

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・ α 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」に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 自他覚症状の有無
- 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
			登録日より-180日～	-56～0日	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
			38～50日間*2						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			○	○	○	○	○	○	○ ^{*3}	○	○	○
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			○							○ ^{*3}	○	○
PS			○									
画像検査	MRI	○	○ ^{*1}								○ ^{*1}	○ ^{*1}
	骨盤CT	○ ^{*1}	○ ^{*1}									
	骨シンチ	○ ^{*1}	○ ^{*1}								○ ^{*1}	○ ^{*1}
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。

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

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い
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