

平成 10～16 年までの根治的前立腺摘除術症例及び予測症例数から、根治的前立腺摘除例は年間約 400 例となる。PSA 再発割合が 25-30%であることから適格患者は年間約 100～150 例程度と見込まれ、そのうち約半数で同意が得られると仮定すると、年間登録数見込みは約 50～70 例である。予定登録数 200 例として 4 年間で集積が可能であると思われる。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療（放射線±内分泌治療）群における「抗アンドロゲン療法の Time to Treatment Failure (TTF)」が標準治療（内分泌単独療法）群に対して有意に上回った場合、放射線±内分泌治療をより有用な治療法と判断する」とした。

本試験で行う治療法での試験は過去に例がなく、primary endpoint として設定した「抗アンドロゲン療法の TTF」は変則的なエンドポイントであり過去のデータから推定値を設定することはできないため、実地臨床での知見を基に、以下のようにパラメータを設定した。

A 群で想定される「抗アンドロゲン療法の TTF」に関して、限局癌で手術を行わずに抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）単剤での治療を行った場合の TTF の中央値が 63.5 ヶ月²⁸⁾という報告があるが、本試験の対象である術後 PSA 再発症例は、未治療の限局癌に比べて腫瘍体積が少ないと考えられる一方で、悪性度の高い集団が多く含まれている可能性もあるため、標準治療群の A 群に対する抗アンドロゲン療法の TTF の中央値を 4～5 年と仮定する

B 群で照射により「抗アンドロゲン療法の TTF」がどの程度延長すれば臨床的に意味があるかを定めるのも難しいが、感覚的には B 群で 1 年程度の延長があれば臨床的意義はあると考えられる。しかし、A 群の TTF の推定にも 1 年程度の誤差が存在し、さらに 5 年経過した時点で PSA の検査間隔が 3 ヶ月以上に延長することも想定されるため、検出するのが 1 年の差であった場合はそれが検査間隔の誤差的な変動に埋もれてしまう可能性もあることから、それ以上の差を設定する必要があると考えた。

本試験では両群の約半数が放射線治療により根治が期待できる患者、すなわち結果的には局所再発であった患者が含まれ、そうした患者においては治癒、すなわち TTF の飛躍的な延長が期待される。一方、放射線治療の効果が得られない患者集団、すなわち結果的には遠隔転移であった患者では抗アンドロゲン療法をうけた患者と同じ TTF となるはずなので、B 群全体として、抗アンドロゲン剤単独よりも TTF が有意に延長することを期待する。試験対象の約半分が放射線治療により根治が期待できる患者集団であり、その集団での TTF の中央値が、残り半分の効果が得られない患者集団のそれに比べて 3 倍延長すると仮定すれば、放射線治療を受ける集団全体では TTF の中央値が下表のようになる。

放射線治療無反応群	放射線治療反応群	B 群全体
4.0 年	12.0 年	6.6 年
4.5 年	13.5 年	7.4 年
5.0 年	15.0 年	8.3 年

放射線治療を実施しない患者集団の予後が放射線治療による根治不能集団と同じと考え、本試験で検証すべき仮説を「抗アンドロゲン療法の TTF が 4～5 年程度から 6.6～8.3 年に延長すること」とする。この仮説の下で、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³⁷⁾に基づいて必要症例数を求めると、下表のようになり、数例の追跡不能例を想定して 1 群 100 例とする。

標準治療群	検出すべき差	1 群の症例数
4.0 年	2.6 年	83 例
4.5 年	2.9 年	89 例
5.0 年	3.3 年	95 例

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施

設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 術後 PSA 再発までの期間、Gleason score

本試験の primary endpoint (抗アンドロゲン療法の TTF) にもっとも大きく影響するのは、再発形式が局所再発であるか遠隔転移であるかであるが、それは登録時点では判明していない。

遠隔転移のリスクと関連する可能性がある因子は「2.1.5. 予後因子/予測因子」で述べた PSA 倍加時間、摘出標本の Gleason score、術後 PSA 再発までの期間、の3つであるが、これらのうち PSA 倍加時間の算出は対数回帰を行う必要があり、登録時点では各施設が規定の方法で算出することが困難であり、算出のために要する観察値数も一定ではないことが予想されるため除外し、残りの

- ・ 術後 PSA 再発までの期間 (2 年以下/2 年を超える)
- ・ 摘出標本の Gleason score (8 以上/7 以下)

の2つを採用した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険 (不利益) の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られており、日常保険診療内で行われ得るものであり、放射線治療も既に広く行われている治療法である。試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

「予想される利益」で述べたとおり、いずれの治療も日常保険診療内で行われているものであり、試験に参加することでの特別な経済上の不利益はない。内分泌単独療法群に割り付けられた患者は、もし遠隔転移を有していれば適切な治療が受けられたことになるが、局所再発のみであった場合は、本来適切と思われる放射線治療が受けられないという不利益を被る。しかし、抗アンドロゲン剤(ピカルタミド)の内服治療は受けることから、腫瘍体積が十分小さい段階であることを考慮するとそれが本当に臨床的な不利益となるかどうかは本試験の結果が出ないとわからないことである。逆に、放射線治療は局所再発にしか効果が期待できないため、もし遠隔転移を有する患者が放射線±内分泌治療群に割り付けられた場合は不要な放射線治療を受けるという不利益を被る。しかし、放射線治療無効症例はただちに内分泌治療を追加されるので、約4ヶ月内分泌治療の開始が遅れることが、腫瘍体積が十分小さい段階で本当に患者の不利益であるかどうかは、やはり本試験の結果が出るまではわからない。PSA 再発の段階で局所再発と遠隔再発の確率が五分五分であることから、ランダム割付の時点でいずれかの群で特に不利益が大きいとは言えない。

これらの不利益や有害事象のリスクを最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.4. 放射線治療の変更規準」、「6.5. 内分泌治療変更規準」、「6.7. 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験により、再発/転移部位が同定できない、いわゆる PSA 再発に対して、放射線治療を先行して行うことに臨床的意味があるかどうか明らかになり、放射線治療を先行することによって抗アンドロゲン剤に抵抗性になるまでの期間の延長が示されれば放射線±内分泌治療が標準治療となり、延長が示されなければ、逆に内分泌治療が標準治療となり、放射線治療による合併症・後遺症を回避することができる。

また本試験では secondary endpoint として無再発生存期間、全生存期間を設定しているが、これらと抗アンドロゲン療法の TTF やプロトコール治療の TTF との相関を調べることで、今後の研究で内分泌治療の TTF がエンドポイントとして妥当かどうかも検討することができる。

さらに放射線治療と抗アンドロゲン療法による治療効果と PSA 倍加時間や術前術後の臨床的病理学的因子とのサブグループ解析を行うことにより、内分泌治療のみ、もしくは放射線治療のみで十

分な効果が得られる症例の特徴を抽出できる可能性がある。これらの検討により、PSA 再発症例に対する治療指針が確立されれば、より適切な治療選択が可能となり、最終的には医療費の軽減にもつながるものと期待される。

2.7. 附随研究

本試験では付随研究は行わない。

2.8. 特記事項

2.8.1. QOL 評価

本試験では下記の調査票を用いた QOL 評価を行う。本試験における QOL は「限局性前立腺癌の治療に伴う特異的な排尿・排便・性に関する機能の障害と、その障害が影響を及ぼすであろう肉体的・精神的健康観」と表現できる。

調査票選択の根拠

限局性前立腺癌の治療に特異的な QOL とは、排尿、排便、性機能の機能障害とそれによる心理的負担感である。肉体的・精神的健康観は、疾患非特異的でより一般的な健康観の指標である。両者は全く性質が異なるため別の調査票を用いることにはなるが、本試験で採用するに当たっては、広く世界的に用いられていること、妥当性・信頼性が検証された日本版が存在することが必要条件と考える。前者でこの条件を満たす調査票は Litwin らが開発した UCLA-Prostate Cancer Index が唯一であり、日本語版の妥当性・信頼性は寛、福原らが検証している^{46),50)}。後者（一般健康関連調査票）で条件を満たすものはいくつか存在するが、1 つとして RAND Health-Item Short Form 36 (SF-36)がある。これは UCLA-Prostate Cancer Index の開発の際に併用が想定された調査票であり、日本語版を用いて、健康な日本人 4500 人を対象に各年齢層の標準値を求めた報告（福原ら）もあることから、本試験で用いるのに最適な調査票と考えた。

ドメイン選択の根拠

UCLA-Prostate Cancer Index は 6 ドメイン、SF36 は 8 つの下位ドメインとそれを 4 ドメインずつまとめた 2 つの上位ドメインがあり、いずれのドメイン点に関しても妥当性と信頼性が検証されている。

- ・ UCLA-PCI (疾患特異的)：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 (一般的健康関連)：肉体的要素、精神的要素 (上位ドメイン)

本試験の対象は臨床再発がない PSA 再発例であり、治療介入による疾患特異的の症状の変化が大きな対象ではない。このため、一般健康関連のドメインを主たる解析対象として設定することにした。また、十分な検出力が無いまま多項目の検定を行うことを回避するため、SF-36 の上位ドメイン 2 つのみにエンドポイントを設定することにした。

エンドポイント (「QOL 非悪化割合」) 設定根拠

QOL は一般に評価が難しく、QOL の測定法や解析法に関して現在も開発段階にある。特に欠損が他のエンドポイントに比して多いため、欠損の補完方法が問題となる。そこで本試験では、補完するための臨床的仮定が単純で解釈が容易であり、統計的にも妥当なエンドポイントとして、QOL 非悪化割合を設定した。これは特定の 2 ポイントで測定した調査票で得られる各ドメインの平均値の差に対して「QOL 非悪化」の規準を設け、解析対象を分母として「QOL 非悪化」の規準を満たした症例を分子とする割合である⁴⁷⁾。欠損は「QOL 非悪化」ではないと単純に扱うことができる。本試験において QOL 非悪化割合を求めるために、治療評価として臨床的に最も適切な「治療開始後の一定期間」(測定 2 ポイント目の調査時期)を設定する必要がある。本試験では、以下の理由により 2 ポイント目の調査時期を設定した。

2 ポイント目調査時期設定の根拠

本試験レジメンは長期にわたるものであるため、両群とも治療開始後一定期間以上経ち、治療による効果も安定し、急性の毒性の影響も受けなくなった時期が適切と思われる。B 群において放射線療法による早期合併症の影響がなく、内分泌療法を開始した症例も内分泌療法継続による QOL への影響を評価できる登録後 1 年を設定した。

「QOL 非悪化割合」に対する臨床仮説

放射線療法終了後数ヶ月経過すると排尿・排便・性といった疾患特異的項目においても、精神的・肉体的健康観においても治療前のレベルにほぼ復していると予想される⁴⁸⁾ので、登録後 1 年後に

は内分泌療法を施行されているか否かが QOL に影響を与える大きな因子となる。内分泌療法は性機能に大きな影響を与えるほか、特に肉体的健康観に有意な影響を与えることが報告されている⁴⁹⁾。このため放射線治療後経過観察中の症例が半数程度考えられる B 群では、A 群に比して SF36 の 2 つの上位ドメインどちらに関しても QOL 非悪化割合は大きいと考えられる。そこで B 群がどちらのエンドポイントでも A 群に優ることを検証することとした。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 病期分類規準

以下の分類 (staging, grouping) は「日本泌尿器科学会 日本病理学会／編、泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約 第3版」に準拠する。

3.1.1. TNM 分類(staging)

網かけのない部分が本試験の対象である。

T - 原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- T1 触知不能、または画像では診断不可能な臨床的に明らかでない腫瘍
 - T1a 組織学的に、切除組織の 5% 以下に、偶発的に発見される腫瘍
 - T1b 組織学的に、切除組織の 5% を超え、偶発的に発見される腫瘍
 - T1c 針生検により確認 (たとえば PSA の上昇による) される腫瘍
- T2 前立腺に限局する腫瘍^{注1}
 - T2a 片葉に浸潤する腫瘍
 - T2b 両葉に浸潤する腫瘍
- T3 前立腺被膜を越えて進展する腫瘍^{注2}
 - T3a 被膜外へ進展する腫瘍 (片葉、または両葉)
 - T3b 精嚢に浸潤する腫瘍
- T4 精嚢以外の隣接組織 (膀胱頸部、外括約筋、直腸、拳筋、および/または骨盤壁) に固定、または浸潤する腫瘍

注 1) 針生検により片葉または両葉に発見され、触知不能又は画像では診断できない腫瘍は T1c に分類する。

注 2) 前立腺尖部又は前立腺被膜内への浸潤 (ただし被膜を越えない) は T3 ではなく、T2 に分類する。

N - 所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 所属リンパ節転移あり

M - 遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり
 - M1a 所属リンパ節以外のリンパ節転移
 - M1b 骨転移
 - M1c 他の部位への転移

注) 複数の転移部位があれば最も進行したカテゴリー (a<b<c) で記載する。

3.1.2. 病理組織学的分化度

- GX 分化度の評価が不可能
- G1 高分化、軽度異型性
- G2 中分化、中等度異型性
- G3-4 低分化—未分化、高度異形成

注) G1、G2、G3-4 の組織学的分化度は、それぞれ腺癌の分化度分類の高分化 (wel)、中分化 (mod)、低分化 (por) に相当する。

3.1.3. pTNM 病期分類

前立腺を摘出した後、手術材料の病理学的所見より分類した TNM 分類を p を用いて pT、pN、pM と表現し、pTNM 病期分類と定義する。pTNM 病期分類の規準は「3.1.1. TNM 分類 (staging)」と同一である。ただし pTNM 病期分類では pT1 は定義されない。

3.1.4. Gleason score

標本（針生検、経尿道的切除、摘出及び全切除などすべての前立腺癌組織によるもの）を用いた低倍率での診断において、組織構築と浸潤様式により分類し、スコア化した病理学的な指標である。スコア化は以下のように行われる。

1. 組織的悪性度により、1~5 まで 5 段階に分けられた Gleason grade を用いて、最も多くの面積を占める組織像を Primary grade、次に優位な組織像を secondary grade と定義する。Gleason grade の各段階の定義は前立腺癌取り扱い規約参照。
2. Gleason score は Primary grade および Secondary grade の単純和として求める。ただし、2 番目に多くの面積を占める組織像が 5% 以下の場合、secondary なら Primary grade を 2 倍したものを Gleason score とする。

3.2. PSA に関する定義**3.2.1. PSA 再発**

本試験では PSA 再発を「0.1ng/ml 未満であった PSA 値が 0.4ng/ml 以上になること」と定義する。測定キットは問わない。

本試験では、登録前の PSA 上昇についてのみ「PSA 再発」と呼び、登録後の PSA 上昇に対しては PSA 再発の概念を適用せず、次項の「PSA 増悪」の有無のみを用いる。

3.2.2. PSA 増悪

PSA 再発した患者が以下のいずれかを満たす場合、「PSA 増悪」と定義する。

- ① 0.4ng/ml 未満であった PSA 値が 0.4ng/ml 以上となる
- ② 0.4ng/ml 以上であった PSA 値がさらに上昇（値を問わず少しでも上昇した場合）

ただし、放射線治療、抗アンドロゲン療法、LH-RH アナログ療法のいずれかの治療を開始してから 12 週後に最初の治療効果判定を行うので、各治療開始後 11 週以内に①または②を満たした場合は PSA 増悪とはしない。

なお「PSA 再発」同様、測定キットは指定しないが、施設の採用するキットが変更された場合などやむを得ぬ事情で測定キットを変更せざるを得ない場合を除き、できるだけ PSA 増悪の判定には前値を得たキットと同一の測定キットを用いて行うものとする。

3.2.3. PSA 倍加時間 (PSA doubling time:PSADT)

「PSA 値が 2 倍になるのに要する時間」と定義される。

本試験では、根治的前立腺摘除術施行後、症例登録までに測定されたすべての PSA 値を対数変換し、時間に対する線形回帰を行って求める。算出はデータセンターで行い、施設での算出は行わない。詳細は「12.4.3 PSADT の算出法」参照。

3.2.4. 術後 PSA 再発までの期間

根治的前立腺摘除術の手術日を起算日として、上記の PSA 再発を認めた検査日までの期間と定義する。

3.3. 臨床再発

画像検査（単純 X 線、CT、骨シンチ、PET など）にて、転移または局所再発が認められた場合を「臨床再発」とする。画像検査により再発部位が認められない時に、前立腺占居部位に生検検査を施行し、結果が陽性であった場合も、臨床再発としない。

3.4. 臨床増悪

臨床再発した例が、PSA 値に関わらず、画像検査（超音波、単純 X 線、CT、MRI、骨シンチ、PET など）により増悪と診断された場合、臨床増悪と定義する。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。
PSA 値測定のための測定キットの種類は問わない。

4.1. 適格規準（組み入れ規準）

- 1) 臨床診断 T1-2N0M0 の前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を施行された。
(リンパ節郭清の有無、内視鏡手術か開腹手術かは問わない。また、登録前までの診断・治療（手術を含める）は他院施行も可)
- 2) 術後の病理学的検索にて pT0、pT2、pT3 のいずれかであった
- 3) 術後の病理学的検索にて pN0 または pNX であった
- 4) 術後、PSA 値が 1 回以上 0.1ng/ml 未満となった後、1 回以上 0.4ng/ml 以上となった
- 5) 登録前 28 日以内の最新の検査値で PSA 値が 1.0ng/ml 以下である
- 6) 登録前 56 日以内の画像診断で臨床再発と診断されていない（針生検のみの陽性所見は臨床再発とはしない）
- 7) 前立腺癌および他のがん種に対する内分泌治療・放射線治療・化学療法の既往がない
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、79 歳以下
- 9) PS 0-1 (ECOG performance status score)
- 10) 登録前 28 日以内に輸血（成分輸血、全血輸血等輸血の種類を問わない）の既往がない
- 11) 以下のすべてを満たす。以下の検査項目は登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる（登録日の 4 週間前の同じ曜日の検査は許容される）
 - ①白血球数 $\geq 4000/\text{mm}^2$
 - ②ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dl}$
 - ③血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ④血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - ⑤総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - ⑥AST (GOT) \leq 施設基準値上限の 2.5 倍
 - ⑦ALT (GPT) \leq 施設基準値上限の 2.5 倍
- 12) 試験参加について本人から文書による同意が得られている

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）。
- 2) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 3) ステロイド剤の継続的な投与（皮膚に対する外用剤を除く）を受けている。
- 4) 治療を要する虚血性心疾患や不整脈を有する
- 5) 6 ヶ月以内に発症した心筋梗塞の既往を有する
- 6) コントロール不良の高血圧を有する
- 7) 6 ヶ月以内に発症した脳梗塞の既往を有する
- 8) コントロール不良の糖尿病を有する
- 9) 肝硬変を合併している
- 10) 間質性肺炎に対して以下のいずれかの治療が必要である
 - 補助換気
 - 酸素吸入
 - ステロイド剤
 - 利尿剤

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

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し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL : 03-3542-3373

FAX : 03-3542-3374

平日 9~17 時 (祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局

横溝 晃 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)

〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1-1

TEL : 092-642-5603

FAX : 092-642-5618

E-mail yokoa@uro.med.kyushu-u.ac.jp

<研究事務局不在の場合の問い合わせ先>

研究代表者

内藤誠二 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)

〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1-1

TEL : 092-642-5603

FAX : 092-642-5618

E-mail naito@uro.med.kyushu-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付 (郵送、FAX 等) する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、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、割付群) を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターで 1)A 群：標準治療群 (内分泌単独療法)、2)B 群：試験治療群 (放射線土内分泌治療) のいずれかに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②摘出標本の Gleason score (7 以下/8 以上)、③術後 PSA 再発までの期間 (2 年未満/2 年以上) で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

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本章の記述に従って行う。プロトコ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。その場合「プロトコル逸脱」となるが医学的に妥当な場合は「臨床的に妥当な逸脱」と判断される（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。

6.1. プロトコル治療

登録時に割り付けられたプロトコル治療を登録後 56 日（8 週）以内に開始する。プロトコル治療は外来治療を原則とするが、放射線治療（B 群）は入院治療も可とする。

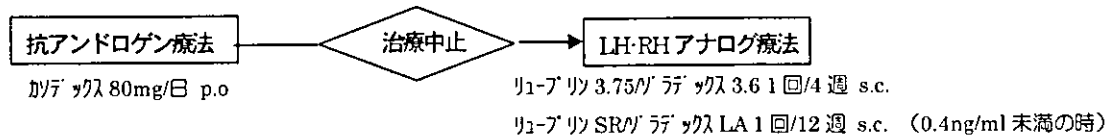
なんらかの理由で開始が 57 日以降になった場合はその理由を A 群の場合「治療経過報告」、B 群の場合「放射線治療経過記録」に記載する。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療中止/終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

なお、「6.5.1. 内分泌治療治療開始規準」は A 群のプロトコル治療開始時には適用しない。

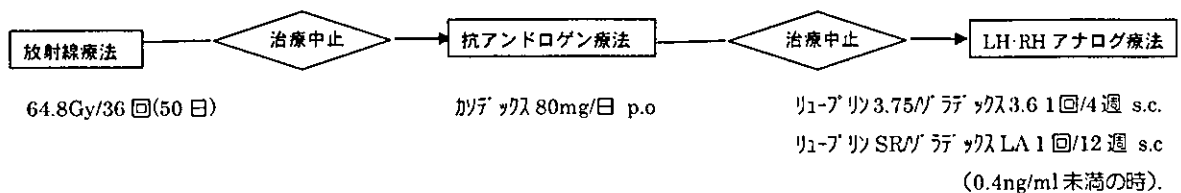
A 群：内分泌単独療法

抗アンドロゲン療法と抗アンドロゲン療法無効・中止に対する LH-RH アナログ療法をもってプロトコル治療とする。抗アンドロゲン療法が有効である場合は抗アンドロゲン療法を継続し、LH-RH アナログ療法が有効である間は LH-RH アナログ療法を継続する。



B 群：放射線±内分泌治療

前立腺床に対する外照射を行い、59.4Gy 未滿での放射線治療中止、もしくは放射線治療完了後の PSA 増悪および臨床再発に対する抗アンドロゲン療法、さらに抗アンドロゲン療法無効・中止に対する LH-RH アナログ療法をもってプロトコル治療とする。放射線治療が有効である場合は無治療で観察する。抗アンドロゲン療法、LH-RH アナログ療法については、A 群同様、有効である間は治療を継続する。



6.1.1. 抗アンドロゲン療法（両群共通）

ピカルタミド（カゾテックス錠）80mg を 1 日 1 回朝食後内服する。

「6.5.2. 抗アンドロゲン療法中止規準」に該当する場合を除き、治療を継続する。

製剤名	投与量	投与経路	投与間隔
カゾテックス	80mg(1錠)	経口	1日1回朝食後

A 群での治療開始

A 群では登録後 56 日（8 週）以内に抗アンドロゲン療法を開始する。「6.5.1. 内分泌治療開始規準」は適用しない。

B 群での治療開始

B 群では、放射線治療完了後、PSA 増悪や臨床再発がみられた場合は PSA 増悪または臨床再発と判断した日より 56 日（8 週）以内に、放射線治療非完了例は放射線治療中止と判断した日より 56 日（8 週）以内に、「6.5.1. 内分泌治療開始規準」を満たすことを確認の上、抗アンドロゲン療法を開始する。

6.1.2. LH-RH アナログ療法 (両群共通)

「6.5.2. 抗アンドロゲン療法中止規準」に従って、抗アンドロゲン療法を中止と判断した日より、56日(8週)以内に LH-RH アナログ療法を開始する。LH-RH アナログはリュープリン注射用 3.75 (酢酸リュープロレリン 3.75mg) またはゾラデックス 3.6mg デポ (酢酸ゴセレリン 3.6mg) を 4 週間に 1 回皮下注射する。

LH-RH アナログ 3 ヶ月製剤 (ゾラデックス LA10.8mg デポまたはリュープリン SR 注射用キット 11.25) は PSA 値が 0.4ng/ml 未満になった際には使用可とする。ただし、LH-RH アナログ療法開始後の最初の 12 週は PSA の値に関わらず 3 ヶ月製剤の使用は認められない。

製剤名	投与量	投与経路	投与間隔
リュープリン注射用 3.75	3.75 mg	皮下	4 週 1 回
ゾラデックス 3.6mg・デポ	3.6 mg	皮下	
リュープリン SR	11.25 mg	皮下	12 週 1 回
ゾラデックス LA	10.8 mg	皮下	(PSA<0.4ng/ml のみ使用可)

13 週以降で、PSA0.4ng/ml 未満になった場合は、同一薬剤の 1 ヶ月製剤と 3 ヶ月製剤間で相互変更すること (例: ゾラデックス 3.6mg デポとゾラデックス LA との相互の変更) は可とするが、異なる製剤間の変更 (例: ゾラデックス 3.6mg デポからリュープリン注射用 3.75 への変更) は、アレルギーや薬疹が生じた場合を除いて許容しない。

6.1.3. 放射線治療 (B 群)

1) 開始時期と休止期間等

放射線治療は、登録後 56 日 (8 週) 以内に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、一回照射線量の変更は行わない。

2) 線量と分割法

1 回 1.8 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 36 回、総線量 64.8 Gy、総治療期間 50 日間、許容総治療期間 80 日間とする。

3) 放射線治療装置

6MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD (Source Surface Distance) または SAD (Source Axis Distance) 100 cm 以上のものを用いる。ただし体厚の小さな患者を除き、通常は 10 MV 以上の X 線の使用が推奨される。

4) 標的体積の設定

CT 治療計画を必須とする。CT 画像を参考とした X 線シミュレータによる治療計画は許容されない。また、前立腺床周囲の詳細な解剖学的部位同定のために 10 mm 未満のスライス厚での治療計画 CT 撮像がのぞましい。

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

本試験では臨床再発がないことを適格規準の一つとしているため、画像的に同定できる腫瘍を持たない。したがって GTV は規定されない。

臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

pT0、pT2、pT3a の症例では、前立腺床すなわち術前の前立腺占居部位とする。

pT3b 症例では、術前の前立腺占居部位および精嚢腺占居部位とする。

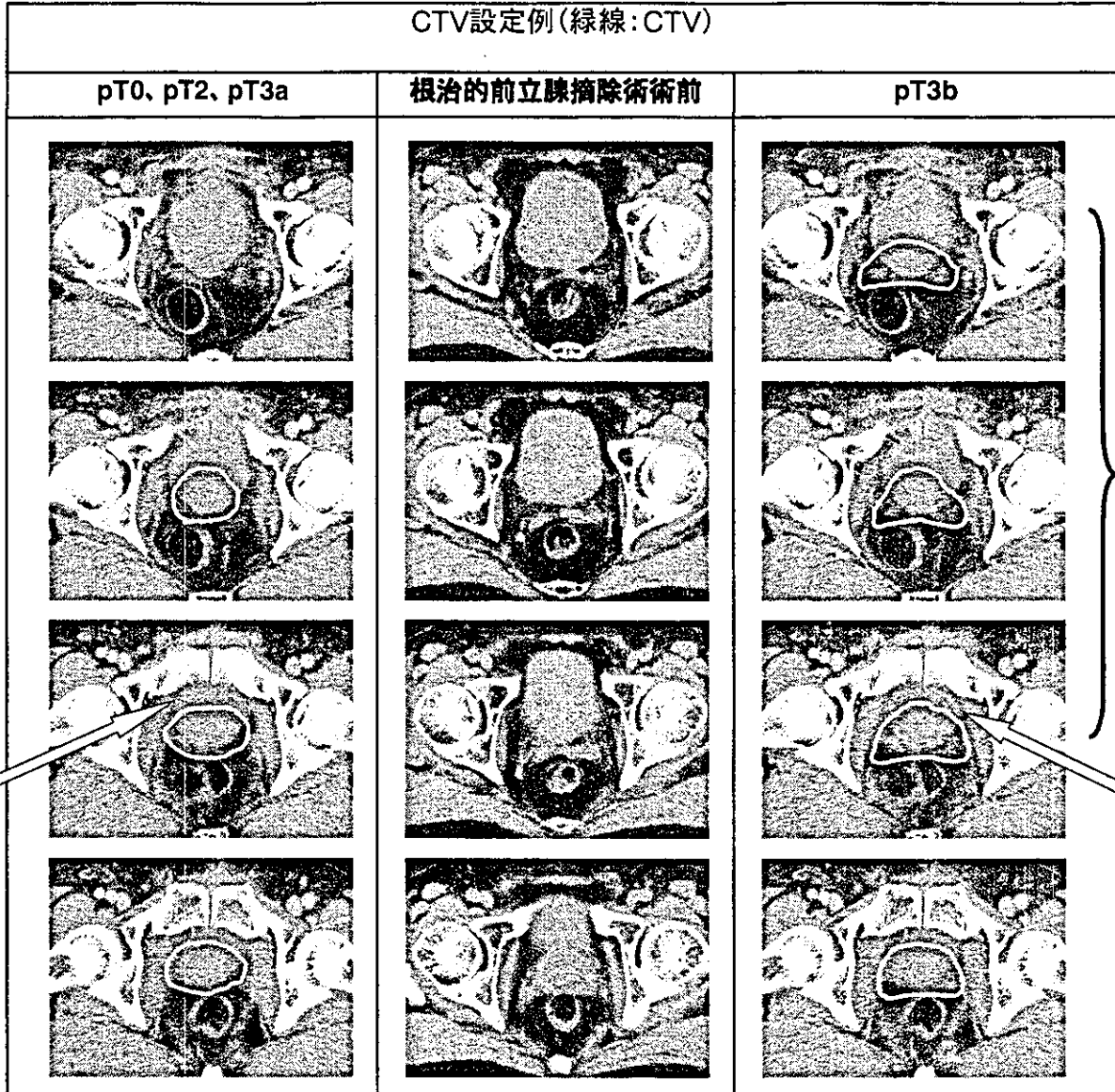
前立腺床同定のために、根治的前立腺摘除術前および放射線治療前の CT・MRI などの診断画像、手術病理所見等を参考とする。CTV (前立腺床) の辺縁は下記の位置と定義する。

<前後左右縁>

前立腺床を頭尾方向に3つの部位に分け、それぞれの高さにおけるCTV 辺縁を以下のように定義する。

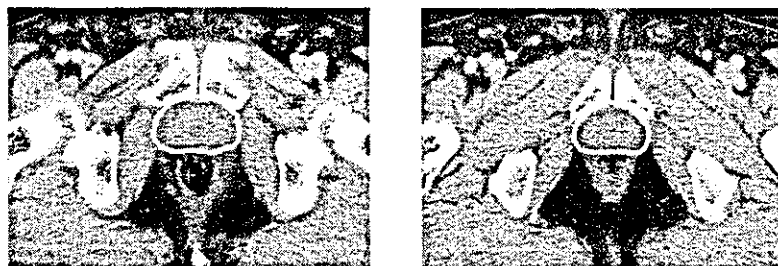
- 恥骨結合から左右の恥骨弓が同定できる高さより頭側(次頁)

術前画像により膀胱と前立腺との位置関係を参考としながら、膀胱尿道吻合部・膀胱後下壁を十分含める。pT3b 症例では、術前の精嚢腺占居部位を含める。ただし、Water density が明らかに同定できる膀胱底部よりも頭側に 2cm を超えないものとする。

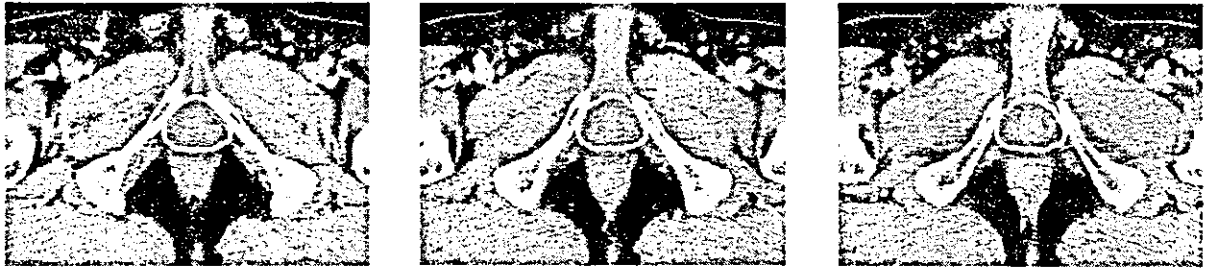


- 恥骨結合が同定できる高さ

前縁は恥骨結合後縁とする。後縁は直腸前壁前縁とする。左右縁は前立腺被膜左右外側縁すなわち術後画像においては内閉鎖筋内側縁となる。

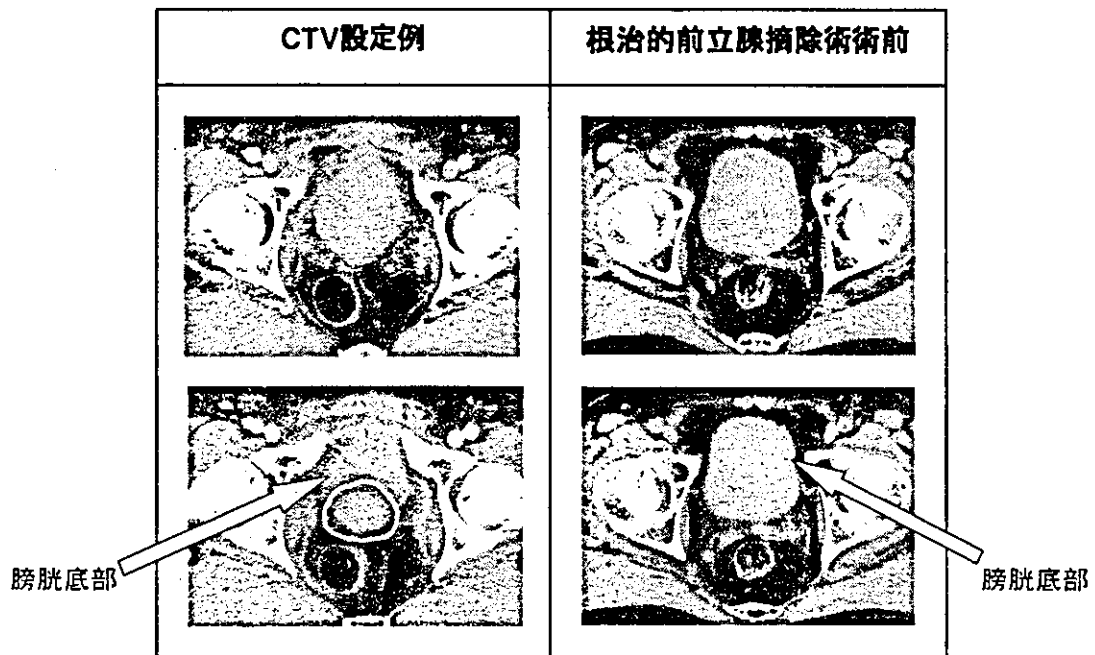


- 恥骨結合が消失し、左右の坐骨脚が同定できる高さ
 後縁は直腸前壁前縁とする。左右縁は左右坐骨脚内側縁とする。前縁は、恥骨結合後縁より腹側に越えない。

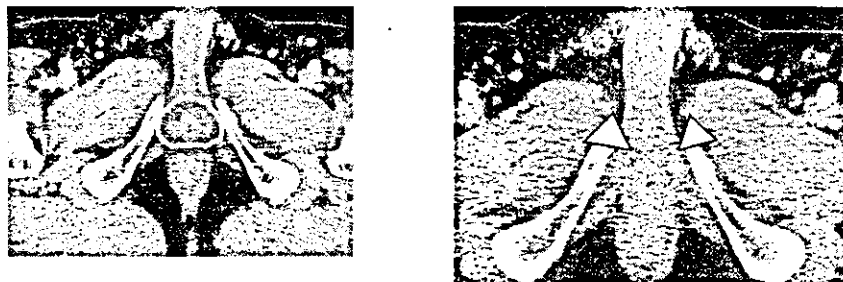


<上下縁>

上縁 前立腺尿道近位部および内尿道口、すなわち膀胱尿道吻合部を十分含む高さとする。膀胱内の Water Density が明らかに確認できる膀胱底部の高さまで CTV に含める。pT3b 症例では術前画像を参考にして精嚢腺占居部位を CTV に含めるが、CTV の上縁は膀胱底部よりも頭側に 2cm を超えないものとする。



下縁 尿生殖隔膜の高さとする。すなわち、恥骨結合が消失し左右の坐骨脚および左右の陰茎海綿体脚が明らかに分離同定できる高さとして定義する。



矢頭(海绵体脚)

計画標的体積(planning target volume: PTV)

上記 CTV にそれぞれ Internal Organ Motion、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものとし照射体積（照射野）はこれらの PTV を含むものとする。照射野辺縁の線量低下も考慮に入れると、CTV から実際の照射野辺縁までの距離は、頭尾側、前後方向、および側方で少なくとも 1.0 cm 以上は必要となる。

照射野の形成には鉛ブロックまたは multileaf collimator を用いる。ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。

治療は前後対向および左右対向の 4 門照射で行い、標的基準点に対して 64.8 Gy 照射する。治療開始後の標的体積の縮小はおこなわない。なお、1 回の治療においては 4 門全てを照射する。

膀胱に対する線量低減を目的として、治療前 30 分～1 時間は排尿をさせない。治療計画の際にも同様の処置を行う。また直腸体積の極端な増減を避けるため、日々の便通を励行する。治療計画 CT 時に糞便あるいはガスにより極端な直腸の拡張が認められた場合には、治療計画を延期することが望ましい。

5) 線量分布計算**a) 標的基準点**

標的基準点は、中心軸上の各ビームの交点とする。

b) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面（アイソセンター面）では PTV への線量が処方線量の 95%以上 105%以下となるように照射野を設定する。PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の±5%を越える場合には補償フィルターの使用が望ましいが、本試験では必須としない。

c) 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面（アイソセンター面）の線量分布図を作成する。治療計画 CT に基づく 3 次元線量分布計算を出力することが望ましいが、本試験では必須とはしない。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。

6) 位置決め

「4) 標的体積の設定」に基づいて、CT 治療計画による位置決めを行い、同時に照合画像を作成する。

治療装置による照準写真は治療開始時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なお EPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

照合画像および照準写真は、前後対向および左右対向それぞれについて作成ないし撮影する。

位置決め写真および照準写真は放射線治療研究事務局および特定非営利活動法人、放射線治療支援センター(RSC)による検討(9.3、14.3)のため放射線治療照射録とともに提出が要求される。

7) リスク隠蔽

直腸： 50 Gy 以上照射される体積は可能な限り少なくする。一部直腸前壁は必然的に標的体積と同等の線量を受ける。

膀胱： 膀胱下部は必然的に標的体積と同等の線量を受ける。

6.2. プロトコール治療完了

本試験では、両群とも内分泌治療が有効である間は治療を継続するため「プロトコール治療完了」は定義しない。

6.3. プロトコール治療中止規準

本試験では、LH-RH アナログ療法の中止はプロトコール治療の中止となるが、他の治療（放射線治療、抗アンドロゲン療法）の中止は、致命的な有害事象の出現等の場合を除いてプロトコール治療の中止とはならない。放射線治療、抗アンドロゲン療法、プロトコール治療の中止や変更に関する規準は下表 6.2. のようになる。

表 6.2. プロトコール治療中の中止・変更規準

	プロトコール治療		放射線治療		抗アンドロゲン療法		LH-RH アナログ療法	
	A 群	B 群	A 群	B 群	A 群	B 群	A 群	B 群
開始	適格・除外規準 (4)		—	適格・除外規準 (4)		内分泌治療開始規準 (6.5.1)		
休止	—		放射線治療休止規準 (6.4.4)		内分泌治療休止規準 (6.5.4)			
再開	—		放射線治療再開規準 (6.4.5)		内分泌治療再開規準 (6.5.5)			
中止	プロトコール治療中止規準 (6.3)		放射線治療中止規準 (6.4.3)		抗アンドロゲン療法中止規準 (6.5.2)		プロトコール治療中止規準 (6.3)	
完了	—		放射線治療完了規準 (6.4.2)		—		—	

本試験では治療中止・変更に関して以下の用語を用いる。

- ・延期：投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること
- ・中止：治療全体または特定の治療法の治療の一部または全部の、再開しない途中終了
- ・休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

また、本項以下で用いる有害事象の Grade は全て NCI-CTC ver.2 日本語訳 JCOG 版³⁸⁾である。

以下のいずれかの場合プロトコール治療を中止する。

- ① LH-RH アナログ療法開始後に以下のいずれかがみられた場合
 - 1) PSA 増悪
 - 2) 臨床再発
 - 3) 臨床増悪
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の有害事象（血液毒性、非血液毒性を問わない）
 - 2) B 群において、以下のいずれかにより抗アンドロゲン療法を開始できない
 - ① 放射線治療開始後の臨床再発または放射線治療完了後の PSA 増悪がみられた場合、PSA 増悪または臨床再発と判断した日から 56 日（8 週）以内に「6.5.1 内分泌治療開始規準」を満たさない
 - ② 放射線治療非完了例が、中止と判断した日から 56 日（8 週）以内に「6.5.1. 内分泌治療開始規準」を満たさない
 - 3) 抗アンドロゲン療法を中止と判断した日から 56 日（8 週）以内に「6.5.1. 内分泌治療開始規準」を満たさず、LH-RH 療法を開始できない
 - 4) LH-RH アナログ療法開始後、以下のいずれかがみられた場合
 - ① LH-RH アナログ投与予定日（1 ヶ月製剤の場合最終投与日から 4 週後、3 ヶ月製剤の場合最終投与日から 12 週後）に「6.5.4. 内分泌治療休止規準」により治療休止となり、休止判断日から 56 日（8 週）を超えても再開できない場合
 - ② LH-RH アナログ療法の休止・再開を繰り返し、4 度目に休止規準に該当した場合（治療休止・再開の繰り返しは 3 回まで許容）
 - 5) 1)~4)以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止と判断した場合

- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
- ⑥ その他
有害事象の通常報告義務のある二次がん（異時性重複がん）が発生した場合（局所治療により治癒と判断される、Carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は、二次がんに含まない）。治療開始前に急速な増悪等でプロトコール治療が開始できなかった場合、登録後に臨床病期等により不適格性が判明した場合など

6.4. 放射線治療の変更規準（B群）

放射線治療は以下の規準に従って行う。

有害事象の grade 定義は「6.9. 有害事象と中止・休止・再開規準の関係」および付表の NCI-CTC ver.2 日本語訳 JCOG 版参照。

6.4.1. 放射線治療終了/中止の定義

64.8Gy / 36 回の予定通りの照射を施行した場合のみを放射線治療終了、64.8Gy / 36 回より少ない線量の照射（照射できないかった場合を含め）を行った場合は放射線治療中止と定義する。

6.4.2. 放射線治療完了規準

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場合に放射線治療完了と定義する。放射線治療完了例に対しては、PSA 増悪もしくは臨床再発がみられるまで、無治療で経過観察する。

6.4.3. 放射線治療中止規準

放射線治療開始後に以下のいずれかがみられた場合、放射線治療を中止する。

中止後、「6.5.1 内分泌治療開始規準」に従って、抗アンドロゲン療法を開始する。

下記の①以外の理由で放射線治療を中止したが、放射線治療開始後 80 日以内に総線量 59.4Gy / 33 回以上の照射を施行した場合は、引き続き抗アンドロゲン療法は行わず、PSA 増悪もしくは臨床再発がみられるまで経過観察する。

- ① 臨床再発と判断した場合
- ② 以下のいずれかの有害事象がみられた場合
 - 1) Grade3 の「直腸炎」
 - 2) Grade3 の「直腸出血/血便」
 - 3) Grade3 の「残尿・尿閉」
 - 4) Grade3 の「血尿」
 - 5) 放射線治療を休止して再開した後、再び休止規準を満たした場合
 - 6) 1)~5) 以外で、有害事象により、担当医が放射線治療中止と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が放射線治療の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が放射線治療の中止を申し出た場合
- ⑤ 放射線治療休止後、休止日より 14 日以内に再開できない場合
- ⑥ 放射線治療休止中、放射線治療が開始日より数えて 80 日以内に計 59.4Gy/33 回の照射ができないことが判明した場合（治療再開しても、治療開始から 80 日目までの残り日数で、合計 33 回の照射が行えないと判明した日で中止する）

6.4.4. 放射線治療休止規準（B群）

以下のいずれかがみられた場合、放射線治療を休止する。

- ① Grade2 の「直腸出血/血便」
- ② Grade3 の「直腸又は直腸周囲痛（直腸痛）」
- ③ Grade3 の「排尿時痛」
- ④ Grade3 の「頻尿/尿意切迫」
- ⑤ Grade2 の「直腸炎」が出現し、かつ消炎剤等の治療により症状が改善されない場合
- ⑥ Grade2 の「残尿・尿閉」が出現し、かつ抗コリン剤等の治療により症状改善のない場合
- ⑦ ①~⑥以外の有害事象により放射線治療の休止が必要と担当医が判断した場合

6.4.5. 放射線治療再開規準

放射線治療休止後、14 日以内に以下のすべてを満たし、かつ、放射線治療開始後 80 日以内に 59.4Gy の照射が行える場合、放射線治療を再開する。

- ① 「直腸出血/血便」が Grade 1 以下
- ② 「直腸又は直腸周囲痛（直腸痛）」が Grade 2 以下
- ③ 「排尿時痛」が Grade 2 以下
- ④ 「頻尿/尿意切迫」が Grade 2 以下
- ⑤ 「直腸炎」が Grade 2 以下、かつ症状が改善している
- ⑥ 「残尿・尿閉」が Grade 2 以下、かつ症状が改善している

6.5. 内分泌治療変更規準（両群共通）

投与量変更や以下の変更規準以外での変更は行わない。

6.5.1. 内分泌治療開始規準（抗アンドロゲン療法、LH-RH アナログ療法共通）

B 群で放射線治療を完了できなかった場合の抗アンドロゲン療法の開始、B 群で放射線治療完了後 PSA 再発もしくは臨床再発した場合の抗アンドロゲン療法の開始、および両群での抗アンドロゲン療法中止後の LH-RH 療法の開始は以下の①～⑧をすべて満たすことを確認後に開始する。①は適格規準と、②に関しては内分泌再開規準と、規準となる値が異なることに注意。

- ① 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^2$
- ② ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dl}$
- ③ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^2$
- ④ 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- ⑥ SGOT(AST) $\leq 2.5 \times$ 施設基準値上限
- ⑦ SGPT(ALT) $\leq 2.5 \times$ 施設基準値上限
- ⑧ 「肺線維症」が Grade 1 以下

6.5.2. 抗アンドロゲン療法中止規準（両群共通）

抗アンドロゲン治療中に、以下のいずれかがみられたとき、抗アンドロゲン治療中止とする。中止後、「6.5.1. 内分泌治療開始規準」に従って LH-RH アナログ療法を開始する。

- ① 以下のいずれかにより抗アンドロゲン療法無効と判断した場合
 - 1) PSA 増悪
 - 2) 臨床再発
 - 3) 臨床増悪
- ② 以下のいずれかの有害事象がみられた場合
 - 1) 抗アンドロゲン療法の休止、再開を繰り返し、4 度目に休止となった場合（休止・再開は 3 回まで）
 - 2) 1)以外で、有害事象により、担当医が抗アンドロゲン療法継続不可能と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により患者が抗アンドロゲン療法の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により患者が抗アンドロゲン療法の中止を申し出た場合
- ⑤ 前回診察日から今回診察日までの日数のうち、内服していない日とその 1/3 以上あり、この状態がその次の診察日まで連続してみられた場合
- ⑥ 抗アンドロゲン療法休止後、休止日より 84 日（12 週）以内に治療再開できなかった場合

6.5.3. LH-RH アナログ療法中止規準（両群共通）

「6.3. プロトコール治療中止規準」参照。

6.5.4. 内分泌治療休止規準（両群共通、抗アンドロゲン療法、LH-RH アナログ療法共通）

以下の①～⑦のいずれかがみられた場合、内分泌治療を休止する。LH-RH アナログ療法中は投与を予定している診察日（1 ヶ月製剤の場合最終投与日から 4 週後、3 ヶ月製剤の場合最終投与日から 12 週後の診察日）に判断する。

- ① Grade3 のヘモグロビン値の低下
- ② Grade3 の血小板減少
- ③ Grade3 のビリルビン上昇
- ④ Grade3 のSGOT(AST)の上昇
- ⑤ Grade3 のSGPT(ALT)の上昇
- ⑥ Grade2 以上の「肺線維症」
- ⑦ ①～⑥以外の有害事象で担当医の判断により内分泌治療休止が必要と判断した場合

6.5.5. 内分泌治療再開規準

抗アンドロゲン療法中は抗アンドロゲン剤休止日より 84 日（12 週）以内、LH・RH アナログ療法中は投与予定診察日より 8 週以内に、以下の①～⑦をすべて満たす場合に内分泌治療を再開する。

- ① Grade2 以下のヘモグロビン値の低下
- ② 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ③ Grade1 以下のビリルビン上昇
- ④ Grade1 以下のSGOT(AST)の上昇
- ⑤ Grade1 以下のSGPT(ALT)の上昇
- ⑥ Grade1 以下の「肺線維症」
- ⑦ 休止規準の⑦（担当医の判断）により休止した場合はその有害事象が Grade1 以下相当に回復する

注) LH・RH アナログ療法休止後の再開は、休止前に 3 ヶ月製剤を使用しているも、1 ヶ月製剤を用いて再開する。

6.6. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局：横溝 晃（九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野）

〒812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1

Tel : 092-642-5604 Fax : 092-642-5618

E-mail yokoa@uro.med.kyushu-u.ac.jp

6.7. 併用療法・支持療法

6.7.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

特になし。

6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

1. 軟便・下痢に対する整腸剤・止痢剤の使用は許容される。
2. 肛門痛、痔疾等放射線治療に起因する直腸肛門障害に対する非ステロイド性消炎鎮痛剤、局所へのステロイド療法（肛門への消炎鎮痛を目的としたステロイド坐剤または塗布剤）の使用は許容される
3. 尿失禁等排尿障害に対する抗コリン剤の使用は許容される
4. 合併基礎疾患に対する併用療法は原則として制限しない。ただし、薬剤添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を併用する場合には十分に注意を要する
5. 疼痛を伴う女性化乳房に対する放射線治療および疼痛部の外科的切除は許容される。

6.7.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

1. すべての抗癌剤化学療法
2. すべての免疫療法
3. プロトコール治療に規定した薬剤以外の内分泌治療剤
4. ステロイド療法（「6.7.2.許容される併用療法・支持療法」で記載した局所へのステロイド療法は許容される）

6.8. 後治療

両群ともプロトコール治療中止後の治療は規定しない。

本試験の対象に対しては、プロトコール治療としての LH-RH アナログ療法が、無効中止となった後も、アンドロゲン抑制効果により増悪速度を最小にできることを期待して、LH-RH アナログ療法単独もしくは他の治療法との併用が行われることが多い。そのため、本試験では無効中止後の LH-RH アナログ療法の継続をプロトコール治療中止規準の逸脱とはしない。

6.9. 有害事象と中止・休止・再開規準の関係 (付表)

以下の表の内容は、「6.3. プロトコール治療中止規準」以降に休止・中止・再開の規準として設定されている有害事象項目をまとめたものである。休止・中止の規準は有害事象に関するものだけではないため、必ず本文を確認すること。なお Grade4 の有害事象の出現は下表の項目によらずプロトコール治療中止である。

6.9.1. 放射線治療

有害事象(Grade)	0	1	2	3	4
直腸炎	なし	時折の血液付着や直腸の増加(痔を含む)薬物治療を要さない	出血、粘液排泄、直腸不快感を伴う排便回数の増加 薬物治療を要する;肛門裂創 → RT条件付き休止*	輸液を要する排便回数の増加/下痢;輸血を要する直腸出血;バネを要する持続性粘液排泄	外科的処置を要する穿孔、出血、壊死又はその他生命を脅かす合併症(例、人工肛門造設)
直腸出血/血便	なし	軽度で輸血や薬物治療を要さない	持続性で薬物治療(例:ステロイド坐剤)や放射線治療の中断を要する	輸血を要する	緊急処置を要する大出血
直腸又は直腸周囲痛(直腸痛)	なし	軽度の疼痛機能障害なし	中等度の疼痛:疼痛又は鎮痛薬による機能障害があるが日常生活には支障がない	高度の疼痛:疼痛又は鎮痛薬により日常生活に大きく支障がある	活動不能
排尿時痛	なし	軽い症状で処置を要さない	症状があるが治療により軽快する	症状があり治療によっても軽快しない	-
頻尿/尿意切迫	なし	が正常時 ≤ 2 倍の増加	1 時間に < 1 回	1 時間に ≥ 1 回の尿意切迫又はカテーテル留置を要する	-
残尿・尿閉	なし	残尿感や尿滴下があるが残尿はない;又は手術直後の時期に生じる残尿感	残尿感があり薬物治療又は時折の導尿を要する(< 4 回/週)又は術直後以降もカテーテル留置を要するが 6 週未満で抜去できる術後膀胱アトニー → RT 条件付き休止*	x頻繁な(≥ 4 回/週)導尿や泌尿器科的処置を要する(例;TURP、膀胱瘻(恥骨上管)、尿道切開)	膀胱破裂
血尿(腫出血がない場合)	なし	顕微鏡的血尿のみ	時折の肉眼的出血;凝血塊無し	持続する肉眼的出血又は凝血塊;カテーテルや器具の挿入又は輸血を要する	緊急処置を要する大出血
休止後、再開 ←				→ RT 中止	→ プロトコール治療中止
				→ RT 休止	

* RT 条件付き休止について

直腸炎 Grade2、残尿・尿閉 Grade2 において薬物治療をおこなっても症状が改善されない場合、放射線治療を休止する。その場合薬物治療が継続中であったり、Grade2 のままであっても、症状改善が認められれば放射線治療を再開する。

6.9.2. 抗アンドロゲン療法・LH-RH アナログ療法

有害事象 (Grade)	0	1	2	3	4
ヘモグロビン	WNL	<LLN - 10.0 g/dl <LLN - 100 g/L <LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - <10.0 g/dl 80 - <100 g/L 4.9 - <6.2mmol/L	6.5 - <8.0 g/dl 65 - <80 g/L 4.0 - <4.9 mmol/L	<6.5 g/dl <65 g/L <4.0 mmol/L
血小板	WNL	>75,000 /mm ³ >100,000 /mm ³ ※	≥ 50.0 - <75.0 x 10 ⁹ /L ≥ 50000 - <75000 /mm ³	≥ 10.0 - <50.0 x 10 ⁹ /L ≥ 10000 - <50000 /mm ³	<10.0 x 10 ⁹ /L <10000 /mm ³
ビリルビン	WNL	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN
SGOT (AST)	WNL	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
SGPT (ALT)	WNL	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
肺線維症	WNL	X線上の変化はあるが症状がない、又は症状はあるがステロイドを要さない	ステロイド又は利尿剤を要する	酸素吸入を要する	補助換気を要する
		内分泌治療、再開 ←	→ 内分泌治療休止		→ プロトコール治療中止

※ 内分泌治療再開規準

血小板は Grade1 の規準を用いず、>100,000/mm³で再開とする