

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閾値を消化器系、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%と仮定し、 $\alpha=0.05$ （片側）、 $\beta=0.2$ とした場合、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で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

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処に準ずる。

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

九州がんセンター 臨床研究センター

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

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

付表 Appendix

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
昭和大学	放射線医学	加賀美 芳和	吉村亮一
東海大学	放射線治療科	国枝悦夫	秋庭健志
山梨大学	放射線科	大西 洋	栗山健吾
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

2013年1月10日現在

説明文書・同意書

「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」

について

説明文内容

1. はじめに
2. 臨床試験について
3. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について
4. この臨床試験で調べたいこと
5. この臨床試験の治療法について
6. 予想される有害事象とそれらへの対応
7. その他の治療法について
8. この臨床試験の内容
9. 臨床試験における治療の中止について
10. 臨床試験の参加に伴って期待される利益
11. 臨床試験の参加に伴う不利益
12. この臨床試験への参加について
13. 費用について
14. 補償について
15. この臨床試験の倫理審査について
16. プライバシーの保護について
17. 利益相反について
18. データの二次利用について
19. この臨床試験に参加している間のお願
20. 質問の自由
21. 担当医師の連絡先、研究代表者、研究事務局

1. はじめに

この説明文書は前立腺がんに関する臨床試験について内容を説明したものです。内容を十分に理解し納得された上で、この試験に参加するかどうかをご自身の自由意思により決めてください。この臨床試験に参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。臨床試験の参加をことわったとしても、医師との関係が悪くなったり、診療を受けられなくなることはありません。その場合の治療法の選択は主治医の先生と話し合って決めて頂きます。参加に同意していただいて治療を始めた後でも、治療がつかったり何らかの理

由で治療が続けられなくなったりした場合は、この臨床試験への参加をいつでも自由に取りやめることができます。担当医師の話やこの説明文書の内容で分からないことや疑問点などがありましたら、担当医師に遠慮なくお尋ねください。

2. 臨床試験について

臨床試験とは、最適な治療法を提供するために、治療効果や副作用を正確に調べるためのものです。今回受けていただく治療は、各病院の倫理審査委員会で承認された試験治療法です。

また、この臨床試験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」による臨床試験で、放射線治療の研究活動を行っている全国の18施設が参加を予定している研究です。

3. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について

この臨床試験は、リニアック(外部照射の装置)により、前立腺がんの治療を受ける患者さんを対象としています。この臨床試験の対象となるのは、遠隔転移やリンパ節転移のない患者さんです。

遠隔転移やリンパ節転移のない前立腺がん患者さんの治療法として外科手術、外部照射、小線源療法などがあります。治療成績はいずれも大きな差はないと言われています。

4. この臨床試験で調べたいこと

前立腺がんの外部照射では、通常は、月曜日から金曜日までの週5回、合計35～39回(7～8週間)照射します(放射線をあてることを「照射する」といいます)。1回2Gy(放射線の単位で、グレイといいます)ずつ照射するので、合計70～78Gyとなります。

しかし、この方法では、治療期間が7～8週間もかかるので、長期間病院に通院または入院する必要があります。そこで、欧米では、一回線量を2Gyより多めにし、その分短期間で照射する方法が試みられており、通常の方法と同じような効果が認められることがだんだんとわかってきました。しかし、この短期間で照射する方法が、日本人でも同じような治療効果をあげ、安全に実施できるか、わかっていません。

そこで、今回我々の研究グループでは、一回線量2.5Gyで28回(総線量70Gy)を照射する、短期間での放射線治療が安全に施行できるかを調べる臨床試験を計画いたしました。

前立腺癌は、一回線量が大きいと、それだけ治療効果が上がる可能性があり、通常行われる一回2Gyに換算すると、最大80Gy程度に相当する治療効果が期待されています。

しかし、直腸出血などの副作用も増加する可能性もあります。そこで、強度変調放射線治療といって、直腸の被ばく線量をより効率的に低く抑えることができる治療法を用います。また、治療ごとに前立腺の位置を補正して照射しますので、より副作用を抑えた治療が可能となります。

5. この臨床試験の治療法について

患者さんに受けていただく治療法は、放射線だけによる治療です。放射線治療前にホルモン療法を行っている方は、そのまま治療終了時まで継続していただきます。放射線治療は原則として祝祭日を除く月曜日から金曜日までの週5日間、1日に1回で受けていただきます。1回の治

療にかかる時間は照射の準備等も含めて 15-30 分程度です。回数は合計 28 回となります。治療終了後は、病気が悪化しない限り経過観察します。

6. 予想される有害事象とそれらへの対応

放射線による副作用は、基本的に放射線が照射されている範囲内に起こり、どのような副作用が現れるかはある程度は予測できます。しかし、副作用の現れ方には個人差があるため、副作用を完全に予測することはできません。同様な治療を行っている欧米からの報告では、副作用は従来の方法と同程度と考えられていますが、一回線量が大きいいため、従来の方法より副作用が強く現れる可能性も否定できません。

いずれにしても、治療は患者さんのお身体の状態を診ながら慎重にすすめてゆきます。ご自身でも、体調がいつもと違うと感じた場合や、副作用がづらい場合などは担当医師にお知らせください。重い副作用が出たときは、一時的に治療をお休みして症状を改善する治療を行います。なお、副作用で治療を中止した後は、病状に応じた治療を行います。

以下に起こりやすい副作用について述べますが、どれも通常の放射線治療でも認められる可能性のあるもので、この臨床試験で特殊な副作用が起こるわけではありません。

● 照射期間中に起こりやすい副作用

頻尿・排尿時痛:

放射線治療が始まって 2 週間くらい後より、尿の回数が増えたり、排尿時に軽い痛みを感じたりします。通常そのまま様子を見ますが、症状がひどい場合には、薬を処方いたします。治療終了後 2-4 週間で症状は落ち着いてきます。

排尿困難:

放射線治療が始まって 2 週間くらい後より、尿が出にくい感じがすることがあります。これは、放射線により、前立腺が腫れて、尿がでにくくなるものです。通常は、そのまま様子を見るだけで、問題ありませんが、症状が強い場合には薬を処方いたします。尿閉(完全に尿がでなくなること)になることはきわめてまれですが、その場合には、泌尿器科の先生と相談しながら治療にあたります。

便通異常:

放射線治療が始まって 2 週間くらい後より、便の回数が増えたり、軟便になったりする症状がでることがあります。人によっては、便秘気味になったり、排便のリズムが変わることがあります。

● 放射線治療終了後に起こりやすい副作用

直腸炎・直腸出血:

放射線治療が終了して数ヶ月から数年後に、照射された直腸(通常、前立腺に近い、直腸の前壁)に限局した直腸炎が見られることがあります。直腸炎は時に出血を伴いますので、症状として、便に血が混じることがあります。多くの場合経過観察で次第に軽快します。出血がひどい場合には、薬を使ったり、内視鏡で出血部分の粘膜を焼灼(しょうしゃく:表面を

レーザーなどで焼いて止血を行うこと)したりします。貧血気味になった場合には、鉄剤を投与したり、輸血をする場合もあります。

● 時として起こる副作用

尿道狭窄:

放射線治療が終了して数ヶ月から数年して、尿道が細くなって、尿の出が悪くなる場合があります。症状がひどい場合には、内視鏡にて、尿道を広げる処置を行うことがあります。

血尿:

放射線治療後、数ヶ月から数年後、血尿が見られることがあります。通常はそのまま様子を見ますが、ひどい場合には、内視鏡による止血処置などを行うことがあります。

便失禁:

放射線治療後にまれですが、肛門のしまりが悪くなる場合があります。

上記のような症状が出た場合は、担当医師まで連絡してください。

7. 他の治療法の有無

外部照射のほかに、外科手術(前立腺全摘除術)、小線源療法があります。いずれも治療成績はほとんど同じと考えられています。これらの治療法に関する詳しい情報は、担当医師にお尋ねください。

8. この臨床試験の内容

1) 臨床試験の流れ

患者さんがこの試験に参加することに同意された場合、検査の結果をもとに治療を始められる状態かどうかを再確認して、担当医師が試験への登録を行います。登録した後に治療が開始され、次のように進められます。

- ① 放射線をどのようにあてるかを定めるための、CTによる撮影を行います。
- ② 放射線治療を専門とする医師が、CTの画像をもとにもっとも効果が高く、安全な放射線の当て方を慎重に検討し、治療方針をたてます(これを放射線治療計画と呼びます)。
- ③ 医学物理士または品質管理士と呼ばれるスタッフが、治療計画が正しく実行できるかを検証します。これには数日～10日前後を要します。
- ④ 治療計画の検証が終了してから、放射線治療を開始します。月曜日から金曜日までの週5回、合計28回の治療を受けていただきます。1度に照射する放射線の量は2.5 Gy(グレイ:放射線の単位)で、合計70 Gyとなります。治療では、毎回、放射線が当たる場所がずれていないことを確認した後で、放射線を当てます。これを画像誘導放射線治療と言います。その方法は病院によって異なりますので、担当医師にご確認ください。照射する時間は15～30分程度です。

この臨床試験では前立腺がんの患者さん130人に参加していただく予定です。臨床試験の終了予定日は平成31年12月31日までです。

2) 検査の内容と期間

放射線治療中は週1回、治療終了後は定期的に診察を行います。効果及び副作用の確認のため、以下の表のような予定で血液検査や画像検査などを行います。治療が終了してから2年間は、3ヶ月に1回以上は外来を受診していただくことになります。2年以後、その後3年間は6ヶ月に一回以上外来を受診していただきます。それ以後もこの試験とは関係なく、定期的な受診が必要です。なお、この臨床試験に入ることで受ける検査の回数は、試験に入らず通常の治療を受けた場合と比べて変わりません。

検査内容		期間	治療前	放射線治療期間	治療後	
				38~50日間	約2年間	約3年間
放射線治療				全体で70Gy		
ホルモン療法		←必要な場合に処方されます→				
問診			◎	◎ (週1回以上)	◎ (3ヵ月毎)	◎ (6ヵ月毎)
採血	末梢血算 (3mL)		◎			
	血液生化学 (7mL)		◎			
	PSA (7mL)		◎		◎ (3ヵ月毎)	◎ (6ヵ月毎)
MRI			◎ (2回行う場合もあります)		○	○
骨盤CT			○		○	○
骨シンチ			○		○	○
前立腺針生検			◎			

◎ 必ず行う検査 ○必要に応じて行う検査

9. 臨床試験における治療の中止について

治療中に病気の進行が確認された場合や、副作用が強くてたときは、この試験による治療は中止いたします。28回の治療が50日以内に終了しない場合も中止となります。また、この試験での治療の安全性に問題があることがわかった場合、試験全体が中止になることもあります。試験治療が中止になった後どのような治療を受けていただくかは、担当医師があなたとよく相談した上で決めていきます。

なお、この試験での治療が中止になった後も、あらかじめ決められた期間までは定期的に検査を受けていただきます。

10. 臨床試験の参加に伴って期待される利益

この試験では、一回2.5 Gyにて合計70 Gyを照射しますが、治療効果は、通常の一回2 Gy

に換算すると、80 Gy 程度に相当すると期待しています。一方、副作用については、画像誘導放射線治療と強度変調放射線治療によっておこなうので、一回 2 Gy での 76 Gy 以下に抑えることができるのではないかと考えています。

11. 臨床試験の参加に伴う不利益

この臨床試験に参加する患者さんには、副作用による健康被害が生じる可能性があります。上記で述べたように、この試験での副作用の頻度は、通常の一回 2 Gy での強度変調放射線治療 76 Gy と同程度と考えています。しかし、思わぬ副作用が発生する可能性はあります。我々はその可能性を最小限に抑えるために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小限になるよう最大限の努力をいたします。

12. この臨床試験への参加について

この臨床試験に参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加しない場合でも何ら不利益はありませんし、その場合も担当医師があなたのご希望を伺いながら最善と思われる治療を行います。

参加に同意していただき、この臨床試験の治療を始めた後でも、理由によらず治療を続けたくないと思ったときは、いつでも途中でやめることができます。また、この臨床試験の治療をやめることに加えて、それまで得られたあなたの治療データを一切使わないようにすることもできますし、そのときもあなたが何ら不利益を被ることはありません。

この臨床試験に参加いただける場合は、「同意書」にご自身で署名をお願いいたします。同意書はこの臨床試験を十分にご理解いただいて参加に同意されたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

13. 費用について

この臨床試験の治療法そのものは日常保険診療で行われているものです。あなたには、ご自身が加入されている健康保険で定められている自己負担分を負担していただくこととなります。診察や検査も、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくこととなります。

しかし、回数が少ないので、この臨床試験でかかる費用は、臨床試験に参加しないで通常の治療を受けた場合にかかる費用よりも安くなります。

14. 補償について

この臨床試験に参加している期間中または終了後に、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じる可能性があります。その場合は通常の治療における健康被害に対する治療と同様に適切に対応します。通常の治療と同様に保険診療として治療いたしますので、治療費の自己負担分については患者さんに負担していただくこととなります。

この臨床試験に参加したことによって、通常の治療では発生しない何らかの健康被害にあったと感じられた場合は、担当医師に遠慮なくお伝えください。また、特別な補償の仕組みはなく、治療により健康被害が生じた場合も一般診療と同じように保険診療として対処することとなります。詳しくは担当医師にお尋ねください。

15. この臨床試験の倫理審査について

この臨床試験は、当病院の倫理審査委員会によって、臨床試験計画の妥当性が評価されています。つまり、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが認められています。また、臨床試験の実施中は効果・安全性評価委員会が患者さんの安全が確保されているかどうかを監視することになっています。

16. プライバシーの保護について

この臨床試験にご参加いただいた場合、あなたの個人情報(イニシャル、生年月日)と、診察の結果得られる診療情報などのプライバシーに関する情報を利用させていただくことになります。しかし、登録された方の同定や照会は、登録番号およびイニシャルを用いて行い、氏名は参加施設から外部に流失することはありませんので、ご安心ください。また、この臨床試験の結果は、個人が特定されないように対処した上で、公表される可能性があります。

なお、次のような場合に限って、あなたの個人情報(治療内容、治療結果などで、氏名などの個人を特定する情報は分からないようになっています)を第三者が拝見させていただいたり、病院の職員以外のものがあなたのカルテやその他の診療記録などを直接拝見させていただくことがあります。

1) 放射線治療の確認

あなたの放射線治療が適正で安全に実施されているかどうかを確認するため、この臨床試験の研究事務局が調査を行います。この調査では、放射線治療に関するあなたの検査フィルムや放射線治療記録のコピーなどが研究事務局に郵送されます。それらの資料では、あなたのお名前がわからないようになっています。

2) 定期モニタリング

この臨床試験が安全に、かつ計画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、データセンターが行います。この調査では、治療経過に関するあなたの個人情報が記載された報告書などが研究事務局に郵送されます。それらの資料では、あなたのお名前がわからないようになっています。

17. 利益相反について

この臨床試験の計画、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)は存在しません。

この臨床試験は、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」による支援を受けています。これらの情報を提供した上で、臨床試験実施計画は倫理委員会で審議され、承認されました。

18. データの二次利用について

この臨床試験が実施されている間または臨床試験が終了した後に、研究グループの委員会が認めた場合に限り、この臨床試験のために集めたデータをこの臨床試験の目的とは別の研究に利用させていただくことがあります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来非

常に重要な検討が必要となるような場合です。例えば、この臨床試験と同様の前立腺癌の患者さんを対象とする別の臨床試験や、この臨床試験と似た治療法の臨床試験データと、この臨床試験のデータとを併せて解析することによって、より詳しい治療効果や副作用の検討を行うようなことが考えられます。こうした二次利用を行う場合にも、検討結果の公表の際に、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。二次利用を希望されない場合には、ご連絡ください。

また、このような目的での検討を行う際に、この臨床試験のために集めたデータだけでは必要な情報が足りない場合に、担当医師を通じて追加の調査を行わせていただくことがあります。その調査では、担当医師があなたのカルテなどを見て必要な情報を集めますので、特にあなたの負担になることはありません。

ご自分の情報を他の研究に使ってほしくないなどのご希望があれば、担当医師とご相談くださいますよう、お願いいたします。

19. この臨床試験に参加している間のお願い

1) 定期的に来院してください

担当医師の指示にしたがって定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話でご連絡をお願いします。

2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

他に服用されている薬や健康食品がある場合は、必ず担当医師へお伝えください。この臨床試験で行う放射線治療と一緒に使うと、効果がなくなったり反対に強くなったりして、お身体に良くない影響を及ぼす可能性があるためです。

3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医師に詳しくお話しください。適切に対応いたします。

4) 連絡先の変更

引越しなどで住所や電話等の連絡先が変更になる場合は、担当医師までお知らせ下さい。

5) 転院した場合

治療中に、現在の病院から試験に参加している病院以外に転院される場合は、この臨床試験にそのまま参加し続けることができません。転院先の病院でもこの臨床試験と同じ治療が続けられるかどうかについては、担当医師にご相談ください。

治療終了後の経過をみている期間に転院される場合は、引き続きこの臨床試験にご参加いただけます。なお、転院後もあなたの健康状態を確認させていただき目的で担当医師からご自宅にご連絡させていただく場合があります。

20. 質問の自由

この臨床試験についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。担当医師に聞きにくいことや、この臨床試験の責任者に直接お尋ねになりたいことがある場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせください。なお、あなたからのご要望があれば、あなたとご家族がお読みになるという目的に限り、この臨床試験の実施計画書をごらんいただくことができます。臨床試験の実施計画書は一般公開されていないため、

担当医師にご依頼ください。この臨床試験の結果は、ご希望があれば担当医師よりお伝えします。

21. 担当医師の連絡先、研究代表者、研究事務局

担当医師: _____

施設責任者: _____

参加施設 _____

住所: _____

電話番号: _____

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

【研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)】

中村 和正 (なかむら かつまさ)
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

【研究代表者(臨床試験全体の責任者)】

加賀美 芳和 (かがみ よしかず)
昭和大学医学部放射線医学放射線治療学部門
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
TEL:03-3784-8835、FAX:03-3784-8835
E-mail: kagami@med.showa-u.ac.jp