

研究計画書

「前立腺肥大症に対する薬物療法の後方視的検討」

病院名・所属部署

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

申請者氏名

竹下英毅

研究計画書

1. 研究の名称

「前立腺肥大症に対する薬物療法の後方視的検討」

2. 研究組織について

研究機関の名称：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科医師 講師 竹下英毅

研究実施者： 同 准教授 川上 理

同 准教授 諸角誠人

同 講師 岡田洋平

同 助教 香川 誠

同 助教 杉山博紀

同 助教 立花康次郎

同 助教 平沼俊亮

同 非常勤講師 矢野晶大

連絡先：埼玉県川越市鴨田 1981 番地

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅

TEL：049-228-3673（泌尿器科医局）（平日 9 時～17 時）

共同研究施設

共同研究機関の名称：原田病院

研究責任者：原田病院 泌尿器科医師 川上 理

役割分担：データの収集

共同研究機関の名称：さやま総合クリニック

研究責任者：さやま総合クリニック 泌尿器科医師 副部長 寺尾 俊哉

役割分担：データの収集

共同研究機関の名称：上福岡総合病院

研究責任者：上福岡総合病院 泌尿器科医師 副院長 永島 弘登志

役割分担：データの収集

共同研究機関の名称：指扇病院

研究責任者：指扇病院 泌尿器科医師 香川 誠

役割分担：データの収集

3. 研究の背景・意義と目的

前立腺肥大症は排尿障害と蓄尿障害を惹起し、多彩な下部尿路症状により患者の QoL を著しく損なう極めて罹患頻度の高い疾患である。従来、中等症までは $\alpha 1$ 遮断薬を主体とした内服治療、重症症例あるいは内服治療抵抗性の場合には手術療法が推奨されてきた¹⁾。しかし、 $\alpha 1$ 遮断薬は下部尿路症状の軽減に即効性を示すものの、腺腫の過形成によって増大した前立腺体積に対する縮小効果を持たないため、本疾患の進行を抑えられないことが課題であった^{2,3)}。

5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドは、前立腺細胞内での testosterone から dihydrotestosterone への変換を阻害し、前立腺細胞内の dihydrotestosterone 濃度を低下させることで、前立腺細胞のアポトーシスを惹起し、前立腺体積を約 30%縮小させる⁴⁾。これにより、肥大した前立腺に起因する下部尿路症状を緩和するのみならず、前立腺肥大症の進行を抑制することが大規模な前向き臨床試験で示されている³⁾。現在、米国泌尿器科学会、欧州泌尿器科学会をはじめ各国の前立腺肥大症ガイドラインに推奨薬剤の一つとして掲載されている。本邦でも 2009 年に上梓され、2011 年版の前立腺肥大症診療ガイドラインに掲載され⁵⁾、本疾患に対する新しい内服治療薬として投与症例数が増加しつつある。

CombAT 試験は、前立腺肥大症に対するデュタステリドの臨床効果を高いエビデンスレベルで示したものである³⁾。しかし、幅広い臨床像を呈する実臨床での前立腺肥大症症例では、本試験の組み入れ基準に合致しない症例も少なくない。一方、もうひとつの大規模な前向き無作為割り付けプラセボコントロール臨床試験である REDUCE 試験では、本剤投与の PSA 値に与える影響が示されているが、その知見も、臨床試験の組み入れ基準の範囲内に限定したものである^{6,7)}。従って、様々な病態を呈する前立腺肥大症患者へのデュタステリド治療の可否を見極めるためには、未解決の課題が残っている。

ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬であるタダラフィルは、2014 年から前立腺肥大症に対して使用可能になった新しい薬剤で、PDE5 の阻害に基づく cGMP の増加により、平滑筋の弛緩作用を示す。前立腺・尿道・膀胱頸部の平滑筋弛緩作用、血管平滑筋弛緩による下部尿路組織の血流改善作用、膀胱求心性神経活動に対する抑制作用を効果があるとされ、国内ガイドラインでも $\alpha 1$ 遮断薬と並び、治療の推奨グレード A とされている。問題点として、 $\alpha 1$ 遮断薬との優劣については明らかになっていないことが挙げられる。タダラフィルは 65 歳未満に有効ということがわかっているだけで、どのような患者に $\alpha 1$ 遮断薬とタダラフィルを使い分けるとよいかという点が解決すべき課題として残っている⁸⁾。

本研究では、1) 前立腺肥大症による尿閉症例に対する内服治療の臨床効果、2) 前立腺肥大症治療を開始した症例における薬剤中止の要件の検討、3) 系統的 multicenter 前立腺生検および前立腺 MRI により、臨床的に前立腺癌の存在が否定された症例に対するデュタステリド投与後の前立腺癌顕在化の頻度、4) 前立腺 MRI 所見と前立腺肥大症用薬による臨床効果の比較検討、の 4 点について調べることにした。当センター、原田病院、さやま総合病院、上福岡総合病院、指扇病院でデュタステリドを投与した前立腺肥大症症例を集計、後方視的に解析することで、上記の課題に対する実臨床からの回答を見出すことで、患者数の極めて多い本疾患に対する新しい治療戦略に資することを目的とする。

4. 研究方法

当センター、原田病院、さやま総合病院、上福岡総合病院、指扇病院で臨床的に前立腺肥大症と診断し、前立腺肥大症用薬を投与した全症例の臨床経過を系統的かつ網羅的にデータベース化する。このデータベースに基づき、以下の課題について解析する。

課題 1) 前立腺肥大症による尿閉症例に対するデュタステリド、 $\alpha 1$ 遮断薬の併用内服

治療の臨床効果

【主要評価項目】尿道カテーテル留置なし、導尿なし、前立腺肥大症に対する手術治療なしの自然排尿維持生存期間、1、3、5年自然排尿維持生存率

【副次的評価項目】デュタステリド、 $\alpha 1$ 遮断薬の併用療法によって自然排尿を回復できないリスク因子の同定

課題 2) デュタステリド、 $\alpha 1$ 遮断薬の併用で治療を開始した前立腺肥大症症例における薬剤の要件の検討

【主要評価項目】併用療法後に $\alpha 1$ 遮断薬を中止した症例が中止のまま治療が継続されている期間

【副次的評価項目】併用療法後に $\alpha 1$ 遮断薬を中止可能な症例を選別する要件の抽出、 $\alpha 1$ 遮断薬中止後の国際前立腺症状スコア (IPSS)・QoL スコア・過活動膀胱スコア (OABSS)・尿流測定データの推移

課題 3) 系統的多力所前立腺生検および前立腺 MRI により、臨床的に前立腺癌の存在が否定された症例に対するデュタステリド投与後の前立腺癌顕在化の頻度

【主要評価項目】デュタステリド投与後、観察期間中に前立腺癌の確定診断がされた症例数・頻度

【副次的評価項目】デュタステリド投与中に前立腺癌が診断されるリスク因子の同定

課題 4) 前立腺 MRI 所見とデュタステリド、 $\alpha 1$ 遮断薬またはタダラフィル療法による臨床効果の比較検討

【主要評価項目】前立腺 MRI 所見（前立腺体積、前立腺膀胱内突出長、前立腺周囲血管面断面積）と前立腺肥大症用薬の自覚的治療効果 [3、6、12、18、24、36 ヶ月後の、国際前立腺症状スコア (IPSS) , QoL スコア, 過活動膀胱スコア (OABSS)] の関連

【副次的評価項目】前立腺 MRI 所見（前立腺体積、前立腺膀胱内突出長、前立腺周囲血管面断面積）と前立腺肥大症用薬の他覚的治療効果（尿流量、前立腺体積）の比較

調査項目

・患者背景：生年月日、身長、体重、合併症、既往歴、内服薬、診断日、前立腺肥大症に対する全ての治療の開始日、各治療法の内容、尿道カテーテル留置の有無、導尿の有無、前立腺肥大症に対する外科的治療の有無、外科的治療の内容、外科的治療の効果、前立腺生検の有無、前立腺生検の結果、前立腺癌確定診断日、死亡の有無、死亡原因

・臨床検査：薬剤投与前後観察期間中に測定した全ての血清 PSA 値、血液生化学データ

- ・下部尿路症状：治療前の国際前立腺症状スコア（IPSS）、QoLスコア、過活動膀胱スコア（OABSS）、治療3、6、12、18、24、36ヶ月後の国際前立腺症状スコア（IPSS）、QoLスコア、過活動膀胱スコア（OABSS）
- ・尿流動態：治療前および治療開始後の尿流測定データ、
- ・画像ならびに前立腺体積測定：治療前および治療開始後の超音波検査、前立腺MRI（前立腺体積、前立腺膀胱内突出長、前立腺周囲血管面断面積）

5. 研究期間

研究期間： 倫理委員会承認後～2023年3月31日

調査対象期間： 2009年10月1日～2019年8月31日

（2009年10月1日～2019年8月31日までの診療録を用いる。）

6. 予定症例数

上記調査対象期間の前立腺肥大症患者 514 例。

7. 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、原田病院泌尿器科外来、さやま総合病院泌尿器科外来、上福岡総合病院泌尿器科外来、指扇病院泌尿器科外来。

8. 被験者の選択基準・除外基準

選択基準：前立腺肥大症患者 514 例。

除外基準：本研究に患者または代諾者が拒否した場合。

9. 研究の科学的合理性の根拠

患者数の極めて多い前立腺肥大症に対する新しい治療戦略に資することを目的とする。患者・治療者双方にとっての望むべきことであり、科学的に合理性がある。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

研究計画書を総合医療センター倫理委員会ホームページに掲載し、被験者からの問い合わせに適切に対処する。さらに、泌尿器科外来に、研究の内容および不参加希望の際の連絡先を示した文書を掲示することで、同意を得たこととする。

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は後ろ向き研究のため、該当しない。

12. 個人情報の取扱いについて

「ヘルシンキ宣言」（平成25年10月修正）、「人を対象とする医学系研究に関する倫

理指針」(平成29年2月28日一部改正)に従って人権擁護の配慮に努める。得られた情報は施錠できる埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科医局内にあるインターネットと接続されていないコンピューターを用いて外部記憶媒体に記憶させ、その記憶媒体は泌尿器科医局内のキャビネットに施錠、研究の終了報告がなされた日から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、適切に保管する。鍵は個人情報管理者(総合医療センター泌尿器科 助教 高木大輔)が管理する。情報は研究終了後にシュレッダーで廃棄される。

ただし、今後新たな臨床研究を施行する際に、データを二次利用する可能性がある。その場合は、新たな研究計画が立った時点で、改めて倫理審査を受審する。

1 3. 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

本観察研究では、患者に対する日常診療下での通常の治療のデータを記録し、疫学的手法により解析する。診断及び治療の経過観察を含む治療行為は日常診療の範囲内で行われる。現時点の日常的医療行為を調査するものであり、患者には標準的治療を超えるリスクは生じない。本研究への参加によって新たな危険が生じることはない。

1 4. 試料の取扱いについて

該当しない。

1 5. 病院長への報告内容及び方法

①研究責任者は、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られらるるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

②研究責任者は、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には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。

④研究責任者は、研究を終了(中止の場合を含む。)したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

1 6. 利益相反について

本研究は、泌尿器科一般研究費を用いて行われる(公的資金によらない研究)。研究者主導で行われ、研究結果に影響しうるような利益相反は存在しない。

1 7. 研究に関する情報の公開の方法

本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

下記の連絡先へ連絡することで個別に対応を行う。

連絡先：埼玉県川越市鴨田 1981 番地

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅

TEL：049-228-3673（泌尿器科医局）（平日 9 時～17 時）

19. 費用負担及び謝礼について

保険診療の範囲で治療は行われる。費用負担や謝礼はない。

20. 健康被害や有害事象への対応

合併症等有害事象が発生した場合は、通常保険診療内で適切に対処する。

21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

患者数の極めて多い前立腺肥大症に対する新しい治療戦略に資することを目的とする。本研究結果によりあたらしい知見が得られれば、今後世界中で行われるスタンダード治療となる可能性がある。

22. 知的財産権について

本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。本研究で得られた知的財産権は埼玉医科大学総合医療センターに帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

本研究では遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないため、該当しない。

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法
研究に関する業務の委託はしない。

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
データについて、原則として研究期間終了時に、患者個々の臨床データで破棄できないものを除き、本臨床研究のために集められたデータは破棄する。
ただし、今後新たな臨床研究を施行する際に、データを二次利用する可能性がある。
その場合は、新たな研究計画が立った時点で、改めて倫理審査を受審する。

26. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順本研究は非介入、非侵襲の観察研究であるため、該当しない。
27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について
研究責任者および研究実施者の全員が、e-learning「臨床研究の基礎知識講座」を受講済みである。また、年に1回の再受講を行う予定である。

参考文献

- 1). 前立腺肥大症診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 金原出版 2006.
- 2). McConnell JD et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England J Med* 349:2387-98, 2003.
- 3). Roehrborn CG et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 57:123-31, 2010.
- 4). Tsukamoto T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 16:745-50, 2009.
- 5). 前立腺肥大症診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 リッチヒルメディカル 2011.
- 6). Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *New England J Med* 362:1192-202, 2010.
- 7). Andriole GL, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: Results from the REDUCE study. *J Urol* 185:126-31, 2011.
- 8). Nishizawa O, et al. Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of Asian men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analyses of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Urol*. 2015 Apr;22(4):378-84.