つ問題があるとすれば片肺患者の取扱いである。実際には RFA での治療報告はあり、手術非適応であるという点からも内包したかったが、安全性も確保するという点から、今回は除外するのが妥当であろう。

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコールのうち適格基準を検討し、プロトコール委員会にて確定した。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

分担研究者 山下康行 熊本大学大学院医学薬学研究部放射線診断分野

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。患者選択基準のうち除外条件は臨床試験の安全性に大きく係わる分であり、重要であるが、プロトコルのうち除外条件について検討し、プロトコル委員会にて確定した。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な IVR(interventional radiology)による治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。「臨床的な使用確認試験」を行うに当たり、その除外基準は治療不応患者を除外する点から安全性の確保に重要である。今回、プロトコルのうち除外条件を確定することが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

医学的見地、倫理的見地から検討を行い、適宜、既報告の文献からも引用しつつ、除外基準を決定した。その後プロトコル委員会に諮って、確定した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、検討結果をプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは I R B にて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

本臨床試験における患者選択基準のうち除外条件は以下のごとくとなった。以下の基準のうち一つでも該当する場合は除外することとした。

- 1) 心臓ペースメーカーを装着している。
- 2) 標的病変を穿刺する際、CT 上で 5mm 以上

の肺内血管を損傷する可能性がある。

- 3) 標的病変が、CT 上、心、縦隔、胸膜および 5mm 径以上の気管支・血管に接している。ただし葉間胸膜に接する場合は許容される。
- 4) 対側肺が荒廃あるいは広範切除後で機能が著しく不良と考えられる。
- 5) 肺高血圧症がある。
- 6) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がある。
- 7) 抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝固薬等出血傾向を助長させる薬剤を投与中の症例で、当該薬剤の一時的中止が困難である。
- 8) 感染症を合併している、あるいは CRP1.0 以上である。
- 9) 活動性炎症を合併している。
- 10) 38℃以上の発熱がある。
- 11) 複数の肺病変を有する場合に、標的病変以外の肺病変の治療を本プロトコル治療後 4 週以降に延ばすことができない。
- 12) 肺に対する放射線治療歴がある場合、標的病変が照射野内に存在していた。
- 13) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある。
- 14) 担当医が本臨床試験の対象として不相当と判断した。

D. 考察

今回確定した除外条件は臨床的に妥当であり、安全性を確保する上では重要な研究課題であった。

しかし問題点も明らかとなった。片肺である症例は実際は手術不能であり、ラジオ波の適応となりうる。報告例も見られているが、一般的には危険な症例であり、今回は除外せざるを得なかった。また特に転移性肺腫瘍で複数個の病変を持つ場合標的病変が 1 個または 2 個であるため、3 個以上の病変を持つ場合には間隔を 4 週以上あけて 3 個目以降を治療せざるを得なくなることも問題であろう。

別添 4

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコルのうち除外条件を決定し、プロトコル委員会にて確定した。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

分担研究者 西村恒彦 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。本年度に予定していたプロトコルの確定のうち、効果判定基準について検討した。PETによる効果判定と造影CTでの効果判定を併記することとなったが、I 相試験との整合性を持たせるため、PET による判定を今回用いることになった。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。

本研究のうちプロトコル確定は本年度の達成目標であり、中でも効果判定は本邦、海外を含めてもまだ確立された課題とは言い難い。一方 PET は肺癌の診断には欠かせない Modality として確立している。第 I 相試験では PET による効果判定を採用していたが、本「使用確認試験」における効果判定基準を決定することが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

各施設における効果判定基準を取りまとめたのち、既報告の文献に基づいた判定方法を考察した。これらをふまえて効果判定基準案を作成し、プロトコル委員会に諮ることとした。

倫理面への配慮

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、研究結果をプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本 I

VR 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは I R B にて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

本研究における評価基準は以下のごとくとなった。

CR (Complete Response) : 完全奏効

治療後 6 カ月の FDG-PET にて標的病変に悪性病変と診断される異常集積*が認められない*

*標的病変の FDG 集積が胸椎周囲軟部組織以下の集積

・ non-CR (non-Complete Response) : 非完全奏効

CR に該当しないもの

*治療後 6 カ月までの CT で前回 CT（治療前 CT を除く）と比較して明らかな病変の再増大（local progression）が疑われた場合 non-CR とする。再増大が疑わしいが明らかでない場合は次回 CT で再増大を見るか、生検をにより non-CR であることを確認する。

・ NE(Not Evaluable) : 評価不能

何らかの理由で検査が行えない場合。または CR、non-CR いずれとも判定できない場合

・二つの標的病変があり、その評価が異なる場合は悪い方の評価とする。（例；CR と non-CR の場合 non-CR、CR と評価不能の場合は評価不能、non-CR と評価不能の場合は non-CR とする。）

D. 考察

臨床試験における効果判定基準は試験の信頼性に係わる重要な部分である。ここに客観的な基準を導入したことは今後の臨床試験においても重要である。さらに薬物療法における効果判定基準である RECIST に基づいた基準としたことは画期的であるといえる。

RFA 治療においては CR となることが重要

別添 4

である。今回 CR と non-CR という臨床に即した判定基準を採用したことは画期的である。しかし問題点も残る。PET による効果判定は既に報告されているものの、少数例であり確立されているとは言い難い。さらに PET 検査は高額であり、簡単に行うこともできない。一方 CT は簡便であり、特に造影 CT は肝の RFA では必須の検査であるといえ、造影効果の欠如がその効果を示すとされる。この方法を導入使用と試みたが、過去の報告例がなく断念せざるを得なかった。この問題については付随研究として「各症例の経過と経時的な FDG-PET 所見と CT 所見の変化を探索的に検討し、本治療法の有効性評価における画像診断に関する情報を収集する。」とし、今後の課題とした。

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の効果判定基準について検討し、プロトコール委員会において確定した。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
分担研究報告書

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究
分担研究者 松本真一 兵庫県立がんセンター放射線診断科

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。3年の研究期間のうち本年度はプロトコール確定が最も重要な研究項目であり、プロトコールのうち観察項目について検討し、プロトコール委員会において確定した。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術(RFA)は低侵襲な IVR (interventional radiology) による治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。本研究により腎悪性腫瘍に対する RFA の有効性及び安全性を科学的に評価し、低侵襲治療としての RFA を標準的治療として導入するためのエビデンスを得ることが求められた。

本研究ではプロトコールのうち、観察項目について検討し、プロトコール委員会にて確定することが目的である。

B. 研究方法

がん治療におけるIVR臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設(日本IVR学会認定専門医所属)、グループ代表者1名(国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員11名、効果・安全性評価委員会4名(Medical Oncologist 2名、日本IVR学会認定指導医2名)、統計顧問1名(生物統計学専門家)である。

各種臨床試験を参考に基本的な観察項目を抽出した。これらに加えて効果判定に必須な検査項目、肺の治療に伴う検査値の変化が予想される項目などを追加して有害事象を的確に確認できるよう配慮した。

(倫理面への配慮)

この臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記する。また、すべてのプロトコールは、日本IVR学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいはIRBにて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

研究にて決定した観察項目は以下のごとく

なった。

術前観察項目

- 1) 患者背景: 臨床診断名、組織型、原発巣、転移巣、標的病変以外の肺病変の有無、標的病変部位(左右、肺区域、位置)、標的病変大きさ、肺疾患の既往歴、アレルギー歴、合併症(肺気腫、その他の合併症)、自他覚症状(咳、血痰、その他の自他覚症状)、前治療/併用療法(標的病変に対する化学療法、再発肺癌に対する前治療、転移性肺癌に対する前治療(原発巣および肺以外の転移巣について)、肺切除の既往および術式)
- 2) 臨床検査項目
末梢血液検査: RBC、Hb、Ht、WBC、Plt
血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、Al-p、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 血液凝固検査: プロトロンビン時間
- 4) 血液ガス検査: PaO₂、PaCO₂
- 5) 呼吸機能検査(スパイログラム検査+フローボリューム検査)(プロトコール治療前4週以内)
- 6) PS(ECOG)
- 7) 心電図検査
- 8) 画像検査:
胸部X-P
頭部CT/MRI(プロトコール治療前4週以内)
病変部造影CT(プロトコール治療前4週以内)*: 標的病変の大きさ
(FDG)PET-CT(プロトコール治療前4週以内)*
*生検前が望ましい。生検後に施行する場合は画像上出血や炎症の影響がないこと
- 9) 併用療法: 酸素投与(投与日、投与量)

術中観察項目

- 1) 治療施行日
- 2) 治療手技の完了/中止
- 3) 手技時間(局所麻酔開始から穿刺電極除去

別添 4

- までの時間)
- 4) RF発生装置および電極針
 - 5) 通電状況:通電開始時インピーダンス, 通電開始出力, 最高出力, 通電時間, ロールオフ/ブレイクダウンの有無, 通電終了時病変内温度(Cool-tipのみ)
 - 6) 手技中の有害事象:事象名,治療後の最悪Grade発現日, 最悪Grade (CTCAE ver3.0), 転帰確認日, 転帰

術後観察項目

術後4週目に以下の項目を()で示した頻度で観察する。1)、2)、3)、4)の4週目の観察は標的病変以外の肺病変治療前に行うこと。

4週目の検査は±1週間以内、3ヵ月目以降はいずれも±4週以内であれば許容される。

- 1) 臨床検査項目
末梢血液検査: RBC、Hb、Ht、WBC、Plt (翌日、4週目)
血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、Al-p、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、CRP(翌日、4週目)
- 2) PS(ECOG) (1週以内、4週目)
- 3) 血液ガス検査(1週以内)
- 4) 呼吸機能検査(スパイログラム検査+フローボリューム検査)(4週目、3ヵ月目)
- 5) 画像検査:
胸部 X-P(正面)(翌日)
病変部造影 CT(1週以内、4週目、3ヶ月目、6ヶ月目、9ヶ月目、12ヶ月目)
(FDG)PET-CT(6ヶ月目、12ヶ月目):有効性評価
(注)病変部 CT および FDG-PET はプロトコール治療施行前後で同一条件にて撮像すること。
- 6) 自覚症状(1週以内、4週目):咳、血痰
- 7) 標的病変以外の新病変の出現(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):検査日、確認方法、出現部位、出現内容
- 8) 有害事象(治療後4週目まで継続的に観察):事象名,治療後の最悪 Grade 発現日, 最悪 Grade (CTCAE ver3.0), 転帰確認日, 転帰
- 9) 併用療法/支持療法
酸素投与(治療後1週以内継続的に観察):投与日、投与量
プロトコール治療29日目以降の標的病変以外の病変治療(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):有無、日時、病変数

プロトコール治療後に開始された化学療法(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):有無、開始日、薬剤の種類

D. 考察

低侵襲治療とされる IVR については、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんど施行されていない。このため、観察項目についても標準化されたものは存在しない。

今回確定した肺悪性腫瘍に対する RFA の観察項目は、安全性の評価、有効性の評価の基準となるものであり、非常に重要である。観察項目は多いほどよいともいえず、観察不可能な項目を含む場合、登録された患者が除外されてしまう要因になる。効果判定が PET を用いているため、術前術後に施行することになるが、これは致し方ないものと考える。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究
分担研究者 井上 武 国立病院機構四国がんセンター放射線診断科

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) で「臨床的な使用確認試験」を計画した。3年の研究期間のうち本年度はプロトコル確定が重要な課題であるが、プロトコルのうち評価にかかわる統計的事項について検討し、プロトコル委員会において確定した。

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 I V R) は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。本研究は「臨床的な使用確認試験」を行うにあたり、プロトコル中の統計的事項について検討するのが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名 (国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) である。

臨床研究開始に先立ち、プロトコルの確定を行うが、primary endpoint である有効性検証のために必要な症例数の算出を行い、プロトコル委員会で承認を得た。

(倫理面への配慮)

本臨床試験では、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは I R B にて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

予定登録症例数は 33 例となったが、その算出根拠は以下のごとくである。

本試験では、Primary endpoint を臨床的有効性としているため、有効性の下限を有効率 50%、上限を有効率 80% とし、その検証を目的に症例数を算定すれば、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で、 $n=19$ となる。しかし、この結果は先に行われた JIVROSG-0202 でも示されている。一方、本試験は厚生労働省が行政的判断に用いるための「臨床的な使用確認試験」としての目的をもって行われ試験であるため、基本的により多くの症例を対象とし、信頼性の高いデータとすることが望まれる。他方、Secondary endpoint である安全性についても JIVROSG-0202 で最小限の確認はなされているものの、有害事象の予測値を 10% とし、34% 以上なら試験中止とした場合、必要症例数は $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で $n=30$ となる。よって、本試験では、臨床的有効性の信頼性をより高め、かつ安全性についての情報も JIVROSG-0202 の結果を再確認するという観点から、予定登録症例数を 33 例とする。

D. 考察

本研究は 3 年の期間で計画されているが、実際に適応症例は潜在的には多いが、研究に参加していただく症例を多数集積することには困難が伴う。よって最も有効に安全性と有効性について検証する症例数を算出することは、本研究を完遂する上で非常に重要である。

本「使用確認試験」で 33 例の症例登録が比較的容易に行えた場合は、今後第 III 相試験での症例数の指標になるものと思われる。

この数字は現時点で臨床的には妥当といえ、本臨床試験の実現可能性に大きく寄与しているといえる。

E. 結論

別添 4

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の有効性と安全性を検証するための統計学的な検証を行った。全予定登録症例数は 33 例と算出された。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

分担研究者 清水 匡 北海道大学医学部保健学科放射線技術学講座

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコルのうちプロトコール治療手技について、冷却型直線電極針と展開型電極針それぞれについての焼灼アルゴリズムを検討した。その結果、冷却型直線電極針ではブレークダウンを生じても 12 分間は焼灼を継続する、また展開型電極針では 2 回のロールオフ現象を生じるまで焼灼することが決定された。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な IVR (interventional radiology) 治療法であり、の手術不能患者においても適用可能な手技である。これまで肺癌における RFA の治療手技について定まった方法は確立されておらず、各施設、各手技者の経験的に行われてきた。

今回「使用確認試験」を行うに当たり、多施設共同研究であることから手技が標準化されていない場合に、有効性、安全性に影響を与えるものと考えられたため、その標準化を行うことが目的である。

B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名 (国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) である。

各施設における治療手技をとりまとめるとともに、既報告の文献から治療手技を抽出した。最も安全でかつ有効と思われた治療手技を立案した。各施設における治療手技との相違を調整し、全体としての標準的治療手技を確定させ、その後プロトコール委員会に諮る手順とした。

(倫理面への配慮)

本臨床試験では、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、研究結果はプロトコールに明記する。また、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

本研究における治療手技概要は以下の如くとなった。

冷却型直線電極針

1 通電部位につきインピーダンスコントロールモードで 12 分間の通電を基本とし、通電終了時の電極針先端温度が 60℃ 以上であれば終了とし、終了時の温度を記録する。ブレークダウン (通電開始時のインピーダンスから 20 Ω 以上上昇した場合に自動的に出力がほとんど 0 に低下する現象) が一度も生じなかった場合、電極針先端温度が 60℃ に達しない場合適宜焼灼を追加する。なおブレークダウンを生じても 12 分間は通電を継続することになった。

展開型電極針

ロールオフ (インピーダンスが無限大に上昇し出力がほとんど 0 に低下する現象) を生じるか、あるいは連続通電 15 分を基本とし、1 通電部位につき 2 回のロールオフまたは連続通電 15 分と 1 回のロールオフまたは連続通電 15 分 2 回が得られた時点で終了とする。1 回目と 2 回目の通電の間には 30 秒の間隔をあげることにした。

D. 考察

治療手技は安全性と有効性に大きく係わる部分であり、その標準化は必須である。しかし臨床試験が行われていない本治療について標準化された手技は皆無であった。本「使用確認試験」をするに当たり、多施設が共同してプロトコールを確定する作業は有益であり、標準的治療の決定に不可欠であったものと考えられる。

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の治療手技を標準化し、プロトコール治療手技を決定、プロトコール委員会で確定した。

別添 4

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
分担研究報告書

胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究
分担研究者 郷原英夫 岡山大学医学部歯学部附属病院

研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコールでの効果判定基準は PET を用いるが、付随研究として造影 CT での効果判定を追跡的に収集することになった。そこで造影 CT での効果がどの程度の有用性があるのかを検証し、若干の例外はあるものの、有効な効果判定法であることが示された。

A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。

本研究における効果判定はPETを用いて行うことが決定したが、付随的に造影CTを用いた効果判定を追跡することとなった。これに先だってその有用性を検証するのが目的である。

B. 研究方法

がん治療におけるIVR臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織52施設 (日本IVR学会認定専門医所属)、グループ代表者1名 (国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員11名、効果・安全性評価委員会4名 (Medical Oncologist 2名、日本IVR学会認定指導医2名)、統計顧問1名 (生物統計学専門家) である。

岡山大学において肺RFAを施行した患者のCT像をretrospectiveに解析した。全例治療前後に造影CTが施行されていることを前提とし、非再発結節を24ヵ月以上再発のないものとした。非再発群では治療前と3ヵ月後または6ヵ月後に撮像されたCTで造影効果を比較した (paired t-test)。再発群では治療前と再発時のCTで造影効果を比較した (paired t-test)。さらに非再発結節と再発結節との造影効果の違いをCT値を測定することによって比較検討した (unpaired t-test)。再発と非再発との閾値をROC曲線から算出した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記した。また、すべてのプロトコールは、日本IVR学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいはIRBにて承認を得ることを必須とした。

C. 研究結果

本研究における付随的項目である、効果判定における造影効果は以下のごとくとなった。

- 1) 治療前の造影効果は再発群、非再発群間に有意差はなかった。
- 2) 非再発群では治療前と治療後を比較して有意に造影効果が失われていた ($p < 0.05$)。
- 3) 再発群では治療前と再発時の造影効果には有意差はなかった。
- 4) 非再発群の6ヵ月後の造影効果と再発群の再発時とのCT値には有意差が見られた ($p < 0.05$)。
- 5) 再発、非再発の閾値は約20HUとなった。

D. 考察

肝RFAでは治療効果判定は造影を加えたCT、MRIあるいは超音波で行われ、その有用性は確立している。一方肺では経験的に有用であることは理解してはいても、報告例は会議録にとどまっており、その有用性は検証されていない。今回「使用確認試験」ではPETが効果判定基準に決定したが、PET検査は高価で、かつどこでもできるわけではない。CTは癌治療を行うほとんどの施設に完備されており、簡便に行える。本研究結果はCTでの効果判定基準の可能性を示したものであり、今後「使用確認試験」での検証が望まれる。

別添 4

E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の効果判定基準としての CT の有用性を症例登録に先駆けて retrospective に検証し、その有用性が示された。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Shimada J, Nishimura T	Risk factors for occurrence of local tumor progression after percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms	Diagn Interv Radiol	13(4)	199-203	2007
Toshiyuki Matsuoka, Tomohisa Okuma	CT-guided radiofrequency ablation for lung cancer	Int J Clin Oncol	12(7)	71-78	2007
Sakuhara Y, Shimizu T, Abo D	Influence of surgical staples on radiofrequency ablation using multitined expandable electrodes	Cardiovasc Intervent Radiol	30(6)	1201-1205	2007
Tomohisa Okuma, Toshiyuki Matsuoka, Akira Yamamoto, et al.	Frequency and risk factor of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors	Cardiovasc Intervent Radiol	31(1)	122-130	2008