

## 7.7. 統計解析施設

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 今井高志

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1

TEL:043-206-3138、FAX:043-206-6267

E-mail: imait@nirs.go.jp

※ 統計解析は上記施設で行い、JCOG データセンターでは解析結果の validation を行う。

## 8 予想されるメリットおよびデメリット

### 8.1 本附随研究に参加した患者のメリットとデメリット

放射線治療後の急性および晩期有害事象の発現予測因子としてのSNPの臨床的意義が本附随研究により明らかとなれば、関連する遺伝子のSNPの有無で治療の個別化を実現できる可能性がある。ただし、本附随研究の結果、本附随研究に参加した患者が得られるメリットはないと考えられ、あくまでも将来の放射線治療患者に還元するための研究である。デメリットとしては、身体的に大きな負担とはならないが、試料採取のため5mlの採血が必要であることである。

### 8.2 JCOGのメリットおよびデメリット

本附随研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業の公的研究費に加えて厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業の主任研究者である研究代表者ならびに本研究グループと放射線医学総合研究所と間の共同研究契約に基づく研究費により実施される共同研究である。貴重な臨床検体から得られる有益な情報を放射線医学総合研究所と共にJCOGが享受できる。

デメリットとしては、各施設の試料採取とその連結可能匿名化に要する労力、共同研究グループ匿名化番号管理者の個人情報管理に関わる労力および事務局およびJCOGデータセンターにおける統計解析業務に要する労力などが挙げられる。

### 8.3 放射線医学総合研究所のメリットおよびデメリット

JCOGと放射線医学総合研究所の間で、声門癌放射線治療による急性および晩期有害事象の発現とその重症度に関係するSNPを特定することができれば、治療前に有害事象の発現を考慮した治療の個別化を実現できる可能性があり、放射線治療の有害事象に関与するSNPに関する重要な知見を得ることができる。放射線医学総合研究所のデメリットとしては、試料のSNP解析に要する労力と費用の負担が挙げられる。

## 9 倫理的配慮

### 9.1 患者の保護

本附随研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本附随研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本附随研究では、個人情報には匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および晩期の有害事象を予測する SNP の探索的研究として高度の有用性があると思われる。本附随研究で測定対象とする試料は、JCOG 研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」に該当するため、JCOG で定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、匿名化などの方法を遵守した上で本附随研究を実施する。

個人の識別につながる情報は、個人情報管理者により管理され、連結した遺伝子多型情報が第三者に渡ることはない。もし遺伝子多型解析内容が外部に漏洩することがあっても、提供者およびその家族に対する社会的差別や精神的苦痛などの不利益行為につながる可能性は極めて低い。

本附随研究においては、採血により得られた血液を試料とすることから、試料提供者である JCOG0701 参加患者に身体的および精神的に大きな負担を強いることはない。

### 9.2 患者への説明

本附随研究への登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書（添付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) この研究が JCOG の臨床試験の附随研究であること  
試料の取り扱いに連結可能匿名化の処理などが必要なこと。
- 2) 遺伝子とは
- 3) 遺伝子と疾病
- 4) 遺伝子解析研究へのご協力について
- 5) 研究協力の任意性と撤回の自由  
研究参加に先立って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、それにより診療上の不利益を受けないこと。

- 6) 提供者または代諾者等により同意が撤回された場合には、撤回に係る試料等が廃棄され、撤回に関わる研究結果が消去されること。ただし、研究結果が連結不可能匿名化されている場合や、研究結果が既に公開されている場合には、結果の中から提供者の情報を取り除くことが困難であること
- 7) 研究の意義、目的と方法
- 8) 予測される研究結果および提供者等に対して予測される危険や不利益
- 9) 研究計画書の開示
- 10) 試料の提供は無償であること
- 11) 個人情報の保護について: 氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 12) 研究の倫理審査
- 13) 試料から得られた解析結果は、匿名化された上研究成果として公表
- 14) 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性と研究成果から生じる知的財産権の帰属
- 15) 遺伝子解析研究終了後の試料などの保存、使用または廃棄などの取り扱い方針
- 16) 研究資金について
- 17) 遺伝子カウンセリングについて
- 18) 研究責任者の氏名と職名
- 19) 担当医師の連絡先、研究代表者、研究事務局  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、研究の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、個人情報の訂正、同意の撤回および研究について苦情を含めて自由に質問できること。

上記の説明に加えて、当該試料解析実施施設(放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター)で試料解析を行う旨の説明文書ならびに同意書を併せて取得する。

患者に対する説明同意文書は原則としてモデル説明同意文書をそのまま用いるが、参加施設のIRBの承認を得て、モデル説明同意文書の内容を変更した場合には、研究事務局に変更の内容を連絡すること。

### 9.3 試料等の保存、廃棄

本附随研究においては試料解析実施施設(放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター)に提出された血液検体が試料となる。試料は試料解析実施施設においてSNPs解析に利用され、残余試料は試料解析実施施設でその期間を定めずに保存される。残余試料の二次利用を行う場合には、研究計画書をJCOGプロトコール審査委員会や研究を行う機関の長の承認を得ることとする。残余試料は提供患者の希望があった場合破棄されるが、その場合には匿名化番号なども削除し破棄する。

### 9.4 遺伝カウンセリングの必要性およびその体制

本附随研究に直接関連して遺伝カウンセリングが必要になる場合は非常に稀であると考えられるが、患者や家族などから求めがあった場合には、倫理的、法的、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を目指して援助や支援をするための遺伝カウンセリングを、参加施設の遺伝相談外来にて行う。または遺伝相談外来がない場合は他施設などの適切な窓口を紹介して対応する。

### 9.5 遺伝情報の開示に関する考え方

本附随研究は放射線治療の有害事象に関する探索的研究であり、将来の患者にとっての有害事象の予測を目的としているため、登録患者に対する遺伝情報の開示により患者が得られるメリットはない。ただし、登録患者より遺伝情報の開示の希望があった場合には担当医と研究事務局を通じて試料解析実施施設より遺伝情報を取得し、前述の点に留意の上で説明を行う。その際には、必要に応じて遺伝カウンセリングの紹介を行う。

## 10 研究資金

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業の主任研究者である研究代表者と、独立行政法人放射線医学総合研究所の理事長との間で取り交わされた共同研究契約に基づいて行われる。研究費の分担については以下のように分担して負担を行う予定であり、このことは共同研究契約書でも定められている。

- 共同研究グループ匿名化番号管理者への委託費用、研究終了までの維持費および試料の搬送費用は委託契約に基づいて厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-018)「放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究」班(主任研究者 加賀美芳和)で負担
- SNPs 解析費用は放射線医学総合研究所が負担

## 11 予定検体数と研究期間

本附随研究の対象となる声門癌症例数より、予定検体数は200-250検体程度と考えられる。IRBの承認が得られてから研究を開始し、本体臨床試験(JCOG0701)は2007年10月より登録が開始され、予定登録期間は4年、追跡期間は3年の総研究期間が7年の研究である。本附随研究のエンドポイントの1つである晩期有害事象については、追跡不能または死亡までの最悪値を評価するため、本附随研究の研究期間は本体臨床試験(JCOG0701)の総研究機関を考慮して5年間とする。

## 12 研究組織

### 12.1 研究代表者

加賀美芳和 国立がんセンター中央病院 放射線治療部  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
TEL: 03-3542-2511、FAX: 03-3248-9134  
E-mail: [ykagami@ncc.go.jp](mailto:ykagami@ncc.go.jp)

### 12.2 研究事務局

秋元哲夫 東京女子医科大学 放射線腫瘍科  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL: 03-5269-7355、FAX: 03-5269-7355  
E-mail: [t-akimoto@rad.twmu.ac.jp](mailto:t-akimoto@rad.twmu.ac.jp)

### 12.3 試料解析実施施設および責任者

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 今井高志  
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1  
TEL: 043-206-3138、FAX: 043-206-6267  
E-mail: [imait@nirs.go.jp](mailto:imait@nirs.go.jp)

### 12.4 共同研究グループ匿名化番号管理者

国立がんセンター研究所 疾病ゲノムセンター 吉田輝彦  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
TEL: 03-3542-2511、内線2301、FAX: 03-3541-2685  
E-mail: [tyoshida@ncc.go.jp](mailto:tyoshida@ncc.go.jp)

### 12.5 参加予定施設

- JCOG0701「T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の参加施設のうち、試料の外部提供に関する IRB の承認が得られた施設。
- 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 か月に 1 度更新されているので、確認可能である。

(2009年5月現在)

▶ 下記の JCOG 放射線治療グループのうち本附随研究への参加施設は行頭に○印のある 25 施設である。

	医療機関コード	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者	年間登録数見込み
	0105	北海道大学病院	放射線科	白土 博樹	鬼丸 力也	白土 博樹	--
○	0109	札幌医科大学	放射線科	晴山 雅人	中田 健生	晴山 雅人	9
○	0403	東北大学病院	放射線治療科	山田 章吾	小川 芳弘	山田 章吾	3
○	1102	埼玉県立がんセンター	放射線科	齊藤 吉弘	齊藤 吉弘	齊藤 吉弘	17
○	1201	国立がんセンター東病院	放射線治療部	荻野 尚	河島 光彦	荻野 尚	7
○	1203	千葉大学医学部	放射線科	宇野 隆	磯部 公一	宇野 隆	*
○	1301	国立がんセンター中央病院	放射線治療部	伊丹 純	加賀美 芳和	伊丹 純	10
○	1303	日本大学医学部板橋病院	放射線科	齋藤 勉	前林 俊也	齋藤 勉	*
○	1306	がん・感染症センター都立駒込病院	放射線科	唐澤 克之	張 大鎮	唐澤 克之	4
○	1308	東京女子医科大学	放射線科	三橋 紀夫	前林 勝也	三橋 紀夫	4
○	1311	国立病院機構東京医療センター	放射線科	萬 篤憲	萬 篤憲	萬 篤憲	5
○	1312	慶應義塾大学病院	放射線科	茂松 直之	大橋 俊夫	茂松 直之	8
○	1319	癌研究会 有明病院	放射線治療科	小口 正彦	小塚 拓洋	小口 正彦	2
○	1320	東京大学医学部	放射線科	中川 恵一	寺原 敦朗	中川 恵一	3
○	1410	北里大学医学部	放射線科	早川 和重	新部 譲	早川 和重	1
○	1501	新潟県立がんセンター新潟病院	放射線科	松本 康男	松本 康男	松本 康男	12
○	1901	山梨大学医学部	放射線科	大西 洋	大西 洋	大西 洋	4
○	2002	信州大学医学部	放射線科	佐々木 茂	篠田 充功	佐々木 茂	4
○	2301	愛知県がんセンター中央病院	放射線治療部	古平 毅	古谷 和久	古平 毅	4
○	2601	京都大学医学部附属病院	放射線治療科	平岡 真寛	澁谷 景子	平岡 真寛	5
○	2701	大阪大学医学部	放射線治療科	井上 武宏	磯橋 文明	井上 武宏	5
○	2707	近畿大学医学部	放射線腫瘍学	西村 恭昌	柴田 徹	西村 恭昌	10



○	2708	大阪府立病院機構大阪府 立成人病センター	放射線治療科	西山 謹司	中村 聡明	西山 謹司	10
	2808	先端医療センター	放射線治療研 究グループ	小久保 雅 樹	小久保 雅 樹	小久保 雅 樹	—
○	3404	広島大学病院	放射線治療部	永田 靖	権丈 雅浩	永田 靖	7
○	4015	九州大学病院	放射線科	本田 浩	塩山 善之	本田 浩	2
○	4701	琉球大学医学部	放射線科	戸板 孝文	玉城 稚奈	戸板 孝文	*

## 12.6 研究計画書作成

JCOG放射線治療グループ 遺伝子解析ワーキンググループ

秋元哲夫、大屋夏生、坂田耕一、板坂 聡、中村聡明、加賀美芳和、古平 毅  
鹿間直人、小口正彦、石倉 聡、平岡真寛

## 12.7 JCOG0701研究代表者

加賀美芳和（国立がんセンター中央病院放射線治療部）

連絡先: 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel 03-3542-2511 Fax 03-3248-5530

E-mail: [ykagami@ncc.go.jp](mailto:ykagami@ncc.go.jp)

## 12.8 JCOG0701研究事務局

古平 毅（愛知がんセンター中央病院放射線治療部）

連絡先: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

Tel 052-762-6111 Fax 052-752-8390

E-mail: [109103@aichi-cc.jp](mailto:109103@aichi-cc.jp)

鹿間直人（聖路加国際病院）

連絡先 〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

Tel 03-3541-5151 (5000) Fax 03-3544-0649

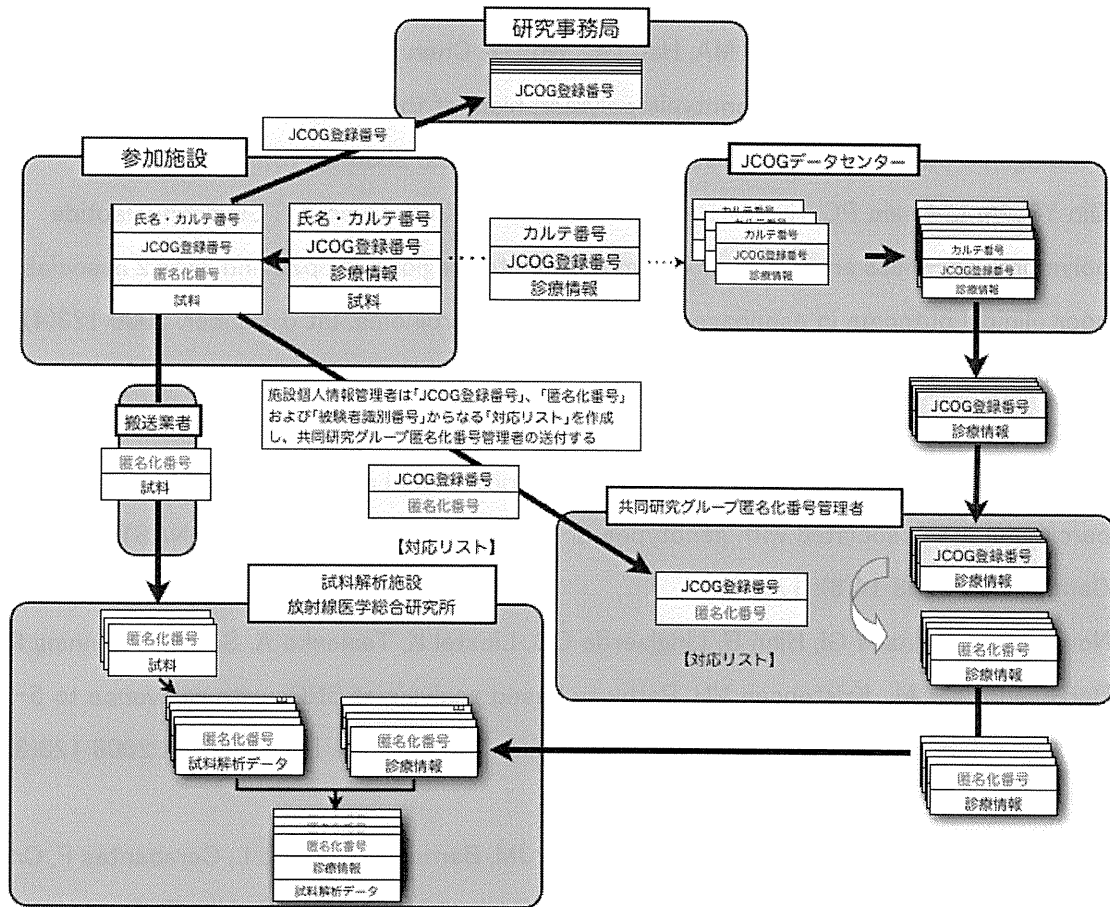
E-mail: [naoshika@luke.or.jp](mailto:naoshika@luke.or.jp)

## 13 研究成果の公表

共同研究者と協議の上、報告をまとめ公表する。研究代表者、研究事務局または共同研究者が論文を作成し、学会発表を行う。

附図:連結匿名化の流れ

全体の流れ



# 共同研究グループ匿名化番号管理者は国立がんセンター研究所疾病ゲノムセンター(吉田輝彦)に委託。

# 試料解析実施施設は放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター

## 14 参考文献

- 1) Lu J, Wang LE, Xiong P, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q. 172G>T variant in the 5' untranslated region of DNA repair gene RAD51 reduces risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and interacts with a P53 codon 72 variant. *Carcinogenesis*. 2007 28(5): 988–994.
- 2) Fu YP, Yu JC, Cheng TC, Lou MA, Hsu GC, Wu CY, Chen ST, Wu HS, Wu PE, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotypic polymorphism of the nonhomologous end-joining genes: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res*. 2003 63(10): 2440–2446.
- 3) Qin YR, Fu L, Sham PC, Kwong DL, Zhu CL, Chu KK, Li Y, Guan XY. Single-nucleotide polymorphism-mass array reveals commonly deleted regions at 3p22 and 3p14.2 associate with poor clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2008 123(4): 826–830.
- 4) Lehnerdt GF, Franz P, Zaqoul A, Schmitz KJ, Grehl S, Lang S, Schmid KW, Siffert W, Jahnke K, Frey UH. Overall and relapse-free survival in oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma are associated with genotypes of T393C polymorphism of the GNAS1 gene. *Clin Cancer Res*. 2008 14(6): 1753–8.
- 5) Nordgard SH, Alnaes GI, Hihn B, Lingjaerde OC, Liestøl K, Tsalenko A, Sørli T, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Kristensen VN. Pathway based analysis of SNPs with relevance to 5-FU therapy: relation to intratumoral mRNA expression and survival. *Int J Cancer*. 2008 123(3): 577–578.
- 6) Colomer R, Monzo M, Tusquets I, Rifa J, Baena JM, Barnadas A, Calvo L, Carabantes F, Crespo C, Muñoz M, Llombart A, Plazaola A, Artells R, Gilabert M, Lloveras B, Alba E. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 14(3): 811–816.
- 7) Iwata M, Iwakawa M, Noda S, Ohta T, Minfu Y, Kimura T, Shibuya H, Imai T. Correlation between single nucleotide polymorphisms and jejunal crypt cell apoptosis after whole body irradiation. *Int J Radiat Biol*. 2007 83(3): 181–186.
- 8) Chen K, Hu Z, Wang LE, Sturgis EM, El-Naggar AK, Zhang W, Wei Q. Single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding or responsive promoter regions of BAX and BCL2 genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*. 2007 28(9): 2008–2012.
- 9) De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, Bacher K, Vral A, De Neve W, Thierens H. TGFbeta1 polymorphisms and late clinical radiosensitivity in patients treated for gynecologic tumors. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2006 65(4): 1240–1248.
- 10) Terrazzino S, Agostini M, Pucciarelli S, Pasetto LM, Friso ML, Ambrosi A, Lisi V, Leon A, Lise M, Nitti D. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene predicts poor tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 16(11): 817–824.
  - 11) Damaraju S, Murray D, Dufour J, Carandang D, Myrehaug S, Fallone G, Field C, Greiner R, Hanson J, Cass CE, Parliament M. Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 12(8): 2545–2554.
  - 12) Chang–Claude J, Popanda O, Tan XL, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter–Bihl ML, Wenz F, Schmezer P, Ambrosone CB. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2005 11(13): 4802–4809.
  - 13) Scheurer ME, Amirian E, Cao Y, Gilbert MR, Aldape KD, Kornguth DG, El–Zein R, Bondy ML. Polymorphisms in the interleukin–4 receptor gene are associated with better survival in patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2008 14(20): 6640–6646.
  - 14) Tu HF, Chen HW, Kao SY, Lin SC, Liu CJ, Chang KW. MDM2 SNP 309 and p53 codon 72 polymorphisms are associated with the outcome of oral carcinoma patients receiving postoperative irradiation. *Radiother Oncol*. 2008 87(2): 243–252.
  - 15) de Haas EC, Zwart N, Meijer C, Nuver J, Boezen HM, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ, van der Steege G, Sleijfer DT, Gietema JA. Variation in bleomycin hydrolase gene is associated with reduced survival after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2008 26(11): 1817–1823.
  - 16) Schaich M, Kestel L, Pfirmann M, Robel K, Illmer T, Kramer M, Dill C, Ehninger G, Schackert G, Krex D. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients. *Ann Oncol*. 2009 20(1): 175–181.
  - 17) Isomura M, Oya N, Tachiiri S, Kaneyasu Y, Nishimura Y, Akimoto T, Hareyama M, Sugita T, Mitsunashi N, Yamashita T, Aoki M, Sai H, Hirokawa Y, Sakata K, Karasawa K, Tomida A, Tsuruo T, Miki Y, Noda T, Hiraoka M. IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. *Clin Cancer Res*. 2008 14(20): 6683–6689.
  - 18) Suga T, Ishikawa A, Kohda M, Otsuka Y, Yamada S, Yamamoto N, Shibamoto Y, Ogawa Y, Nomura K, Sho K, Omura M, Sekiguchi K, Kikuchi Y, Michikawa Y, Noda S, Sagara M, Ohashi J, Yoshinaga S, Mizoe J, Tsujii H, Iwakawa M, Imai T. Haplotype–based analysis of genes

- associated with risk of adverse skin reactions after radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 69(3): 685–693.
- 19) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, Homewood J, Bliss J, Yarnold J. TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol.* 2005 75(1): 18–21.
- 20) Suga T, Iwakawa M, Tsuji H, Ishikawa H, Oda E, Noda S, Otsuka Y, Ishikawa A, Ishikawa K, Shimazaki J, Mizoe JE, Tsujii H, Imai T. Influence of multiple genetic polymorphisms on genitourinary morbidity after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 72(3): 808–813.
- 21) Burri RJ, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Peters CA, Fan G, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Res.* 2008 170(1): 49–55.
- 22) Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, Mornex F, Pèlegriin A, Dubois JB, Mirimanoff RO, Rosenstein BS. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2008 14(19): 6284–6288.
- 23) Carles J, Monzo M, Amat M, Jansa S, Artells R, Navarro A, Foro P, Alameda F, Gayete A, Gel B, Miguel M, Albanell J, Fabregat X. Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair, nucleotide excision repair, and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 66(4): 1022–1030.
- 24) Quarmby S, Fakhoury H, Levine E, Barber J, Wylie J, Hajeer AH, West C, Stewart A, Magee B, Kumar S. Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2003 79(2): 137–143.
- 25) Giotopoulos G, Symonds RP, Foweraker K, Griffin M, Peat I, Osman A, Plumb M. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. *Br J Cancer.* 2007 96(6): 1001–1007.
- 26) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Overgaard J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. *Radiother Oncol.* 2003 69(2): 127–135.

**「前立腺癌に対する IMRT/IGRT 併用寡分割照射法の第 II 相  
臨床試験」**

**Phase II study of hypofractionated intensity-modulated radiation therapy using  
image-guided radiation techniques for prostate cancer (H-IGRA Trial)**

**試験タイプ：第 II 相試験**

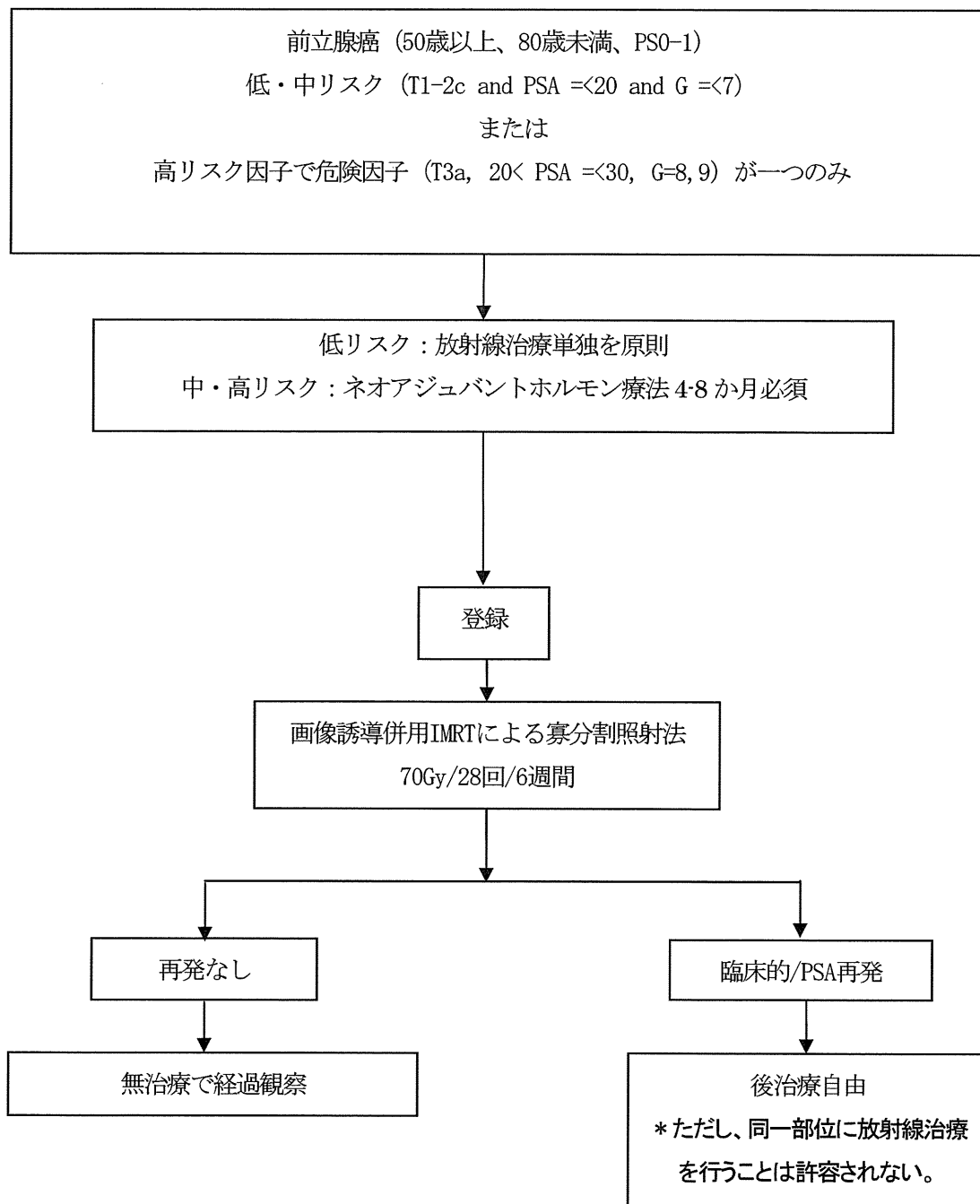
**研究代表者：加賀美 芳和  
昭和大学医学部放射線医学(放射線治療部門)  
〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8  
TEL: 03-6426-3228  
E-mail: kagami@med.showa-u.ac.jp**

**研究事務局：中村 和正  
九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1  
TEL: 092-642-5695  
FAX: 092-642-5708  
E-mail: nakam@radiol.med.kyushu-u.ac.jp**

**平成 23 年 9 月 1 日 プロトコール第 1 版**

## 0. 試験の概要

### 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

前立腺癌患者に対して画像誘導(image-guided radiation therapy, IGRT)を用いた軟部組織照合を併用した強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)による寡分割照射法 70 Gy/28 回/6 週間(1 回 2.5 Gy)が有効かつ安全であるかを探索的に検討する。

## 0.3. エンドポイント

エンドポイントは以下の項目とする。

- 1) Primary endpoint: 5 年遅発性有害事象発生割合
- 2) Secondary endpoints: 急性期有害事象発生割合、5 年生化学的無再発生存割合、5 年臨床的無再発生存割合、5 年全生存割合

## 0.4. 対象

- 1) 病理学的に腺癌と診断された症例。
- 2) 低リスク前立腺癌(T1-T2a and PSA < 10, and G = < 6)、中リスク前立腺癌 (T1-T2c and PSA = < 20 and G = < 7 ただし、T1-T2a and PSA < 10 and G = < 6 は除く)、または、高リスク因子の一つのみを有するもの。高リスク因子は、T3a, 20 < PSA = < 30, G = 8, 9 のいずれかとする。ただし、リンパ節転移や遠隔転移を伴うものは含めない。
- 3) 登録日の年齢が、50 歳以上 80 歳未満であること。
- 4) Performance status (PS)は ECOG の規準で、0~1 であること。
- 5) 本人から文書でインフォームド・コンセントが得られた症例。

## 0.5. 治療:

中・高リスク例に関しては、放射線治療開始前の 4-8 か月間のネオアジュバントホルモン療法、および放射線治療中の同時ホルモン療法の併用を必須とする。ホルモン療法は、LHRH analog 単独または、LHRH analog + antiandrogen とする。低リスク群では、原則的にホルモン療法は行わないこととする。放射線治療は IMRT にて行う。毎回の前立腺の位置は、画像誘導による位置確認により補正する。画像誘導の方法は、超音波、CT 等の方法を用いる。病巣部局所照射野を用い予防的な所属リンパ領域への照射は行わない。照射線量は 70 Gy / 28 回/6 週間(1 日 1 回 2.5 Gy)とする。放射線治療終了後は、ホルモン療法は中止とする。

## 0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 130 例

登録期間: 3 年(倫理審査委員会の承認日~平成 26 年 12 月 31 日)

追跡期間: 放射線治療終了後 5 年(~平成 31 年 12 月 31 日)

総研究期間: 8 年

## 0.7. 問合せ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙参照)

登録手順、症例報告書(CRF)記入など: 研究事務局、データセンター(「6. 登録の方法」参照)

有害事象報告: 効果・安全性評価委員会(16.5)、研究事務局(表紙参照)



## 1. 目的

前立腺癌患者に対して画像誘導(image-guided radiation therapy, IGRT)を用いた軟部組織照合を併用した強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)による寡分割照射法 70 Gy/28 回/6 週間(1 回 2.5 Gy)が有効かつ安全であるかを探索的に検討する。

## 2. エンドポイント

エンドポイントは以下の項目とする。

- 1) Primary endpoint: 5 年遅発性有害事象発生割合
- 2) Secondary endpoints: 急性期有害事象発生割合、5 年生化学的無再発生存割合、5 年臨床的無再発生存割合、5 年全生存割合

## 3. 背景と試験計画の根拠

### 3.1. 背景

わが国における前立腺癌罹患率は、前立腺特異抗原 (Prostate specific antigen: PSA)の検査の普及等により、増加の一途をたどっており、罹患率は男性の 3 位である。限局性前立腺癌は根治的治療が期待でき、前立腺摘除術や放射線治療単独、ホルモン療法併用放射線治療などが選択される。一方、局所進行前立腺癌では、ホルモン療法併用放射線治療、ホルモン療法単独などが行われている。リンパ節転移や遠隔転移が認められる場合には、ホルモン療法が標準的治療である(1)。

前立腺癌の放射線治療方針は、T 因子、PSA 値、Gleason score (G) 等のリスク因子により、低、中、高リスクに分類し、それぞれのリスクに応じた治療方針がとられることが多い(1)。すなわち、低リスク(T1-T2a and PSA < 10, and G = < 6)は放射線治療単独、中リスク(T1-T2c and PSA = < 20 and G = < 7 ただし、T1-T2a and PSA < 10 and G = < 6 は除く) は放射線治療±短期ホルモン療法、高リスク(T3a-4 or PSA > 20 or G 8-10)は長期ホルモン療法+放射線治療が主に選択される。また、70Gy より多い高線量の投与は、低、中、高リスク群、すべてのリスク群にて、有意に生化学的無再発生存率を改善するとされている(2)。

近年、高リスク前立腺癌にて、2-3 年の長期ホルモン療法と 70Gy/35 回の外部照射の併用が、短期ホルモン療法と放射線治療の併用よりも有意に生存率の向上が示され(3)、高リスク群には、長期ホルモン療法と放射線治療の併用が標準となりつつある(1)。しかしながら、70 Gy/35 回より多い高線量投与を投与した場合には、短期ホルモン療法併用が長期ホルモン療法併用に劣っているかは明らかではなく(4)、実際、本邦においても、高リスク群に対して、短期ホルモン療法と高線量の放射線治療が併用されていることも少なくない(5)。

### 3.2. 対象

以上のような背景を踏まえ、また、後述するように、本研究の寡分割照射は線量増加となる可能性が高いため、高線量投与の有用性が明らかな、リンパ節転移や遠隔転移を伴わない低、中、高リスク群の前立腺癌を対象とした。ただし、高リスク群のうち、リスク因子を複数有するものについては、

長期ホルモン療法の併用が有用である可能性が高く、また、T3b-T4 では照射野が大きくなり、本試験のプロトコル治療では有害事象が増加する可能性もある。よって、高リスク因子のうち、T3a, 20< PSA =<30, G=8-9 のいずれかひとつのみを持つものを対象に含めることとした。すなわち、本試験の対象を、「低リスク前立腺癌(T1-T2a and PSA < 10, and G =< 6)、中リスク前立腺癌 (T1-T2c and PSA =<20 and G =<7 ただし、T1-T2a and PSA<10 and G =<6 は除く)、または、高リスク因子の一つのみを有するもの。ここで、高リスク因子は、T3a, 20< PSA =<30, G=8,9 のいずれかとする」とした。

### 3.3. 対象に対する標準治療

対象に対する根治的な標準治療には、根治的前立腺摘除術、外部照射、小線源療法がある。

根治的前立腺全摘除術の目的は癌細胞の完全な除去であり、原則として腫瘍が前立腺内に限局したT1-T2症例に施行される。治療前PSA、Gleason分類については必ずしも手術適応の決定因子とはならないが、前述のようにこれらは被膜外浸潤、精嚢浸潤、リンパ節転移の危険性が高く、G 8 以上、PSA20 以上の場合には術後再発の危険が高くなる。T3 は、骨盤内に限局している状態ではあるが、腫瘍細胞を取り残す確率が高く、手術を行わないことが多い。術前のホルモン療法により down staging を行い、手術を施行する試みは見られるが、有効性は確立していない。

前立腺全摘除術では前立腺と精嚢を摘出し、同時に骨盤リンパ節郭清を行うのが標準である。手術に伴う有害事象として、尿失禁(数~10%)と性機能障害(~90 %)が主であるが、膀胱尿道吻合部の狭窄(5%)、直腸損傷(3%)等が起こりうる(6)。

Yokomizo らは、本邦 37 施設で 1993 年から 2002 年までに手術単独が行われ、その後 PSA 値が検出限界以下に低下した 1192 例を解析し、pT2 以下の 5 年生化学的無再発率は 78.6%と報告している(7)。

小線源治療に関しては、本邦では 2003 年よりヨウ素 125 シード線源による永久挿入密封小線源治療が実施可能となった。これは、ヨウ素 125 シード線源を前立腺内に永久的に挿入する方法で、適応は低リスクに関しては、シード永久挿入療法単独が行われ、中リスクには外部照射との併用が行われている。高リスクでも近年、外部照射との併用(±短期間のホルモン療法)の適応とされている(1)。治療成績に関しては、本邦では 2003 年より始まったため、未だ長期成績は不明であるが、欧米のデータでは低リスクにて 10 年生化学的無再発生存率は 80-90%と良好な成績が得られている(8)。利点としては、短期に治療が終了すること等であるが、シード挿入に麻酔をかける必要があり、ある程度の侵襲性がある点が欠点である。有害事象は、後述の外部照射と同様なものが認められる。

高線量率組織内照射は、前立腺にアプリータ針を経会陰的に挿入し、アフターローディング法にて、イリジウム 192 線源(192Ir)を一時的に挿入する方法である。高線量率組織内照射は、外部照射と併用したブースト照射として使用されることが多く、一般的には高リスク例に行われることが多い(9)。

外部照射に関しては、NCCN ガイドラインでは、低リスク群は外部照射単独、中リスク群には短期ホルモン療法(6か月程度)+外部照射、高リスク群には長期ホルモン療法(2-3 年)+外部照射が推奨されている(1)。本邦での外部照射の治療成績については、Nakamura らが、1995 年から 2002 年までに 34 施設で 60 Gy 以上(中央値 70 Gy)の外部照射の行われた 679 例の解析結果を報告している(5)。症例の 80%程度が 3DCRT にて治療されているが、低リスク群、中リスク群、高リスク群の 5 年生化学的無再発率は、90.8%、75.7%、67.6%であった。最近では、本邦でも 70 Gy より大きい線量が投与される傾向にあり、外部照射の線量については、NCCN ガイドラインでは、通常分割(一回 1.8 –

2 Gy)にて、低リスクでは 75.6 – 79 Gy、中・高リスクでは、78-80 Gy 程度の線量増加が推奨されている(1)。

以上、対象に対する標準治療は、手術、小線源治療、外部照射となるが、治療成績は治療法間で大きな差はなく、患者自身が各治療法の利点、欠点を勘案しながら治療法を選択しているのが現状である。

### 3.4. 外部照射

#### 3.4.1. 三次元原体放射線治療、強度変調放射線治療と線量増加

現在の前立腺癌に対する放射線治療は、三次元原体放射線治療(three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)や強度変調放射線治療(IMRT)が主流となっている。3DCRT では、リニアックの照射口に取り付けられた多分割絞リ(multi-leaf collimator, MLC)により腫瘍の形に合わせたビーム形状を自由に作成することができるため、膀胱、直腸などの前立腺周囲の正常組織の線量を低減できる。IMRT では、MLC を同一照射野内で動かすことにより、コンピュータで計算された不均一な線量分布を生み出し、標的臓器で最適な線量分布を形成することができ、3DCRT よりもさらに直腸に対する線量を低減することができるため、より多くの線量を前立腺に投与することが可能となる。前立腺癌を対象としたいくつかの臨床試験により、高線量を投与するほど、生化学的無再発生存率が良好となることが知られているが、3DCRT では、Grade2 以上の直腸障害は、高線量の投与で増加することが示唆されている(2)。しかし、IMRT を用いれば、直腸の遅発性有害事象を低く保ったままで、さらに多くの線量を照射できる可能性がある。

Zeleftsky らは、IMRT にて 81 Gy 照射した 561 例についての治療成績を報告している(10)。Favorable, intermediate, unfavorable 群の 8 年生化学的無再発率は、それぞれ 89%, 78%, 67%であった。遅発性有害事象としての Grade 2, 3 の直腸出血の割合は 1.6%, 0.1%であり、きわめて低い頻度であった。一方、Grade 2, 3 の尿道狭窄は 9%, 3%と許容範囲であり、レトロスペクティブな解析ではあるが、IMRT の有用性が示唆されている。

照射範囲については、精囊浸潤がない場合には、前立腺±精囊基部をターゲットとして照射されることが多い。しかし、リンパ節転移のリスクの高い症例においては、骨盤領域の照射を併用することもあるが、その有用性については定まっておらず、実際には前立腺+精囊基部のみをターゲットとしていることも多い。

#### 3.4.2. 画像誘導放射線治療

前立腺の位置は、毎回の治療時に変動することが知られている。これは、セットアップエラーのみならず、直腸径、膀胱容量などにより影響され、治療計画時と比べ、1cm 程度変動するとされている。そのため、外部照射では、ある程度の安全領域をつけて照射野の設定を行う必要があるが、この位置変動を小さくすることができれば、より小さい照射野で照射でき、有害事象を低減できる可能性がある。

前立腺の位置の不確定要素を低減する方法としては、直腸バルーンを挿入し、前立腺を固定する方法、金属マーカーを前立腺周囲に挿入し、治療直前に電子ポータル画像装置(electronic portal imaging device, EPID)にて位置を確認する方法、超音波により治療直前の前立腺の位置を確認する方法、CT 同室設置型リニアックやリニアックと一体になったコーンビーム CT により位置確認を行う方法など、様々な方法が考案されてきた。このような方法は画像誘導放射線治療(IGRT)と呼ばれ、

近年我が国でも急速に普及しつつある。

### 3.4.3. 対象に対する寡分割照射法での放射線治療の有効性と安全性

前立腺癌に対する寡分割照射法に関しては、すでに以前よりいくつかの臨床試験が行われている。

Kupelian らは、IMRT および BAT transabdominal ultrasound system と呼ばれる超音波装置を使った IGRT を用いて一回 2.5 Gy、総線量 70 Gy/28 回/6 週間での寡分割照射法で治療された 770 例について報告している(11)。症例の内訳は、低リスク群 34%、中リスク群 28%、高リスク群 38%であった。このうち、82%は、6か月以下のホルモン療法が併用されている。5年生化学的無再発率は82%と良好であり、Grade 2 以上の直腸障害、尿路系障害はそれぞれ 4.5%、5.2%と通常分割法と同程度であったとしている。

また、Martin らの報告では、IMRT および金属マーカによる IGRT にて、一回 3Gy、総線量 60 Gy/20 回/4 週間にて治療された 92 例について報告している(12)。ネオアジュバントおよび同時ホルモン療法は許容している。Grade 2 以上の直腸障害、尿路系障害はそれぞれ 4%、3%で、3年生化学的無再発率は 76%であった。

これらの報告をみる限りにおいては、一回 2.5 ~ 3 Gy での寡分割照射法は安全に行うことができる可能性が高い。現在、IGRT、および IMRT/3DCRT を用いた寡分割照射法と通常分割照射法のいくつかのランダム化比較試験が欧米にて進行している(表)(13)。

表

グループ	対象	照射法	目標症例数
Fox Chase	中・高リスク	76 Gy at 2 Gy vs 70.2 Gy at 2.7 Gy	300
MRC	低・中リスク	70 Gy at 2 Gy vs 57 Gy at 3 Gy vs 60 Gy at 3 Gy	2,100
NCIC	中リスク	78 Gy at 2 Gy vs 60 Gy at 3 Gy	1,204
RTOG 0415	低リスク	73.8 Gy at 1.8 Gy vs 70 Gy at 2.5 Gy	1,067

略語: MRC, Medical Research Council; NCIC, National Cancer Institute of Canada; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

欧米で行われているこれらのランダム化比較試験で寡分割照射法の有効性が証明され、実際に日本人にも安全に施行できることが確認されれば、標準的治療のひとつとして速やかに導入できる