

JROSG

特定非営利活動法人日本放射線腫瘍学研究機構

Japanese Radiation Oncology Study Group

JROSG11-1 試験実施計画書

「腎癌骨転移に対する放射線治療とゾレドロン酸併用療法の
臨床第Ⅱ相試験」

Phase II study of palliative radiotherapy combined with Zoledronic
Acid Hydrate for metastatic bone tumor from renal cell carcinoma

試験タイプ: 第Ⅱ相試験

研究グループ代表者・研究事務局

鹿間直人 (埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科)

電話 042-984-4111

電子メール nshikama0525@gmail.com

研究代表者・研究事務局

原田英幸 (静岡がんセンター放射線治療科)

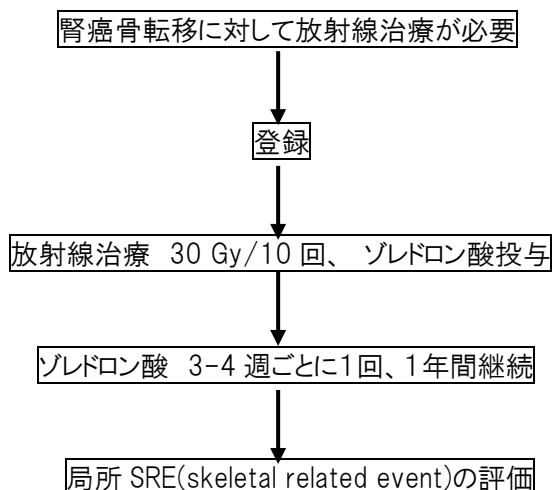
電話 055-989-5222

電子メール h.harada@scchr.jp

平成00年00月00日 JROSG 理事会承認

0. 試験の概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

骨転移を有する腎細胞癌患者に対する放射線治療＋ゾレドロン酸併用療法の、骨関連事象発生割合を評価する

0.3. エンドポイント

Primary Endpoint: 本試験において放射線治療をおこなった部位の1年骨関連事象^{*1}(SRE: skeletal-related event)発症割合

Secondary Endpoint: 有害事象の程度および発現頻度 (NCI-CTCAE評価 ver 4.0)、疼痛緩和効果、画像上の改善率、全SRE無発症生存期間^{*1}、全生存期間

0.4. 対象

- 1) 原発部位あるいは転移病巣のいずれかから病理学的に腎細胞癌であると診断されている
- 2) 放射線治療を行っていない骨転移^{*1}のうち放射線治療が必要な病変を1ヶ所以上有する原発性腎癌症例(その他には放射線治療を行った骨転移が有っても良い)
- 3) 登録前4週以内にあらたに開始された化学療法、分子標的薬、免疫療法がおこなわれていない
- 4) ゾレドロン酸の治療歴のない症例
- 5) 年齢20歳以上の症例(同意取得時点)
- 6) 主要臓器に高度な障害がない症例
登録日から14日以内の臨床検査データが以下の基準を満たすこと
 - ・白血球数: $\geq 2000/\text{mm}^3$
 - ・血小板数: $\geq 50000/\text{mm}^3$
 - ・ヘモグロビン: $\geq 8.0\text{g/dL}$
 - ・クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault法^{*2}): $\geq 30\text{mL/min}$
- 7) ECOG performance status 0-2^{*3}

8) 本研究の参加について文書で本人の同意が得られている症例

*¹骨転移の診断がPETもしくはbone scanによっておこなわれた場合、CTやMRIにて確認すること。

*²クレアチンクリアランス(mL/min)=(140-年齢)×体重(kg) / 血清クレアチニン(mg/dL)×72
女性の場合は計算されたクレアチンクリアランスに0.85を掛ける。

*³この基準は全身症状の指標であり、骨転移による疼痛など局所症状のために活動性が制限されている場合には、総合的にECOG performance status 0-2相当と臨床判断可能であれば適格とする。

0.5. 治療

1. ゾレドロン酸(ゾメタ)。

放射線治療開始後14日以内に1回ゾレドロン酸を15分以上かけて点滴静注する。ゾレドロン酸の投与量は、投与予定日から7日以内で直近のクレアチンクリアランスで調整する。プロトコール治療中止基準に抵触しない限り、3-4週ごとに投与を1年間継続する。

2. 放射線治療

1回3Gy 計10回 総線量30 Gy。すべての放射線治療は登録後28日以内に開始する。

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数:30例

予定登録期間:2年、観察・追跡期間:登録終了後1年、総研究期間:3年

0.7. 問合せ先

適格基準、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙参照)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:研究事務局(表紙参照)

有害事象報告:JROSG 効果安全性委員会、研究事務局(表紙参照)

目次	(ページ)
1. 目的	5
2. エンドポイント	5
3. 背景	5
4. 試験デザイン	7
5. 症例の選択基準	7
5-1 適格基準	7
5-2 除外基準	7
6. 登録の方法	8
7. 治療計画	9
7-1 薬剤	9
7-2 用法・用量	9
7-3 次コース	9
7-4 放射線治療	9
7-5 併用療法・支持療法	11
7-6 プロトコル治療中止基準	12
7-7 後治療	12
8. 予期される有害事象	12
9. 臨床情報(観察、検査、調査項目)	13
10. 記録用紙	16
11. 有害事象の報告	17
12. 効果判定のエンドポイントの定義	19
13. 統計学的事項	21
14. 倫理的事項	21
15. 定期モニタリング	24
16. 特記事項	24
17. 研究組織	25
18. 研究結果の発表	27

1. 目的

骨転移を有する腎細胞癌患者に対する放射線治療＋ゾレドロン酸併用療法の、骨関連事象発生割合を評価する

2. エンドポイント

Primary Endpoint: 本試験において放射線治療をおこなった部位の1年骨関連事象*¹(SRE: skeletal-related event)発症割合

Secondary Endpoint: 有害事象の程度および発現頻度 (NCI-CTCAE評価 ver 4.0)、疼痛緩和効果、画像上の改善率、全SRE無発症生存期間*¹、全生存期間

*¹骨関連事象(SRE)の定義は、病的骨折、脊椎転移による歩行困難な程度の脊髄障害、骨転移に対する放射線療法・外科療法とする。SREの発症日は、担当医がSREと判断を行った日とする。また、骨転移に対する放射線療法・外科療法は以下の場合に考慮することとする。

- ①鎮痛薬などを用いても管理困難な疼痛を認める場合
- ②神経障害が切迫している脊椎転移を認める場合
- ③病的骨折を起こしてADL(activity of daily life)が損なわれる可能性がある場合

3. 背景

3.1. 疾患背景と試験治療の意義

ビスフォスフォネート製剤は、高カルシウム血症の治療薬として優れた効果を発揮することが広く認知されているが、直接的に骨吸収を阻害することで、骨転移の進行を抑制する効果も期待されている。骨転移に対するビスフォスフォネート製剤の作用機序は、①破骨細胞への作用(破骨細胞への活動抑制)、②骨芽細胞への作用(骨形成の促進、骨芽細胞を介しての破骨細胞の分化誘導抑制)、③マクロファージへの作用(サイトカイン産生抑制)、④腫瘍細胞への作用(アポトーシス誘導、腫瘍細胞の骨表面への接着阻害、血管新生抑制)などが報告されている¹⁻³。実際、骨転移を有する乳癌患者を対象とした臨床試験において、化学療法にビスフォスフォネート製剤を併用することで、骨折などの骨関連事象(SRE)を有意に減少させる(43% vs 56%)ことが報告されている⁴。

新規のビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸は、悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する治療薬として2005年1月に国内で承認され、固形癌骨転移による骨病変についても2006年4月に適応が認められた。主な有害事象は、発熱、倦怠感(5%以上)、嘔気(5%以上)、頭痛(5%以上)、関節痛、骨痛(5%以上)、肝機能異常(5%以上)、低リン血症(5%以上)である。また、重大な有害事象として急性腎不全等の腎障害(1~10%未満)、うっ血性心不全(頻度不明)、顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明)が報告されており、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。ビスフォスフォネート製剤は、構造的に窒素置換基を有するか否かで分類されるが、ゾレドロン酸は窒素含有化合物のひとつで、破骨細胞および腫瘍細胞においてメバロン酸の経路を阻害し、GTP結合蛋白のプレニル化を減じ、小胞の輸送を阻害し、細胞骨格機能を破壊し、アポトーシスの誘導、細胞の付着を阻害すると考えられている。骨転移を有する乳癌患者1130例を対象とした臨床試験では、特に溶骨性骨転移症例において、ゾレドロン酸群がパミドロン酸群と比べ、骨関連合併症を減少させることが報告されている(1.13 vs 1.47events/年)⁵。骨転移を伴う固形癌患者773例(うち腎癌は74例)を対象とした第Ⅲ相試験においてもゾレドロン酸群は、プラセボ群と比較し、SREを有意に抑制させることをRosenらが報告している^{6,7}。腎癌の骨転移の特徴は、溶骨性でかつ膨隆性に発育することであり、ゾレドロン酸の効果が期待できる一方、ゾレドロン酸自体に腎毒性があり、腎癌の骨転移において広くゾレドロン酸が使用されているとはいえない。

骨転移を有する腎細胞癌では、患者個々の予後に対する積極的な治療が必要であると同時に、治療初期からの緩和医療も重要な要素になっている。腎癌に対する全身療法としてインターフェロン

が長く使用されてきたが、治療効果は十分ではなかった。近年、分子標的薬剤による治療の有効性が報告され⁸⁻¹⁰⁾本邦でもソラフェニブ、スニチニブが保険承認されたが、スニチニブ投与症例の検討では、肺転移や肝転移の症例と比較して骨転移の症例ではProgression free survival(中央値 8.2 カ月 vs 19.1 カ月)、Overall survival(中央値 19.5 カ月 vs 38.5 カ月)とも劣ることが報告されており¹⁾、骨転移を有する腎癌に対する新規薬剤の延命効果は十分であるとはいえない。また骨転移病巣に対する局所効果については明らかとなっていない。そのため存命期間中の骨転移病巣の局所コントロールを得るためには、依然、放射線治療を中心とした治療法の開発が必要である。

骨転移に対する放射線治療は、疼痛等に対する対症療法が主体であるが、脊椎や骨盤、大腿骨などの荷重骨では病的骨折や脊髄障害の発生、その他の骨転移においても病巣の増大による皮膚穿通などを発症すると患者のQOLが著しく低下するため、無症状の場合でも放射線治療が実施されることがある。国内 10 施設で治療された泌尿器癌の骨転移に関する調査において¹²⁾、腎癌の骨転移症例の31%で放射線治療が実施されていた。また前立腺癌と比較して骨折(腎癌 18/94、前立腺癌 20/351)、骨転移に対する手術(腎癌 20/94、前立腺癌 5/351)、脊髄圧迫(腎癌 13/94、前立腺癌 32/351)などの発症割合が高いことが報告されている。

腎癌骨転移に対する放射線治療により、いったんは疼痛緩和効果、腫瘍増大をとめる効果が得られるが、癌研有明病院のレトロスペクティブな報告¹³⁾によると、1 年経過時点で約 60%にSREが発生しており、放射線治療単独治療の効果は満足できるものとはいえない。とくに、放射線治療部位の骨転移の再増大がみられ、病的骨折や脊髄障害がおこる危険が高いことが、腎癌に特徴的である。静岡がんセンターでのレトロスペクティブな検討では、骨転移の治療として放射線治療のみをおこないビスフォスフォネートを使用しなかった場合、照射した骨転移の50%で再増大あるいは脊髄圧迫を認めた(未発表データ)。また再増悪の60%以上が1年以内であった。一方、前述の癌研有明病院からの報告¹³⁾では、腎癌骨転移症例において、ゾレドロン酸と放射線治療併用療法では放射線治療部位を含む骨転移部位の1年SRE発生割合がおよそ15%であるのに対して、ゾレドロン酸併用がない場合60%であり、ゾレドロン酸併用により有意に減少することが報告されている。

転移性骨腫瘍に対する放射線治療において、疼痛緩和効果以外をエンドポイントとした検討はほとんど報告がない。またゾレドロン酸についても、いままでの報告では放射線治療をおこなった時点で放射線治療自体がSREと定義されていたため、放射線療法にゾレドロン酸を併用した場合の上乗せ効果や安全性については不明である。よって本試験をおこなって本治療法の安全性と有効性を検討する意義は高いと考えられる。

そのため、今回我々は、骨転移のある原発性腎癌患者に効果を示すゾレドロン酸を、放射線治療に併用した治療法の安全性と有効性を検討する目的で、臨床第Ⅱ相試験を計画した。

3.2 本試験の治療計画設定の根拠

ゾレドロン酸は通常、3-4 週に1回 4mg を点滴静注する投与方法が一般的である。また骨転移に対する放射線治療において、8 Gy/1回、20 Gy/5 回、30 Gy/10 回、39 Gy/13 回などさまざまな線量分割法がおこなわれているが、JROSG 緩和グループがおこなった放射線治療医に対するアンケート調査では、30 Gy/10 回が本邦で一番おこなわれることが多い線量分割であること、また背景に記載したがん研有明病院の報告でも30Gy以下の線量で治療されていることなどから30 Gy/10 回を採用した。海外では、脊椎転移に対する体幹部定位照射の実施も報告されているが、その意義は確立されておらず、本邦で一般的におこなわれている治療とはなっていない。こうしたことから、30Gy /10 回の放射線治療と、それにあわせてゾレドロン酸を継続投与することとした。

3.3 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

3.3.1 予想される利益

本試験参加施設では、本試験に参加しない場合でも、患者は同様の治療を保険診療として受けることが可能であり、本試験参加による経済上の特別な利益はない。骨転移に対して放射線治療のみで治療する場合と比較して、ゾレドロン酸によって照射部位の SRE を減少させる効果があった場合、患者はその恩恵にあずかることができる。

3.3.1 予想される不利益

対象となる患者は、骨転移に対して放射線治療が必要であると考えられている。これにゾレドロン酸を併用した場合、添付文書に記載されたゾレドロン酸による有害事象がおこる危険がある。またゾレドロン酸を併用することによって、その費用が発生することが不利益といえる。

4. 試験デザイン

4.1. 試験の種類

単群第Ⅱ相試験

5. 症例の選択基準

5-1. 適格基準

- 1) 原発部位あるいは転移病巣のいずれかから病理学的に腎細胞癌であると診断されている
 - 2) 放射線治療を行っていない骨転移^{*1}のうち、放射線治療が必要な病変を1ヶ所以上有する原発性腎癌症例(その他には放射線治療を行った骨転移が有っても良い)
 - 3) 登録前4週以内にあらたに開始された化学療法、分子標的薬、免疫療法がおこなわれていない
 - 4) ゾレドロン酸の治療歴のない症例
 - 5) 年齢20歳以上の症例(同意取得時点)
 - 6) 主要臓器に高度な障害がない症例
登録日から14日以内の臨床検査データが以下の基準を満たすこと
 - ・白血球数: $\geq 2000/\text{mm}^3$
 - ・血小板数: $\geq 50000/\text{mm}^3$
 - ・ヘモグロビン: $\geq 8.0\text{g/dL}$
 - ・クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault法^{*2}): $\geq 30\text{mL/min}$
 - 7) ECOG performance status 0-2³
 - 8) 本研究の参加について文書で本人の同意が得られている症例
- ^{*1}骨転移の診断がPETもしくはbone scanによっておこなわれた場合、CTやMRIにて確認すること。
^{*2}クレアチンクリアランス(mL/min) = $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL}) \times$
女性の場合は計算されたクレアチンクリアランスに0.85を掛ける。
^{*3}この基準は全身症状の指標であり、骨転移による疼痛など局所症状のために活動性が制限されている場合には、総合的にECOG performance status 0-2相当と臨床判断可能であれば適格とする。

5-2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 外科療法が必要な骨転移(整形外科医によって手術回避可能と判断されている場合は登録可能)、あるいは外科療法を施行した骨転移
- 2) 治療が必要な高カルシウム血症を有する症例^{*1}
- 3) 歯肉炎、歯髄炎など口腔の不衛生があり歯科処置が必要な症例、歯科処置中の症例

- 4) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例(ポリソルベート 80 含有製剤を含む)
- 5) 重篤な感染症およびその他重篤な合併症(心疾患、コントロール困難な糖尿病、消化管出血、腸管麻痺、腸閉塞など)を有する症例
- 6) 活動性の重複癌*²を有する症例
- 7) 臨床上問題となる精神疾患等を有する症例
- 8) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性、または避妊する意思のない症例
- 9) 4 部位*³以上骨転移へ放射線治療が必要である症例(登録前の既照射部位は含めない)
- 10) 既照射部位と照射野の重複を生じる症例
- 11) 既照射の骨転移が、照射後局所増悪をきたしている症例
- 12) その他、担当医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

*¹治療が必要な高カルシウム血症とは、血清補正カルシウム値 12mg/dL以上、もしくは臨床症状を伴う高カルシウム血症とする。血清補正カルシウム値は、次式によって算出することとする。
補正カルシウム値(mg/dL)＝カルシウム実測値(mg/dL)－血清アルブミン値(g/dL)＋4

*²重複癌とは、同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌であり、局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ (上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めないこととする。

*³ ひとつの照射野にふくまれる骨転移病巣を一連で1部位とする。ただし、脊椎転移の場合は、照射野に含まれる椎体が 7 椎体までを 1 部位とし、これを超える場合には、ひとつの照射野にふくまれていても 7 椎体ごとに複数部位として扱う。

6.登録の方法

6.1. 登録の手順

登録は以下に示す手順に従って行う。

各施設担当医は登録適格性確認票を研究事務局に FAX する。

【登録先】 研究事務局： 原田 英幸 静岡県立静岡がんセンター放射線治療科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
電話:055-989-5222
Fax :055-989-6097

登録適格性確認票の記載が不十分な時はすべて満たされるまで登録は受け付けない。

登録は静岡がんセンターの診療日の 8:30～17:15 まで受け付ける。休日や時間外に受信したFAXは、直後の診療日の受付とする。

6.2. 研究事務局での適格性の確認

研究事務局で適格性が確認された後に、症例登録番号が発行される。各施設の放射線治療担当医は事務局より FAX で送られた症例登録通知、登録番号を確認し、カルテに保存する。

7. 治療計画

7.1. 使用薬剤

ゾレドロン酸(ゾメタ)。市販品を使用する。添付文書を熟読のこと。

7.2. 用法・用量

1) 投与量および投与スケジュール

放射線治療開始後 14 日以内に 1 回ゾレドロン酸を 15 分以上かけて点滴静注する。ゾレドロン酸の投与量は、投与予定日から 7 日以内で直近のクレアチニンクリアランスで調整する。プロトコル治療中止基準に抵触しない限り、3-4 週ごとに可能なかぎり投与を 1 年間継続する。1 年経過後、さらに継続するかしないかは自由とする。

ゾレドロン酸の投与量はクレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault 法)によって調整

	クレアチニンクリアランス(mL/min)			
	> 60	50 —60	40 —49	30 —39
ゾレドロン酸投与量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg

7.3. 次コース開始基準

第 2 コース目以降の治療を開始する場合には、投与開始予定日から 7 日以内の直近の採血結果ならびに当日の理学所見において下記の表の全ての基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか一つでも満たしていない場合、投与は行わず、検査値および症状が回復次第、投与を開始する。なお、コース開始が延期された場合は、延期された開始日をそのコースの day1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

*1 Cockcroft-Gault法によって算出。

*2 治療が必要な低カルシウム血症とは、血清補正カルシウム値 7mg/dL 未満、もしくは臨床症状を伴う低カルシウム血症とする。血清補正カルシウム値は、次式によって算出することとする。

補正カルシウム値(mg/dL) = カルシウム実測値(mg/dL) - 血清アルブミン値(g/dL) + 4

項目	程度
PS	0-2
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
クレアチニンクリアランス*1	30mL/min 以上
カルシウム	治療が必要な低 Ca 血症を認めない

7.4. 放射線治療

1) 照射対象部位

照射歴のない骨転移のうち、すくなくとも 1 力所について放射線治療を行う。多発骨転移の場合において、すべてを照射野に含むことが困難な場合には、脊髄障害の危険が高い部位や病的骨折の危険が高い部位、疼痛の強い部位から優先的に照射することとし、同時に複数部位の照射をおこなってもよいが、合計 3 部位*までとする。また、部位によって照射開始日をずらすことも許容されるが、す

すべての放射線治療を登録後 28 日以内に開始すること。

* ひとつの照射野にふくまれる骨転移病巣を一連で1部位とする。ただし、脊椎転移の場合は、照射野に含まれる椎体が 7 椎体までを 1 部位とし、これを超える場合には、ひとつの照射野にふくまれていても 7 椎体ごとに複数部位として扱う。

2)開始時期

すべての放射線治療は、登録後 28 日以内に開始する。予定休止期間は設けない。照射日が祝祭日にあたり照射がおこなえない場合、順延することとし、照射回数の変更はおこなわない。1 日 1 回 週 5 回の照射を標準とする。1 日 2 回照射は許容しない。

3) 線量と分割法

1 回 3Gy、1 日 1 回、週 5 回、計 10 回、総線量 30Gy、総治療期間 12 日、許容総治療期間 28 日。

4) 放射線治療装置

4-18MV の X 線発生装置を用いる。

5)標的体積

1 肉眼的標的体積(gross tumor volume;GTV)

単純写真、CT、MRI、bone scan や PET 画像を参考に腫瘍進展がある範囲。

2 臨床標的体積(clinical target volume;CTV)

椎体転移では、病巣が含まれる椎体全体(横突起は腫瘍進展がなければ含まなくてもよい)とする。その他の骨では、単純写真、CT、MRI、bone scan や PET 画像を参考に GTV に適切なマージンを加えた範囲とするが、長管骨では長軸方向に最低 2cm 程度、骨外腫瘍を形成する場合には、GTV に最低 0.5~1cm 程度のマージンをとった範囲とする。

3 計画標的体積(planning target volume)

上記 CTV に、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものとする。

椎体転移の場合で、CTV の上下 1 椎体を含む範囲を PTV とすることも許容される。

6) 線量分布計算

1. 標的基準点は、PTV 内の適切な点とする。

2. 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面では、PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%以下となるように努める。

3. 線量分布図

治療計画 CT に基づく 3 次元線量分布計算を行う。線量計算、モニターユニット値の算出にあたっては不均質補正の有無は問わない。

7) 位置決め

CT 治療計画による位置決めを行い、同時に照合画像を作成する。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なおEPID (electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

8) リスク臓器

最大線量で規定(処方線量ではなく線量分布計算による線量)

水晶体 10 Gy

脊髄 33 Gy 以上となる脊髄体積を最小化するよう努める

その他の正常臓器(脳、咽頭、食道、肺、心臓、肝臓、腎臓、胃、小腸、大腸、骨盤内臓器など)については照射される体積を可能なかぎり少なくかつ最大線量が 36Gy を超えないように努める。

9) 放射線治療の休止基準

放射線治療の休止基準についてはとくに定めない。休止、再開は担当医の判断とするが、総治療期間が 28 日を超えないよう努める。

7.5. 併用療法・支持療法

1) 許容される併用療法

- ① 登録前4週間以前にすでに開始されている化学療法、分子標的薬、免疫療法、温熱療法の継続は許容される。
- ② 放射線治療終了日以後の全身療法の変更や外科治療ならびに放射線治療は許容される(プロトコルによる放射線治療を行った骨転移巣の手術と放射線治療は除外)。治療内容と実施理由(有害事象、病状の増悪、患者希望等)について調査用紙に記載する。

注)本プロトコル治療「放射線治療＋ゾレドロン酸1年間投与」の対象は、遠隔転移を有する腎癌の患者であり、全身療法等を一律に規定することは適切でないため、放射線治療終了時までは本プロトコル治療登録前4週にあたる同じ曜日の前日までに開始されていた抗悪性腫瘍薬等の投与を継続することを許容することとした。

2) 許容されない併用療法

- ① 登録前4週間以後から放射線治療終了日まで、新たに抗悪性腫瘍薬の投与、分子標的薬、免疫療法、温熱療法の投与を開始することは許容されない。
- ② 放射線治療期間中の骨転移(プロトコル治療部位)以外への放射線治療は許容されない。
- ③ 放射線治療期間中の全ての外科治療は許容されない。
- ④ プロトコル治療期間中は、プロトコルによる放射線治療をおこなった骨転移巣への外科治療は許容されない。
- ⑤ プロトコル治療期間中は、プロトコルによる放射線治療をおこなった骨転移巣への追加放射線治療は許容されない。
- ⑥ プロトコル治療期間中は、カルシトニン製剤の使用は許容されない。

3) プロトコル治療中の使用注意薬剤

- ① アミノグリコシド系抗生物質(長時間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある)
- ② コルチコステロイド(顎骨壊死および骨髄炎があらわれることがある)

4) プロトコル治療中に許容される支持療法

- ① 保険適応内で施行される、制吐剤、粘膜保護剤、輸血、G-CSF 製剤、精神安定剤の使用に関しては、特に制限をもうけない。
- ② 鎮痛剤については制限をもうけないが、その内容、用量、使用頻度については調査表に記載する。
- ③ 低カルシウム血症に対する対症療法(ゾレドロン酸投与により、低カルシウム血症が投与後4～10日目頃に出現する可能性があるため、血清カルシウム値には特に注意すること)

5) プロトコル治療中の回避すべき支持療法

- ① 抜歯を伴う歯科処置についてはできるだけ避けること。

7.6. プロトコル治療中止基準

以下のいずれかの場合は、試験を中止する。

- 1) 照射体積内の骨関連事象(SRE)が認められた場合
- 2) 血清補正カルシウム値 12mg/dL 以上、もしくは臨床症状を伴う高カルシウム血症が発現した場合
- 3) 毒性による中止基準が認められた場合
- 4) 患者から試験中止の申し出があった場合
- 5) 原病の進行により、試験の継続が困難と判断した場合
- 6) プロトコル治療中の死亡
- 7) その他、担当医が試験の継続が困難と判断した場合

7.7. 後治療

骨転移に対する局所治療は病的骨折、脊髄圧迫あるいは①鎮痛薬などを用いても管理困難な疼痛を認める場合、②脊髄麻痺が懸念される脊椎転移を認める場合、③病的骨折を起こして ADL が損なわれる可能性がある場合以外は行わない。プロトコル治療中止後の後治療については、局所治療を含めて自由とする。

上記以外の手術、放射線治療、化学療法、免疫療法、分子標的治療、その他原病に対する治療は、本プロトコル治療としての放射線治療を終了後は、自由とする。

8. 予期される有害事象

8.1 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

8.1.1. ソレドロン酸

商品名：ゾメタ(ノバルティス ファーマ株式会社)

8.2 放射線治療で予期される有害反応

下記に記載したもののうち、放射線治療をおこなう部位に含まれるものが該当する。

頭部：骨髄抑制、脱毛、皮膚炎、頭痛、悪心、嘔吐、けいれん、耳下腺炎、唾液分泌低下、中耳炎、内耳障害、認知障害、ホルモン調節異常、脳壊死、脊髄症、2次発がん。

頸部：骨髄抑制、皮膚炎、悪心、嘔吐、咽頭粘膜炎、唾液腺炎、口内炎、唾液分泌低下、嚙声、腕神経障害、骨折、脊髄症、上肢の浮腫。

頸動脈狭窄、甲状腺機能低下、2次発がん

胸部：骨髄抑制、皮膚炎、悪心、嘔吐、食道炎、肺炎、肺臓炎、心筋障害、心のう水貯留、心不全、食道狭窄、骨折、脊髄症、2次発がん。

腹部骨盤：骨髄抑制、皮膚炎、悪心、嘔吐、胃炎、腸炎、肝機能障害、腎機能障害、膀胱炎、肛門皮膚粘膜炎、性腺機能低下、腸管出血、腸閉そく、骨折、脊髄症、下肢の浮腫、2次発がん。

四肢：骨髄抑制、皮膚炎、悪心、嘔吐、四肢の浮腫、骨折、2次発がん。

8.3. 有害事象の判定

有害事象の判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 日本語訳 JCOG 版に従って行う。毒性の Grade はコース内で認められた最も高い Grade を記載する。登録前より Grade 1 以上の症状を認める場合は、より高い Grade に悪化した場合のみその相当する Grade を記載する。

9. 臨床情報(観察、検査、調査項目)

9.1. 本登録前評価項目

1) 選択基準に係る背景因子

①診断名および放射線治療や外科療法をおこなった骨転移の有無、②登録前の原病に対する治療歴、③年齢、④PS(0、1、または2)、⑤主要臓器に高度な障害のないこと、⑥本人の同意の有無

9.2 症例の背景因子と治療前の検査値

1) 治療前の患者の背景因子について以下の内容を調査する。

①性別、②登録時年齢、③PS、④診断名、⑤治療開始前の病期分類、TNM 分類、⑥主な合併症と既往歴(本試験の評価に影響を与える可能性があると思われ担当医師が判断した疾患)、⑦前治療の内容

<治療内容>

- ・ 手術:手術日、術式
- ・ 放射線治療:期間、照射部位、総線量治療回数、効果
- ・ 化学療法:期間、薬剤、投与量、投与スケジュール、コース数、効果

2) 自覚症状、疼痛スコア(登録前2週間以内)*

*別に定める疼痛評価基準(付)による。

3)臨床検査

血液、生化学検査(登録前2週間以内)

血液検査(WBC、Hb、Plt、RBC)

生化学検査 (Alb、T-Bil、GOT、GPT、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca*、CRP)、クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault法)

***補正値を、次式によって算出する。補正カルシウム値(mg/dL)=カルシウム実測値(mg/dL)−血清アルブミン値(g/dL)+4**

4)画像検査(治療開始前4週以内)

本登録前に実施し、本登録前4週間以内のデータを用いるものとする。骨転移の診断が bone scan、PET でおこなわれている場合、CT あるいは MRI で確認すること。当該部位の単純X線写真も撮影する。CT については軟部条件、骨条件の両方を作成することとし、画像診断用の CT、治療計画用の CT のいずれでもよいものとする。

9.3. 治療期間中の観察、検査、評価項目

本登録後1年までとする。患者が死亡した場合、その時点をもって追跡を終了とする。原病の増悪により試験の継続が困難となり臨床試験を終了した症例も、それ以外の理由(有害事象や患者希望)により臨床試験を終了した症例も、追跡の対象となる。

1)効果判定のための検査

放射線治療部位は原則として1回/3カ月の単純X線写真ならびにCTによる評価を行う。

CTによる評価では、溶骨性病変についてはその長径を測定する。また軟部条件、骨条件の両方を作成し、骨皮質の溶骨の程度およびその再石灰化の有無について定性的な評価を行う。評価は、研究グループ会議において中央判定を行う。

2)自覚症状(1回/1ヵ月)、疼痛スコア(登録時、1ヵ月後、3ヵ月後)、鎮痛薬の使用状況(登録時、1ヵ月後、3ヵ月後)*。

*本試験における疼痛の評価は、以下の規定¹⁴⁾¹⁵⁾に従うこととする。

① 疼痛の指標:

疼痛緩和の効果判定には過去 3 日間の最悪値での 0-10 Numeric Rating Scale(NRS)を指標とする。

② 鎮痛薬の使用量:

オピオイド鎮痛薬の1日使用量を算出する。全てのオピオイド鎮痛薬の1日用量を経口モルヒネ 1 日等価量に換算する(表)。鎮痛補助薬については抗けいれん薬、抗うつ薬、NMDA 受容体拮抗薬、抗不整脈薬、コルチコステロイド、末梢性神経障害性疼痛治療剤のいずれかを使用しているか否かのみで評価する。NSAIDs の使用の有無に関しては評価しない。

登録時と治療後評価日の変化を基に「鎮痛薬使用量減少」「鎮痛薬使用量不変」「鎮痛薬使用量増加」のいずれかに分類する。ただし、経口モルヒネ 1 日等価量と鎮痛補助薬は別に評価する。

オピオイド鎮痛薬と鎮痛補助薬が併用されている場合はオピオイド使用量を優先する。

登録時のオピオイド鎮痛薬使用量(ベースライン)の 25%を超えて大きくなった場合、「鎮痛薬使用量増加」とする。反対に、25%を超えて減少した場合、「鎮痛薬使用量減少」とする。変化が±25%以内の場合、「鎮痛薬使用量不変」とする。

鎮痛補助薬については、使用の有無の変化で評価する。

a) 登録時、鎮痛薬を使用していない場合、鎮痛補助薬またはオピオイド鎮痛薬の使用を開始した場合には「鎮痛薬使用量増加」と定義する。

b) 登録時、鎮痛補助薬のみ使用の場合、鎮痛補助薬の使用を止めた場合は「鎮痛薬使用量減少」と定義する。鎮痛補助薬のみ使用のままの場合は「鎮痛薬使用量不変」とする。鎮痛補助薬からオピオイド鎮痛薬への切り替え、または併用になった場合は「鎮痛薬使用量増加」と定義する。

c) 登録時、鎮痛補助薬とオピオイド鎮痛薬が併用されている場合、オピオイド使用量を優先し、鎮痛補助薬使用を止めてもオピオイド使用量が増加すれば、「鎮痛薬使用量増加」と定義する。一方オピオイド使用量が減少ないし使用を止めた場合は、鎮痛補助薬使用の変化に関わらず、「鎮痛薬使用量減少」と定義する。

d) 登録時、オピオイド鎮痛薬のみ使用の場合、オピオイド使用量が不変で、鎮痛補助薬の使用を開始した時には、オピオイド使用量を優先し、「鎮痛薬使用量不変」と定義する。

1 日使用量は調査用紙記入日の前日 24 時間に使用した全ての鎮痛薬とする。例として、6 月 8 日に調査用紙に記入する場合、6 月 7 日 0 時から 23 時 59 分までに用いた全ての鎮痛薬を記入する。

③ 効果判定基準

l. 疼痛消失(Complete response: CR):

pain score が 0 点になり、かつ鎮痛薬の1日使用量が「鎮痛薬使用量減少」または「鎮痛薬使用量不変」であるもの。

II. 疼痛緩和効果有効(Partial response: PR):

次のいずれかに該当するもの。

- a) pain score が登録時の score に比して2点以上減少し、かつ鎮痛薬の1日使用量が「鎮痛薬使用量減少」または「鎮痛薬使用量不変」であるもの。
- b) pain score が登録時の score と変化がないが(±1点も含む)、鎮痛薬の1日使用量が「鎮痛薬使用量減少」であるもの。

III. 疼痛増悪

次のいずれかに該当するもの。

- a) pain score が登録時の score に比して2点以上増加したもの。
- b) pain score が登録時の score と変化がないが(±1点も含む)、鎮痛薬の1日使用量が「鎮痛薬使用量増加」であるもの。

オピオイド換算表

投与経路	静脈内投与・皮下投与	経口投与	直腸内投与	経皮投与
モルヒネ	10-15 mg	30 mg	20 mg	
コデイン		200 mg		
オキシコドン	15 mg	20 mg		
フェンタニル	0.2-0.3 mg			*

* フェンタニル貼付剤については添付文書の換算表を参照。12.5 μ g/h に相当する。

3)臨床検査

血液検査(WBC、Hb、Plt)

生化学検査(Alb、ALP、LDH、AST、ALT、BUN、Cre、T-Bil、Na、K、Cl、Ca^{*4}、CRP)(1か月に1回)

^{*4}治療経過記録用紙には実測値を記載するが、実測値が 7.0mg/dL未満の場合にはアルブミン値の確認を行い、アルブミン値が 4.0g/dL未満の場合にはアルブミン値によって補正した補正值にて評価を行うこととする。

4)再発情報、予後情報

SRE 発現以外の理由で臨床試験を終了した症例に関しては、SRE の有無(再発日、部位)を調査する。全症例に関して、後治療の有無とその内容、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

9.4. スタディカレンダー

検査	登録前	治療期間～登録後 1年		登録後 1年～試験終了まで
		1ヶ月毎	3ヶ月毎	
症例の背景	○			
自他覚症状	○	○		★
疼痛スコア	◎	◎	◎	
骨関連事象*(SRE)の調査	○	○		★
血液検査	○	○		△
血液生化学	○	○		△
放射線治療部位を含む CT および単純X線	○		○	★
Bone scan(また PET)	△		△	△

◎;登録時、1カ月後、3カ月後に行う

★;随時行う

△;必要に応じて行う

*骨関連事象(SRE)の定義は、病的骨折、脊髄圧迫、骨転移に対する放射線療法・外科療法とする。

骨転移に対する放射線療法・外科療法は以下の場合に考慮するものとする。

- ①鎮痛薬などを用いても管理困難な疼痛を認める場合
- ②脊髄麻痺が懸念される脊椎転移を認める場合
- ③病的骨折を起こして ADL が損なわれる可能性がある場合

10. 記録用紙(Case Report Form)

10.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form:CRF)と提出期限は以下の通りである。

- 1)登録・適格性確認票： 研究事務局に Fax する
- 2)治療開始報告書
- 3)放射線治療報告書： 治療終了後または中止後 2 週間以内に提出する
- 4)ゾレドロン酸投与報告、腫瘍縮小効果、SRE 報告、有害事象報告、検査値報告、追跡調査：試験終了までは 6 ヶ月毎に行う。

10.2 記録用紙の送付方法

登録・適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にて研究事務局に送付する。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例外的に Fax 送信とする。

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。

10.3 放射線治療品質保証関連資料

送付資料： 以下の内容をいずれもデジタルデータとして 1 枚の CD で提出する。デジタルデータで提出することが困難な場合には、ハードコピーでの提出を許容する。いずれの場合も氏名はマスキングすること。

1)シミュレーション CT

2)治療計画装置より出力された初回治療時*のプランファイル

- ・ 線量分布(アイソセンタを含む断面を加えた代表的なスライス面)
- ・ 各門のビームデータ

3)照射録のコピー

4)Beam's Eye View(BEV)画像ならびに照射野確認写真(リニアックグラフィイー、EPID 等)

各データは以下の形式で提出する

1)、2)、3)、4): DICOM 形式あるいは JPEG(.jpg)形式あるいは PDF 形式

※提出期限： プロトコール治療終了後 30 日以内

10.4 治療効果の中央判定のための資料

送付資料： 登録後 6 カ月後、9 カ月後、12 カ月後の CT (病変部位の骨条件、軟部条件の両方) 治療前のCTは、10.3 のシミュレーションCTを用いる。

資料の送付先

研究事務局

411-8777

静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

静岡県立静岡がんセンター放射線治療科 原田 英幸

電話 055-989-5222

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/研究代表者へ報告する。なお、薬事法に基づく 副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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

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. プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を 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 の非血液毒性(CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

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 日以降でも、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 の非血液毒性(CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)

「予期される有害反応」に「予期される重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の毒性が該当。

3. 予期されないGrade 3 の有害事象

「予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象

4. その他重大な医学的事象

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は施設コーディネータまたは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「JROSG AE/AR/ADR 急送一次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へFaxと電話連絡を行う。

二次報告；さらに施設研究責任者は「JROSG AE/AR/ADR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「JROSG AE/AR/ADR 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、11.2.2. 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

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、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知りえてから速やかに効果・安全性評価委員会(委員会事務局)に文書(Fax、郵送、電子メール)で報告し、同時に当該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し、試験の中止も含めた対応を協議する。(その際、施設から送付された「JROSG AE/AR/ADR 急送一次報告書」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等を含めること。また 11.2.1. 急送報告義務のある有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を超えると判断される場合は、「JROSG AE/AR/ADR 報告書」にもその旨を記載すること。)また、通常報告を受けた場合においても、有害事象の発生を知りえてから 15 日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局)に文書(Fax、郵送、電子メール)で報告し、同時に当該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調査を依頼する。

11.3.3 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は追跡調査用紙等で、有害事象報告を慎重に検討し、施設から報告漏れがないことを確認する。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JROSG 理事長に文書で勧告する。

12.効果判定とエンドポイントの定義

12.1 局所効果判定

腫瘍縮小効果の判定は、照射野に含まれる骨転移病巣のみを対象とし、照射野に含まれない骨転移やその他の病変は対象としない。RECIST ver1.1 による方法に準じて測定可能病変の長径を計測するが、測定可能病変はすべて計測する。本試験では、CT や MRI など

の横断画像により評価できる溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変は、軟部組織成分が測定可能の場合には、測定可能病変とする。造骨性骨病変は測定不能とする。

12.2. エンドポイントの定義

12.2.1. Primary endpoint

1年骨関連事象^{*1}(SRE:skeletal-related event)無発症割合

登録後1年経過時点までに発生した、照射体積内のSRE発症割合をprimary endpointとし、Kaplan-Meier法により1年SRE無発症割合を推定する。担当医が局所SREと判断した日までの期間を局所無SRE期間とする。局所無SRE例では、SREがないことが確認された最終日(入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日、死亡日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする。電話連絡のみは不可とする。

12.2.2. Secondary endpoints

安全性の評価として治療完遂割合、有害事象の程度および発現頻度、有効性の評価として疼痛緩和効果、画像上の改善率、全SRE無発症生存期間^{*1}、全生存期間をsecondary endpointsとする。

12.2.3. 治療完遂割合

治療完遂割合とは、治療完遂症例の全登録症例に対する割合とする。治療完遂例は30Gyの照射とゾレドロン酸が10回以上投与されることとする。なお明らかな病態の増悪による治療非完遂症例は参考として別途追記する。

12.2.4. 全SRE発生割合

登録日を起算日として、担当医が照射野内外にかかわらずSREと判断した日までの期間を無SRE期間とし、これをKaplan-Meier法により推定する。

12.2.5. 全生存割合

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。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ていた最終日をもって打ち切りとする。全生存期間をKaplan-Meier法により推定する。

12.2.6. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例、標準治療可能治療例、標準治療不能治療例)を分母とし、各有害事象(毒性)項目についてCTCAE ver4.0日本語訳JCOG版による各患者の最悪のGradeについて、各項目のGrade毎に頻度を求める。

12.2.7. 重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が1つ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

1)プロトコルに基づく治療期間中、あるいは最終治療日から30日以内の全ての死亡。(死因は治療との因果関係を問わない)

2)最終治療日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。

3)Grade 4 の毒性。

13. 統計学的事項

13.1. 予定症例数、登録期間、追跡期間

癌研有明病院からの報告によると⁸⁾試験療法群放射線治療+ゾレドロン酸併用群では照射部位の再増悪は 10 人中 1 人(10%)にみられたのに対して、放射線治療単独では 13 人中 7 人(54%)に照射部位で SRE が認められた。また静岡がんセンターでの検討では放射線治療単独療法における治療部位の約半数で再増大が認められ、その 60%以上が 1 年以内であった。前述の癌研有明病院での報告⁹⁾でも SRE の 60%が 6 カ月以内に発生していることなどから、ビスフォスフォネートを使用しない場合、照射後 1 年の時点で約 30-40%の症例で照射部位の SRE が発生するといえる。これらより本治療の 1 年期待無局所 SRE 発症割合を 90%としたとき、帰無仮説「本治療による 1 年期待無局所 SRE 発症割合が閾値 65%以下である」を $\alpha = 0.1$ (片側検定)、 $\beta = 0.2$ で棄却するために必要な症例数を想定すると、28 例が必要となる。本試験治療が、放射線治療単独療法と比較して劣っている場合は統計学的に有意であるかどうかは関心事ではないため片側検定を行った。若干の脱落例等のみこんで下記のとおりとした。

予定登録数:30 例

登録期間:2 年間

追跡期間:最終登録症例の登録日から 1 年間

13.2. 解析

本試験の目的は、放射線治療+ゾレドロン酸併用療法の効果と安全性を検討することである。主解析とは、1 年局所 SRE 無発症生存割合をさし、副次的解析にて、全生存期間、奏効率、SRE 無発症生存期間、安全性(有害事象、治療関連死、予期せぬ重篤な有害事象など)、治療状況、などの検討を行う。

13.3. 中間解析

本試験では中間解析はおこなわない。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に従っておこなう。

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 患者への説明

登録に先立って、放射線治療担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書(付表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、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JROSG 臨床試験であること

臨床試験(Clinical trial)と臨床診療(Clinical practice)との違い

- 3) 本試験のデザインおよび根拠

- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 費用負担と補償
- 8) 代替治療法
- 9) 放射線治療の品質管理・品質保証活動、効果中央判定における診療情報の参照について
 - 1 0) 同意拒否と同意撤回の自由
 - 1 1) 人権保護
 - 1 2) データの二次利用
 - 1 3) 質問の自由

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、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、患者各々が署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設コーディネータが保管する。原本はカルテや患者用診療ファイルなどに保管する。

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研究事務局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、電話あるいは FAX 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限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

14.5.1. 試験参加開始時の承認

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(機関審査委員会: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。

14.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会 IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JROSG として IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

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。効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。効果安全性委員会への申請前に当該グループ代表者の承認が必要である。カバーページに JROSG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

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。効果安全性委員会の承認を要する(従来の「委員長決裁」に相当する)。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者の承認が必要である。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに JROSG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

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 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。

14.6.3. 記録用紙の修正

試験開始前に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JROSG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙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。

14.7 臨床試験登録

試験開始前に、UMIN へ臨床試験登録を行う。

14.8 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

本研究に関わる研究者のCOI は参加施設の医療機関の規定に従う。

14.9 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

15. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコ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、原則として年3回グループ会議にあわせて定期モニタリングが行われる。モニタリングは収集される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訪問モニタリングは実施しない。この結果は、1年に1回、施設長に報告される。

16. 特記事項

16.1 治療前、治療後CTの中央判定

本試験では、照射された骨転移の再石灰化の有無など定性的な効果判定のために、年3回のグループ会議の際に治療前および経過観察のために撮影されたCT画像および単純X線画像を用いてその効果を中央判定する。再石灰化の有無については、判定会の合議により決定する。

17.研究組織

17.1 JROSG (Japanese Radiation Oncology Study Group: 日本放射線腫瘍学研究機構)

JROSGは広く一般市民を対象として、悪性腫瘍などに対する最適な放射線療法の普及のために、多施設共同研究事業や国内外の研究状況の情報収集を通じて、科学的根拠に基づいた放射線療法を確立するとともに、得られた成果を広く社会一般に対して周知せしめるための事業を行い、もって社会全体の医療福祉の増進に寄与することで社会貢献することを目的に設立した特定非営利活動法人(NPO)である。本研究はJROSGの研究組織を用い、JROSGの定める諸規定に従って行われる。
(<http://www.jrosg.jp/>)

17.2 JROSG 代表者

理事長 三橋紀夫 東京女子医科大学

17.3 研究グループとグループ代表者

JROSG 緩和グループ

研究グループ代表者 埼玉医科大学国際医療センター 鹿間 直人
グループ委員

がん研究会有明病院 小口 正彦

帝京大学医学部附属溝口病院 多湖 正夫

KKR 札幌医療センター 永倉 久泰

聖路加国際病院 中村 直樹

獨協医科大学越谷病院 野崎 美和子

静岡がんセンター 原田 英幸

聖隷三方原病院 山田 和成

宮城県立がんセンター 和田 仁

17.4 研究代表者・研究事務局

静岡県立静岡がんセンター放射線治療科 原田 英幸

静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

電話:055-989-5222

Fax :055-989-6097

電子メール:h.harada@scchr.jp

埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科 鹿間 直人

電話:042-984-4111

電子メール:nshikama0525@gmail.com

17.5 参加施設

がん研究会有明病院
帝京大学医学部附属溝口病院
KKR 札幌医療センター
聖路加国際病院
獨協医科大学越谷病院
静岡がんセンター
聖隷三方原病院
宮城県立がんセンター

17.6 JROSG プロトコール審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JROSG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。

委員長	鹿間 直人	埼玉医科大学 ※
副委員長	中村 和正	九州大学
委員	和田 仁	宮城県立がんセンター※
	小川 和彦	琉球大学
	松尾 幸憲	京都大学
	有賀 久哲	岩手医大
	中村 直樹	聖路加国際病院※
	幡野 和男	千葉県がんセンター
	原田 英幸	県立静岡がんセンター※
	佐々木 智成	九州大学
	徳丸 直郎	佐賀大学
	木村 智樹	広島大学

※緩和グループの委員であり、プロトコール作成に関与しているため審査からは除外する。

17.7 JROSG 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	加賀美 芳和	昭和大学
副委員長	宇野 隆	千葉大学
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	権丈 雅浩	広島大学
	古平 毅	愛知県がんセンター中央病院
	塩山 善之	九州大学
	戸板 孝文	琉球大学

中山 優子	神奈川県立がんセンター
前林 勝也	東京女子医科大学
吉岡 靖生	大阪大学
萬 篤憲	東京医療センター

17.8 プロトコル作成責任者

静岡県立静岡がんセンター放射線治療科 原田 英幸

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

電話:055-989-5222

Fax :055-989-6097

電子メール:h.harada@scchr.jp

18. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

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、グループ代表者の順とし、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。また統計解析の担当者を共著者に含めることができる。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つ。

References

- 1) Green JR: Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 4:3–13. 2004
- 2) Green JR: Anti-tumor potential of bisphosphonates. *Med Klin (Munich)* 2:23–28, 2000
- 3) Koshimune R, Ohtani Y, Hara F, et al: The direct antitumor effect of bisphosphonates on non-small lung cancer in vitro. 12th World Conference on Lung Cancer P-957, 2005
- 4) Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 335:1785–1791, 1996
- 5) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7:377–387, 2001
- 6) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 21: 3150–3157, 2003
- 7) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al: Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100: 2613–2621, 2004
- 8) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al: A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 40:194–202, 2010.
- 9) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27: 3312–3318, 2009.
- 10) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125–134, 2007.
- 11) Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol*. Doi:10.1093/annonc/mdq554.
- 12) Yokomizo A, Koga H, Shinohara N, et al: Skeletal-related events in urological cancer patients with bone metastasis: A multicenter study in Japan. *Int J Urol* 17:332–336, 2010.
- 13) Kijima T, Fujii Y, Suyama T, et al: Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. *BJU* 103: 620–624, 2008
- 14) Chow E, Wu JS, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol*;64:275–280, 2002.
- 15) Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [in press]. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.008 .