

7. 子宮頸部擦過細胞浮遊液による HPV の解析

分担研究者 野澤 志朗 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室教授

分担研究者 藤井多久磨 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室助手

研究要旨

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($P = 0.22$)。またモノレイヤー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($P < 0.01$)。モノレイヤー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。

A. 研究目的

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。液状検体は細胞診断用のモノレイヤー標本の作製や HPV の検出に用いられ、その有用性が報告されている。しかしながら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。

ところで、子宮頸癌の発癌に深く関与するハイリスク型 HPV の初期遺伝子産物 E7 蛋白質は癌抑制遺伝子産物である RB 蛋白質に強く結合する結果、転写因子 E2F が RB

蛋白質から離開し、細胞周期を持続的に回転させて細胞を増殖させる。子宮頸癌や前癌病変である異形成においては、90%以上の頻度で HPV 感染が認められ、RB 蛋白質の失活による E2F の細胞周期に及ぼす効果が発癌や癌の進展に関与していると考えられる。E2F は転写因子であるため、細胞内においては少量の発現で機能的に十分であることから、臨床検体における細胞増殖の指標を E2F 発現量の多寡にて検討することは困難であった。近年、E2F は細胞周期関連蛋白質である P16 蛋白質の発現を誘導することが明らかとなり、RB 蛋白質に結合していない活性型の E2F の発現量を P16 蛋白質の発現量を指標として解析することは可能と考えられる。そこで我々は、子宮頸部扁平上皮系病変における p16 蛋白質の発現を免疫化学染色にて検討するとともに、HPV 感染との関連についても検討した。次に子宮頸部腺

系病変と小細胞癌における p16 蛋白質の発現を免疫化学染色にて検討するとともに、HPV 感染との関連についても検討した。

B. 研究方法

1. 3000 例を対象として、従来の細胞診標本とモノレーヤー標本の両方を作製し、感度を比較した。
2. 組織診にて異常と診断された 204 例に対し、HPV の L1 領域を標的とした PCR を行い HPV-DNA の有無を判定した。陽性例に対してはシーケンス解析による型判定を施行した。
3. HPV 感染と年齢との関連を解析し、軽度異形成、中等度異形成の患者 113 例に対して前方視野的に病変の経過を観察した。
4. 子宮頸部扁平上皮系病変の生検組織 84 例（軽度異形成 16 例、中等度異形成 23 例、高度異形成 14 例、上皮内癌 21 例、扁平上皮癌 10 例）のパラフィン包埋切片を用いて p16 免疫組織化学染色を行った。抗体はマウス抗 p16 モノクローナル抗体(E6H4、MTM 社、ドイツ)を用いた。
5. HPV の型判定は組織診施行時に同時に採取した細胞診検体を用いて行なった。細胞診検体をハイブリッド・キャプチャー II 法 (HC-II 法) にて検索すると同時に、採取した細胞から DNA 抽出後、L1 領域に設定されたプライマーを用いて PCR を行ない、PCR 産物の塩基配列を決定した。
6. 子宮頸部腺系病変および正常の生検組織 88 例（正常頸管上皮 7 例、上皮内癌 10 例、頸部腺癌 62 例、腺扁平上皮癌 9 例）さらに子宮頸部小細胞癌 10 例についてパラフィン包埋切片を用いて p16 免疫組織化学染色を行った。また、その結果を臨床パラメータと照合した。
7. HPV の型判定は頸部腺癌の 49 例および

小細胞癌 10 例において検討した。パラフィン包埋組織より DNA を抽出し、HPV16,18 型の E6E7 領域を標的とした PCR を行い型判定した。

C. 研究成績

1. モノレー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($P = 0.22$)。またモノレーヤー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。
2. 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($P < 0.01$)。
3. PCR による型別の解析では特に HPV16 型感染が若年者に多く検出された。前方視野的経過観察では 1 年以上病変の持続する症例は中高年と比較し、若年者の感染例に多い傾向を認めた。
4. 扁平上皮系病変の免疫染色を行った結果、軽度異形成 7/16 例(43.8%)、中等度異形成 21/23 例(91.3%)、高度異形成 13/14 例(94.8%)、上皮内癌 20/21 例(95.2%)、扁平上皮癌 8 例(100%)で p16 の過剰発現が見られ、中等度異形成以上の病変では極めて高い陽性率を示した。
5. p16 の過剰発現が認められた 69 症例について検討したところ、66/69(95.6%)の症例においてハイリスク型の HPV が検出された。一方 p16 の過剰発現が認められなかった 13 症例については 9 例が軽度異形成であり、そのうち 6 症例に HPV が検出され、各 HPV16, 51, 52, 59, 84, X 型であった。
6. 腺系病変の免疫染色を行った結果、正常子宮頸管腺では 0/7 例(0%)、上皮内腺癌 9/10 例(90%)、頸部腺癌 46/62 例(74.2%)、腺扁平上皮癌 8/9 例(88.8%)で p16 の過剰発現が見られた。組織型の違いによる P16 蛋白質発現の違いは認められなか

った。また、予後との相関についても解析したが、P16 蛋白質の過剰発現の有無による差はみとめなかった。小細胞癌では全例に P16 の過剰発現が認められた。

7. 頸部腺癌 49 例のうち HPV16 もしくは HPV18 型の DNA 陽性は 32/49 (65.3%) 例であった。HPV 陽性例のうちその 93% に P16 蛋白質の過剰発現が認められた。一方、HPV 陰性例では 53% で P16 蛋白質の過剰発現が認められた。小細胞癌では 10 例中 9 例に HPV18 型の 1 例においては HPV16 型の DNA が検出された。

D. 考 察

1. 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。
2. HPV16 型, HPV52 型が検出された患者では, 高度異形成以上の病変が高頻度に検出されるため, より綿密な経過観察が必要であることが示唆された。
3. 若年者では上位病変の多く見られる HPV16 型感染例の頻度が高く, また病変の持続例が多く認められたことから, 若年者の異形成患者に対しても慎重な経過観察が必要と考えられた。
4. 中等度異形成以上の病変ではハイリスク型 HPV の感染により p16 が過剰発現していることが示唆された。
5. p16 の過剰発現が認められない症例は軽度異形成に多く, これらの症例においては HPV 陽性でも細胞周期の異常が蓄積されていない可能性が示唆され, 病変の推移を含めた更なる検討が必要であると考えられた。
6. 腺系病変においては上皮内癌以上の病変において高率に P16 蛋白質の過剰発現が認められ, 腺癌のマーカーとして有用であることが示唆された。一方, 臨床的な病理組織パターンや臨床予後との

関わりは認められなかった。小細胞癌で全例に P16 蛋白質過剰発現が認められたことから Rb 経路の異常が癌化の機構に関与していることが示唆された。

7. 頸部腺癌においては HPV 感染の有無により P16 蛋白質過剰発現に優位な差が認められた ($P=0.00075$) ことから頸部腺癌には HPV 感染が関与するタイプと HPV 感染が関与しないタイプの存在が示唆された。HPV 感染が検出されない症例でも P16 蛋白質の過剰発現が認められることから, P16 蛋白質の過剰発現には HPV が関与しない経路もあることが示唆された。小細胞癌では 90% に HPV18 型 DNA が検出されたことから癌化機構に HPV18 型感染が深く関与していることが示唆された。

E. 結 論

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 感染モノレーヤ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。

F. 文献

1. Nobuo Masumoto, Takuma Fujii, Mitsuya Ishikawa, et al.: Papanicolaou tests and molecular analyses using new fluid-based specimen collection technology in 3000 Japanese women. *British Journal of Cancer*, 88:1883-1888,2003
2. Nobuo Masumoto, Takuma Fujii, Mitsuya Ishikawa, et al. : p16^{INK4a} over-expression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Human Pathology*, 34(8): 778-783, 2003
3. Mitsuya Ishikawa, Takuma Fujii, Nobuo Masumoto, et al. : Correlation of p16^{INK4a} overexpression with human papillomavirus infection in cervical adenocarcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 22:378-385, 2003
4. Takuma Fujii, David Austin, David Guo, et la. : Peptides inhibitory for the transcriptional regulatory function of human papilloma virus E2. *Clinical Cancer Research* 9 5423-5428, 2003
5. Nobuo Masumoto, Takuma Fujii, Mitsuya Ishikawa, et al.: Dominant human papilloma-virus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women: study of 881 outpatients. *Gynecol Oncol*, 94: 509-514, 2004.

8. 子宮がんにおける PTEN の発現と臨床像

分担研究者 蔵本 博行 北里大学医学部産婦人科教授
研究協力者 上坊 敏子 北里大学医学部産婦人科助教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

本研究課題は子宮頸癌の術後リンパ節転移に対して、後療法、特に放射線療法の有用性を明らかにするものである。しかし、癌の悪性度やリンパ節転移発生に関連する因子の解析や、癌の特性を明らかにすることは、本研究課題の将来を考えた場合、極めて重要となる。この研究では、腫瘍抑制遺伝子 PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10)が、癌の特性にどの様に関連するか検討した。PTEN は 10q23 上にあり、55kD のタンパクで 403 個のアミノ酸からなっている。

PTEN は 2 つの特異性がある phosphatase

tase で、cytoskeletal protein tensin と類似したアミノ酸配列を持っている。腫瘍での PTEN 遺伝子変異の多くは、phosphatase 領域上にあり、リン酸化に影響する。PTEN は細胞内シグナル伝達を抑制し、細胞増殖を抑制し、最終的にアポトーシスを誘導する。抑制作用の重要なものとして、PTEN は転写機構上重要な作用をしている FAK(focal adhesion kinase)を脱リン酸化する。PTEN は glioblastoma、前立腺癌、乳癌、甲状腺癌、卵巣癌、内膜腺癌などのヒト腫瘍で広範に変異を起こすことが知られている。しかし、婦人科腫瘍における PTEN の役割はあまり知られていない。

B. 研究方法

- 1) 対象は子宮体内膜腺癌 117 例、正常子宮内膜 19 例、過形成内膜 20 例である。
- 2) PTEN 免疫組織化学は標識 streptavidin-biotin 法を用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。
- 3) PTEN の染色程度の評価は、標識率と標識の強さの両者を用いた。標識率は 1200 の細胞を数えて、全体のうち何%が染色されているかの標識された割合で評価。25%毎に 4 段階とした。染色強度は周囲の正常細胞との染色程度の比較により、- から ++ まで 4 段階とした。
- 4) PTEN 発現を Ki-67, cdk2, cyclin D1, p27, p53 発現と比較した。
- 5) P53 と PTEN の変異は PCR で解析した。
- 6) 癌の臨床所見と対比した。

C. 研究結果

- 1) PTEN 遺伝子は増殖期、分泌期の内膜細胞の核に検出される。正常増殖期と分泌期の内膜細胞の PTEN 染色スコアは 13.3 と 9.0 であった。
- 2) 内膜過形成での PTEN は正常内膜と同様に発現し, simple hyperplasia (SH), complex hyperplasia (CH), complex atypical hyperplasia (CAH) のスコアはそれぞれ 10.1, 12.3, 11.6 となり、組織型の違いによる差と、正常組織との違いは認めなかった。
- 3) 内膜腺癌では G1 は PTEN が陰性であったが、G3 ではほとんどのがん細胞が陽性となった。PTEN スコアは G1, G2, G3 でそれぞれ 7.6, 9.6, 11.9 となった。G1 腺癌は正常内膜、過形成、G3 腺癌に比べて、有意に低いスコアとなった。
- 4) PTEN 染色スコアは 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。

- 5) P53 の野生型と変異型における PTEN 染色スコアは 7.4 と 11.9 となり、前者は有意に低い値となった。逆に、PTEN 遺伝子の野生型と変異型における染色スコアは 8.8 と 7.7 となり、両者の間に差はなかった。

D. 考察

PTEN の発現は分泌期に比べて増殖期で有意に高くなっていた。Mutter らも本研究結果と同様に、PTEN が増殖期の細胞には発現するが、分泌付きにはみられないことを報告している。このことは増殖期に卵胞ホルモンの刺激効果に対する negative feedback 反応として、PTEN が誘導されることを示唆し、分泌期には卵胞ホルモンの作用が、黄体ホルモンにより拮抗されるので減少すると思われる。

内膜過形成における PTEN 遺伝子変異は、19-55% に認められている。逆に、本研究で組織化学的に検討した場合は、内膜過形成における PTEN の発現レベルは増殖期細胞と同様で、過形成の組織型とも関連がなかった。このことは今回用いた PTEN 抗体が、過形成の PTEN 遺伝子変異とは関係ないことが示唆される。ただ今回、変異の検討は行っていない。

子宮内膜腺癌には 2 つの異なる発生過程が存在することが示唆されている。1 つは主に過形成から発生するもので、高分化腺癌となり、内膜の過形成と共存する。他のものは卵胞ホルモンとは無関係で、萎縮性内膜から新たに発生し、低分化腺癌となり、内膜過形成は存在しない。このタイプは p53, c-erbB2/ neu amplification の遺伝子変異と関連している。後者は閉経期以後の女性にしばしば発生し、悪性度が高い。前者は反対するものがない卵胞ホルモン環境で促進さ

れることが知られている。

本研究では、PTEN タンパクが高頻度に発現するのは G3 内膜癌であり、細胞周期に関連する因子の発現と有意に関連していた。我々はこれらの細胞周期関連因子が腺癌の組織分化度と関連することを報告してきた。他の報告でも低分化な癌と細胞周期関連因子との関連が指摘されてきた。そのため、PTEN

タンパクは細胞の過剰増殖を制御することへの negative feedback 反応として、発現することが示唆される。

PTEN 発現は癌の臨床所見と有意な相関を示さなかった。しかし、細胞周期関連因子とは相関が見られているため、PTEN が予後因子になるか否かを明らかにするためには、これらの患者は長期に経過観察を行う必要がある。

E. 結 論

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 例の組織に免疫組織化学染色を行った。

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。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。

F. 文 献

1. Bussaglia E, DEL Rio E, Matias-Guiu X, Prat J (2000) PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol* 31:312-317
2. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al (2001) Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT mediated activation of estrogen receptor α . *J Biol Chem* 276: 9817-9824
3. de la Cuesta RS, Eichhorn JH, et al (1996) Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 60:238-244
4. Ellenson LH (2000) The molecular biology of endometrial tumorigenesis: does it have a message? *Int J Gynecol Pathol* 19:310-313
5. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T (1998) Estrogen dependency in uterine endometrial cancers. *Oncology* 55:53-59
6. Fujisawa T, Watanabe J, Akaboshi M, et al (2001) Immunohistochemical study on VEGF expression in endometrial carcinoma - comparison with p53 expression, angiogenesis, and tumor histologic grade. *J Cancer Res Clin Oncol* 127:668-674
7. Gimm O, Perren A, Weng L-P, et al (2000) Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors. *Am J Pathol* 156:1693-1700
8. Gird D, Ittmann M (1999) Inactivation of the PTEN tumor suppressor gene is associated with increased angiogenesis in clinically localized prostate carcinoma. *Hum Pathol* 30:419-424
9. Gu J, Tamura M, Yamada KM (1998) Tumor suppressor PTEN inhibits integrin and growth factor-mediated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling pathways. *J Cell Biol* 143:1375-1383
10. Hata H, Hamano M, Watanabe J, Kuramoto H (1998) Role of estrogen and estrogen-related growth factor in the mechanism of hormone dependency of endometrial carcinoma cells. *Oncology* 55:35-44
11. Hinoda Y, Idogawa M, Imai K (1998) Involvement of protein tyrosine phosphatases in cancer development. *Protein Nucleic Acid Enzyme* 43:1186-1192

12. Kato N, Watanabe J, Jobo T, et al (2003) Immunohistochemical expression of cyclin E in endometrial adenocarcinoma (endometrioid type) and its clinicopathological significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 129:222-226
13. Kato S, Kitamoto T, Masuhiro Y, Yanagisawa J (1998) Molecular mechanism of a cross-talk between estrogen and growth-factor signaling pathways. *Oncology* 55:5-10
14. Kohler MF, Berchuck A, Davido AM, et al (1992) Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 52:1622-1627
15. Kurose K, Bando K, Fukino K, et al (1998) Somatic mutations of the PTEN/MMAC1 gene in fifteen Japanese endometrial cancers: evidence for inactivation of both alleles. *Jpn J Cancer Res* 89:842-848
16. Kyushima N, Watanabe J, Hata H, et al (2002) Expression of cyclin A in endometrial adenocarcinoma and its correlation with proliferative activity and clinicopathological variables. *J Cancer Res Clin Oncol* 128:307-312
17. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, et al (1998) PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 58:3254-3258
18. Maehama T, Dixon JE (2000) Function of PTEN as a phospholipid phosphatase. *Cell Technol* 19: 751-753
19. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, et al (1998) Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 58:2500-2503
20. Mochizuki Y (1999) Tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 is lipid phosphatase. *Exp Med* 17:1195-1199
21. Mutter GL (2000a) Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 19:301-309
22. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, et al (2000b) Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 92:924-931
23. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, et al (2000c) Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2334-2338
24. Obata K, Morland SJ, Watson RH, et al (1998) Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 58:2095-2097
25. Ohkawara S, Jobo T, Sato R, Kuramoto H (2000) Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaec Oncol* 6:573-577
26. Ohtani K, Sakamoto H, Satoh K (1999) Molecular pathogenesis of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Nihon Univ J Med* 41:181-193
27. Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K (1989) Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics* 5:874-879
28. Parsons R (1998) Phosphatases and tumorigenesis. *Curr Opin Oncol* 10:88-91
29. Perren A, Weng L-P, Boag AH, et al (1999) Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the breast. *Am J Pathol* 155:1253-1260
30. Sano T, Lin H, Chen X, Langford LA, et al (1999) Differential expression of MMAC/PTEN in glioblastoma multiforme: relationship to localization and prognosis. *Cancer Res* 59:1820-1824
31. Sherman ME (2000) Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 13:295-308
- Sherr CJ (1996) Cancer cell cycles. *Science* 274:1672-1677
32. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al (1997) Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genet* 15: 356-362
33. Tamura M, Gu J, Yamada KM (1998a) Tumor suppressor PTEN: a negative regulator of cell adhesions via integrins. *Exp Med* 16:2211-2213
34. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, et al (1998b) Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 280:1614-1617
35. Tamura M, Gu J, Takino T, Yamada KM, (1999) Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth: differential involvement of focal adhesion kinase and p130cas. *Cancer Res* 59: 442-49
36. Uchida T, Wada C, Shitara T, et al (1993) Infrequent involvement of p53 gene mutations in the tumorigenesis of Japanese prostate cancer. *Br J Cancer* 68:751-755
37. Watanabe J, Sato H, Kanai T, et al (2002)

- Paradoxical expression of cell cycle inhibitor p27 in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus – correlation with proliferation and clinicopathological parameters. *Br J Cancer* 87:81-85
38. Watanabe J, Kamata Y, Kanai T, et al (2003) Expression of cell cycle regulators in endometrial adenocarcinoma. Kuramoto H, Nishida M (eds) *Cell and molecular biology of endometrial carcinoma*. Springer, Tokyo, pp 93-106
 39. Weng LP, Brown JL, Eng C (2001) PTEN coordinates G1 arrest by down-regulating cyclin D1 via its protein phosphatase activity and up-regulating p27 via its lipid phosphatase activity in a breast cancer model. *Hum Mol Genet* 10:599-604

9. 臨床試験の遂行に関する再検討と臨床試験計画書の改訂

主任研究者	伊東 久夫	千葉大学大学院医学研究院教授
分担研究者	池田 恢	国立がんセンター中央病院部長
	植木 實	大阪医科大学教授
	梅咲 直彦	和歌山県立医科大学教授
	蔵本 博行	北里大学大学院医療研究科教授
	竹内 正弘	北里大学薬学研究院教授
	野澤 志朗	慶應義塾大学医学部教授
	西村隆一郎	兵庫県立成人病センター部長
	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

研究要旨

本邦でも従来からリンパ節転移患者に対して、骨盤部術後照射が行われてきた。しかし、最近では術後放射線療法、化学療法、化学放射線併用療法の3つの治療法が並列に行われ、標準的治療法が存在しない状態となっている。本研究は骨盤部術後照射の有用性を検討する臨床試験であり、臨床試験計画書を作成して、各施設の倫理委員会に審査を依頼した。この過程で解決すべき課題が指摘され、また、実際の運用中不明瞭な点もあり、昨年度報告した計画書を改訂して、再度全ての施設で倫理委員会の再審査を依頼した。改定した箇所を添付資料として報告する。

A. 研究目的

本研究課題の主目的である、“子宮頸癌術後リンパ節転移に対する骨盤部術後照射の有用性を臨床的に明確にする”ことに関して、臨床試験計画書を作成し、各施設の倫理委員会に提出すると共に、臨床試験を開始した。しかし、各施設の倫理委員会から施設毎に適した臨床試験計画書に改めるよう指摘があった。その中には本年4月以後の個人情報保護法と関連し、全ての施設に共通して改訂すべき点があった。また、実際に、臨床試験計画書を運用した場合、不明瞭な点や運用の難しい点が見つかった。そのため、本臨床試験に参加する全ての施設で受け入れることが

出来るように、臨床試験計画書を改訂し、再度、各施設の倫理委員会に審査を依頼することとした。

B. 研究方法

- (1) 臨床試験の客観性と妥当性を保つため、臨床試験計画書の再検討を外部の委員に依頼する。
- (2) 臨床試験の客観性を保つために必要な組織の再編成を考慮する。
- (3) 本試験は非劣性試験となり、対象症例数について再検討を行う。
- (4) 各施設の倫理委員会より示された改訂事項の中、全ての施設に共通する項目に

ついて検討する。

- (5) 臨床試験計画書の誤解を生みやすい表現等を再度確認・訂正する。
- (6) 臨床試験計画書を実際に運用し、問題となる箇所を訂正する。

C D. 研究結果と考察

昨年度報告した臨床試験計画書から改訂した項目は、資料1、2にまとめて示した。主要な点は以下の如くであった。

- (1) 対象症例例数を170名とした。化学放射線同時併用群と化学療法単独群との再発率を、それぞれ10%と25%として、両者の差が15%を越えない範囲内で臨床所見を行う場合、各群に76名、総計152名が必要になる。約10%の脱落症例があるとして、170名の登録を目指すこととした。
- (2) 患者登録票等のすべての臨床情報に関する記載用紙を、個人情報保護法の施行に合わせて改訂した。
- (3) 薬剤の投与や治療の中断、再開に関する記載で、誤解の生じやすい箇所を訂正した。
- (4) ヘルシンキ宣言を最新版とした。
- (5) シスプラチン70mg/m²と骨盤部放射線照射50Gyの同時併用は、予備試験で安全性が確認できたが、薬剤の減量規準や中止規準は安全性の観点からそのままとした。

E. まとめ

本研究は骨盤部術後照射の有用性を検討する臨床試験であり、臨床試験計画書を作成して、各施設の倫理委員会に審査を依頼した。この過程で解決すべき課題が指摘され、また、実際の運用中不明瞭な点もあり、昨年度報告した計画書を改訂して、再度全ての施設で倫理委員会の再審査を依頼した。改定した箇所を添付資料として報告する。

資料1 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
実施計画書・APPENDIX 変更記録 第1版→第2版
(重要な変更点の概要)

(実施計画書)

1. (p□) 0.7. 目標症例数と研究期間
 - ・登録開始を2004年6月より2005年1月に変更
2. (p1) 1.2.2. 副次的評価項目
 - ・「手術日から起算した生存期間」を「登録日から起算した全生存期間」に訂正
3. (p7) 5.1. 適格規準
 - ・「2」の子宮頸癌根治手術の内容に傍大動脈リンパ節郭清の有無は問わないを追記
 - ・「7」の術前化学療法の内容に子宮頸癌に対する術前化学療法についても許容するを追記
4. (p9) 7.1.1. 化学療法
 - ・CDDPの投与量を1mg/body単位で切り捨てから四捨五入に変更
5. (p10) 7.2.1. プロトコール治療完了の定義
 - ・化学放射線同時併用群のプロトコール治療完了の定義を補足
6. (p11) 7.3.1. 化学療法の基準投与量の減量
 - ・starting doseの減量規準の定義を補足
7. (p11) 7.3.2. 治療変更規準
 - ・プロトコール治療中止の定義を補足
8. (p18) 9.4. スタディーカレンダー
 - ・9.1.~9.3.の評価項目・臨床検査・評価スケジュールの変更に合わせてカレンダーの内容を変更
9. (p22) 13. 統計的事項
 - ・中間解析は1回行うことの明記。および症例数設定の根拠を追記
10. (p27~29) 研究組織
 - ・「モニタリング委員会」「監査委員会」「症例登録センター」の追記

(APPENDIX)

11. (資料1~11) 同意説明文書、登録票、CRF
 - ・患者名、生年月日、患者住所・本籍、カルテ番号の削除
 - ・内容および様式の変更
12. (資料12) アンケート調査用紙
 - ・氏名、生年月日、手術日、放射線治療の有無の項目の削除
 - ・治療施設名、識別コード、(イニシャル)、年齢の項目の追記
13. (資料20) ヘルシンキ宣言
 - ・2002年10月、米国、WMAワシントン総会で第29項目明確化のための注釈を追記

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
実施計画書 変更記録 第1版→第2版

変更箇所	第1版	第2版	変更内容・理由
表紙		2004年11月22日 試験実施計画書第2版作成 (V-2)	追記
各ページのフッター		子宮頸癌スタディ (V-2)	追記
プロトコル全体に共通	手術日	登録日	訂正
	データセンター	北里データセンター	訂正
	施設コーディネーター	規準・基準の表記方法の統一	訂正
	合併症	有害事象	削除
	研究グループ代表者	研究代表者	訂正
	データセンター	北里データセンター	訂正
	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法 適正化の研究に関する研究班 〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号 TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6399 代表 (データセンター長): 三浦 悦子	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 データセンター部門 〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号 TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407 代表 (所長): 竹内 正弘	訂正
(p□~□) 0.概要	0.1.臨床試験課題、0.2.目的、0.3.対象患者、0.4.治療、0.5.目標症例数と研究期間、0.6.問い合わせ先	0.1.臨床試験概要とシエーマ 0.2.目的、0.3.評価項目、0.4.対象、 0.5.患者選抜規準、0.6.治療、0.7.目標症例数と研究期間、0.8.問い合わせ先、「放射線治療変更規準」「化学療法2.3.回目治療変更規準」	項目の追記、項目文言の訂正、項目列挙の順序の変更
(p□) 0.2.目的	本試験は子宮頸癌根治手術後・・・各治療法の有用性を明確にする。主たる評価項目は、再発率(局所と遠隔)とする。	本試験は子宮頸癌根治手術後・・・各治療方の有用性を明確にする。	削除

(p0) 0.6.治療			0.6.治療 治療方法の図の変更	修正
(p0) 0.7.目標症例数と研究期間	170例(1群85例) 登録期間:2004年6月より登録3年。追跡期間:登録終了後5年。	170例(1群85例) 登録期間:2005年1月より3年間。追跡期間:最終症例登録終了後より5年間。		訂正
(p0) 0.8.問い合わせ先	適格基準、治療変更基準等、臨床的判断を要するもの・・・効果安全性評価委員会事務局(17.8.)データセンターが窓口)	適格基準、治療変更基準等、医学的判断を要するもの:研究事務局(研究事務局の連絡先)の追記その他の項目(登録手順、CRF記入、有害事象報告等に関する問い合わせ):北里データセンター(北里データセンターの連絡先)の追記		削除、追記
(p0~0)			放射線療法・化学療法治療変更規程の図を追記	
目次			目次の頁番号、文言、APPENDIXの資料番号・文言の修正	追記・訂正
(p1) 1.2.2.副次的評価項目	1)手術日から起算した生存期間と原疾患生存期間を用いてKaplan-Meier法で推定された生存率と原疾患生存率。 2)正常組織の早期反応	1)登録日から起算した全生存期間と原疾患生存期間を用いてKaplan-Meier法で推定された全生存率と原疾患生存率。 正常組織の早期有害事象		訂正
(p4) 2.4.2.患者集積見込み	子宮頸癌□□□期の新鮮患者は、全国で約3000例/年である。	子宮頸癌□□□期の新規患者は、全国で約3000例/年である。		訂正
(p4) 2.4.試験デザイン 臨床的仮説と症例数設定 根拠	2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠 過去の・・・有意差を検出できる患者数は152例となる。本試験は子宮頸癌術後リンパ節転移例のみを対象に、補助療法の有用性を検討するが、本試験と療法と化学療法との有用性を検討するが、本試験と同様な臨床研究はない。 術前化学療法・・・可能性が高いため、施設での割付で代用する。	臨床的仮説と症例数設定根拠 過去の・・・有意差を検出できる患者数は152例となる。(以下削除)		訂正、削除
(p5) 2.4.4.割付調整因子の設定根拠	術前化学療法・・・可能性が高いため、施設での割付で代用する。	術前化学療法・・・可能性が高いため、施設を割付因子に含むことにより代用する。		訂正
(p5) 2.5.2 予想される危険と不利益	前述の如く、骨盤部術後照射により生存率が改善するか否かが不明である。本試験は放射線治療を行わなくても、生存率は低下しないことを検証することが最終的な目的である。したがって、放射	前述の如く、骨盤部術後照射により生存率が改善するか否かが不明である。(削除)放射線治療が生存率の改善に役立っている・・・		削除

<p>(p5) 2.5.2 予想される危険と不利益</p>	<p>線治療が生存率の改善に役立っている 予想以上の再発が生じた場合には、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って、慎重に検討・審査され、・・・</p>	<p>予想以上の再発が生じた場合には、慎重に検討・審査され、・・・</p>	<p>削除</p>
<p>(p5) 2.6.本試験の意義</p>	<p>本試験は効果が明確でない補助療法を排除することが目的のため、化学放射線同時併用療法群に比べて、化学療法単独群の再発率・生存率が向上する可能性は極めて少ない。むしろ、化学療法単独群は化学放射線同時併用群より局所再発が多少増加すると推測される。しかし、救済療法により局所制御が再度得られ、長期の腫瘍制御率と生存率は、両群で同様になることが推測される。したがって、累積生存率や原疾患生存率は最終的に両群で違わないことを検証する。その結果、子宮頸癌根治手術後に不必要な術後照射を行わず、患者のQOLを低下させる遅発性有害事象を予防することに重要な意義がある。</p>	<p>本試験は術後放射線療法の効果を検討することが目的である。化学放射線同時併用療法群に比べて、化学療法単独群の再発率、生存率が向上するか否かは不明である。先行研究によると、化学療法単独群は化学放射線同時併用群より局所再発が多少増加する可能性も否定できない。しかし、救済療法によって局所制御が再度得られ、長期の腫瘍制御率と生存率は両群で同様になることが推測される。一方、化学放射線同時併用療法群は、遅発性有害事象が高頻度に発現し、一度出現するとその症状の改善が難しいという不利益を被る。 したがって、「□化学療法単独群の(局所)再発率が臨床的に許容される増加であること」および「□術後放射線療法による遅延有害事象の発現率が著しく増加すること」を検証することにより、患者のQOLを著しく低下をさせる可能性のある術後放射線療法を今後も標準療法として実施していくべきか否かを明らかにするため、本臨床試験は意義のあるものと考えられる。</p>	<p>削除、追記</p>
<p>(p5) 3. 薬剤情報 適応 (p5) 3. 薬剤情報 重篤な薬物有害反応</p>	<p>急性腎不全、汎血球減少症、ショック・アナフィラキシー様症状、聴力低下・難聴・耳鳴、鬱血乳頭・球後視神経炎、脳梗塞、血拴性微小血管症、心筋梗塞・鬱血性心不全、(いずれも頻度不明)</p>	<p>睾丸腫瘍胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)を追記 *耳鳴-(1.7%) *聴力低下・難聴-(1.4%) *急性腎不全、汎血球減少症、ショック・アナフィラキシー様症状、鬱血乳頭・球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、心筋梗塞・狭心症・鬱血性心不全・不整脈、溶血性</p>	<p>追記 「血拴性微小血管症」の削除 発症頻度の記載があったため、それぞれの発症頻度を追記</p>

		<p>尿毒症候群、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症 - (0.1%未満)</p> <p>肝機能障害 - (頻度不明)</p>	<p>「皮質盲、不整脈、溶血性尿毒症候群、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症、肝炎、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症」の追記</p> <p>追記</p>
(p5) 3. 薬剤情報 主な相互作用		併用注意に「レタロ」を追記	
(p6) 5.1.適格条件	<p>2.子宮頸癌根治手術が行われ、根治的に切除された(明らかな残存病巣はない)</p> <p>4. GOT, GPT : □ULN × 2,</p> <p>5.骨盤部の手術・放射線療法は今回が初回である(虫垂炎手術を除く)。</p> <p>6. PS は 0~2 である。</p> <p>7. 年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。</p> <p>8. 子宮頸癌以外の悪性腫瘍に対して、最近 3 ヶ月間に化学療法を受けていない(子宮頸癌に対する化学療法の既往は問わない)</p> <p>9. 文書による同意が得られている。</p>	<p>2.子宮頸癌根治手術が行われ、根治的に切除された(傍大動脈リンパ節郭清の有無は問わない。明らかな残存病巣はない)</p> <p>4. GOT, GPT : □100IU/L</p> <p>5. PS は 0~2 である。</p> <p>6. 年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。</p> <p>7. 子宮頸癌以外の悪性腫瘍に対して、最近 3 ヶ月間に化学療法を受けていない(子宮頸癌に対する化学療法の既往は問わない。子宮頸癌に対する術前化学療法についても許容する。)</p> <p>8. 文書による同意が得られている。</p>	<p>2. 郭清の有無は問わないため、追記</p> <p>GOT, GPT : □ULN × 2→</p> <p>GOT, GPT : □100IU/Lへ変更</p> <p>骨盤部の手術・放射線療法は今回が初回である(虫垂炎手術を除く)。</p> <p>は除外規準1の「骨盤部の手術の既往がある」と同じであるため削除。</p> <p>7に子宮頸癌に対する術前化学療法についても許容することを追記</p>

(p6) 5.1.適格条件 設定根拠	<p>5.腹部手術の既往は消化管の有害事象発生頻度を増加させるため除外する。</p> <p>6,7 臨床試験の一般的な条件を採用。</p> <p>8.本試験では術前化学療法を施行した患者も臨床試験の対象とする。</p>	<p>5.6. 臨床試験の一般的な条件を採用。</p> <p>7. 本試験では子宮頸癌に対する術前化学療法を施行した患者も臨床試験の対象とする。</p>	削除
(p7) 5.2.除外条件	<p>3. 摘出標本の病理学的検査で切除断端が陽性である。</p>	<p>3. 摘出標本の病理学的検査で切除断端が陽性、あるいは傍大動脈リンパ節の転移が陽性である。</p>	追記
(P7) 6.1.登録手順	<p>登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX 送信する。</p>	<p>登録適格性確認票（資料2）に必要事項をすべて記入の上、症例登録センターに登録適格性確認票をFAX 送信する。</p>	訂正
(P7) 6.1.登録手順	<p>患者登録の連絡先と受付時間 社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 三浦 悦子 〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号 TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6399 平日9～17時（祝祭日、土曜・日曜は受け付けない）</p>	<p>〔症例登録センターの連絡先と受付時間〕 社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーターディング部門 〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号 FAX: 0120-579-183 (03-5791-6407) TEL: 03-5791-6400 受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～17:00 (ただし祝祭日、土曜・日曜、11/5および年末年始は除く) (これらの休業日にFAX 受領は行いが、登録は翌業務日となる場合がある)</p>	削除、追記
(p8) 6.1.1 登録に際しての注意事項	<ul style="list-style-type: none"> ・プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。 ・電話登録の場合、2日以内に登録適格性確認票をデータセンターにFAX 送信する。 ・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られない。 ・データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知 	<ul style="list-style-type: none"> ・プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。 ・登録適格性確認票（資料2）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られない。 ・症例登録センターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される ・登録されると「登録結果のお知らせ（資料3）」が症例登録センターからFAX にて担当医に送付さ 	削除、訂正

	<p>の送付をもって登録とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録されると「登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）は行わない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。 	<p>れるので保管すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。 	
(p8) 6.2.無作為割付と割付調整因子	<p>登録にあたって治療群はデータセンターで無作為に割りつけられる。</p> <p>体表面積から計算されたCDDP投与量は、1 mg/body (2ml) 単位で切り捨てて決定する。</p>	<p>無作為割付は、北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門において実施する。</p> <p>体表面積から計算された CDDP 投与量は、1 mg/body 単位で四捨五入して決定する。</p>	<p>削除、追記</p>
(p9) 7.1.1.化学療法	<p>1回2 Gy、1日1回、週5日、計25回、総線量50 Gy、総治療期間40日、許容総治療期間50日間とする。</p> <p>□化学放射線同時併用群は40日以内に50 Gyの化学放射線併用治療が終了し、その後に行われる1コースの化学療法が終了。</p> <p>化学療法単独群は、3コースの化学療法が終了。</p> <p>下記の場合も完了に含める。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 化学放射線療法が遷延したが、50日以内に終了した場合。 2) レベル1に変更した化学療法を含めて、化学療法が3回終了した場合。 3) 総線量50 Gyを完遂できなかったが、50日以内に44 Gy以上を照射した場合。 	<p>1回2 Gy、1日1回、週5日、計25回、総線量50 Gy、総治療期間5週間、許容総治療期間50日以内とする。</p> <p>□化学放射線同時併用群は50日以内に50 Gyの放射線治療が終了し、かつCDDPの3コースの化学療法が終了。</p> <p>化学療法単独群は、3コースの化学療法が終了。</p> <p>下記の場合も完了に含める。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 化学放射線同時併用群において放射線療法が遷延したが、50日以内に終了した場合。 2) 化学放射線同時併用群において総線量50 Gy放射線治療を完遂できなかったが、50日以内に44 Gy以上を照射した場合。 3) 両群ともにレベル1に減量した化学療法を含めて、化学療法が3回終了した場合。 	<p>訂正</p>
(p10) 7.2.1.プロトコール治療完了の定義	<p>□有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Grade 4の非血液毒性が認められ、放射線治療を2週間休止しても回復しない場合（非血液毒性：NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象） 	<p>□有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治療変更規準(7.3)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合 2) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医 	<p>訂正、追記</p>
(p10) 7.2.2.プロトコール治療中止の規準	<p>□有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Grade 4の非血液毒性が認められ、放射線治療を2週間休止しても回復しない場合（非血液毒性：NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象） 	<p>1) Grade 4の非血液毒性が認められ、放射線治療を2週間休止しても回復しない場合（非血液毒性：</p>	<p>訂正、追記</p>

<p>NCI-CTC「血液/骨髄」 区分以外の有害事象)は 2) 治療変更規程(7.3.) でのプロトコール治療 中止の規定に該当した 場合に含まれるため削 除</p>	<p>が中止を必要と判断した場合</p>	<p>2) 治療変更規程(7.3.)でのプロトコール治療中止 の規定に該当した場合 3) 治療変更規程以外で、有害事象により、担当医 が中止を必要と判断した場合</p>	<p>(P10) 7.2.2. プロトコール 治療中止の規程</p>
<p>追記</p>	<p><input type="checkbox"/> プロトコール治療中の死亡 ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する 以前の死亡 <input type="checkbox"/> 病勢の明らかな進行が認められた場合 <input type="checkbox"/> その他、登録後治療開始前の増悪・・・</p>	<p><input type="checkbox"/> プロトコール治療中の死亡 ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断す る以前の死亡 <input type="checkbox"/> その他、登録後治療開始前の増悪・・・</p>	<p>(P11) 7.3.1. 化学療法 の基準投与量の減量</p>
<p>削除、追記 「7.3.3. 化学療法の規 準投与量減量」の内容を 「7.3.1. 化学療法の基準 投与量減量」に変更</p>	<p>7.3.1. 化学療法の基準投与量減量 子宮頸癌に対して放射線と併用するシスプラチン の投与量は70mg/m²に設定した。しかし、本臨床試 験開始以後、全登録症例の最初の6例中3例以上が毒 性のため予定の治療を完遂出来ない場合は、その後 の登録患者からシスプラチンのstarting doseを減 量する (starting doseの減量が必要となった場合 は、研究事務局より各施設へ連絡を行い、それ以降 に登録する症例から減量を行うこととする)。 更に、starting doseの減量を行った症例において も最初の6例中3例以上が毒性のため予定治療を完 遂できない場合は、更にその後の登録患者からシス プラチンのstarting doseを減量する。 Starting doseの減量は以下の基準による。</p>	<p>7.3.3. 化学療法の規程投与量減量 本臨床試験開始以後、6例中3例以上が毒性のため、 予定の治療 (化学放射線療法では放射線療法、化 学治療単独ではシスプラチン投与) を完遂出来な い場合は、その後の登録患者からシスプラチン投 与量を以下の規程で減量する。</p>	<p>(P11) 7.3.2. 治療変更 基準</p>
<p>削除、追記</p>	<p>7.3.2. 治療変更規程</p>	<p>7.3.1. 治療変更基準</p>	<p>(P11) 7.3.2. 治療変更</p>

<p>規準</p>	<p>下記の表の、「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当した場合、プロトコール治療を全て休止する。放射線休止後14日以内に「放射線治療再開規準」を全て満たした場合は放射線治療を再開する。14日間以上中断しても下記毒性が回復しない場合は、放射線治療を中止する。</p> <p>2-3回目のCDDP投与日または前日に下記の「化学療法延期規準」のいずれかに該当する場合は、CDDPの投与を1週間単位で延期する。延期後14日以内に「化学療法延期後の開始規準」を全て満たす場合はCDDPを投与する。延期後14日以内に化学療法を開始できない場合は、化学療法は行わずに放射線治療が終了した時点でプロトコール治療を完了する。</p> <p>2-3回目のCDDP用量は「7.3.2.の2-3回目の投与量設定基準」に従う。「減量規準」と・・・</p>	<p>放射線治療において、次頁の表の「放射線治療延期規準」のいずれかに該当した場合、放射線治療を延期する。放射線延期後14日以内に「放射線治療再開規準」を全て満たした場合は放射線治療を再開する。14日間以上中断しても毒性が回復しない場合は、プロトコール治療を中止する。</p> <p>化学療法治療において、2-3回目のCDDP投与5日前から投与当日（ただし投与前）の間に実施された最新の検査値が下記の「化学療法延期規準」のいずれかに該当する場合は、CDDPの投与を延期する。延期後14日以内に「化学療法延期後の再開規準」を全て満たす場合はCDDPを投与する。</p> <p>化学放射線併用療法群において延期後14日以内に化学療法を開始できない場合は、化学療法は行わずにプロトコールに規定された放射線治療のみを可能な限り続行する。</p> <p>化学療法単独群において延期後14日以内に化学療法を開始できない場合は、プロトコール治療を中止する。</p> <p>2-3回目のCDDP用量は「7.3.3.の化学療法2、3回目の投与量設定規準(減量規準)」に従う。「減量規準」と・・・</p>	<p>「7.3.1. 治療変更基準」の内容を 「7.3.2. 治療変更規準」に変更</p>
<p>(p13)7.4.3.許容されない併用療法・支持療法</p>	<p>プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。ただし、再発転移が確認された場合は、この限りではない。</p>	<p>プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。ただし、再発転移が確認されプロトコール治療を中止した場合は、この限りではない。</p>	<p>追記</p>
<p>(p13) 7.5.後治療</p>	<p>プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。</p>	<p>プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。ただし、有害事象に対する支持療法は必要に応じて行ってよい。</p>	<p>追記</p>
<p>(p14)8.2.1.化学療法により予期される薬物有害事象 1. 重大な副作用</p>	<p>(1)急性腎不全(0.1%未満)、(2)汎血球減少(0.1%未満)、(3)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、(4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)、(5)うっ血乳頭(0.1%未満)、球後視神経炎(0.1%未満)、</p>	<p>(1)急性腎不全(0.1%未満)、(2)汎血球減少(0.1%未満)、(3)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、(4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)、(5)うっ血乳頭(0.1%未満)、球後視神経炎(0.1%未満)、皮</p>	<p>「血栓性微小血管症」を削除。 「溶血性尿毒症症候群、狭心症、不整脈、抗利尿尿</p>