

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 17ck0106222h0002  
「進行・再発子宮頸癌の予後向上を目指した集学的治療の開発」  
国立がん研究センター研究開発費 29-A-3  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

# JCOG1311

IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する  
Conventional Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab 併用療法 vs.  
Dose-dense Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab 併用療法のランダム化第  
II/III 相比較試験実施計画書 ver. 2.0

Randomized Phase II/III Trial of Conventional Paclitaxel and Carboplatin  
with/without Bevacizumab versus Dose-dense Paclitaxel and Carboplatin  
with/without Bevacizumab  
in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma  
略称: CC-TC±Bev/ddTC±Bev-P2/3

グループ代表者:八重樫 伸生  
東北大学医学部 産婦人科学講座

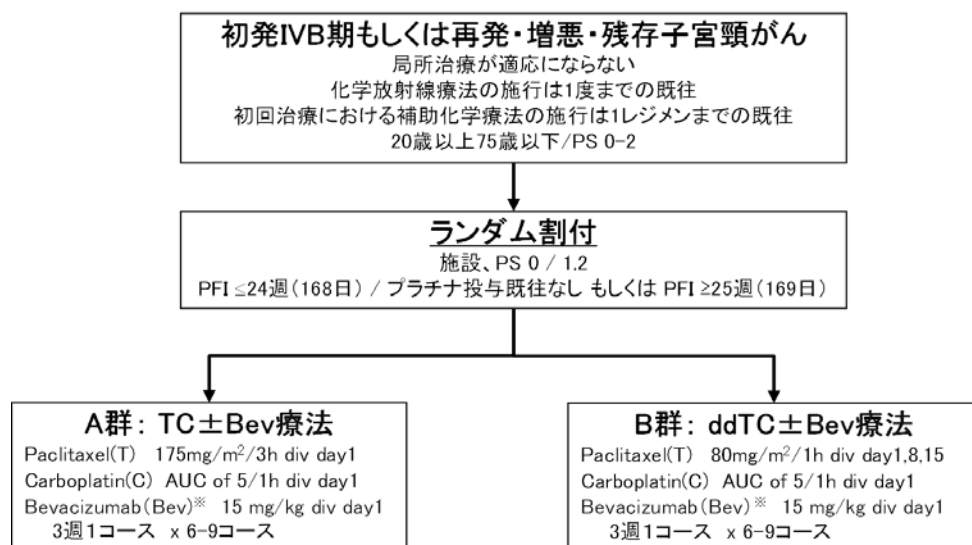
研究代表者:八重樫 伸生  
東北大学医学部 産科学婦人科学講座  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

研究事務局:石川 光也  
国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2014年3月15日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1311)  
2015年7月24日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認  
2017年7月3日 ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月6日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



※Bev併用規準を満たさない場合、Bevを併用しない。  
10コース目以降のBev単独療法は規準に従う。

### 0.2. 目的

初発子宮頸癌 IVB 期もしくは再発・増悪・残存子宮頸癌のうち、手術や放射線療法での根治が期待できない患者を対象に、dose-dense パクリタキセルをカルボプラチンとベバシズマブ(患者によりベバシズマブ非併用)と併用する ddTC±Bev 療法の臨床的有用性を、標準治療であるパクリタキセルとカルボプラチンとベバシズマブ(患者によりベバシズマブ非併用)の通常併用投与方法(TC±Bev 療法)とのランダム化比較にて検証する。

#### 第Ⅱ相部分

Primary endpoint: 奏効割合

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

#### 第Ⅲ相部分

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、6コースまでの非入院日数割合

### 0.3. 対象

- 1) 子宮頸部原発巣からの生検にて組織学的に子宮頸癌と診断されている。組織学的診断の時期(初発時か再発時か)は問わない。
- 2) 組織亜型が扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれかである。
- 3) 病期について、以下の①、②、③のいずれかに該当する。いずれにおいても測定可能病変の有無は問わない。
  - ① 初発 IVB 期<sup>※1</sup>:  
画像検査<sup>※2</sup>、試験開腹術<sup>※3</sup>、腹腔鏡、病変の生検もしくは細胞診のいずれかにて臨床進行期IVB期の子宮頸癌と診断され、緩和的放射線療法や緩和的手術以外に子宮頸癌に対する治療歴がない。
  - ② 初回の再発・増悪・残存増大:  
画像検査<sup>※2</sup>にて以下のいずれかに該当する(ただし視触診で再発・増悪・残存増大が確認できる場合は画像検査や組織診による再発・増悪・残存増大の確認は必須としない)。
    - i) 子宮頸癌に対する根治目的の初回治療によっていったん無病状態となり、その後再発を認めた(再発)。
    - ii) 子宮頸癌に対する根治目的の初回治療を行ったが、治療中に増悪を認めた(増悪)、あるいは、

治療後の残存病変の増大を認めた(残存増大)。

③ 2度目の再発・増悪・残存増大:

画像検査<sup>※2</sup>にて以下のいずれかに該当する(ただし視触診で再発・増悪・残存増大が確認できる場合は画像検査や組織診による再発・増悪・残存増大の確認は必須としない)。

- i) 「② 初回の再発・残存・増悪」に対する治療が行われ、いったん無病状態となり、その後再発を認めた。
- ii) 「② 初回の再発・残存・増悪」に対する治療を行ったが、治療中に増悪を認めた(増悪)、あるいは、治療後の残存病変の増大を認めた(残存増大)。

※1 病期の診断は、登録日前 28 日以内の検査所見にて行う。

※2 画像検査:頸部から骨盤の CT を必須とし、病変の有無の判定に必要な場合はその部位の X 線検査または MRI を行う。CT および MRI は造影撮影を原則とするが、アレルギーや腎機能障害などの理由で医学的に造影剤が使用不可能な場合は単純撮影にて行う。ただし、胸部 CT 検査にて、鎖骨上窩リンパ節の腫大の有無が評価可能であれば、別途、頸部 CT 検査を行わなくてよい。

※3 「子宮頸癌取り扱い規約 第 3 版 2012 年」では、臨床進行期(病期)は治療開始前に決定し、以後はこれを変更しないこととなっているが、試験開腹術で IVB 期相当(癌が小骨盤腔をこえて広がる)と診断された場合も適格とする。

4) 病変について、以下の①、②、③のいずれかに該当する。

- ① 傍大動脈リンパ節と鼠径リンパ節以外に骨盤腔をこえる病変が存在する。
- ② 骨盤腔をこえる病変が傍大動脈リンパ節と鼠径リンパ節のいずれかまたは両方のみであり、そのいずれかに放射線照射の既往がある。
- ③ 病変が骨盤内に限局し、その病変のいずれかに放射線照射の既往がある。

5) 前治療に関して以下の①～⑥のいずれにも該当しない。

- ① 骨盤内再発病変に対する膀胱切除または腸管切除を含む外科的切除術を受けた。
- ② 初回治療と初回治療後の増悪・再発に対する治療を含め、化学放射線療法を異なる時期に二度以上受けた<sup>※1</sup>。
- ③ 初回治療時に、2 レジメン以上の補助化学療法<sup>※2</sup>を受けた(術前化学療法と術後補助化学療法において同一レジメンを実施している場合は、1 レジメンとカウントする)。
- ④ 転移や再発に対する(初回治療時の補助化学療法以外の)全身化学療法を受けた。
- ⑤ タキサン製剤+プラチナ製剤の術前化学療法を実施中に増悪した。
- ⑥ タキサン製剤+プラチナ製剤の補助化学療法終了から 24 週以内に再発・増悪した。

※1 性器出血・疼痛・脳転移随伴症状(複数可)などに対する症状緩和目的の緩和的放射線療法が行われていてもよい(放射線治療単独の場合は回数に含めないが、緩和的であっても化学放射線療法が行われた場合は 1 回と数える)。その場合、各部位に対する外部照射および腔内照射などの小線源治療の線量上限を規定しない。

※2 初回治療時の補助化学療法とは、1)術前化学療法、2)術後補助化学療法、3)非手術例における根治的(化学)放射線療法後の補助化学療法を指す。

6) 前治療からの期間に関する以下の①～④のいずれにも該当しない。

- ① 前治療として化学放射線療法が行われている場合、最終照射日から 42 日未満である。
- ② 前治療として放射線療法(緩和的放射線療法を含む)が行われている場合、最終照射日から 21 日未満である。
- ③ 前治療として手術が行われている場合、手術日から 28 日未満である。
- ④ 前治療として補助化学療法が行われている場合、最終抗がん剤投与日から 14 日未満である。

7) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。

8) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0～2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。

9) 登録時に両側水腎症が存在しない(登録前の両側水腎症に対する腎瘻造設や尿管カテーテル留置により軽快している場合は両側水腎症ありとはしない)。

10) 神経系障害について以下の①②いずれも満たす。

- ① 末梢性運動ニューロパチーが<sup>g</sup> Grade 1 以下 [Grade 1:症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない、Grade 2:中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限]
- ② 末梢性感覚ニューロパチーが<sup>g</sup> Grade 1 以下 [Grade 1:症状がない;深部腱反射の低下または知

覚異常、Grade 2:中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限]

- 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数(ANC:桿状核球+分葉核球)  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ③ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ④ AST(GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑤ ALT(GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑥ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 12) 登録前 28 日以内の安静時 12 誘導心電図にて治療を要する異常所見を認めない。
- 13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

Bev については、「6.1.1. Bev 併用規準」に従って Bev 併用の有無を決定する。

A 群: TC±Bev 療法 3 週 1 コース

##### TC+Bev 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
パクリタキセル	175 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1
ベバシズマブ	15 mg/kg	div	day 1

##### TC 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
パクリタキセル	175 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1

B 群: ddTC±Bev 療法 3 週 1 コース

##### ddTC+Bev 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
パクリタキセル	80 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1、8、15
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1
ベバシズマブ	15 mg/kg	div	day 1

##### ddTC 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
パクリタキセル	80 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1、8、15
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1

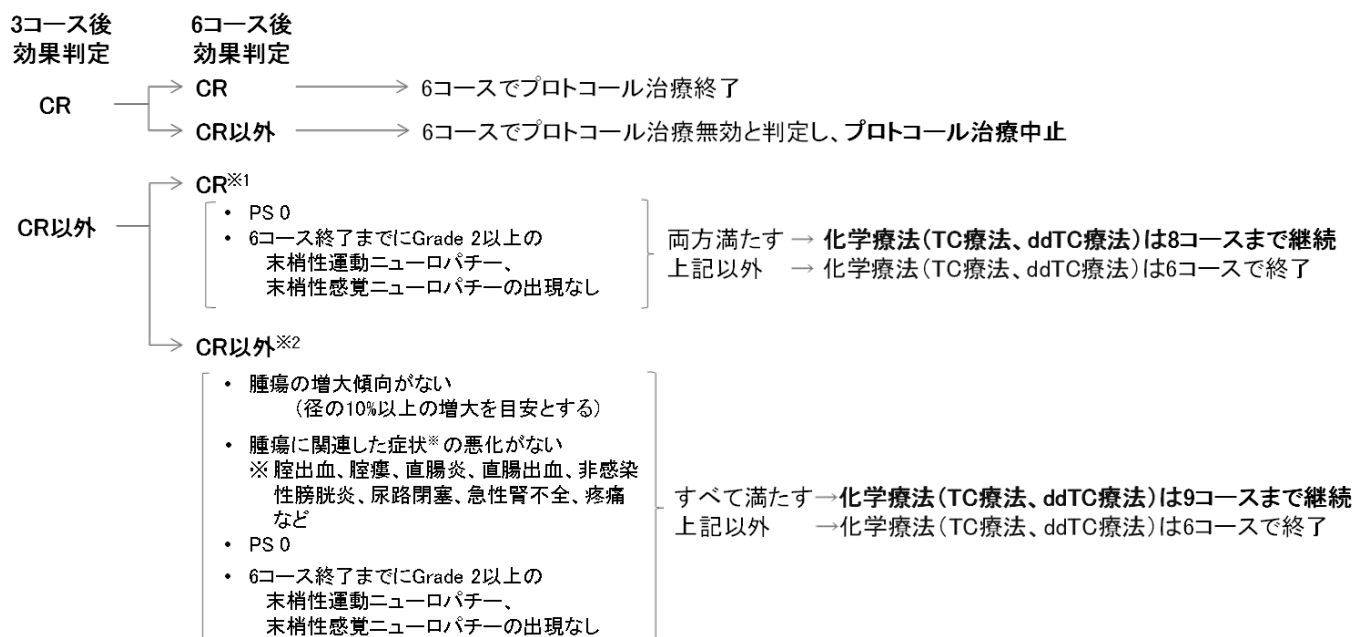


図 0.4. 治療効果と継続コース数

- ※1 Bev は、化学療法(TC 療法、ddTC 療法)の継続の有無によらず、「6.2.2. プロトコール中止規準」と「6.3.3. 薬剤の減量/休止/中止規準(A 群、B 群共通)」の Bev 投与中止規準に該当しない限り、8コースまで継続する。
- ※2 Bev は CR が得られるか、「6.2.2. プロトコール中止規準」と「6.3.3. 薬剤の減量/休止/中止規準(A 群、B 群共通)」の Bev 投与中止規準に該当するまで継続する。

#### <TC 療法、ddTC 療法>

6コース終了時点以降の化学療法(TC療法、ddTC療法)継続の有無の決定は以下に従う。

- 3コース終了時点で総合効果が CR と判定され、6コース終了時点でも総合効果が CR の場合は6コースでプロトコール治療を終了する。
- 3コース終了時点で総合効果が CR と判定され、6コース終了時点で総合効果が CR 以外の場合には、プロトコール治療無効と判断し、プロトコール治療を中止する。
- 3コース終了時点で総合効果が CR ではなく、6コース終了時点で総合効果が CR と判定された場合には、以下の①②の両方を満たす場合に化学療法(TC療法、ddTC療法)は7コース目に進み、8コースまで継続する。それ以外の場合には6コースで化学療法(TC療法、ddTC療法)を終了する。
  - PS 0
  - 6コース終了までに Grade 2 以上の末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーが出現していない(1回でも出現した場合は7コースへ進まない)
- 3コース終了時点、6コース終了時点ともに総合効果が CR ではなかった場合には、以下の①～④をすべて満たす場合には化学療法(TC療法、ddTC療法)は7コース目に進み、9コースまで継続する。それ以外の場合には6コースで化学療法(TC療法、ddTC療法)を終了する。
  - 腫瘍の増大傾向がない(増大とは径の10%以上の増大を目安とする)
  - 腫瘍に関連した症状※の悪化がない  
※腔出血、腔瘻、直腸炎、直腸出血、非感染性膀胱炎、尿路閉塞、急性腎不全、疼痛など
  - PS 0
  - 6コース終了までに Grade 2 以上の末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーが出現していない(1回でも出現した場合は7コースへ進まない)

7コース目以降に進んだ場合は、コース毎に以下の①～④のすべてを満たすことを確認の上、次コースの化学療法(TC療法、ddTC療法)を開始する。

- 臨床的に明らかな腫瘍の増大傾向がない(増大とは径の10%以上の増大を目安とする。ただし、コース毎の CT 判定は必須ではない。)
- 腫瘍に関連した症状※の悪化がない  
※腔出血、腔瘻、直腸炎、直腸出血、非感染性膀胱炎、尿路閉塞、急性腎不全、疼痛など

- ③ PS 0
- ④ 次コース開始時点までに Grade 2 以上の末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーが出現していない(1 回でも出現した場合は次コースへ進まない)
- パクリタキセルの投与量は、登録時の体重(体表面積)を用いて算出し、1mg 未満の端数は切り捨てる。ただし、2 コース目以降の投与に際し、コース開始当日もしくはその前日の測定にて、登録時の体重に比して±5 kg 以上の体重変動がみられた場合には、最新の体重と体表面積やクレアチンクリアランスを用いて投与量を再計算する。
    - 例)体表面積 1.41m<sup>2</sup> の場合、175 mg/m<sup>2</sup> × 1.41 m<sup>2</sup>/body = 246.8 mg/body →投与量 246 mg/body
  - パクリタキセルは、500 mL の 5%ブドウ糖注射液または生理食塩液に混和し、3 時間かけて点滴静注する。
  - カルボプラチンの投与量(mg/body)は、登録時の体重と血清クレアチニンを用いてカルバート式により計算し、GFR は Cockcroft-Gault の式を用いて算出したクレアチンクリアランス(Ccr)により代用する。10 mg/body 単位で切り捨てて決定する。ただし、2 コース目以降の投与に際し、コース開始当日もしくはその前日の測定にて、登録時の体重に比して±5 kg 以上の体重変動がみられた場合には、最新の体重と体表面積やクレアチンクリアランスを用いて投与量を再計算する。
    - 例)Ccr 100mL/分の場合、5 × (100+25) = 625 mg/body →投与量 620 mg/body
    - カルバートの式  
カルボプラチンの投与量(mg/body) = AUC 目標値 × (GFR\* + 25)  
\*GFR は Cockcroft-Gault 式による Ccr を用いて算出する。
    - Cockcroft-Gault 式  
男性: Ccr = {(140 - 年齢) × 体重(kg)} / {72 × 血清クレアチニン値(mg/dL)}  
女性: Ccr = 0.85 × {(140 - 年齢) × 体重(kg)} / {72 × 血清クレアチニン値(mg/dL)}
    - 日本人の GFR の正常値は、70-130 mL/分とされていることから、クレアチニン・クリアランスの計算値が 130 mL/分をこえた場合、GFR は 130 mL/分として、カルボプラチンの投与量の計算に用いる。そのため、カルボプラチンの最大投与量は 770 mg/body となる。
  - カルボプラチンは、250 mL 以上のブドウ糖注射液または生理食塩液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。
  - 体重変動によりパクリタキセル、カルボプラチンの投与量を再計算した場合、それ以降は登録時ではなく再計算時の体重を基準として±5 kg 以上の体重変動の有無を評価する。

### <Bev 療法>

6 コース終了時点以降の Bev 療法継続の有無の決定は以下に従う。

- 1) 3 コース終了時点で総合効果が CR と判定され、6 コース終了時点でも総合効果が CR の場合は 6 コースでプロトコル治療を終了する(Bev 療法も終了する)。
  - 2) 3 コース終了時点で総合効果が CR と判定され、6 コース終了時点で総合効果が CR 以外の場合には、プロトコル治療無効と判断し、プロトコル治療を中止する(Bev 療法も中止する)。
  - 3) 3 コース終了時点で総合効果が CR ではなく、6 コース終了時点で総合効果が CR と判定された場合には、Bev 療法を 8 コースまで継続する。
  - 4) 3 コース終了時点、6 コース終了時点ともに総合効果が CR ではなかった場合には、中止規準に該当しない限り CR が得られるまで Bev 療法を継続する。
- Bev の投与量は、登録時の体重を用いて算出し、10 mg(1 mL) 単位で切り捨てる。ただし、2 コース目以降の投与に際し、コース開始当日もしくはその前日の測定にて、登録時の体重に比して±5 kg 以上の体重変動がみられた場合には、最新の体重を用いて投与量を再計算する。
    - 例)体重 55 kg の場合、15 mg/kg × 55 kg = 825 mg →投与量 820mg
  - 体重変動により Bev の投与量を再計算した場合、それ以降は登録時ではなく再計算時の体重を基準として±5 kg 以上の体重変動の有無を評価する。
  - Bev は、生理食塩水に混和して 100 mL にする。ブドウ糖注射液は用いない。
  - Bev は、初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回治療時の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間の点滴静注とすることができる。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以

---

降の投与は 30 分間の点滴静注とすることができる。

- Bev 単剤投与となった場合、前投薬が必要かどうかは規定しない。
- Bev 併用例では、化学療法(TC 療法、ddTC 療法)が終了、もしくは有害事象中止(Grade 4 非血液毒性を除く有害事象中止)となった場合でも、「6.3.3. 薬剤の減量/休止/中止規準(A 群、B 群共通)」の Bev 投与中止規準に該当しない限りプロトコール治療(Bev 単剤)を継続する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 420 人

登録期間: 3.5 年。追跡期間: 登録終了後 2 年。解析期間 1 年。総研究期間: 6.5 年

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)