

200717026A

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

腎悪性腫瘍に対する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 三村秀文

平成20（2008）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究 三村秀文	1
II. 分担研究報告	
1. 腎RFAにおける治療手技に関する研究 郷原英夫	3
2. 腎RFAにおける適格基準に関する研究 森下博之	5
3. 腎RFAにおける除外基準に関する研究 山本孝信	7
4. 腎RFAにおける効果判定に関する研究 三木恒治	9
5. プロトコールにおける観察事項に関する研究 加地辰美	11
6. プロトコールにおける統計学的事項に関する研究 山門亨一郎	13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	15

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

主任研究者 三村秀文 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

腎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
森下博之	京都第一赤十字病院放射線科・医長
山本孝信	栃木県立がんセンター画像診断部・医長
三木恒治	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学・教授
加地辰美	防衛医科大学校放射線医学講座・準教授
山門亨一郎	三重大学放射線治療科・講師

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 I V R) は画像誘導下に経皮の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。一方腎癌は増加を続けており、偶然発見された小腎癌でさえも高齢、低腎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。

腎ラジオ波焼灼術 (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。本研究により腎悪性腫瘍に対する 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 I R B 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は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

別添 3

内 J I V R O S G 担当者の 5 名のみが有し、試験遂行に必要な場合に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。

対象は臨床的に外科的切除不能は腎癌患者である。

Primary endpoint を安全性の評価とし、CTCAE ver3.0 を用いて評価する。secondary endpoint を臨床的有効性とし、造影 CT での造影効果の消失をもって評価する。さらに安全性評価を目的とする第 I 相試験の方法については薬物療法における第 I 相試験の概念を模し、3 例を一段階として 4 週の観察期間をおき、重篤な有害事象頻度 1/3 以下を確認後次段階に進み、3 段階 9 例の終了時点で第 II 相試験に進むための安全性を最終評価する方法を採用した。

参加施設数：19。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。

今回確定した腎悪性腫瘍に対する RFA のプロトコールは、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 RECIST に従った方法であり、その有用性についても、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、プロトコールの改訂、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

腎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. 該当なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	8 件
原著論文による発表	0 件
それ以外の発表	1 件

そのうち主なもの

- ・井石龍比古、郷原英夫、金澤 右、他、腎腫瘍に対するラジオ波焼灼療法—岡山大学における中期成績—。第 36 回 日本 IVR 学会総会 2007 年 5 月 24-26 日 金沢市
- ・高木治行、山門亨一郎、浦城淳二、中塚豊真、有馬公伸、杉村芳樹、竹田寛、腎癌に対する RFA 36 回日本血管造影・IVR 学会総会 2007 年 5 月 金沢市
- ・河内明宏、中村晃和、白石匠、他、腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼術 第 45 回日本癌治療学会総会、2007 年 10 月 24 日—26 日、京都市

2) 海外

口頭発表	0 件
原著論文による発表	1 件
それ以外の発表	0 件

そのうち主なもの

- ・ Toshihiro Iguchi, Hideo Gohara, Susumu Kanazawa, et al. Transhepatic Approach for Percutaneous Computed Tomography-Guided Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007; 30(4):765-769

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
なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 郷原英夫 岡山大学医学部歯学部附属病院放射線科

研究要旨

腎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イ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

腎ラジオ波焼灼術 (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。これまで腎癌における 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、安全性、有効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）、プロトコル委員 1 1 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決定し、その手技をプロトコル委員会に諮ることとした。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ることとした。

（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ルに明記する。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

本研究における治療手技の概要は以下のごとくとなった。

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。ブレイクダウン（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。なおブレイ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 秒の間隔をあげるようになった。

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

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の治

別添 4

療手技を標準化し、プロトコールの一部を確定した。

F. 該当なし

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

なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 森下博之 京都第一赤十字病院放射線科

研究要旨

腎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。臨床に即した適切な適格基準を決定することができた。

A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術 (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 1 1 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) 組織学的あるいは、経過および画像所見から悪性腎腫瘍と診断された。

2) CT にて長径 1.0cm 以上かつ 3.0cm 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)。腎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 個のみとする。

3) 標的病変の造影 CT での CT 値が、造影前に比して 20HU 以上上昇している。

4) 手術 (外科的切除) 適応外あるいは手術を希望していない。

5) 主要臓器機能が保たれている。

① 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$

② 血小板数 $\geq 100000/\text{mm}^3$

③ Hgb $\geq 8.0\text{g}/\text{mm}^3$

④ クレアチニンクリアランス $\geq 50\text{ml}/\text{分}$ (L/day でないことに注意)

⑤ 血清 Bil $\leq 2.0\text{mg}/\text{dl}$

6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。

7) P.S. (ECOG) : 0, 1, 2 である

8) 2ヶ月以上の生存が見込める。

9) 患者本人から文書による同意が得られている。

IRB 承認については主任研究者施設では承認が得られた。各分担研究者施設においてもほとんどの施設で承認が得られており、未承認施設においても平成 20 年 4 月には承認が得られる。

D. 考察

今回確定した腎悪性腫瘍に対する RFA の適格基準は、現実的な治療適応に即しているといえる。片腎でも適応除外とはならない点が重要で、手術が標準治療である現在でも問題の多い部分である。

一つ問題があるとすれば複数病変を有している場合である。実際には Von Hippel Lindau 病 (VHL) 患者は RFA の非常に良い適応であるが、複数個の病変を同時に有していることが多い。本疾患でも標的病変が 1 個であるため、一度に 1 病変しか治療できず、さらに 4

別添 4

週以上間隔をあけなければその他の病変の治療ができない。これは倫理的に少々問題があるため、実際には今回の臨床試験では適格患者になりにくい面があると思われる。

E. 結論

腎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適格基準を検討し、プロトコル委員会にて確定した。

F. 該当なし

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

なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 山本孝信 栃木県立がんセンター画像診断部

研究要旨

腎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

腎ラジオ波焼灼術 (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適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. 究結果及び考察

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) 穿刺経路に画像上明らかな動脈、神経あ

るいは尿管が存在している。

3) 標的病変が腎門に接している、または、腎門あるいは消化管を経由しなければ電極針の穿刺が困難である。

4) CT にて病変径の測定が困難である。

5) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がある。

6) 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。

7) 造影剤などに対して薬剤アレルギー歴を有する。

8) 感染症を合併している。

9) 活動性炎症を合併している。

10) 38℃以上の発熱がある。

11) 複数の腎腫瘍を有する場合に、標的病変以外の腎病変の治療を本プロトコル治療後 4 週間以降に延ばすことができない。

12) 登録 4 週間前から本プロトコル治療 4 週目の造影 CT 撮像までの期間、化学療法、免疫療法中止ができない。

13) 標的病変に対して過去に局所療法が施行されている。

14) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある。

15) 担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断した。

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意義の大きなものと考えられる。

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項目であった。特に造影 CT を必須としたため、造影を行えない患者を除外するのは議論があったが、やむを得ない措置といえる。

別添 4

しかし片腎である患者を許容したことで、臨床に即した適応患者が除外されなくなったことは有用であり、今後腎悪性腫瘍のラジオ波治療の可能性の大きさを感じさせるものであるといえる。

E. 結論

腎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. 該当なし

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

なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 三木恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学

研究要旨

腎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。造影 CT での効果判定が最も妥当であるという結論となり、RECIST に従った判定基準を導入した。

A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation; 以下 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治療法である。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、その中でも効果判定基準は有効性の信頼性に係わる重要な部分である。よって効果判定に用いる Modality の決定、造影剤の使用の有無など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 1 1 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。

肝での効果判定基準は造影効果の欠如を持って判定されるのが一般的である。各施設での基準、文献的な考察を加えつつ、最適な Modality、造影効果の客観的基準を示し、RECIST に沿った判定基準を作成した。

(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 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

本研究における評価基準は以下のごとくとなった。

まず本研究では腫瘍径の測定が主たる評価項目となるため、評価者の数や臨床情報の既知の有無によるバイアスを最小にするため、CR、PR の確定は中央判定により行う。中央判定は、グループ代表者が指名する JIVROSG の参加施設の研究者で日本医学放射線学会診断専門医の資格を有する 3 名以上の効果判定委員が合議により判定を行う。効果判定を行う症例の当該施設の研究者は判定には加わらないこととなった。

治療施行前の経静脈性造影 CT 画像をベースライン画像として、治療施行後の標的病変の CT 画像を評価する。

定義：この試験における腫瘍を周囲正常腎実質と異なる造影効果を示す部位とし、かつ造影 CT にて 20 HU 以上の造影効果を有するものとする。「壊死領域」とは治療後の非造影 CT と比較して造影効果のない領域 (CT 値の上昇が 20 HU 未満である領域) とし、「残存領域」とは造影効果が残存する領域 (造影 CT における CT 値の上昇が 20 HU 以上) とする。なお標的病変に近接するが治療による随伴陰影と考えられる領域の造影効果は残存領域としない。「初期成功」とは治療前の対象病変が、治療後 1 週間以内の造影 CT での壊死領域に内包されている場合とする。

- ① 完全奏効 complete response (CR) : 治療後 CT にて、術前 CT で標的病変が描出された範囲がすべて「壊死領域」となり、「残存領域」が消失した場合 (残存病変の長径が 0 となった場合)。
- ② 部分奏効 Partial Response (PR) : 治療後の CT で標的病変に「残存領域」があるが、標的病変の最大断面での「残存領域」の長径が治療前の長径に比して 30% 以上小さくなった場合。
- ③ 進行 progressive disease (PD) : 治療後の

別添 4

CTで標的病変に「残存領域」があり、残存領域の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して20%以上大きくなった場合（再発を含む）。但し、長径の絶対値が10mm以下であれば長径和が20%以上増大した場合もPDとしない。

- ④ 安定 Stable disease (SD):PRに該当する壊死領域が得られず、PDに該当する残存領域面積の増大を認めない場合。
- ⑤ 評価不能 Not Evaluable (NE) :なんらかの理由で検査が行えない場合、またはCR, PR, SD, PDいずれとも判定できない場合

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となることが重要であるが、他の治療法との比較をする上で、判定基準が統一されていることは必須であり、その意味でもRECISTに従った判定基準としたことは意味がある。

E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコル作成のうち、効果判定基準について検討し、プロトコル委員会において確定した。

F. 該当なし

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
なし

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

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法
分担研究者 加地辰美 防衛医科大学校放射線医学講座

研究要旨

腎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最も重要な研究項目であり、プロトコルのうち観察項目について検討し、プロトコル委員会において確定した。

A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術 (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ルのうち、観察項目について検討し、プロトコ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 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、腎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、これをプロトコルに明記する。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

研究にて決定した観察項目は以下のごとくとなった。

術前観察項目

プロトコル治療手技施行前 1 週間以内に以下の項目について評価する。時期の記載がある項目は、その時期に従って評価する。

- 1) 患者背景：臨床診断名、組織型、原発巣 (転移の場合)、標的病変以外の腎病変の有無、対側腎の状態、標的病変部位 (左右、位置)、アレルギー歴、合併症、自覚症状、前治療 (腎切除術の既往の有無と術式)、
- 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, FBS (空腹時血糖), CRP
負荷試験：クレアチニンクリアランス (24 時間法)
血液凝固：プロトロンビン時間
- 3) PS(ECOG)
- 4) 心電図
- 5) 胸部 X-P
- 6) 検尿 (潜血)
- 7) 画像検査
病変部 CT (単純および造影) (登録前 4 週間以内)：標的病変の大きさ

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 (局所麻酔開始から電極針抜去までの時間)
- 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)
- 10) 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

別添 4

術後観察項目

術後 4 週間は以下の項目を () で示した頻度で観察する。

- 1) 臨床検査項目
末梢血液検査 (翌日, 4週目*) : RBC, Hb, Ht, WBC, Plt
生化学検査 (翌日, 4週目*) : 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
負荷試験: クレアチニンクリアランス (24 時間法) (1週以内)
- 2) PS(ECOG) (1週以内, 4 週目)
- 3) 画像検査
病変部CT (単純および造影) (1週以内, 4週目*) : 腫瘍の大きさ
(注) 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。
- 4) 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
- 5) 標的病変以外の新病変の出現 (治療後 4 週目まで継続的に観察) : 検査日, 確認方法, 出現部位, 出現内容

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。

今回確定した腎悪性腫瘍に対する 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。その意味で標準化された今回の観察項目は今後の腎悪性腫瘍の RFA 治療の基本をなすことになると思われる。

E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコール中、観察項目の検討を行い、プロトコールを確定した。

F. 該当なし

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
なし

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

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法
分担研究者 山門亨一郎 三重大学放射線治療科

研究要旨

腎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

腎ラジオ波焼灼術 (RFA) は、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。

臨床研究を行うに当たり、I 相部分の安全性確保に必要な症例数を算出し、その確立方法を検討した。また II 相部分に必要な症例数の算出も行った。

(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. 研究結果及

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 である安全性を評価し、本治療法の有

害事象 (有害反応) 発生頻度が 34% を超える場合に早期に試験が中止できるようにするため、はじめの 9 例までは 3 例ずつの段階式症例登録を行う。すなわち、3 例毎に 4 週間の観察期間を設け、重篤な有害事象 (CTCAE v3.0 の grade 4 以上あるいはこれと同等の有害事象) の発生がないことを確認した上で順次 3 例毎に登録を追加する。重篤な有害事象の発生が第一段階の 3 例中 1 例以下であれば、第二段階として次の 3 例を登録。第一、第二段階の 6 例における重篤な有害事象発生が 2 例以下であれば、更に第三段階として次の 3 例を登録。ここまで第一、第二、第三段階の計 9 例における重篤な有害事象発生が 3 例以下であれば、以後は 3 例毎の段階なく目標症例数に向けての登録を行う。第一、第二、第三段階における重篤な有害事象の発生頻度が上記の条件を超える場合には、試験の中止を含め、試験の継続について再度協議する。

重篤な有害事象ならびに有効率の評価に必要な症例数を、検定に一標本検定の二項検定 (帰無仮説 $H_0: P = \pi_0$, 対立仮説 $H_1: P = \pi$ とした場合) で行うと、有害事象については $\pi_0 = 0.10$, $\pi = 0.30$ (合併症の予測値を 10% とし、30% 以上なら試験中止) とした場合、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ で $n = 30$ となる。一方、有効率については、 $\pi_0 = 0.50$, $\pi = 0.80$ とすると、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ とすると、 $n = 19$ となる。よって、本試験では必要症例数のより大きな重篤な有害事象評価に必要な症例数である 30 例に、10% のプロトコル逸脱等を見込んで、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。今回初期 9 例で安全性を検証するにあたり 3×3

別添 4

法を導入し、全体で 33 例の症例登録となったが、この数字は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

腎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. 該当なし

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

なし

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
該当なし							

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
Toshihiro Iguchi, Hideo Gobara, Susumu Kanazawa, et al	Transhepatic Approach for Percutaneous Computed-Tomography- Guided Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma.	Cardiovasc Intervent Radiol	30 (4)	765-769	2007