

上記のラジオ波発生装置に専用の電極。

5. 4. 手技の注意点

- 1) 穿刺・通電に際して、穿刺ルートおよび凝固範囲内に消化管、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) ペアンなどで電極針を間接的に把持する際には電極針の絶縁部の損傷がないように注意する。
- 3) 手技の詳細について不明な点は付表を参照するか、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) 手技続行不能な重篤な有害事象発生
- 3) 手技続行不能な器具の破損
- 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

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

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: 郷原英夫

岡山大学医学部歯学部附属病院

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

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。
- 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) 治療前より投与されていた睡眠剤や鎮痛剤の投与は許容される。
- 2) 手技中の疼痛に対する鎮痛処置として全身麻酔, 硬膜外麻酔, 麻薬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, 硬膜外麻酔, 麻薬の使用は許容される。
- 4) 予防的抗生物質の投与は許容される。

6. 3. 許容されない併用療法・支持療法

有害事象に対する緊急の処置, プロトコール治療が無効の場合を除き, プロトコール治療4週後のCT撮像までの局所療法(動脈塞栓術), 化学療法、免疫療法は許容されない。

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

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/ブレークダウンの有無, 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

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 (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

*4週目とは術後CTを施行した日より4週間以降とする。

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(登録からの週数。端数は切り捨て。)

2) 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-0701 (RRFA-I/II)

スタディ・カレンダー

	治療前	治療当日	治療後		
	-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(注)
検査日のずれの許容(日)		0	0		±7
登録	○				
患者背景	○				
臨床 検査	末梢血液一般	○	○		○
	生化学検査	○	○		○
	血液凝固	○			
	検尿(潜血)	○			
	クレアチニンクリアランス	○			○
P.S.	○			○	○
心電図	○				
画像 検査	胸部X-P	○			
	病変部CT 腫瘍の大きさ	○ (4週以内)			○
有害事象					→
標的病変以外の新病変の 出現					→

注:4 週目とは治療後 1 週以内の CT 撮像後 4 週以降とする。

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

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v3.0 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

資料 1

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
- 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) 腎不全
- 10) 血尿
- 11) 気胸(稀)
- 12) 胸水(稀)
- 13) 喀血(稀)
- 14) 咳(稀)
- 15) 空気塞栓(稀)
- 16) 心筋梗塞(稀)
- 17) 脳梗塞(稀)
- 18) AST, ALTの上昇(稀)
- 19) 胆管炎(稀)
- 20) 胃十二指腸潰瘍あるいは穿孔(稀)
- 21) 大腸穿孔(稀)
- 22) 小腸穿孔(稀)
- 23) 腹腔内出血(稀)
- 24) 腹水
- 25) 穿刺部血腫, 膿瘍(稀)
- 26) 穿刺部, 対極板周囲の熱傷
- 27) 発熱(50%)
- 28) 白血球, CRP上昇
- 29) RBC, Hgb減少
- 30) 疼痛(約20%)
- 31) 熱感(約10%)
- 32) 不整脈(稀), 血圧上昇あるいは低下(稀)

33) ショック(稀), 心肺停止(稀)

34) 腫瘍播種(稀)

35) 消化器症状(悪心、嘔吐)

9. 有効性評価項目と評価基準

9. 1. 中央効果判定

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

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

腫瘍縮小効果判定は RECIST に従った以下の手順により行う。ただし、本試験における標的病変は治療の対象とする腎腫瘍 1 病変に限定されるので以下のように定義する。

9. 3. 1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変 (Measurable lesion) とする。
5mm 以下のスライスの CT (ヘリカル CT) で最大径 10mm 以上の腎腫瘍。

9. 3. 2. 標的病変の選択

登録時に治療対象とした病変を標的病変 (Target lesion) とする。

9. 3. 3. 標的病変の効果判定基準

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20HU 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 20HU 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 20HU 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。

9. 3. 4. 標的病変評価基準

- 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 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

$$\text{長径の縮小率} = \frac{\text{治療前の長径} - \text{評価時の「残存領域」の長径}}{\text{治療前の長径}} \times 100\%$$

上式に基づき算出された長径の縮小率に基づき、自動的に判定を行う。

9. 3. 5. 最良効果 (Best Response) :

治療後1週以内の造影 CT から4週 (28日) 以上の間隔で造影 CT を行い、以下の規準を満たした場合に、最良効果 (Best Response) を判定する。

- ・CR (Complete Response) : 完全奏効
連続2回の CR が得られた場合。2回目の CR が確認された日を「CR 確定日」とする。
- ・PR (Partial Response) : 部分奏効
連続2回の PR が得られた場合。2回目の PR が確認された日を「PR 確定日」とする。

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. 3. 3. 全プロトコール治療施行例

全登録例のうち、プロトコール治療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—治療施行後1週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 3) 治療内容報告書—治療施行後1週間以内にJIVROSGデータセンターにFAXにて送付
- 4) 治療後観察項目報告書—治療施行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

(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. 重篤な有害事象および予期されない有害事象の報告

「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) プロトコール治療施行中または施行日から30日以内のすべての死亡。
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。
- 2) 予期されないCTCAE v3.0におけるGrade4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) プロトコール治療施行日から31日以降でプロトコール治療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CTCAE v3.0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 v3.0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. 施設研究責任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、施設研究責任者は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、ファックスまたは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「急送有害事象/有害反応報告書」にて研究代表者へファックスにより報告する。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安全性効果判定委員会に報告し、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、施設研究責任者は「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ファックスにより報告する。
- 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

安全性の評価については、「CTCAE v3.0 grade4以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応の発生頻度の確認」と定義し、発生頻度34%未満を「許容できる安全性」とする。

12. 2. Secondary endpointの定義

1) 有効性については、全登録症例数における「9. 有効性評価項目と評価基準」の最良効果がCRまたはPRであった症例の割合を有効率とする。また、探索的に全登録症例数におけるプロトコール治療完了例の割合を「本手技の実行性」、プロトコール治療完了例における「9. 有効性評価項目と評価基準」の最良効果がCRまたはPRであった症例の割合を「手技完了例における有効率」として調査する。

2) 有害事象(有害反応)の発現頻度と程度については、本プロトコール治療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%のプロトコール逸脱等を見込んで、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、特に、第一、第二、第三段階では各段階で4週間の観察期間を必要とするため、第 I 相試験段階に8ヶ月を要すと見込まれる。以後、予定症例数33例までの24例の登録に要す期間を12ヶ月と推測し、症例集積期間を20ヶ月、最終登録例の追跡観察期間を6ヶ月±1ヶ月とし、総研究期間を26ヶ月と設定した。

13. 2. 最終解析

最終登録症例に対する4週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2)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（機関審査委員会：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。

- 1) 病名および病状
- 2) 本試験は臨床試験であること
- 3) 腎悪性腫瘍に対する治療の現状
- 4) 本試験の必要性と目的
- 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-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) 研究グループ代表者: 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

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

資料 1

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	放射線診断部・IVR部(稲葉吉隆)
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	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)
関西医科大学附属枚方病院	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/救急部(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	核医学科(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)
特定医療法人敬愛会 中頭病院	放射線科(諸見里秀和)
栃木県立がんセンター	画像診断部(山本孝信)
北海道厚生連旭川厚生病院	放射線科(齋藤博哉)
北海道大学病院	放射線科(清水 匡)
防衛医科大学校病院	放射線科(加地辰美)
三重大学医学部附属病院	放射線科(山門亨一郎)
京都府立医科大学	泌尿器科(三木恒治)

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. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25:267-270.
2. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996; 167:759-768.
3. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998; 170:1015-1022.
4. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210:655-661.
5. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232:381-391.
6. Marumo K, Satomi Y, Miyao N, et al: Japanese Society of Renal Cancer: The prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan in 1997. *Int J Urol* 8: 359-365, 2001
7. Filipas D, Fichtner J, Spix C, et al: Nephron-sparing surgery of renal cell carcinoma with a normal opposite kidney: long-term outcome in 180 patients. *Urology* 56: 387-392. 2000
8. Veltri A, Calvo A, Tosetti I et al: Experiences in US-guided percutaneous radiofrequency ablation of 44 renal tumors in 31 patients: analysis of predictors for complications and technical success. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29: 811-8. 2006
9. Gervais DA, MacGovern FJ, Arellano RS et al: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 185: 64-71. 2005
10. Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS: Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 180: 1509-1513. 2003
11. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Parikh PM, et al: Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: technique and outcomes of 38

treatment sessions in 32 consecutive patients. AJR Am J Roentgenol 180: 1503-1508. 2003

12. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE, et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. AJR Am J Roentgenol 183: 201-207. 2004
13. Su LM, Jaarrett TW, Chan DY, et al: Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients: preliminary results. Urology 61: 26-33, 2003

「腎腫瘍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」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（腎腫瘍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）について説明したものです。

病名および病状

あなたの腎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。

本試験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。

腎腫瘍に対する治療の現状

腎腫瘍に対する治療法としては、

- 1) 開腹下に腫瘍を切除する方法、
- 2) 胸腔鏡あるいは後腹膜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) 免疫療法があります。

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、腎機能や全身状態が必要です。3) , 4) の方法は有効性が低く、あくまで補助的治療であり、腎腫瘍に対して根治的な治療効果はほとんどありません。

資料 2

あなたの場合は、_____という理由で、ラジオ波治療もひとつの選択肢となると考えます。

本試験の必要性と目的

そこで、新しい治療法としてCTガイド下で腎の病変に針を刺して、ラジオ波により発生する熱で病変を凝固壊死する治療が開発されました。このラジオ波での治療はもともと肝臓の病変に対して開発されたもので、肝臓では高い局所制御率が得られ、今では日常的に大学病院や市中病院で肝臓のラジオ波での治療が行われています。一方腎のラジオ波治療は本邦ではこれまでに数十例に施行され、患者さんの苦痛が少なく、また良好な結果が報告されていますが、残念ながら厳密な臨床試験が行われていないためその安全性と有効性についての科学的な評価が不十分な状況です。このため、この新しい治療法をあなたと同様な患者さんに対する標準的な治療法として確立・普及するためには、厳密な臨床試験の方法に則ってこの治療を行い、その安全性と有効性を科学的に評価することが必要となります。本試験は、このような新しい治療法を確立してゆく過程として行われるものであり、この腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法（ラジオ波凝固療法）の安全性と有効性を評価することを目的としています。

腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I / II 相臨床試験の内容

(治療方法)

病変部に針を刺し、通電を行い針先から発生する熱で病変部を凝固壊死させる治療法です。はじめに電極板を足か背中に貼り、病変部を含めたCTを撮像します。病変の位置を確認したら、針を差し入れる部位を決定し、その皮膚面に印をつけて、周囲を含めて十分に消毒します。痛み止めの麻酔を行ってから、CTを見ながら病変部に針を進め、目的の部位に到達したら、通電を行います。低い出力より開始して徐々に出力を上げていきます。高出力の時は痛みや熱感があることがあります。1回の通電は数分から15分程度です。病変の大きさにもよりますが、通常複数回の穿刺と通電を要します。通電終了後にもCTを撮り、治療の完了や合併症の有無を確認して終了します。術中の痛みに対しては麻薬の注射や必要に応じて硬膜外麻酔などを追加して十分に対処します。

本試験のデザイン

はじめ3人の患者さんにこの治療を行います。この3人の患者さんに副作用など大きな問題がなければ、また3人の患者さんに行います。このような方法で3段階、合計9人の患者さんに治療が行われた段階で大きな問題のないことが確認されれば、以後は24人の患者さんに治療を行い、その結果からこの治療法の安全性と有効性を検討します。万一、途中で安全性について大きな問題のあることが判明した場合には、その時点で新

資料 2

たな患者さんへの治療を停止し、試験を継続するか中止するかを再度協議します。大きな問題がない場合は合計20ヶ月間で33人の患者さんの参加をお願いして試験を行っていきます。

プロトコール治療により期待できる効果

これまでに本治療が行われた数十例の患者さんにおいては、病変部の治療効果は良好で患者さんの苦痛や身体の負担が少なく、重篤な合併症は見られませんでした。本試験は腎腫瘍の既存の治療法よりも優れた治療法の確立を目指して行われるものであり、患者さんの身体の負担が少なく腎腫瘍を治療することを期待しています。

予想される有害事象（副作用・合併症）

腎腫瘍の対するラジオ波凝固療法を行った数十例の検討では以下の有害事象が起こることが予想されます。

副作用

- ① 発熱：約1/4の患者さんで37.5℃以上の軽度の発熱が見られます。通常は数日で軽快します。もし熱が続くようなら必要に応じて解熱剤、抗生物質の投与などを行っていきます。
- ② 疼痛：1割の患者さんで痛みがあります。程度は様々ですが、必要に応じて痛み止めを使います。我慢する必要はありませんので、申し出てください。
- ③ 血尿：術後一過性に尿が赤くなることがあります。通常数日でおさまります。

合併症

- ① 出血：通常ごくわずかで、出血しても自然に止血します。時に腫瘍に近い動脈を穿刺した場合などに多量の出血を来す可能性があり、その場合動脈塞栓術や輸血が必要になることがあります。
- ② 感染：腫瘍が壊死したあとに膿瘍を形成したり、腎盂腎炎などの感染がまれに起こります。
- ③ 周囲臓器の損傷：腎はいろいろな臓器と接しています。特に問題となるのは消化管のなかでも大腸で、治療による熱が大腸の壁にも及んで、大腸壁に穴が空いてしまう可能性があります。
- ④ 腫瘍の播種：この治療はラジオ波の電極針を腫瘍に刺して行いますが、終了後は抜かなければなりません。抜く際に、針に付着していた腫瘍細胞が正常な部分に付着して、後に大きくなっていくことがあります。正確な頻度はわかっていませんが、それほど高い確率ではないと考えられています。慎重な経過観察にて適切に対応していきます。
- ⑤ 熱傷：治療中は対極板というシールを大腿に貼りますが、電気が流れるため発熱します。稀にシール部位や穿刺部位にやけどが生じることがあります。熱感を感じた