

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語)

研究開発担当者 (日本語) 八重樫伸生
所属 役職 氏名： (英語) Nobuo Yaegashi

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

本研究事業の主体である臨床試験 JCOG1311 「IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する Paclitaxel/Carboplatin 併用療法 vs. Dose-dense Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化第 II/III 相比較試験」は 2015 年 10 月 1 日に患者登録開始となった。施設 IRB の承認を得て登録可能になった施設が徐々に増え、JCOG 婦人科腫瘍グループ中 41 施設とほぼ全参加施設が登録可能となった。登録ペースも徐々に増え、2016 年 5 月には 9 人の登録があり登録ペースが軌道に乗りつつあったが、2016 年 5 月 23 日に進行再発子宮頸癌に対して Bevacizumab が薬事承認された。Bevacizumab は米国での臨床試験(GOG240 試験)で、進行再発子宮頸癌に対して化学療法との併用で全生存期間の延長を示した初めての分子標的薬であり、標準治療を変える画期的な報告であった。本邦においても Bevacizumab の薬事承認がなされたことを受けて、グループでは班会議およびアンケートによる協議を繰り返し行い、次の総意を得た。1：進行再発子宮頸癌患者の化学療法に Bevacizumab を導入すること。2：Bevacizumab により特有の有害事象（消化管穿孔、瘻孔形成など）が生じる危険が高い患者には Bevacizumab を用いないこと。3：併用する化学療法はこれまでのグループの治療法開発の経緯から TC 療法とすること。これらをまとめると、進行再発子宮頸癌患者における標準治療を TC±Bevacizumab 療法に変更することとなった。以上の経緯より、本試験では標準治療が変更となったので、2016 年 7 月 8 日に登録を一時停止することにし、プロトコ

ル改訂を行った上で本試験を継続することとなった。登録一時停止時点で登録されていた患者数は39名である。

プロトコル改訂の要点は次の2点である。1：標準治療 TC±Bevacizumab 療法、試験治療：ddTC ±Bevacizumab 療法。2：Bevacizumab の併用は、特有の有害事象が発生する危険の高い患者には Bevacizumab を併用しないように規準を設けること。グループ内の意見調整が2016年10月まで行なわれ、改訂の方針を確定した後、プロトコル改訂作業を行なっている。2017年3月末時点で改訂作業は完了していないが、作業を進め速やかな登録再開を目指している。

【研究班の活動】

JCOG 婦人科腫瘍グループとしては、年に2回の幹事会（2016年5月19日、11月10日）、年に2回の班会議（2016年6月30日、12月1日）を開催し、試験の進捗報告、問題点の協議を行なっている。加えてグループ内に進捗の報告、協議事項の伝達と意見収集、アンケート調査を行なっている。

【モニタリング実施状況・有害事象】

JCOG データセンターによる年2回の中央モニタリングが行なわれており、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされている。これまでのところ治療関連の死亡例はなく、stopping ruleにも抵触せず、安全に試験が遂行されていた。倫理上の問題はなかった。

【現時点での問題点】

1：標準治療変更による登録の一時停止とプロトコル改訂作業が必要になったこと。

英文

This research project mainly manages a clinical trial of JCOG Gynecologic Cancer Study Group, named as JCOG1311, which is entitled "Conventional Versus Dose-Dense Paclitaxel in the Combination with Carboplatin in Conventional Versus Dose-Dense Paclitaxel in the Combination with Carboplatin in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer: JCOG1311". JCOG1311 has been started on October 1, 2015. Institutions which became able to register with approval of the institution IRB gradually increased and the registration gradually increased.

However, on May 23, 2016, Bevacizumab was approved for metastatic or recurrent cervical cancer by the Japanese Health Insurance. Bevacizumab is the first molecular-targeted drug which showed the improvement of the overall survival by the addition to the combination chemotherapy for metastatic or recurrent cervical cancer (GOG240 trial). After the approval of Bevacizumab in Japan, our group repeated discussion and achieved the consensus that, in principle, we would add Bevacizumab to both treatment arms in JCOG 1311 except for patients with any risk for the specified adverse events (gastrointestinal perforation, fistulation). Therefore, on July 8, 2016 in the middle of the phase II stage, we adjourned JCOG1311 for protocol revision, as the standard chemotherapy for metastatic or recurrent cervical cancer was changing in Japan. The number of patients registered until the adjournment was 39.

The main points of the protocol revision are following; 1. In principle, we would add Bevacizumab to both treatment arms. 2. Patients who are at increased risk for having the specified adverse events could not take Bevacizumab. After having confirmed a policy of the revision on October 2016, we continue protocol revision work. The revision work is not completed at the end of March

2017, but we would like to push forward the work to restart this study soon.

[Activity of the study group and the monitoring]

JCOG Gynecologic Cancer Study Group held four times of group meetings (on May, June, November, and December) in a year, and discussed a progress report and the problems of the study. Central monitoring in the JCOG datacenter is performed twice a year. JCOG1311 was carried out safely without severe adverse events including the treatment-related death such as conflicting with stopping rule. There was no problem in the ethic.

[Problems at the present]

Our group had to revise study protocol because the standard treatment was changed. We have to finish revision work and restart the study soon.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Conventional Versus Dose-Dense Paclitaxel in the Combination with Carboplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer (JCOG1311)、口頭、喜多川亮,石川光也,小林裕明,中西透,深谷孝夫,渡部洋,八重樫伸生、仙台国際センター、2016/11/12、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし