

厚生労働省科学研究費補助金

がん 臨床研究事業

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

(課題番号:H16-がん臨床-017)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊東 久夫

(千葉大学大学院医学研究院)

平成17(2005)年3月

目次

I. 総括的研究報告	
子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究	3
伊東久夫	
(資料)厚生労働省科学研究費補助金交付申請研究計画 (2004年度)	13
II. 分担研究報告	
1. ハイリスク症例に対する後療法じやadjuvant radiotherapyかadjuvant chemotherapyか	25
伊東久夫、宇野 隆	
(資料1) Chemoradiotherapy文献一覧表 (2005-2000)	30
2. 婦人科腫瘍の化学放射線同時療法に用いるシスプラチン量の安全性の検討.....	39
星合 昊、渡辺 洋	
3. 骨盤部放射線治療患者のQOL評価	43
伊東久夫、竹内正弘	
(資料1) 質問票 EORTCQLC30 (v3)	46
(資料2) 子宮頸癌放射線治療のQOLに関する論文一覧表	47
4. 放射線と抗癌剤の併用療法に関する基礎的検討	51
梅咲直彦、田中哲二	
5. 子宮頸癌に対する手術前化学療法(NAC)は予後改善に有効か?	55
西村隆一郎	
6. 初期子宮頸癌のレーザーによる保存的円錐切除術	61
植木 實、植田政嗣	
7. 子宮頸部擦過細胞浮遊液によるHPVの解析	65
野澤志朗、藤井多久磨	
8. 子宮がんにおけるPTENの発現と臨床像	69
蔵本博行、上坊敏子	
9. 臨床試験の遂行に関する再検討と臨床試験計画書の訂正.....	75
伊東久夫、池田 恢、植木 實、梅咲直彦、蔵本博行、竹内正弘、 野澤志朗、西村隆一郎、星合 昊、藤井多久磨	
(資料1) 臨床試験実施計画変更記録 (v1→v2) 重要な変更点	77
(資料2) 臨床試験実施計画変更記録 (v1→v2) 全体	78
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
IV. 研究成果の刊行物・別冊	95

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

主任研究者 伊東 久夫 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学

研究要旨

本研究は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が診断された患者を対象とする。化学療法群と化学放射線療法群との2群による無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかることを目的とした。すなわち、従来から慣習的に行われてきた治療法が適正か否かを解明し、有用性の無い場合は中止して、患者の副作用軽減とQOL改善をはかるものである。

本研究課題には術後照射の意義を明確にすることであるが、治療法の改善と副作用の軽減には、同時に各種の付随した研究課題が必要になる。すなわち、子宮頸癌のリンパ節転移発生の機序解明や、リンパ節転移発生の危険性が高い患者の選別、再発時の至適な治療法の開発、扁平上皮癌以外の組織型における病態、正常組織の放射線障害予防又は軽減、等の研究である。

本年度の研究成果による結論は以下のように要約できる。

- (1) 子宮頸癌の放射線治療を行う場合、投与可能な薬剤量を検討した。本臨床試験で用いる CDDP 量は安全であることを確認した。
- (2) 客観的 QOL 調査票を作成するため、頸癌放射線治療の QOL 調査票に関する検討を行った。癌の一般的評価は EORTC QLQ-C30 (30 項目)の日本語版を、子宮頸癌放射線治療後の QOL は、LENT-SOMA 調査票の日本語訳が適切と判断した。しかし、欧米の調査票には下肢の浮腫が含まれていないため、この有害事象の客観的評価に問題が残った。
- (3) 子宮頸癌患者のリンパ節転移や遠隔転移を予測する方法、すなわち、癌の悪性度を予測する新しい方法の開発を行った。将来本研究課題を発展させるため、この領域の研究も極めて重要であることが分かった。

分担研究者氏名・所属機関・職位

池田 恢・国立がんセンター中央病院・部長
植木 實教・大阪医科大学・病院長・教授
梅咲 直彦・和歌山県立医科大学・教授
蔵本 博行・北里大学医療系研究科・教授
竹内 正弘・北里大学薬学研究院・教授
西村隆一郎・兵庫県立成人病センター・部長
野澤 志朗・慶應義塾大学医学部・教授
星合 昊・近畿大学医学部・教授
藤井多久磨・慶應義塾大学医学部・助手

A. 研究目的

子宮頸癌根治的手術後の病理学的検査で、(1)リンパ節転移、(2)子宮頸部の側方進展、(3)脈管侵襲、(4)腫瘍サイズ大、が診断されると予後不良である。これらの因子が陽性の患者は、一般的に術後骨盤部放射線治療が行われている。術後骨盤部放射線治療はリンパ節転移以外の予後不良因子に対して、有用性を示唆するエビデンスがあるが、リンパ節転移に対しては治療による利益と損失の関係

が不明瞭である。

本研究は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が診断された患者を対象とする。化学療法群と化学放射線療法群との2群による無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかることを目的とした。すなわち、治療成績の改善を目的とするものではなく、従来から慣習的に行われてきた治療法が適正か否かを解明し、有用性の無い場合は中止して、患者の副作用軽減とQOL改善をはかるものである。

本研究課題には術後照射の意義を明確にすることであるが、治療法の改善と副作用の軽減には、同時に各種の付随した研究課題が必要になる。すなわち、子宮頸癌のリンパ節転移発生の機序解明や、リンパ節転移発生の危険性が高い患者の選別、再発時の至適な治療法の開発、扁平上皮癌以外の組織型における病態、正常組織の放射線障害予防又は軽減、等の研究である。

B. 研究方法

上記目的を達成するため、全体で3年間の研究計画を立案した。

1) 臨床試験では初年度に実施計画書の作成と各施設の IRB の承認、2年目は患者の登録を促進し患者の集積につとめる。3年目は患者の登録を続けると共に、最終解析と結果の公表の準備をする、である。

本年度は研究2年目であるが、薬剤を併用した化学放射線同時併用療法の安全性にも危惧が示され、確認のための予備試験を行うこととした。そのため、当初の予定より臨床試験の実施が遅れ、2年目の登録患者集積が大幅に遅れた。この課題に関する本年度の研究方法は以下のように要約できる。

(1) 子宮頸癌の放射線治療を行う場合、CDDP を併用する化学放射線同時併用療法の有用性が米国で提唱された。術後の補助療法も例外ではなく、放射線療法には化学放射線療法が有用とされている

が、本邦では至適な CDDP 量が不明であった。予備研究として、骨盤部術後患者に CDDP と放射線療法の併用を行い、どのような因子が投与量を規定する因子になり、どの程度の量間で投与可能かを検討する。

(2) 客観的 QOL 調査票を作成するため、1995-2004 年に発表された頸癌放射線治療の QOL 調査票に関する論文は 21 編を検討し、客観的 QOL 評価法を確立する。

2) 臨床試験に不随する研究課題としては、子宮頸癌のリンパ節転移発生の機序解明や、リンパ節転移発生の危険性が高い患者の選別、再発時の至適な治療法の開発、扁平上皮癌以外の組織型における病態、正常組織の放射線障害予防又は軽減、等の研究がある。この課題に対する本年度の研究方法は以下のように要約できる。

(1) 本研究は抗癌剤と放射線の至適併用法に関して、培養細胞と動物実験により基礎的な検討を行う。

(2) 術前化学療法(NAC)が本邦では広く行われている。術後照射の有用性との比較も必要な治療法であり、この治療法とリンパ節転移、予後改善、等について文献的考察を行う。

(3) リンパ節転移を予測することは、治療法を考える上で極めて重要である。初期浸潤性子宮頸癌に対するレーザーによる保存的円錐切除術による臨床標本と、患者の臨床経過、リンパ節転移との関係を検討する。

(4) 子宮頸癌スクリーニングにおいて、本邦では液状検体を用いた細胞診標本の信頼性および HPV 検出の有用性が不明である。そこで、その有用性を明らかにすることを試みる。さらに、HPV 感染と子宮頸部病変の有無・進行について年齢との関連についても解析する。

(5) PTEN は腫瘍抑制遺伝子で細胞増殖を抑制しするが、この作用が PTEN 遺伝

子変異により廃絶する。本研究は PTEN 発現と、細胞周期の制御および子宮体内膜腺癌の臨床像との関係を検討する。

(倫理面への配慮)

リンパ節転移陽性患者は術後照射を行っても予後は極めて悪い。単一施設からの幾つかの報告では、術後照射群と無治療経過観察群の予後は同一とされている。術後照射が予後を改善できない理由は、リンパ節転移陽性患者では遠隔転移が多く発生し、骨盤部の術後照射では予防できないことに起因すると考えられる。したがって、本試験では全ての患者に、現在最も有効とされている全身化学療法を行う。また、局所再発は嚴重な経過観察で早期に発見し、適切な治療を行って根治を目指す。以上の点から、本試験は倫理的に問題はないと考えられる。万が一、臨床試験遂行中に随時行われる解析で、少しでも患者の不利益が推測された場合、この臨床試験を中止する。

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守して行うものとする。

「被検者への説明と同意」に関しては本臨床試験への参加に先立ち、担当者が説明文やその他の適切な資料を用いて十分に説明し、臨床研究への参加について、自由意思による同意を文章で取得する。

本臨床研究は実施計画書を遵守し行うものとし、実施計画書、被検者への同意説明書については、参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。被検者の権利、安全および福祉が最も重要視される問題であり、科学および社会の利益より優先されねばならない。また、本臨床試験を通じて得られた被検者に関する全ての情報が、被検者個人のプライバシーにかかわるものであることから、刑法に規定される各要件により、その保護に関して必要な処置を講ずるものとする。したがって、被検者の表記は本研究用被検者番号を用いることとする。

C D. 研究結果と考察

1) 臨床試験の経過

- (1) 本年度は研究2年目であり、患者の登録を促進し患者の集積につとめるはずであった。しかし、初年度作成した臨床試験実施計画書は、各施設での倫理審査の過程や、実際に患者に適応するのに不適當な箇所があり、修正を行った後、全ての施設で再審査を受けた。また、薬剤を併用した化学放射線同時併用療法の安全性にも疑問があったため、確認のための予備試験を行うこととした。そのため、当初の予定より臨床試験の実施が遅れ、2年目の登録患者集積が大幅に遅れた。
- (2) 本研究実施のための安全性確認のため本邦婦人におけるシスプラチン併用子宮頸癌化学放射線療法における併用シスプラチン量設定のための臨床第1相試験を行った。総症例数48例を対象とした検討の結果、本邦婦人を対象とした子宮頸癌化学放射線療法におけるシスプラチンの推奨投与量は週分割投与方法では 30 mg/m^2 、4週毎投与方法では 75 mg/m^2 となり、本研究において設定されているシスプラチン量 70 mg/m^2 は安全に併用できる事が確認された。現在本研究は無作為化比較第2相試験として当施設 IRB に提出中であり近日中に認可されるものと考えられる。本研究は子宮頸癌患者の治療適正化に有用な臨床研究であり、将来的な臨床第3相試験の実施を前提に継続されることが望まれる。
- (3) 骨盤部に術後照射を行った場合、重篤な有害事象が発生し、患者の日常生活が著しく障害される場合がある。本研究では患者の主観的立場から有害事象を評価する方法の開発を試みた。1995-2004年の間にインデックス・メディクスに掲載された論文の中、子宮頸癌の放射線治療に伴う有害事象に関連して、QOL の評価を取り上げた論文は21編であった。癌の一般的評価

を行っている場合、全ての論文で EORTC QLQ-C30 (30 項目)の質問票を用いていた。一方、子宮頸癌放射線治療後の QOL の評価には主に、ENT-SOMA の質問票と Franco-Italian glossary の尺度評価表が用いられていた。前記のいずれの調査票にも、下肢や外因の浮腫による症状と QOL 評価は記載されていなかった。日本の畳に座る生活は、独自の調査票の開発を必要とすると考えられた。

2) 付随する研究課題

- (1) 放射線と抗癌剤の同時併用に関して、以下のことを明らかにした。(a) 放射線化学療法を行なう場合は、抗癌剤の種類により、放射線照射との併用方法を適宜変更する必要がある。さもないければ、抗癌剤の併用により、放射線単独治療よりも、むしろ治療成績が低下する可能性もありうる。(b) DAPK 発現およびキナーゼ機能は抗癌剤感受性決定に大きく関与している可能性が高いが、放射線感受性への寄与度は低い。(c) DAPK は尿細管細胞に特に高発現しており、尿管が閉塞した場合は、DAPK 活性が亢進し、p53 発現亢進を促し、尿細管アポトーシスに抑制的に作用すると考えられる。
- (2) 現在までに、放射線治療に先立って行われる NAC に治療的意義が乏しいことは、randomized study を含めた多くの報告とほぼ一致した見解となっている。一方、手術に先立って行われる「術前 NAC」は原発病巣に対して 70%をこえる高い奏効率を示し、手術適応例を増加させることができるだけでなく、リンパ節転移などの微小転移巣に対してもある程度の効果が期待できる。しかし、これがはたして患者の長期予後を向上させているのかについての明確な答えは得られてはいない。その原因の一つとして、NAC が surgical staging の前に行われるために、「どのような病期の、どのような病態を NAC で治療しているのか？」という常に投げかけられる疑問がその評価を複雑にしているためと思われる。
- (3) 初期浸潤性子宮頸癌に対するレーザーによる保存的円錐切除術を検討した。401 名の初期子宮頸部扁平上皮癌患者 401 例に対して、レーザーによる保存的円錐切除術と、リンパ節郭清を含む縮小手術あるいは根治術を施行した。組織学的所見と臨床経過を後ろ向き試験で検討した。200 例の頸癌 Ia1 期は融合性浸潤あるいは血管浸潤を認めず、レーザー治療のみで再発はなかった。Ia1 期の 123 例と Ia2 期の 24 例は融合性浸潤や血管浸潤があったが、浸潤の深さは 4mm 以下であり、リンパ節転移は認めなかった。一方、Ia2 期の 13 例は 4mm 以上の浸潤があり 1 例にリンパ節転移を認めた。また、Ib1 期の 41 例では 5 例にリンパ節転移があった。これらの 6 例全てに血管浸潤を認めた。Ia 期で浸潤の深さが 4mm 以内であれば、レーザーによる保存的円錐切除術のみで根治が可能であろう。しかし、血管浸潤がある場合はリンパ節転移の可能性を否定できない。
- (4) 子宮頸癌スクリーニングの向上を目的に、子宮頸部擦過細胞浮遊液(液状検体)を用いた検体採取法が注目されている。子宮頸癌スクリーニングにおいて本邦では液状検体を用いた細胞診標本の信頼性および HPV 検出の有用性はいまだ報告されていない。そこで、その有用性を明らかにすることを試みた。さらには近年、性活動の若年化に伴う若年の子宮頸部腫瘍患者が増加していることから HPV 感染と子宮頸部病変の有無・進行について年齢との関連についても解析した。HPV 感染モノレイヤー標本の子宮頸部腫瘍に対する感度 (73.9%) は、従来の

細胞診標本 (75.7%) と有意な差を認めなかった ($P=0.22$)。またモノレーヤ標本と従来の細胞診標本の細胞診一致率は 96.8% と良好であった。型判定の検討の結果、高度異形成以上の病変において HPV16 型、HPV52 型は他の型より高頻度に検出された ($P<0.01$)。モノレーヤ標本は従来の擦過細胞診標本と比較しても遜色のない方法であることが明らかとなった。

- (5) PTEN は腫瘍抑制遺伝子で細胞増殖を抑制するが、この作用が PTEN 遺伝子変異により廃絶する。本研究は PTEN 発現と、細胞周期の制御および子宮体内膜腺癌の臨床像との関係を検討した。子宮体内膜腺癌 117 例、正常子宮内膜 19 例、過形成内膜 20 例から組織を採取した。PTEN 免疫組織化学染色にはホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いた。PTEN の発現程度は先勝の程度により判定した。免疫組織化学では PTEN は核に発現しており、正常の子宮内膜では分泌期に比べて、増殖期では極めて強い陽性像を示した。過形成は各種の組織像があるが、染色程度に差は認めなかった。内膜腺癌の場合、G1 では 7.6、G2 で 9.6、G3 は 11.9 となり、組織学的に grade が高くなると、PTEN の発現も増加した。PTEN の染色程度は、FIGO 臨床進行期、筋層浸潤の程度、脈管浸潤、リンパ節転移、等の臨床所見とは必ずしも一致しなかった。しかし、Ki-67, cdk2, cyclin D1, p27, p53 の様な細胞周期に関連する因子と相関していた。P53 野生形の PTEN 染色程度は p53 変異形に比べて有意に少なかった。卵胞ホルモンと黄体ホルモン受容体が高発現している場合、PTEN の発現は有意に少なくなった。高分化、野生形 p53 発現、ER・PgR 発現の増殖が遅い腫瘍では、PTEN 発現は少なくなった。これは PTEN 発現障害が高分化内膜

癌の腫瘍化の初期に起こることを示唆している。

E. 結 論

本年度の研究成果による結論は以下のよう
に要約できる。

- (1) 子宮頸癌の放射線治療を行う場合、可能な投与量は前述の如くであるが、主な規定因子は白血球減少であった。有害事象のため放射線治療を延期する必要はあったが、放射線治療を中止するほどの変化は起こらなかった。
- (2) 客観的 QOL 調査票を作成するため、1995-2004 年に発表された頸癌放射線治療の QOL 調査票に関する論文は 21 編を検討した。その結果、癌の一般的評価は EORTC QLQ-C30 (30 項目)の日本語版を、子宮頸癌放射線治療後の QOL は、LENT-SOMA 調査票の日本語訳が適当と判断した。しかし、欧米の調査票には下肢の浮腫が含まれていないため、この有害事象の客観的評価に問題が残った。
- (3) 子宮頸癌患者のリンパ節転移や遠隔転移を予測する方法、すなわち、癌の悪性度を予測する新しい方法の開発を行った。この研究領域も極めて重要であることが分かった。

F. 健康被害情報

現在のところ報告すべき情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uno T, Ito H, Isobe K, et al.: Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 96:335-340, 2005.
2. Mitsuhashi A, Uno, Ito H, et al: Phase 1 study of daily cisplatin and concurrent radiotherapy in patients with cervicla carcinoma. *Gynecol Oncol* 96:

- 194-197, 2005.
3. Kawata T, Ito H, Uno T, et al.: G2 chromatid damage and repair kinetics in normal human fibroblast cells exposed to low- or high-LET radiation. *Cytogenet Genome Res* 104:211-215, 2004.
 4. Masumoto N, Fujii T, Nozawa S, et al.: Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients. *Gynecol Oncol*. 94:509-14, 2004.
 5. Ueda M, Ueki K, et al: Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 95:231-234, 2004.
 6. Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, et al.: Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study. *Gynecol Oncol*. 95:127-32, 2004.
 7. Kimura F, Kuramoto H, et al.: PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:161-168, 2004.
 8. 山口聡、西村隆一郎、他子宮頸癌に対する術前化学療法(NAC)は予後改善に有効か？産婦人科治療 88:18-16, 2004
 9. 宇野 隆、伊東久夫、他：他子宮頸癌 3. ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か adjuvant chemotherapy か - adjuvant radiotherapy + chemotherapy の立場から。産科と婦人科(印刷中)2005.
 10. 宇野 隆、伊東久夫、他：子宮頸癌術後照射の適応と方法・治療結果について教えてください。放射線治療(専門医に聞く最新の臨床)(渋谷 均、笹井啓資編)中外医薬社、東京、pp218-220.
 11. 宇野 隆、伊東久夫、他：子宮頸部断端癌の治療について教えてください。放射線治療(専門医に聞く最新の臨床)(渋谷 均、笹井啓資編)中外医薬社、東京、pp221-222.
- (参考業績)
- (主任研究者)
- [伊東久夫]
1. Ogawa K, Shikama N, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Kakinohara Y, Kinjo T, Yoshii Y, Ito H, Murayama S: Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3):705-713, 2004.
 2. Takeda A, Shigematsu N, Ikeda T, Kawaguchi O, Kutsuki S, Ishibashi R, Kunieda E, Takeda T, Takemasa K, Ito H, Uno T, Jinno H, Kubo A: Evaluation of novel modified tangential irradiation technique for breast cancer patients using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(4): 1280-1288, 2004.
 3. Motoori K, Yamamoto S, Ueda T, Nakano K, Muto T, Nagai Y, Ikeda M, Funatsu H, Ito H : Inter- and intratumoral variability in magnetic resonance imaging of pleomorphic adenoma. An attempt to interpret the variable magnetic resonance findings. *J Comput Assist Tomogr* 28(2):233-246, 2004.
 4. Ueda T, Tobe T, Yamamoto S, Motoori K, Murakami Y, Igarashi T, Ito H :

- Selective intra-arterial 3-dimensional computed tomography angiography for preoperative evaluation of nephron-sparing surgery. *J Comput Assist Tomogr* 28:496-504, 2004.
5. Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, Funatsu H, Ito H: Warthin tumor of the parotid gland: Diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *Am J Neuroradiol* 25: 1256-1262, 2004.
 6. Isobe K, Uno T, Kawakami H, Ueno N, Kawata T, Abe H, Minowa K, Yamamoto S, Ito H: Radiation therapy for idiopathic orbital myositis: two case reports and literature review. *Radiat Med* 22(6):429-31, 2004.
 7. Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Kobayashi H, Shimada H, Mastubara H, Okazumi S, Nabeya Y, Shiratori T, Ochiai T, Kawata T, Ito H: Efficacy and toxicities of concurrent chemoradiation for elderly patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 24(4):2483-6, 2004.
 8. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA: FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics* 25(1):191-207, 2004.
 9. Isobe K, Uno T, Kawakami H, Ueno N, Yagata H, Igarashi N, Ito H: A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome with preceding radiation pneumonitis after breast-conserving therapy. *Jpn J Clin Oncol* 34(12):755-758, 2004
 10. 磯部公一、宇野 隆、伊東久夫: 放射線医学と病理学連載 9 総論、現代の放射線治療。病理と臨床、22(3)309-315, 2004.
 11. 上野直之、磯部公一、伊東久夫、高野英行: リンパ節: 悪性リンパ腫の画像による病期診断。臨床画像 20(11):174-185, 2004.
 12. 磯部公一、宇野隆、伊東久夫: 胃リンパ腫治療と放射線治療の時期と役割を教えてください。放射線治療 専門医に聞く最新の臨床 pp262-264, 2004.
 13. 伊東久夫、宇野 隆、川田哲也、磯部公一: 子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療 IV 卵巣癌、卵巣癌の治療、放射線療法—概論—。日本臨床増刊号 62(10):560-564, 2004.
 14. 磯部公一、宇野隆、伊東久夫: 新 WHO 分類について教えてください。放射線治療 専門医に聞く最新の臨床 pp271-273, 2004.
 15. 伊東久夫、宇野 隆、川田哲也: J.女性生殖器 1.子宮頸癌 放射線治療グリーンマニュアル(久保敦司、土器屋卓志、安藤 裕編)、金原出版、2004 印刷中.
 16. 伊東久夫、宇野 隆、川田哲也: J.女性生殖器 2.子宮体癌 放射線治療グリーンマニュアル(久保敦司、土器屋卓志、安藤 裕編)、金原出版、2004 印刷中
- (分担研究者)
[植木 實]
1. Ueda M, Ueki K, Ueki M, et al.: Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95:231-4.
- [梅咲 直彦]
1. Yukawa K, Shirasawa N, Umesaki N, et al.: Death-associated protein kinase localization to human renal tubule cells, and increased expression of chronic obstructive uropathy in rats. *J Nephrol.* 17:26-33, 2004.
 2. Tanaka T, Toujima S, Umesaki N:

Activin A inhibits growth-inhibitory signals by TGF-beta1 in differentiated human endometrial adenocarcinoma cells. *Oncol Rep.*11:875-9, 2004.

3. Tanaka T, Toujima S, Umesaki N.: Growth-inhibitory signals by activin A do not affect anticancer drug-sensitivity and acquired multi-drug-resistance in human ovarian endometrioid adenocarcinoma OVK-18 cells. *Oncol Rep.* 11:667-71, 2004
4. Bai T, Tanaka T, Umesaki N, et al.: Reduced expression of death-associated protein kinase in human uterine and ovarian carcinoma cells. *Oncol Rep.* 11:661-5, 2004.

[蔵本博行]

1. Miyamoto T, Watanabe J, Kuramoto H, et al.: Significance of progesterone receptor-A and -B expressions in endometrial adenocarcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 92:111-8, 2004.
2. Kuramoto H, Kawaguchi M, Jobo T.: Borderline lesions in the endometrium. *Nippon Rinsho.* 62 Suppl 10:279-84, 2004..
3. Jobo T, Kanai T, Kuramoto H.: Epidemiology of endometrial carcinoma. *Nippon Rinsho.* 62 Suppl 10: 243-7, 2004.
4. Watanabe J, Nishizaki R, Kuramoto H, et al.: Expression of tumor suppressor gene product p14ARF in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Int J Gynecol Pathol.* 23:234-40, 2004.
5. Fujisawa T, Hamano M, Kuramoto H, et al.: Establishment and characterization of two different types of new

human endometrial adenocarcinoma cell lines (HEC-251 and HEC-265). *Eur J Gynaecol Oncol.*25:299-304, 2004.

[西村 隆一郎]

1. Sugimoto T, Ijima K, Nishimura R, et al.: Second case of CML with aberrant BCR-ABL fusion transcript (e8/a2) with insertion of an inverted ABL intron 1b sequence. *Am J Hematol.* 77:164-6, 2004.
2. 小島淳美、西村 隆一郎、他：当院で経験した子宮頸部悪性腺腫に関する臨床的検討。産婦の進歩、56(2):141-143、2004.

[野澤志朗]

1. Aoki D, Kataoka F, Nozawa S.: Tumor markers for ovarian cancers. *Nippon Rinsho* 62(Suppl):496-502, 2004.
2. Aoki D, Hirasawa A, Nozawa S.: Outline of the treatment of endometrial cancer. *Nippon Rinsho* 62 (Suppl):324-8, 2004.
3. Kubushiro K, Iwata T, Nozawa S.: Surgical treatment for cervical cancer. *Nippon Rinsho.* 62(Suppl):134-40, 2004.
4. Nozawa S.: Treatment for cervical cancer. *Nippon Rinsho* 62(Suppl 10): 127-33, 2004.
5. Nozawa S, Aoki D, Tsukazaki K, et al.: HMMC-1: a humanized monoclonal antibody with therapeutic potential against Mullerian duct-related carcinomas. *Clin Cancer Res* 10:7071-8, 2004.
6. Banno K, Susumu N, Nozawa S, et al.: Association of HNPCC and endo-

metrial cancers. Int J Clin Oncol 9:262-9, 2004.

7. Banno K, Susumu N, Nozawa S, et al.: Two Japanese kindreds occurring endometrial cancer meeting new clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), Amsterdam Criteria II. J Obstet Gynaecol Res. 30:287-92, 2004.
8. Tamada Y, Aoki D, Nozawa S, : Model for paraaortic lymph node metastasis produced by orthotopic implantation of ovarian carcinoma cells in athymic nude mice. Eur J Cancer 40:158-63, 2004

[星合 昊]

1. Watanabe Y, Hoshiai H.: Recent outline to chemotherapy for uterine endometrial cancer. Nippon Rinsho 62(Suppl):346-50, 2004.
2. Ueda H, Watanabe Y, Hoshiai H. : Hemoglobin level and recurrent rate of uterine cervical cancer. Nippon Rinsho 62(Suppl):222-4, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況
ありません。

厚生労働科学研究費補助金交付申請書

平成 16年 7月 31日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒221-0853 横浜市神奈川区三沢東町 2-9
フリガナ イトウヒサオ
申請者 氏 名 伊 東 久 夫
生年月日 1945 年 4月 25日生

平成 16年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）交付申請について
標記について、次により国庫補助金を交付されるよう関係書類を添えて申請する。

1. 申請金額 : 金 14,000,000 円也 (うち間接経費 0 円)
2. 研究課題名 (課題番号) : 子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究 (H16-がん臨床-017)
3. 研究事業予定期間 : 平成 16年 4 月 1 日から平成 17年 3 月 31日まで
(3) 年計画の (2) 年目

4. 申請者及び経理事務担当者

申請者	① 所属機関 (部局)	千葉大学大学院医学 研究院放射線腫瘍学	② 所属機関 所在地	〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1	
	③ 連絡先 TEL・FAX E-mail	TEL0 43-226-2099 FAX 043-226-2101 hisao@faculty.chiba-u.jp	④ 所属機関に おける職名	教授	
	⑤ 最終卒業学 校・卒業年 次及び学位	慶應義塾大学医学部 昭和45年卒 医学博士	⑥ 専攻科目	放射線腫瘍学	
経理事務 担当者	(フリガナ) ⑦ 氏 名	スズキ クニミツ 鈴木 国光	⑧ 所属部・課名 TEL・FAX E-mail	大学院医学研究院・経営担当 TEL 043-226-2007 FAX 043-226-2503 Sac5027@office.chiba-u.jp	⑨ 事務の委任 の有・無 有

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する 研究項目	③ 最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④ 所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤ 所属機関 における 職名	⑥ 研究費配分 予 定 額 (千円)
伊東 久夫	臨床研究の総括 と参加施設間の 連絡・調整および 臨床研究の実施	慶應義塾大学医学部 ・昭和45年卒・医学 博士、放射線腫瘍学	千葉大学大学院 医学研究院 放射線腫瘍学	教授	6,100
池田 恢	臨床試験の実施 および放射線治 療施設の調整	大阪大学医学部・昭 和42年卒・医学博士、 放射線腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 放射線治療部	部長	700
植木 實	臨床研究の実施	大阪医科大学大学院 ・昭和45年修了・医 学博士、産婦人科学	大阪医科大学 産婦人科	教授	1,000
梅咲 直彦	臨床試験の実施	大阪市立大学大学 院・昭和50年修了・医 学博士、産婦人科学	和歌山県立医科大学 産婦人科	教授	1,000

蔵本 博行	臨床試験の実施	慶應義塾大学大学院 ・昭和44年修了・医学博士、産婦人科学	北里大学医療系研究科臨床細胞学 産婦人科	教授	1.000
竹内 正弘	医療統計学的解析	ハーバード大学大学院 平成3年修了・生物統計学博士、生物統計学	北里大学薬学研究科 臨床統計学	教授	700
西村隆一郎	臨床試験の実施	神戸大学医学部・昭和48年卒・医学博士、産婦人科学	兵庫県立成人病センター 婦人科	部長	1.000
野澤 志朗	臨床試験の実施及び参加施設間の調整	慶應義塾大学大学院 ・昭和44年修了・医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部 産婦人科	教授	0
星合 昊	臨床試験の実施	東北大学医学部・昭和46年卒・医学博士、産婦人科学	近畿大学医学部 産婦人科	教授	1.000
藤井多久磨	臨床研究の実施	慶應義塾大学大学院 ・平成7年修了・医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部 産婦人科	助手	1.500

6. 研究の概要

<p>1. 目的：本研究は子宮頸癌根治術後の病理学的検査で、リンパ節転移が確定された患者を対象に臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかる。</p>
<p>2. 研究の必然性と期待される効果：子宮頸癌根治術後リンパ節転移例には、一般的に術後照射が行われている。これは50年以上前から慣習的行われてきた治療法で、有用性を検討した臨床試験はほとんど皆無である。最近、各施設が治療成績を解析した結果、術後照射の有用性が疑問視されている。したがって、明確なエビデンスが早急に必要のため、本研究を立案した。肺癌・乳癌・食道癌などは、術後照射の有用性が臨床試験で証明されず行われなくなった。本研究結果により、(1)無駄な治療を中止できる、(2)術後照射の副作用によるQOLの低下を防ぐ、(3)再発した場合は病状に適した治療法を選択できる、(4)新しい標準的治療法の開発が可能になる、の成果が期待できる。</p>
<p>3. 申請者の研究状況：申請者は産婦人科医および放射線治療医として、子宮頸癌の治療に長期間携わってきた。自身の臨床データの解析から、リンパ節転移例は極めて予後不良で、放射線療法の限界を報告してきた。さらに、放射線治療成績改善に関する研究を通じて、本課題に精通している。平成15年度は本臨床試験を実施するため、分担者等と共に調査とプロトコルの作成を行った。</p>
<p>4. 研究期間：3年間で患者登録と中間評価を行う。その後、治療後5年まで経過を観察する。昨年度(1年目)は術後補助療法の実態調査を行い、臨床試験計画書を作成した。本年度は2年目に当たり、昨年度に作成した臨床試験計画書を、分担者と協力施設の各倫理委員会に提出する。実際の臨床試験は準備が整った施設から順次患者登録を開始する。本年度と来年度で積極的に患者登録を推進する。</p>

5. 研究組織：	研究代表者と分担研究者を中心に複数の研究協力者と第三者的立場の有識者で組織する。
各参加施設の調整	： 伊東、野澤
参加施設	： 伊東、池田、植木、蔵本、梅咲、西村、野澤、星合、研究協力者(12施設)
臨床試験審査委員会	： 第三者的有識者(野田起一郎、辻井博彦、平岡真寛、早川和重、安藤敏暢)
効果判定委員会	： 野澤、池田、第三者的有識者(辻井博彦、平岡真寛、早川和重)
統計解析	： 竹内
6. 研究計画と方法：	子宮頸癌術後リンパ節転移例130例を、無作為に術後化学放射線療法群と化学療法群に分ける。術後照射が再発に及ぼす効果と副作用を検討する。再発例には積極的な救済療法を行い、最終的には治療の生存率改善効果を明確にする。12参加施設の担当者を研究協力者とする。
7. 倫理面への配慮：	ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、「医薬品の臨床試験の実施の基準」等の精神と目的を遵守し、インフォームドコンセントを得る。実施計画書、同意説明文については各参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。

7. 研究の目的、必要性及び期待される成果

研究の目的：	本研究は子宮頸癌根治術後の病理学的検査で、リンパ節転移が確定された患者を対象に臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかる。
研究の必要性と期待される効果：	子宮頸癌の根治的手術後、病理学的検査で、(1)リンパ節転移、(2)子宮頸部の側方進展、(3)脈管侵襲、(4)腫瘍サイズ大、が検出されると予後不良である。これらの因子が陽性の患者は、一般的に術後放射線治療が行われる。術後照射を行う根拠は、「放射線療法は単独でも子宮頸癌を根治できるため、手術と併用すると相乗的な優れた効果が得られる」、と信じられてきたためである。したがって、子宮頸癌術後照射の適応と利益・損失に関する臨床試験は、ほとんど行われなかった。子宮頸癌術後照射治療成績の解析から、リンパ節転移以外の予後不良因子を持った患者は、術後照射により生存率の改善が示唆される。しかし、リンパ節転移のある患者は、術後照射を行っても遠隔転移により多くが死亡し、予後は極めて不良である。食道癌、肺癌、乳癌などは術後照射に関する臨床試験の結果、有用性が認められずに行われなくなった。子宮頸癌でも同様の可能性がある。一方、放射線治療による副作用や障害は確実に発生し、治療の利益と損失が不明瞭である。現在、本邦では年間約3000例の子宮頸癌患者が根治的手術を受けている。その中、リンパ節転移陽性患者は約25-30%で、700-900例が有効性の不明な術後照射を受け、放射線治療による副作用が発生している可能性がある。今後、この治療法を継続するには、明確なエビデンスが早急に必要と考えられ、本研究を立案した。
本研究成果により、	(1)無駄な治療を中止できる、(2)術後照射の副作用によるQOLの低下を防ぐ、

(3) 再発した場合は腫瘍の局在に応じた適切な治療が行える、(4) 新しい標準的治療法の開発が可能になる、等の成果が期待できる。

本研究は3年間で患者登録と中間評価を行う。その後、治療後5年まで経過を観察する。昨年度(1年目)は本邦における術後補助療法の実態調査を行い、臨床試験計画書を作成した。本年度は2年目に当たり、昨年度に作成した臨床試験計画書を、分担者と協力施設の各倫理委員会に提出する。実際の臨床試験は準備が整った施設から順次患者登録を開始する。本年度と来年度で積極的に患者登録を推進する。

8. この研究に関連する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

国内・国外における研究状況： 子宮頸癌根治術後に予後不良因子が確定されると、国内・外で広く術後照射が行われている(Eifel PJ, et al. Principles and Practice of Oncology, 1997:1433-1462)。この治療法は50年以上前から広く受け容れられ、多くの施設が疑問を持たずに行ってきた。術後照射の治療成績は国内・外から多数報告され、(1) 術後照射を行うと局所再発が10%以下となる、(2) リンパ節転移の無い患者は5年生存率が90%以上になる、(3) リンパ節転移がある患者は無い患者より5年生存率が30%以上悪い、とされている。しかし、リンパ節転移例に対する術後照射には、高いエビデンスが存在しない。術後照射が標準治療として行われてきたため、術後照射を行わない対照群が存在せず、放射線治療の効果を客観的に評価することが出来ない。北欧で唯一の無作為臨床試験が行われたが、術後照射の有効性を証明できなかった (Garipagaoglu M, et al. Eur J Gynaecol Oncol 20:131-135,1999)。無作為臨床試験が困難であった理由は、「無作為臨床試験で非照射群となり、従来からの治療を行わずに治療成績が低下した場合、倫理的な問題と敗訴する危険性が高く、参加施設を確保出来なかった」ためである。

この研究の特色・独創的な点： 予後不良因子は複数あるが、本研究では対象をリンパ節転移のみに限定する。過去の臨床データの解析から、リンパ節転移以外の予後不良因子は、術後照射により利益を得られる可能性があり、対象から除外する。リンパ節転移例は多くが遠隔転移で死亡するため、局所療法術後照射が有効とは考えにくく、倫理的にも問題を生じにくい。最近、この様な患者に放射線と化学療法の併用も検討されている。したがって、放射線治療は最も有効性の高いシスプラチンと併用する。また、放射線治療を行わない群は、現在最も有用とされるシスプラチンによる化学療法を行う。

本試験は臨床試験の対象を限定し、化学療法を用いた最良とされる治療法により、両群の治療成績を明らかにすることで、倫理的な問題を解決し、放射線療法の意義を明らかにする。本研究は子宮頸癌術後補助療法の標準的治療法を開発するために必須な臨床試験である。

9. 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

申請者は大学卒業後8年間慶應義塾大学病院産婦人科に在籍した。この間、婦人科医として子宮頸癌

の治療に従事すると共に、発癌機序や予後因子について研究を行ってきた。その後、進行子宮頸癌の治療法開発のため、治療法の主体となる放射線治療部門に移籍した。移籍後は子宮頸癌の根治的放射線療法、特に高線量率腔内照射法の開発・改善を主な研究課題とした。また、治療成績を改善するため、放射線の効果を修飾する薬剤や治療法の開発、および腫瘍や正常組織の放射線感受性の予測に関する基礎的研究を行ってきた。臨床応用を目的に実験的に新しい治療法を開発し、放射線治療効果の改善を目指している。

子宮頸癌術後照射に関しては、慶應義塾大学病院の症例と千葉大学および関連施設の症例を解析した。その結果、他施設の報告と同様に、(1)術後照射例は局所再発が極めて少ない、(2)術後照射例の予後はリンパ節転移の有無とリンパ節転移数により決定される、(3)術後照射例では局所進展が予後にほとんど影響を与えない、(4)術後病理学的に確定した局所進展例の解析でも、リンパ節転移のみが予後因子となる、等を明らかにした。また、術後照射を行った患者は副作用として、(1)日常生活を制限する下肢の著しい浮腫を生じること、(2)消化管の障害を生じること、を示した。これらの成果から、リンパ節転移陽性例は術後照射を行っても、予後は改善しないことが強く示唆される。一方、副作用は照射を行えば確実に発生する。そのため、根治術後リンパ節転移が確定された患者は、術後照射の明らかな利益が証明されない限り継続すべきではないと考え、本研究を立案した。

平成15年度は厚生労働省科学研究補助金をうけ、本邦での術後補助療法の実態調査と、子宮頸癌リンパ節転移患者に対する放射線治療の意義を解明するための臨床試験計画書を作成した。

10. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

研究計画・方法：子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確定された患者に対し、臨床試験により術後放射線治療の利益と損失を明確にし、治療法の適正化をはかる。これは患者の副作用防止・QOL低下防止と医療費の無駄を削減するのに役立ち、緊急の解明すべき課題になっている。

臨床試験実施計画書の作成と「臨床試験審査委員会」：研究代表者(伊東)を中心に、臨床試験実施計画書(案)を作成し、第三者的立場の有識者(野田起一郎、辻井博彦、平岡真寛)を中心に複数の研究協力者の協力を得て、臨床試験審査委員会を構成し、(案)の妥当性について審査を重ねている。最終的に妥当性の認められた臨床試験実施計画書は一般にも公開し、客観的批判を受ける。

参加施設：研究代表者および分担者の施設、ならびに全国の子宮頸癌の根治手術を積極的に行っている施設12施設を研究協力施設として実施する。各参加施設の担当者は研究協力者とする。各施設間の調整・連絡は研究代表者(伊東)と分担研究者(野澤)が担当する。

<p>治療法：子宮頸部扁平上皮癌Ib-IIb期に対して根治手術を行う。術後病理学的検査によりリンパ節転移が検出された場合、化学療法単独群（シスプラチン70mg/m²）群と、骨盤部の術後化学放射線療法群の2群に割り付ける。術後照射は全骨盤に1日1回2 Gy、週5日で総線量50 Gyとする。照射群もシスプラチン（70mg/m²/週）を併用する。局所再発・遠隔転移が出現した場合は、病状により最適な治療法を積極的に行う。</p>
<p>対象症例：組織学的に扁平上皮癌の確定診断が得られた子宮頸癌Ib-IIb期症例で、根治手術後切除標本の病理学的検査で、リンパ節転移が確定された症例とする。患者の登録や追跡は適格性の公正な判断のため、北里研究所臨床薬理研究所に委託する。</p>
<p>目標症例数：リンパ節転移例に化学放射線療法と単独化学療法を行った場合、各群の再発率を15%と30%とする。再発例には積極的な救済療法を行い、最終的には長期生存率で両群に差がないと仮定する。この条件でまず再発のみを検討し、有効性を証明するためには、総登録患者数156名が必要となる。脱落症例を10%として170例の登録を目指す。対象患者数は各参加施設で年間5-6名が予定されている。したがって、今後2年間で目標達成が可能である。</p>
<p>評価項目：主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は再発率とする。最終的評価項目は長期の生存率とする。有害事象はNCI-CTC JCOG版（第2版）による。なお、判定委員会は分担研究者（池田、野澤）を中心に複数の研究協力者と、外部有識者（野田起一郎、辻井博彦、平岡真寛、早川和重、安藤敏暢）によって構成する。</p>
<p>選択基準、除外基準、被検者への説明と同意、その他本治験の適正な管理に係わる項目等：安全性を確保し、十分な倫理的配慮をすると共に、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」等に準拠して、これらの策定された主旨を遵守する。</p>
<p>中間解析の実施と「効果・安全性評価委員会」の設置：医療統計学的立場から分担研究者の竹内、第三者的立場あるいは臨床的立場から辻井博彦を中心として、オブザーバー的な複数の研究協力者の参加を求めて効果・安全性評価委員会を構成する。また、定期的な中間解析を行う。</p>
<p>統計解析：研究分担者（竹内）を中心とし、統計学を専門とする第三者を加えて解析する。</p>
<p>研究実施タイムスケジュール</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成15年度は本邦における補助療法の実態調査、各施設での登録可能症例数の調査、各施設毎の治療法の統一化、臨床試験実施計画書（プロトコール）の作成、各参加施設における倫理審査申請を行った。

- ・平成16年度：引き続き各施設でIRB承認を得ると共に、承認がとれた施設から順次患者の登録を開始する。また、中間解析の結果に応じて試験期間の延長・中断や目標症例数の変更等を考慮する。
- ・平成17年度以降：患者登録の推進および最終解析と結果の公表

倫理面への配慮

本臨床試験に参加することにより、対象となる患者が不利益を被らないことは、過去の多くの治療成績の解析から明らかである。万が一、臨床試験遂行中に随時行われる解析で、少しでも患者の不利益が推測された場合、この臨床試験を中止する。

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守して行うものとする。「被検者への説明と同意」に関しては本臨床試験への参加に先立ち、担当者が説明文やその他の適切な資料を用いて十分に説明し、臨床研究への参加について、自由意思による同意を文章で取得する。

本臨床研究は実施計画書を遵守し行うものとし、実施計画書、被検者への同意説明書については、参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。被検者の権利、安全および福祉が最も重要視される問題であり、科学および社会の利益より優先されねばならない。また、本臨床試験を通じて得られた被検者に関する全ての情報が、被検者個人のプライバシーにかかわるものであることから、刑法に規定される各要件により、その保護に関して必要な処置を講ずるものとする。したがって、被検者の表記は本研究 用被検者番号を用いることとする。

1 1. 経費所要額調書（補助金の管理及び経理を研究機関の長へ委任する場合）

(1) 総事業費	14,000,000 円	(2) 寄付金その他の収入額	0 円	(3) 差引額 (1) - (2)	14,000,000 円
(4) 補助金対象経費支出予定額		(5) 交付基準額		(6) 選定額 〔(4)と(5)を比較して少ない方の額〕	(7) 補助金所要額 〔(3)と(6)を比較して少ない方の額〕
	14,000,000 円		14,000,000 円	14,000,000 円	14,000,000 円

(8) 補助対象経費支出予定額内訳

① 経費区分	金額	① 経費区分	金額	① 経費区分	金額
	(円)		(円)		(円)
1. 直接研究費 (1) + (2)	12,000,000			2. 委託費	2,000,000
				3. 間接経費	0
(1) 一般分 (①+②+③+④)	11,650,000	(2) 海外渡航分 (①+②)	350,000		
①人件費	0	①旅費	350,000		
②諸謝金	1,200,000	②調査研究費	0		
③旅費	550,000				
④調査研究費	9,900,000				
備品費	250,000				
消耗品費	4,400,000				
印刷製本費	900,000				
通信運搬費	800,000				
光熱水料	0				
借料及び損料	400,000				
会議費	150,000				
賃金	1,500,000				
雑役務費	1,500,000				
合計	11,650,000		350,000		2,000,000

備品の内訳（30万円以上の備品を購入する場合のみ記入）

備品名	数量	規格	保管場所

12. 政府研究開発データベース

(1) 研究者ID及びエフォート

研究者名	研究者ID	エフォート(%)
伊東 久夫	2020095574	35
池田 恢	2099999999	15
植木 實	2040084892	30
梅咲 直彦	2020106339	30
蔵本 博行	2080050491	30
竹内 正弘	2030317060	10
西村 隆一郎	2099999999	30
野澤 志朗	2090051557	15
星合 昊	2050111290	30
藤井多久磨	2040084892	30

(2) 重点研究分野及び研究区分

	コード番号	重点研究分野	研究区分
研究主分野	102	ライスサイエンス	医学・医療
研究副分野			
" 2			
" 3			

(3) 研究キーワード

	コード番号	研究キーワード
研究キーワード1	22	医療・福祉
" 2	29	癌
" 3	53	解析・評価
" 4		
" 5		

(4) 研究開発の性格

基礎研究	
応用研究	○
開発研究	