

と考え、本試験を企画した。

### 3.5. 本試験の治療計画

#### 3.5.1. 本試験の治療レジメン

本試験は IMRT を用いて、通常分割法で一回 2.5 Gy、総線量 70 Gy を照射するものである。その際、毎回の治療前に前立腺の位置を補正する、画像誘導機能を利用する。

一般に癌細胞などの放射線応答の生物学的なモデルとして Linear-quadratic model (LQ model) が汎用され、放射線応答の指標として  $\alpha/\beta$  値が用いられる。頭頸部癌や肺癌などの悪性腫瘍では  $\alpha/\beta$  値が 10 前後とされるが、本臨床試験の対象である前立腺癌の  $\alpha/\beta$  値は、他の腫瘍より低く遅発性有害事象を規定する組織の  $\alpha/\beta$  値と同等かそれ以下との報告がなされている(14)。

前立腺癌の  $\alpha/\beta$  値は一般的には、1.5 程度と考えられている<sup>14)</sup>。その場合、70 Gy/28 回(1 回 2.5 Gy)は通常分割(1 回 2 Gy)の 80 Gy に相当する。 $\alpha/\beta$  値が 5 または 10 とすると、70 Gy/28 回(1 回 2.5 Gy)は通常分割(1 回 2 Gy)の 75 Gy または 72.9 Gy に相当する。すなわち、たとえ前立腺癌の  $\alpha/\beta$  値が 1.5 より大きいとしても、本試験での線量は十分な治療効果を持つと考えられる。

#### 3.5.2. 後治療

放射線治療終了後、再発あるいは増悪を認めるまでは他の治療は行わない。再発あるいは増悪を認めた場合及び放射線治療中止となった症例の後治療は自由とする。ただし、PSA 再発した場合のホルモン療法に関しては、PSA が 4ng/mL 以上となった場合に開始を検討することを推奨する。

### 3.6. 試験デザイン

#### 3.6.1. 計画されている試験のデザイン

米国では、すでに前立腺癌に対する寡分割照射法では多くの患者が治療されており、安全性はほぼ確立している。しかし、それが日本人に適応できるかは不明であるため、安全性、有効性を確認するための第 II 相試験とした。今回の試験は、多施設共同・非対照・非ランダム化・オープン試験となる。

#### 3.6.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の第一の目的は、寡分割法の安全性を見ることであり、そのため primary endpoint を 5 年遅発性放射線有害事象発生割合とした。

secondary endpoints としては、有効性のエンドポイントとして、一般的な 5 年生化学的無増悪割合、5 年全生存割合、5 年臨床的無再発生存割合を、また安全性の評価として急性期有害事象発生割合を設定した。

#### 3.6.3. 患者集積見込み

対象とする前立腺癌に対する放射線治療は、前立腺癌の罹患率の増加とともに広く行われている。本試験には、18 施設が参加予定であり、各施設にて年間 3 例の登録が見込まれ、3 年で 130 例の登録は十分可能であると考えられる。

### 3.7. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

#### 3.7.1. 予想される利益

通常の IMRT では、一回 2 Gy にて、総線量 74-78 Gy 程度が照射されるため、治療回数は 37-39

回となる。この試験での治療回数は28回であるため、2週間程度治療期間が短くなる。また、本試験の放射線治療は保険診療下で行われるが、放射線治療の点数は照射回数で規定されるため、IMRT および IGRT の回数が減ることにより、医療費の軽減につながる。また、この試験の線量分割は、もし前立腺癌の $\alpha/\beta$  値を1.5と仮定した場合、一回2 Gy では、80 Gy 程度に相当するため、高い治療効果が期待できる。

### 3.7.2. 予想される危険と不利益

治療に伴う有害事象の発生率は、正常組織の $\alpha/\beta$  値を3とした場合は、一回2 Gy での76 Gy 相当であると推測される。実際、この線量はIMRT ではしばしば用いられる総線量である。すなわち、有害事象は、通常分割(一回2 Gy)でのIMRTでの有害事象と同程度に抑えられると期待される。しかし、この $\alpha/\beta$  値はあくまで理論値であり、実際の正常組織の $\alpha/\beta$  値が小さい場合には、消化器系や泌尿器系の遅発性有害事象が増加する可能性は否定できない。

### 3.7.3. 本試験の意義

前述のように、本治療レジメンでは、すでに米国では多数例が治療されている。現在、寡分割照射法と通常分割照射法のランダム化比較試験が欧米にて進行しており、治療成績の優劣は現在のところ証明されていない。また、本邦における寡分割法の安全性は明らかではなく、本試験により前立腺癌に対する本治療レジメンの安全性が確認され、欧米での試験で寡分割照射法の有効性が証明された場合、従来の放射線治療よりも短期間に、少ない費用でIMRTを提供できる。

## 4. 本試験で用いる規準・定義

### 4.1. 病期分類規準

#### 4.1.1. TNM 分類(staging)

以下の分類(staging, grouping)は UICC TNM 分類第 7 版に準拠する。

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 前立腺に局限する腫瘍 注 1

T2a 片葉の半分以下に浸潤する腫瘍

T2b 片葉に半分を越えて浸潤する腫瘍

T2c 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(外括約筋、直腸、挙筋、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。

## 4.2. 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、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 と定義し、Gleason score は Primary grade および Secondary grade の単純和として求める。

本試験では病理組織の中央病理診断は行わない。

## 4.3. 再発に関する定義

### 4.3.1. PSA 再発(生化学的再発)

本試験では PSA 再発を「Nadir(治療により達成された最も低い PSA 値)から PSA 値が 2 ng/ml 以上に上昇すること」と定義する。測定キットは問わない。PSA 値が Nadir から 2 ng/ml 以上に上昇した後、無治療で低下し、いわゆる PSA bounce と判断された場合も PSA 再発として取り扱う。

### 4.3.2. 臨床再発

画像検査(MRI、CT、骨シンチなど)にて、転移または局所再発が認められた場合を「臨床再発」とし、診断された日を再発日とする。PSA 再発が認められ、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は、病理診断日をもって再発とする。また、救済治療が行われた場合も再発とし、救済治療開始日を再発日とする。

## 5. 患者選択規準

### 5.1. 適格規準

- 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。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。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) 年齢が 50 歳以上 80 才未満であること。
- 4) Performance status (PS)は Eastern Cooperative Oncology Group (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。

### 5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複癌を合併している症例(同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ; 上皮内癌または粘膜内癌相当の病変、T1N0M0 喉頭; 声門原発は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している(HbA1c 7.0%以上を目安とする)。

- 3) 膠原病、重篤な心疾患・呼吸器疾患・肝疾患など、重篤な合併症を有する症例。
- 4) 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症例。
- 5) 以前に骨盤部に放射線治療を受けている症例。
- 6) 虫垂切除術、鼠径ヘルニアを除く腹部骨盤領域の手術を受けた症例。
- 7) 前立腺に対する手術療法(経尿道的前立腺切除術、前立腺被膜下摘除術、除睾術等)やHIFU(高密度焦点式超音波療法)等を受けた症例。
- 8) 前立腺癌に対する化学療法を受けた症例。
- 9) クロウン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を合併している症例。
- 10) 抗凝固剤の中止が困難な症例。
- 11) 登録時に国際前立腺症状スコア(IPSS)が 20 以上の症例。
- 12) 画像診断にて、推定される PTV に小腸、大腸等のリスク臓器が近接し、線量制約を遵守できないと判断される例
- 13) 人工骨頭などの金属により、骨盤 CT 画像に金属アーチファクトを認める症例

## 6. 登録の方法

### 6.1. 登録の手順

1. 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、Web 登録画面から登録作業を行う。

データセンター：九州大学病院 高度先端医療センター/データセンター

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

TEL:092-642-6288

FAX:092-642-6287

患者選択規準に関する問い合わせ

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

電子メール:nakam@radiol.med.kyushu-u.ac.jp

2. 登録作業終了後、データセンターより症例登録確認通知がメール送信される。
3. 担当医師は、症例登録確認通知の内容を確認し、8週間以内に被験者への放射線治療を開始する。治療開始報告書①、②(背景因子、腫瘍評価、治療計画概要)に必要事項を記入の上、放射線治療開始後 14 日以内にデータセンターへ郵送する。  
8週間以内に開始できなかった場合は、その理由をカルテおよび症例報告書に記載する。
4. 本試験の被験者が登録後、不適格と判明した場合は、その時点で当該被験者における試験を中止し、研究事務局へ報告する。

## 7. 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。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合、「プロトコール逸脱」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（「15.1.2. プロトコール逸脱・違反」参照）。

### 7.1. プロトコール治療

本試験のプロトコール治療での放射線治療は1日1回2.5 Gy、週5回の通常分割照射法で行う。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が、施行されている場合にも適格とする。低リスク群のホルモン療法は、LHRH analog 単独、LHRH analog + antiandrogen、または antiandrogen 単独を許容するが、放射線治療前8か月以内とする。

放射線治療後のホルモン療法は行わない。放射線治療を行うにあたっては、入院・外来のどちらでも可とする。

登録後8週以内に放射線治療を開始する。ホルモン療法を先行させる場合には、ホルモン療法開始より8か月以内に放射線治療を開始する。

何らかの理由で開始が8週以降となった場合はその理由を症例報告書に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告書」に詳細を記載する。

#### 7.1.1. 放射線治療

##### 7.1.1.1. 放射線治療装置

6MV以上のX線発生装置を用いる。

##### 7.1.1.2. 線量と分割法

1回2.5 Gy、1日1回、週5回、計28回、総線量70 Gy、総治療期間38日間、許容総治療期間50日間とする。

##### 7.1.1.3. 治療計画および患者固定

治療計画CTは、3 mm以下のスライス幅を用い、少なくとも小骨盤腔全体から陰茎部尿道を十分含む範囲を撮影する。

患者体位は仰臥位または腹臥位とする。適宜、固定具等を考慮する。

治療計画CT撮影時には、膀胱・直腸が極端に拡張していないように注意する。場合によっては、カテーテルなどで直腸内ガスを抜くなどの処置を適宜行う。

膀胱は、30分〜2時間程度の蓄尿を心がける。

##### 7.1.1.4. 標的体積

肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume:GTV)は前立腺(T3aの場合には、被膜外浸潤も含む)とする。

臨床標的体積(Clinical Target Volume:CTV)は、低リスクの場合にはGTVのみ、中リスクの場

合には GTV および精嚢基部 1 cm 程度とする。高リスクに関しては、本試験では高リスクの中でも比較的リスクの低いものに限定しているため、CTV は中リスクに準じるものとする。

計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV) は、上記の CTV に患者固定再現性 (set up margin: SM) および体内臓器の動き (internal margin: IM) を見込んだ適切なマージンを加える。CTV に 4 mm (直腸側以外は最低 5mm) ~ 8mm のマージンをつける。特に頭尾方向に関しては、CT スライス幅を考慮し、5-8 mm 程度のマージンを設定する。

#### 7.1.1.5. リスク臓器の定義と線量制約

リスク臓器として、膀胱、直腸、小腸、大腸 (直腸を除く)、大腿骨頭を定義する。すべての臓器は充実性のものとして扱う。膀胱は、膀胱頸部から底部まで囲む。直腸は、肛門 (座骨結節のレベル) から直腸 S 状結腸移行部までを囲む。通常、仙腸関節の尾側端以下のレベルとなる。

正常組織の線量制約は、以下の通りとする。特に、膀胱、直腸の一部は PTV と同等程度の線量が照射される可能性がある。しかし、このような高線量域が最小となるように注意して計画を行う。特に最大線量がリスク臓器内に無いように注意する。

##### 1. 膀胱・直腸

膀胱および直腸の線量制約は以下の通りとする。

	全体積の 15%	25%	35%	50%
膀胱	70 Gy	65 Gy	60 Gy	55 Gy
直腸	65 Gy	55 Gy	50 Gy	45 Gy

\* 70 Gy より多く照射される直腸の容積は 10cc 未満とする

\* 処方線量の 50% 等線量曲線が大部分のスライスで直腸後壁を超えないようにする。

ただし、上記は最低限の線量制約であり、可能な限り、下記の線量制約を満たすように努力する

	全体積の 10%	20%	25%	40%
膀胱	70 Gy	65 Gy	60 Gy	55 Gy
直腸	65 Gy	55 Gy	50 Gy	45 Gy

##### 2. 小腸

小腸が高線量域に含まれる場合には、55 Gy より多く照射される小腸の容積は 0.5 cc 未満とする。

##### 3. 大腸

直腸を除く大腸が高線量域に含まれる場合には、60 Gy より多く照射される大腸の容積は 0.5cc 未満とする。

##### 4. 大腿骨頭

大腿骨頭の最大線量は 50 Gy 未満とする。

### 7.1.1.6. 線量分布計算

線量処方 は PTV の D50% (体積の 50% をカバーする線量) とする。

\* 本試験では、最大線量 (near-maximum dose) を体積の 2%、最小線量 (near-minimum dose) を体積の 98% をカバーする線量と定義する。

\* 線量計算は、不均質補正を行うこと。計算グリッドは、2.5mm 以下とする。

\* 標的体積への処方線量については 69.3 Gy < D50 < 70.7 Gy となることを遵守し、CTV、PTV の線量制約は以下に定義する。ここで、Minor variation は許容されるものとし、Major variation は原則として許容されない。ただし、プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は PTV、CTV の coverage よりもリスク臓器の線量制約の遵守を優先し、担当医の医学的判断に従って適宜変更を行う。

線量制約	CTV		PTV	
	最大線量(D2%)	最小線量(D98%)	最大線量(D2%)	D95%
No variation	73.5Gy 以下 (処方線量の 105%)	66.5Gy 以上 (処方線量の 95%)	73.5Gy 以下 (処方線量の 105%)	66.5Gy 以上 (処方線量の 95%)
Minor variation	74.9Gy 以下 (処方線量の 107%)	65.1Gy 以上 (処方線量の 93%)	74.9Gy 以下 (処方線量の 107%)	65.1Gy 以上 (処方線量の 93%)
Major variation	74.9Gy を超える	65.1Gy 未満	74.9Gy を超える	65.1Gy 未満

### 7.1.1.7. 照射方法

照射方法は以上に示すような PTV に対する処方線量を IMRT で行う。IMRT の定義は日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、高精度外部放射線治療研究会編集の強度変調放射線治療 (IMRT) ガイドラインに準拠する。照射野の縮小は行わない。

膀胱に対する線量低減を目的として、治療前 30 分～1 時間は蓄尿を心がける。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。

位置照合は、照射するすべての日の照射直前に実施する。位置照合の基準は、前立腺ないし前立腺内のマーカーとする。位置照合は、診療報酬上の画像誘導放射線治療の定義に準拠する。

## 7.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 7.2.1. 治療完了の定義

放射線治療が 70 Gy/28 分割の予定通りの照射が施行された場合を治療完了と定義する。

### 7.2.2. 治療中止の規準

以下の場合、放射線治療を中止する。治療中止に伴い、プロトコール中止とする。ホルモン療法等の追加治療は各担当医の判断に任せる。

- ① 臨床再発と判断した場合
- ② 休止規準以上の有害事象が出現し、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7日以内に再開できない場合
  - ⑥ 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
  - ⑦ 他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡
  - ⑧ 被験者から同意撤回の申入れがあった場合
  - ⑨ 被験者の都合(転居、追跡不能等)により試験が中断された場合
  - ⑩ 試験開始後、被験者が対象症例でないことが判明した場合
  - ⑪ 試験実施計画書から重大な逸脱があり、評価不能と判断される場合
  - ⑫ その他、試験責任医師または試験分担医師が試験の継続が困難と判断した場合
- プロトコル治療中止日は、⑦の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコル治療中止と判断した日とする。

### 7.3. 治療変更規準

#### 7.3.1. 治療休止規準

放射線治療開始後に以下のいずれかがみられた場合、治療を一時休止とし、次項の治療再開規準を満たすまで再開しない。

- ① グレード2の「直腸出血/血便」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
- ② グレード3の「直腸痛/肛門痛」
- ③ グレード3の「尿路痛」
- ④ グレード2の「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
- ⑤ ①～④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

#### 7.3.2. 治療再開規準

治療休止後、7日以内に以下のすべてを満たし、担当医が治療再開可能と判断し、かつ、放射線治療開始後50日以内に70Gyの照射が行える場合、治療を再開する。

- ① 「直腸出血/血便」がグレード2以下、かつ症状が改善している
- ② 「直腸痛/肛門痛」がグレード2以下
- ③ 「尿路痛」がグレード2以下
- ④ 「尿閉」がグレード2以下、かつ症状が改善している

### 7.4. 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合は、「17. 研究事務局」に問い合わせる。

### 7.5. 併用療法・支持療法

#### 7.5.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

特になし

#### 7.5.2. 許容される併用療法・支持療法

・軟便・下痢に対する整腸剤・止痢剤の使用は許容される。

- ・腸内ガスのコントロールのための、消化管内ガス駆除剤の使用は許容される。
- ・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。
- ・排尿障害に対する抗コリン剤・ $\alpha$ 1ブロッカーの使用は泌尿器科医と相談の上許容される。
- ・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。

### 7.5.3. 許容されない併用療法・支持療法

化学療法の併用は許容されない。また、放射線治療完了後、増悪までの期間に、化学療法、免疫療法、追加の放射線治療、ホルモン療法、ステロイド療法(「7.6.2.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)の投与は許容されない。

### 7.5.4. 後治療

- ・放射線治療完了後、増悪を認めるまでは無治療で観察する。
- ・放射線治療中止後の治療、および放射線治療完了後に増悪した場合や再発した場合の治療は規定しない。ただし、PSA 再発した場合のホルモン療法に関しては、PSA が 4ng/mL 以上となった場合に開始を検討することを強く推奨する。
- ・治療中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として同一部位に放射線治療を行うことは許容されない。ただし、治療休止により許容総治療期間を満たさない場合で、同一部位への放射線治療が可能と判断される場合には、許容される。この場合、プロトコールと同様に IMRT/IGRT で一回 2.5 Gy で継続するか、一回線量を 2Gy 程度に低減し、3DCRT や IMRT で追加するか、等については各施設の判断にゆだねる。

## 8. 予期される有害事象

### 8.1. 予期される有害事象

本試験では、照射開始日より 90 日以内(放射線治療開始日を day 1 として day90 まで)の有害事象を急性期有害事象、照射開始後 91 日目以降の有害事象を遅発性有害事象とする。

### 8.2. 放射線照射により予期される有害事象

本試験において予期される有害事象は以下の通り。

消化器: 直腸出血、頻回の排便/下痢、便失禁、便意切迫、直腸炎、直腸痛/肛門痛、直腸潰瘍、便秘、直腸狭窄

泌尿器: 血尿、頻尿、尿失禁、尿意切迫、尿閉、尿路痛、残尿、膀胱攣縮、非感染性膀胱炎

その他: 性交困難、射精障害、勃起不全、皮膚炎、腸閉塞

\* これらのうち、予期される重篤な有害事象は以下の通り。

直腸出血、血尿、尿閉、腸閉塞

遡及的報告をまとめた前立腺癌に対する寡分割照射法の主な急性有害事象および遅発性有害事象については以下のとおりである(13)。

表 8.3.1 急性有害事象(90 日以内)

有害事象の種類	理学的所見および症状(Grade)	発生頻度
消化器	頻回の下痢、肛門痛、直腸出血など(Grade 2)	9~36%
	直腸出血、直腸潰瘍など(Grade 3-4)	0~4%
泌尿器	頻尿、尿意切迫、尿路痛など(Grade 2)	18~44%
	尿閉、尿意切迫、尿路痛など(Grade 3)	0~9%

表 8.3.2 晩発性有害事象(91 日以後)

有害事象の種類	理学的所見および症状(Grade)	発生頻度
消化器	便失禁、肛門痛、直腸出血など(Grade 2)	1~12%
	便失禁、直腸出血、直腸潰瘍など(Grade 3-4)	0~1%
泌尿器	頻尿、尿意切迫、血尿など(Grade 2)	5~20%
	尿閉、尿意切迫、血尿など(Grade 3)	0~2%

### 8.3. 有害事象の評価

有害事象の評価において、「CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」をベースとした判定基準(付表)を用いる。付表に記載されていないものについては「CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれグレード 0~4 の定義内容に最も近いものに grading する。

## 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 9.1. 登録前に行う評価項目

#### 17.1 全治療開始前に評価する項目(病期診断に必要な検査)

- ① 前立腺針生検: 生検の Gleason score、生検陽性の本数/生検本数
- ② PSA 値
- ③ MRI 検査
- ④ 骨盤 CT(必要時)
- ⑤ 骨シンチ(必要時)

#### 2) 登録前 180 日以内に評価する項目

- ① 末梢血算: 白血球, Hb, 血小板
- ② 血液生化学: 総蛋白、総ビリルビン、SGOT(AST)、SGPT(ALT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、PSA 値
- ③ 全身状態: PS(ECOG)
- ④ MRI 検査(必要時)
- ⑤ 骨盤 CT(必要時)
- ⑥ 骨シンチ(必要時)
- ⑦ 自覚症状の有無
- ⑧ 国際前立腺症状スコア(IPSS)

- ⑨ 既往歴
- ⑩ 合併症

#### 9.2. 放射線治療中に行う評価項目

- 1) 自他覚症状の有無：週1回以上、放射線腫瘍医が診察し、有害事象について評価を行う。

#### 9.3. 放射線治療終了時に行う評価項目

- 1) 自他覚症状の有無
- 2) 国際前立腺症状スコア (IPSS)

#### 9.4. 放射線治療終了後に行う評価項目

- 1) 自他覚症状の有無
- 2) 国際前立腺症状スコア (IPSS)
- 3) PSA 値：放射線治療開始後2年までは3ヵ月に1回以上、2年以降は6ヵ月に1回以上、評価を行う。

#### 9.5. 再発が疑われた場合に実施する評価項目

PSA 上昇や自他覚症状などで再発、転移が疑われた場合は、随時、MRI、骨シンチグラムなどの検査を行い、評価を行う。

## 9.6. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

以下にスタディカレンダーを示す。

項目	時期	全治療開始前	登録前	放射線治療						放射線治療終了時点から2年間	研究期間終了まで
				1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	3カ月に1回以上	6カ月に1回以上
				登録日より-180日～ -56～0日						38～50日間*2	
登録			○								
同意説明・同意取得			○								
前立腺針生検	○										
既往歴・合併症			○								
有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状・他覚症状			○	○	○	○	○	○	○ <sup>*3</sup>	○	○
放射線治療				○							
ホルモン療法			○（必要に応じ併用する。7.1参照）								
IPSS			○						○ <sup>*3</sup>	○	○
PS			○								
画像検査	MRI	○	○ <sup>*1</sup>							○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>
	骨盤CT	○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>								
	骨シンチ	○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>							○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>
臨床検査	末梢血算		○								
	血液生化学		○								
	PSA	○	○							○	○

\*1：必要な場合のみ実施

\*2：放射線治療開始日を day1 とする

\*3：放射線治療終了時に実施

## 10. データ収集

### 10.1. 症例報告書 (Case Report Form)

#### 10.1.1. 症例報告書の種類と提出期限

提出期限は下記の通りである。

- 1) 倫理審査委員会またはIRB 承認書の写し：登録前
- 2) 登録・適格性確認票 (Web登録)：登録時（治療開始予定日の8週以内）
- 3) 治療開始報告書①、②：放射線治療開始後2週間以内に提出する。
- 4) 治療終了報告書：治療終了後または中止後2週間以内に提出する。
- 5) 追跡調査用紙：治療終了後、試験終了までは12ヵ月毎に行う。
- 6) 有害事象報告書：急送一次：72時間以内、急送二次：7日以内、通常報告：15日以内

(「11.2 施設責任者の報告義務と報告手順」参照)

- ・「登録・適格性確認票」は、Web より登録する。
- ・「治療開始報告書①、②」、「治療終了報告書」、「追跡調査用紙」、「有害事象報告書」は、Web より書類をダウンロードして用いる。

### 10.1.2. 症例報告書の送付方法

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 Web 登録およびメール通知とする。(ただし、報告義務のある有害事象については、研究事務局に連絡する。「11.1.報告義務のある有害事象」参照)

患者個人情報漏洩の危険を避けるために、CRF 送付依頼等の研究事務局への連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

宛先

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
九州大学病院 高度先端医療センター  
データセンター 担当者 宛

## 10.2. 放射線治療品質保証関連資料

### 10.2.1. 送付資料の種類と提出期限

送付資料： 以下の内容をデジタルデータとして 1 枚の CD で提出する。

- 1) 放射線治療照射録(日々の治療記録、照射方向、エネルギー、照射野サイズ、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原資料)のコピー
- 2) 治療計画の DICOM-RT データ

送付するデータには、患者氏名、カルテ番号、イニシャルなど、個人が特定できる情報が含まれていないように留意する。研究事務局への連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

### 10.2.2. 送付資料の送付方法

施設はプロトコル治療終了後 7 日以内に研究事務局に上記資料を送付する。資料の提出に関する費用は施設責任者負担とする。

#### 資料の送付先

研究事務局 中村 和正

連絡先 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

電子メール:nakam@radiol.med.kyushu-u.ac.jp

## 11.有害事象の報告

“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へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度 (<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)」による医療機関から厚生労働省医薬食品局安全対策課への自発報告は、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。

## 11.1. 報告義務のある有害事象

### 11.1.1. 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) 放射線治療中または放射線治療終了日から30日以内のすべての死亡

放射線治療との因果関係の有無は問わない。また、放射線治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、放射線治療最終日から30日以内であれば急送報告の対象となる(「30日」とは、放射線治療最終日(放射線治療終了日または中止日)を day 0 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 の有害事象

「8.3. 放射線照射により予期される有害事象」に「予期される重篤な有害事象」として記載されないものが該当する。

### 11.1.2. 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) 最終プロトコル治療日から31日以降で、プロトコ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 の有害事象

「8.3. 放射線照射により予期される有害事象」に「予期される重篤な有害事象」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。

3) 予期されない Grade 2, Grade 3 の有害事象

「8.3. 放射線照射により予期される有害事象」に記載されていない Grade 2、3 相当の有害事象。

4) その他重大な医学的事象

11.1.1.の1)2)、11.1.2.の1)～3)のいずれにも該当しないが、研究グループが共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

## 11.2. 施設責任者の報告義務と報告手順

### 11.2.1. 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の長(病院長)及び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、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。

一次報告；施設責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「有害事象等報告書(急送一次)」に所定事項を記入し、研究事務局へ Fax と電話連絡を行う。同時に病院長にも報告する。

二次報告；さらに施設研究責任者は「有害事象等報告書」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15日以内に研究事務局へ郵送または Fax 送付する。

## 11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象等報告書」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へ郵送または Fax 送付する。

## 11.3. 研究代表者・研究事務局の責務

### 11.3.1. 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急送報告を受けた場合、研究代表者・研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性影響の程度等を判断し、登録の一時停止(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。また、通常報告を受けた場合においても、11.1.2. に示した有害事象が予期された範囲を超えると判断した場合は、同様の対策を講ずる。

参加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。

### 11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15 日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に該当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審査を依頼する。

## 12. 効果判定とエンドポイントの定義

### 12.1. 効果判定

本試験では、画像検査による治療効果の判定は行わない。

### 12.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、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。

#### 12.2.1. 全登録症例

「6.1. 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「全登録症例」とする。

#### 12.2.2. 全適格症例

全登録症例から、グループでの検討によって決定された「不適格症例」を除く集団を「全適格症例」とする。放射線治療担当医・施設コーディネータ・施設研究責任者のみの判断による「不適格症例」は全適格症例に含める。

#### 12.2.3. 全治療症例

全登録症例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療症例」とする。

#### 12.2.4. 安全性評価可能症例

全登録症例のうち適格/不適格に関わらず、プロトコールどおり治療されたことが確認されている症例を「安全性評価可能症例」とする。

### 12.3. エンドポイントの定義

primary endpoint は 5 年遅発性有害事象発生割合、secondary endpoints は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 年全生存割合とする。

### 12.3.1. 急性期放射線有害事象および遅発性放射線有害事象の頻度

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 90 日以内(急性期放射線有害事象)、および 91 日以降(遅発性放射線有害事象)の最悪の Grade の頻度を求める。

### 12.3.2. 生化学的無再発生存期間

登録日を起算日として、PSA 再発と判断された日までの期間。

### 12.3.3. 臨床的無再発生存期間

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

### 12.3.4. 全生存期間

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。

## 13. 統計的事項

### 13.1. 主たる解析と判断規準

主たる解析では主要評価項目である 5 年遅発性有害事象割合について、「真の有害事象割合が、無効と判断する閾値有害事象割合以上である」という帰無仮説に対する検定を二項分布に基づく正確法(exact method)によって行う。帰無仮説が棄却されれば、本試験の画像誘導併用 IMRT による寡分割照射法が十分な有効性を有すると判断する。棄却されなければ無効と判断する。

### 13.2. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間

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: 放射線治療了後 5 年(～平成 31 年 12 月 31 日)

総研究期間: 8 年

[根拠]

本邦からの報告では、Nakamura らは、1995 年から 2002 年までに 34 施設で 60 Gy 以上の外部照射の行われた 679 例を解析した(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%、Grade 2 以上の遅発性有害事象は、消化器系 7.2%、泌尿器系 3.1%であった。欧米での外部照射の有害事象の頻度については、Cahlon らのレビューにまとめられているが(15)、Grade 2 以上の遅発性有害事

象の頻度は、3DCRTでは、尿路系10-20%、消化器系10-20%程度、IMRTにて尿路系10-20%、消化器系3-20%程度とされている。

これらの報告をふまえ、本研究では、遅発性有害事象割合のを消化器系、尿路系を合わせて15%、Grade 2以上の遅発性有害事象の発生割合の期待値を7%、 $\alpha=0.05$ （片側）、 $\beta=0.2$ とすると、二項分布に基づく正確法により必要適格例数を求めると117例となるが、不適格例などを考慮して、130例を必要症例数とした。

### 13.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験の primary endpoint は5年遅発性放射線有害事象であり、登録期間中に有効性の評価が可能な観察期間に達しないことから、有効性の中間解析は行わず、定期モニタリングごとに遅発性有害事象が予想より大きく上回っていないことを確認する。

### 13.4. 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 endpoints の解析を行う。

### 13.5. 最終解析

全登録症例の追跡期間終了後、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除き、primary endpoint の解析、有効性の secondary endpoints の解析を行わない。

最終解析結果は研究事務局が「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。

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、結果の解釈と考察等をしかるべき英文誌に投稿する。臨床試験審査委員会の総括報告書承認を持って「試験終了」とする。

## 14. 倫理的事項

### 14.1. 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および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日改正)に従って本試験を実施する。

### 14.2. インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントの取得無しに、本試験に登録してはならない。推奨される同意書を添付する。

#### 14.2.1. 患者への説明

本試験にあたり下記の事項を、説明文書を用いて、口頭で患者本人および家族に十分説明する。説明は各施設で放射線治療担当医が行う。説明・同意文書は説明する時に患者本人に手渡す。

説明内容

- 1) はじめに
- 2) 病名・治療法・問題点
- 3) 臨床試験の目的
- 4) 治療内容

- 5) 臨床試験の方法
- 6) 予想される副作用
- 7) 検査について
- 8) プライバシーの保護
- 9) 同意されない場合でも不利益を受けないこと
- 10) 同意した後でも、いつでもこれを撤回できること
- 11) 問い合わせ、連絡先について
- 12) 文書による同意

#### 14.2.2. 同意の取得

試験についての説明を行い、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える(必要に応じて説明日の翌日以降に同意を得る)。患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は記名捺印または署名された同意文書の写しを患者に速やかに手渡し、原本はカルテに保存する。

#### 14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の同定や照会は、登録番号、患者イニシャルを用いて行い、氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に施設の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録を行う場合に限り Web 登録を利用する。その他、収集した情報の正確性の確認のため、研究事務局と施設の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しの方法に限定する。

#### 14.4. 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かぎりにおいて本研究実施計画書を遵守する。

#### 14.5. 施設倫理委員会 IRB 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 (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は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

IRB 承認文書原本は施設コーディネータが保管、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ため、施設 IRB からプロトコール本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネータは研究事務局に相談すること。

## 14.6. プロトコール内容の変更について

### 14.6.1. 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)に先立って「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。

定義と取り扱いは下記の通りである。

#### 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ールの部分的変更。

#### 2) 改訂(Revision)

試験に参加する患者の危険(risk)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ールの変更。

#### 3) メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコー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ールの補足説明。書式は問わない。配布前に当該グループ代表者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委員会への報告を要する。

### 14.6.2. プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果安全性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。

改正に対する倫理審査委員会(または IRB)承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設が保管、コピーは研究事務局が保管する。

### 14.6.3. 症例報告書の修正

試験開始前に、症例報告書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、「9.6. 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、かつ症例報告書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、研究事務局の同意の上で症例報告書の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない症例報告書の修正はプロトコール改訂としない。症例報告書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。

## 15. モニタリングと監査

### 15.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコー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