

## 資料12

### 3. 研究スケジュールおよび研究内容

	術前	術中・術後	1週間以内	3カ月後	6カ月後	12カ月後
患者背景: 現病歴 既往歴	○					
問診(QOL 調査)	○		○	○	○	○
視触診	○	○		○	○	○
MMG	○			△	○	○
針生検(CNB or VAB or MMT)	○			○		○
超音波	○	○		○	○	○
MRI and/or CT	○			○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○
併用療法	○			○	○	○
整容性評価				○		○
中間評価				○		
総合評価						○

○: 必須条件 △: 必要に応じて実施

(資料 13)

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

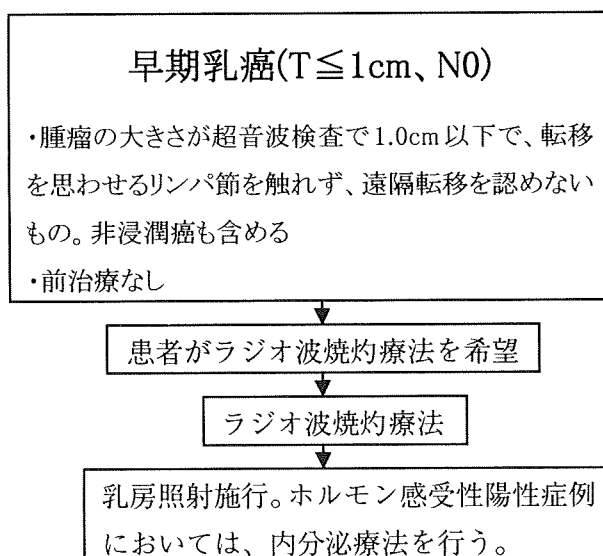
「早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および  
有効性の評価に関する多施設共同研究実施計画書」

研究代表者	木下 貴之 国立がんセンター中央病院 外科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 電話:03-3542-2511(内線 7270) FAX:03-3542-3815 E-mail:takinosh@ncc.go.jp
研究事務局	国立がんセンター中央病院 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 電話:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815 E-mail:takinosh@ncc.go.jp

2008年9月24日 計画書案第1版作成  
2008年12月1日 計画書案第2版作成  
2008年12月12日 計画書案第3版作成

## 0. 概要

### 0. 1. シェーマ



### 0. 2. 目的

乳腺領域におけるラジオ波焼灼療法の安全性を検証し、同療法の画像診断による効果判定および有効性の評価を研究する。

### 0. 3. 対象

早期乳癌病変を有し、非切除を希望する患者で、術後の化学療法、放射線療法、ホルモン療法に耐えること。また、脳梗塞、心筋梗塞等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えること。

### 0. 4. 治療

全身麻酔下で、体表面から乳房内病変に対して画像ガイド下にラジオ波電極針を穿刺し、病変にラジオ波による焼灼を行う。なお、腫瘍縁から1cmのマーヅンを目標とし、ニードルポジションを設定する。焼灼中の超音波画像にてマイクロバブルの範囲を確認し、十分な焼灼エリアを確保する。

### 0. 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:40例

登録期間:12カ月。追跡期間:登録終了後12カ月。総研究期間:24カ月

### 0. 6. 問い合わせ先

研究事務局:国立がんセンター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

電話:03-3542-2511

FAX:03-3542-3815

E-mail: takinosh@ncc.go.jp

目次	
0	概要.....2
0.1	シエーマ.....2
0.2	目的.....2
0.3	対象.....2
0.4	治療.....2
0.5	予定登録数と研究期間.....2
0.6	問い合わせ先.....2
1	序説.....6
1.1	背景.....6
1.2	課題選定理由.....6
1.3	研究目的.....6
1.4	評価項目.....7
1.4.1	主要評価項目.....7-8
1.4.2	副次的評価項目.....9
1.4.3	附随評価項目.....9
1.5	試験デザイン.....9
1.5.1	患者登録目標.....9
1.5.2	有効解析対象症例数.....9
1.5.3	患者登録方法.....10
1.6.1	評価判定方法.....10
1.6.2	効果安全性評価委員会.....10
1.6.3	病理診断評価研究責任者.....11
1.6.4	画像診断評価研究責任者.....11
1.6.5	整容性評価研究責任者.....11
1.7	研究スケジュール.....11
2	患者適用.....12
2.1	患者適応基準.....12
2.2	病変適応基準.....12
2.3	患者適応除外基準.....12
2.4	病変適応除外基準.....12
3	研究スケジュールおよび研究内容.....13
3.1	検査項目.....13
3.2	併用療法.....13
3.2.1	術前療法.....13
3.2.2	術後療法.....13
4	ラジオ焼灼方法.....14
5	効果判定基準.....15
5.1	有害事象発生頻度による安全性の評価.....15
5.1.2	ラジオ波焼灼療法との関連性.....15

5.1.3	有害事象のグレード分類	15
5.2	超音波検査評価	15
5.3	MRI and/or CT評価	16
5.4	MMG 評価	16
5.5	病理学的評価	16
5.6	整容性評価	16
6	有害事象の報告	17
6.1	報告義務のある有害事象	17
6.1.1	急送報告義務のある有害事象	17
6.1.2	通常報告義務のある有害事象	17
6.2	施設研究責任者の報告義務と報告手順	17
6.2.1	急送報告	17
6.2.2	通常報告	18
6.3	研究代表者および研究事務局の責務	18
6.3.1	登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断	18
6.3.2	効果安全性評価委員会への報告	18
6.3.3	定期モニタリングにおける有害事象の検討	18
6.3.4	効果安全性評価委員会での検討	18
7	倫理的事項	19
7.1	患者の保護	19
7.2	インフォームドコンセント	19
7.2.1	患者への説明	19
7.2.2	患者との同意	20
7.3	プライバシーの保護と患者識別	20
7.4	プロトコルの遵守	20
7.5	施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認	20
7.5.1	試験参加開始時の承認	20
7.5.2	IRB 承認の年次更新	20
7.6	プロトコルの内容変更について	21
7.6.1	プロトコルの内容変更の区分	21
7.6.2	プロトコル改正および改訂時の施設 IRB 承認	21
8	研究組織	22
8.1	研究代表者	22
8.2	研究事務局	22
8.3	効果安全性評価委員会	22
8.4	病理診断評価研究責任者	22
8.5	画像診断評価研究責任者	22
8.6	整容性評価研究責任者	22
8.7	参加施設	23
8.8	データセンター	23

9	研究結果の発表	24
10	参考文献	25-26
(付表)	ヘルシンキ宣言	27-30

## 1 序説

### 1.1 背景

近年、本邦においても乳癌の罹患率、死亡率は急激な増加傾向にあり、厚生労働省及び国立がんセンターがん対策情報センターによると、年間約4万人が罹患し約1万人が死亡との報告である。<sup>2)3)</sup>一方、厚生労働省の「がん対策推進基本計画」により乳癌の検診率も上昇し、マンモグラフィー(MMG)や超音波に代表される画像診断により、早期発見率が上昇し、早期治療の機会も増加している。<sup>4)</sup>

低侵襲治療においては、医療機器の進歩とともに、各領域にてインターベンション治療の適応が拡大している。特に、消化器領域での内視鏡治療や、循環器領域での経皮的カテーテル治療など、第一選択となっている手技も多い。悪性腫瘍に対する治療において注目を集めているのは、ラジオ波焼灼療法である。

ラジオ波焼灼療法とは、細径の電極針を目的部位に穿刺し、ラジオ周波数帯の高周波電流を通電することによってジュール熱を発生し、組織を焼灼させる治療方法である。<sup>5)</sup>経皮的アプローチが可能であり、治療時間も比較的短いことが特徴となっている。米国では、肝臓癌、腎臓癌、骨腫瘍、肺癌において保険収載されており、現在は、乳癌<sup>6)</sup>に対して取り組んでいる状況である。本邦においては2004年4月に肝悪性腫瘍に対して保険収載され、年間約2万例が施術されている。<sup>7)</sup>また、肺癌、腎臓癌、骨腫瘍においても高度先進医療として、取り組まれているのが現状である。<sup>8)9)10)</sup>

### 1.2 課題選定理由

欧米では、Burakら<sup>11)</sup>、Hayashiら<sup>12)</sup>、Izzoら<sup>13)</sup>、Fornageら<sup>14)</sup>がラジオ波焼灼療法後の焼灼部位を摘出し、ラジオ波が乳癌に及ぼす効果を報告した。その後、Jeffreyら<sup>15)</sup>、Elliottら<sup>16)</sup>は、ラジオ波焼灼療法が新たな治療法として確立される可能性を示唆している<sup>17)</sup>。

本邦でも数施設において、早期乳癌に対してラジオ波焼灼療法への試みが行われている。非切除であり、低侵襲であることから、患者側からの期待は大きい。しかしながら、世界的に見ても乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性、有効性を対象とした多施設共同研究は行われていない。現在報告されているのは、単施設におけるパイロットスタディであり、施設毎に適応や手技、術後評価は異なっている。<sup>17)18)19)</sup>

ラジオ波焼灼は一般的に、対象臓器の組織構成や、周辺環境に影響される。乳腺では、肝臓より抵抗値が高く、皮膚熱傷、胸壁熱傷等、消化器領域とは異なる合併症も予想される。治療に先立ち重要なのは、腫瘍の存在範囲を明確にする画像評価と、腫瘍を確実に焼灼する技術であると考えられる。低侵襲治療としてラジオ波焼灼療法を希望する乳癌患者のためにも、早急に安全性、有効性の検証を行い、適応を明確にすることが必要と考えられる。

### 1.3 研究目的

乳腺領域における、ラジオ波焼灼療法の安全性、および画像診断による効果判定の検証を行い、手技ならびに術後評価の標準化を確立することを目的とする。

#### 1.4 評価項目

研究症例報告書(別添 1)に基づいて、以下の調査項目を評価する。

##### 1.4.1 主要評価項目

術中及び術後 12 カ月間におけるラジオ波焼灼療法の有害事象の有無を確認し、手技の安全性を検証する。  
有害事象については次頁の表 (CTCAE ver.1.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添 2)より抜粋)を定義とする。



主要評価項目(表)	Grade				
	1	2	3	4	5
死亡	-	-	-	-	死亡
緊急手術	損傷臓器または構造の修復を要するが切除を要さない	損傷臓器または構造の部分切除を要する	損傷臓器または構造の完全切除または再建術を要する	生命を脅かす; 活動不能または動作不能	-
皮膚熱傷	軽微な症状: 治療を要さない	内科的治療; 最小限の壊死組織除去を要する	中-広範囲の壊死組織除去または形成術を要する	生命を脅かす	死亡
大胸筋の熱損傷	軽い疼痛があるが、機能障害はない	疼痛により機能障害があるが、日常生活には支障がない	疼痛により日常生活に支障がある	活動不能または動作不能	死亡
止血困難な出血	-	-	非自己由来 pRBC4.5 単位以上の輸血を必要とする; 手術後に IVR による処置、内視鏡的処置または外科的処置を要する	生命を脅かす	死亡
病変部の血腫形成	わずかな症状がある; 侵襲的治療を要さない	最小限の侵襲的瀉出または吸引を要する	輸血、IVR による処置、または外科的処置を要する	生命を脅かす; 大がかりな (major) 緊急処置を要する	死亡
腫瘍播種	-	-	生命を脅かさない皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌	固形腫瘍、白血病、リンパ腫	死亡
局所の感染(※)	-	-	あり	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死)	死亡
制御不能の術後疼痛	機能障害のない軽度の疼痛	中等度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	高度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり	活動不能または動作不能	-
嘔吐	24 時間に1エピソードの嘔吐	24 時間に 2-5 エピソードの嘔吐; <24 時間の静脈内輸液を要する	24 時間以内に $\geq 6$ エピソードの嘔吐; $\geq 24$ 時間の静脈内輸液または TPN を要する	生命を脅かす	死亡
乳頭または乳輪の変型	限局的な乳輪の非対称性、ただし乳頭および乳輪の突起には変化なし	乳頭-乳輪部分の非対称性、ただし乳頭がわずかに偏位	乳頭の顕著な偏位	-	-
乳房体積および形成不全	わずかな非対称性; わずかな形成不全	乳房体積の $\leq 1/3$ 相当の非対称性; 中等度の形成不全	乳房体積の $> 1/3$ 相当の非対称性; 高度の形成不全	-	-

※38 度以上の発熱が、解熱剤等を用いても 3 日間を越える場合を指す

#### 1.4.2 副次的評価項目

- ・ 12 カ月後までのラジオ波焼灼療法の画像診断および病理解析による効果判定を行い、乳腺組織における焼灼の効果、組織変化を確認し、有効性を検証する。

画像診断については、超音波、MRI and/or CT、および MMG によるものを必須とする。なお、MMG は、主には新たな石灰化病変の出現をモニタリングするために施行する。評価方法については、術前、術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月時の画像に基づき、焼灼範囲の最大径を測定し、腫瘍が完全に覆われ焼灼されていることとする。焼灼部位の経過時変化および viability のデータを集積、モニタリングをする。

病理診断については、針生検による組織採取を必須とする。術前、術後 3 カ月、術後 12 カ月に針生検を行い、細胞変性、viability を確認する。染色方法については、HE 染色、NADH 染色または ssDNA 染色にて、判定するものとする。なお、肝臓領域でのラジオ波焼灼において、細胞変性は術後徐々に起こるものの、細胞壊死に至るまでには、9 カ月程の経過を要することが報告されている。<sup>20)</sup>

#### 1.4.3 附随評価項目

- ・ 12 カ月後までのラジオ波焼灼療法における乳房の整容性をモニタリングする。

術後 3 カ月、術後 12 カ月に、日本乳癌学会班研究「乳房温存療法の切除範囲評価と整容性評価の研究」で開発されたポイント表(別添 1)でポイント計算し、Poor、Average、Good、Excellent の 4 段階で評価する。<sup>21)</sup>

### 1.5 研究デザイン

非無作為抽出、非連続登録前向き多施設共同研究とする。

評価判定の公平性、統一性をもたせるために、データセンターを設けることとする。

#### 1.5.1 患者登録目標

- ・ 早期乳癌患者を対象に 40 症例を目標とする。

#### 1.5.2 有効解析対象症例数

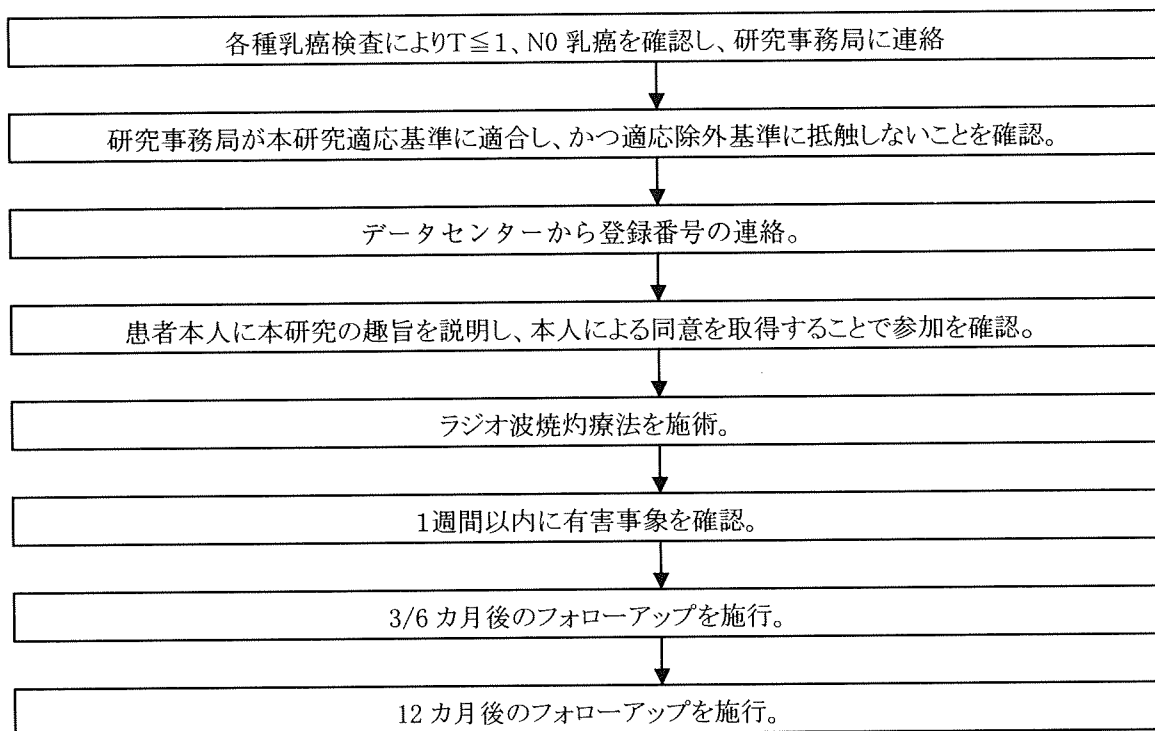
ラジオ波焼灼療法群: 40 症例

有害事象ならびに有効率を評価する際に、必要な症例数を概算すると、一標本の二項検定(帰無仮説  $H_0: P = \pi_0$ 、対立仮説  $H_1: P = \pi$  とした場合)から、有害事象については  $\pi_0 = 0.06$ 、 $\pi = 0.30$  (合併症の予測値を 6% とし、30% 以上なら試験中止) とした場合、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$  で  $n = 30$ 。有効率は、 $\pi_0 = 0.50$ 、 $\pi = 0.80$  とすると、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$  にて、 $n = 19$  となる。

よって、本研究では、 $n$  数がより大きい、有害事象の評価に必要な 30 例を、有効解析対象症例数とする。これに、20% のプロトコル逸脱等を見込んで、予定登録症例数は 40 例とした。

### 1.5.3 患者登録方法

本研究適応と思われる患者は研究事務局に連絡される。研究事務局にて画像データの評価を行い、適応を確認する。本研究適応と決定した場合、データセンターに連絡、登録番号を与えられ研究に入ることとする。なお、データセンターに集積するデータは、個人識別可能な情報を除いたデータとする。



### 1.6.1 評価判定方法

・「1.4.1 主要評価項目」については、効果安全性評価委員会を設置し、同委員会にて評価判定を行う。

効果安全性委員会は、研究事務局へ有害事象の報告があった場合、可及的速やかに試験継続の可否および必要な実施計画書の変更を検討し、研究代表者に勧告する。また、研究代表者は、重篤な有害事象が発現した場合は、厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者へ報告をする。

・「1.4.2 副次的評価項目」および「1.4.3 附随評価項目」については、各施設にて評価判定を行う。なお、画像診断および病理診断、整容性評価のコンセンサスを得るため、それぞれの領域における評価研究責任者を置くこととする。

### 1.6.2 効果・安全性委員会

効果安全性委員会の委員は次のとおりとする。

国立がんセンター中央病院 放射線診断部	荒井 保明
国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部	藤原 康弘
国立がんセンター がん情報センター	長谷部 孝裕
国立がんセンター中央病院 放射線治療部	加賀美 芳和

1.6.3 病理診断評価研究責任者

病理診断評価研究責任者は次のものとする。

国立がんセンター中央病院 臨床検査部 津田 均

1.6.4 画像診断評価研究責任者

画像診断評価研究責任者は次のものとする。

千葉県がんセンター 乳腺外科 山本 尚人

1.6.5 整容性評価研究責任者

整容性評価研究責任者は次のものとする。

群馬県立がんセンター 乳腺科 藤澤 知巳

1.7. 研究スケジュール

2008年度の開始を予定。1年間の患者登録期間を予定し、12カ月のフォローアップ期間を含めて2年間を予定する。

	2009年												2010年												2011年			
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月
プロトコル完成	→																											
患者登録	←	→																										
3ヶ月フォローアップ				←	→																							
12ヶ月フォローアップ													←	→														
中間評価																		←	→									
総合評価																										←	→	

## 2 適応基準

早期乳癌病変を有し、非切除を希望する患者の局所制御を治療目的とする。  
術後の治療は、標準的治療を認める。

### 2.1 患者適応基準

- ・ 正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の施行に耐えうること。
- ・ 脳梗塞、心筋梗塞等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。
- ・ 患者本人から文書にて同意を得られていること。

### 2.2 病変適応基準

- ・ 腫瘍の大きさが、術前の超音波検査において長径1cm以下の限局性病変であること。
- ・ 腫瘍の数が1カ所のみであること。
- ・ 触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いがないこと。

### 2.3 患者適応除外基準

- ・ 他臓器の悪性腫瘍を有している、もしくは疑われる症例。
- ・ 妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。
- ・ 心臓ペースメーカーまたは植込み型除細動器を留置している症例。
- ・ 局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。
- ・ 重篤な心疾患、脳疾患を有している症例。
- ・ 人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、ラジオ波焼灼療法が有効でない症例。
- ・ 抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される症例。
- ・ 担当医が本研究の対象として不相当と判断した症例。

### 2.4 病変適応除外基準

- ・ 腫瘍縁が明瞭に描出できない症例。
- ・ 多発病変を有する症例。
- ・ 浸潤性小葉癌
- ・ 広範囲の乳管内病変を有する症例
- ・ マンモグラフィー(MMG)で広範な石灰化を認める症例。
- ・ 他臓器転移を認める症例。

### 3. 研究スケジュールおよび研究内容

	術前	術中・術後	1週間以内	3カ月後	6カ月後	12カ月後
患者背景:現病歴 既往歴	○					
問診(QOL 調査)	○		○	○	○	○
視触診	○	○		○	○	○
MMG	○			△	○	○
針生検(CNB or VAB or MMT)	○			○		○
超音波	○	○		○	○	○
MRI and/or CT	○			○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○
併用療法	○			○	○	○
整容性評価				○		○
中間評価				○		
総合評価						○

○:必須条件 △:必要に応じて実施

#### 3.1 検査項目

- 問診、視触診 腫瘍の位置、形態を記載する。また、参考までに QOL 記入票(別添 3)を用いた調査を行うこととする。
- MMG 腫瘍のカテゴリ分類を付記し、画像を添付する。
- 針生検 (CNB or VAB or MMT) CNB、VAB、または MMT を用いる。HE染色、NADH染色およびssDNA染色を行う。各施設にて病理解析を行い、細胞変性を確認する。採取部位と画像を添付する。
- 超音波 B モードでの検査を基本とする。腫瘍最大断面およびその直交断面を静止画として取りこみ、腫瘍径、形態を記載する。動画としても記録を行い、静止画とあわせて添付する。術中においては、焼灼直前のニードルポジション、ロールオフ時のマイクロバブル像を焼灼評価として記録することとする。
- MRI and/or CT いずれも Dynamic Study とする。病変部近位部を含めた部位をスライス厚 5mm 以下にて撮影することを条件とする。腫瘍の位置、形態を記載し、画像を添付する。

#### 3.2 併用療法

##### 3.2.1 術前療法

いかなる術前療法も認められない。

##### 3.2.2 術後療法

術後 1 カ月をメドに、全例全乳房に対して放射線照射を行うこととする。また必要に応じてブースト照射を行うことは許容される。ホルモン感受性陽性症例においては、術後内分泌療法を行うこととする。また、リスクに応じて、術後薬物療法を外科手術後と同様に計画する。

#### 4. ラジオ波焼灼療法

ラジオ波焼灼療法を、「体表面から乳房内病変に対して画像ガイド下にラジオ波電極針を穿刺し、病変にラジオ波による焼灼を行う手技」と定義する。乳腺領域へのラジオ波焼灼療法として、本研究に下記の条件を設けることとする。

麻酔： 全身麻酔を必須とし、手術室にて行うこととする。

使用器材： 国内にて薬事承認されている医療機器を使用する。焼灼効果の検証を統一する為に単針構造のバリーラボ社製クールチップ RF シングルニードルを選択することが望ましいと考えられる。

焼灼時間： タイマー設定は 30 分に設定するが、特に制限は持たせない。

穿刺方法： 可及的に腫瘍の最大断面に対し平行となるよう、また腫瘍の中心を通るように穿刺する。穿刺部位はこだわらない。

出力方法： 5W から出力を開始し、1 分経過時に 10W に設定、それ以降は 1 分毎に 10W ずつ出力を上げていく。出力の上限値は設けず、出力に限界がある場合は、その出力にて焼灼を継続する。

焼灼範囲： 腫瘍縁から 1cm のマージンを目標とし、ニードルポジションを設定する。焼灼中の超音波画像にてマイクロバブルの範囲を確認し、十分な焼灼エリアを確保する。

熱傷予防： 皮膚熱傷、胸壁熱傷を予防するために、適宜 5%ブドウ糖液の注入を行なう。また、通電中は氷嚢にて皮膚冷却を行い、必要に応じて術後も冷却を継続する。

焼灼判定： 焼灼度合いが増してくると、電気抵抗値が上昇してくる。一定値以上、抵抗値が上昇すると出力を中断する。この現象をロールオフと称する。1 回目のロールオフ後にポンプを停止し、ニードルの焼灼温度を測定する。焼灼温度が 70 度以下の場合は、焼灼不良と同じ場所にて焼灼を追加する。<sup>12)22)23)</sup>

記録項目： セッションごとに、ニードルポジション・焼灼時間・焼灼温度・最大出力・破裂音等の有無を記載する。また、本研究中はバリーラボ社製 Real Time Graphics によるデータ管理を推奨する。

追記： センチネルリンパ節生検は原則的に、ラジオ波焼灼前に行なうこととする。

## 5. 効果判定基準

### 5.1 有害事象発生頻度による安全性の評価

有害事象の規準は、CTCAE ver.1.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添 2)を用いる。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、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。

安全性の評価については、95%信頼区間における有害事象の発生頻度を、本ラジオ波焼灼療法が施術された全症例を分母として算出。有害事象発生頻度が、悪性肝臓に対するラジオ波熱焼灼療法の有害事象の発生率 6%<sup>24)25)</sup>と比較し、同率もしくは下回れば安全と評価する。

#### 5.1.1 ラジオ波焼灼療法との関連性

有害事象とラジオ波焼灼療法との関連性の評価は、次の 5 項目で行う。

- ・ 関連性無し
- ・ 関連性が無いと思われる
- ・ 関連性を否定・肯定できない (不明・判定不能)
- ・ 関連性があると思われる
- ・ 関連性あり

#### 5.1.2 有害事象のグレード分類

有害事象の程度評価は、CTCAE ver.1.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添 2)を用いる。

- ・ Grade1 軽度
- ・ Grade2 中等度
- ・ Grade3 高度
- ・ Grade4 生命を脅かすまたは活動不能とするもの
- ・ Grade5 死亡

### 5.2 超音波検査評価

術前、術中、術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、以下の検討を行う。

- ・ 腫瘍本体及び腫瘍縁が完全に覆われ十分な焼灼エリアを確保できている場合、焼灼完全とする。
- ・ 腫瘍本体及び腫瘍縁に不十分な焼灼が認められる、もしくは不完全な焼灼が疑われる場合、焼灼不完全とする。
- ・ 術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、焼灼エリアの時間的変化の検討を行なう。



### 5.3 MRI and/or CT 評価

術前、術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、以下の検討を行う。

- ・ 腫瘍本体および腫瘍縁が完全に覆われ十分な焼灼エリアを確保できている場合、焼灼完全とする。
- ・ 腫瘍本体および腫瘍縁に不十分な焼灼が認められる、もしくは不完全な焼灼が疑われる場合、焼灼不完全とする。
- ・ 術後 3 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、焼灼エリアの時間的変化の検討を行なう。
- ・ 焼灼エリアについては、画像を必ず添付することとする。

画像評価上にて腫瘍の残存が疑われる場合は、組織評価および病理解析を行うこととする。腫瘍に viability が認められた場合には、基本的に乳房部分切除以上の手術を行うこととする。

### 5.4 MMG 評価

術前、術後 6 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、以下の検討を行う。なお、術後 3 カ月については可能であれば検証を行う。

- ・ 腫瘍本体および腫瘍縁が完全に覆われ十分な焼灼エリアを確保できている場合、焼灼完全とする。
- ・ 腫瘍本体および腫瘍縁に不十分な焼灼が認められる、もしくは不完全な焼灼が疑われる場合、焼灼不完全とする。
- ・ 術後 3 カ月、術後 12 カ月の画像を検証し、焼灼エリアの時間的変化の検討を行なう。
- ・ 焼灼エリアについては、画像を必ず添付することとする。
- ・ 新たな石灰化病変の出現をモニタリングする。

### 5.5 病理学的評価

術後 3 カ月、術後 12 カ月の CNB、VAB または MMT にて、HE 染色、NADH 染色または ssDNA 染色による病理解析を行ない、細胞変性の状態を検証する。

### 5.6 整容性評価

術後 3 カ月、術後 12 カ月に、日本乳癌学会班研究「乳房温存療法の切除範囲評価と整容性評価の研究」で開発されたポイント表(別添 1)でポイント計算し、Poor、Average、Good、Excellent の 4 段階で評価する。<sup>21)</sup>

### 5.7 外科的手術療法の追加の義務

術後 3 カ月、術後 12 カ月の CNB、VAB または MMT にて、HE 染色、NADH 染色または ssDNA 染色による病理解析を行ない、viable ながん細胞が確認された場合、あるいは臨床的に腫瘍の増大、画像診断にてがんの再燃が疑われるときには、可及的に外科的手術を追加し この結果を事務局に報告することとする。これら経過観察中の検査は、臨床的判断にて適宜追加することを主治医が判断する。

## 6. 有害事象の報告

### 6.1 報告義務のある有害事象

#### 6.1.1 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急送報告の対象となる。

##### ①プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から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。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療がすでに開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる（「30日」とは最終プロトコール治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す）。

##### ②予期されないGrade4の非血液毒性（NCI-CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象）

「1.4.1 主要評価項目」に記載されていないものが該当する。

#### 6.1.2 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急送報告の対象となる。

##### ①最終プロトコール治療日から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Grade4の非血液毒性（CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象）

「1.4.1 主要評価項目」に記載されているGrade4の非血液毒性のものが該当する。なお、有害反応ではなく疾患の合併症としてGrade4相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさな」と判断できる場合は、通常報告の対象とならない。

##### ③予期されないGrade2、Grade3の有害事象

「1.4.1 主要評価項目」と添付文書のいずれにも記載されていないGrade2～3相当の有害事象。

##### ④その他重大な医学的事象

「6.1.1 急送報告義務のある有害事象」および6.1.2①～③のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

### 6.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

#### 6.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

①1次報告:施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「急送1次報告書」(別添4)に所定事項を記入し、研究事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

②2次報告:さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」(別添5)に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4自由書式)を別紙として作成し、両者を、有害事象発生を知ってから7日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

③3次報告:施設研究責任者は「有害事象報告書」(別添5)に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局または研究代表者へ郵送またはFAX送付する。

## 6.2.2 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」(別添 5)に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから、15 日以内に研究事務局または研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

## 6.3 研究代表者および研究事務局の責務

### 6.3.1 登録停止と施設への緊急性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急時に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

### 6.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「6.1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「急送1次報告書」(別添 4)および「有害事象報告書」(別添 5)に、研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行および中止の判断を含む)等を含める。また、6.1.1①の 30 日以内の死亡、6.1.2①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および 6.1.2②予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「有害事象報告書」(別添 5)の「Ⅱ.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

### 6.3.3 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者または研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

### 6.3.4 効果安全性委員会での検討

効果安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者に文書で勧告する。

## 7 倫理的事項

### 7.1 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。

### 7.2 インフォームドコンセント

#### 7.2.1 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 の承認が得られた説明文書(別添 6)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、病期、推測される予後に関する説明

2) 本試験が厚生労働省・高度医療評価制度に認定されている臨床試験である。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違いについて、詳しく説明する。

3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)

4) プロトコール治療の内容

使用機器名、治療法、治療時間、プロトコール治療全体の期間などを説明する。

5) 病理診断や研究用の検体採取について

6) プロトコール治療により期待される効果 (侵襲が低い、整容性が高いなど)

7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法について説明する。

8) 費用負担と補償

適用外治療にかかる費用を説明する。また、健康被害が生じた場合の補償などは、一般診療と同様であることを説明する。

9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益を説明する。

10) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないことを説明する。

11) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われることを説明する。

12) データの二次利用

倫理審査委員会および IRB が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する (メタアナリシスなど) 可能性があることを説明する。

13) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者 (または研究事務局) の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。