

## 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

験のプロトコー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り(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。

Zelefsky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Grade2, 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、Grade2, 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、Grade2 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 年臨牀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 2Gy 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 2Gy)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) 登録時年齢が 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、除鞏術等)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 ARO 次世代医療センター/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)に必要な事項を記入の上、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4mm(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、5-8mm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ないように注意する。

##### 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  $69.3 \text{ Gy} < D50 < 70.7 \text{ Gy}$  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ー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
- プロトコール治療中止日は、⑦の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコー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70 Gy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(「7.5.2.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 遅発性有害事象(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 <sup>*2</sup>						終了日を起点とし2年間	約3年間
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90日後または中止後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 ARO 次世代医療センター

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

施設はプロトコール治療終了後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) 最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコー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。