

変更箇所一覧

プロジェクト名： INCEL 試験

治験整理番号：2012F

治験課題名：限局性かつ触知不能前立腺癌に対する間欠的および持続的内分泌療法の有用性に関する多施設共同ランダム化並行群間比較試験（INCEL 試験）

資料名：実施計画書

2013年11月25日

No.	項目名	変更前	変更後		頁 (変更後)	変更理由
			Version 1.1	Version 1.2		
1	表紙	2012年7月15日	改訂版(Ver 1.1) 2012年8月1日 [初版(Ver 1.0) 2012年7月15日]	改訂版(Ver 1.2) 2013年11月25日 [初版(Ver 1.0) 2012年7月15日] [改訂版(Ver 1.1) 2012年8月1日]	1	改定に伴う版数及び日付の更新
2	0.2 目的	限局性かつ触知不能 (T1cNOM0) 前立腺癌に対する治療法としての間欠的内分泌療法の有用性を、間欠療法群と持続療法群の治療経過を観察することにより比較し、評価する。		限局性かつ触知不能 (T1cNOM0) 前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の有用性について、間欠療法群と持続療法群の治療経過の比較により、主として非劣性を検証する。	2	記載の明確化
3	0.5 治療	2) 抗アンドロゲン剤：ビカルタミド [商品名：カゾデックスなど]		2) 抗アンドロゲン剤： ビカルタミド [商品名：カゾデックスなど] を第一選択とする。 上記薬剤が継続困難なときは、フルタミド [商品名：オダインなど] の使用も可とする。	3	追加記載：ビカルタミドが継続使用できないとき、フルタミドの使用も可とする内容
4	0.6 エンドポイント	2) 副次エンドポイントは、以下のものとする。 ① 疾患特異生存率 (Disease-specific survival) ② 無再燃生存率 (Progression-free survival) ③ 以下の有害事象：有害事象名及び Grade 判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳によりおこなう。		2) 副次エンドポイントは、以下のものとする。 ① 疾患特異生存率 (Disease-specific survival) ② 無再燃生存率 (Progression-free survival) ③ 以下の有害事象：有害事象名及び Grade 判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳によりおこなう。	4	記載の明確化

		<ul style="list-style-type: none"> ・骨イベントの出現：骨折、骨粗鬆症 ・急性冠動脈症候群：狭心症、心筋梗塞 ・脳卒中：脳梗塞、脳出血 ・検査値異常：Hb、T-Cho、TG、FBS、HbA1c (NGSP) 		<ul style="list-style-type: none"> ・骨関連事象：骨折、骨粗鬆症 ・急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞 ・脳卒中：脳梗塞、脳出血 ・検査値異常：Hb、T-Cho、TG、FBS、HbA1c (NGSP) 		
5	0.8 問い合わせ先	〒260-8606 千葉市中央区椿森 4-1-2 国立病院機構千葉医療センター 泌尿器科 医長 佐藤直秀 電話 043-251-5311 (代表) FAX 043-255-1675 (代表)	〒260-8606 千葉市中央区椿森 4-1-2 国立病院機構 千葉医療センター 泌尿器科 医長 佐藤直秀 (千葉 前立腺研究会 代表世話人) 電話：043-251-5311 (代表) FAX：043-255-1675 (代表) 研究事務局： 〒260-8606 千葉市中央区椿森 4-1-2 国立病院機構 千葉医療センター 臨 床研究部 治験管理室 電話：043-251-5311 (代表) FAX： 043-251-5348 (直通)		4	役職追加および問 合せ先として研究事 務局の追加

6	目次（変更項目のみ記載）	<p>2.2 治療… 9</p> <p>4.6 本登録の適格基準…11</p> <p>6 治療計画…12</p> <p>7.3 治療期間中の評価項目と頻度…15</p> <p>8 エンドポイントと効果判定の定義…16</p> <p>8.1 エンドポイントの定義…16</p> <p>8.4 無再燃生存率 Progression-free survival…17</p> <p>10.3.3 同意説明文書の改訂…20</p> <p>25 様式</p> <p>様式 5 試験中止の報告（1枚）</p>		<p>2.2 治療…9</p> <p><u>2.2.1 治療薬剤 …9</u></p> <p><u>2.2.2 手術的去勢 …10</u></p> <p>4.6 本登録の適格基準…12</p> <p>6 治療計画…13</p> <p>7.3 治療期間中の評価項目と頻度…16</p> <p>8 エンドポイントと効果判定の定義…17</p> <p>8.1 エンドポイントの定義…17</p> <p>8.4 無再燃生存率 Progression-free survival…18</p> <p>10.3.3 同意説明文書の改訂…21</p> <p>25 様式</p> <p>様式 5 試験中止・<u>脱落</u>・<u>終了</u>の報告（1枚）</p>	6-7 目次の頁変更および目次項目の追加
7	1 目的	<p>限局性かつ触知不能（T1cN0M0）前立腺癌に対する治療法としての間欠的内分泌療法の有用性を、間欠療法群と持続療法群の治療経過を観察することにより比較し、<u>評価する。</u></p>		<p>限局性かつ触知不能（T1cN0M0）前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の有用性について、<u>間欠療法群と持続療法群の治療経過の比較により、主として非劣性を検証する。</u></p>	8 記載の明確化
8	2.2 治療	<p>2.2.1 治療薬剤</p> <p>下記 LH-RH アナログ製剤（1ヶ月製剤または3ヶ月製剤）と抗アンドロゲン剤を併用する</p> <p>・LH-RH アナログ：リュープロレリン酢酸塩（武田薬品）</p> <p>1ヶ月製剤：〔商品名〕リュープリン注射用（3.75mg） 〔投与方法〕4週に1回1バイアルを皮下注</p> <p>3ヶ月製剤：〔商品名〕リュープリンSR注射用キット （11.25mg）</p>		<p>2.2.1 治療薬剤</p> <p>下記 LH-RH アナログ製剤（1ヶ月製剤または3ヶ月製剤）と抗アンドロゲン剤を併用する。</p> <p>・LH-RH アナログ</p> <p><u>（1）リュープロレリン酢酸塩（武田薬品）</u></p> <p>1ヶ月製剤：〔商品名〕リュープリン注射用（3.75mg） 〔投与方法〕4週に1回1バイアルを皮下注</p> <p>3ヶ月製剤：〔商品名〕リュープリンSR注射用キット （11.25mg）</p>	9 追加記載：ピカルタミドが継続使用できないとき、フルタミドの使用も可とする内容

		<p>[投与方法] 1 2週に1回1筒を皮下注 <u>上記薬剤が使用不可の場合は、</u> <u>ゴセレリン酢酸塩デボ（アストラゼネカ）も使用可とする。</u></p> <p>1ヶ月製剤：[商品名] <u>ゾラデックス 3.6mg デボ</u> [投与方法] 1筒を前腹部に4～5週毎に1回 皮下投与</p> <p>3ヶ月製剤：[商品名] <u>ゾラデックス LA 10.8mg デボ</u> [投与方法] 1筒を前腹部に1 2～1 3週 毎に1回皮下投与</p> <p>投与間隔については</p> <p>1ヶ月製剤：4～5週毎投与を原則とし、8週後投与までは認容される</p> <p>3ヶ月製剤：12～13週毎投与を原則とし、16週後投与までは認容される</p> <p>● <u>抗アンドロゲン剤：ビカルタミド（アストラゼネカほか）</u> 商品名：カソデックス錠 80mg を1日1回経口投与 <u>なお、後発医薬品の使用も可とする。</u></p>		<p>[投与方法] 1 2週に1回1筒を皮下注 <u>(2) ゴセレリン酢酸塩デボ（アストラゼネカ）</u> <u>リュープロレリン酢酸塩が使用不可の場合は、本剤も使用可とする。</u></p> <p>1ヶ月製剤：[商品名] <u>ゾラデックス 3.6mg デボ</u> [投与方法] 1筒を前腹部に4～5週毎に1回 皮下投与</p> <p>3ヶ月製剤：[商品名] <u>ゾラデックス LA 10.8mg デボ</u> [投与方法] 1筒を前腹部に1 2～1 3週 毎に1回皮下投与</p> <p>投与間隔については <u>(1) (2) とも、</u></p> <p>1ヶ月製剤：4～5週毎投与を原則とし、8週後投与までは認容される</p> <p>3ヶ月製剤：12～13週毎投与を原則とし、16週後投与までは認容される</p> <p>● <u>抗アンドロゲン剤</u> <u>(1) ビカルタミド（アストラゼネカ）</u> <u>[商品名] カソデックス錠 80mg</u> <u>[投与方法] 1日1錠を分1で経口にて服用</u> <u>(2) フルタミド（日本化薬）</u> <u>[商品名] オダイン錠 125mg</u> <u>[投与方法] 1日に2錠を分2または3錠を分3で、経口にて服用</u> <u>【注1】以上のうち、まず(1) ビカルタミドを用いる。</u> <u>【注2】何らかの理由（例えば、肝障害などの副作用のため）で、(1) ビカルタミドが継続できないときは、適</u></p>	
--	--	---	--	---	--

				<p>切な休薬期間の後、(2)フルタミドを使用する。</p> <p>【注3】肝庇護剤の併用も可とする。</p> <p>【注4】(2)フルタミドも使用できないときは、試験から脱落とする。</p> <p>【注5】(1)(2)とも、後発医薬品も使用可とする。</p>		
9	2.2 治療	(新規追記)		<p>2.2.2 手術的去勢</p> <p>割り付けがなされた後に、手術的去勢がなされた場合、間欠療法群 (I 群) においては脱落となるため、様式 5 により理由を報告する。持続療法群 (C 群) においては脱落の扱いとはならないが、症例報告書-2 により理由を報告する。</p>	10	追加記載：手術的去勢が実施されたときの取扱い
10	6.2 試験方法	<p>4) 2 サイクル目の MAB 療法を 9 ヶ月間実施した I 群において、PSA 値が 1.0ng/ml 未満になった被験者は、治療を休止する。1.0ng/ml 以上の被験者は本試験から脱落となるため、「試験中止・終了の報告 (様式 5)」に必要事項を記載し、FAX で報告する。</p> <p>5) I 群においては、PSA 再燃 (定義は本書 p17、8.4.2) 項を参照) または臨床的進展 (定義は本書 p17、8.4.3) 項を参照) に至るまで、<u>治療・休止のサイクルを繰り返す。</u></p>		<p>4) 2 サイクル目の MAB 療法を 9 ヶ月間実施した I 群において、PSA 値が 1.0ng/ml 未満になった被験者は、治療を休止する。1.0ng/ml 以上の被験者は本試験から脱落となるため、「試験中止・脱落・終了の報告 (様式 5)」に必要事項を記載し、FAX で報告する。<u>なお、脱落後の治療は特に規定されず、主治医の判断に委ねられる。</u></p> <p>5) I 群においては、PSA 再燃 (定義は本書 p17、8.4.2) 項を参照) または臨床的進展 (定義は本書 p17、8.4.3) 項を参照) に至るまで、<u>2 サイクル目以降も治療・休止のサイクルを繰り返す。</u></p>	13	<p>追加記載：脱落後の治療について特に規定がないこと</p> <p>追加記載：I 群において 2 サイクル目以降も同様の治療を繰り返すことの確認</p>
11	6.3 試験の中止基準	<p>6) 試験からの脱落</p> <p>①患者が来院しなかった場合</p> <p>②9 か月の治療で PSA が 1.0ng/ml 未満にならなかった</p> <p>③その他の理由</p>		<p>6) 試験からの脱落</p> <p>①患者が来院しなかった場合</p> <p>②9 か月の治療で PSA が 1.0ng/ml 未満にならなかった</p> <p>③抗アンドロゲン剤の使用が不能な場合</p> <p>④その他の理由</p>	14	追加記載

12	8 エンドポイントと効果判定の定義	<p>8.1 エンドポイントの定義</p> <p>1) 主要エンドポイントは、全生存率 (Overall survival) とする</p> <p>2) 副次エンドポイントは、以下のものとする。</p> <p>④疾患特異生存率 (Disease-specific survival)</p> <p>⑤無再燃生存率 (Progression-free survival)</p> <p>⑥以下の有害事象</p> <p>有害事象名及び Grade 判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 (別紙3) によりおこなう。</p> <p>1.骨イベントの出現</p> <p>①骨折</p> <p>②骨粗鬆症 (骨密度・身長)</p> <p>2.急性冠動脈症候群 (狭心症・心筋梗塞)</p> <p>3.脳卒中 (脳梗塞・脳出血)</p> <p>4.検査値異常：() 内が検査項目</p> <p>①貧血 (ヘモグロビン濃度)</p> <p>②コレステロール増加又は高トリグリセリド血症 (総コレステロール、中性脂肪)</p> <p>③高血糖 (空腹時血糖)</p>		<p>8.1 エンドポイントの定義</p> <p>1) 主要エンドポイントは、全生存率 (Overall survival) とする</p> <p>2) 副次エンドポイントは、以下のものとする。</p> <p>①疾患特異生存率 (Disease-specific survival)</p> <p>②無再燃生存率 (Progression-free survival)</p> <p>③以下の有害事象</p> <p>有害事象名及び Grade 判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 (別紙3) によりおこなう。</p> <p>1.骨関連事象</p> <p>①骨折</p> <p>②骨粗鬆症 (骨密度・身長)</p> <p>2.急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞</p> <p>3.脳卒中 (脳梗塞・脳出血)</p> <p>4.検査値異常：() 内が検査項目</p> <p>①貧血 (ヘモグロビン濃度)</p> <p>②コレステロール増加又は高トリグリセリド血症 (総コレステロール、中性脂肪)</p> <p>③高血糖 (空腹時血糖)</p>	17	記載整備および誤記修正
13	9.2 予定登録数・登録期間・研究期間	<p>治療開始後の介入研究として、</p> <p>・I 群 (間欠療法群)・C 群 (持続療法群) 2 群で合計 600 例</p> <p>・登録期間：3 年間 (仮登録期間：2012 年 10 月 1 日～<u>2015</u>年 9 月 30 日)</p> <p>・研究期間：2012 年 10 月 1 日～<u>2025</u>年 9 月 30 日</p>		<p>治療開始後の介入研究として、</p> <p>・I 群 (間欠療法群)・C 群 (持続療法群) 2 群で合計 600 例</p> <p>・登録期間：4 年間 (仮登録期間：2012 年 10 月 1 日～<u>2016</u>年 9 月 30 日)</p> <p>・研究期間：2012 年 10 月 1 日～<u>2026</u>年 9 月 30 日</p>	19	期間延長

		<p>(1) 経過観察期 (仮登録終了から本登録まで) : 6ヶ月</p> <p>(2) 治療期・追跡期 : I群・C群ともに10年間 (本登録終了から10年間)</p> <p>とする。</p> <p>各施設の諸事情を勘案し、登録開始日は2012年10月1日を予定、登録期間の延長は実務委員会で検討する。2017年に中間解析 (実施状況、医学環境の変化などを加味) を行って、本試験継続の適・否を決定する。</p> <p>また当面の試験継続期間は2019年12月31日までとし、試験継続の延長は実務委員会で検討する。</p>		<p>(1) 経過観察期 (仮登録終了から本登録まで) : 6ヶ月</p> <p>(2) 治療期・追跡期 : I群・C群ともに10年間 (本登録終了から10年間)</p> <p>とする。</p> <p>2017年に中間解析 (実施状況、医学環境の変化などを加味) を行って、本試験継続の適・否を決定する。</p> <p>また当面の試験継続期間は2019年12月31日までとし、試験継続の延長は実務委員会で検討する。</p>		
14	9.3 割付けの方法	<p>1) 割付け調整因子は、予後に影響する背景因子とする。</p> <p>具体的には、年齢 (75歳以上・未満)、PSA (10ng/ml以上・未満)、Gleason score (7以上・未満)、Performance Status(Grade 0・1~2)で層別化する。</p>		<p>1) 割付け調整因子は、予後に影響する背景因子と施設内因子とする。具体的には、年齢 (75歳以上・未満)、PSA (10ng/ml以上・未満)、Gleason score (7以上・未満)、Performance Status(Grade 0・1~2)で層別化する</p>	19	追加記載
15	10.5 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	<p>10.5.2 安全性・不利益に対する配慮</p> <p>有害事象の事象名及びGradeは、CTCAE ver4.0日本語訳 JCOG/JSCO版 (2011年) に準じて判定する。有害事象の発生時には、すみやかに適切な処置や治療をおこなう。有害事象については、10.5.3 有害事象 にしたがって対応する。</p> <p>また、両群に起こりうる利益と不利益については、患者説明文書のP.9の11.3.予想される利益と不利益の項に以下のように記載した。</p> <p>『持続治療群では、これまで実証されてきた治療成績が確保される利益があります。その反面、不必要な治療を</p>		<p>10.5.2 安全性・不利益に対する配慮</p> <p>有害事象の事象名及びGradeは、CTCAE ver4.0日本語訳 JCOG/JSCO版 (2011年) に準じて判定する。有害事象の発生時には、すみやかに適切な処置や治療をおこなう。有害事象については、10.5.3 有害事象 にしたがって対応する。</p>	22	記載整備

		<p>継続している可能性があるため、治療費が余分であったり、副作用が重症かつ持続したりするという不利益が考えられます。</p> <p>一方、間欠治療群では、治療費が安価で済み、副作用の頻度や程度を減らせる可能性があるという利益があります。しかし、治療を休止することで、かえって癌の進行を早めてしまう可能性もゼロではないという不利益が考えられます。』</p>				
16	13 副作用の報告	<p>また、臨床試験責任医師は薬事法第77条の4の2で規定される、因果関係が疑われ、かつ保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めた場合は、「医薬品安全性情報報告書」も記載し臨床試験代表責任医師に報告する。</p>	<p>また、臨床試験責任医師は薬事法第77条の4の2第2項で規定される、因果関係が疑われ、かつ保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めた場合は、「医薬品安全性情報報告書」も記載し臨床試験代表責任医師に報告する。</p>		23	記載整備