

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さきわめて低い。

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施行までの期間は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にて報告する。
- 4) 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、再度患者選択条件規準(3.)を満たしていることを確認する。プロトコール施行前に患者選択規準(3.)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施行の中止が指示された場合には、「プロトコール施行前中止例」として取り扱う。プロトコール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、記入もれがある場合、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。

5. プロトコール治療

5. 1. 定義

肺悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第Ⅱ相臨床試験における経皮的ラジオ波凝固療法とは、「体表面から胸膜を穿破して、胸腔内病変に対して CT ガイド下にラジオ波電極針を穿刺し、ラジオ波凝固を行う手技」と定義する。

5. 2. 手技

- 1) 画像上にて病変と心・大血管、臓側胸膜、脈管との位置関係を把握しする。
- 2) 画像上にて穿刺開始部位、方向を決定する。
- 3) 体表面の穿刺予定部位に局所麻酔を施行。
- 4) 対極板を貼付後、画像ガイド下にラジオ波電極針を標的病変に刺入する。
- 5) ラジオ波発生装置に適切に接続する。なお通電開始後に疼痛で中断しないように、通電開始までに

鎮痛剤の投与を開始しておくことが望ましい。

- 6) ラジオ波の出力方法は、基本的には低出力より開始し、徐々に出力を上昇させる(詳細は付表6に記載)。
- 7) Cool-tip 電極針では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。なおブレイクダウンを生じても 12 分間は通電を継続する。
- 7) LeVeen電極針を使用した場合にはロールオフ(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、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秒の間隔をあける。
- 8) 1回の凝固のみでは腫瘍全体を凝固できない場合は、穿刺針の位置を変更し、前述の方法で凝固を行い、腫瘍全体を凝固した時点で手技を終了する。
- 9) 治療終了後、抜針する。尚、穿刺ライン上の出血予防のために凝固を加えてもかまわない。

5. 3. 手技に用いる物品

1) ラジオ波発生装置

- ① RF2000、RF3000(ボストンサイエンティフィック社製)
- ② Cool-tip RF ジェネレーター CC-1 (Valleylab 社製)

2) 通電用電極

上記ラジオ波発生装置に専用の電極針。

5. 4. 手技上の注意点

- 1) 病変の穿刺において、5mm 径以上の肺野気管支・血管の穿刺を避ける。
- 2) 胸膜穿刺回数を最小限にする。
- 3) 心臓への通電は絶対に避ける。
- 4) 手技上の詳細について不明な点は研究事務局に問い合わせる。

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) ラジオ波電極針の腫瘍への刺入不能
- 2) 手技継続困難な有害事象の発生
- 3) 手技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規準

5. 2で示した所定の治療アルゴリズムを終了し、電極針を抜去された時点でプロトコール治療完了とする。

5. 6. プロトコール治療に関する相談

アルゴリズムに関する詳細は付表 6 を参照し、疑問点がある場合には、研究事務局に問い合わせる。

研究事務局： 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

6. 併用療法・支持療法

6. 1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。ただし、行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

- 1) 前処置として、鎮静剤、鎮痛剤の投与が推奨される。
- 2) 術中の凝固に伴う疼痛に対する処置として、麻薬を含めた鎮痛剤の投与が推奨される。症例により全身麻酔、硬膜外麻酔、および麻薬の使用も可能とする。特に胸膜に近い病変を治療する場合は硬膜外麻酔下で行うことが強く推奨される。
- 3) 術中の手技に伴う穿刺部痛や病変の疼痛が改善するまでは、鎮痛剤の投与が推奨される。

6. 2. 許容される併用療法・支持療法

- 1) 疼痛に対する鎮痛処置として麻薬、硬膜外チューブ挿入は許容される。
- 2) 有害事象に対する処置は許容される。
- 3) 抗癌剤による化学療法は許容される。
- 4) プロトコール施行日から 29 日目以降に肺野他病変に対し行われる治療は RFA も含め許容される。

6. 3. 許容されない併用療法・支持療法

標的病変に対する外科的切除術、放射線療法の併用および再度のラジオ波凝固療法は、病変の増大、有害事象に対する緊急の処置を除き許容されない。

7. 観察項目ならびに観察期間

7. 1. 術前観察項目

プロトコル手技施行前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(プロトコル治療前4週以内)
病変部造影CT(プロトコル治療前4週以内)*: 標的病変の大きさ
(FDG)PET-CT(プロトコル治療前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)

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) 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

7. 3. 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

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

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

1) 生存期間(登録後からの週数. 端数は切り捨て)。

2) 治療部位が明らかに増大するまでの期間および無増悪期間(9.4 参照)(登録後からの週数. 端数は切り捨て)。

3) 有害事象の観察は4週目(28日目)で終了とする。

7.5. スタディ・カレンダー

JIVROSG-0702 (LRFA-II)

スタディ・カレンダー

	治療前	治療当日	プロトコル治療後						(探索的期間)	
	-7日目まで 1週以内	0日目	1日目 (翌日)	7日目まで 1週以内	28日目 4週目	90日目 3ヶ月目	180日目 6ヶ月目	270日目 9ヶ月目	360日目 12ヶ月目	
検査日のずれの許容		0	0		±7	±28	±28	±28	±28	
登録	○									
患者背景	○									
臨床検査	末梢血液一般	○	○		○					
	生化学	○	○		○					
	血液凝固	○								
血液ガス検査	○			○						
呼吸機能検査	○(4週以内)				○	○				
PS(ECOG)	○			○	○					
心電図	○									
画像検査	胸部X-P(正側)	○	○							
	頭部MRI/CT	○(4週以内)								
	病変部造影CT	○(4週以内)			○	○	○	○	○	
	FDG-PET 異常集積の有無 (有効性評価)	○(4週以内)					○		○	
標的病変以外の新病変の出現										
有害事象										
併用療法 支持療法	酸素投与									
	標的病変以外の病変治療									
	治療後に開始された化学療法									

8. 予想される有害事象・有害反応とその評価

8.1. 有害事象の評価法と記載方法

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でない場合は 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。

8. 2. 予想される有害反応

- 1) 気胸(約 50%)
- 2) 血胸(稀)
- 3) 膿胸(稀)
- 4) 胸水(約 16%)
- 5) 肺出血(稀)
- 5) 肺炎(稀)
- 6) 間質性肺炎(稀)
- 7) 肺膿瘍(稀)
- 8) 肺気腫(稀)
- 9) 皮下気腫(稀)
- 10) 縦隔気腫(稀)
- 11) 気管支瘻(稀)
- 12) 皮膚瘻(稀)
- 13) 穿刺部血腫(稀)、膿瘍(稀)
- 14) 穿刺部、対極板周囲の火傷(稀)
- 15) 胃十二指腸潰瘍(稀)
- 16) 脳梗塞(稀)
- 17) 心筋梗塞(稀)
- 18) 空気塞栓(稀)
- 19) 疼痛(約 33%)
- 20) 熱感(約 33%)
- 21) 咳(稀)
- 22) 血痰(約 21%)
- 23) 喀血(稀)
- 24) 嘔気(稀)、嘔吐(稀)
- 25) 呼吸困難(稀)
- 26) 術後動脈血酸素飽和度低下(稀)
- 27) 発熱(約 33%)
- 28) 白血球増加、CRP 上昇(約 30%)
- 29) 不整脈(稀)、血圧上昇あるいは低下(稀)
- 30) ショック(稀)、心肺停止(稀)

- 31) 腫瘍播種(稀)
- 32) 低アルブミン血症
- 33) 消化器症状(悪心、嘔吐)
- 34) 神経損傷、麻痺

8. 1. 有害事象の評価法と記載方法

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE ver3.0 日本語訳JCOG 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。

治療中に観察された有害事象については、gradeに関係なく、治療内容報告書の「手技中の有害事象」欄に事象名、最悪grade発現日、最悪grade、転帰確認日、転帰を記録する。

「7. 3. 術後観察項目」で規定された項目の内、機械的にgradingできる項目は、報告された結果から機械的にgradingする(個別にgradingの必要はない)。

治療後に観察された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後観察項目報告書の「観察項目以外の有害事象」欄に事象名、、発現日、最悪grade発現日、最悪grade、転帰確認日、転帰を記載する。

8. 2. 予期される有害反応

- 1) 腎周囲出血(約10%)
- 2) 腎膿瘍(稀)
- 3) 後腹膜膿瘍(稀)
- 4) 腎盂腎炎(稀)
- 5) 水腎症(稀)
- 6) 尿瘻(稀)
- 7) 腎破裂(稀)
- 8) BUN, Crの上昇
- 9) 血尿
- 10) 気胸(稀)
- 11) 咯血(稀)
- 12) 咳(稀)
- 13) 空気塞栓(稀)
- 14) 心筋梗塞(稀)
- 15) 脳梗塞(稀)
- 16) AST, ALTの上昇(稀)
- 17) 胆管炎(稀)
- 18) 胃十二指腸潰瘍あるいは穿孔(稀)

- 19) 大腸穿孔(稀)
- 20) 小腸穿孔(稀)
- 21) 腹腔内出血(稀)
- 22) 穿刺部血腫, 膿瘍(稀)
- 23) 穿刺部, 対極板周囲の熱傷
- 24) 発熱(50%)
- 25) 白血球, CRP上昇
- 26) 疼痛(約20%)
- 27) 熱感(約10%)
- 28) 不整脈(稀), 血圧上昇あるいは低下(稀)
- 29) ショック(稀), 心肺停止(稀)
- 30) 腫瘍播種(稀)
- 31) 消化器症状(悪心、嘔吐)

9. 有効性評価の方法

9. 1. 中央判定

本試験では CR 割合が主たる評価項目となるため、中央判定での判定結果を試験の結果として採用する。中央判定は、以下に定める効果判定委員会にて行う。

9. 1. 1. 効果判定委員会

効果判定委員会は、グループ代表者が指名する日本医学放射線学会診断専門医、日本 IVR 学会専門医、日本核医学学会専門医を含む 3 名以上の委員で構成し、全症例を対象に合議による効果判定を行う。ただし、効果判定委員が所属する施設からの登録患者の判定には参加しない。

9. 2. 画像の転送

各施設で得られた CT 画像の DICOM データを、JIVROSG で開発した臨床試験画像データ収集専用のソフトウェアを用いて、インターネットを用いて転送する。本ソフトウェアでは、個人情報保護のため、DICOM ヘッダに含まれる患者の個人情報を匿名化して登録時に発行された本研究特有の番号を付帯する機能を有している。転送されたデータは、JIVROSG データセンターに設置された DICOM 画像データサーバに保管される。

9. 3. 有効性評価

有効性評価は以下の手順により行う。

9. 3. 1 標的病変の定義

資料 1

本試験における標的病変は治療の対象とする肺腫瘍 1 ないし 2 病変に限定される

登録時に治療対象とした病変で、以下の条件を満たす病変

- ・治療前の CT 肺野条件にて長径が 1.0cm 以上 2.5cm 以下
- ・治療前の FDG-PET にて悪性病変と診断される異常集積が認められる

9. 3. 2. 標的病変の評価

- ・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。)

9. 3. 3. 付随研究

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。

9. 4. 解析集団の定義

9. 4. 1. 全登録例

「登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

9. 4. 2. 全適格例

全登録例からグループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

9. 4. 3. 全プロトコール施行例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全プロトコール治療施行例」とする

10. データ収集

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form :CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票—症例発生後直ちにインターネットを介してJIVROSGのウェブ・サイト (<http://jivrosg.umin.jp/>)よりJIVROSGの症例登録センターにアクセスして登録
- 2) 治療前観察項目報告書—プロトコール施行後1週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 3) プロトコール内容報告書—プロトコール施行後1週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 4) プロトコール後観察項目報告書—プロトコール施行6週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 5) イベント発生報告書—イベント発生2週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 6) 追跡調査報告書—追跡調査依頼書に記載された期限内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 7) 通電条件報告書—治療中の出力やインピーダンス等の情報はCool-tipやRITAの場合は添付ファイル、RF2000-3000の場合はFAX。治療の内容(順番や部位など)はメールでプロトコール施行後2週間以内に研究事務局に送付

(注意)

2) 治療前観察項目報告書～5) イベント発生報告書は、症例登録後、JIVROSGデータセンターより患者基本情報(症例登録番号、施設名、患者イニシャルなど)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なため、JIVROSGデータセンターにFAXで連絡すること。

6) 追跡調査報告書は、JIVROSGデータセンターより最終解析の時期にあわせて郵送される。

11. 有害事象の報告

「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局または研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全報告」や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行う。

11. 1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は48時間以内の報告が必要な急送報告の対象となる。

- 1) プロトコール施行中または施行日から30日以内のすべての死亡。プロトコールとの因果関係の有無は問わない。
- 2) 予期されないCTCAEにおけるgrade 4の有害事象。

11. 2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は15日以内の報告が必要な通常報告の対象となる。

- 1) プロトコール施行日から31日以降でプロトコールとの因果関係が否定できない死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

2) 予期されるCTCTAEにおけるgrade4の有害事象

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。

3) 予期していないCTCAEにおけるgrade2,3の有害事象

4) その他重大な医学的事象

上記11. 1. または11. 2. の1)2)3)のいずれにも該当しないが、研究代表者、研究班内で共有すべき重要な情報と判断されるもの。

11. 3. 施設代表者の報告義務と報告手順、研究代表者の責務

11. 3. 1. 急送報告

1) 急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設代表者は48時間以内に研究代表者(もしくはグループ代表者)へ電話、FAXまたはE-mailにより報告する。

2) つづいて、施設代表者は有害事象発生から72時間以内に有害事象の内容を「有害事象/有害反応急送一次報告書」にて研究代表者へFAXにより報告する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付する。

3) 研究代表者は文書による報告を受けてから48時間以内に、これをグループ代表者に報告する。

4) グループ代表者は直ちにこれを効果・安全性評価委員会に報告し、その後の対応を協議する。また、有害事象の発生ならびに対応について全施設代表者に報告する。

11. 3. 2. 通常報告

1) 通常報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設代表者は「有害事象/有害反応報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究代表者へ郵送またはFAXにより報告する。

2) 施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、これをグループ代表者に報告する。

3) グループ代表者は研究代表者と協議の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて参加施設への緊急連絡等の対策を講じる。

12. エンドポイントの定義

12. 1. Primary endpointの定義

Primary endpoint は、本プロトコール手技の一部以上が施行された全症例における、「9. 有効性評価の方法」に基づいた、治療後6ヵ月のFDG-PETによるCRであった症例の割合と定義する。

12. 2. Secondary endpointsの定義

有害事象(有害反応)の発現頻度と程度については、本プロトコール手技の一部以上が施行された全症例を分母とし、観察された有害事象について、その発生頻度と個々の症例の最悪のgradeに基

づくgrade別の発生頻度を求める。

13. 統計的事項

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」としての目的も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。

13. 1. 登録予定症例数・登録期間・追跡期間

月間2例の登録を見込み、予定症例数33例の登録に17ヶ月を要するため、症例集積期間を17ヶ月、最終登録例の追跡観察期間を7ヶ月(6ヵ月±4週であるため)とし、研究期間を24ヶ月と設定した。

13. 2. 最終解析

最終登録症例に対する6ヶ月間の観察期間終了後、すべての症例に対する最終調査を行い、データを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、安全性・効果判定委員会ならびに厚生労働省に提出する。安全性効果判定委員会での総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14. 1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表5)に従って本試験を実施する。

14. 2. インフォームドコンセント

14. 2. 1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に各施設の倫理審査委員会またはIRB (倫理審査委員会: Institutional Review Board)の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

資料 1

- 1) 病名および病状
- 2) 本試験は臨床試験であること
- 3) 肺癌治療の現状
- 4) 本試験の必要性和目的
- 5) プロトコール治療の内容
- 6) 本試験のデザイン
- 7) プロトコール治療により期待できる効果
- 8) 予想される有害事象(副作用)
- 9) 本治療法の規制当局における認可の状況と費用負担ならびに補償
- 10) 代替治療法
- 11) 試験への参加による利益と不利益
- 12) 自由意思により同意拒否と同意撤回ができること
- 13) 試験結果を知る権利
- 14) 人権保護とデータの二次利用
- 15) 質問の自由

14. 2. 2. 同意

試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設代表者が保管する。原本はカルテに保管する。

なお、電子カルテを使用している施設においては、施設の規定に従い保管する。

14. 3. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14. 4. 個人情報保護

本試験では試験の科学的信頼性を維持するためオンライン登録(4. 1. 登録の手順)時に患者のイニシャル、生年月日、年齢、カルテ番号、施設名、担当医名を使用するが、CRFはすべて試験番号一症例登録番号のみで運用されるため、CRFによる患者データの通信に際し、患者の個人情報が漏洩する可能性はない。オンライン登録時に使用された患者個人情報は不整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(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)に保存される。この保存されたデータへのアクセス権限は本試験グループの研究代表者1名、

研究事務局1名、データセンター代表者1名、研究代表者が任命するグループ内のUMIN担当者1名、UMIN内JIVROSG担当者1名の計5名が有する。本アクセスによる症例登録番号と患者個人情報との照合は、アクセス権を有する者が試験の遂行上必須と判断した場合にのみ行い、そのアクセスについても記録され確認が可能である。

14. 5. 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設代表者はIRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

IRB 承認文書原本は施設代表者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

15. モニタリングと監査

15. 1. 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。

15. 1. 1. モニタリングの項目

症例集積達成状況：登録証例数－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/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

15. 1. 2. プロトコール逸脱・違反

プロトコール治療、臨床検査や有害事象の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

プロトコール逸脱は研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい
- ⑤ 臨床的に不適切である

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも, 3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲acceptable deviation

事前または事後的に, 研究グループが協議の上設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

15. 2. 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の研究の質を向上させるための教育的資料として検討する。なお、施設訪問監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。

16. 研究組織

1) 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

2) 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

3) 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) 研究協力機関および代表者

愛知県がんセンター中央病院	放射線診断・IVR部(稲葉吉隆)
石川県立中央病院	放射線科(小林 健)
茨城県立中央病院がんセンター	放射線科(塩山靖和)
岩手医科大学附属病院	放射線科(曾根美雪)
大阪市立大学医学部附属病院	放射線医学教室(松岡利幸)
金沢大学医学部附属病院	放射線科(松井 修)
関西医科大学枚方病院	放射線科(谷川 昇)
癌研有明病院	画像診断部(松枝 清)
京都第一赤十字病院	放射線科(森下博之)
熊本大学医学部附属病院	画像診断・治療科(山下康行)
群馬大学医学部附属病院	放射線科(遠藤啓吾)
国立がんセンター中央病院	放射線診断部(荒井保明)
国立病院機構四国がんセンター	放射線診断科(井上 武)
手稲溪仁病院	放射線科(児玉芳尚)
栃木県立がんセンター	画像診断部(山本孝信)
特定医療法人敬愛会 中頭病院	放射線科(諸見里秀和)
奈良医大附属病院	放射線科(田中利洋)
福岡大学病院	放射線科(東原秀行)
防衛医科大学校病院	放射線科(加地辰美)
北海道厚生連旭川厚生病院	放射線科(斎藤博哉)
北海道大学病院	放射線科(清水 匡)
三重大学医学部附属病院	放射線科(山門亨一郎)
琉球大学医学部附属病院	放射線科(村山貞之)
京都府立大学	放射線科(西村恒彦)
兵庫県立がんセンター	放射線診断科(松本真一)

5) 倫理審査委員会、効果・安全性評価委員会ならびに厚生労働省の調査立ち入り

本研究実施計画書は各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会: Institutional Review Board）による承認を受けた後に効力を発行する。また、試験期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受け、また厚生労働省の調査立ち入りを受ける。

[効果・安全性評価委員会]

有吉 寛(丸茂病院)

林 信成(加納外科病院)

高安幸生(たかやすクリニック)

6) JIVROSGデータセンター

河村紀美

国立がんセンター中央病院管理棟2階11番部長室

TEL: 03-3542-2511 内線 2257

FAX: 03-3547-6096

E-mail: mokawamu@ncc.go.jp

17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での班会議で決定されたポリシーに従う。主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者とし、以下グループ代表者、登録数の多い順に施設代表者の順とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、グループ代表者がグループ内協議の結果をまとめ、指名した者が行う。

18. 参考文献

- 1) Rossi S, Stasi M, Buscarini E, et al: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR 167:759-768,1996
- 2) Livralghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 210:655-661,1999
- 3) Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al: Radio-Frequency Tissue Ablation of VX2 Tumor Nodules in the Rabbit Lung. Acad Radiol 3:929-935, 1996
- 4) Asai T, Tanigawa N, Tanabe MJ, et al: Radiofrequency thermal coagulation therapy for lung tumors; An experimental study. Ryukyu Med J 17(4):203-209.1997

- 5) Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al: Percutaneous Radiofrequency Ablation of Malignancies in the Lung. AJR 174:57-59,2000
- 6) Sewell PE. Radiofrequency Ablation for Extrahepatic Disease. JVIR 13(suppl):123-127, 2002.
- 7) Matsuoka T, Toyoshima M, Nakamura K et al: Percutaneous radiofrequency ablation for lung tumors(abstract). Cardiovasc Intrevent Radiol 24(suppl):202, 2001
- 8) 豊島正実, 松岡利幸, 田中佐織, 他: 転移性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼治療の初期経験. 癌と化学療法 28:1604-1606,2001
- 9) Nishida T, Inoue K, Kawata Y, et al: Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Neoplasms: A minimally Invasive Strategy for Inoperable Patients. J Am Coll Surg 195:426-430,2002
- 10) 松岡利幸、豊島正実、山本 晃, 他: 肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法. 日本 IVR 会誌 17(4):327-334,2002
- 11) 豊島正実、松岡利幸、大隈智尚、他: 肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固療法. 日本医放会誌 62(14):836-838,2002
- 12) Vaughn C, Mychaskiw II G, Sewell P: Massive Hemorrhage During Radiofrequency Ablation of a Pulmonary Neoplasm. Anesth Analg 94:1149-1151,2002

「肺悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第Ⅱ相臨床試験」に関する説明書

この説明文は、もしあなたが同意して下さったなら参加して頂きたい臨床研究（悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第Ⅱ相臨床試験）について説明したものです。

病名および病状

あなたの肺腫瘍は増大傾向があり、放置すれば命に関わると思われ、何らかの治療が必要です。

本研究は臨床試験であること

われわれは最新の標準的治療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法の開発を行っています。考案された新しい治療法が患者さんにとって本当に有用であるかを判断するためには、実際の臨床の場においてこの治療を行い、その効果や安全性、有害性などを、さまざまな観点から科学的に検討し評価することが必要です。このような研究的な治療を臨床試験といいます。したがって、従来の治療法より優れた効果を期待して行われるものではありませんが、現時点で実際の効果が確認されているわけではありません。このため、これまでの経験や臨床試験の結果から現時点で最良あるいは標準的と考えられる治療を行う一般診療とは異なっています。

肺腫瘍に対する治療の現状

肺腫瘍に対する治療法としては、

- 1) 開胸術下に腫瘍を切除する方法、
- 2) 胸腔鏡下に腫瘍を切除する方法、
- 3) 抗がん剤の投与による治療、
- 4) 放射線治療があります。

しかし、それぞれの方法に一長一短があります。1) 2) の方法は現在最も確実な手段とされています。手術による侵襲は他の治療に比べて大きく、全身麻酔を必要とするので、其れに耐えられる呼吸機能や全身状態が必要です。3) の方法は徐々に奏効率は向上していますが、奏効率はまだ低く、治療に伴う副作用も無視できません。また、4)