

化学療法未施行の去勢抵抗性前立腺がん
におけるアビラテロンからエンザルタミド、
エンザルタミドからアビラテロン、アビラテロン
またはエンザルタミドからドセタキセルの
順次投与の有効性を評価するための
後方視的研究

研究実施施設責任者：
埼玉医科大学総合医療センター
泌尿器科 川上 理

ver 1.0 2016.11.15

目次

1. 研究の背景・意義と目的
2. 研究方法
3. 研究期間
4. 予定症例数
5. 研究の実施場所
6. 被験者の選択基準・除外基準
 - * 介入研究の場合は研究に参加しなかった場合の治療について
7. 被験者に理解を求め同意を得る方法
 - インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書、代諾者を選定する場合はその考え方
8. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態
9. 健康被害や有害事象への対応
10. 費用負担について
11. 個人情報の取扱いについて
 - 管理方法、匿名化方法、匿名化対応表の管理方法、匿名化をする者(研究とは無関係な者に協力を仰ぐ必要があります)、被験者を特定できる場合はその取扱い
12. 利益相反について
 - 当該臨床研究に係る資金源(企業等からの研究費、薬品、医療機器の提供等)について、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
13. 試料の取扱いについて
 - 試料等の採取方法、試料等の保存及び使用方法並びに保存期間、研究終了後の残余試料の取扱いと保管期間 * 最終的な試料の廃棄方法(匿名化の上、廃棄する)を明記
14. 期待される成果、医学上の貢献の予測について
15. 知的財産権について
 - 研究成果の帰属について(研究者や研究機関に属し、試料提供者にはないこと)
16. 研究組織について
 - 研究代表者、当センターでの研究責任者・実施者、連絡先
 - 多施設共同研究の場合は研究機関の名称、共同研究者との役割分担、研究代表者が作成した研究全体の計画書がある場合は、その計画書も添付する必要があります。

1. 研究の背景・意義と目的

背景

前立腺がんは欧米諸国においては男性の悪性腫瘍の中で最も頻度の高いもののひとつで、男性の悪性腫瘍による死亡原因の約 20%を占める。一方日本を含むアジア諸国ではその頻度は低い[1]、現在日本では男性の悪性腫瘍死亡率の 6 番目である[2]。しかし本邦でも高齢化や食事の欧米化および診断技術の向上に伴い、前立腺がんの罹患数は急増しており、2015 年統計予測では男性罹患者数において全がん種中最多となることを見込まれている。

転移性前立腺がんの治療の基本は外科的、内科的(LHRH アゴニスト)による去勢をはじめとした内分泌療法となる。しかしながら内分泌療法に対しては、2~3 年で約 50%の患者が抵抗性を示すようになる[3]。このような去勢抵抗性前立腺がんに対しては、従来、抗アンドロゲン剤の追加、抗アンドロゲン剤の中止(抗アンドロゲン剤除去療法)、また近年ではドセタキセルを含む全身化学療法が広く行われている[4-6]。しかし、根治を得ることは困難であり更なる治療開発が必要である。

2014 年より本邦でも去勢抵抗性前立腺がんに対する治療薬として新たに 3 剤が承認され日常臨床に登場した。これら 3 つの薬剤はそれぞれ特徴があり、またその作用機序も異なる。テストステロン生合成経路を遮断するアピラテロン、第 2 世代の抗アンドロゲン剤であるエンザルタミド、そして新たな殺細胞性抗がん剤であるカバジタキセルである。

前立腺がん治療における病勢および治療効果の判定は、血清 PSA (Prostate specific antigen)値、画像検査、臨床症状の 3 つの指標を用いて評価することが The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) により推奨されている。

去勢抵抗性前立腺がんに対する全生存期間の延長を認めた新たな薬剤が複数登場したものの、最適なこれら薬剤の投与順序はいまだ不明である。これまでにこれら薬剤の投与順序を検証した前向き研究は存在せず、海外から少数例での後ろ向き研究の解析および報告が存在するのみである。したがって、日本人去勢抵抗性前立腺がん患者におけるこれら新規薬剤の最適な投与順序を明らかにすることは日常臨床において急務である。

目的

化学療法施行歴のない去勢抵抗性前立腺がんにおけるアピラテロンからエンザルタミド、エンザルタミドからアピラテロン、アピラテロンまたはエンザルタミドからドセタキセルへの順次投与を行った患者の全生存期間、有効性を評価し、好ましい順次投与を明らかにする。

2. 研究方法

【対象】 前立腺がん患者

2011 年 1 月 1 日から 2016 年 11 月 30 日までの期間に 6 施設(：東邦大学医療センター佐倉病院、横浜市立大学市民総合医療センター、北里大学病院、千葉県立がんセンター、埼玉医大総合医療センター、国立がん研究センター東病院)にて化学療法施行歴のない去勢抵抗性前立腺がんに対して、アピラテロンからエンザルタミド、エンザルタミドからアピラテロン、アピラテロンまたはエンザルタミドからドセタキセルへの順次投与を行った患者を対象とする。

【主要評価項目】

アピラテロンからエンザルタミド、エンザルタミドからアピラテロン、アピラテロンまたはエンザルタミドからドセタキセルへの順次投与を行った患者それぞれの全生存期間

【副次評価項目】

それぞれの治療薬剤における無増悪生存期間

それぞれの治療薬剤における PSA 奏効率

【調査項目】

- ・ 患者背景（年齢、Performance status）
- ・ 腫瘍因子（Gleason score、骨転移の有無、肝転移の有無、肺転移の有無）
- ・ 治療歴（前治療歴、前治療薬剤）
- ・ 各薬剤の治療期間および中止理由
- ・ 各薬剤の治療開始時における血清 PSA 値、血清 ALP 値、血清 LDH 値、白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン値
- ・ 各薬剤の治療期間中の血清 PSA 値、血清 ALP 値、血清 LDH 値の推移
- ・ 生存の有無

3. 研究期間

調査対象期間: 2011 年 1 月 1 日～2016 年 11 月 30 日

研究期間: 倫理委員会承認後～2020 年 3 月 31 日

4. 予定症例数

当院症例 30 例(全体 190 症例)

5. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科外来および病棟

6. 被験者の選択基準・除外基準、中止基準

【選択規準】

2011 年 1 月 1 日から 2016 年 11 月 30 日までの期間に 6 施設（: 東邦大学医療センター佐倉病院、横浜市立大学市民総合医療センター、北里大学病院、千葉県立がんセンター、埼玉医大総合医療センター、国立がん研究センター東病院）にて化学療法施行歴のない去勢抵抗性前立腺がんに対して、アビラテロンからエンザルタミド、エンザルタミドからアビラテロン、アビラテロンまたはエンザルタミドからドセタキセルへの順次投与を行った患者のうち、以下のすべての基準を満たす患者記録を本研究の対象とする。

- 1) 組織学的に診断されている前立腺がん
- 2) 対象薬剤投与前に殺細胞性抗がん剤による化学療法が行われていない
- 3) 治療開始時に遠隔転移巣を有する

【除外基準】

以下のいずれかに該当する場合は本研究の対象から除外する

- 1) 病理組織学的検討が行われていない患者
- 2) 治療中の定期的な PSA 値測定が行われていない患者

【研究参加の同意が得られなかった場合について】

同意が得られない場合は、該当する検査データを研究対象から除外する。

7. 被験者に理解を求め同意を得る方法

倫理委員会ホームページにて研究計画を公表し、被験者の同意についてはオプトアウト方式で行う。

8. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

【予想される利益】

本研究により去勢抵抗性前立腺がん内分泌療法の新たな治療方針を明らかにすることができ、今後の去勢抵抗性前立腺がんの治療開発のための基礎的データとして重要である。

【予想される不利益】

本研究は後ろ向きの調査であり、研究によって個人への不利益や危険性が生じる可能性はない。

9. 健康被害や有害事象への対応

本研究は後ろ向き調査であり、当該項目に該当しないと考えられる。

10. 費用負担について

本研究は後ろ向き調査であり、該当しない。

11. 個人情報の取扱いについて

管理方法、匿名化方法、匿名化対応表の管理方法、匿名化をするもの(研究とは無関係なものに協力を仰ぐ必要があります)、被験者を特定できる場合はその取扱い

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 助教(香川誠医師)が行なう(対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する)。研究で得られたデータは、同医師のもとで厳重に管理される。患者の症例報告書は匿名化番号を付した後、泌尿器科研究室の鍵のかかるボックス内に厳重に保管し、解析時に主研究のデータベースに連結する。

研究実施に係る診療記録の情報を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分に配慮をする。調査票を作成しデータ収集および管理を行うが、診療記録と調査票の対応表を作り補完する(連結可能匿名化)。学会や論文などで結果を公表する場合にも症例番号を使用し、被験者の特定できる情報は使用しない。

12. 利益相反について

当該臨床研究に係る資金源(企業等からの研究費、薬品、医療機器の提供等)について、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

本研究の計画、実施、報告において、特定の資金源は存在しない。よって本研究の計画、実施、報告において研究の結果および解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しない。また本研究の実施が被験者の権利、利益を損ねることはない。また本研究における利益相反の管理方法は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行う。

13. 研究に関する情報の公開の方法

本研究の成果は、研究対象者の氏名などの個人情報明らかにしないようにした上で、学会発表や学術雑誌等で公に発表する。本研究を学会などに公表する場合は、公表場所、公表者および公表内容は、研究責任者の決定に従う。

14. 試料の取扱いについて

試料等の採取方法、試料等の保存及び使用方法並びに保存期間、研究終了後の残余試料の取扱いと保管期間
*最終的な試料の廃棄方法(匿名化の上、廃棄する)を明記

本研究は後ろ向き調査であり、当該項目に該当しないと考えられる。

15. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究により去勢抵抗性前立腺がん内分泌療法の新たな治療方針を明らかにすることができ、今後の去勢抵抗性前立腺がんの治療開発のための基礎的データとして重要である。

16. 知的財産権について

研究成果の帰属について(研究者や研究機関に属し、試料提供者にはないこと)

研究組織に帰属するものとする。

17. 研究組織について

【研究代表者】

国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科 松原伸晃
TEL:04-7133-1111 (内線 91632)
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

【研究組織】(敬称略)

研究責任者: 埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科 准教授 川上 理
研究実施者: 埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科 講師 矢野晶大

研究実施施設および責任医師

東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科 鈴木啓悦
横浜市立大学大学院泌尿器科 上村博司
北里大学病院泌尿器科 佐藤威文
千葉県立がんセンター泌尿器科 深沢賢
国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科 松原伸晃

問い合わせ先：

埼玉医科大学総合医療センター
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981
担当:泌尿器科 准教授 川上 理
TEL : 049-228-3673

参考文献

- 1.伊藤晴夫編前立腺がんのすべて～基礎から最新治療まで～第3版、株式会社メジカルビュー社
- 2.がんの統計 10<http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2010-jp.html>
- 3.原勲疾患からみる各種癌の診断治療、腎泌尿器・前立腺癌、内科、Vol.100No.6, 1243-1248, 2007.
- 4.日本臨床腫瘍学会編、新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために 2012 年南江堂
- 5.赤倉功一郎前立腺癌診断・治療の最新動向内分泌療法の役割、適応・治療方法・成績・有害事象、医学のあゆみ、225(12)1245-1248, 2008.
- 6.野村威雄、佐藤文憲、三股浩光、前立腺癌に対する化学療法の現状と展望、臨床泌尿器科、62(13)1023-1030, 2008.