

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60Gy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%、Grade2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)、Grade2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に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. プロトコル内容の変更について

14.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコ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ルの変更。

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。プロトコル本文の改訂を要さない症例報告書の修正はプロトコル改訂としない。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

る目的で試験開始後6ヵ月ごとに、定期モニタリングを行う。モニタリングは研究事務局に収集されている症例報告書(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリングは行わない。

15.1.1. 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 患者適格性
- ③ プロトコール治療中/治療終了の状況
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害反応/有害事象
- ⑦ プロトコール逸脱
- ⑧ 全生存期間
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題

15.1.2. プロトコール逸脱・違反

規定された以外の治療変更がなされた場合、または規定された以外の評価がなされた場合などを「プロトコール逸脱」とする。

1) 違反 violation

臨床的に不適切で、担当医/施設に原因があり、かつ以下のいずれかに該当するプロトコー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
- ⑤ 臨床的に不適切である

「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。

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が望ましい。

3) 許容範囲 acceptable deviation

研究グループと研究事務局間で事前に決定する。

15.2. 施設訪問監査

原則として施設の訪問監査は行わないが、放射線治療のQA/QC活動の一環として、施設の治療機器・線量管理状況などを調査することがある。

15.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

本試験の放射線治療品質管理・品質保証プログラムとして、参加施設には、事前にIMRT用人体模擬ファントムを用いた線量分布計算精度の確認や、模擬症例を用いた治療計画の練習(ダミーラン)等を行う。また全

登録例を対象に、提出された放射線治療に関する資料に基づき治療内容のレビューを実施する。

16.費用と補償

本試験における治療にかかる費用は通常の保険診療による負担で行われる。本治療により健康被害が生じた場合においても一般診療としての対応に準ずる。

17. 資金源・利益相反

本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反(研究成果に影響を及ぼすような利害関係)は存在しない。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「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」(H21-がん臨床-一般-018)により実施する。

18.研究組織

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

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

「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」班研究代表者

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

参加施設

別表に記載

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査を受ける。

委員長	早川和重	北里大学医学部放射線科学
委員	勝俣 範之	日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科
委員	深貝 隆志	昭和大学医学部泌尿器科学

統計解析責任者

下川元継

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

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

19. 研究成果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。プロトコルで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。

ただし、研究代表者または研究事務局による、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、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者およびデータセンターの了承を得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、研究事務局とデータセンターの了承なく、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。

20. 参考文献

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer v.1. 2011.
2. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1405-18.
3. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2516-27.
4. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villa S, Kitsios P et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2825-34.
5. Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, Karasawa K, Uno T, Onishi H et al. External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(3):200-4.
6. Arai Y, Egawa S, Tobisu K, Sagiya K, Sumiyoshi Y, Hashine K et al. Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int.* 2000;85(3):287-94.
7. Yokomizo A, Murai M, Baba S, Ogawa O, Tsukamoto T, Niwakawa M et al. Percentage of positive biopsy cores, preoperative prostate-specific antigen (PSA) level, pT and Gleason score as predictors of PSA recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional outcome study in Japan. *BJU Int.* 2006;98(3):549-53.
8. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):327-33.
9. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):469-75.
10. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1415-9.
11. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1424-30.
12. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(4):1084-9.
13. Miles EF, Lee WR. Hypofractionation for prostate cancer: a critical review. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(1):41-7.
14. Song WY, Schaly B, Bauman G, Battista JJ, Van Dyk J. Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):289-300.
15. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(1):48-57.

21. 付表 Appendix

- ・参加施設
- ・説明文書・同意書
- ・Performance status scale (ECOG)
- ・毒性基準
- ・国際前立腺症状スコア (IPSS)・QOL スコア
- ・CRF 一式

参加施設

医療機関名	科名	研究責任者	コーディネーター
北海道大学	放射線科	白土博樹	清水伸一
札幌医科大学	放射線科	晴山雅人	堀 正和
国立がんセンター東病院	放射線治療部	秋元哲夫	秋元哲夫
埼玉県立がんセンター	放射線科	齊藤吉弘	齊藤吉弘
埼玉医科大学	放射線腫瘍科	加藤真吾	鹿間直人
千葉県がんセンター	放射線治療部	幡野和男	幡野和男
聖路加国際病院	放射線腫瘍科	関口建次	中村直樹
癌研究会有明病院	放射線治療科	小口正彦	小塚拓洋
がん・感染症センター都立駒込病院	放射線科	唐澤克之	二瓶圭二
国立がん研究センター中央病院	放射線治療部	伊丹 純	馬屋原 博
東海大学	放射線治療科	国枝悦夫	秋庭健志
愛知県がんセンター中央病院	放射線治療部	古平毅	古平毅
名古屋大学	放射線科	伊藤善之	牧 紗代
京都大学医学部附属病院	放射線治療科	平岡真寛	溝脇 尚志
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	鈴木修
先端医療センター	放射線治療科	小久保雅樹	小久保雅樹
兵庫県立がんセンター	放射線治療科	副島俊典	辻野佳世子
九州大学	放射線科	本田 浩	中村和正

2012年1月現在

