

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みたし、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相当と判断した症例。
- *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℃、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)

7) (治療前のVAS値と治療後4週目のVAS値との比較による)有効性評価(4週目)

*それぞれ、1週目(±1日)、4週目(±1週)、3ヶ月目(±2週)の範囲内であれば許容される。

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(プロトコール治療施行からの週数。端数は切り捨て。)
- 2) 治療部位のVAS値・鎮痛剤使用量が臨床的に明らかに悪化するまでの期間(プロトコール治療施行からの週数。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-0704 (OORFA-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	前日	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)
検査日のずれの許容		0	0	0		±7	±14
登録	○						
患者背景	○						
臨床検査	末梢血液一般	○			○		
	血液生化学	○			○		
	血液凝固	○					
VAS Score	○			○	○	○	○
P.S.	○			○			
心電図	○						
画像検査	病変部X-P	○ (4週以内)			○		
	病変部単純CT	○ (4週以内)			○		
有害事象							
併用療法/支持療法(疼痛 に対する鎮痛処置)							増量の有無
有効性評価(VASによる)						○	

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 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。「7. 2. 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。

8. 2. 予期される有害反応

- 1) 対極板熱傷や器具の破損による穿刺部の皮膚熱傷および局所の熱傷
- 2) 生検針破損
- 3) 穿刺に伴う皮下血腫、出血
- 4) 穿刺針の筋肉貫通による運動障害
- 5) 穿刺による迷走神経反射
- 6) 凝固に伴う神経損傷による神経障害(運動性、感覚性)
- 7) 凝固に伴う皮膚・皮下組織の熱傷、潰瘍、壊死
- 8) 凝固に伴う血栓、空気塞栓、脂肪塞栓
- 9) 疼痛の増悪に伴う日常生活への支障、または活動不能
- 10) 感染、あるいは周囲組織の穿孔などに伴う膿瘍形成
- 11) 関節炎、筋炎
- 12) 骨髓炎、骨壊死
- 13) 骨折
- 14) 手技による動脈/静脈損傷
- 15) 末梢動脈虚血
- 16) 静脈炎
- 17) 血栓症/塞栓症
- 18) 発熱
- 19) 白血球、CRP上昇
- 20) 疼痛
- 21) 熱感
- 22) 不整脈
- 23) 血圧上昇あるいは低下
- 24) 咳
- 25) 吃逆
- 26) 気胸
- 27) 嘔吐
- 28) 投薬あるいは麻酔薬によるアレルギー反応
- 29) 全身麻酔、脊椎麻酔、硬膜外麻酔の実施に伴う有害反応

9. 有効性評価項目と評価基準

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。

* 疼痛の評価としてはVAS (Visual Analogue Scale) Score を用いる。VAS scoreは患者自身に疼痛の程度を, 0; まったく痛くない, から, 10; 考え得るもっとも強い痛み, までの主観的に評価してもらう疼痛評価法である。

10. データ収集

本試験で用いる症例記録用紙 (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」: プロトコル治療施行後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」: プロトコル治療施行後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」: プロトコル治療施行後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症例登録番号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いない場合、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 ver.3.0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。
- 2) 予期されるCTCTAE ver.3.0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 ver.3.0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

安全性の評価については、「CTCAE ver.3.0 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 endpoints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」の総合効果が著効・有効のいずれか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」の総合効果が著効・有効のいずれか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。

13. 1. 登録予定症例数・登録期間・追跡期間

月間1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12ヶ月を要すと見込まれる。以後、予定症例数21例までの12例の登録に要す期間を12ヶ月と推測し、症例集積期間を24ヶ月、最終登録例の追跡観察期間を3ヶ月とし、総研究期間を27ヶ月と設定した。

13. 2. 最終解析

最終登録症例に対する観察期間終了後、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(未成年の場合には代諾者にも)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) 類骨骨腫に対する治療の現状
- 4) 本試験の必要性和目的
- 5) プロトコール治療(IVR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、患者および代諾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(または代諾者)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(代諾者)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(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. プロトコールの逸脱・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。

16. モニタリングと監査

16. 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。

16. 1. 1. モニタリングの項目

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

16. 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。

17. 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: 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

3) 研究事務局: 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)

4) 参加施設および施設代表者

茨城県立中央病院がんセンター(永井秀夫)
岩手医科大学放射線科(曾根美雪)

大阪大学医学部附属病院放射線科(大須賀慶悟)
大阪市立大学医学部附属病院放射線科(松岡利幸)
岡山大学医学部附属病院放射線科(金澤 右)
関西医科大学付属枚方病院放射線科(谷川 昇)
京都第一赤十字病院放射線科(森下博之)
群馬大学医学部附属病院(遠藤啓吾)
聖マリアンナ医科大学放射線医学教室(中島康雄)
栃木県立がんセンター画像診断部(山本孝信)
琉球大学医学部附属病院放射線科(村山貞之)

5) 倫理審査委員会ならびに効果・安全性評価委員会

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る。

[効果・安全性評価委員会]

有吉 寛(丸茂病院)
高安幸生(たかやすクリニック)
林 信成(加納外科病院)

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

18. 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。

19. 参考文献

1. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 167:759-768, 1996.
2. Miyazaki M, Aoki J, Endo K, et al: Percutaneous Radiofrequency Ablation for Osteoid Osteoma. *J Intervent Radiol* 21:271-275, 2006.
3. Assoun J, Richardi G, Railhac JJ, et al: Osteoid osteoma: MR imaging versus CT. *Radiology* 191: 217-223, 1994.
4. Picci P, Mirra JM. Osteoid osteoma. In: Mirra JM, et al editors. *Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, 226-248.
5. Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, et al: Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology* 183: 29-33, 1992.
6. Cantwell CP, Obyrne J, Eustace S : Current trends in treatment of osteoid osteoma with an emphasis on radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 14: 607-617, 2004.
7. Shinozaki T, Sato J, Watanabe H, et al: Osteoid osteoma treated with computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation: a case series. *J Orthop Surg* 13: 317-322, 2005.
8. Cantwell CP, O'byrne J, Eustace S: Radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol* 186 (Suppl): 244-248. 2006.
9. Venbrux AC, Montague BJ, Murphy KP, et al: Image-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation for Osteoid Osteomas. *J Vasc Interv Radiol* 14: 375-380, 2003.
10. 小山佳成, 中島崇仁, 宮崎将也, 他: インターベンショナル 焼灼・凝固. *治療学* 39: 1317-1322, 2005.
11. Vanderschueren GM, Taminiou AH, Obermann, et al: Osteoid osteoma: clinical results with thermocoagulation. *Radiology* 224: 82-86, 2002.
12. Lindner NJ, Ozaki T, Roedl R, et al: Percutaneous radiofrequency ablation in osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg* 83: 391-396, 2001.
13. de Berg JC, Pattynama PM, Obermann WR, et al: Percutaneous computed tomography guided thermocoagulation for osteoid osteomas. *Lancet* 346: 350-351, 1995.
14. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M, et al: Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy. *Radiology* 229: 171-175, 2003.
15. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MW, et al: Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 80: 815-821, 1998.

20. 付表 Appendix

- (付表1) 説明文書・同意書
- (付表2) ケースレポートフォーム一式
- (付表3) 毒性規準(CTCAE ver.3.0 日本語訳JCOG/JSCO版)
- (付表4) Performance status scale (ECOG)
- (付表5) ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)
- (別紙) VAS記録用紙

患者さんへ

厚生労働省がん研究助成金

「がん治療におけるIVRの技術向上と標準化に関する研究」班

厚生労働省 先進医療 「臨床的な使用確認試験」

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

これは臨床試験への参加についての説明文書です。
本臨床試験についてわかりやすく説明しますので、内容を十分理解された
うえで、参加するかどうか患者さんご自身の意思でお決め下さい。
また、ご不明な点などがございましたら遠慮なくご質問ください。

臨床研究責任医師： 遠藤啓吾(群馬大学医学部附属病院核医学科)
研究代表者： 遠藤啓吾(群馬大学医学部附属病院核医学科)
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)