

特徴・作用機序：

LH-RH アナログは両剤とも、LH-RH アゴニストとして下垂体 LH-RH 受容体に作用する。初期刺激時には性腺刺激ホルモン分泌能を増大させるが（急性作用）、継続的刺激により受容体のダウン・レギュレーションを引き起こし、性腺刺激ホルモン分泌能を低下させ、その結果、精巣からのテストステロン分泌を抑制する（慢性作用）。前立腺癌患者において、4週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。この下垂体・性腺系機能抑制作用により、前立腺癌に対する抗腫瘍効果を発揮する。

適応（以下の番号は「商品名」の番号に対応）

- (1) 子宮内膜症、過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善、閉経前乳癌、前立腺癌、中枢性思春期早発症
- (2) 前立腺癌、閉経前乳癌
- (3) 前立腺癌
- (4) 前立腺癌

主な薬物動態（データは添付文書による）

- (1) 前立腺癌患者(17例)に酢酸リュープロレリンとして3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。前立腺癌患者(2例)に酢酸リュープロレリンとして3.75mgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物 M-1 の尿中累積排泄率はそれぞれ2.9%及び1.5%であった。
- (2) 14C-ゴセレリンの水性注射剤を健康男性(6名)に単回皮下投与した結果、5日間で投与量の93%が尿中に、2%が糞中に排泄された。排泄は非常に速やかであり、投与量の75%以上が12時間以内に、90%以上が48時間以内に排泄された。(外国人データ)
- (3)(4) どちらの製剤も除法剤であり、いずれも12週間ごとの投与にて使用する。投与後数時間で最高血清中濃度となり、(平均7ng/mL程度)。その後速やかに減少し、投与後72時間以降、次回投与時期に至る迄(12週後)血清中濃度は低濃度に維持される。また、いずれの製剤も12週ごとに連続投与した場合、臨床的に影響を与えられ蓄積性は認められていない。単回皮下投与によるAUCを基にした薬物動態の評価において、肝機能障害はゴセレリンの血中消失半減期またはクリアランスに対し統計的に有意な影響を及ぼさないが、腎機能障害がある場合、その程度に応じ延長することが認められている。

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）（(n)は「商品名」の番号に対応）

- ① 前立腺癌随伴症状の増悪（骨性疼痛の一過性増悪、尿路閉塞、排尿困難、腎臓圧迫（(1)(3)：5%以上、(2)：0.1～0.5%、(4)：頻度不明）
慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ② アナフィラキシー様症状（(1)(2)(3)：0.1%未満、(4)は頻度不明）
- ③ 間質性肺炎（(1)(2)(3)：0.1%未満、(4)は頻度不明）
- ④ 肝機能障害、黄疸（(1)～(4)：頻度不明）
- ⑤ うつ状態（(1)(3)：頻度不明）
- ⑥ 糖尿病の発症または増悪（(1)：頻度不明、(3)：0.1%未満）

主な薬物有害反応（薬剤、剤型の別なし）

肝臓：LDH上昇、黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Alpの上昇

内分泌系：ほてり、熱感、頭痛、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、インポテンス、女性化乳房、乳房腫脹・圧痛、睪丸萎縮、会陰部不快感、下垂体卒中

筋・骨格系：関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、筋肉痛、骨塩量の低下

皮膚：皮膚炎、頭部発毛

泌尿器系：頻尿、血尿、BUNの上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿

循環器：心電図異常、心胸比増大、高血圧・低血圧など血圧の変動

血液：貧血、白血球減少、血小板減少

消化器：悪心、嘔吐、食欲不振、下痢

過敏症：発疹、そう痒

投与部位：疼痛、硬結、発赤、軽度の皮下出血等の注射部位反応、膿瘍

その他：浮腫、胸部圧迫感、悪寒、けん怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇、脱力感、鼻出血

禁忌

「本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対し過敏症の既往がある」以外なし

主な相互作用

併用禁忌：なし。併用注意：なし

その他の注意事項

- 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者には慎重投与する。
- 本剤は増粘剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと。
- 本剤の投与により脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある（(1)のみ）。

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 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、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade5」とすることとなっているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。（急送報告を含む事後の検討において grade5 とするかどうかが決定される）

「8.2.プロトコル治療期間中の検査と評価」、「8.3.プロトコル治療中止後の検査と評価項目」で規定された毒性項目については、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 grade2 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。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

7.3. 予期される有害反応

本試験で、内分泌治療はピカルタミド、LH-RH アナログいずれも単剤での使用であり、単剤使用では予期されないが、治療レジメン特異的に予期される有害反応は考えにくい。内分泌治療のみに関しては群間での違いはないため治療群特異的な有害反応もない。ここでは放射線照射により予期される有害反応についてのべる。

7.3.1. 放射線照射により予期される有害反応³⁹⁾

○ 内数値は、晩期有害反応の報告

直腸不快感・排便回数の増加、下痢、粘液排泄 (Grade1/2: 4% - 27%)

直腸出血/血便 (Grade2: 2.6%, Grade3: 1.2%)

直腸穿孔 (1.2%)

肛門部不快感、排便時肛門部痛、直腸又は直腸周囲痛 (直腸痛)

排尿時痛、尿失禁 (0.6% - 18%)、

頻尿/尿意逼迫、残尿・尿閉 (尿道狭窄 Grade3: 2.4% - 7.1%)

顕微鏡的血尿、肉眼的血尿 (1.2%)、血尿 Grade4 (1.1%)

※重篤な（生命を脅かす）有害反応になりうるのは血尿のみ（必要なら加えてください）

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録前背景因子

- 1) 病歴：手術後の合併症の有無（排尿痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、勃起障害、性欲）
- 2) 前立腺摘除術前の前立腺針生検：生検の Gleason score、生検陽性の本数/生検本数
- 3) 原発病巣：術前臨床 TNM 分類
- 4) 根治的前立腺摘除術：手術日、術式（開腹手術、内視鏡手術）、リンパ節郭清の有無
- 5) 術後病理診断：切除断端、術後病理 TNM 分類、摘出標本の Gleason score
- 6) PSA 再発：PSA 再発確認日（PSA 値が術後 0.1ng/ml 未満となった後、初めて 0.4ng/ml 以上となった日）、PSA 再発確認時の PSA 値、PSA キット名、術後 PSA 再発までの期間
- 7) 術後 PSA 値：前立腺摘除術日以降、登録までに測定された PSA 値すべてとそれぞれの測定日

8.1.2. 登録前 4 週間（28 日）以内に施行する評価項目

- 1) 全身状態：PS (ECOG)
- 2) 末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、SGOT(AST)、SGPT(ALT)、LDH、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、FBS、総コレステロール
- 4) 尿検査（随時尿）：尿蛋白（定性）、尿糖（定性）、尿沈渣（赤血球、白血球）
- 5) PSA 値、PSA キット名

8.1.3. 登録前 8 週間（56 日）以内に施行する評価項目

- 1) 胸部単純 X 線写真（2 方向）：肺野条件
- 2) 上腹部、骨盤部 CT（単純および造影 CT）
- 3) 骨シンチグラム (Tc^{99m} methylene diphosphonate)

8.1.4. 登録後治療前に施行する評価項目

QOL 調査（ベースライン評価）

8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価

下線のある評価項目は症例報告用紙に記載を要するもの。

8.2.1. 有効性評価項目

1. 12 週毎に行う評価項目
PSA 値：施設での採用キットの変更等がない限り、登録前検査と同一キットを用いた測定
2. 1 年毎に施行する評価項目
 - 1) 胸部単純 X 線写真（2 方向）：肺野条件
 - 2) 上腹部、骨盤部 CT（単純および造影 CT）
 - 3) 骨シンチグラム
3. 必要に応じて実施する有効性評価項目
再発が疑われるが部位を特定できない場合
1. および 2. の項目すべて
肺転移が疑われる場合および肺転移による臨床再発後に追加して行う評価項目
胸部 CT
骨転移が疑われる場合および骨転移による臨床再発後に追加して行う評価項目
骨単純撮影（または MRI）

8.2.2. 放射線治療中の安全性評価項目（B 群）

放射線治療開始後 12 週以内は、以下の項目に関して安全性の評価を行う。放射線治療開始後 3 ヶ月 12 週を超えた後は「8.2.4 両群に共通して施行する安全性評価項目」に従って安全性評価を行う。下線の項目は症例報告用紙に記載するもの

1. 2 週に 1 回以上実施する自覚症状の安全性評価項目

自他覚症状 (NCI - CTC の有害事象項目) : (症例報告用紙には下線の項目のみを記載する)

全身状態: 疲労、発熱、体重増加、体重減少

皮膚科/皮膚: 脱毛、放射線性皮膚炎

消化管系: 下痢—人工肛門のない患者、食欲不振、放射線による粘膜炎、放射線による疼痛、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛

出血: 血尿、直腸出血/血便

感染/発熱性好中球減少: 発熱性好中球減少、Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染

腎/泌尿生殖器: 排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉

2. 4週に1回以上実施する臨床検査項目 (症例報告用紙には下線の項目のみを記載する)

1) 末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板数

2) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、SGOT (AST)、SGPT (ALT)、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

3) 尿検査 (随時尿): 尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性)、尿沈渣 (赤血球、白血球)

8.2.3. 内分泌治療開始前の評価項目

1) 末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板数

2) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、SGOT (AST)、SGPT (ALT)、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

3) 尿検査 (随時尿): 尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性)、尿沈渣 (赤血球、白血球)

4) PSA 値、測定キット

5) 全身状態: PS (ECOG)

6) 自他覚症状 (NCI - CTC の有害事象項目)

全身状態: 疲労、発熱、体重増加、体重減少

内分泌: 女性化乳房、顔面の発作性紅潮

消化管系: 下痢—人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛 (直腸痛)

出血: 直腸出血/血便、血尿

肝臓: 肝機能障害/肝不全 (臨床的)

肺: 肺線維症

腎/泌尿生殖器: 排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉

性/生殖機能: 勃起障害、性欲

8.2.4. 放射線治療後経過観察中 (放治開始後 13 週以降) および内分泌治療中に行う安全性評価項目

プロトコール治療期間中、治療開始後 12 週に 1 回以上検査・評価する安全性評価項目。ただし、抗アンドロゲン療法および LH-RH 療法開始後 12 週までは 4 週に 1 回以上の評価をおこなう。評価はプロトコール治療中止後少なくとも 3 ヶ月以上 6 ヶ月まで継続する。

1) 末梢血算: 白血球、ヘモグロビン、血小板

2) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、SGOT (AST)、SGPT (ALT)、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

3) 尿検査 (随時尿): 尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性)、尿沈渣 (赤血球、白血球)

4) 全身状態: PS (ECOG)、体重

5) 自他覚症状 (NCI - CTC の有害事象項目) (12 週毎の最悪値を記録する。1 回/12 週の外来通院の場合、診察時の Grade を記録する)

全身状態: 疲労、発熱、体重増加、体重減少

内分泌: 女性化乳房、顔面の発作性紅潮

消化管系: 下痢—人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛 (直腸痛)

出血: 直腸出血/血便、血尿

肝臓: 肝機能障害/肝不全 (臨床的)

肺: 肺線維症

腎/泌尿生殖器: 排尿時痛、失禁、頻尿/尿意逼迫、残尿・尿閉

性/生殖機能：勃起障害、性欲

8.2.5. QOL 調査

治療開始前と登録 1 年後に施行する。QOL 調査の詳細は「15.1 QOL 調査方法」参照。

8.3. プロトコール治療中止後の検査と評価項目

下線のある評価項目は症例報告用紙に記載を要するもの。

8.3.1. プロトコール治療中止後の安全性評価項目

以下の項目の評価を 12 週毎に行う。12 週毎の最悪値を記録する。1 回/12 週の外來通院の場合、診察時の Grade を記録する。下線の項目は症例報告用紙に記載するもの。

自他覚症状：

下痢-人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛（直腸痛）

血尿、直腸出血/血便

排尿時痛、失禁、頻尿/尿意逼迫、残尿・尿閉（尿道狭窄）

8.3.2. プロトコール治療中止後の有効性評価項目

1. 以下の項目を 12 週毎に行う。

1) PSA 測定

2. 以下の項目を 24 週毎に行う。

1) 胸部単純 X 線写真（2 方向）：肺野条件

2) 上腹部、骨盤部 CT（単純および造影 CT）

3) 骨シンチグラム（ Tc^{99m} methylene diphosphate）

8.4. 評価期間

本試験では、追跡期間終了時にも、プロトコール治療中の症例が多数存在すると考えられるが、プロトコール治療中、プロトコール治療中止後を問わず、追跡期間終了時に、試験としての安全性・有効性評価は終了する。

8.5. スタディカレンダー

8.5.1. 放射線治療 (B 群のみ)

治療開始後の月数	治療前	1	2	3 有効性評価	4	5	6 有効性評価	9 有効性評価	12 有効性評価	再発まで (PSA)再発/臨床 6ヶ月以降の評価 治療開始から
全身状態										
体重、PS	○			○			○	○	○	12 週毎
臨床検査										
白血球, Hb, 血小板	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
TP, Alb	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
ALP, γ -GTP, LDH	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
GOT, GPT, T-Bil	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
Cr, BUN, Na, K	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
PSA	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
尿検査(尿糖,尿蛋白,尿沈査)	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
QOL	○								○	
放射線検査(効果判定)										
胸部 X-P	○								○	1 年毎
上腹部・骨盤部 CT	○								○	1 年毎
骨シンチ	○								○	1 年毎
毒性評価										
自覚症状チェック	○	◎	◎	◎			○	○	○	12 週毎
記録用紙提出										
登録適格性確認票	○									
治療前報告	○									
放射線治療経過記録(B 群)		→		○						
治療経過報告				→			○	→	○	6 ヶ月毎
プロトコル治療終了報告		プロトコル治療中止後 2 週間以内								
追跡調査用紙										6 ヶ月毎

◎：放射線治療中は 2 週に 1 回、放射線終了・中止後は 1 ヶ月に 1 回で可

8.5.2. 抗アンドロゲン療法（両群共通）

治療開始後の月数	治療前	1	2	3 有効性評価	4	5	6 有効性評価	9 有効性評価	12 有効性評価	(治療中止まで) 12ヶ月以降の評価 治療開始から	
全身状態											
体重、PS	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
臨床検査											
白血球, Hb, 血小板	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
TP, Alb	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
ALP, γ-GTP, LDH	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
GOT, GPT, T-Bil	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
Cr, BUN, Na, K	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
PSA	○			○			○	○	○	12 週毎	
尿検査(尿糖,尿蛋白,尿沈査)	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
QOL	○								○		
放射線検査(効果判定)											
胸部 X-P	○								○	1 年毎	
上腹部・骨盤部 CT									○	1 年毎	
骨シンチ									○	1 年毎	
毒性評価											
自覚症状チェック	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎	
記録用紙提出											
登録適格性確認票	○										
治療前報告	○										
治療経過報告				→			○	→	○	6ヶ月毎	
抗アンドロゲン療法終了報告				抗アンドロゲン療法中止後 2 週間以内							
プロトコル治療終了報告				プロトコル治療中止後 2 週間以内							
追跡調査用紙										6ヶ月毎	

8.5.3. LH-RH アナログ療法 (両群共通)

治療開始後の月後	治療前	1	2	3 有効性評価	4	5	6 有効性評価	9 有効性評価	12 有効性評価	(追跡終了まで) 6ヶ月以降の評価 治療開始後
全身状態										
体重、PS	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
臨床検査										
白血球、Hb、血小板	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
ALP、 γ -GTP、LDH	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
GOT、GPT、T-Bil	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
Cr、BUN、Na、K	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
PSA	○			○			○	○	○	12 週毎
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
放射線検査(効果判定)										
胸部 X-P	○								○	1 年毎*
上腹部・骨盤部 CT									○	1 年毎*
骨シンチ									○	1 年毎*
毒性評価										
自覚症状チェック	○	○	○	○			○	○	○	12 週毎
記録用紙提出										
治療経過報告							○	→	○	6 ヶ月毎
プロトコル治療終了報告										プロトコル治療中止後 2 週間以内
追跡調査用紙										6 ヶ月毎

*試験中止後は 6 ヶ月に 1 回の検査

9. データ収集

9.1. 症例報告用紙

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

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（白） | — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX |
| 2) 治療前報告 | — 登録後 2 週間以内 |
| 2)-1 根治的前立腺摘除術（青） | |
| 2)-2 検査（青） | |
| 2)-3 PSA 値（青） | |
| 3) 経過記録（B 群のみ）（黄） | — 放射線治療開始後 12 週までの観察期間後もしくは抗アンドロゲン療法開始後、速やかに |
| 3)-1 治療（黄） | |
| 3)-2 検査（黄） | |
| 3)-3 有害事象（黄） | |
| 4) 治療経過報告 | — 外来受診後速やかに |
| 3)-1 治療・検査（黄） | |
| 3)-3 毒性（黄） | |
| 5) 抗アンドロゲン療法終了報告（赤） | — 抗アンドロゲン療法中止後 2 週間以内（抗アンドロゲン療法中のプロトコール中止時も提出） |
| 6) プロトコール治療終了報告（赤） | — プロトコール治療中止後 2 週間以内 |
| 7) 追跡調査用紙（白） | — 追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・ 「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。
- ・ 「2)治療前記録」「3)放射線治療経過記録（B 群のみ）」「4) 治療経過報告」「5) 抗アンドロゲン療法終了報告」「6) プロトコール治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報（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、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。
- ・ 治療期間が長くなり、記録用紙が足りない場合は、データセンターにメールまたは電話等で連絡すること。
- ・ 「6)追跡調査用紙」データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

9.2. 放射線治療品質管理・保証に関するもの

9.2.1. 送付用紙・資料の種類

- ・ 送付用紙—「放治 QA チェックリスト」
- ・ 提出期限—放射線治療終了後 7 日以内
- ・ 送付資料— ①前立腺摘除術術前の骨盤部 CT のコピー
 ②治療計画 CT のコピー
 ③DRR 画像（照射野が分かるもの）のコピー
 Beam's Eye View (BEV)画像のコピー
 その他 CTV/PTV と照射野との関係を示す資料
 ④照準写真（リニアックグラム）のコピー（前後対向、左右対向それぞれ）
 ⑤線量分布図のコピー

⑥放射線治療照射録（照射日程、照射野サイズ、エネルギー、モニターユニット値算出のための各種係数等が記載されたもの）のコピー

<付記>

- フィルムに焼いていないものは高画質のプリントアウトでも可
- 資料③、⑤について

ROI を含むすべての CT 横断像の提出が望ましいが、治療計画装置によっては複数枚の CT 横断像の出力が困難な場合もある。そのため、③、⑤については全 CT 横断像の提出を必須とはしない。

たとえば、アイソセンターを含む横断・矢状断・冠状断 3 方向の SPV (Single Plane View) と各 SPV 上の CTV / PTV、線量分布が確認できればよい。

9.2.2. 送付用紙・資料の送付方法

施設は、放射線治療終了後 7 日以内に、放射線治療品質保証センター (RTQAC) 大阪支部宛に下記資料を送付する。費用は施設の研究者負担とする。送付資料中の個人識別情報のうち、氏名がマスキングされていることを、施設責任者もしくは施設コーディネーターが送付前に必ず確認する。

- 資料の送付先

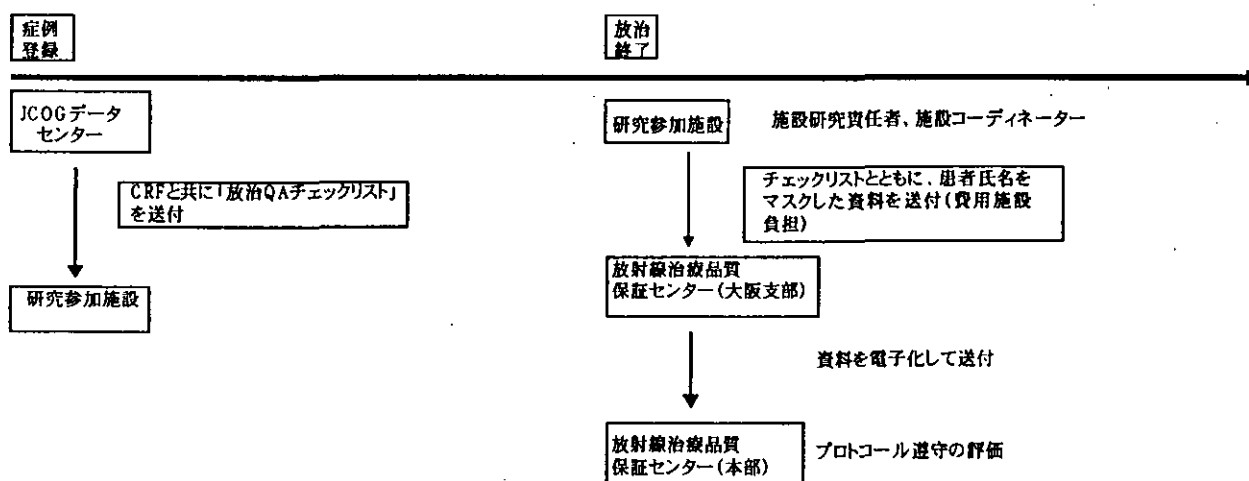
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7

大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座手島研究室 (D514) 内

放射線治療品質保証センター 大阪支部 宛

* 提出資料は、症例登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」とともに、上記放射線治療品質保証センター宛に送付する。データセンター宛に送付されても受け付けられないので注意する。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図のとおりである。



10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“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/研究代表者へ報告する。報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく 副作用等の厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364。書式は <http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）にもとづく重篤な有害事象等の各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡について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こと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 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、後治療が既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 Grade 4 の非血液毒性（NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「7.1. 薬剤情報」「7.3. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

10.1.2. 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通常報告の対象となる。

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 Grade 4 の非血液毒性（NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「7.1. 薬剤情報」「7.3. 予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている Grade 4 の非血液毒性。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 予期されない Grade 2、Grade 3 の有害事象

「7.1. 薬剤情報」、「7.3. 予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない Grade 2～3 相当の有害事象

④ 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①、②、10.1.2.の①～⑤のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 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施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」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。

2次報告；

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」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。

3次報告；

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから **15日以内**に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 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**に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断**

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 (JCOG データセンターと全参加施設へ連絡) 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度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。

10.3.2. 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、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、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 (委員会事務局宛) 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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究代表者としての検討結果や対策 (試験の続行/中止の判断を含む) 等を含めること。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②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、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 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/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。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

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および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験では画像検査で治療効果の判定は行わない。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.2.1. 全登録例

「5.1. 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。

11.2.2. 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。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.2.4. 放射線治療完了例

B 群登録例のうち、放射線治療開始後 80 日以内に総線量 59.4Gy/33 回以上の照射が施行された患者を「放射線治療完了例」とする。

11.3. エンドポイントの定義

Primary endpoint は抗アンドロゲン療法の TTF、Secondary endpoint はプロトコル治療の TTF、臨床的無再発生存期間、全生存期間、有害事象、QOL とする。

11.3.1. 抗アンドロゲン療法の TTF (Time to Treatment Failure : 治療成功期間)

登録日を起算日とし、以下の 1~3 のいずれかのうちもっとも早く観察された日までの期間。

1. あらゆる原因による死亡：死亡日でイベント
 2. 抗アンドロゲン療法中の臨床再発、臨床増悪：確認が得られた画像検査の検査日でイベント
 3. 1.2.以外の抗アンドロゲン療法中止またはプロトコル治療中止：中止と判断した日でイベント
- ・以上のいずれのイベントも観察されていない場合(すなわち A 群で抗アンドロゲン療法継続中、B 群で放射線療法後の無治療経過観察中、B 群で放射線療法後に抗アンドロゲン療法に移行して抗アンドロゲン療法継続中、等)は、PSA 増悪がないと確認された最新の PSA 検査日で打ち切りとする。最新の PSA 検査日より新しい画像検査日で打ち切りとはしない。
 - ・本試験では、二次がんはプロトコル治療中止規準の一つであり、二次がんの診断によりプロトコル治療中止と判断した日でイベントとする。
 - ・PSA 増悪の場合、PSA 検査日ではなく治療中止と判断した日でイベントとする。

11.3.2. プロトコル治療の TTF (Time to Treatment failure : 治療成功期間)

登録日を起算日とし、以下の 1~3 のいずれかのうちもっとも早く観察された日までの期間。

1. あらゆる原因による死亡：死亡日でイベント
2. LH-RH アナログ療法中の臨床再発、臨床増悪：確認が得られた画像検査の検査日でイベント
3. プロトコル治療中止：プロトコル治療中止と判断した日でイベント

- ・以上のいずれのイベントも観察されていない場合は、PSA 再発や PSA 増悪がないと確認された最新の PSA 検査日で打ち切りとする。最新の PSA 検査日より新しい画像検査日で打ち切りとはしない。
- ・本試験では、二次がんはプロトコル治療中止規準の一つであり、二次がんの診断によりプロトコル治療中止と判断した日でイベントとする。
- ・PSA 増悪の場合、PSA 検査日ではなく治療中止と判断した日でイベントとする。

11.3.3. 臨床的無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのうち最も早く観察された日までの期間。

1. あらゆる原因による死亡：死亡日でイベント
2. 臨床再発：臨床再発の確診がえられた画像検査の検査日でイベント

- ・臨床再発と判断されていない生存例では、臨床再発がないことが確認された最新の画像検査日で打ち切りとする。
- ・毒性や患者拒否等の理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは上記と同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで臨床的無再発生存期間とする。

11.3.4. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.5. 有害事象発生割合

以下の 1)~6)について、それぞれ NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版 ver.2 による、各治療期間中の最悪の grade の頻度を(群別に)求める。適格・不適格を問わず、各治療の一部以上が施行された患者数を分母とする。

1) 放射線治療早期有害事象発生割合 (B 群)

放射線治療の一部以上が施行された患者数を分母とし、以下の有害事象について、放射線治療開始から 12 週までを通しての最悪の Grade の頻度を求める。

- 血液/骨髄：白血球、ヘモグロビン、血小板
- 全身状態：疲労、発熱
- 皮膚科/皮膚：放射線性皮膚炎
- 消化管系：下痢、食欲不振、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
- 出血：血尿、直腸出血/血便
- 肝臓：総ビリルビン、SGOT (AST)、SGPT (ALT)
- 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉

2) 放射線治療晚期有害事象発生割合 (B 群)

放射線治療の一部以上が施行され、13 週までに抗アンドロゲン療法が施行されていない患者数を分母とし、以下の有害事象について、放射線治療開始から 13 週以降、抗アンドロゲン療法開始までを通しての最悪の Grade の頻度を求める。

- 消化管系：下痢—人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
- 出血：血尿、直腸出血/血便
- 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉
- 性/生殖機能：勃起障害、性欲

3) 抗アンドロゲン療法中の有害事象発生割合 (両群)

抗アンドロゲン療法が開始された全例を対象に、以下の有害事象について、抗アンドロゲン療法開始から抗アンドロゲン療法中止までを通しての最悪の Grade の頻度を求める。

血液／骨髄：白血球、ヘモグロビン、血小板
 全身状態：疲労、発熱、体重増加、体重減少
 内分泌：女性化乳房、顔面の発作性紅潮
 消化管系：下痢－人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
 出血：血尿、直腸出血/血便
 肝臓：アルカリホファターゼ、ビリルビン、 γ -GTP、肝機能障害/肝不全（臨床的）、SGOT (AST)、SGPT (ALT)
 肺：肺線維症
 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉
 性/生殖機能：勃起障害、性欲

4) LH-RH アナログ療法中の有害事象発生割合（両群）

LH-RH アナログ療法が開始された全例を対象に、以下の有害事象について、LH-RH アナログ療法開始から LH-RH アナログ療法中止までを通しての最悪の Grade の頻度を求める。

血液／骨髄：白血球、ヘモグロビン、血小板
 全身状態：疲労、発熱、体重増加、体重減少
 内分泌：女性化乳房、顔面の発作性紅潮
 消化管系：下痢－人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
 出血：血尿、直腸出血/血便
 肝臓：アルカリホファターゼ、ビリルビン、 γ -GTP、肝機能障害/肝不全（臨床的）、SGOT (AST)、SGPT (ALT)
 肺：肺線維症
 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉
 性/生殖機能：勃起障害、性欲

5) プロトコール治療中の有害事象発生割合（両群）

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、以下の有害事象について、プロトコール治療開始からプロトコール治療中止までを通しての最悪の grade の頻度を求める。

血液／骨髄：白血球、ヘモグロビン、血小板
 全身状態：疲労、発熱、体重増加、体重減少
 内分泌：女性化乳房、顔面の発作性紅潮
 消化管系：下痢－人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
 出血：血尿、直腸出血/血便
 肝臓：アルカリホファターゼ、ビリルビン、 γ -GTP、肝機能障害/肝不全（臨床的）、SGOT (AST)、SGPT (ALT)
 肺：肺線維症
 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉
 性/生殖機能：勃起障害、性欲

6) プロトコール治療中止後の有害事象発生割合（両群）

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、以下の有害事象についてプロトコール治療中止後、後治療開始までの期間での最悪の grade の頻度を（群別に）求める。

消化管系：下痢－人工肛門のない患者、直腸炎、直腸又は直腸周囲痛
 出血：血尿、直腸出血/血便
 肺：肺線維症
 腎/泌尿生殖器：排尿時痛、失禁、頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉

上記以外の有害事象については grade2 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.3.6. 重篤な有害事象発生割合

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、以下のいずれかがひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

1. プロトコール治療期間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
2. 最終プロトコール治療日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡
3. Grade 4 の非血液毒性

11.3.7. QOL 非悪化割合

以下のドメイン毎のドメイン点について、1 ポイント目（治療前）の測定より 2 ポイント目（登録後 1 年）の測定のほうが下回っていない場合を「QOL 非悪化」と定義し、ドメイン毎に、全適格例中の「QOL 非悪化」症例の割合を「QOL 非悪化割合」と定義する。1 ポイント目、2 ポイント目いずれのドメイン点が欠損の場合も、「QOL 非悪化」としない。

UCLA-PCI 日本語版（疾患特異的）ドメイン：排尿機能、排尿負担感、性機能、性負担感、
排便機能、排便負担感

SF-36 日本語版（一般的健康関連）上位ドメイン：肉体的要素、精神的要素

ドメイン点の算出（スコアリング）方法

SF36 ver2.日本語版も UCLA prostate cancer index ver1.2 日本語版も 2 段階でスコアリングする。第 1 段階はそれぞれの項目について、選択枝に 1 対 1 対応で割り振られている 0~100 までの点数をつける。第 2 段階は同じドメインに含まれる項目の平均を、欠損した項目を無視して計算しドメイン点とする。半分以上の項目が欠損しているドメインのドメイン点は欠損として扱う。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群（内分泌単独療法）に対し、試験治療群である B 群（放射線±内分泌治療）が、primary endpoint である「抗アンドロゲン療法の TTF（Time to Treatment Failure）」において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の「抗アンドロゲン療法の TTF」が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として、全登録例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は、統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である「放射線±内分泌治療」がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である内分泌治療が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積 TTF 曲線、TTF 中央値、年次治療成功割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の TTF のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示した背景に基づき、A 群（内分泌単独療法群）の TTF 中央値を 5 年程度と仮定し、B 群（放射線±内分泌治療群）のそれが 8.3 年に延長するかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 4 年、追跡 5 年、有意水準片側 5%、検出力 80%として、Shoenfeld & Richter の方法に基づいて必要症例数を求めると、1 群 95 例、両群 184 例となる。さらに数例の追跡不能例を想定して、下記のように設定した。

予定登録数：各群 100 例、両群計 200 例

登録期間：4 年

追跡期間：登録終了後 5 年

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で 2 回の中間解析を行う。1 回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうか判断する目的で行う。いずれの場合にも試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会及び論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録症例の 1/2 が登録された次の定期モニタリングに併せて行う。解析はデータセンターで行う。2 回目の中間解析は登録終了後の時点で行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側 5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、抗アンドロゲン療法の TTF の群間の差について統計学的有意性を調べる⁴²⁾。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。中間解析の詳細について、データセンターの泌尿器科腫瘍グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の解析は泌尿器科腫瘍グループ担当以外の統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、B 群（放射線±内分泌治療群）の「抗アンドロゲン療法の TTF」が A 群（内分泌単独療法群）の「抗アンドロゲン療法の TTF」を上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計学的に有意と判断し、原則として試験を中止する。

B 群（放射線±内分泌治療群）の「抗アンドロゲン療法の TTF」が A 群（内分泌単独療法群）の「抗アンドロゲン療法の TTF」を下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は、中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議の場において試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、泌尿器科腫瘍研究グループのメンバーは審査には加わらない。本試験の参加施設の研究者は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止もしくは変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止もしくは一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止もしくは試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止もしくは試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoint の解析を行う。secondary endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、検出力が必ずしも十分でない為、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないという事を意味しないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

secondary endpoint のうち、安全性のエンドポイントは有害事象であり、原則として定期モニタリングの項目とする。

B 群（放射線±内分泌治療群）において、有害事象発生割合が許容範囲にあるか、さらに、それが A 群（内分泌単独療法群）におけるそれに比べて大きく上回っていないかどうかを検討する。もし、B 群（放射線±内分泌治療群）における有害事象が高頻度で重篤である場合には、たとえ primary endpoint である「抗アンドロゲン療法の TTF」で優れていても、必ずしも標準治療とならない可能性がある。他方、B 群（放射線±内分泌治療群）における有害事象が当初の予想を上回るものではなく、また臨床的に許容範囲であり、かつ、「抗アンドロゲン療法の TTF」において優位性が示されたときには、放射線±内分泌治療が前立腺癌術後再発症例に対する標準治療と判定されることになる。

有害事象発生割合に関して、区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。ただし、比較のための検定は行わない。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

secondary endpoint のうち、有効性のエンドポイントは、プロトコル治療の TTF、臨床的無再発生存期間、全生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。対象はグループでの検討を経て決定した全適格例とする。

プロトコル治療の TTF、臨床的無再発生存期間、全生存期間に関しては、累積曲線、中央値、年次割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95% 信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.4.3. PSADT の算出法

試験終了後に予後因子の解析に用いるため算出する。

PSA 倍加時間 (PSADT) は「PSA 値が 2 倍になるのに要する時間」と定義される。前立腺摘出後の PSA 再発症例の PSA 値と時間の関係において、時間を説明変数とした指数関数モデルの妥当性が示されており⁸⁾、現在、PSADT は指数関数モデルを用いて算出することが一般的となっている¹³⁾。具体的には、用いる PSA 値を対数変換し、測定時間 (経過時間) に対して線形回帰を行い、2 の自然対数 (\log_2) をパラメータである時間に対する傾きの係数で除することで PSADT を得ている。PSADT 算出に用いる PSA 値は、術後 PSA 値が一度、0.1ng/ml 未満の最低値または測定限界以下となり、その後 PSA が再上昇し始めたときから、症例登録までに測定されたすべての PSA 値 (PSA 値が測定限界値以下とならなかった場合は最低値になったときから症例登録までに測定された PSA 値全て、PSA 値が測定限界値以下となっている場合は最後に測定限界値となった時から症例登録までに測定された PSA 値全てを用いる) を原則として用いるが、少ないポイント数の PSA 値 (例えば 3 ポイントのみを用いるなど) で算出した PSADT に対する妥当性、Cox 比例ハザードモデルを用いた生存への説明変数としての寄与の変化も検討する。ただし、PSADT については統計的観点から様々な問題が指摘されているため⁴²⁾、最終解析時点までに別途、PSADT の算出法に関して詳細な解析計画書を作成する。さらに、PSADT が生存に対する予後因子として最大に寄与する cutoff 値を、logrank 統計量を用いた recursive partitioning を行うことで算出し、これまでの cutoff 値としてあげられる 6 ヶ月、10 ヶ月を考慮して、本試験の対象で用いることが適切な cutoff 値を特定するものとする。

12.4.4. QOL

QOL に関しての主たる解析は本試験の secondary endpoint である QOL 改善割合について行う。解析時期は最終解析時とし、対象はグループでの検討を経て決定した全適格例とする。群間比較には Fisher の直接検定を用い、多重性の調整は行わない。さらに以下のような探索的な解析を予定する。

- 1) 2 時点ともドメイン点に欠損がない症例を対象に、各ドメインの平均値の前後差の群間比較を共分散分析により行う。共変量として登録前の平均値を用いる。
- 2) 欠損による影響を調べる感度分析として、以下の 2 つの方法による解析を行い、1) の結果と比較する。
 - ・ 2 回とも QOL 調査に回答できた症例を対象として、Wilcoxon 順位和検定による群間比較を行う。
 - ・ 2 ポイント目の欠損は最悪のドメイン点とし、全適格例のうち 1 ポイント目のドメイン点が欠損でない症例を解析対象とし、共分散分析ならびに Wilcoxon 順位和検定による群間比較を行う。
- 3) 登録時のドメイン点と抗アンドロゲン剤治療成功期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。ドメイン毎のドメイン点の平均点を連続変量として線計性について検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として治療群、割付け調整因子を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいてドメイン点ならびに抗アンドロゲン剤治療成功期間と有意に関連する因子が見出された場合には新たに共変量に加える。
- 4) 登録時のドメイン点と個々の有害事象の発現の関連について、ロジスティックモデルを用いて検討する。ドメイン毎のドメイン点の平均点を連続変量として線計性について検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として治療群、登録時の値を用いる。

12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査により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。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

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、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

臨床試験審査委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 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）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 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、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JCOG 臨床試験であること。
臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い
- 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) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 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
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 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。
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 11) 放射線治療の品質管理活動における診療情報の参照について
治療内容などの品質管理活動に必要な診療情報が、施設外の医療関係者により参照されること
- 12) 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
- 13) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 14) データの二次利用
JCOG 委員会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。
- 15) 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。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、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