

200717027A

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；臨床試験推進研究

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 遠藤 啓吾

平成20(2008)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究・・・ 1～6
研究代表者 遠藤啓吾

資料 「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固両方についての・・・ 7～130
第 I / II 相臨床試験実施計画書」

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ 131～132

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

主任研究者 遠藤 啓吾 群馬大学大学院医学系研究科

研究要旨

骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は高度先進医療・時限的先進医療に指定されていたが、骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は保険承認および薬事法で認められていないため平成19年度で終了となり、このため「臨床的な使用確認試験」を行うことが求められている。本研究は、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験(JIVROSG-0704)」として立案され、「臨床的な使用確認試験」として行うものである。研究基盤には日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)を活用し、これに所属し本治療法に精通した11施設により、目標症例数21例(第I相試験部分9例を含む)、症例登録終了を平成21年度末と見込んで研究を行う。また、信頼性の高いデータマネジメントを行うために、データマネ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

名井 陽	大阪大学医学部附属病院未来医療センター 副センター長、准教授
篠崎哲也	群馬大学医学系研究科 准教授
村山貞之	琉球大学医学部 教授
曾根美雪	岩手医科大学附属病院 講師

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)であり、グループ事務局とデータセンターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大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、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(JIVROSG 3×3法)を採用した。本研究における試験の概要は以下の如くである。

(エンドポイント)Primary endpoint:安全性の評価。Secondary endpoint:臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。(症例選択規準)①臨床的あるいは画像診断上、類骨骨腫であると診断された。②標的病変(nidus)がCTにより描出可能である。③手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。④類骨骨腫に伴う疼痛を緩和するために鎮痛剤を内服している。⑤主要臓器機能が保たれている。⑥P.S. (ECOG):0, 1, 2⑦患者本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている。の条件をすべて満たす症例。(治療)画像ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍に穿刺

A. 研究目的

Interventional radiology(以下IVR)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、特にQOLを考慮した治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、承認の下に標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。本研究は、このような背景の下、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験(JIVROSG-0704)」として立案して「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その安全性と臨床的有効性を評価するものである。

B. 研究方法

IVRの臨床試験組織であるJIVROSG(日本腫瘍IVR研究グループ)にて臨床試験の立案を行った。JIVROSGの構成は、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、プロトコル委員11名、効

し、腫瘍に対してラジオ波による凝固療法を施行する。(評価方法)有害事象についてはCTCAE ver 3.0を用い、有効性については、鎮痛剤使用量とVAS値の変化により評価する。(予定登録数と研究期間)予定登録数:21例。登録期間:24ヶ月。追跡期間:登録終了後3ヶ月。総研究期間:27ヶ月。(平成21年度に症例登録完了を予定)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコールに明記し、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、プロトコールは、日本IVR学会倫理委員会による承認と、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一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

研究結果は以下の如くである。

①類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法における治療手技、技術開発に関する研究(名井陽)本研究におけるプロトコール作成に際し、類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法についての治療手技・技術について検討し、治療手技・プロトコール治療を以下の如く決定した。

<治療手技・プロトコール治療>

1)年齢、病変部位などを考慮し、手技中に十分な疼痛緩和が得られるような麻酔法(全身麻酔、脊椎麻酔、硬膜外麻酔)を選択し、麻酔を施行する。

2)2枚の対極板を両側大腿部に貼付する。穿刺ルートが大腿部を経由する場合は、腹部もしくは下腿部に、病変と2枚の対極板がそれぞれ等距離となるように貼付する。

3)CT等(コーンビームCT、X線透視含む)でnidusを確認し、穿刺経路に動脈・神経が無い

ことを確認した上で、穿刺経路上の皮膚、皮下軟部組織および病変周囲骨膜への局所麻酔を施行。

4)穿刺部に小切開を加え、画像誘導下に骨生検針をnidusへ向かって刺入する。この際、nidus周囲の骨硬化が強く、穿刺困難の場合は、キルシュナー鋼線にて穿刺孔を作成する。生検針をnidusに到達させて検体を採取する。

5)作成した穿刺孔へラジオ波電極針を挿入し、電極針先端から1cmの範囲内にnidusが含まれるように先端位置を調節する。併せて、電極針先端から1cmの範囲に皮膚表面、脊髄などの神経構造が含まれていないことを確認(可能であれば皮下軟部組織も含まれないように)し、通電を開始する。

6)通電アルゴリズムは以下の通りとする。

(ア) Cool-tip 針の冷却機構は作動させない。

(イ) "Manual control"に設定し、出力を開始する。

(ウ) 1分程かけてゆっくりと出力を上昇させる。

(エ) 電極針の先端温度が90℃に達した時点でタイマーを5分に設定し作動させ、先端温度を90℃前後に保つように手動で出力を調整する。

(オ) 5分間の凝固終了後、先端温度を低下させてから電極を抜去する。

(カ) 病巣の大きさ・形状により、必要に応じて複数回に分けて穿刺・凝固の処置を繰り返す。この場合、総通電時間が5分を超えること。

7)凝固終了・抜針後に治療部位を中心にCT等の画像撮影し、出血・血腫などの合併症の有無を確認し、治療終了とする。

②類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法の安全性・有効性に関する研究(篠崎哲也)

本研究におけるプロトコール作成に際し、類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法についての安全性・有効性評価について検討し、以下の如く決定した。

<安全性の評価>

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版を用いる。有害事象のgradingに際しては、それぞれgrade 0—4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。治療関連死の場合、原因となった有害事象が明らかな場合はgrade 5とする。術後観察項目で規定された項目については、

該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については、grade 3以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目とgrade およびその grade の発現日を記載する。

<有効性の評価>

有効性については、治療終了後4週目のVAS値と鎮痛剤使用量により、以下の3段階に評価する。治療前と治療4週目のVAS値、鎮痛剤使用量の比較において、1) 著効:鎮痛剤の増量なく治療後VAS値が2未満となる、または治療前より5以上低下している。2) 有効:鎮痛剤の増量なく治療前からのVAS値の低下が2以上5未満である。3) 無効:上記以外の場合。

③類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法臨床試験における統計的事項に関する研究(村山貞之)

本研究におけるプロトコール作成に際し、予定登録症例数を決定するための統計的事項について検討した。検討事項は以下の通りである。

<統計的事項>

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例までを第I相試験とし、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 ver.3.0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。第I相試験部分にて試験が中止されなかった場合には、有効性評価を主目的とする第II相試験に進むが、

本試験は薬物療法と異なり「増量」という概念がないため、第I相試験部分の症例と第II相試験部分の症例を同等に扱い合計して有効性を評価することが可能である。有効性は、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、期待有効率80%、閾値有効率50%($\pi_0 = 0.50$ 、 $\pi = 0.80$)、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ とすると、 $n = 19$ となる。よって、本試験では必要症例数を第I相試験部分に9例、第II相試験部分に10例の合計19例とし、10%のプロトコール逸脱等を見込んで、予定登録症例数を21例とする。

④類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法臨床試験におけるモニタリング・監査についての研究(曾根美雪)

本研究を多施設共同臨床試験として行う際の、定期モニタリング体制および施設訪問監査について検討した。検討事項は以下の通りである。

<定期モニタリング>

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認し、試験の継続に問題がないかを確認する目的で、定期モニタリングを行う。定期モニタリングは、原則として年2回、研究事務局が作成する定期モニタリングレポートに基づき、グループ代表者、研究代表者、研究事務局、効果・安全性評価委員、研究参加施設代表者の全員あるいは一部が同席するJIVROSG全体会議において検討する。モニタリングの項目は、症例集積達成状況:登録症例数-累積/期間別、全施設/施設別、適格性:不適格例/不適格の可能性のある症例(施設)、プロトコール治療中止/治療終了の別、中止/終了理由(施設)、治療前背景因子、重篤な有害事象有害反応/有害事象、プロトコール逸脱、その他、試験の進捗や安全性に関する問題点である。

<施設訪問監査>

JIVROSGでは研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。JIVROSGプロトコール委員会の委員よりグループ代表者が指名する1名の監査責任者と2名以上の監査担当者が当該試験参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、事務局に提出された記録用紙記

入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を JIVROSG 施設監査マニュアルに従って行う。なお、監査責任者ならびに監査担当者は当該試験の研究代表者、研究事務局ならびに施設訪問監査を受ける施設以外から選出する。各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者ならびにJIVROSG全体会議で報告され、JIVROSGの研究の質を向上するための教育的資料として検討する。なお、施設訪問審査で著しい不正等が発見された場合には、当該施設のグループ参加の可否を含め、全体会議にて別途協議する。

⑤「臨床的な使用確認試験」としてのデータの信頼性を高めるために、データマネージメントを専門的に行う外部組織に委託することとした。

⑥データマネージメントの精度を高めるために、CRF(Case report form)の記入方式を集計に適したフォームとなるように検討した。

⑦上記の結果を踏まえて作成された本研究のプロトコル、CRF、同意文書について、群馬大学医学部附属病院の臨床試験審査委員会での承認を得た。

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 IVR の評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、有効な IVR を臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技の行政からの承認と診療報酬上の適正な処理が必須であり、本臨床試験が「臨床的な使用確認試験」として立案されたことは極めて大きな意義をもつものである。反面、その目的を達成するためには、試験の質、特にデータの信頼性の確保が重要である。従来、医師が自主的に行う多施設共同臨床試験はデータマネージメントの維持に大きな問題を有していたが、今回、この業務に精通した外部専門組織にアウトソーシングする方法に試験基盤を整備したことは、この種の臨床試験の質の向上、データの信頼性の向上、公的

研究費の有効利用の上で、極めて大きな進歩であり、今後の IVR 関係の臨床試験のあり方に大きく影響を及ぼすものと考えられる。

E. 結論

低侵襲治療としてのIVR技術の開発として、多施設共同研究組織 JIVROSG にて「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I / II 相臨床試験(JIVROSG-0704)」を立案し、「臨床的な使用確認試験」として行うための研究基盤を整備した。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. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮崎将也、青木純、篠崎哲也、遠藤啓吾、他 良性骨腫瘍に対するラジオ波焼灼術 (RFA). 日本 IVR 学会誌 23: 35-40, 2008
2. Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Patlak plot analysis for assessment of single-kidney glomerular filtration rate (GFR) with dynamic CT. Radiology (in press).
3. Hirasawa S, Endo K et al. Air embolism detected during computed tomography fluoroscopically guided transthoracic needle biopsy. Cardio Vascular and Interventional Radiology (in press).
4. Tsukamoto N, Endo K, Murakami H et al. The usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) and a comparison of 18F-FDG-PET with 67Gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma. Cancer. 110:652-659, 2007
5. Hirasawa H, Tsushima Y, Endo K et al. Perfusion CT of breast carcinoma:arterial perfusion of nonscirrhous carcinoma was higher than that of scirrhous carcinoma. Acad Radiol. 14:547-552, 2007
6. Iwai T, Myoui A, et al. Low-intensity pulsed ultrasound increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite ceramic. J Bone Miner Metab. 25(6): 392-9, 2007
7. Hirao M, Myoui A, et al. Oxygen tension is an important mediator of the transformation of osteoblasts to osteocytes.

- J Bone Miner Metab. 25(5): 266-76, 2007
- Kishida Y, Yoshikawa H, Myoui A. Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor-kappab, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. Clin Cancer Res. 13(1): 59-67, 2007
 - 岡久仁洋, 名井陽, 他 3D-CADモデルによるハイドロキシアパタイトインプラントの術前モデリングと3次元矯正骨切り術. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 50(1): 141-2, 2007
 - 西川昌孝, 名井陽, 他創薬から見た免疫疾患の新たな治療ターゲット-p38 MAP Kinase 阻害薬日本臨床免疫学会誌 30(5): 390-397, 2007
 - 篠崎哲也, 柳川天志, 斉藤健一, 高岸憲二, 青木純, 渡辺秀臣. 特集 良性骨軟部腫瘍に対する手術治療のpitfall. 類骨骨腫. 整・災外 50: 657-662, 2007.
 - 篠崎哲也, 大沢敏久, 堤智史, 小林勉, 高岸憲二. 誌上シンポジウム 肩こりの病態と治療 肩こりの病態-アンケート調査より. 臨整外 42: 409-412, 2007.
 - 篠崎哲也, 佐藤貴久, 割田敏朗, 高岸憲二. 認知症と術後リハビリテーション. 特集: 大腿骨近位部骨折のリハビリテーションの実際. MB Med Reha 84: 39-43, 2007.
 - 篠崎哲也, 堤智史, 大沢敏久, 小林勉, 高岸憲二. 海外文献でみる肩凝り・頸部痛のEBM. 肩凝り・頸部痛の病態と治療. Pain Clinic. 28 (2): 174-178, 2007.
 - 篠崎哲也. FDG-PETを用いた整形外科領域における臨床研究. Kitakanto Med J. 57:255-256, 2007.
 - Sone M, Kato K, Hirose A, et al. Impact of Multislice CT Angiography on Planning of Radiological Catheter Placement for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 31: 91-97, 2008
 - 曾根美雪, 緩和IVRのエビデンス, 緩和医療学, 9: 374-380, 2007
- 2.学会発表
- 宮崎将也, 篠崎哲也, 遠藤啓吾, ほか Experience with Percutaneous Radiofrequency Ablation of 12 Osteoid Osteomas (2007.5.24-26. 第36回日本IVR学会総会, 金沢)
 - 徳江浩之, 篠崎哲也, 遠藤啓吾, ほか 類骨骨腫に対するRFA後に再発を来した2症例 (2007.9.1, 第8回RFA談話会, 大阪市)
 - 篠崎哲也, 宮崎将也, 遠藤啓吾, 高岸憲二, ほか: 骨肉腫化学療法におけるperfusion computed tomographyを用いた治療効果の判定(2007.7.12-13, 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会, 甲府市)
 - M Sone, Y Arai, T Shimizu, et al. Phase I/II Study of Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge (GS-UAE) for Symptomatic Uterine Leiomyoma: JIVROSG-0302. (2007.4.25-27, Global Embolization Symposium and Technologies, 2007. Barcelona)
 - 曾根美雪, 荒井保明, 清水匡, ほか. 症候性子宮筋腫に対するgelatin spongeを用いたUAEについての第I/II相臨床試験: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)-0302 (2007.5.24-26. 第36回日本IVR学会総会, 金沢)
 - 曾根美雪, 荒井保明, 稲葉吉隆, ほか. 腫瘍IVRの多施設共同臨床試験におけるUMINインターネット症例登録センターの有用性の評価: JIVROSG-0603 (2007.5.24-26. 第36回日本IVR学会総会, 金沢)
 - 曾根美雪. UAEの塞栓物質:世界の趨勢. (2007.5.25, 第5回愛知子宮筋腫塞栓療法検討会, 名古屋)
 - 曾根美雪, 加藤健一, 苫米地牧子, ほか. 細径部留置法のカテーテル閉塞:臨床的および実験的検討. (2007.7.14. 第20回日本IVR学会北日本地方会, 盛岡)
 - 曾根美雪, 加藤健一, 菅原俊祐, ほか. 癌終末期の腹水に対する症状緩和のためのデンプー腹腔-静脈シャント術 (2007/10/6 第11回東北緩和医療研究会, 盛岡)
 - 曾根美雪. 多施設共同研究「埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究の中間解析結果の解釈. (2008/1/10-11, 第32回リザーバー研究会, 舞浜)

11. 曾根美雪, 加藤健一, 田中良一, ほか. 術前にジェルパート UAE を施行した癒着胎盤の2例. (2008/2/16, 第44回岩手IVR・脈管画像研究会, 盛岡)
12. 神谷 尚, 村山貞之: 葉間裂に接する肺結節の形状の検討. (2007/11/8-9 第48回日本肺癌学会総会, 名古屋)

G. 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

JIVROSG

(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)

厚生労働省科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

厚生労働省 先進医療「臨床的な使用確認試験」

JIVROSG -0704(OORFA- I / II)

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての

第 I / II 相臨床試験実施計画書

研究代表者

遠藤 啓吾

群馬大学大学院医学系研究科臓器病態制御系 画像核医学

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15

TEL 027-220-7111(内線:8401), FAX 027-220-8409

E-mail: endo@med.gunma-u.ac.jp

研究事務局

群馬大学大学院医学系研究科臓器病態制御系 画像核医学

小山 佳成, 宮崎 将也

TEL:027-220-7111 (内線:8612)

E-mail: onoff@showa.gunma-u.ac.jp (小山) miyakun716@yahoo.co.jp (宮崎)

グループ代表者

荒井保明

国立がんセンター中央病院放射線診断部

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL 03-3542-2511, FAX 03-3547-6096

E-mail: arai-y3111@mvh.biglobe.ne.jp

2008年 2月29日 最終版 作成

目次

0. 概要

- 0. 1. 目的
- 0. 2. 対象
- 0. 3. 治療
- 0. 4. 予定登録数と研究期間

1. 目的

2. 背景と試験計画の根拠

3. 患者選択規準

- 3. 1. 適格条件
- 3. 2. 除外条件

4. 登録

- 4. 1. 登録の手順
- 4. 2. 登録に際しての注意事項

5. プロトコール治療

- 5. 1. 定義
- 5. 2. 手技
- 5. 3. 手技に用いる物品
- 5. 4. 手技上の注意点
- 5. 5. プロトコール治療の中止・完了規準
- 5. 6. プロトコール治療に関する相談

6. 併用療法・支持療法

- 6. 1. 推奨される併用療法・支持療法
- 6. 2. 許容される併用療法・支持療法
- 6. 3. 許容されない併用療法・支持療法

7. 観察項目ならびに観察期間

- 7. 1. 術前評価項目
- 7. 2. 術中観察項目
- 7. 3. 術後観察項目
- 7. 4. 期間を観察するもの、および期間を規定するイベント
- 7. 5. スタディ・カレンダー

8. 予期される有害事象・有害反応とその評価

- 8. 1. 有害事象の評価法と記載方法
- 8. 2. 予期される有害反応

9. 有効性評価項目と評価規準

10. データ収集
11. 重篤な有害事象のおよび予期されない有害事象の報告
 11. 1. 急送報告義務のある有害事象
 11. 2. 通常報告義務のある有害事象
 11. 3. 施設研究責任者の報告義務と報告手順、研究代表者の責務
12. エンドポイントの定義
 12. 1. Primary endpointの定義
 12. 2. Secondary endpointsの定義
13. 統計的事項
 13. 1. 登録予定症例数・登録期間・追跡期間
 13. 2. 最終解析
14. 倫理的事項
 14. 1. 患者の保護
 14. 2. インフォームドコンセント
 14. 3. プロトコールの遵守
 14. 4. 個人情報保護
 14. 5. 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認
15. プロトコールの逸脱・違反
16. モニタリングと監査
 16. 1. 定期モニタリング
 16. 2. 施設訪問監査
17. 研究組織
18. 研究結果の発表
19. 参考文献
20. 付表

0. 概要

0. 1. 目的

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法(radiofrequency ablation: RFA)の安全性ならびに臨床的有効性の評価。

Primary endpoint: 安全性の評価。

Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

0. 2. 対象

- 1) 臨床的あるいは画像診断上、類骨骨腫であると診断された。
- 2) 標的病変(nidus)がCTにより描出可能である。
- 3) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。
- 4) 類骨骨腫に伴う疼痛を緩和するために鎮痛剤を内服している。
- 5) 主要臓器機能が保たれている。

白血球数 ≥ 3000 /mm³ ≤ 12000 /mm³

血小板数 ≥ 50000 /mm³

Cr ≤ 2.0 mg/dl

心電図正常(ただし、臨床的に問題とならない不整脈、虚血性変化は適格)対象病変

- 6) P.S. (ECOG): 0, 1, 2

- 7) 患者本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている。

0. 3. 治療

画像誘導下に経皮的にラジオ波電極針を類骨骨腫病変(nidus)へ穿刺し、ラジオ波による凝固療法を施行する。

0. 4. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 21例。

登録期間: 24ヶ月。追跡期間: 登録終了後3ヶ月。総研究期間: 27ヶ月。

1. 目的

類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法の安全性と臨床的有効性の評価。

Primary endpoint: 安全性の評価。

Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

2. 背景と試験計画の根拠

ラジオ波凝固療法 (RFA) は目的とする組織内に経皮的に電極針を穿刺し、その電極針の先端で誘電加温による熱を発生させて目的組織を凝固壊死させる治療法である。この治療法は経皮的に電極針の穿刺可能な部位であればいずれの部位にも応用可能であるが、目的部位周囲組織の環境で局所の温度分布や焼灼範囲が異なる特徴を有している。本法の肝腫瘍への臨床応用はすでに開始され良好な治療成績が報告されている(1)。

類骨骨腫は、小児や若年成人の長管骨に好発する良性骨腫瘍で、血管に富む未熟な骨および類骨組織を含む腫瘍本体は 1cm 以下の nidus と呼ばれる小病変である。症状は局所の疼痛・腫脹であり、夜間に増強することが特徴とされる。鎮痛剤としてアスピリンが著効することも知られている。典型的な画像所見は、nidus とその周囲の骨硬化像であり、単純 X 線写真と CT が、これらの所見の描出に優れている(3)。

類骨骨腫に対する治療は従来、病変部の外科的切除が標準的治療法とされてきた。しかし、術中に nidus の正確な位置を同定することは困難であり、病変周囲の硬化した骨皮質を含めて広く切除せざるをえない場合も多い。

1992 年に Rosenthal らが低侵襲で安全な方法として、類骨骨腫に対する RFA を報告した(5)。その後、欧米では本治療が積極的に施行されるようになり、Rosenthal や Vanderschueren らにより 91~95 %の高い有効性が示され、合併症発生率も 2 %以下と、類骨骨腫に対する RFA が低侵襲で有効な治療法であることが示された(11-14)。これに伴い、欧米では類骨骨腫に対する標準的治療は手術から RFA へと移行し、現在も本治療の高い有効性を示す論文が次々と発表されている。

一方、本邦における類骨骨腫への標準的治療は依然として外科的切除であり、経皮的 RFA は一般化されておらず、保険承認もない。本邦では Shinozaki らにより初期経験が報告されている(7)が、その他は少数の症例報告がなされているのみである。群馬大学で施行された 12 例の検討では、初回治療成功率 100 %、疼痛再発 1 例(再 RFA にて疼痛消失)、重篤な合併症はなく、軽微な合併症として生検針破損、術後筋肉内出血、穿刺部皮膚の部分壊死、腓腹筋貫通による尖足拘縮を経験したが、いずれも後遺症は生じていない(2)。

これまで骨腫瘍に対する RFA は「骨腫瘍(転移性骨腫瘍および類骨骨腫)の CT 透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法」の名目で平成 17 年より高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として承認を受けた施設において保険診療との併用で治療が施行されてきた。しかし、2008 年 3 月をもってこの措置が終了するため、厚生労働省医政局研究開発振興課より、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会(2007 年 6 月 7 日)における審議を踏まえ、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。転移性骨腫瘍へのRFAはprospectiveな臨床試験(JIVROSG-0208)として本研究班にて症例集積中であるが、類骨骨腫に対するRFAの安全性・有効性に関するprospectiveな多施設共同臨床試験は欧米を含め、これまでに報告がない。本試験は、このような背景のもとに、類骨骨腫に対するRFAの安全性ならびに臨床的有効性を評価するための多施設共同第I/II相試験として立案されたものである。

試験デザイン: non-randomized multicenter phase I/II trial

3. 患者選択規準

以下の適格条件をすべて満たし、除外条件のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1. 適格条件

- 1) 臨床的あるいは画像診断上、類骨骨腫であると診断された。
- 2) 標的病変(nidus)がCTにより描出可能である。
- 3) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。
- 4) 類骨骨腫に伴う疼痛を緩和するために鎮痛剤を内服している。
- 5) 主要臓器機能が保たれている。
 - ①白血球数 $\geq 3000 /\text{mm}^3$ $\leq 12000 /\text{mm}^3$
 - ②血小板数 $\geq 50000 /\text{mm}^3$
 - ③Cr $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - ④心電図正常(ただし、臨床的に問題とならない不整脈、虚血性変化は適格)
- 7) P.S. (ECOG): 0, 1, 2
- 8) 患者本人もしくは代諾者*から文書による同意が得られている。

* 代諾者とは被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者のこと。当試験は患者が未成年である可能性が高いので、患者が16歳未満の場合は代諾者からの同意書、16歳以上20歳未満の場合には患者本人と代諾者からの同意書取得が必要とする。なお、16歳未満の場合であっても、患者本人への説明は必要である。

3.2. 除外条件

- 1) 心臓ペースメーカーを装着している。
- 2) 穿刺経路上に明らかな動脈あるいは重要な神経がある。
- 3) ラジオ波凝固範囲内に重要な神経構造が存在している。*¹
- 4) 標的病変(nidus)の最大長径(頭尾方向含め)が1.5 cmを超える。
- 5) 治療前のVAS(Visual Analogue Scale) Scoreが2未満である。*²
- 6) 標的病変に対して過去に局所療法が施行されている。

7) 治療に必要な麻酔(全身麻酔, 脊椎麻酔, 硬膜外麻酔)の施行が困難である。

8) 妊娠中もしくは妊娠している可能性のある症例。

9) 担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例。

*1 椎体・椎弓病変への治療は除外されないが, 凝固が脊髄に及ばないか慎重に検討すること

*2 鎮痛剤未使用時もしくは効果が消失している時点でのVAS値とする。

4. 登録

4. 1. 登録の手順

4. 1. 1. オンライン登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認の上、インターネットを介して症例登録センターにアクセスする。症例登録は、システムの点検やトラブル対処のためのメンテナンス時を除いて、24 時間可能である。JIVROSG のウェブ・サイト (<http://www.jivrosg.umin.jp/>)より、研究者のみがアクセスできる研究者限定サイトにログインし、該当する試験の症例登録ページを選択する。症例登録画面で必要項目を記入またはチェックする。

4. 1. 2. オンラインでの登録番号の発行

登録画面で適格規準、除外規準、必要事項の記入がシステムにより確認されると、患者固有の症例登録番号が決定される。症例登録番号が記載された画面の表示をもって、症例登録完了とする。登録を行った研究者は、これをプリントアウトしてカルテに保存する。適格規準、除外規準に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われない。

4. 1. 3. 登録番号発行の事務局への通知

割付・登録が完了すると、JIVROSG データセンター担当者、研究事務局(代表者)、グループ代表者へ、登録番号と登録施設のみを記載した E-mail が送付される。

4. 1. 4. CRF(Case Report Form)の送付

JIVROSG データセンターでは、登録通知の E-mail を受信すると登録番号を記入した CRF を作成して登録施設へ郵送する。なお、インターネットを介して行うのは症例登録のみであり、これ以降のデータ収集は、CRF を JIVROSG データセンターに FAX で送信して行う。

4. 1. 5. オンライン登録ができない場合ならびに患者選択規準に関する問い合わせ

オンライン登録にトラブルが生じた場合、ならびに患者選択規準に関する問い合わせは、研究事務局に電話または E-mail にて連絡する。

研究事務局： 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態制御系 画像核医学

小山 佳成 onoff@showa.gunma-u.ac.jp, 宮崎 将也 miyakun716@yahoo.co.jp

TEL:027-220-7111 (内線:8612)

4. 1. 6. オンライン登録におけるデータの安全性について

4. 1. 6. 1. 患者データの第三者への漏洩

オンライン登録システム(大学病院医療情報ネットワーク:UMIN にて開発)は、暗号通信の使用によりデータを保護している。また、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はすべてファイヤーウォールの中におかれ、不正なアクセスに対する対策を講じている。

4. 1. 6. 2. 登録データの消失

センターでは、毎日データのバックアップをとっている。また、同一のデータを JIVROSG データセンター、研究事務局でも保管するため、全てのデータが消失する可能性はきわめて低い。

4. 2. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 登録よりプロトコール治療開始までの期間は1週間以内とする。
- 3) 登録からプロトコール治療施行までに1週間以上が経過した場合には、直ちにその理由を研究代表者へ電話、FAXまたはE-mailにて報告する。
- 4) 3)の報告により、研究代表者は直ちに当該症例の扱いを判断し、その結果を施設代表者、担当医に伝えるとともに、JIVROSGデータセンターにFAXで連絡する。
- 5) 研究代表者の指示により登録より1週間を経過した後に当該症例に対しプロトコール治療を施行する場合には、再度患者選択規準を満たしていることを確認する。プロトコール治療開始前に患者選択規準を満たさなくなった場合、あるいは研究代表者の指示によりプロトコール治療施行の中止が指示された場合には、「プロトコール治療施行前中止例」として取り扱う。プロトコール治療施行前中止例の以後の治療は規定しない。
- 6) 適格条件、除外条件に抵触する場合、記入漏れがある場合、登録は行われない。
- 7) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。誤登録、重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

5. プロトコール治療

5. 1. 定義

本試験における類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法とは「疼痛を惹起する類骨骨腫病変(nidus)に対して画像誘導下にラジオ波電極針を穿刺し、ラジオ波凝固療法を行う手技」と定義する。

5. 2. 手技

- 1) 年齢、病変部位などを考慮し、手技中に十分な疼痛緩和が得られるような麻酔法(全身麻酔、脊椎麻酔、硬膜外麻酔)を選択し、麻酔を施行する。
- 2) 2枚の対極板を両側大腿部に貼付する。穿刺ルートが大腿部を経由する場合は、腹部

もしくは下腿部に、病変と2枚の対極板がそれぞれ等距離となるように貼付する。

- 3) CT等(コーンビームCT、X線透視含む)でnidusを確認し、穿刺経路に動脈・神経が無いことを確認した上で、穿刺経路上の皮膚、皮下軟部組織および病変周囲骨膜への局所麻酔を施行。
- 4) 穿刺部に小切開を加え、画像誘導下に骨生検針をnidusへ向かって刺入する。この際、nidus周囲の骨硬化が強く、穿刺困難の場合は、キルシュナー鋼線にて穿刺孔を作成する。生検針をnidusに到達させて検体を採取する。
- 5) 作成した穿刺孔へラジオ波電極針を挿入し、電極針先端から1 cmの範囲内にnidusが含まれるように先端位置を調節する。併せて、電極針先端から1 cmの範囲に皮膚表面、脊髄などの神経構造が含まれていないことを確認(可能であれば皮下軟部組織も含まれないように)し、通電を開始する。
- 6) 通電アルゴリズムは以下の通りとする。
 - ① Cool-tip 針の冷却機構は作動させない。
 - ② "Manual control" に設定し、出力を開始する。
 - ③ 1分程かけてゆっくりと出力を上昇させる。
 - ④ 電極針の先端温度が90℃に達した時点でタイマーを5分に設定し作動させ、先端温度を90℃前後に保つように手動で出力を調整する。
 - ⑤ 5分間の凝固終了後、先端温度を低下させてから電極を抜去する。
 - ⑥ 病巣の大きさ・形状により、必要に応じて複数回に分けて穿刺・凝固の処置を繰り返す。この場合、総通電時間が5分を超えること。
- 7) 凝固終了・抜針後に治療部位を中心にCT等の画像撮影し、出血・血腫などの合併症の有無を確認し、治療終了とする。

5.3. 手技に用いる物品

本試験で指定あるいは推奨する器具は、以下のとおりである。

1) ラジオ波発生装置(指定)

Cool-tip RF ジェネレーター CC-1 (Valleylab 社製)

2) 通電用電極(指定)

Cool-tip 専用電極針 先端露出長 1cm (Valleylab 社製)

3) 骨生検針(推奨)

17Gの通電用電極よりも太い穿刺孔を作成できる生検針が推奨される。

(Angiomed 社 14.5G Ostycut, Cook 社 13G Osteo-site など)

4) 骨皮質穿通器具(推奨)

キルシュナー鋼線 (瑞穂医科工業)

キルシュナー鋼線用手動ドリル (瑞穂医科工業)

5. 4. 手技上の注意点

- 1) 穿刺・通電に際して、穿刺ルートおよび凝固範囲内に血管、神経などの合併症を惹起する可能性がある組織がないことを確認すること。
- 2) nidus周囲の骨皮質の硬化が強く生検針の刺入が困難な場合は、キルシュナー鋼線を使用して穿刺孔を作成すること。生検針に過度の力が加わると破損する可能性がある。
- 3) ペアンなどで電極針を間接的に把持する際には電極針絶縁部の損傷がないように注意する。また、穿刺経路が長い場合には、コアキシャル法にてnidusに電極針を到達させるなどして、電極針絶縁部の損傷がないように注意する。
- 4) 電極先端温度は99℃を越えると出力が自動停止してしまうため、通常は5W前後で出力を調整する。インピーダンスが過度に上昇し出力が保てない場合は、対極板の貼付位置を病変へ近づける、もしくは穿刺孔より生理食塩水などの液体を少量注入し、インピーダンスを低減させて治療を継続する。
- 5) 手技の詳細について不明な点は研究代表者に問い合わせる。

5. 5. プロトコール治療の中止・完了規準

5. 5. 1. プロトコール治療中止規準

- 1) 電極針穿刺不能
- 2) 手技中の重篤(プロトコール治療継続困難となる)な有害事象発生
- 3) プロトコール治療継続困難な器具の破損
- 4) その他、術者が手技を中止すべきと判断した場合

5. 5. 2. プロトコール治療完了基準

ラジオ波電極針を対象病変(nidus)に穿刺し、通電アルゴリズムを完遂し、ラジオ波電極針を抜去(複数回凝固した場合は最後の凝固時)した段階でプロトコール治療の完了とする。また、全身麻酔下に手技を施行した場合は、呼吸管理を終了した段階でプロトコール治療の完了とする。

5. 6. プロトコール治療に関する相談

治療計画に関する疑問点がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 小山 佳成、宮崎 将也

群馬大学大学院医学系研究科臓器病態制御系 画像核医学

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15

TEL 027-220-7111(内線:8612)、FAX 027-220-8409

E-mail: onoff@showa.gunma-u.ac.jp (小山)、miyakun716@yahoo.co.jp (宮崎)

6.併用療法・支持療法

6. 1. 推奨される併用療法・支持療法

- 1) 本臨床試験期間中は整形外科医と綿密な連携をとり、整形外科医が必要と判断する併用療法・支持療法を行うことが推奨される。
- 2) 対象患者年齢が低い場合を考慮し、術中の凝固に伴う疼痛に対する処置として、適切な麻酔法(全身麻酔、脊椎麻酔、硬膜外麻酔)を選択することが推奨される。

6. 2. 許容される併用療法・支持療法

- 1) 術前あるいは術後の抗生剤投与は許容される。
- 2) 手技中の疼痛への鎮痛処置として全身麻酔・脊椎麻酔・硬膜外麻酔の使用は許容される。
- 3) 術後の手技に伴う疼痛に対する処置として、術前に投与されていた鎮痛剤以外の薬剤使用(術前に投与されていた薬剤含め)は許容される。ただし、鎮痛剤の種類と使用量をプロトコールに従いCRFに記載する。
- 4) ①プロトコール治療を完了できなかった場合、②プロトコール治療後4週目以降の有効性判定において無効と判断された場合、③プロトコール治療後3ヶ月目の経過観察が終了した場合に、標的病変に対するあらゆる追加治療は許容される。

6. 3. 許容されない併用療法・支持療法

6. 2. 4)の場合を除き、病変に対するその他の穿刺治療や局所療法、外科的処置は許容されない。

7. 観察項目ならびに観察期間

7. 1. 術前観察項目

プロトコール治療施行前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: 標的病変部位、アレルギー歴、合併症

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

血液凝固: プロトロンビン時間

3) PS(ECOG)

4) VAS(Visual Analogue Scale) score による疼痛の評価

5) 心電図検査

6) 画像検査

病変部単純CT(治療前4週間以内):標的病変形状、周囲骨皮質の肥厚、標的病変の大きさ
病変部の単純X線写真(治療前4週間以内):周囲骨皮質の肥厚

- 7) 併用療法/支持療法(疼痛に対する鎮痛処置)(治療前日):鎮痛剤の種類・量・投与期間, 鎮痛剤以外の鎮痛処置の内容

7. 2. 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抜去までの時間)
- 4) RF発生装置および電極針
- 5) 骨皮質穿刺器具
- 6) 骨生検針
- 7) 穿刺孔数
- 8) 使用画像
- 9) 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, 通電(90°C、5分間)の完了
- 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 ver.3.0), 転帰確認日, 転帰

7. 3. 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 (1週以内):RBC, Hb, Ht, WBC, Plt
生化学検査 (1週以内):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
- 2) PS(ECOG) (翌日)
- 3) VAS score による疼痛の評価(翌日、1週以内、4週目、3ヶ月目)
- 4) 画像検査
病変部単純CT(1週間以内)
病変部単純X線写真(1週間以内)
- 5) 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 ver.3.0), 転帰確認日, 転帰
- 6) 併用療法/支持療法(疼痛に対する鎮痛処置)
鎮痛剤の種類・量・投与期間, 鎮痛剤以外の鎮痛処置の内容(治療後4週目の有効性評価まで)
鎮痛剤の増量の有無(治療後4週目の有効性の評価以降3ヶ月目まで)