

23-A-27 有効な IVR 手技の開発と標準化のための多施設共同研究

独立行政法人国立がん研究センター・中央病院 放射線診断科 荒井 保明

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

画像誘導下に経皮的手技により低侵襲に治療を行うインターベンショナル・ラジオロジー(IVR)のエビエンスを提示するとともに、がん治療における IVR の位置づけを明らかにすることを目的に、JIVROSG(Japan Intervental Radiology in Oncology Study Group : 日本腫瘍 IVR グループ)を統括し多施設共同臨床試験を行った。本年度は、これまでに終了した「経頸静脈経肝的腹水-静脈シャント術についての第 I/II 相試験(JIVROSG-0201)」、「悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第 II 相試験(JIVROSG-0206)」、「難治性悪性腹水に対するデンバーシャント術についての多施設共同研究(JIVROSG-0809)」、「切除不能肝内胆管がんに対する Gemcitabine 肝動注についての第 I/II 相試験(JIVROSG-0301)」の 4 試験の結果を論文公表するとともに、進行中の 8 試験「悪性骨盤内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 相試験(JIVROSG-0204)」、「肝転移を伴った進行再発大腸癌症例を対象とした肝動注療法の有用性を評価するランダム化第 III 相試験(JIVROSG-0606)」、「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 相試験(JIVROSG-0702)」、「難治性腹水に対するシャント術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0803)」、「有痛性椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804)」、「上部消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805)」、「下部消化管閉塞に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0806)」、「大静脈症候群塞に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807)」を継続して行った。また、新たな 7 試験「骨粗鬆症に対する椎体形成術についての第 II 相試験(JIVROSG-0801)」、「上顎洞癌に対する放射線併用シスプラチン動注化学療法第 II 相試験(JIVROSG-0808)」、「肝細胞癌に対するアンソラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤を用いた TACE についてのランダム化第 II 相比較試験 (国際共同試験) (JIVROSG-0901)」、「腹部・骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1101)」、「有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1102)」、「腹部、骨盤部腫瘍に対する経皮的 IRE 治療の第 I/II 相臨床試験(JIVROSG-1103)」、「四肢・骨軟部腫瘍に対する経皮的 Irreversible Electroporation (IRE)治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1104)」のプロトコール作成を行った。

研究経費

27,000 千円

研究班の組織

荒井保明

国立がん研究センター中央病院、副
院長・放射線診断科長

研究総括

松井 修	金沢大学大学院医学系研究科経血管 診療学、教授	経血管的治療IVR
中島康雄	聖マリアンナ医科大学放射線科、教 授	緩和IVRのQOL評価
佐竹光夫	国立がん研究センター東病院、放射 線診断科長	経血管的治療IVR
金澤 右	岡山大学大学院医歯薬学総合研科・ 放射線医学、教授	経皮的治療IVR
齋藤博哉	旭川厚生病院 放射線科、部長	緩和IVR
谷川 昇	関西医科大学医学部、放射線科学講 座、准教授	緩和IVR
小林 健	石川県立中央病院放射線科、部長	緩和 IVR
松枝 清	がん研有明病院・画像診断部、IVR 担当部長	経血管的治療IVR
竹内義人	国立がん研究センター中央病院放射 線診断科、医長	緩和IVR
曾根美雪	岩手医科大学放射線医学講座、講師	IVR臨床試験の質の評価
稲葉吉隆	愛知県がんセンター中央病院、放射 線診断・IVR部、部長	緩和IVR
新槇 剛	静岡県立静岡がんセンター、画像診 断科、医長	緩和 IVR

穴井 洋

奈良県立医科大学放射線医学教室、
講師

緩和IVR

大須賀慶悟

大阪大学大学院医学系研究科放射線
医学講座、助教

経血管的治療IVR

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

本研究は、がん治療に応用可能な IVR を多施設臨床試験により評価し、エビエンスを提示するとともに、がん治療における IVR の位置づけを明らかにすることを目的とする。

第1年次

(到達目標)

1. JIVROSG-0201、JIVROSG-0206、JIVROSG-0809、JIVROSG-0301 の論文公表。
2. JIVROSG-0204、JIVROSG-0702、JIVROSG-0606、JIVROSG-0803、JIVROSG-0804、JIVROSG-0805、JIVROSG-0806、JIVROSG-0807 の継続。
3. JIVROSG-0801、JIVROSG-0808、JIVROSG-0901、JIVROSG-1101、 JIVROSG-1102、JIVROSG-1103、JIVROSG-1104 のプロトコール作成。

(年次評価時点の実績要点)

1. JIVROSG-0201、JIVROSG-0206、JIVROSG-0809、JIVROSG-0301 の結果を論文投稿した。JIVROSG-0201、JIVROSG-0206 はともに臨床試験としての報告は世界初であった。JIVROSG-0809 は retrospective ながら、過去最大多数例についての報告であった。JIVROSG-0301 は、有効性については negative study であった。
2. JIVROSG-0204、JIVROSG-0702、JIVROSG-0606、JIVROSG-0803、JIVROSG-0804、JIVROSG-0805、JIVROSG-0806、JIVROSG-0807 を継続した。11 月 28 日までの、累積登録症例数/予定症例数は、19/33(JIVROSG-0204) 、 32/33(JIVROSG-0702) 、 13/150(JIVROSG-0606) 、 12/40(JIVROSG-0803) 、 1/40(JIVROSG-0804)、14/40(JIVROSG-0805)、1/32(JIVROSG-0806)、22/32(JIVROSG-0807)である。
3. JIVROSG-0801、JIVROSG-0808 はプロトコール作成が完了。JIVROSG-0901 はプロトコールの詳細を韓国、シンガポールと協議中。JIVROSG-1101 はプロトコール作成を完了。JIVROSG-1102、JIVROSG-1103、JIVROSG-1104 はコンセプトが承認され、プロトコール作成中である。

研究成果と考察

第1年次評価時点

- ① JIVROSG-0201、JIVROSG-0206、JIVROSG-0809、JIVROSG-0301 の論文公表。
「経頸静脈経肝的腹水-静脈シャント術についての第 I/II 相試験(JIVROSG-0201)」、「悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第 II 相試験(JIVROSG-0206)」、「難治性悪性腹水に対するデンバーシャント術についての多施設共同研究(JIVROSG-0809)」、「切除不能肝内胆管がんに対する Gemcitabine 肝動注についての第 I/II 相試験(JIVROSG-0301)」の4試験の結果を論文公表した。JIVROSG-0201 で評価されたシャント術は本邦で開発された新しい IVR 技術であり、また、JIVROSG-0206 で評価された大腸ステントについての臨床試験は皆無であり、ともに世界で初めての臨床試験報告であった。それぞれ、臨床的に許容される安全性と 67%、82%の臨床的有効

性が示された。また、JIVROSG-0809 は多施設共同の retrospective 研究であるが、133 例を集積しての報告は前例がなく、古典的な治療法であるデンプーシャント術に初めて科学的な評価結果を与えた。その概要は、技術的成功率 100%、臨床的有效率 82.7%、症状緩解期間中央値 26 日であったが、同時に、血液凝固能異常出現 27.8%、消化管出血 9.8%、敗血症 3.8%、急性心不全 3.0% という、この治療法の有害事象についても多くの情報を提供した。JIVROSG-0301 は、難治性疾患である切除不能肝内胆管がんに対する Gemcitabine 肝動注を評価したものであり、DLT が骨髄抑制、GEM の RD が 1000mg/m² であることが判明したが、腫瘍縮小効果は 7.8%(閾値有効率 20%)であり、negative study であった。

② JIVROSG-0204、JIVROSG-0702、JIVROSG-0606、JIVROSG-0803、JIVROSG-0804、JIVROSG-0805、JIVROSG-0806、JIVROSG-0807 の継続。

全試験とも有害事象による中断等なく症例登録が継続され、累積登録症例数/予定症例数は、11 月 28 日現在、19/33(JIVROSG-0204)、31/33(JIVROSG-0702)、13/150(JIVROSG-0606)、11/40(JIVROSG-0803)、1/40(JIVROSG-0804)、13/40(JIVROSG-0805)、1/32(JIVROSG-0806)、15/32(JIVROSG-0807)となっている。症例登録が遅延している試験については、JIVROSG 内での試験の必要性についての再認識、参加施設の再募集、手続きのシステム化、簡略化などについて協議し、工夫を行った。

③ JIVROSG-0801、JIVROSG-0808、JIVROSG-0901、JIVROSG-1101、JIVROSG-1102、JIVROSG-1103、JIVROSG-1104 のプロトコール作成。

JIVROSG-0801、JIVROSG-0808 については、JIVROSG 全体会議でプロトコールが承認され、試験開始のための準備作業に入っている。JIVROSG-0901 はプロトコール概要は定まっているものの韓国、シンガポールとの国際共同試験であるため、関係国との協議に時間を要しており、プロトコールの確定に至っていない。JIVROSG-1101、JIVROSG-1102、JIVROSG-1103、JIVROSG-1104 はコンセプトが JIVROSG 全体会議での承認され、プロトコール完成の作業に入っている。各臨床試験の概要は以下の如くである。

1) 骨粗鬆症に対する椎体形成術についての第 II 相試験(JIVROSG-0801)

目的：骨粗鬆症性圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術(PVP: Percutaneous Vertebroplasty)について、主要評価項目を症状改善率、副次的評価項目を QOL の改善、有痛性新規圧迫骨折の発生割合、有害事象の発現頻度と程度、鎮痛剤使用量の推移として評価。症例選択規準 (抜粋)：①55 歳以上、②骨粗鬆症性圧迫骨折、③8 週間以上の保存的治療後も VAS 値が 6 以上、④椎体高 1/3 以上、⑤主要臓器機能保持、⑥6 ヶ月以上の経過観察可能、⑦患者本人の文書による同意。予定登録数：110 例。

2) 上顎洞癌に対する放射線併用シスプラチン動注化学療法の第 II 相試験(JIVROSG-0808)

目的：進行上顎がんに対する放射線併用シスプラチン動注化学療法について、主要評価項目を局所制御率、副次的評価項目を一次腫瘍縮小効果、生存期間、再発率として評価。症例選択規準 (抜粋)：①扁平上皮がんと確認された上顎がん、②T1 または T2 (UICC 2002)、③N0 かつ M0、④初回化学療法例、⑤RECIST による測定可能病変を有す、⑥25 歳以上、75 歳以下、⑦患者本人の文書による同意。予定登録数：44 例。

3) 肝細胞癌に対するアンソラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤を用いた TACE についてのランダム化第 II 相比較試験 (国際共同試験) (JIVROSG-0901)

目的：肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)に併用するアンソラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤について、主評価項目を全生存期間(2 年生存割合)、副次的評価項目を治療成功期間、奏効割合、有害事象発生割合とし、ランダム化比較試験により評価。症例選択規準 (抜粋)：①組織学的あるいは臨床的に診断された肝細胞癌、②TACE 初回例、③肝切除、肝移植、局所壊死療法の適応がない、④造影 CT/MRI にて早期濃染を示す多血性病巣、⑤門脈一次分枝あるいは本幹に腫瘍栓を認めない、⑥PS. 0-2、⑦Child-Pugh 分類が A 又は B、⑧主要臓器機能保持、⑨患者本人の文書による同意。予定登録数：100 例。

4) 腹部・骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1101)

目的：腹部、骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療について、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を CR 率、1 年後局所無再発率、有害事象の発現頻度と程度として評価。症例選択規準 (抜粋)：①組織学的あるいは臨床的に診断された腹部・骨盤部悪性腫瘍、②最大径 1.0cm 以上かつ 4.0 cm 以下の標的病変を有す、③臨床的に標的病変に対する治療を要す、④主要臓器機能保持、⑤20 歳以上、⑥PS. 0-2、⑦3 ヶ月以上生存見込み、⑧患者本人の文書による同意。予定登録数：22 例。

5) 有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療の第 I/II 相試験 (JIVROSG-1102)

目的：有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療について、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を疼痛緩和の程度、疼痛緩和の継続期間、有害事象の発現頻度と程度として評価。症例選択規準 (抜粋)：①VAS 2 以上の痛みを伴う悪性腫瘍、②最大径 1.0cm 以上かつ 6.0 cm 以下である、③疼痛制御のため標的病変に対する治療を要す、④薬物療法の強化以外には疼痛緩和方法がない、⑤主要臓器機能保持、⑥20 歳以上、⑦P.PI.<6、⑧1 ヶ月以上の生存見込み、⑨患者本人の文書による同意。予定登録数：22 例。

6) 腹部、骨盤部腫瘍に対する経皮的 Irreversible Electroporation (IRE)治療の第 I/II 相臨床試験 (JIVROSG-1103)

目的：腹部、骨盤部腫瘍に対する経皮的 IRE 治療について、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を CR 率、1 年後局所無再発率、有害事象の発現頻度と程度として評価。症例選択規準（抜粋）：①組織学的あるいは臨床的に診断された腹部・骨盤部悪性腫瘍、②最大径 1.0cm 以上かつ 4.0 cm 以下の標的病変を有す、③臨床的に標的病変に対する治療を要す、④全身麻酔可能、⑤主要臓器機能保持、⑥20 歳以上、⑦P.S. 0-2、⑧3 ヶ月以上生存見込み、⑨患者本人の文書による同意。予定登録数：22 例。

7) 四肢・骨軟部腫瘍に対する経皮的 Irreversible Electroporation (IRE)治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1104)

目的：四肢・骨軟部腫瘍に対する経皮的 IRE 治療について、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を CR 率、1 年後局所無再発率、有害事象の発現頻度と程度として評価。症例選択規準（抜粋）：①組織学的あるいは臨床的に診断された腹部・骨盤部悪性腫瘍、②最大径 1.0cm 以上かつ 4.0 cm 以下の標的病変を有す、③臨床的に標的病変に対する治療を要す、④全身麻酔可能、⑤主要臓器機能保持、⑥20 歳以上、⑦P.S. 0-2、⑧3 ヶ月以上生存見込み、⑨患者本人の文書による同意。予定登録数：22 例。

倫理面への配慮

本研究では、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則ならびに臨床試験倫理規定を遵守してプロトコール（臨床試験計画書）を作成し、プロトコールについては、参加施設の施設倫理審査委員会(IRB)における承認を必須とする。患者には説明文書を用いて十分な説明を行い、同意は患者本人より文書で取得する。試験中に発生した有害事象については速やかに研究代表者ならびにグループ代表者に報告されるシステムをとり、その内容ならびに対処については本試験の研究者から独立した委員で構成される効果・安全性評価委員会への報告とこれによる承認を必須とする。加えて、全試験経過についても同委員会の監視を受ける。研究の進捗状況は JIVROSG 全体会議に定期的にモニタリングレポートとして報告し、協議する。症例登録は、登録を不正なアクセスへの対策が講じられたインターネット上の研究者限定サイトにログインして行なうが、個人情報保護の観点から以下の基本方針に従う。基本方針：①臨床試験の社会的使命と臨床試験の科学的信頼性を保持する観点から、症例登録に際しては患者個人を識別可能な個人情報(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)を要求する。②登録に際し提示された患者の個人情報は厳重な対策がなされたサーバー内に保管し、保管された患者個人情報へのアクセス権限は試験遂行上必須と認められる 5 名（当該施設研究者、グループ代表者、当該試験の研究代表者、データセンター担当者、データマネジメント責任者）のみに与え、アクセスはすべて記録に残す。③登録後の患者データの通信は、試験番号－症例登録番号のみで行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

【2011 年】

1. Arai Y, Inaba Y, Sone M, Saitoh H, Takeuchi Y, Shioyama Y, Nakajima Y. Phase I/II study of transjugular transhepatic peritoneovenous venous shunt, a new procedure to manage refractory ascites in cancer patients: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group 0201. *AJR Am J Roentgenol.* 196:W621-6, 2011

2. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Kato M, Saito H, Aramaki T, Sato M, Kumada T, Takeuchi Y. Phase II Clinical Study on Stent Therapy for Unresectable Malignant Colorectal Obstruction (JIVROSG-0206). *Am J Clin Oncol.* 35:73-6, 2011

3. Sugawara S, Sone M, Arai Y, Sakamoto N, Aramaki T, Sato Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ueno T, Matsueda K, Moriguchi M, Tsushima T. Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites: a retrospective multicenter study (JIVROSG-0809). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 34:980-8, 2011

4. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M; Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol.* 34:58-6, 2011