

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25461876

研究課題名(和文)肝細胞癌に対するミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後経皮的ラジオ波凝固療法

研究課題名(英文)Combination Treatment of Miriplatin-iodized-oil Suspension Injection and Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma

研究代表者

山中 隆嗣(YAMANAKA, Takashi)

三重大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80642074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌に対するミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後経皮的ラジオ波治療(Radiofrequency ablation、以下RFA)の有効性ならびに安全性を評価することを目的に、2年局所再発率、有害事象の発現頻度と程度、手技成功率、初期治療効果、病変別2年局所再発率、2年生存率を評価した。患者別2年局所再発率：6.2% (1.1%-18.2%)、手技成功率：100% (計37セッション)、初期治療効果：93.8% (30/32)、病変別2年局所再発率：5.6% (1.0%-16.3%)、2年生存率：84.4% (71.9%-96.9%)であった。

研究成果の概要(英文)：To prospectively evaluate the safety and outcomes of combination treatment of miriplatin-iodized-oil suspension injection and radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma, local tumor progression at 2-year, adverse event, feasibility, initial response, local tumor progression on tumor basis at 2-year, overall survival rate at 2-year, and progression free survival rate at 2-year were evaluated. local tumor progression at 2-year was 6.2% (1.1%-18.2%). Feasibility was 100% (37/37). Initial response was 93.8% (30/32). local tumor progression on tumor basis at 2-year was 5.6% (1.0%-16.3%). progression free survival rate at 2-year was 84.4% (71.9%-96.9%).

研究分野：放射線科

キーワード：肝細胞癌 ミリプラチン ラジオ波凝固療法

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌(以下、肝癌)は本邦での癌死因4位の悪性腫瘍である。ラジオ波焼灼術(Radiofrequency ablation, 以下RFA)は腫瘍に電極針を穿刺し、電磁波を発生させることで腫瘍内の温度を上昇させ、腫瘍を凝固壊死させる治療法である。3cm以下の小型肝癌がよい適応とされているが、腫瘍径が3cm以下であっても、2年局所再発率は14.4%との報告があり、更なる局所治療効果の向上が望まれてきた。さらに、3cmを超える肝癌に対するRFAの抗腫瘍効果は60%以下と報告されている。我々は、RFAの凝固領域を拡大させるために肝動脈塞栓術(Transarterial embolization, 以下TAE)とRFAの併用療法を提唱し、全世界に普及させてきた。しかし、約8割の肝癌症例は肝硬変を有しているため、TAEにより肝機能の悪化をきたす症例がみられることが問題であった。

肝癌患者の予後は局所再発の有無と肝機能が強く関係しているため、強い抗腫瘍効果を持ちながら肝機能に与える影響が少ない治療法を確立することは非常に重要である。肝細胞がんに対するミリプラチン・リピオドール懸濁液肝動注後ラジオ波凝固療法の有効性のエビデンスを示すことができれば、肝癌治療に大きな前進といえ、多くの肝癌患者の予後延長に寄与すると考えられ、他施設共同前向き臨床試験の実施を行った。

2. 研究の目的

肝細胞癌に対するミリプラチン・リピオドール懸濁液動注併用経皮的ラジオ波治療(Radiofrequency ablation、以下RFA)の有効性と安全性を評価する。

主要目的：患者別2年局所再発率

副次目的：有害事象の発現頻度と程度、手技成功率、初期治療効果、病変別2年局所再発率、2年生存率、無再発生存期間

3. 研究の方法

試験デザイン

肝切除の適応とならない肝細胞癌患者を対象とし、「ミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後RFA」の有効性と安全性を評価する多施設共同第Ⅲ相試験である。

対象

肝細胞癌の治療法は全身状態(PS)、肝機能、腫瘍の進展状況を総合して決定されるため、これらの項目を統合した分類・アルゴリズムが使用されることが多い。日本肝臓学会(JSH)の『コンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム』においては、Child-Pugh AまたはBで3個以下の肝細胞癌であれば、切除または局所療法が推奨されている(9, 10)。したがって、本臨床試験ではChild-Pugh AまたはBで単発、または3cm以下3個以内の肝細胞癌を有する患者で、切除の適応がな

いか希望しないものを対象とした。

適格基準(組み入れ基準)

1) 画像または組織学的に肝細胞癌と診断され、未治療の区域の病変を有する症例。(註1)

2) 3cm以下3個以内か、5cm以下単発で、少なくとも5mm以上の病変で、そのうち1つは1cm以上の病変である。

3) 前治療として肝切除や局所焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法を施行した場合は、前治療から少なくとも4週間以上経過している。

4) 肝予備能がChild-Pugh score 7点以下

5) 血管、胆管侵襲がない。

6) 肝腫瘍は総胆管や胆管、門脈主要分枝に接していない。

7) 胆管に異常を認めない。

8) 遠隔転移を認めない。

9) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。

10) 主要臓器(骨髄、心、腎)機能が十分保持され、登録前14日以内の最新の検査値が以下の全てを満たす。

白血球数: 3,000/mm³以上 または 好中球 1,500/mm³以上

血小板数: 50,000/uL以上

血色素量: 8.5g/dL以上

血清総ビリルビン値: 2.0 mg/dL以下

ASTおよびALT: 施設基準上限の5倍以下

PT-INR<1.5

血清クレアチニン値<施設上限値またはeGFR>施設下限値

心電図上、治療を要する異常なし

11) 同意取得時の年齢が20歳以上である。

12) ECOG performance statusが0または1である。

13) 6か月以上の生存が見込める。

14) 本試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

*註1：診断は生検、または画像診断と腫瘍マーカーの組み合わせで行う。後者は、造影CT、造影MRI、血管造影、CTHAのうち、いずれか2つ以上の造影検査で腫瘍濃染を示し、アルファフェトプロテイン(alpha-fetoprotein、以下AFP)が陽性であるものをいう。

除外基準

1) 著明な動脈-門脈シャント、または動脈-静脈シャントがある。

2) 過去の血管造影やCTで、肝動脈閉塞等の理由により、担癌領域への薬剤投与が困難であることが予想される。

3) 外科的胆道再建術あるいは胆管治療の既往がある。

4) 腫瘍が腸管に接していて、分離が困難。

5) 以下に示す重篤な合併症を有する。

心不全

腎不全

活動性の感染症（ただし、ウイルス性肝炎は除く）

活動性の消化管出血がある。

活動性の重複癌（註2）

精神障害を有する。

6)38 以上の発熱を有する。

7)ヨード造影剤、ガドリニウム造影剤、ミリプラチン、リピオドールに対する過敏症の既往歴がある。

8)妊婦、授乳婦および妊娠している可能性がある、または挙児を希望する。

9)その他の理由で医師が本試験の対象として不適当と判断する。

*註2 同時性重複癌および無病期間が3年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変および治療後3年以上再発のない前立腺癌は活動性の重複癌に含めない)を有する。

治療計画と治療変更基準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は下記の記述に従って行う。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。

使用する薬剤

薬剤名：ミリプラチン

商品名：ミリプラ®（大日本住友製薬）（付表3参照）

薬剤名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

商品名：ミリプラ懸濁液®（大日本住友製薬）（付表4参照）

調製方法：

ミリプラチン 70mg に対して 3.5ml のミリプラ懸濁液を用いて溶解し、3.0mL を使用する。必要に応じて、ミリプラチンの最大投与量は 120mg とする。

使用する RFA 機材：

特に規定を設けない。

プロトコール治療

本試験における「プロトコール治療」は、「肝細胞癌に対するミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後 RFA」とする。初回のプロトコール治療はミリプラチン・リピオドール懸濁液を動注後、直ちに RFA を行う。焼灼領域の安全域は 0.5cm 以上が望ましい。1 回の RFA で ablation が不完全又は、安全域が不十分であると施行医が判断した場合、計 3 回まで RFA 治療を繰り返すことは許容される。2 回目以降のミリプラチン・リピオドール懸濁液の動注は、リピオドール沈着が認められれば追加しなくてもよい。ミリプラチンの投与量

の上限はプロトコール治療中に通算 120mg/body までとする。

プロトコール治療開始基準

- 1) 肝予備能が Child-Pugh score 7 点以下
- 2) 白血球数：3,000/mm³ 以上 または 好中球 1,500/mm³ 以上
- 3) 血小板数：50,000/uL 以上
- 4) 血色素量：8.5g/dL 以上
- 5) 血清総ビリルビン値：2.0 mg/dL 以下
- 6) AST および ALT：施設基準上限の 5 倍以下
- 7) PT-INR<1.5
- 8) 血清クレアチニン値<施設上限値または eGFR>施設下限値
- 9) ECOG performance status が 0 または 1 である。

プロトコール治療手技

- 1) 腹部血管造影を行い、肝細胞癌の栄養血管、腫瘍濃染を把握する。このとき、適格基準に当てはまらないことが発覚した場合にはプロトコール治療は中止する。
- 2) ミリプラ 60mg に対してミリプラ懸濁液 3mL の懸濁液を作成する。
- 3) 肝細胞癌の栄養動脈にカテーテルを挿入し、ミリプラチン・リピオドール懸濁液を投与する。
- 4) 腫瘍への血流が停滞するまで、懸濁液を投与する。
- 5) ミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後、リピオドール沈着を確認し、直ちに RFA を行う。
- 6) プロトコール治療の終了は、「治療後の造影 CT または MRI での腫瘍濃染の消失」と定義される。5mm 以上の安全域が確保されていることが望ましい。
- 7) RFA は 1 カ月以内に計 3 回まで行うことが可能である。2 回目以降のミリプラチン・リピオドール懸濁液の動注は、RFA を行う前に腫瘍へのリピオドール沈着が認められれば省略することができる。
- 8) プロトコール治療期間中（1 カ月以内）のミリプラチンの投与量上限は 120mg/body とし、リピオドールは 6mL/body を上限とする。
- 9) 3 回の RFA を行っても完全な ablation が得られない時は、「治療不成功」と定義する。「治療不成功」となった場合の後治療は規定しないが、プロトコール治療と同様の治療を行うことは許容される。経過観察は継続する。

薬剤投与量

本試験では、薬剤投与量は最大量のみを規定する。プロトコール治療期間中（1 カ月以内）のミリプラチンの投与量上限は 120mg/body とし、リピオドールは 6mL/body を上限とする。腫瘍血管に懸濁液が充満した場合には、そこで投与を終了するが、途中で薬剤を追加することは許容される。

後治療

本治療の適応基準を満たす場合は、本治療を繰り返し行うことが勧められる。後治療は特に規定しない。

併用療法・支持療法

許容される併用療法・支持療法

- 1) 抗生剤の予防的投与（動脈内投与は除く）。
- 2) 制吐剤の予防的投与。
- 3) 麻薬を含む鎮痛剤投与。
- 4) 疼痛・発熱に対する非ステロイド性消炎剤やステロイドの投与。
- 5) 疼痛予防のためのキシロカイン動注。
- 6) 血管スパズム時のニトログリセリン製剤動注。

試験中止基準

- 1) 被検者に対して著しいリスクを及ぼす、及び/又は被検者が実施計画書の要件を遵守できないような病状又は状況が生じた時。
- 2) ミリプラチン・リピオドール懸濁液動注後 RFA で治療した部位が局所再発し、肝切除、放射線治療、等の局所治療が同部位の治療として行われた時。
- 3) 被験者が本臨床試験の同意の撤回した場合。
- 4) 被験者が死亡した場合。
- 5) 被検者が本臨床試験の要件を満たさなくなった場合。
- 6) その他、担当医が、試験の継続は不適であると判断した場合。

画像判定

画像評価は、急速静注法による造影 CT または MRI を治療開始 4 週間後と 3 カ月後に行う。その後、3 ヶ月毎に最低 2 年間、画像評価を行う。

画像判定は中央画像判定委員会による中央判定を行う。

4. 研究成果

患者別 2 年局所再発率：6.2% (1.1%-18.2%)

有害事象の発現頻度と程度

	Grade					Total
	1	2	3	4	5	
AST increase	1	5	20	5		31
ALT increase	9	10	9	1		29
Bilirubin increase	3	3	1			7
Platelet decrease	3	6				9
Fever	9	1				10
Fatigue	3	1				4
Nausea	2	1				3
Anorexia	4					4
Vomitting	2					2

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase.

手技成功率：100% (計 37 セッション)

初期治療効果：93.8% (30/32)

病変別 2 年局所再発率：5.6% (1.0%-16.3%)

2 年生存率：84.4% (71.9%-96.9%)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- [雑誌論文](計 0 件)
- [学会発表](計 0 件)
- [図書](計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 隆嗣 (YAMANAKA, Takashi)

三重大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80642074

(2) 研究分担者

穴井 洋 (ANAI, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00322371

山門 亨一郎 (YAMAKADO, Koichiro)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20263022

中塚 豊真 (NAKATSUKA, Atsuhiko)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70303740

馬場 康貴 (BABA, Yasutaka)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00315409

高木 治行 (TAKAKI, Haruyuki)

三重大学・医学部・助教

研究者番号：30378377