

## 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 92 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  $\alpha$  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  $\alpha$  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<sup>42)</sup>。 $\alpha$  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<sup>3)</sup>、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<sup>13)</sup>。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<sup>42)</sup>、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することなど、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

定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

### 13.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターおよび放射線治療支援センターへ知らされることはない。もし誤って患者氏名が伝えられた場合には、記録媒体に寄らず、破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録および放治 QA センターの資料管理ファイルに記載されることはない。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がん等の附随研究による調査も有り得るがんの多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、JCOG では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、JCOG のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、患者登録時と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

### 13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 13.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 IRB

#### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB・医療機関長承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB・医療機関長承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設 IRB の承認を得て用いることができるが、研究実施計画書（プロトコール）については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

#### 13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JCOG として IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

### 13.6. プロトコールの内容変更について

#### 13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

JCOG では、臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて

取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

### 1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。

効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要。

カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

### 2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する (従来の「委員長決裁」に相当する)。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページにグループ代表者の承認日を記載する。

### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載不要。

#### 13.6.2. **プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認**

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会 (または IRB) で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会 (または IRB) の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB・医療機関長の承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB・医療機関長承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB・医療機関長承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

#### 13.6.3. **記録用紙の修正 (9.1.3.を再掲)**

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙（CRF）の記入データに基づいて行われる中央モニタリング（central monitoring または in-house monitoring）であり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング（on site monitoring）は行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況：登録数－累積／期間別、全施設／施設別
- ② 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：群／施設
- ③ プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：治療内容／群／施設
- ④ 治療前背景因子：群
- ⑤ 重篤な有害事象：治療内容／群／施設
- ⑥ 有害反応／有害事象：治療内容／群
- ⑦ プロトコル逸脱：治療内容／群／施設
- ⑧ 全生存期間、抗アンドロゲン療法の TTF、プロトコル治療の TTF、臨床的無再発生存期間：全登録例
- ⑨ QOL 調査依頼・回収状況
- ⑩ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験は限局性前立腺癌の術後 PSA 再発例を対象としており、欧米では早期からの積極的治療は必ずしも行われておらず、経過観察されることも多い。経過観察による予後も 10 年を超える結果が得られており、本試験は治療による有害事象は最小限である必要があるため、有害事象の許容範囲は以下のとおりとする。

- ① Grade3 以上の肺線維症または Grade4 の肝機能障害が全治療例の 5%未満
- ② 治療関連死が全治療例の 3%未満
- ③ 有害事象による治療中止例（有害事象による患者拒否を含む）が全治療例の 10%未満

#### 14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

違反の例)

- ・ 割り付け群以外の群の治療を実施
- ・ プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用（薬剤、放射線照射など）
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中のある薬剤を使用しなかった

・ 大幅な過量投与

## 2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することとする。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

## 3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれによって業務担当者等が作成する標準業務手順書（SOP）に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて関係する委員会、JCOG データセンター長、JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

B 群の全登録例に対し放射線治療終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。これにより実際の治療がプロトコル規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックすることを目的とするものである。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・保証に関するもの」で規定した送付資料を用いて、放射線治療事務局が放射線治療支援センターの協力をえて行う。評価規準は事前に放射線治療事務局が作成する「放射線治療規定遵守判定規準」に従う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3 プライバシーの保護と患者識別」に従う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公表されることはない。評価の結果は当該施設の放射線治療担当医、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線委員会を通して、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会およびグループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。



**15. 特記事項**

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない

**15.1. QOL 調査****15.1.1. 調査対象**

全登録例

**15.1.2. 調査票**

- ①SF36 日本語版 (version 2.0) (11 問)
- ②UCLA PCI 日本語版(version 1.2) (20 問)

**15.1.3. 調査実施時期**

- ① 治療前調査 (ベースライン) : 同意取得後、プロトコール治療開始前
- ② 登録後 1 年

**15.1.4. 調査方法**

QOL 調査は、担当医または CRC 等から渡される調査票に、患者が自分で記入して、医師や CRC 等を介さず、QOL 事務局に直接、患者自身が郵送する方法を用いる。もし調査に際して患者が手助けを必要とした場合、患者の家族が読み上げる方法で援助を行い、試験を担当する医師や CRC は援助しない。家族の援助を受けられない場合も、試験を担当していない医療従事者が援助を行うようにする。また、患者（または上記、記入援助をした家族等）が自分で郵送できない時は、記載済みの調査票を返信用封筒に入れ封をしたものを医療従事者が受け取り、代わりに郵送してもよい。

何らかの理由で調査時期が遅れても可能な限り調査を依頼するようにする。調査を依頼できなかった場合は、その理由を治療前調査は治療開始前報告、登録 1 年後調査は追跡調査用紙に記載する。

**郵送内容**

- ・調査票 (SF36 日本語版+UCLA-PCI 日本語版、計 10 枚)
- ・調査票のカバーページ

**郵送方法**

あらかじめ宛先 (QOL 事務局) が記入され切手貼付済みの専用の返信用封筒に、調査票とカバーページを入れ投函する。

**調査方法や郵送方法についての問い合わせ先**

QOL 事務局： 寛 善行 (香川大学医学部泌尿器科)  
 住所：〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1  
 TEL：087-891-2202 FAX：087-891-2203  
 E-mail：kakehi@med.kagawa-u.ac.jp

**15.1.5. 調査依頼・回収方法****① 治療前調査****施設での患者への調査依頼：**

同意取得後、登録前までに QOL 事務局からあらかじめ各施設に数部ずつ配布されている調査票、カバーページ、返信用封筒を手渡し、記入を依頼する。調査票、カバーページが足りない場合は、JCOG ホームページからダウンロードできる。いずれもカバーページの症例番号と施設名が未記入のものである。担当医はカバーページに施設名を記入してから手渡す。

登録時には登録適格性確認の際、QOL 調査票を患者に依頼したかどうかの質問がされるが、調査依頼を促すためのものであり、依頼前であっても登録は可能である。

登録後の調査依頼となった場合、調査票のカバーページに施設名の他、症例番号を記入してから、カバーページ、調査票、返信用封筒を一緒に渡すようにする。

**データセンターから QOL 事務局への通知：**

登録後、JCOG データセンターは、症例登録ごとに、QOL 事務局宛に症例登録確認票を FAX で送付する。FAX の内容は以下の項目を含む。

- ・施設名、担当医名
- ・症例番号、生年月日

- ・割り付け群
- ・治療開始予定日、登録日、QOL 調査発送予定日（登録後 11 ヶ月後）

QOL 事務局は症例番号と施設名を入力したカバーページを作成し、担当医あてに調査票、カバーページ、返信用封筒を登録後 11 ヶ月に郵送できるよう準備をする。

② 登録 1 年後調査

登録 11 ヶ月後、QOL 事務局は担当医あてに、症例番号と施設名があらかじめ記入されているカバーページと調査票を郵送する。調査票は治療開始前調査と同じである。担当医は郵送されたカバーページと調査票を、登録後 11 か月～13 か月に患者に渡し、記入・投函を依頼する。万一届かない場合や紛失した場合、初回同様に、JCOG ホームページからダウンロードして使用することは可能だが、治療開始前調査同様、症例番号と施設名を記入することを忘れないようにする。

15.1.6. 督促方法

- ① 登録時調査票：登録後 2 週間以内に QOL 調査票が QOL 事務局に届かない場合、電子メールあるいは電話によって各施設に連絡し、実際に QOL 調査が行われたかどうかの問い合わせを行う。電子メール送付先は原則として施設コーディネーター、電話連絡先は担当医または施設コーディネーターとする。
- ② 登録 1 年後調査：登録日から 13 ヶ月を経過しても調査票が返送されていない場合、QOL 事務局は電子メールあるいは電話によって各施設に連絡し、実際に QOL 調査が行われたかどうかの問い合わせを行う。問い合わせ先は治療前調査票と同じとする。

15.1.7. 調査中止

患者またはその家族から、QOL 調査中止の申し出があった場合は、QOL 調査を中止する。それ以外の場合は、予定通り QOL 調査を行う。病勢の悪化により調査が困難な場合は、担当医により「患者の状態が悪化し、調査不能」との連絡を必ず QOL 事務局に行い、該当する記録用紙にその旨を記載する。

15.2. 附随研究

本試験では附随研究は行わない。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG 委員会事務局、JCOG データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 16.1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 14 指-1、-2、-3、-4 の 4 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/)

- ・ 指定研究 1 (14 指-1) 主任研究者：堀田知光 (東海大学医学部)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 2 (14 指-2) 主任研究者：西條長宏 (国立がんセンター東病院)  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 3 (14 指-3) 主任研究者：大津 敦 (国立がんセンター東病院)  
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 4 (14 指-4) 主任研究者：福田治彦 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

### 16.2. 指定研究以外の研究班

本試験は下記の研究班と 16.1. の 14 指-4 との共同研究である。

厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 14 年度)  
「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」班  
主任研究者：内藤誠二

厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」  
臨床研究データマネージメント事業 (日本公定書協会 築地分室)

### 16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター中央病院

### 16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 泌尿器科腫瘍研究グループ

グループ代表者：薦巢賢一 静岡がんセンター 病院長  
住所：〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007  
TEL：055-989-5222 FAX：055-989-5783  
e-mail：k.tobisu@scchr.jp

グループ事務局：庭川 要 静岡がんセンター泌尿器科  
住所：〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007  
TEL：055-989-5222 FAX：055-989-5783  
e-mail：m.niwakawa@scchr.jp

### 16.5. 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分野)  
住所：〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL：092-642-5603 FAX：092-642-5618  
E-mail：naito@uro.med.kyushu-u.ac.jp

### 16.6. 研究事務局

横溝 晃 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科分野)  
住所：〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL：092-642-5603 FAX：092-642-5618  
E-mail：yokoa@uro.med.kyushu-u.ac.jp

## 16.7. 放射線治療研究事務局

二瓶 圭二 (国立がんセンター東病院)  
 住所：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
 TEL：04-7133-1111 FAX：04-7131-4724  
 E-mail：knihei@east.ncc.go.jp

## 16.8. QOL 事務局

寛 善行 (香川大学医学部泌尿器科)  
 住所：〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1  
 TEL：087-891-2202 FAX：087-891-2203  
 E-mail：kakehi@med.kagawa-u.ac.jp

## 16.9. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーター、放射線担当医の変更などによる、内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で 1 ヶ月に 1 度更新されているので、確認可能である。  
 (2005年3月現在)

施設名	科名	研究責任者	コーディネーター	放射線担当医	年間登録数 見込み
北海道大学医学部	泌尿器科	野々村克也	篠原信雄	白土博樹	1
札幌医科大学	泌尿器科	塚本泰司	高橋 敦	晴山雅人	3
東北大学大学院医学系研究科	泌尿器科	荒井陽一	佐藤 信	高井良尋	2
宮城県立がんセンター	泌尿器科	栃木達夫	川村貞文	角藤芳久	3
秋田大学医学部	泌尿器科	羽瀧友則	土谷順彦	泉 純一	2
山形大学医学部	泌尿器科	富田善彦	吉田慎一		
筑波大学臨床医学系	泌尿器科	赤座英之	宮永直人	幡多政治	2
栃木県立がんセンター	泌尿器科	中園昌明	川島清隆	築山 巖	3
群馬大学医学部付属病院	泌尿器科	鈴木和浩	柴田康博	秋元哲夫	1
防衛医科大学校	泌尿器科	早川正道	浅野友彦		
千葉県がんセンター	泌尿器科	丸岡正幸	丸岡正幸	幡野和男	3
千葉大学大学院医学研究院	泌尿器科	市川智彦	戸辺豊総	磯部公一	2
国立がんセンター中央病院	泌尿器科	藤元博行	松岡直樹	角美奈子	2
東京女子医科大学病院	泌尿器科	東間 紘	中沢速和	三橋紀夫	1
慶応義塾大学病院	泌尿器科	村井 勝	中島 淳	茂松直之	4
東京慈恵医科大学付属病院	泌尿器科	頼川 晋	池本 庸	青木 学	2
虎の門病院	泌尿器科	小松秀樹	村田浩克		
日本医科大学付属病院	泌尿器科	西村泰司	木村 剛	宮下次廣	2
北里大学医学部	泌尿器科	馬場志郎	入江 啓	北野雅史	2
新潟県立がんセンター新潟病院	泌尿器科	小松原秀一	北村康男	松本康男	1
新潟大学医学部	泌尿器科	谷川俊貴	谷川俊貴	笹井啓資	1
山梨大学医学部	泌尿器科	武田正之	滝花義男	大西 洋	1
信州大学医学部	泌尿器科	西沢 理	石塚 修	鹿間直人	1
浜松医科大学	泌尿器科	大園誠一郎	牛山知己	大嶋佐知子	1
静岡がんセンター	泌尿器科	齋奥賢一	庭川 斐	西村哲夫	3
名古屋大学医学部	泌尿器科	小野佳成	小野佳成	柳川繁雄	2
三重大学医学部	泌尿器科	杉村芳樹	有馬公伸	野本由人	1
京都大学大学院医学研究科	泌尿器科	小川 修	賀本敏行	光森通英	2
大阪府立成人病センター	泌尿器科	宇佐美道之	前田 修	西山謹司	1
神戸大学医学部	泌尿器科	原 勲	原 勲	副島俊典	2
奈良県立医科大学	泌尿器科	平尾佳彦	藤本清秀	吉村 均	2
日本赤十字社和歌山医療センター	泌尿器科	林 正	日裏 勝		
島根大学医学部	泌尿器科	井川幹夫	岸 浩史	内田伸恵	3
倉敷中央病院	泌尿器科	寺井章人	寺井章人	百々義廣	3
岡山大学大学院医歯学総合研究科	泌尿器科	公文裕巳	那須保友	武本充広	2
香川大学医学部	泌尿器科	寛 善行	乾 政志	高島 均	3
四国がんセンター	泌尿器科	住吉義光	橋根勝義	片岡正明	3
久留米大学医学部	泌尿器科	松岡 啓	野口正典	早瀬尚文	1

前立腺癌術後再発放射線-内分泌 phaseIII

九州大学医学部附属病院	泌尿器科	内藤誠二	横溝 晃	中村和正	2
熊本大学医学部	泌尿器科	上田昭一	中川昌之		
鹿児島大学医学部	泌尿器科	中川昌之	西山賢龍	中川昌之	1

計 50 例

## 16.10.JCOG 臨床試験審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。(構成は 2003 年 11 月現在)

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンター
委員	新美三由紀	国立がんセンター/日本公定書協会
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	朴 成和	静岡県立静岡がんセンター
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 愷	国立がんセンター中央病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷宜皓	国立がんセンター中央病院
*委員	鷲巣賢一	静岡県立静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学研究科
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、\*印の委員は泌尿器科腫瘍研究グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先：JCOG 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511（内線 2404）

FAX：03-3542-7006

E-mail：JCOGoffice@ml.jcog.jp

## 16.11.JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。(構成は 2003 年 11 月現在)

委員長	島田安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院
委員	松村保広	国立がんセンター研究所支所

委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	朴 成和	静岡県立がんセンター
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷宜皓	国立がんセンター中央病院
*委員	鷹巣賢一	静岡県立静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学研究科
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	安藤正志	国立がんセンター中央病院
委員会事務局	野沢浩江	国立がんセンター/日本公定書協会

ただし、\*印の委員は泌尿器科腫瘍研究グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: JCOGoffice@ml.jcog.jp

## 16.12.データセンター

JCOG データセンター

(国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部臨床情報研究室ならびに財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室)

国立がんセンター 情報研究部内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373 FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

Web: <http://www.jcog.jp/>

代表(データセンター長): 福田治彦

統計: グループ担当: 柴田大郎/浅川誉 デザイン担当: 石塚直樹

データマネージメント: グループ担当: 加幡晴美/長谷川裕美

ケースレポートフォーム作成: 加幡晴美

臨床: グループ担当: 斉藤勇/プロトコール作成支援: 河本 博

説明同意文書作成支援: 山内みずき

## 16.13.特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

〒104-0043 東京都中央区湊2丁目4番1号 TOMACビル

TEL: 03-5541-5890

FAX: 03-5541-9965

代表: 石倉 聡

e-mail: sishikur-ncche@umin.ac.jp

## 16.14.プロトコール作成

九州大学大学院医学研究院泌尿器科分野

横溝 晃

香川大学医学部泌尿器科  
国立がんセンター 東病院

古賀寛史  
寛 善行  
二瓶圭二



## 17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での JCOG 全体または研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な JCOG または研究グループのポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 参考文献

1. 垣添忠生. 癌の臨床統計 (Cancer Statistics in Japan 1997) がんの統計編集委員会編、財団法人がん研究振興財団、1997. p.36-47.
2. 北川貴子、津熊秀明、味木和喜子、大島 明. 日本のがん罹患の将来予測—1975-93 年全国罹患率 (推計値) に基づく将来推計. 富永祐民、大島明、黒石哲生、青木國雄編: がん統計白書—罹患/死亡/予後—1999. 篠原出版、1999. p.159-170.
3. Kantoff PW, Talcott JA. The radical prostatectomy series: apples are not oranges. *J Clin Oncol.* 1994 Nov;12(11):2243-5.
4. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 1993 Jul 15;72(2):310-22.
5. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA.* 1993 May 26;269(20):2633-6.
6. 住吉義光. 前立腺癌に対する手術・放射線治療. *臨床と研究* 1997 2 月;74 (2) :92-96.
7. Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, Gospodarowicz MK. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*,1993, 26: 203
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):281-6.
10. Labrie F. Screening and hormonal therapy of localized prostate cancer shows major benefits on survival. *Cancer J.* 2000 Apr;6 Suppl 2:S182-7
11. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):781-9.
12. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol.* 2001;40 Suppl 2:9-16.
13. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999 May 5;281(17):1591-7.
14. Patel A, Dorey F, Franklin J, DeKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol.* 1997 Oct;158(4):1441-5.
15. Partin AW; Pearson JD; Landis PK; Carter HB; Pound CR; Clemens JQ; Epstein JI; Walsh PC Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649-59.
16. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):790-6.
17. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen

- PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000 Jan 19;283(3):354-60.
18. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol*. 1996 Nov;156(5):1725-9.
19. Vanuytsel L, Janssens G, Van Poppel H, Rijnders A, Baert L. Radiotherapy for PSA recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2001 Apr;39(4):425-9.
20. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jun;76(6):576-81.
21. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Urology*. 1994 May;43(5):649-59.
22. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(4):731-736, 1997.
23. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 163:845-850, 2000.
24. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(2):369-375, 2000.
25. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostate cancer: effect of castration, of estrogen and of androgen injection on the serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1:293, 1941.
26. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Scott M, Kennealey G, Gau TC. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology*. 1991 Jan;37(1):46-51.
27. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol*. 1998 Oct;160(4):1387-91
28. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1579-82.
29. See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DM, Delaere KP, Vaage S, Tammela TL, Lukkarinen O, Persson BE, Carroll K, Kolvenbag GJ; Casodex Early Prostate Cancer Trialist Group. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):429-35.
30. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology*. 2001 Aug;58(2):146-51
31. Hocht S, Wiegel T, Schostak M, Hinkelbein W. Adjuvant and salvage radiotherapy

- after radical prostatectomy.  
Onkologie. 2002 Jun;25(3):201-6.
- 32 Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989 Aug 17;321(7):419-24.
- 33 Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. ASTRO Consensus Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1155
- 34 Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol*. 1998 Oct;160(4):1220-9.
- 35 Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):382-8.
- 36 Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J, Pfaff C, Bagiella E, Heitjan D, Fine R, Zuech N, Sawczuk I, Benson M, Olsson CA. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):958-67.
- 37 Shoenfeld & Richter. Required sample size for comparing survival. *Biometrics* 38, 163-170, 1982.
- 38 Japan Clinical Oncology Group. National Cancer Institute-common toxicity criteria, version2, 1999: 日本語訳 JCOG 版-第2版.
- 39 Parker C, Warde P, Catton C. Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy. *Radiother Oncol*. 2001 Nov;61(2):107-16.
- 40 JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン (改訂第2版). JCOG 共同研究プロトコル集第14集: 325, 2001.
- 41 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 40 Lan K, Demets L Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1996; 70: 659-663
- 41 Cambell's Urology, Seventh Edition, Walsh PC et al, edited.,pp2648
- 42 石塚直樹、河本博. 腫瘍マーカー-PSA 倍加時間推定の統計的問題. 2003 年度 統計関連学会連合大会講演報告集: 389
- 43 Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanagh W, Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol*. 1997;13:438-43.
- 44 Zietman AL, Dallow KC, McManus PA, Heney NM, Shipley WU. Time to second prostate-specific antigen failure is a surrogate endpoint for prostate cancer death in a prospective trial of therapy for localized disease. *Urology*. 1996 Feb;47(2):236-9.
- 45 Update of monotherapy trials with the new anti-androgen, Casodex (ICI 176,334). International Casodex Investigators. *Eur Urol*. 1994;26 Suppl 1:5-9.
- 46 Kakehi Y, et al. Development of Japanese version of the UCLA Prostate Cancer Index: a pilot validation study. *Int J Clin Oncol* 7:306+311,2002
- 47 2002 ASCO Annual Meeting, Orland, Florida, US Clinical Trials for the Clinical Oncologist (Education Program)
- 48 Clark JA, et al. Changes in quality of life following treatment for early prostate cancer. *Urology* 53:161-168, 1999
- 49 Basaria S, et al. Long-term effect of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *J Clin Oncol* 56:779-786, 1999
- 50 鈴嶋よしみ、寛 善行、ほか。 University of California at Los Angeles Prostate Cancer