

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)

Efficacy of Intermittent versus Continuous Endocrine Therapy on
Localized and Non-palpable Prostate Cancer : A Multicenter
Randomized Controlled Trial in Japan

実施計画書

改訂版 (Ver 1.2) 2013 年 11 月 25 日

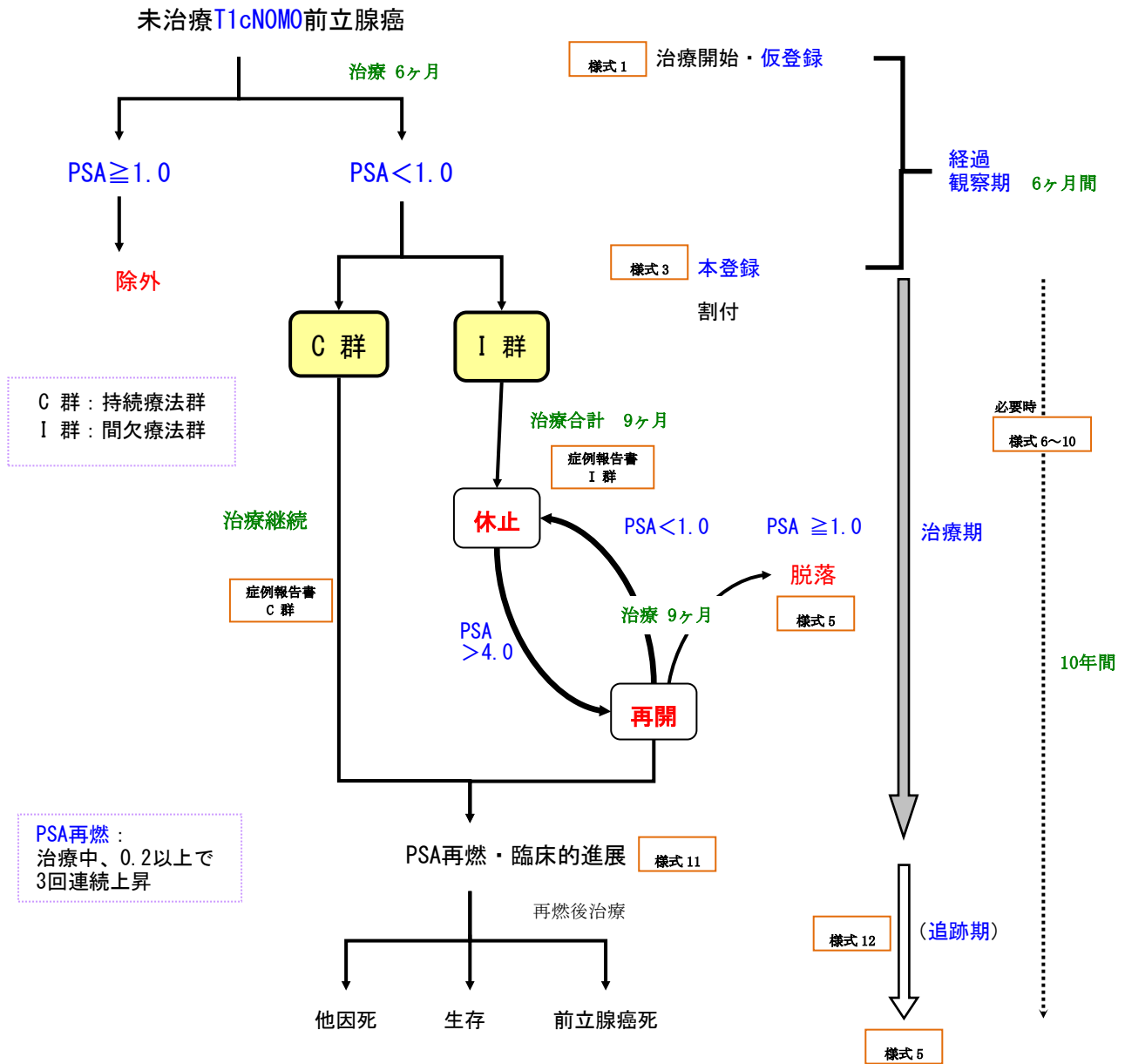
[初 版 (Ver 1.0) 2012 年 7 月 15 日]

[改訂版 (Ver 1.1) 2012 年 8 月 1 日]

千葉前立腺研究会

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

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、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。

0.3 対象

組織学的に確認された、遠隔転移のない、未治療の T1c（直腸診で硬結を触知しない）前立腺癌、80 歳未満、PSA 4.1～20 ng/ml、P. S. 0～2 の患者で、文書による同意を必要とする。テストステロン値が去勢域、5 α 還元酵素阻害薬またはステロイド内服治療中、骨粗鬆症と診断され治療を実施している症例は除外する。

0.4 登録

上記対象患者で、MAB 療法（最大アンドロゲン遮断療法：maximum androgen blockade）を行う症例を仮登録する。治療（MAB 療法）を 6 ヶ月実施し、PSA が 1.0ng/ml 未満に低下した症例を本登録し、割付けを実施する。

0.5 治療

●臨床試験薬

1) LH-RH アナログ：リュープロレリン酢酸塩

[商品名：リュープリン注射用（3.75mg）]

[商品名：リュープリン SR 注射用キット（11.25mg）]

上記薬剤使用不可の場合は、

ゴセレリン酢酸塩

[商品名：ゾラデックス 3.6mg デボ°（ゴセリンとして 3.6mg）]

[商品名：ゾラデックス LA 10.8mg デボ°（ゴセリンとして 10.8mg）]

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。

・上記臨床試験薬の概要は添付文書参照のこと

●MAB 療法の期間

間欠療法群（I 群）では、各サイクルで 9 ヶ月間、持続療法群（C 群）では PSA 再燃・臨床的進展が観察されるまで継続しておこなう。

●MAB 療法休止・再開の基準

間欠療法群（I 群）では、9 ヶ月間の治療後に PSA が 1.0 ng/ml 未満になれば休止、PSA が 1.0 ng/ml 以上ならば脱落とする。休止後、PSA が 4.0 ng/ml を越えた時に MAB 療法を再開する。

0.6 エンドポイント

- 1) 主要エンドポイントは、全生存率 (Overall survival) とする
- 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。
 - 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)

0.7 予定登録数と研究期間

● 予定登録数

全体で 600 例

間欠療法群 (I 群)・持続療法群 (C 群) 各群 300 例

● 研究期間

経過観察期 : 6 ヶ月

治療期 : I 群・C 群ともに 10 年間 (本登録終了から 10 年間)

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 (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)

目 次

0	概要	
0.1	シェーマ	2
0.2	目的	2
0.3	対象	2
0.4	登録	3
0.5	治療	3
0.6	エンドポイント	3
0.7	予定登録数と研究期間	4
0.8	問い合わせ先	4
1	目的	8
2	背景	8
2.1	背景	8
2.2	治療	9
2.2.1	治療薬剤	9
2.2.2	手術的去勢	10
2.3	本試験の意義	10
3	本試験で用いる基準・定義	10
3.1	TNM 分類	10
3.2	Gleason スコア	10
4	症例選択基準	10
4.1	仮登録の選択基準	10
4.2	仮登録の除外基準	11
4.3	仮登録の適格基準	11
4.4	本登録の選択基準	11
4.5	本登録の除外基準	11
4.6	本登録の適格基準	12
5	仮登録・本登録	12
5.1	仮登録の手順	12
5.2	仮登録に際しての注意事項	12
5.3	本登録の手順	12
6	治療計画	13
6.1	プロトコール治療	13
6.2	試験方法	13
6.3	試験の中止基準	14

6.4	併用禁止療法	14
6.5	併用禁止薬剤	14
6.6	PSA 再燃後の治療	14
7	評価項目	15
7.1	治療前の検査と評価	15
7.2	Performance status	15
7.3	治療期間中の評価項目と頻度	16
7.4	イベント発生時の報告	16
7.5	治療不能や同意撤回の報告	16
8	エンドポイントと効果判定の定義	17
8.1	エンドポイントの定義	17
8.2	全生存期間 Overall survival	17
8.3	疾患特異生存率 Disease-specific survival	17
8.4	無再燃生存率 Progression-free survival	18
9	統計的事項	18
9.1	症例設計	18
9.2	予定登録数・登録期間・研究期間	18
9.3	割付けの方法	19
9.4	症例報告書	19
9.5	統計解析の方法	19
9.6	中間解析	19
10	倫理的事項	20
10.1	被験者の保護	20
10.2	被験者の健康被害への補償および保険への加入	20
10.2.1	健康被害への補償	20
10.2.2	賠償保険への加入	20
10.3	インフォームドコンセント	20
10.3.1	患者への説明	20
10.3.2	同意の取得	20
10.3.3	同意説明文書の改訂	21
10.4	プライバシーの保護と被験者識別	21
10.5	被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	21
10.5.1	人権への配慮	21
10.5.2	安全性・不利益に対する配慮	21
11	有害事象	21
12	重篤な有害事象の報告	23

13	副作用の報告	23
14	実施計画書からの逸脱の報告	24
15	試験の終了、中止、中断	24
16	QOL 調査	25
17	被験者の費用負担	25
18	記録の保存	25
19	研究組織	25
20	共同臨床研究機関（参加施設）および臨床試験責任医師	25
21	研究資金および利益の衝突	25
22	実施計画書等の変更	26
23	研究結果の発表	26
24	別紙	
	別紙 1 登録症例一覧表（1 枚）	
	別紙 2 検査・登録スケジュール表（1 枚）	
	別紙 3 CTCAE v4.0 日本語訳の抜粋（2 枚）	
	別紙 4 研究組織（3 枚）	
	別紙 5 共同臨床研究機関（参加施設）および臨床試験責任医師（1 枚）	
25	様式	
	様式 1 仮登録用紙（1 枚）	
	様式 2 仮登録結果のご報告（1 枚）	
	様式 3 症例報告書（6 ヶ月目）・本登録用（1 枚）	
	様式 4 本登録結果のご報告（1 枚）	
	様式 5 試験中止・脱落・終了の報告（1 枚）	
	様式 6-1 イベント報告書（1 枚）	
	様式 6-2 有害事象報告書（1 枚）	
	様式 7 重篤な有害事象に関する報告書（5 枚）	
	様式 8 予期しない重篤な有害事象報告（1 枚）	
	様式 9 緊急の危険を回避するための臨床試験実施計画書からの逸脱に関する報告書（1 枚）	
	様式 10 試験実施計画書からの逸脱（緊急の危険回避の場合を除く）に関する報告書（1 枚）	
	様式 11 再燃・進展報告書（1 枚）	
	様式 12 追跡調査報告書（1 枚）	
26	症例報告書	
	I 群（間欠群）症例報告書-1（1 枚）	
	I 群（間欠群）症例報告書-2（1 枚）	
	C 群（持続群）症例報告書-1（1 枚）	
	C 群（持続群）症例報告書-2（1 枚）	

1 目的

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、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 背景

2.1 背景

前立腺癌に対する内分泌療法は、Hugginsらの報告¹⁾から70年を経た現在でも踏襲されている画期的な治療法である。しかしながら、長期間内分泌療法を継続すると、前立腺癌細胞は治療抵抗性となることが広く知られている。また、長期間にわたって男性ホルモンを遮断し続けると、筋力低下・骨粗鬆症・糖尿病・高脂血症・虚血性心疾患などのリスクを増加させることが指摘されてきている²⁾。

これらの問題点を改善する治療法として、約20年前にカナダのブルコフスキー博士は間欠的内分泌療法を考案し³⁾、動物実験⁴⁾から臨床応用を実践し、さらに第2相試験^{5,6)}、第3相試験⁷⁻¹⁰⁾が展開されてきた。欧米諸国で実施された第3相試験では、持続療法に対して間欠療法のQOL面での優位性が認められ^{8,9)}、全生存率については有意差なし^{8,9)}という報告が多い。最新の報告であるSWOG 9346 (INT-0162)でも、全生存率についての間欠療法の非劣性は、症例全体では証明されなかったが、より多くの転移を有する群について間欠療法の非劣性が証明された¹⁰⁾。これら第3相試験の対象症例は、進行癌・転移癌が主体であり^{7,8,10)}、早期癌に対する大規模臨床試験は実施されていない。その理由として、本来、早期癌は全摘術や放射線療法などの根治療法の適応であり、欧米諸国では内分泌療法を選択するケースは殆どないという状況のためと考えられる。一方、本邦では社会的・倫理的概念の違いから、早期癌でも内分泌療法を選択する症例も多く存在する。しかしながら、その長期予後・合併症の頻度や程度について科学的に証明した臨床研究は、これまで計画されなかった。

以上より、病期 T1c のような早期癌に間欠的内分泌療法を実施した場合の長期予後や合併症についての臨床研究は、極めて独自性の高い研究となる。また、本試験のように長期間にわたり、持続療法と比較する大規模な前向き研究により、間欠療法の効果が科学的に検証されることは、前立腺癌治療ガイドライン作成上においても有意義なことと期待される。

参考文献

- 1) Huggins C, et al. *Cancer Res.* 1: 293-7, 1941.
- 2) Spry NA, et al. *Eur. J. Cancer* 42: 1083-92, 2006.
- 3) Akakura K, et al. *Cancer* 71: 2782-2790, 1993.
- 4) Sato N, et al. *J Steroid Biochem. Molec. Biol.* 58: 139-146, 1996.

- 5) Goldenberg SL, et al. Urology 45: 839-45, 1995.
- 6) Sato N, et al. Urology 64: 341-5, 2004.
- 7) De Leval J, et al. Clin. Prostate Cancer 1: 163-71, 2002.
- 8) Calais da Silva FEC, et al. Eur.Urol. 55: 1269-77 2009.
- 9) Tunn UW, et al. J.Urol. 177: 201, 2007.
- 10) Hussain M, et al. J.Clin.Oncol. 30(suppl): abstr 4, 2012. (ASCO Annual Meeting)

2.2 治療

LH-RH アナログであるリュープロレリン酢酸塩（商品名：リュープリン、リュープリン SR）と、抗アンドロゲン剤であるビカルタミド（商品名：カゾデックスなど）の投与による MAB 療法（最大アンドロゲン遮断療法：maximum androgen blockade）を行う患者を登録対象とする。

2.2.1 治療薬剤

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。

● LH-RH アナログ

(1) リュープロレリン酢酸塩（武田薬品）

- | | |
|---------|--|
| 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 |
| 3 ヶ月製剤： | [商品名] リュープリン SR 注射用キット（11.25mg）
[投与方法] 1 2 週に 1 回 1 筒を皮下注 |

(2) ゴセレリン酢酸塩デポ（アストラゼネカ）

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。

- | | |
|---------|--|
| 1 ヶ月製剤： | [商品名] ゴラデックス 3.6mg デポ
[投与方法] 1 筒を前腹部に 4～5 週毎に 1 回皮下投与 |
| 3 ヶ月製剤： | [商品名] ゴラデックス LA 10.8mg デポ
[投与方法] 1 筒を前腹部に 1 2～1 3 週毎に 1 回皮下投与 |

投与間隔については (1) (2) とも、

- | | |
|---------|---|
| 1 ヶ月製剤： | 4～5 週毎投与を原則とし、 <u>8 週後投与までは認容される</u> |
| 3 ヶ月製剤： | 12～13 週毎投与を原則とし、 <u>16 週後投与までは認容される</u> |

● 抗アンドロゲン剤

(1) ビカルタミド (アストラゼネカ)

[商品名] カソデックス錠 80mg

[投与方法] 1日1錠を分1で経口にて服用

(2) フルタミド (日本化薬)

[商品名] オダイン錠 125mg

[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

【注1】 以上のうち、まず (1) ビカルタミドを用いる。

【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、適切な休薬期間の後、(2) フルタミドを使用する。

【注3】 肝庇護剤の併用も可とする。

【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。

【注5】 (1) (2) とも、後発医薬品も使用可とする。

2.2.2 手術的去勢

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。

2.3 本試験の意義

進行前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の有用性を示す報告は散見されるが、T1c 前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の統計学的有用性を示すデータは未だ存在しない。従って、本試験のように長期追跡期間において、間欠療法の有用性が示されれば、T1c 前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の地位が確立できると期待される。

3 本試験で用いる基準・定義

3.1 TNM 分類

病期分類(staging)は、「TNM悪性腫瘍の分類 第7版 日本語版」に準拠する。なお、本試験では、T1c癌を触知不能癌と定義する。

3.2 Gleason スコア

前立腺生検標本を用いた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。前立腺癌の予後規定因子として古くから世界中で用いられている。

スコアは1～5まで5段階に分類されており、定義は「前立腺癌取り扱い規約 第4版」を参照する。

4 症例選択基準

4.1 仮登録の選択基準

以下の条件をすべて満たす T1c 前立腺癌症例を仮登録の対象とする。

- 1) 前立腺針生検標本の病理組織学的検査で、前立腺癌と明確に診断された症例
- 2) 遠隔転移を認めない(NOMO)
- 3) 前立腺癌に対して未治療例
- 4) 仮登録時(FAX送付時)年齢が80歳未満
- 5) 治療前 (Day-28～0) PSA 値が 4.1～20 ng/ml
- 6) 治療前 (Day-28～0) に定められた検査を実施し、結果が得られている症例
- 7) 主要臓器機能が保持されている
- 8) 仮登録時 (FAX送付時) P. S. が 0～2 の症例
- 9) 病名告知を受けた本人から研究参加について文書で同意が得られている
- 10) 外来通院できる者

4.2 仮登録の除外基準

以下のいずれかの条件に当てはまる症例は仮登録から除外する。

- 1) 活動性の他臓器癌
- 2) 治療前 (Day-28～0) のテストステロン値が 100ng/dL または 1ng/mL 未満
- 3) 仮登録時 (FAX送付時) に 5 α 還元酵素阻害薬またはステロイド内服治療中の症例
- 4) 骨粗鬆症と診断され、すでに内服治療を実施している症例
- 5) その他、主治医の判断で不相当と考えられる症例

4.3 仮登録の適格基準

仮登録の選択基準をすべて満たし、仮登録の除外基準に属さない症例を、仮登録適格例と判定する。

4.4 本登録の選択基準

以下の条件をすべて満たす症例を本登録の対象とする。

- 1) 経過観察期間において MAB 療法を 6 ヶ月 (24 週～27 週 : Day161～Day195) 実施し、その後も MAB 療法を継続できる見込みのある患者。
- 2) 経過観察期終了時において P. S. が 0～2 の患者
- 3) 経過観察期終了時の PSA 値が 1.0ng/ml 未満の患者
- 4) 外来通院できる者

4.5 本登録の除外基準

以下のいずれかの条件に当てはまる症例は本登録から除外する。

- 1) 経過観察期間において、併用禁止療法又は併用禁止薬剤の規定を逸脱した患者
- 2) 経過観察期間において、ピカルタミドの服用率が 50%未満の患者
- 3) 経過観察期間において、LH-RH アナログ製剤の投与量、投与間隔等の投与方法を逸脱した患者

4.6 本登録の適格基準

本登録の選択基準をすべて満たし、本登録の除外基準に属さない症例を、本登録適格例と判定する。

5 仮登録・本登録

5.1 仮登録の手順

- 1) 試験担当医師は、患者から文書による同意を取得する。
- 2) 仮登録の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しないことを確認する。
- 3) 仮登録用紙 (様式 1) に必要事項をすべて記載し、Fax で研究事務局に送付する。 様式 1
- 4) 仮登録用紙の FAX 送付時期は、治療開始の 4 週間 (Day-28) から治療開始 1 ヶ月後 (Day35) までの期間とする。
- 5) 研究事務局は仮登録の適格性 (適格・不適格) について判定を行う。
- 6) 研究事務局は、仮登録結果が適格の場合、登録 ID を発行し、「仮登録結果のご報告」 (様式 2) の用紙を使用して Fax にて担当医師へ返送する。仮登録結果が不適格の場合は、その理由を記入し担当医師に Fax する。 様式 2

5.2 仮登録に際しての注意事項

- 1) 仮登録適格性確認が不十分な場合は、すべて満たされるまで仮登録は受け付けられない。
- 2) 仮登録結果が不適格と判断された場合、本試験から除外される。

- 3) 個人情報保護法の施行に伴い、研究事務局では個人を特定する情報は入手できないため、施設ごとに登録症例一覧表（別紙1）に登録IDを記載し、管理する。

別紙1

5.3 本登録の手順

- 1) 症例報告書（6ヶ月目）（様式3）に必要事項をすべて記載し、Faxで送付する。
- 2) 研究事務局は本登録の適格性について判定を行う。
- 3) 研究事務局は、本登録結果が適格の場合、割付を行いその結果を「本登録結果のご報告」（様式4）に記入して担当医師にFaxで通知する。
- 4) 「本登録結果のご報告」（様式4）は、通常1ヶ月以内（遅くとも治療8ヶ月時点まで）に、各施設にFaxで通知される。
- 5) 本登録の適格基準を満たしていない場合は、本試験対象から除外される。その後の治療は各施設に委ねられる。

様式3

様式4

6 治療計画

6.1 プロトコール治療

プロトコール治療は以下の2群とする。

I 群 : Intermittent Group (間欠療法群)

C 群 : Continuous Group (持続療法群)

治療は、外来治療を主体とする。治療の内容および登録対象患者の詳細については、2.2 治療および4. 症例選択基準の項を参照のこと。

6.2 試験方法

- 1) 仮登録後、ただちに LH-RH アナログ製剤および抗アンドゲン剤による MAB 療法を開始する。
- 2) MAB療法6ヶ月後にPSA値を測定し1.0ng/ml以上の被験者は本試験から除外される。1.0ng/ml未満でかつ本登録された被験者に対して、I群およびC群ともに、さらに3ヶ月間MAB療法を継続（MAB療法合計9ヶ月）する。I群についてはMAB療法を休止し、C群についてはMAB療法を継続する。
- 3) MAB療法を休止したI群において、PSA値が4.0ng/mlを超えた場合、原則として30日以内に2サイクル目のMAB療法9ヶ月を再開する。
- 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。なお、脱落後の治療は特に規定されず、主治

様式5

医の判断に委ねられる。

- 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、**2 サイクル目以降も**治療・休止のサイクルを繰り返す。
- 6) C 群においては、PSA 再燃または臨床的進展に至るまで、同治療を継続する。
- 7) I 群およびC 群ともに、PSA 再燃または臨床的進展に至った場合は、「再燃・進展報告書（様式 11）」を用いて FAX で報告する。 様式 11
- 8) 追跡期に移行した被験者については、3～6 ヶ月毎に診察、電話又は手紙により追跡調査（治療方法及び生存確認）を行う。その結果は、6 ヶ月毎に「追跡調査報告書（様式 12）」を用いて FAX で報告する。 様式 12
- 9) 追跡調査は、死亡又は本登録日より 10 年後まで行い、これをもって**試験終了**とする。試験終了の際は「試験中止・終了の報告（様式 5）」に必要事項を記載し、FAX で送付する。
- 10) 追跡期に移行する前の段階で、「6.3 試験の中止基準」に該当することにより試験を中止した場合、「試験中止・終了の報告（様式 5）」に必要事項を記載し、FAX で送付する。 様式 5

6.3 試験の中止基準

以下のいずれかの理由に該当する場合、試験を中止する。

- 1) 同意の撤回
- 2) 患者の希望で他の治療に切り替えた場合
- 3) 患者の死亡（前立腺癌による死亡、他因死）
- 4) 効果不十分で、試験の継続が困難であると試験責任（分担）医師または患者が判断した場合
- 5) 有害事象により、試験責任（分担）医師または患者が、治療は継続できないと判断した場合
- 6) 試験からの脱落
 - ① 患者が来院しなかった場合
 - ② 9 か月の治療で PSA が 1.0ng/ml 未満にならなかった
 - ③ **抗アンドロゲン剤の使用が不能な場合**
 - ④ その他の理由
- 7) 何らかの理由により、試験責任（分担）医師が、試験を中止することが適当と判断した場合

6.4 併用禁止療法

- 1) プロトコール治療中の症例については、癌の再燃・転移の出現を認めるまで、癌に対して予防を含め、抗がん剤化学療法・放射線療法・その他の療法を行ってはならない。
- 2) プロトコール治療中止後の治療は特に規定しない。

6.5 併用禁止薬剤

仮登録時点から、治療期間に至るまでの間に、5 α 還元酵素阻害薬またはステロイド内服治療は禁止とする（注射剤、外用剤は使用可）。ただし、有害事象の治療のために必要な場合は使用することができる。

6.6 PSA 再燃後の治療

PSA 再燃（定義は 8.4 無再燃生存率の 2) PSA 再燃の判定 を参照）を認めた後の治療は、特に規定されないが、一般的にコンセンサスの得られている治療（アンチアンドロゲン除去症候群の確認、アンチアンドロゲン交替療法を経て、前立腺癌に適応のある抗がん剤使用）が好ましい。

7 評価項目

7.1 治療前の検査と評価

- 1) 生年月日、身長、体重
- 2) 既往歴や併存症の有無（特に虚血性心疾患・脳梗塞・糖尿病・高脂血症）
- 3) Performance status (P.S.)
- 4) 血算・生化学（総コレステロール・中性脂肪を含むこと）
- 5) 空腹時血糖値、HbA1c (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program)
- 6) 直腸診 (DRE)
- 7) 治療前 PSA 測定
- 8) 血清テストステロン測定
- 9) 生検の情報
 - ① Gleason score
 - ② 陽性コアの本数
- 10) 腹部・骨盤 CT または MRI、骨シンチ
- 11) 骨代謝マーカー 2 項目
 - ① 骨吸収マーカー：血清 1-CTP（1 型コラーゲン C-テロペプチド）
 - ② 骨形成マーカー：血清 BAP（骨アルカリフォスファターゼ）

- 12) 骨塩定量（骨密度測定）～実施可能な施設のみ
DEXA 法（腰椎）、QCT 法、CXD 法など各施設で実施可能なもの
- 13) 治療前 TNM 分類
- 14) 治療開始日

7.2 Performance status

- Grade 0 無症状で社会生活ができ、制限を受ける事なく、発病前と同等に振る舞える
- Grade 1 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行・軽労働や座業はできる
- Grade 2 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助が必要なこともある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
- Grade 3 身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助が必要で、日中の 50%以上は就床している。
- Grade 4 身の回りの事もできず、常に介助が必要で、終日就床を必要としている

7.3 治療期間中の評価項目と頻度

以下の項目について、右に記載した頻度で実施する。なお、スケジュール表（別紙 2）を参照する。

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| 1) 血算 [*] ・生化学 ^{**} | : 3 ヶ月に 1 回以上 |
| 2) 身長・体重 | : 3 ヶ月に 1 回 |
| 3) PSA | : 3 ヶ月に 1 回以上 |
| 4) テストステロン | : I 群の休止期のみ 3 ヶ月に 1 回 |
| 5) 骨塩定量（骨密度測定） | : 6 ヶ月に 1 回 |
| 6) 骨代謝マーカー 2 種類 | : 6 ヶ月に 1 回 |
| 7) 空腹時血糖値、HbA1c (NGSP) | : 6 ヶ月に 1 回 |
| 8) 有害事象の有無 | : 随時 |
| 9) P. S. | : 6 ヶ月に 1 回 |
| 10) 腹部・骨盤 CT、MRI | : 各施設の基準に委ねる |
| 11) 骨シンチ | : 骨転移関連症状出現時 |

※血液学的検査

赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、血小板数

※※血液生化学検査

AST、ALT、ALP、LDH、 γ GTP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、ナトリウム、カリウム

別紙 2

7.4 イベント発生時の報告

イベント発生時には、イベントの内容と発生日を報告（様式6-1）する。イベントの内容は、再燃、死亡、8.1 エンドポイントの定義 2) 副次エンドポイントに記載された有害事象とする。

様式6-1

7.5 治療不能や同意撤回の報告

治療不能となった場合や患者から同意の撤回があった場合は、その発生日と理由を報告（様式5）する。

様式5

8 エンドポイントと効果判定の定義

8.1 エンドポイントの定義

- 1) 主要エンドポイントは、全生存率 (Overall survival) とする
- 2) 副次エンドポイントは、以下のものとする。

- ④ 疾患特異生存率 (Disease-specific survival)
- ⑤ 無再燃生存率 (Progression-free survival)
- ⑥ 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（別紙3）によりおこなう。

別紙3

1. 骨関連事象

- ① 骨折
- ② 骨粗鬆症（骨密度・身長）

2. 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞

3. 脳卒中（脳梗塞・脳出血）

4. 検査値異常：（ ）内が検査項目

- ① 貧血（ヘモグロビン濃度）
- 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）
- ③ 高血糖（空腹時血糖）

- 3) 全生存率 (OS)、疾患特異生存率 (DFS)、無再燃生存率 (PFS) について
治療開始日を起算日とし、以下のいずれかのイベントが最も早く観察されるまでの期間と率と定義される。

イベント	イベント発生日
------	---------

(1) あらゆる原因による死亡	死亡日
(2) 前立腺癌による死亡	死亡日
(3) 登録後に、初めて PSA 再燃または臨床的進展を確認	再燃を確認した日

8.2 全生存期間 Overall Survival (OS)

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。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た最終日をもって打ち切りとする。

8.3 疾患特異生存率 Disease-specific survival (DSS)

治療開始日を起算日とし、前立腺癌による死亡までの期間とする。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た最終日をもって打ち切りとする。

8.4 無再燃生存率 Progression-free Survival (PFS)

- 1) 治療開始日を起算日とし、登録後に、初めて PSA 再燃または臨床的進展を確認するまでの期間とする。
- 2) **PSA再燃 (PSA failure, Biochemical failure) の定義は、治療中にPSA値が 0.2 ng/ml以上で 3 回連続の上昇を認めた時**とする。通常、I群の休止期では、連続的なPSA上昇を認めるが、これはPSA再燃には含めない。PSA再燃日は、PSA値が 0.2 ng/ml以上で 3 回連続上昇したうち最初に上昇が確認された日とする。
- 3) **臨床的進展**とは、PSA 再燃が認められない状況で、内分泌治療中にもかかわらず、前立腺局所再燃による尿閉または骨・リンパ節・他臓器転移の出現などが認められる状態をさす。臨床的進展日は、症状が出現した日または画像や生検にて転移が確定した日とする。

9 統計的事項

9.1 症例設計

主要エンドポイントである全生存率に対して、両群における10年生存率が70%で等しいと仮定し、非劣性マージンを -10%、 α = 片側0.05とする。本研究グループの集積能を勘案し、15例/月の集積率とするとき、570例 (2群計) の集積に38ヶ月を要する。仮定している生存率の下では、最終症例の登録から120ヶ月後 (登録

開始から158ヶ月後)に193件のイベント数が得られる計算になる。このとき、ロ
グランク検定の検出力は80.2%となる。

以上の見積もりに基づいて、さらに打ち切りや登録後の不適格判明例などの存
在を考慮し、600例(2群計)の登録を予定するものとする。

9.2 予定登録数・登録期間・研究期間

治療開始後の介入研究として、

- I群(間欠療法群)・C群(持続療法群) 2群で合計600例
- 登録期間: 4年間(仮登録期間: 2012年10月1日~2016年9月30日)
- 研究期間: 2012年10月1日~2026年9月30日
 - (1) 経過観察期(仮登録終了から本登録まで): 6ヶ月
 - (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)

とする。

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。

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。

9.3 割付けの方法

- 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。
- 2) 割付け業務は、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)の実施しているインター
ネット医学研究データセンター(INDICE = Internet Data and Information
Center for Medical Research)の開発したシステムを利用し、研究事務局(デ
ータ管理センター)が実施する。
- 3) 研究事務局(データ管理センター)は、登録IDと割付け結果を各施設の担当
医師に様式4を用いてFAXで報告する。各担当医師は報告された割付け結果に
基づき、6.2試験方法2に従ってC群又はI群のプロトコル治療を実施する。

様式4

9.4 症例報告書

試験担当医師は、症例報告書を6ヶ月毎にデータ管理センターに送付する
データ管理センターは各施設からの全データを入力し、集計解析を行う。

症例報告書

9.5 統計解析の方法

- 1) 背景因子で調整したCox回帰分析をおこなう。C群に対するハザード比および

オッズ比とその95%信頼区間を算出する。

- 2) 主要エンドポイントである全生存率（OS）と副次エンドポイントである疾患特異生存率（DSS）・無再燃生存率（PFS）について実施する。また、Kaplan-Meier法による累積生存曲線を提示する。
- 3) 体重・BMI、骨密度・骨代謝マーカー、総コレステロール・中性脂肪については、平均値と標準偏差の推移を群別に表または折れ線グラフで示す。

9.6 中間解析

登録開始5年後で、1回目の中間解析をおこなう。主として、実施状況および医学環境の変化などを考慮したうえで研究の継続を決定する。また、その結果が将来変更にならないと判断された時点で、結果を公表することも考慮する。

中間解析においては、主要エンドポイントである全生存率（OS）と副次エンドポイントである疾患特異生存率（DSS）・無再燃生存率（PFS）について、いずれの群かがわからない状況で解析する。その解析結果は、解析に関与しない者（実務委員会関係者以外）には知らせない。

10 倫理的事項

10.1 被験者の保護

本試験は臨床試験に関する倫理指針を遵守する。また、本試験に関わるすべての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

10.2 被験者の健康被害への補償および保険への加入

10.2.1 健康被害への補償

本試験は、癌患者を対象としていることから、臨床研究保険への加入適応外と判定された。そのため補償保険による補償は行われませんが、実施医療機関は、試験に関連して被験者に生じた健康被害に対し、その回復に努め適切な医療を提供するものとする。その際の治療にかかる費用は原則として健康保険の対象とする。また、一部は医薬品副作用被害救済基金または生産物賠償責任保険により補償される場合がある。

10.2.2 賠償保険への加入

試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入していること。

10.3 インフォームドコンセント

10.3.1 患者への説明

担当医は施設の倫理（審査）委員会または治験審査委員会の承認が得られた説明文書（専用の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、内容を口頭で詳細に説明する。

10.3.2 同意の取得

試験についての説明をおこなった後に、患者が内容をよく理解したことを確認したうえで、試験参加について依頼する。患者本人が参加に同意した場合、同意書に説明した医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師と患者各々が署名する。同意書は2通（原本1通、コピー1通でもよい）作成し、1通（コピー可）は患者本人に渡し、1通（原本）は施設がカルテに保管する。

10.3.3 同意説明文書の改訂

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、臨床試験の参加について被験者の意思を予め確認するとともに、事前に施設の倫理（審査）委員会または治験審査委員会の承認を得て、同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

10.4 プライバシーの保護と被験者識別

登録された被験者の氏名は、参加施設から研究事務局へ知らされることはない。被験者の同定や照合は、仮登録時に発行される登録IDと生年月日を用いておこなわれる。患者名、患者イニシャル、カルテ番号（施設内ID）など、第三者が当該参加施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さない限り、被験者を直接識別できる情報が研究事務局のデータベースに登録されることはない。

10.5 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

10.5.1 人権への配慮

試験実施に関わる生データ類および同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。医療機関外に提出する症例報告書等では、登録IDを用いて行う。臨床試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる内容を含まないようにし、臨床試験で知り得た個人のデータは、本試験の目的以外には使用してはならない。

10.5.2 安全性・不利益に対する配慮

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。

11 有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象とは、本試験に登録された患者に生じた、好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または病気のことであり、本臨床試験薬との因果関係の有無は問わない。ただし、本臨床試験薬投与以前より存在する徴候または症状で、有意に悪化しないものは有害事象とはしない。有害事象には、各種検査値異常も含める。

2) 有害事象発生時の被験者に対する対応

臨床試験担当医師は、有害事象を認めた際、直ちに適切な処置を行う。また、臨床試験薬の投与を中止する場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。また、発現した有害事象が回復又は安定することを確認する。

3) 有害事象の判定

臨床試験担当医師は、本臨床試験薬投与日から治療期間の各々の診察において、有害事象の有無を判定する。有害事象「有り」と判定した場合は、有害事象名、発現日、程度、重篤度、処置、転帰、転帰日、臨床試験薬との因果関係、被疑薬と考えられる併用薬剤をカルテに記載し、有害事象報告書（様式 6-2）を用いて事務局に報告する。必要があれば追跡調査する。

様式 6-2

程度については、CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（2011 年 4 月 25 日）に準じてグレード 1～5 で判定する。

本臨床試験薬との因果関係については、以下の 2 段階で判定する。

1) 関連あり：

- ・有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由による可能性がほとんどない場合、あるいは時間的な関連性が示唆される場合。
- ・有害事象が他の理由により合理的な説明が成り立たない場合、あるいは時間的な関連性が高く示唆される場合。
- ・有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すな

わち他の理由が確実でない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合。

2) 関連なし：

その有害事象の発現と本臨床試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもので、次のようなもの。

- ①本臨床試験薬以外の要因により明瞭な説明ができるもの（たとえば、手術部位からの機械的な出血）。
- ②その有害事象と本臨床試験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの。
- ③起こり得ないもの（少なくとも本臨床試験薬の薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの）。

12 重篤な有害事象の報告

(1) 報告の対象となる有害事象

臨床試験期間中の全ての重篤な有害事象、臨床試験終了（中止）後に臨床試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。

重篤な有害事象とは、①死にいたるもの ②生命を脅かすもの ③入院または入院期間の延長が必要なもの ④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤後世代における先天性の疾患または異常、と定義する。

- (2) 臨床試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、研究事務局が定めた書式（様式7）に必要事項を記載の上、速やかに医療機関の長及び臨床試験代表責任医師に報告する。なお、報告を受けた医療機関の長は速やかに必要な対応を行うとともに、倫理審査委員会又は治験審査委員会に報告し、その意見を聴き、医療機関内における必要な措置を講じなければならない。

様式7

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。

医薬品
安全性情報
報告書

- (3) 臨床試験代表責任医師は、「医薬品安全性情報報告書」をとりまとめ厚生労働省に報告を行う。重篤な有害事象の報告の期限については、治験に準じ薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、7日以内および15日以内とする。なお、未知の事象とは、臨床試験薬の添付文書情報に掲載されていない事象をいう。
- (4) 予期しない（未知）重篤な有害事象であった場合は、臨床試験責任医師は【臨床研究に関する倫理指針】（改訂）についてのQ&A（平成21年6月12日版）で定められた様式：予期しない重篤な有害事象報告（様式8）を用いて

様式8

厚生労働大臣に報告するとともに、その写しを臨床試験代表責任医師へ報告し、臨床試験代表責任医師は、各共同臨床研究機関に対して情報提供を行い、各共同臨床研究機関の連名による報告として様式8により厚生労働大臣に報告する。

- (5) 臨床試験代表責任医師は、臨床試験責任医師から報告された重篤な有害事象に関する報告書（様式7）、医薬品安全性情報報告書および予期しない重篤な有害事象報告（様式8）を参加施設へWEB上にて公開し、参加施設は、各々の倫理審査委員会又は治験審査委員会へ報告する。

様式7

13 副作用の報告

臨床試験責任医師は、市販後の薬剤等においては、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、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度のに基づき、「医薬品安全性情報報告書」に必要事項を記載の上、研究事務局へ報告する。研究事務局は、それらを取りまとめ厚生労働省に報告を行う。

14 実施計画書からの逸脱の報告

- (1) 臨床試験担当医師は、研究代表者の事前の合意を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 臨床試験担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、臨床試験代表責任医師との事前の合意を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、臨床試験担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床試験代表責任医師に提出し、承認を得るものとする。
- (3) 臨床試験担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、試験実施計画書からの逸脱あった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、臨床試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式又は様式9により所属する参画施設の長および臨床試験代表責任医師に報告しなければならない。臨床試験担当医師は、これらの写しを保存しなければならない。
- (4) 臨床試験担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合（緊急回避の場合を除く）は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、臨床試験責任医師は、様式10により臨床試験代表責任医師に報告しなければならない。臨床試験担当医師は、これらの写しを保存しなければならない。

様式9

様式10

15 試験の終了、中止、中断

(1) 試験の終了

試験の終了時には、臨床試験責任医師は、速やかに臨床試験終了報告書を所属する医療機関の長に提出する。臨床試験代表責任医師にもその旨を連絡する。

(2) 試験の中止、中断

1) 臨床試験担当医師は、以下の事項に該当する場合は臨床試験実施継続の可否を検討する。

- ① 臨床試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ② 被験者のリクルートが困難で、予定症例を達成することが難しいと判断されたとき。
- ③ 予定症例数または予定期間に達する前に（中間解析等により）臨床試験の目的が達成されたとき。
- ④ 臨床試験代表責任医師より、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

2) 臨床試験代表責任医師より、中止の勧告あるいは指示があった場合は、臨床試験を中止する。

3) 臨床試験の中止または中断を決定した時は、速やかに医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

16 QOL 調査

千葉前立腺研究会による第2相研究において既にQOL調査を実施し、間欠療法の休止期におけるQOL改善については結果を得ている。また幾つかの第3相研究において、間欠療法群のQOL面での優位性は報告されている。従って、本試験では、QOL調査は実施しないこととする。

17 被験者の費用負担

本試験にかかる診療、検査および試験薬投与は、通常健康保険診療の範囲内で行うことができる。したがって、この試験に参加することで被験者の負担が増加することはない。

18 記録の保存

臨床試験代表責任医師は、臨床試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、登録ID、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究結果（臨床試験結果）発表5年後に廃棄する。

19 研究組織

別紙4参照

別紙4

20 共同臨床研究機関（参加施設）および臨床試験責任医師

別紙5参照

別紙5

21 研究資金および利益の衝突

本試験は医師主導型の自主研究であり、特定の研究費の配布はない。本試験の計画・実施・報告において、研究結果や結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究に参加する患者の権利や利益を損ねることはない。

22 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は、予め各施設の倫理（審査）委員会又は治験審査委員会の承認を必要とする。

23 研究結果の発表

調査結果専門学会誌およびそれに準ずる雑誌へ投稿する。研究全体の研究結果については、研究会名で発表をおこなう。