

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 金澤 右

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
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	
(資料1) プロトコール	----- 10
(資料2) 説明・同意書	----- 38
(資料3) CRF (Case Report Form)	----- 46
(資料4) 急送報告書	----- 66
(資料5) 通常報告書	----- 67
(資料6) ラジオ波凝固アルゴリズム参照案	----- 68
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 70
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 71

## 肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究

研究代表者 金澤 右 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学教授

## 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。平成 19 年度にはプロトコルを確定し、平成 20 年 4 月から症例登録を開始した。平行してプロトコル内容の妥当性について検証を加えていった。平成 21 年度にはさらに症例登録を進め、平成 22 年 3 月時点で 24 例の症例登録が終了した。今後も登録を継続し、予定の 33 症例の終了を目指し、早期にデータ解析を行う予定である。

## 研究分担者氏名・所属機関名・職名

郷原英夫	岡山大学病院・助教
松岡利幸	大阪市立大学大学院医学研究科・准教授
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

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。

## 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

## 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。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。

#### （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。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内JIVROSG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。

（平成19年）

プロトコル原案を作成し、その内容を以下の項目に細分化した。

- ① 適格基準
- ② 除外基準
- ③ 観察項目
- ④ プロトコル治療手技
- ⑤ 効果判定基準（PET）
- ⑥ 有害事象

プロトコル委員会での討論と検証によって修正した。修正結果をJIVROSG全体会議に諮りプロトコルを確定することになった。

その後参加27施設がそれぞれの倫理委員会に諮り症例登録、プロトコル治療開始に備えた。

（平成20年）

症例登録を開始した。症例登録はオンラインで行った。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。

その後オンラインでの登録番号が発行され、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。

当時に前年度に決定したプロトコールの妥当性について検証した。

(平成 21 年)

登録を継続し、予定登録症例の終了、データ解析を目指す。同時に PET-CT での効果判定方法の妥当性を検証した。

### C. 研究結果

(平成 19 年)

Primary endpoint は臨床的有効性、Secondary endpoint は安全性となった。

参加施設数 27、予定症例数 33 となった。

① 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。

(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)

- 1) 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。
- 2) 標的病変が壁側胸膜から 5mm 以上離れている。
- 3) 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。
- 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) 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)。
- 6) 肺内病巣のすべてについて治療が行われる。
- 7) 主要臓器機能が保たれている。
  - ① 血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ③ Hgb $\geq 8.0\text{g/dl}$
  - ④ 血清 Cr $\leq 2.0\text{mg/dl}$
  - ⑤ PaO<sub>2</sub> $\geq 70\text{mmHg}$  (Room air)
  - ⑥ 血清 bil $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- 8) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
- 9) PS が 0、1、2 である。
- 10) 2 ヶ月間以上の生存が見込める。
- 11) 患者本人から文書による同意が得られている。

② 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ール治療後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適当と判断した。

③ 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

- 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: PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>
- 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

### 別添 3

#### 9) 併用療法:酸素投与(投与日、投与量)

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)

#### 術中観察項目

(FDG)PET-CT(6 ヶ月目、12 ヶ月目):有効性評価

#### 1) 治療施行日

(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。

#### 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) 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) 自他覚症状(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

#### 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

#### 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

#### 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週間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。

#### 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

#### 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)

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

#### 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 ヶ月目)

#### 5) 画像検査:

#### ④ 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。ブレイクダウン(通電開始時のインピーダンスから20Ω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 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。

⑤ 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 ヶ月の 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 ヶ月までの 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。

⑥ 本研究における有害事象の評価法と記載方法は以下のごとくとなった。

有害事象 / 有害反応の評価には CTCAE ver3.0 を用いる。有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0~5 の定義内容に最も近いものに 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。「7. 3. 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 (術後観察項目報告書) 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。

(平成 20 年)

平成 20 年度には 12 例の登録が行われた。プロトコル逸脱などは認めなかった。

プロトコルの妥当性についての検証では、①適格基準で、PET での集積が認められなかったという基準は純粹に効果判定方法から発生した基準であり、悪性であっても除外される可能性があるという点で、矛盾があった。②除外基準では放射線治療の照射野内の再発病巣は除外するが、その判定が難しいとの指摘



がった。③観察項目では術前後の胸部レントゲンの側面が過剰であると判定された。④プロトコール治療、⑥有害事象については概ね妥当との判断であった。

(平成 21 年)

平成 22 年 3 月末までで 24 例の登録が行われた。予定症例 33 例が終了しなかったため、中央港か判定会議は開催されず、最終的な効果判定は行えなかった。CRF 回収も終了しなかったため、安全性についても最終報告は行えなかった。報告義務のある再発は 1 例で、grade2 の予期せぬ有害事象の報告があった。

#### 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。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は問題であるかもしれない

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。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。

プロトコールの妥当性については若干の変更があってもよいと思われるものの、軽微な問題のため、全施設での IRB 承認の再取得と考えると、変更は今後の課題とするのが妥当であった。

3 年間の研究で予定症例 33 例を登録できなかったことは残念であるが、今後も登録を継続し、早期の終了、データの解析と公表を行

っていく予定である。

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 randomized trial を定位放射線治療や手術などを対象に行っていく予定である。

#### 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た。今後も症例登録を重ね最終結果の集計、公表を行っていくことになった。

#### 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。この情報については参加施設には周知徹底し、倫理委員会の提出書類に添付して承認を得ている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

・ Hiraki T, 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

・ Higaki F, et al. Preliminary retrospective investigation of FDG-PET/CT timing in follow-up of ablated lung tumor. *Ann Nucl Med.* 2008; 22: 157-63

・ Hiraki T, et al Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol.* 19: 706-11. 2008.

・ Hiraki T, et al. Does tumor type affect local control by radiofrequency ablation in the lungs? *Eur J Radiol* 74 136- 141 2010

・ Sakurai J, et al Radiofrequency Ablation of Small Lung Metastases by a Single Application of a 2-cm Expandable Electrode: Determination of Favorable Responders *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:231- 236

##### 2. 学会発表

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

・ Gobara H, et al. Risk Factors for Local Progression after Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Tumor: Technical Consideration *Radiological Society of North America (RSNA)*, 11/30-12/4, 2007, Chicago,

### 別添 3

Illinoi, USA

・ Gobara H, et al. Prospective Semiquantitative Analysis on FDG PET-CT Imaging Features before, 3, and 6 Months after RFA of Lung Tumors Radiological Society of North America (RSNA), 11/29-12/4, 2009, Chicago, Ilinoi, USA

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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)*

## **JIVROSG-0702 (LRFA-II)**

### 肺悪性腫瘍に対する CT ガイド下経皮的ラジオ波凝固療法についての 第Ⅱ相臨床試験実施計画書

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

住所: 〒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](mailto:arai-y3111@mvh.biglobe.ne.jp)

研究代表者

金澤 右

岡山大学大学院医歯薬総合研究科

病態制御学専攻腫瘍制御学講座

住所: 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

TEL:086-235-7313、 FAX:086-235-7316

E-mail: [susumu@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:susumu@cc.okayama-u.ac.jp)

研究事務局

郷原英夫

岡山大学医学部歯学部附属病院放射線科

住所: 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

TEL:086-235-7313、 FAX:086-235-7316

E-mail: [gobara@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:gobara@cc.okayama-u.ac.jp)

2007年 8月20日 計画書案第1版作成

2007年10月19日 計画書案第2版作成

2008年 2月29日 計画書案第3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. 術前観察項目
- 7. 2. 術中観察項目
- 7. 3. 術後観察項目（期間以外項目）
- 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. スタディーカレンダー

### 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. 有効性評価の方法

- 9. 1. 中央判定
- 9. 2. 画像の転送
- 9. 3. 有効性評価
- 9. 4. 解析集団の定義

10. データ収集

11. 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 endpoint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
- 14. 5. 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認

15. モニタリングと監査

- 15. 1. 定期モニタリング

15. 2. 施設訪問監査

16. 研究組織

17. 研究結果の発表

18. 参考文献

## 0. 概要

### 0. 1. 目的

肺悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法 (RFA: radiofrequency ablation) の有効性ならびに安全性の評価。

Primary endpoint: 治療後 6 ヶ月の FDG-PET による CR 割合

Secondary endpoints: 有害事象の発現頻度と程度。

### 0. 2. 対象

以下の条件をすべて満たす症例。

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いうる。

8) 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  $\geq 100,000/\text{mm}^3$

③ Hgb  $\geq 8.0\text{g/dl}$

④ 血清 Cr  $\leq 2.0\text{mg/dl}$

⑤ PaO<sub>2</sub>  $\geq 70\text{mmHg}$  (Room air)

⑥ 血清 bil  $\leq 2.0\text{mg/dl}$

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。

### 0. 3. 治療

十分な局所麻酔の後画像ガイド下に経皮的に電極針を刺入し、病変内に電極針が留置されたことを確

## 資料 1

認後、ラジオ波の通電を開始する。腫瘍全体の凝固が完成されたと判断された時点で治療を終了する。

### 0. 4 予定登録数と研究期間

予定登録数:33 例。

登録期間:17ヶ月。追跡期間:登録終了後 7 ヶ月。総研究期間:24ヶ月。



## 1. 目的

肺悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法(RFA)の有効性ならびに安全性の評価。

Primary endpoint: 治療後 6 ヶ月の FDG-PET による CR 割合

Secondary endpoints: 有害事象の発現頻度と程度。

## 2. 背景と試験計画の根拠

近年、肺癌の増加に加え CT による小肺癌の発見、さらには CT ガイド下肺生検の普及などにより、小肺癌の治療に遭遇する機会が増加している。小肺癌に対する局所の根治的治療法としては、原則として病巣の完全な切除を目的に外科的切除あるいは胸腔鏡下肺手術(VATS)が選択される。しかし、ともに全身麻酔下の治療であるため、高齢者や肺機能不良な症例においては適応が限定される。このよう場合、放射線療法が行われることが多い。しかし肺病変では呼吸性移動を補償するため照射範囲が広くなりがちで、治療後の肺炎や線維症の発生が危惧され、特に肺機能不良例ではその影響を無視できない。さらに照射終了まで 1 ヶ月以上を要し、治療期間が長い。一方、ラジオ波凝固療法(RFA)はラジオ波で発生する高熱により病変を凝固壊死させる治療法である。局所麻酔下で経皮的に施行可能で、治療時間も 1 ないし 2 時間程度と短時間で施行可能である。しかも画像誘導下に正確に施行することにより、低侵襲で外科切除に匹敵する根治的効果が期待される。切除不能肝腫瘍に対する RFA では Rossi ら(1)や Livraghi ら(2)がそれぞれ平均観察期間 23 ヶ月、6 ヶ月で 64%、90%の高い局所制御効果を報告し、本邦でも肝腫瘍を中心に RFA 治療が広く普及しつつある。

肺腫瘍の場合、周囲が熱伝導率の低い空気に囲まれており、発生した熱が病変局所に留まるため RFA に適した対象であることを Goldberg ら(3)、Asai ら(4)が実験的に報告した。また病変へのアプローチも、CT ガイド下の経皮的肺針生検としてすでに確立している。臨床応用は 2000 年に Dupuy ら、その後 Sewell ら、Matsuoka ら等(5-11)も報告し新たな治療法としての可能性を示唆している。しかし、前向き臨床試験として行われた研究は極めて少ない。多施設共同で 33 例を対象に行われた第 I / II 相試験(JIVROSG-0203)では、プロトコール中の有害事象として、Grade 2 の気胸 2 例、Grade 1 の気胸 7 例、プロトコール後の Grade 2 以上の有害事象として Grade 2 の胸水 1 例、T.Bil 上昇 1 例、GOT 上昇 1 例、GPT 上昇 1 例、Grade 3 の難治性気胸(RFA の 9-12 ヶ月後に発生し、RFA による胸膜気管支瘻が原因と推測)が認められ、3 ヶ月目、6 ヶ月目の FDG-PET を用いた臨床的有効性の評価では、著効 7、有効 4、無効 1 (CT では 12 ヶ月後も増大無し)、評価不能 2、未評価(2007 年 6 月) 4 であった。よって、この試験結果からは、一定の安全性と有効性が示されたと判断される。

他方、本邦ではラジオ波凝固療法は肝腫瘍に対する治療法として承認されているのみであり、肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法は薬事法上の適応外使用に該当する。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、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。この「臨床的な使用確認試験」は、多施設共同試験として行うことが容認されており、JIVROSG-0202 で一定の安全性と有効性が示されているものの、本治療法の有効性をより多数例を対象に評価し、信頼性の高いデータを収集することは、臨床的に意義のあるものと考えられる。加えて、本試験により本治療法に関する行政の施策に寄与する情報を提供することは、今後増加が予測される小肺癌、ならびに高齢者や全身状態不良の肺癌あるいは転移・再発肺癌症例に対する本邦における医療体制を整備する上でも大きな意義をもつものと考えられる。このような理由により、本試験は立案された。

なお、本試験では、JIVROSG-0202 との整合性を維持する観点から、JIVROSG-0202 と同様の症例を対象とすることとし、JIVROSG-0202 における Phase II 部分を行うデザインとした。

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

### 3. 患者選択規準

3. 1. の適格条件をすべて満たし、かつ、除外条件のいずれにも該当しないことを確認した上で、被験者本人に本試験について説明し、文書による同意が得られた段階で本試験に登録する。なお判定に使用する、CT、FDG-PET は登録前 4 週以内に撮影されたものとする。

#### 3. 1. 適格条件

- 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いうる。
- 8) 主要臓器機能が保たれている。

## 資料 1

- ②<sub>r</sub> 血球数  $\geq 3000/\text{mm}^3$
  - ③<sub>r</sub> 血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ④<sub>r</sub> Hgb  $\geq 8.0\text{g/dl}$
  - ⑤<sub>r</sub> 血清 Cr  $\leq 2.0\text{mg/dl}$
  - ⑥<sub>r</sub> PaO<sub>2</sub>  $\geq 70\text{mmHg}$  (Room air)
  - ⑦<sub>r</sub> 血清 bil  $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- 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。

### 3. 2. 除外規準

- 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°C 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ール治療後 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。

## 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、研究事務局に電話連絡する。

研究事務局： 郷原英夫

岡山大学医学部歯学部附属病院放射線科

住所：〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

TEL:086-235-7313、 FAX:086-235-7316

E-mail: gobara@cc.okayama-u.ac.jp

#### 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