

らの細菌の攻撃に対応できなくなります。このため、感染により 38℃を越える熱がでることがありますが、抗生物質によって対処できます。感染を予防するため、「手洗い」や「うがい」、「人ごみに出るときはマスクをつける」など、いつもより少し気をつけてください。白血球が低い状態が続くときは、白血球（好中球）を増やす薬を使うこともあります。

関節痛・筋肉痛：4割ぐらいの患者さんで、点滴直後から1週間の間にでます。ふつうの痛み止めで和らぐことが多く、痛み止めを予防的に飲んでいただくこともあります。

点滴直後の症状：今回使用する薬は水に溶けにくい性質のため、水に溶けやすくするための薬としてアルコールを使っています。このため、点滴がはじまった直後に、~~一~~ときどきしたり顔が赤くなるなど、お酒を飲んだときのような症状がでることがありますが、しばらくするとおさまります。

●たまに出る副作用

アレルギー反応（ショック反応）：2つの治療法とも、パクリタキセルの点滴前に、予防の薬を点滴したり内服していただき、ほとんど防ぐことができます。それでも1000人の患者さん中2～3人に、点滴開始後に、熱や^{じんましん}蕁麻疹が出たりします。症状が重い場合は、息苦しくなったり、急に血圧が下がることもあります。多くは1,2回目の治療のときにでますので、十分注意をしながら点滴を行います。

血小板減少：抗がん剤を点滴した7～14日後に、血液中の血小板の数が少なくなります。血小板は出血を止める役割を持っているため、減りすぎると歯ぐきから出血したり、少しぶついたりするだけで内出血したりします。そのような時は血小板の輸血をすることもあります。

貧血：治療が進むにつれ、血液中の赤血球が少なくなります。赤血球の減少する程度が大きいと、少し歩いただけでも息切れしたり、ふらついたりすることが多くなります。そのような時は、赤血球を輸血することがあります。

2) パクリタキセル＋シスプラチン（TP）療法でみられる副作用

TP療法では腎臓に対する影響（腎毒性）が出ることがあります。

1000 人の患者さん中、1 人にみられます。尿が出にくくなったり、症状が重い場合は人工透析が必要になったりします。前に述べたように、尿をたくさん出して腎臓に薬がたまらないようにすると防げるので、点滴の時間が長くなります。

3) パクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法の副作用

TC 療法では、TP 療法にみられる腎毒性はほとんどなく、吐き気・嘔吐、しびれの程度も TP 療法に比べ低くなります。ただし、TP 療法に比べ、白血球減少の程度が少し高いのと、貧血や血小板減少の頻度が高くなります。しかし、いずれも日常生活に支障をきたすほど重いものではありません。

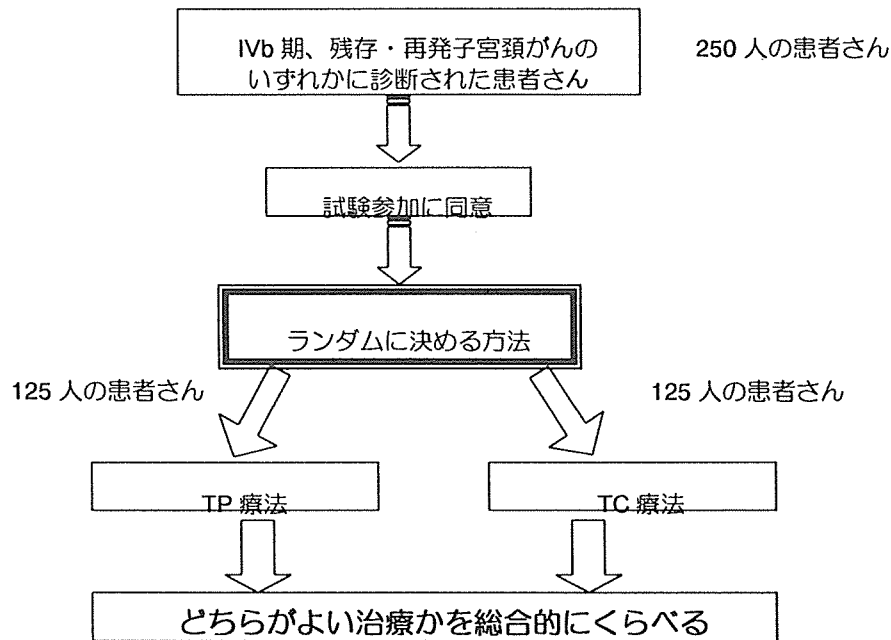
6. それぞれの治療の特徴のまとめ

2 つの治療法の内容と特徴を以下の表にまとめました。

	パクリタキセル+シスプラチン (TP) 療法	パクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法
使う薬	パクリタキセル (T) シスプラチン (P)	パクリタキセル (T) カルボプラチン (C)
点滴の方法	1 日目(T)+2 日目(P)、点滴の量 が多いため入院 3 日以上、3 週に 1 度 (全 6 回)	1 日 (約 5 時間)、外来でも可能 3 週に 1 度 (全 6 回)
効果	TC 療法が TP 療法に劣らないかまだ不明	
副作用	悪心・嘔吐、神経毒性、 腎毒性がみられることがある	全体的に少ない 白血球減少、貧血がやや強い

7. この臨床試験の内容

1) 試験の流れ



あなたが試験への参加を同意されると、TP 療法か TC 療法のどちらかを受けていただきますが、どちらになるかは「ランダム」に決まります。つまり、あなた自身や担当医師の意思で決めるのではなく、検査結果などをもとに事務局のコンピューターを使って、五分五分の確率で決めます(前頁の図)。

あなたや担当医師の意思で治療法を選ぶと、その意思が影響して比べたい治療法の患者さん集団の特徴にかたよりが生じてしまい、科学的に公正な比較ができないからです。この方法は、どちらがよいかわかっていない治療法を比べるためにはもっともよい方法と考えられ、世界中の臨床試験で採用されています。

2) 検査の内容と期間

この試験中に受ける検査の内容や回数は、通常の「抗がん剤」治療と比べ、特別な違いはありません。血液検査、レントゲンなどを定期的に受けていただきます。治療している期間では、安全に行えているかを調べるため 3 週に 1 回以上は血液検査を行います。また、治療の効果を評価するために、3 コース目と 6 コース目が終わった時に、胸部レントゲン・腹部 CT・腫瘍マーカーなどの検査を行います。治療が終了して

から 1 年半以内は、1 カ月に 1 回以上は外来を受診していただきます。

3) 試験の中止

治療中に病気の進行が確認された場合や、副作用が強すぎる場合は、この試験の治療は中止します。臨床試験の内容に変更が生じた場合も、すみやかにお知らせし、試験に引き続きご参加いただくかどうかについて、再度意思を確認させていただきます。また、この試験での治療の安全性に問題があることがわかった場合、試験全体が中止になることもあります。試験治療が中止になった後どのような治療を受けていただくかは、担当医師とよく相談した上で決めていきます。なお、この試験での治療が中止になった後も、あらかじめ決められた期間までは定期的に検査を受けていただきます。

8. 試験参加に伴って期待される利益と予想される不利益

私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、どちらの治療法を受けたとしても、これまで行われてきた標準治療と同じかそれ以上の治療が受けられると考えているため、あなたが不利益を受けることはないと考えています。

また、この試験に参加することによる経済的な利益はありません。

9. この臨床試験への参加について

この試験へ参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。担当医師の説明をお聞きになり、この文書をお読みになった上で、ご検討をお願いします。すぐに決める必要はなく、数日かかってもかまいません。この臨床試験に参加していただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身で署名をお願いします。なお、同意書はこの臨床試験を十分にご理解いただき参加に同意なされたことの確認となります。この臨床試験への参加をことわったとしても、診療を受けられなくなるなど、あなたの不利になることは決してありません。その場合も、担当医師があなたのご要望をお伺いしながら最善と思われる治療を行います。

参加に同意をいただき治療を始めた後でも、治療がつかったり何らかの理由で治療を続けたくなくなったりした場合は、途中で治療をやめることができます。また、この臨床試験そのものへの参加も、いつでも自由に取りやめることができますし、参加を取りやめたとしても何ら不利益をこうむることはありません。

10. この試験に参加しなかったときの治療法

あなたの病気に対して、この試験以外の治療法として考えられるものは二通りあります。ひとつ目は、TP 療法などのシスプラチンを用いた化学療法を受けられるか、もしくはそれ以外の治療を受けていただくこととなります。シスプラチンや他の抗がん剤を併用する、開発中の治療法になることもあります。TP 療法のように、副作用や効果について十分に検討されていない治療にはなりますが、TC 療法と同じく TP 療法に続いて期待されるような治療が候補となります。ふたつ目は、緩和療法という治療法です。主に痛みや症状を緩和しがんそのものの治療は行わないため、癌自体が縮むことはありませんが、副作用もほとんどないため体力を無駄に使わずにすむという利点があります。

これらの治療法に関しての詳しい情報は、担当医師にご質問ください。

11. この試験は^{ジェイコグ}JCOGの臨床試験です

この試験は、JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）（<http://www.jcog.jp/>）というがん研究組織により運営されています。JCOG は、厚生労働省の研究費に基づいて運営されている非営利任意団体で、患者さんに最善のがん治療を提供するとともに、さらに優れた治療法や診断法を開発することを目的とした組織です。

この試験は JCOG 中の「婦人科腫瘍グループ」が主体となり、全国から選抜された 30 施設の婦人科で行います。厚生労働科学研究費補助金「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療法における標準的治療法の確立に関する研究」と厚生労働省がん助成金の「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」により実施されます。

今回あなたの協力をお願いする臨床試験は、これまで厚生労働省が日本国内で使用することを承認した薬剤を用い、医師が主体となって行うものです。製薬会社が行う、厚生労働省への新薬の承認申請を目的とした「治験」と呼ばれる臨床試験ではありません。

今回の試験では、あなたのような未治療 IVb 期および残存・再発子宮頸がんの患者さん 250 人に、ご協力いただく予定です。試験の予定期間は、西暦 2005 年[数字を記入] 月から 3 年半です。私たちは将来の子宮頸がんの患者さんのために、より有効でしかも副作用や負担の少ない治療法を確立するための情報がこの試験から得られると期待しています。

12. この試験の倫理審査について

この試験は、JCOG 臨床試験審査委員会と当病院での倫理審査委員会によって、試験計画の妥当性が評価されています。つまり、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが認められています。また、試験の実施中は JCOG のデータセンターと効果・安全性評価委員会が患者さんの安全が確保されているかどうかを監視することになっています。

13. 費用について

この試験で使用する薬のうち、シスプラチンとカルボプラチンは子宮頸がんの保険適応になっています。医療費の支払いは、通常の治療と変わりません。臨床試験だから特別に安くなる、とか、高くなる、ということはありません。あなたが加入している健康保険で定められている自己負担分をお払いいただき、残りを保険からの給付金で支払う形です。

しかし、パクリタキセルだけが保険適応外であるため、保険診療上の「査定」を受け、保険からの給付金が病院へ支給されないことがあります。この場合、病院は保険より支払われる予定の 7 割を負担することになりますが、あなたから支払われている 3 割の自己負担分についても制度上、病院に返還を求めることができます。

だいたいの治療費は、1 コース（原則 3 週間）あたり 2 つの治療法とも約 25～30 万円ほどで、保険による自己負担分は 10 万円弱です。入院期間が長くなれば高めになります。実際には、高額医療制度（こうがくいりようせいど1 カ月の医療費が一定の額を超えると、超えた分が払い戻される制度）が適用されますので、どちらの治療法となっても月々の負担は約 7 万円になり、差はないと考えられます。2 つの治療法の違いで、治療費の自己負担額に差が発生する可能性もありますが、これは極めて稀な場合と考えられます。

なお、この臨床試験は「治験」ではないため、この試験に参加することによる、経済的な利益はありません。

14. 補償について

この試験での治療により、予測できなかった重い副作用や健康被害が生じる可能性もゼロではありません。しかし、これは試験以外の「抗がん剤」治療でも起こりうること

であり、通常の診療と同様に適切な対処を行いますが、患者さんには治療費分の自己負担が伴います。お見舞い金や各種手当など、この臨床試験に特別な経済面での「補償」があるわけではありません。

15. プライバシーの保護について

あなたのカルテや病院記録など、個人情報保護には十分配慮します。この試験で得られたあなたに関する記録は、当病院の他に JCOG のデータセンターに保管されますが、その際はあなたのお名前ではなくイニシャル、カルテ番号、生年月日が使われます。特にカルテ番号は、たとえ担当医師が変わってしまっても質の高いデータを集めることができるように、データセンターと病院との間のやりとりに用いられますが、それ以外に知られることはありません。これらのデータは、外部にもれないように最大の努力をしています。

この臨床試験では、JCOG 委員会がこの試験の参加施設に対して監査を行います。これは、試験が適切で安全におこなわれ、参加する患者さんの人権が守られているかどうかや、検査や診断の結果が正しく報告されているかどうかを確かめるための調査です。JCOG 委員会の指名する担当者が病院を訪れ、あなたのカルテや検査記録を見ます。担当者には情報の守秘義務が課せられているので、直接閲覧の時にあなたの情報が外部にもれることはありません。

最終的な試験の結果は学術雑誌や学会で公表される予定です。この際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。ご希望があれば、あなたにも試験の結果を担当医師よりお知らせいたします。

16. データの二次利用について

この試験のために集めたデータをこの試験の目的とは別の研究に利用することがあります。現時点では計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。例えば、この試験と同じ IVb 期、残存・再発子宮頸がんの患者さんを対象とする別の試験や、この試験と同じ薬剤や似た治療法の試験のデータと、この試験のデータとを併せて解析することによって、より詳しい治療効果や副作用の検討を行うときです。こうした二次利用は、JCOG の臨床試験審査委員会の承認を得たときだけ、行えることになっています。

その際、この試験のために集めたデータでは必要な情報が足りない場合に、担当医師を通じて追加の調査を行わせていただくことがあります。

なお、こうした「二次利用」には、あなたの臨床検体（検査の際に余った血液など）の利用は含まれておりませんので、あなたの承諾なしにあなたの臨床検体が勝手に使われることはありません。

17. この試験に参加している間のお願い

1) 定期的に来院してください

担当医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話でご連絡をおねがいします。

2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

他に服用されている薬がある場合は、必ず担当医師へお伝えください。同時に服用することによって危険な副作用がでる場合があります。

3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医師に詳しくお話しください。適切に対応いたします。

4) 連絡先変更

引っ越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

5) 転院した場合

今の病院での治療中に、JCOG に参加している病院以外に転院する場合は、この臨床試験にそのまま参加し続けることができません。治療自体に関して、転院先の病院でもこの試験と同じ治療が続けられるかどうかは、担当医師にご相談ください。治療終了後の転院であれば、引き続きこの臨床試験にご参加いただけます。なお、転院後もご自宅にご連絡させていただく場合があります。

18. 質問してください

この臨床試験における薬や検査のことでわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師や CRC におたずねください。担当医師や CRC にききにくいことや、この試験の責任者に直接おたずねになりたいことがある場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせ

してください。なお、あなたからのご要望があれば、あなたとあなたのご家族がお読みになるという目的に限り、この試験の計画書をご覧いただくことができます。試験の計画書は一般公開されていないため、担当医師にご依頼ください。

19. 担当医師の連絡先、研究代表者、事務局

担当医師:

施設研究責任医師:

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究事務局（連絡窓口）

きたがわ りょう
喜多川 亮

久留米大学医学部 産婦人科学講座

〒830-0011 久留米市旭町 67

Tel: 0942-31-7573 Fax: 0942-35-0238

Email: ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

研究代表者（試験の責任者）

かむら としはる
嘉村 敏治

久留米大学医学部 産婦人科学講座

〒830-0011 久留米市旭町 67

Tel: 0942-31-7573 Fax: 0942-35-0238

Email: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

同意書

医療機関名 _____ 病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名:「JCOG050X:IVb 期、残存・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin

併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験」

説明内容:

- 治療は臨床試験であること
- 試験参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 試験参加に同意した後でもいつでもこれを取りやめられること
- 病名、病状、予後
- 試験の背景、目的、意義、登録患者数
- 治療法が「ランダムに決める方法」で決まること
- 治療の内容
- 試験が中止になったとき
- 試験治療以外の治療法
- 試験参加により期待される利益
- 試験参加に伴って生じる不利益と副作用
- 費用について
- 補償について
- この試験は厚生労働省の研究費を受けた研究であること
- プライバシーは守られること
- 第三者による直接閲覧の可能性、データ二次利用の可能性
- 質問の自由、連絡窓口

上記の試験について、私が説明しました。

説明担当医署名: _____

説明年月日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

上記の臨床試験について、担当医師から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名: _____

同意年月日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 笠松高弘 国立がんセンター中央病院婦人科 医長

研究要旨

子宮頸部原発神経内分泌腫瘍（小細胞癌）は、局所拡大手術により病巣を完全に切除をしても骨盤外が多臓器に再発するため予後は極めて不良である。今後の治療法として局所は病巣に見合う縮小手術とし、術後に全身化学療法を行う方法が考えられるが、既存の抗癌剤では予後の向上は望めなかった。そこで肺原発小細胞癌に対する既存の化学療法である CDDP+CPT-11 の本疾患に対する有効性の検討を開始した。

A. 研究目的

平成 17 年度の嘉村班研究報告で、子宮頸部原発神経内分泌腫瘍（小細胞癌）は、局所拡大手術により病巣を完全に切除をしても骨盤外が多臓器（肺・肝）に再発するため予後は極めて不良であること、今後の治療法として局所は病巣に見合う縮小手術とし、術後に全身化学療法を行う方法が考えられるが、既存の抗癌剤では予後の向上は望めなかったことを報告した。

そこで、同様な組織型である肺原発小細胞癌に対する既存の化学療法である CDDP+CPT-11 の本疾患に対する有効性の検討を開始した。

B. 研究方法

2006 年 1 月から 12 月までに当院の婦人科および腫瘍内科で治療を行った子宮頸部原発神経内分泌腫瘍 6 例を後方視的に検討した。

C. 研究結果

臨床進行期は IB-1 期が 5 例、IV 期が 1 例であった。年齢は 29-52（平均 39）歳であった。IV 期を除く全例に広汎子宮全摘術がおこなわれ、すべて完全切除であ

った。進行期は pT1b-1N0 が 2 例、pT1b-1N1 が 1 例、pT2bN1 が 2 例であった。IV 期の 1 例は肺、肝の多発転移例で手術術式は単純子宮全摘術であった。

このうち pT1bN1 例、pT2bN1 例に術後補助化学療法として、IV 期例の転移病巣に対する治療として、CDDP+CPT-11 が投与された（CDDP60mg/m², CPT60mg/m², day1, 8, 15、6 コース）。

特に問題となる有害事象はみとめなかった。

現在のところ IV 期例を除く全例に再発を認めていない。IV 期例は転移病巣が 3 コースで不明瞭となり（PR）、6 コース終了後の効果判定を待っているところである。

D. 結論

観察期間が短いため結論は未確定である。

E. 考察

今後症例を集積して、さらに検討を継続して良いと考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 津田均、笠松高弘 他、悪性腺腫病理診断の現状と診断基準一致の試み. 日本臨床細胞学会誌. 2006年45巻147-153.

2. 学会発表

1. Kasamatsu, T. et al.: Radical hysterectomy for neuroendocrine tumor of uterine cervix. 11th Biennial International Gynecologic Cancer Society Meeting, in Santa Monica, October 14 - 18, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系に関する研究

分担研究者 喜多川亮 久留米大学医学部産科婦人科学教室 助手

研究要旨

子宮頸癌に対して、集学的治療体系の確立による治療成績向上が求められている中、標準的化学療法（TC療法）の確立は必須である。IVb期・再発子宮頸癌を対象に、多施設臨床第II相試験でも良好な安全性・忍容性が確認された Paclitaxel/Carboplatin 併用療法（TC療法）を、現在の標準療法である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法（TP療法）とランダム化比較する臨床第III相試験を開始した。06年3月から JCOG 婦人科腫瘍グループにおいて登録が始まり、07年2月の段階で62例が集積している。今後も順調な進捗をはかり、本邦から世界的にも有用な子宮頸癌治療のエビデンスを輩出することが期待される。

A. 研究目的

本研究班は、進行子宮頸癌に対する化学療法を含む標準的な集学的治療体系を開発し、進行子宮頸癌患者の予後向上に寄与することを最終目的としている。そこで、従来より化学療法の key drug とされてきた Cisplatin (P) より毒性が軽微で患者の負担も軽い Carboplatin (C) に着目し、Paclitaxel (T) との併用による TC 療法の多施設臨床第II相試験を行い、高い奏効率および安全性・忍容性を確認した。この結果をもとに、global standard である TP 療法とのランダム化比較試験を臨床進行期 IVb 期・再発子宮頸癌を対象に JCOG 婦人科腫瘍グループにて行い、子宮頸癌に対する標準的化学療法を確立することとした。以下に、ランダム化比較試験の研究手法、ならびに進捗状況を示す。

B. 研究方法

1. 研究形式

多施設共同の臨床第III相ランダム化比較

試験。主要評価指標を全生存期間とし、副次的評価指標を無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、有害事象発現割合、予定治療期間中の非入院日数割合、とする。

2. 対象症例

組織学的に証明されている子宮頸癌のうち根治的手術/放射線治療の適応外となる IVb 期/再発患者で20歳以上75歳以下、PS 0-2、臓器機能が保たれ、十分な説明後に患者本人の自由意志による文書での同意が得られた患者である。

3. 症例登録とランダム割り付け

JCOG データセンターでの中央登録方式。適格性の確認後にデータセンターへ症例登録、治療群の割り付けを受ける。割り付け調整因子は PS、組織型、放射線照射既往のない病巣の有無、である。

4. 治療内容

割り付けに従い、TP あるいは TC 療法を

明らかな増悪/許容範囲外の有害事象を認めない限りそれぞれ3週毎に最大6コースまで継続する。標準治療群であるTP療法は、海外で行われている投与量・投与スケジュールと同じく、パクリタキセル 135 mg/m²、24時間持続静注、Day1+シスプラチン 50 mg/m²、Day2、とした。これに対し、試験治療群であるTC療法は、先行して行い有効性・安全性を確認した国内の多施設臨床第II相試験と同様に、パクリタキセル 175 mg/m²、3時間点滴静注、Day1+カルボプラチン AUC5、Day1、とした。

5. 解析方法

中間解析は1回(予定症例数の半数の登録時以降)、最終解析は症例集積終了の1年後、安全性モニタリングは年に2回、いずれもJCOGデータセンターで実施する。腫瘍縮小効果はWHOのRECIST規準(2000年)を、薬物有害反応はNCI-CTCAE ver. 3を用いて判定し全コースの最悪Gradeを集計する。

6. 予定症例数

TP療法群の全生存期間中央値(MST)をGOGの試験報告より9ヶ月とし、TC療法群のMSTが2ヶ月以上上下回らないことを検証する非劣性試験とした。症例集積期間2.5年、追跡期間1年を予定する。TC療法群のMSTを先行第II相試験の結果から9.5~10ヶ月と仮定した場合、 α エラー0.05(片側)のとき検出力70~80%の結果が得られる必要症例数として、若干の余裕を見込み両群で計250例を設定した。

7. 実施施設

JCOG婦人科腫瘍グループを中心とした全国30施設にて行う。

8. 年次計画

18年初めより登録開始。18年度は症例登録継続。19年度は第1回の中間解析。20年度には症例登録終了を予定。さらに追跡期間1年を経て最終解析を行うため、本研究の終了は21年度となることを見込む。

9. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止・変更規準を厳しく設けており、試験参加に伴う不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。また、カルテ番号やイニシャル等とともに治療成績などの個人情報を管理することに関する同意も、本人より文書で得る。
- 4) 研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果(研究の進捗状況)

以上の経過と試験方法をもとに、ランダム化比較試験のフルプロトコルを作成し、18年1月12日にJCOG臨床試験審査委員会にて承認された。2月半ばには大阪市立総合医療センターの施設IRBにお

いて承認された。その IRB 情報をもって、日本国内においては UMIN、海外においては NLM の臨床試験登録を終了し、正式に試験開始となった。3 月 10 日には第一例目の症例が登録され、施設 IRB 承認施設の増加とともに月間症例登録数も増えていった。18 年 12 月には JCOG 婦人科腫瘍グループ全施設の IRB で承認され、19 年 1 月の月間登録数は 10 例を超える順調な進捗ペースとなった。2 月末日までに 62 例が順調に登録されている。

D. 考察（本研究の意義と今後の見通し）

シスプラチンの誘導体であるカルボプラチンは毒性が全般に少ないものの、単剤での奏効率は 15%程度とシスプラチンに劣っていたため注目されてこなかった。しかし、パクリタキセルをはじめとする新規抗がん剤の登場とともに、子宮頸がんに対するカルボプラチンを用いた併用療法の有効性・安全性がみられはじめた。これは、平成 15-17 年度の「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究」班において明らかとしたが、シスプラチンを含む化学療法レジメンとの比較試験はいまだに存在せず、カルボプラチン併用療法の有用性は明らかとされていない。現在、米国婦人科多施設共同研究グループである GOG (Gynecologic Oncology Group) は、非扁平上皮癌も含む IVb 期・再発子宮頸癌を対象に TP 療法を標準治療群とし、他の 3 群のシスプラチン併用療法とのランダム化比較試験を実施しており (GOG0204 trial)、未だにカルボプラチンには着目していない。本研究は、同じ対

象に対し、カルボプラチン併用療法の有用性を初めて検証する試験という点で独創性が高く、腎障害などの毒性が全般に軽いカルボプラチン併用療法は子宮頸癌に対する安全かつ有用な新たな標準的化学療法となりうると考える。さらに、本試験の対象には、増加傾向にある非扁平上皮癌も含むため、より重要な情報が得られる可能性がある。今後は、2 年半の予定症例登録期間内に登録終了するように、研究事務局として進捗を促すとともに、厳格な安全性モニタリングを行っていく。登録終了 1 年後には試験の最終結果が解析されるが、key drug であるシスプラチンに対し、カルボプラチンの意義を検証する世界初の試験として、結果は世界的にも注目されると思われる。さらに、本試験結果は、子宮頸癌の初回治療としての化学放射線療法や術前化学療法に展開されていくことが予想され、若年化の傾向にもある初発浸潤子宮頸癌の治療自体にも大きな影響を及ぼすものと期待される。

E. 結論

IVb 期・再発子宮頸癌を対象に、世界的な標準治療とみなしうる TP 療法と、国内の多施設共同第 II 相試験にて高い有効性・安全性を確認した TC 療法を比較する、臨床第 III 相ランダム化比較試験が JCOG 婦人科腫瘍グループ全施設の IRB で承認され、初年度に 60 例を超える症例が登録された。臨床第 III 相試験開始初年度の進捗ペースとしては悪くないと思われ、初年度の learning curve を経た今後は、よりいっそうの進捗がなされるよう期待する。さらに、研究事務局として、毎月

の研究進捗状況のアナウンス、ならびに研究をスムーズに行えるような支援を続ける。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 喜多川亮、子宮がんの標準的治療、がん看護, 11, 268 - 272, 2006
- 2) 喜多川亮, 嘉村敏治、子宮頸がん 術前化学療法、産科と婦人科, 73, 291 - 295, 2006

2. 学会発表

- 1) Kitagawa R, Yaegashi N, Aoki D, Sagae S, Sakuragi N, Takeuchi S, Watanabe Y, Ochiai K, Sugimori H, Noda K: Practice patterns for the postoperative management of endometrial cancer: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). The 11st Biennial International Gynecologic Cancer Society Meeting. October 14 - 18, 2006, Santa Monica, USA.
- 2) 西尾紘子, 藤吉啓造, 藤吉直樹, 藤本剛史, 喜多川亮, 河野光一郎, 園田豪之介, 村上文洋, 大田俊一郎, 牛嶋公生, 嘉村敏治: 癌化学療法における末梢神経障害の評価、第 132 回日本産科婦人科学会福岡地方部会, 平成 18 年 1 月 29 日, 行橋市.
- 3) 河野光一郎, 牛嶋公生, 品川貴章, 藤吉直樹, 藤本剛史, 喜多川亮, 村上文洋, 園田豪之介, 大田俊一郎, 駒井幹, 藤吉啓造, 嘉村敏治: 子宮頸部上皮内新生物

(CIN)に対する CO2 レーザー蒸散術後再発例の検討、第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会, 平成 18 年 4 月 22 日 - 25 日, 横浜市.

- 4) 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造, 駒井幹, 大田俊一郎, 園田豪之介, 村上文洋, 河野光一郎, 藤本剛史, 藤吉直樹, 品川貴章, 嘉村敏治: 子宮体部悪性腫瘍の再発高危険群に対する術後 doxorubicin/cisplatin 併用化学療法 (AP 療法) の feasibility study. 第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会, 平成 18 年 4 月 22 日 - 25 日, 横浜市.
- 5) 西尾紘子, 喜多川亮, 藤本剛史, 河野光一郎, 大田俊一郎, 村上文洋, 駒井幹, 藤吉啓造, 牛嶋公生, 嘉村敏治: 6 年後に再発した epithelioid leiomyosarcoma の 1 例. 第 63 回日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 平成 18 年 6 月 3 日 - 4 日, 小倉.
- 6) 喜多川亮: IV 期・再発癌に対し化学療法を施行する場合、どのようなレジメンが推奨されるか? 第 41 回日本婦人科腫瘍学会学術集会ワークショップ, 平成 18 年 11 月 23 日 - 24 日, 大阪市.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 吉川裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

子宮頸がんの放射線治療において、その治療効果を早期に判定することができれば全体の治療計画に反映できる可能性がある。MRI による 3 方向測定を治療前、初期（3-4 週後）、後期（6-7 週後）、治療後に行い、初期と後期での腫瘍縮小効果の比較を中心に検討した。初期効果は後期効果と強くはないが相関した。初期効果判定は高感受性腫瘍と低感受性腫瘍の鑑別に有用であると考えられる。

A. 研究目的

子宮頸癌の放射線治療 (radiotherapy, RT) による局所制御と関連の深いことが知られる後期の放射線効果 (radioresponse) と比較した場合、初期の放射線効果がそれに一致するかどうかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は 2003 年 12 月から 2004 年 12 月に初回 RT を行った 19 例のうち 12 例で、2 例は RT 単独が 2 例で化学放射線同時併用療法 (CCRT) (シスプラチン 35 mg/m² weekly が 3 例、30 mg/m² weekly が 6 例、20 mg/m² weekly が 1 例) が 10 例であった。腫瘍サイズは、治療前、初期 (3-4 週後)、後期 (6-7 週)、治療終了後に MRI で 3 方向測定した。臨床進行期は IB 期 1 例、IIB 期 1 例、IIIB 期 10 例である。

放射線効果は腫瘍体積に基づく腫瘍縮小曲線により解析した。各腫瘍の放射線効果は指数方程式に対応させ、縮小曲線の傾きとして計算した。

C. 研究結果

初期放射線効果は 0.001/day から 0.106/day (中央値; 0.021/day) で後期放

射線効果は 0.009/day から 0.091/day (中央値; 0.021/day) で両者には有意差はなかった。初期効果は後期効果に相関していた ($R^2=0.172$, $p=0.0005$)。

初期に CR となった 1 例を除いて、初期効果と後期効果を比べた場合、後期のほうがより大きな効果が得られる傾向があった ($p=0.05$)。なお、初期 CR 1 例を除いても、初期効果と後期効果は相関していた ($R^2=0.496$, $p=0.015$)。

対象 12 例の最終的效果判定 (治療後 MRI による) は CR が 5 例、PR が 7 例、SD が 1 例であった。

D. 考察

骨盤外部照射だけの場合、放射線効果は指数関数的であったという報告がある。今回の我々の検討は、腔内照射を併用し、多くが CCRT であるなど、実際の放射線治療に即している点が特長であるが、複雑な治療体系であるために解釈が難しい欠点もある。

RT 単独に比べ、CCRT では腫瘍縮小効果が大きいことを我々は報告しているが、そのことや後期での腔内照射が今回の解析には影響が避けられない。その意味では、純粹の初期、後期の放射線効果の比較というよ

りも、実際の治療体系における初期、後期の放射線効果の比較解析になっているといえる。初期の放射線効果は後期の放射線効果に相関することを考慮に入れて、放射線治療を完遂させることは有用と考える。

E. 結論

初期効果は後期効果と強くはないが相関した。初期効果判定は高感受性腫瘍と低感受性腫瘍の鑑別に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Early determination of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 64(4); 1179-1182, 2006.
2. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. **Cancer Lett** 231(2):309-313, 2006.
3. Shiina H, Yoshikawa H, et al. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 103(1):224-229, 2006.
4. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. MR findings of small round cell tumors of the ovary: A report of 5 cases with literature review. **J Comput Assist Tomogr.** 30(1): 12-17, 2006.
5. Sakon M, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. **J Thromb Haemost.** 4(3): 581-586, 2006.

6. Yamada K, Yoshikawa H, et al. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. **Cancer Sci.** 97(2):106-112, 2006.
7. Mori S, Yoshikawa H, et al. Inhibitory cis-element-mediated decay of human papillomavirus type 16 L1-transcript in undifferentiated cells. **Mol Cell Biochem.** 288(1-2): 47-57, 2006
8. Ogura T, Yoshikawa H, et al. Utility of intraperitoneal administration as a route of AAV serotype 5 vector-mediated neonatal gene transfer. **J Gene Med.** 8(8):990-997, 2006
9. Miura S, Yoshikawa H et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? **Int J Cancer,** 119(11): 2713-2715, 2006
10. Minaguchi T, Yoshikawa H, et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. **Cancer Letters**, in press
11. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region. **Virology**. in press.
12. Arimoto T, Yoshikawa H, et al. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. **Gynecol Oncol.** 104(1):32-35, 2007
13. Uno K, Yoshikawa H, et al. Tissue factor

expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. **Br J Cancer.** 96 (2); 290-295, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

子宮頸癌Ⅱb期の治療に関する検討

分担研究者 齋藤俊章 国立病院機構九州がんセンター婦人科部長

研究要旨

過去 10 年間の当施設で治療した子宮頸癌Ⅱb 期について、治療別の予後、合併症について検討を行った。子宮頸癌Ⅱb 期における手術と放治の治療効果は同等であった。局所のコントロールと遠隔転移率にもあまり差はなく、放治でも大きな腫瘍のコントロールは可能であった。重篤な副作用は手術で 5 例、放治で 2 例であったが治療関連死亡はなかった。現時点では、Ⅱb 期頸癌の治療法として放射線治療が手術に優るといふ明らかな結果は得られなかった。

A. 研究目的

子宮頸癌の取り扱いにおいて、欧米と本邦で異なる点の一つにⅡb 期の治療方法の選択がある。子宮頸癌Ⅱb 期の取り扱いは、手術、術前化学療法、術後照射、根治的放射線治療、特に近年では化学療法併用放射線治療があり、本邦では手術約 60%、照射療法中心が約 40%となっている。このうち、手術単独例は、手術例の 7.1%に過ぎず、照射療法併用 23.6%、照射・化学療法併用 42.8%、化学療法併用 26.5%となっている（日産婦誌 2006 年）。本邦では手術を優先的に選択していることが分かる。今後の治療法の選択を行う上で、各施設での治療成績を検討し、欧米の治療成績と比較した時に改善の必要があるかどうかを評価することは意義があると思われる。当院の過去の治療成績について臨床的検討を行った。

B. 研究方法

対象

1997 年から 2006 年 12 月の期間に当院で初回治療を行った子宮頸癌Ⅱb 期症例は 74 例であり、これらについて、手術例、根治的放射線治療例に分け、診療録を調査した。検討事項は癌の拡がり、予後、治療に伴う合併症であり、予後については Kaplan-Meier 法による累積生存曲線を作成し、その比較には log rank 検定を行った。

（倫理面への配慮）

いずれの症例も治療前に治療に関しては、詳しく説明が行われ同意が書面にて得られていた。また、この研究は当院単施設の過去の症例の診療録からの調査研究であり、院内の倫理委員会規定により倫理委員会の承認は不要とされた。個人情報も匿名化特定不能の情報であるため、院外に情報を開示することは可能であると考えられた。

C. 研究結果

対象に対する治療は、広汎手術全摘出