

高リスク前立腺癌に対するハイパーサーミア併用放射線治療 の多施設共同前向き観察研究（JSTM-PROS01HR）

研究代表者
愛知医科大学病院 放射線科 伊藤 誠

作成年月日 2022年12月26日 版数:第1版

目次

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	4
(2) 研究の目的	4
(3) 本研究で用いる基準・定義	4
(4) 研究計画・研究デザイン	5
4-1 デザイン名	5
4-2 観察・検査等の概要	5
(5) 患者(研究対象者)選択基準	6
5-1 適格基準	6
5-2 除外基準	6
(6) 観察・検査項目と方法	6
6-1 観察・検査項目	6
6-2 データ収集方法	6
6-3 試験薬、医療機器、医用材料、治療法等の概要	7
(7) 観察・検査情報の収集スケジュール	7
(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	7
8-1 予測される利益	7
8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	7
(9) 研究の中止基準	7
9-1 患者(研究対象者)ごとの中止基準	7
9-2 研究全体の中止基準	7
(10) 患者(研究対象者)の登録方法	8
(11) 研究実施期間	8
(12) 予定症例数	8
(13) 統計学的事項	8
13-1 評価項目	8
13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	8
13-1-2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	8
13-2 解析方法	8
(14) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	8
(15) 症例報告書の取り扱い	9
(16) 倫理的事項	9
16-1 遵守すべき諸規則	9
16-2 同意取得の手順	9
16-3 患者(研究対象者)の個人情報及びプライバシーの保護	9
(17) 健康被害に対する補償・賠償	9
(18) 予測される医療費(患者(研究対象者)の負担)	9

(19)患者(研究対象者)に対する金銭の支払、医療費の補助.....	10
(20)研究資金の拠出元	10
(21)利益相反.....	10
(22)研究実施計画書の改訂	10
(23)研究に係る試料及び情報等の保管	10
23-1 研究に係る試料及び情報等の保管	10
23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について	10
23-3 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合 の研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の開示について	10
(24)研究成果の帰属と結果の公表	10
(25)研究組織.....	10
(26)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	11
(27)研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応.....	11
(28)参考資料、文献リスト.....	11

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

限局期の前立腺癌に対する外部放射線治療は、手術と並び良好な成績を示している。一方で高リスク(超高リスクを含む)と称される対象群についてはこの限りではない。低～中リスク前立腺癌に対する放射線治療の5年生化学的無再発生存率が約70～90%であるのに対し、高リスクでは50～70%と不良である。再発をきたした場合、内分泌療法や化学療法が長期に渡り必要となるため、患者の予後はもとより、生活の質は著しく低下してしまう。高リスク前立腺癌の予後を改善させる治療戦略が今、求められている。

温熱療法(ハイパーサーミア)は電磁波により病変部を39～45℃程度に加温し、蛋白質変性や細胞内代謝の変化などによりがん細胞を死滅させる治療法である。本邦では1990年より癌種によらず健康保険適応となり、集学的治療の一環としてがん治療に用いられてきた。ハイパーサーミアは特に、放射線抵抗性のがん細胞(低酸素、低栄養、細胞周期のS期)に奏功するため、前立腺癌に対しても放射線治療との併用でその有効性を示す報告が複数ある。しかし多くは後ろ向き観察研究で、わずかに単施設での第2相臨床試験の報告があるものの、多施設の治療成績を前向きに報告したものは非常に少ない。特に現代の前立腺癌治療の主流となりつつある寡分割照射、定位放射線治療と併用した治療成績は明らかでない。本研究は、今後新たな標準治療戦略を検討するうえでの礎となり、重要な意義を持つ。

(2) 研究の目的

高リスク前立腺癌がんに対するハイパーサーミア併用放射線治療において、患者データを多施設で前向き登録し、治療効果、有害事象、加温実現性を明らかにする。

(3) 本研究で用いる基準・定義

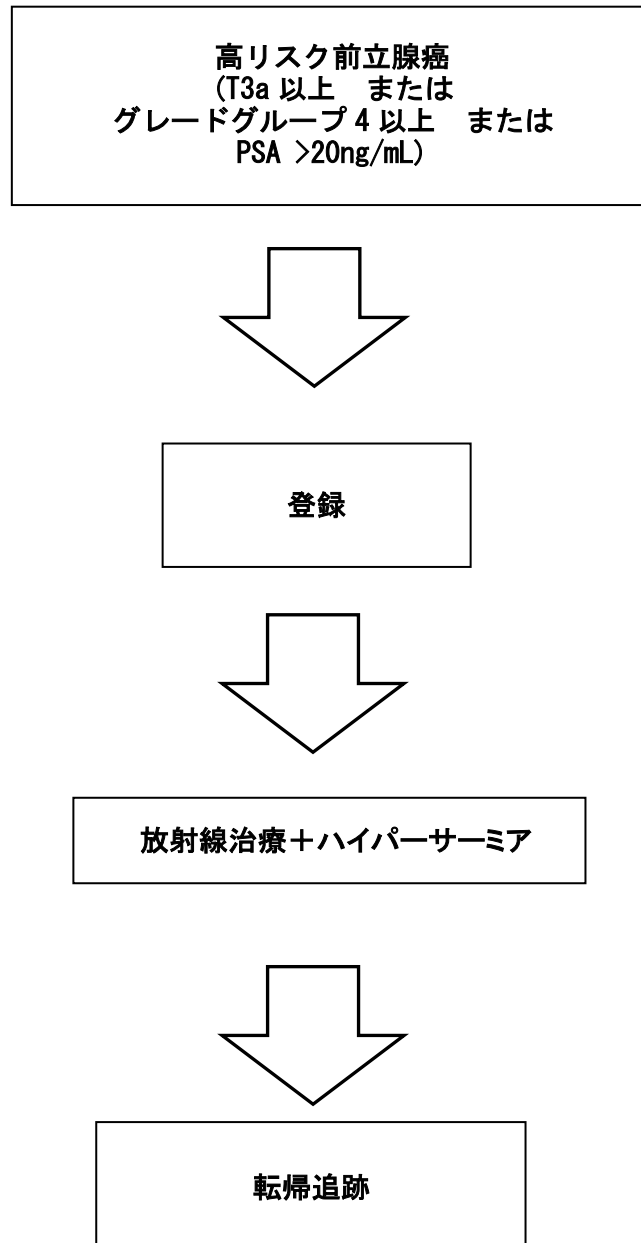
1. 疾病の分類: 国際疾病分類 ICD(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)第11版
2. 病期分類: TNM 分類 UICC (Union for International Cancer Control) 第8版
3. 前立腺癌リスク分類: NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン 2022
なお本研究では便宜上、超高リスクも含めて高リスク前立腺癌がんと呼称する
4. 治療効果判定: 生化学的再発は Phoenix の定義 (PSA 最低値 + 2.0ng/mL) に従う
肉眼的再発は RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 に従う
5. 有害事象基準: CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0
IPSS (国際前立腺症状スコア)、QOL スコア

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

多施設共同前向き観察研究

4-2 観察・検査等の概要



(5) 患者(研究対象者)選択基準

研究実施承認日から2026年3月までに下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者(研究対象者)を対象とする。

5-1 適格基準

- 1) 高リスク前立腺癌と診断された者
- 2) 放射線治療及びハイパーサーミアを行う者
- 3) 登録時の年齢が20歳以上の者
- 4) ECOG の Performance Status(PS)が0~2の者
- 5) 3ヶ月以上の生存が期待される者

5-2 除外基準

- 1) 重複癌(同時重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌)を有する者
ただし上皮内癌、粘膜内癌相当の病変、および皮膚癌は重複癌に含めない
- 2) 今回と同部位に照射歴がある(再照射にあたる)者
- 3) 三次元原体照射で治療を行う者
- 4) 内分泌療法を併用しない者
- 5) 本研究への登録が不相当であると研究責任者が判断した者

(6) 観察・検査項目と方法

各施設の通常診療を通して得られた診療記録から該当する項目の情報を収集する。

6-1 観察・検査項目

放射線治療前の評価項目

登録前最新の情報を記載

- 1) 背景: 年齢、PS、身長、体重、皮下脂肪厚、既往歴、合併症、IPSS、QOLスコア、
- 2) 臨床検査
 - ・血液検査: PSA
- 3) 腫瘍情報
 - ・診断日、病期、病理組織型、グリソンスコア、グレードグループ
- 4) 内分泌療法
 - ・投与薬剤名、初回投与日、投与量、投与期間

治療期間中、治療後の検査・評価項目

- 1) 治療情報
 - ・線量分割、治療開始日、治療終了日、加温回数、加温電極、出力時間、CEM43T90
- 2) 臨床検査
 - ・血液検査: PSA
 - ・画像検査: CT、MRI、骨シンチグラフィ、PET/CT
- 3) 内分泌療法
- 4) 転帰
 - ・IPSS、QOLスコア、治療関連有害事象、後療法実施状況

6-2 データ収集方法

符号化した下記データを、各施設の研究者が登録する。年齢、身長、体重、皮下脂肪厚、病期分類、組織型、既往・合併症、PS、PSA、治療情報(線量分割、治療開始日、治療終了日、加温回数、加温電極、出力時間、CEM43T90)、IPSS、QOLスコア、治療関連有害事象、併用内分泌療法、補助・支持療法、再発・転移出現時期・部位、生存期間。

6-3 試験薬、医療機器、医用材料、治療法等の概要
治療内容は各施設の通常診療に準ずる。

(7) 観察・検査情報の収集スケジュール

観察・検査の実施時期は各施設の通常診療に準じる。
診療記録から情報を収集する時期の目安と該当項目を以下の表に示す。

情報収集スケジュール

収集のタイミング	照射開始前	照射期間中 開始後 1、4 週間後	3, 6, 12 ヶ月後	～10 年 (6 ヶ月～1 年毎)
許容範囲の目安	-	±2 週	±1 ヶ月	±2 ヶ月
背景	●			
臨床検査	●		●	●
腫瘍情報	●			
内分泌療法	●	●	●	●
治療情報		●	●	●
転帰		●	●	●

(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

8-1 予測される利益

本研究で実施される診療行為はすべて、日常保険診療として行われる治療法である。また、患者の研究期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険及び患者自己負担により支払われるため、患者が研究に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

本研究は人体から採取された試料を使用せず、かつ介入のない前向き観察研究であるため、対象者へ危険性はないものとする。ただし、対象者への負担はないが個人情報漏洩のリスクがある。個人情報漏洩した場合、生命保険の加入や結婚、就職などの際に社会的に不当な扱いを受ける危険性が考えられるため、研究責任者の厳重な管理の下、個人情報を符号化し、個人が特定できないように措置をする。

(9) 研究の中止基準

9-1 患者(研究対象者)ごとの中止基準

以下のような場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして、症例報告書に記入する。

- 1) 研究対象者及び代諾者からの研究参加取りやめの申し出があった場合
- 2) 研究に協力出来る介護者がなくなった場合
- 3) 患者より治療の変更中止の依頼があった場合
- 4) その他主治医が研究続行困難と判断した場合

9-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任者は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任者は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1)研究実施医療機関の IRB が研究を継続すべきでない判断した場合
- 2)研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3)研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4)研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(10)患者(研究対象者)の登録方法

サンプリングバイアスを軽減させるために、本研究の各参加機関の患者で対象基準を満たした者すべてを本研究の登録対象者とする。データは個人ごとに発行される ID とパスワードを使用して専用のホームページから日本ハイパーサーミア学会の Electronic Data Capture (EDC)システムにアクセスし、符号化したものを各施設の研究者が登録する。

(11)研究実施期間

- 研究期間 研究実施承認日から 2026 年 6 月 30 日(2034 年 3 月 31 日まで延長予定)
登録期間 研究実施承認日から 2026 年 3 月 31 日(2027 年 3 月 31 日まで延長予定)
観察期間 研究実施承認日から 2026 年 6 月 30 日(2032 年 3 月 31 日まで延長予定)

(12)予定症例数

目標症例数: 200 例

ハイパーサーミアが実施可能な本研究の参加機関において各施設で年間 5~20 人の目標登録者数とする。研究のためにハイパーサーミアを積極的に推奨することは行わない。200 症例を超す臨床経過に関する報告は存在せず、本研究の実施により高リスク前立腺癌のハイパーサーミアに関する有効性や安全性の評価に寄与することが期待される。

(13)統計学的事項

13-1 評価項目

13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

5 年生化学的非再発生存率:

13-1-2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

3 年/5 年/8 年時点の全生存率、疾患特異的生存率、臨床的非再発生存率、有害事象発生割合、IPSS、QOL スコアの推移。

13-2 解析方法

研究責任者が EDC システムにアクセスし、符号化された診療情報、放射線治療や併用療法の各種データを収集する。対象者の背景情報のうち、離散型データは再発群、非再発群で頻度及び割合を算出する。連続型データは各群で記述統計量(平均、標準偏差、95%信頼区間)を算出する。生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。生存率はいずれも照射開始日を起算日として算出する。有害事象発生割合は全治療例を分母とし、CTCAE v5.0 に基づいて全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

(14)病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法

研究責任者は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了(中止)した場合
- 4) 研究の進捗状況(年に 1 回)

(15) 症例報告書の取り扱い

本研究は EDC システムを使用するため、紙媒体の症例報告書は発生しない。得られた情報は、研究 ID を用いて符号化された状態で電子データ化される。この電子データは、研究責任者の監督のもと、各研究機関の規定に従い保管される。研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日、又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間経過した後、削除する。

(16) 倫理的事項

16-1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示、令和4年3月10日一部改正)」を遵守し、研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、本研究の科学的な質及び成績の信頼性を確保する。

16-2 同意取得の手順

本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」より、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略する。研究の目的を含む研究の実施についての情報を愛知医科大学病院及び共同研究機関のホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与える。その情報公開用文書は、倫理委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法(他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ④ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑤ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者(多機関共同研究にあつては、研究代表者)の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑥ 利用する者の範囲
- ⑦ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑧ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑨ ⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法

16-3 患者(研究対象者)の個人情報及びプライバシーの保護

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を直ちに判別できる情報(氏名、住所、診療録番号等)は利用せず、研究対象者に符号もしくは番号を付与し、対応表を作成する。対応表は研究責任者が鍵の掛るロッカーに保管し、自施設外に個人を直ちに判別できる情報の持ち出しは行わない。

本研究の結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含めないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

(17) 健康被害に対する補償・賠償

本研究は診療記録を使用した観察研究であり、研究対象者に対する直接的なリスクは生じない。そのため、金銭での補償金の支払いはない。

(18) 予測される医療費(患者(研究対象者)の負担)

本研究は通常健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。

(19)患者(研究対象者)に対する金銭の支払、医療費の補助

特別な金銭の支払い、医療費の補助等はない。

(20)研究資金の拠出元

講座研究費、競争的獲得資金を使用する。

(21)利益相反

本研究に関する研究全体及び研究者個人として申告すべき利益相反状態はない。

(22)研究実施計画書の改訂

研究責任者は、本研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、医学部倫理委員会の承認を得る。

(23)研究に係る試料及び情報等の保管

23-1 研究に係る試料及び情報等の保管

得られた情報は、研究 ID を用いて符号化された状態で電子データ化される。この電子データは、研究責任者の監督のもと、治療計画室等の鍵のかかる部屋に保管する。EDC システムに集積した情報は研究代表者により任命されたデータマネージャーが厳重に管理する。研究責任者と主要な研究分担者により構成される運営委員会が、他の共同研究者へのアクセス権限の是非及び許可期間(例:1 年)を認定する。保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。その後適切な方法で破棄する。

23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で得られたデータについては、倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用することがある。

23-3 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の開示について

当初は想定していなかった、患者及び患者の家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究責任者、研究分担者等で開示すべきかどうかを協議して決定する。

偶発的所見を開示することとなった場合には、開示を希望した患者に対してのみ知らせることとする。研究責任者及び研究分担者は、情報開示にあたって適切に対応する。

(24)研究成果の帰属と結果の公表

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究実施機関に帰属する。

研究者は、本研究の成果を以下の関連学会等において発表することにより公表する。

日本放射線腫瘍学会

米国/欧州放射線腫瘍学会

学術論文(投稿先未定)

(25)研究組織

25-1 研究代表機関

担当	医療機関名	所属	職名	氏名	役割・責任
研究代表者	愛知医科大学病院	放射線科	講師	伊藤 誠	情報の収集・公表
研究分担者	愛知医科大学	放射線医学講座	教授	鈴木 耕次郎	研究の監修・統括

研究分担者	愛知医科大学病院	臨床研究支援センター	准教授	大橋 渉	統計解析責任者
-------	----------	------------	-----	------	---------

25-2 共同研究機関

担当	医療機関名	所属	職名	氏名	役割・責任
研究責任者	産業医科大学病院	放射線治療科	准教授	大栗 隆行	情報の収集・研究の監修
研究責任者	群馬大学	数理データ科学教育研究センター	教授	浅尾 高行	データマネジメント
研究責任者	弘前大学医学部附属病院	放射線腫瘍学講座	教授	青木 昌彦	情報の収集
研究責任者	名古屋市立大学病院	放射線治療科	准教授	富田 夏夫	情報の収集
研究責任者	原三信病院	放射線科	顧問	寺嶋 廣美	情報の収集
研究責任者	総合大雄会病院	放射線科	診療部長	供田 卓也	情報の収集

(26) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

- ・研究代表者：伊藤 誠
愛知医科大学病院 放射線科
住所：愛知県長久手市岩作雁又1番地1
電話番号：0561-62-3311（代表）

(27) 研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応

研究終了後は、通常の保険診療での治療を継続する。

(28) 参考資料、文献リスト

- 1) Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int. 2012;109 Suppl 1:22-29.
- 2) Datta NR, Ordóñez SG, Gaipl US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. Cancer Treat Rev. 2015;41(9):742-753.
- 3) van Leeuwen CM, Crezee J, Oei AL, et al. The effect of time interval between radiotherapy and hyperthermia on planned equivalent radiation dose. Int J Hyperthermia. 2018;34(7):901-909.
- 4) Crezee H, van Leeuwen CM, Oei AL, et al. Thermoradiotherapy planning: Integration in routine clinical practice. Int J Hyperthermia. 2016;32(1):41-49.
- 5) Ciocca DR, Fanelli MA, Cuello-Carrion FD, Castro GN. Heat shock proteins in prostate cancer: from tumorigenesis to the clinic. Int J Hyperthermia. 2010;26(8):737-747.
- 6) Hurwitz MD, Hansen JL, Prokopios-Davos S, et al. Hyperthermia combined with radiation for the treatment of locally advanced prostate cancer: long-term results from Dana-Farber Cancer Institute study 94-153. Cancer. 2011;117(3):510-516.
- 7) Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. Int J Hyperthermia. 2007;23(5):451-456.
- 8) Le Guevelou J, Chirila ME, Achard V, et al. Combined hyperthermia and radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):547-556.
- 9) NCCN Guidelines Version 1.2022 Prostate Cancer

- 10) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-974.