

## 総括報告書

### JCOG0706: 「根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌に対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第Ⅱ相試験」

[ 2015 年 8 月 31 日 ]

研究事務局: 田原 信 (国立がん研究センター東病院)

清田 尚臣 (神戸大学医学部附属病院)

研究代表者: 藤井 正人 (国立病院機構東京医療センター)

グループ代表者: 藤井 正人 (国立病院機構東京医療センター)

#### 0. 試験概要

試験の目的 : 根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、S-1 とシスプラチン(CDDP)の両薬剤と、放射線照射同時併用療法の有効性と安全性を評価する。

対象 : 原発巣が中咽頭、下咽頭、喉頭のいずれかである根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌 (以下のいずれかを満たす。① 原発巣または頸部リンパ節転移が頸動脈、頭蓋底あるいは頸椎に浸潤、② 頸部リンパ節転移が N2c または N3、③ 原発巣が中咽頭かつ T4)。明らかな遠隔臓器転移を認めない。年齢 20 歳以上 75 歳以下。PS 0-1。

治療の概要 : 放射線治療 (1 日 1 回 2 Gy、週 5 回、総線量 70 Gy) と同時に S-1+CDDP 療法 (S-1: 60 mg/m<sup>2</sup>/day、day 1-14、CDDP: 20 mg/m<sup>2</sup>/day、day 8-11) を 5 週 1 コースとして 2 コース繰り返す。化学放射線療法にて「消失 (CR)」、「瘢痕化 (good PR)」、「縮小 (PR)」の場合、化学放射線療法終了日から 4 週間後に追加化学療法として S-1+CDDP 療法 (S-1: 60 mg/m<sup>2</sup>/day、day 1-14、CDDP: 20 mg/m<sup>2</sup>/day、day 8-11) を 4 週 1 コースとして 2 コース繰り返す。追加化学療法 2 コース後の効果判定で「消失 (CR)」、「瘢痕化 (good PR)」以外と判定された場合にはプロトコール治療として遺残に対する救済手術の実施を検討する。初回または追加化学療法後の効果判定で「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」であった場合、プロトコール治療を中止し、後治療自由とする。

primary endpoint: 腫瘍消失割合

secondary endpoints: 局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間、全生存期間、無栄養補助手段生存割合、有害事象

予定登録数: 45 人、登録期間: 2 年、追跡期間: 登録終了後 3 年

#### 1. 背景

従来、根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しては放射線治療が行われてきたが、60~70% が局所再発あるいは遠隔転移を来し、生存期間中央値 13.3 か月、3 年生存割合 30%、5 年生存割合 18% と極めて予後不良であった。そのため予後改善を目的として、化学放射線療法が盛んに行われてきた。

欧米における切除不能な頭頸部扁平上皮癌を対象としたランダム化比較試験から、化学放射線療法は、放射線治療単独と比較して骨髄毒性、粘膜炎などの消化器毒性の増強が認められるものの、完全奏効割合、全生存期間 (OS) において有意に優れていることが報告されている。また、欧米でのメタアナリシスにても、化学放射線療法群は放射線治療と比較して有意に OS が優れることが示された。これらの結果から、切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療は、化学放射線療法である。また、前述したメタアナリシスの結果から CDDP などの platinum 系が局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する key drug として認

識され、日常診療においてはCDDP単剤あるいは5FU+CDDP(FP)療法が汎用されるようになった。今までにCDDP単剤併用に比べてFP療法の優越性を示したランダム化比較試験の結果はないため、現在ではCDDP単剤を同時併用する化学放射線療法が標準治療とされ、ランダム化比較試験のコントロールアームとするのが一般的となっている。しかし、根治切除不能な局所進行頭頸部癌の予後はいまだ不良であり、より効果の高い治療法の開発は非常に重要な課題である。

S-1とCDDPと放射線療法との併用は、これまでにない高い抗腫瘍効果を示すことが期待され、国立がん研究センター東病院にて根治切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象にS-1とCDDPを用いた化学放射線同時併用療法の第I相試験が実施された。Preliminaryなデータであるが、CR割合86%(18/21)と従来の成績(40%~75%)を越える高い抗腫瘍効果をもたらす可能性が示された。根治切除不能な局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法においてCR割合がOSのサロゲートエンドポイントになり得るとされていることから、腫瘍消失割合(CRまたはgood PR)をprimary endpointとして、S-1とCDDPの両薬剤と放射線治療同時併用療法の有効性と安全性を第II試験にて評価することとした。本試験の結果次第では、primary endpointをOSとして、「CDDP単独を用いた化学放射線療法」と本試験の試験治療(S-1とCDDPを用いた化学放射線療法)との比較試験を行う予定である。

## 2. 試験経過

2008年7月より登録を開始し、2010年7月までに45人の患者が登録された。治療関連死(Treatment-related Death: TRD)も認められなかった。

プロトコル改訂およびプロトコル改正は各1回ずつ行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回改訂(2009年3月23日承認): 連続休止期間の明確化、休止期間に関する規定の変更、除外規準の追加など

第1回改正(2010年4月16日承認): 支持療法の記載補完、S-1顆粒剤市販開始による顆粒剤の追加、予期される有害反応の追加、治療期間中の有効性評価の追加とそれに伴う変更、MRI困難例におけるCT評価の許容など

## 3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースとほぼ同様であった。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター東病院から9人、東京医療センターから8人、それ以外の施設ではすべて5人以下であった。1施設のみ患者登録がなかった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

## 4. 背景因子

年齢中央値63歳、男性43人、女性2人、中咽頭癌26人、下咽頭癌15人、T3以上が33人、N2以上が43人と進行例が登録され、ほぼ予想どおりであった。治療前の合併症、既往症なども問題となるものはなかった。

## 5. 治療経過

全登録例45人中、プロトコル治療完了33人、プロトコル治療無効が2人、有害事象による中止が8人、有害事象との関連が否定できない患者拒否が2人であった。プロトコル治療完了割合は、予想よりも良好であった。

## 6. プロトコル遵守

本試験におけるプロトコル逸脱は次のとおりである。

コース開始規準不遵守は 11 例 16 件認められるも、患者の安全性に影響を与えるものは認められなかった。

効果判定規準不遵守の可能性が 7 例 8 件に認められたが、多くがスライス厚の逸脱であった。効果判定時期不遵守は 11 例 14 件認められるも多くが数日の逸脱であった。

検査規定不遵守を 8 例 11 件認めるも 10 件が腫瘍マーカー SCC の未測定、1 件が LDH の未測定であった。

プロトコール治療休止規準不遵守は 2 例 3 件に認められ、治療変更規準不遵守は 4 例 4 件に認められた。そのうち、過剰投与 1 例は、クレアチニン・クリアランス (Ccr) 低下により、S-1、CDDP 両剤の減量のところを CDDP のみ減量としたため、S-1 の過剰投与となった。

いずれの逸脱も、患者の安全性・有効性に影響すると考えられるものはなかった。

## 7. 安全性

化学放射線療法を実施した 45 人における主な Grade 3 以上の有害事象は、粘膜炎-咽頭 (46.7%)、粘膜炎-口腔 (44.4%)、嚥下障害 (46.7%)、食欲不振 (42.2%)、放射線皮膚炎 (26.7%)、好中球減少 (26.7%)、発熱性好中球減少 (4.4%) であった。追加化学療法を実施した 40 人における主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 (17.5%)、嚥下障害 (17.5%)、粘膜炎-咽頭 (7.5%)、貧血 (12.5%) であった。

Grade 4 の非血液毒性は、心筋トロポニン T 上昇、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、喉頭浮腫 (追加治療 day42) が認められた。心筋トロポニン T 上昇は、初回コース day16 に生じ、心筋虚血によるものであったが、後遺症なく回復した。治療との因果関係は possible と判断した。喉頭浮腫は、放射線治療との因果関係は definite、S-1 との因果関係は possible と判断した。いずれも予期される有害事象であった。低ナトリウム血症は、イレウスによる嘔吐に伴うものであり、治療との因果関係なしと判断した。低カルシウム血症は治療との因果関係は possible と判断した。初回化学療法 day34 に Grade 3 の肺出血が認められた。胸部大動脈瘤ステント留置の既往があり、ステントからのリークが認められ、IVR 処置を要した。プロトコール治療中および最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡は認められなかった。無栄養補助手段生存割合は、治療開始時 82.2%、登録後 2 ヶ月 35.6%、登録後 6 ヶ月 68.9%、登録後 12 ヶ月 77.8% と約 1 年後には 80% の患者は経口摂取可能となっていた。登録後 24 ヶ月に 64.4% と低下したのは、欠損が多かったことによると考えられた。

7 人が救済手術を受けたが、手術中特に重篤な合併症は認められなかった。術後に Grade 3 の皮弁部分壊死 (創傷合併症-非感染性) が認められたが、その他 Grade 3 以上の合併症は認められなかった。

国立がん研究センター東病院にて実施された、同対象に対する同治療の第 I 相試験の毒性と比較して、骨髄毒性、発熱性好中球減少、粘膜炎など Grade 3 以上の有害事象の頻度は低く、治療関連死亡も認められなかったことから、本プロトコール治療は臨床的に管理可能な毒性と思われる。

## 8. 有効性

全患者で有効性の評価が可能であった。腫瘍消失割合は研究者評価で 75.6% (CR 8 人、good PR 26 人、95%CI: 60.5-87.1%)、中央判定で 64.4% (CR 8 人、good PR 21 人、閾値に対する one-sided  $p < 0.0001$ 、79%CI: 54.1-73.9%、95%CI: 48.8-78.1%) であった。この結果、帰無仮説「真の腫瘍消失割合が、無効と判断する閾値腫瘍消失割合 (40%) 以下である」が棄却され、本治療は有効であると判断された。

18 人に増悪が認められ、その内訳は原発巣 (9 人)、頸部リンパ節転移 (5 人)、遠隔転移 (11 人)、臨床的増悪 (5 人) であった。救済手術を受けた 7 人のうち 2 人は Grade 3 の組織学的効果であった。

また、secondary endpoints として局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間を設定していた。全登録患者の追跡期間中央値 3.52 年にて、3 年の局所無増悪生存割合 62.2%、3 年無増悪生存割合 60.0%、3 年全生存割合 64.4%、3 年治療成功割合は 48.9% であった。このうち、3 年局所無増悪生存割合、3 年無増悪生存割合、3 年全生存割合はそれぞれ 60%、45%、55% となることを見込んでいたため、

想定よりも良い結果であったといえる。

なお、年齢(65歳未満 vs. 65歳以上)、PS、性別、原発部位、T因子(T1-2 vs. T3-4)、N stage (N0-2b vs. N2c-3)によるサブグループ解析を行ったところ、PS 1 の患者は、PS 0 の患者と比較して全生存期間(HR 2.76, p=0.032)と治療成功期間(HR=3.18, p=0.0078)が統計学的に有意に不良であり、局所無増悪生存期間(HR=2.11, p=0.12)、無増悪生存期間(HR=2.27, p=0.084)が不良である傾向を示した。

## 9. 考察

本試験にてS-1とCDDPを同時併用する化学放射線療法は、腫瘍消失割合は中央判定で64.4%と有望な結果が得られた。毒性も管理可能であった。全ての登録患者が根治切除不能と予後不良の集団であったにもかかわらず、3年生存割合は64.4%と良好であった。

局所進行頭頸部癌の治療において、局所制御の向上が生存に寄与することが示唆され、CRが最も良い予測因子であることも報告されている。ただし、従来から、「癌が消失したと思われる瘢痕組織」を「腫瘍消失」すなわち「CR」と扱うかどうかについては明確なコンセンサスはなく、過去の研究では「CR」としたり「PR」としたりしていたと推測される。2009年に公表されたRECISTver1.1ではCRの判定にPET-CTを用いることも推奨されたが、本試験開始時にはver1.1はまだ公表されていなかった。このため、本試験では癌が消失していると判断される瘢痕化組織を「瘢痕化(good PR)」として、RECISTにおけるCRに準じた扱いにする事を想定した腫瘍縮小効果判定規準を用い、「消失(CR)」もしくは「瘢痕化(good PR)」が得られる割合を「腫瘍消失割合」とした。この「腫瘍消失割合」が従来の頭頸部癌の化学放射線療法の多くの臨床試験における「CR割合」に相当するものと考えられるため、本試験のプライマリー・エンドポイントとした。本試験のサブグループ解析においても、CR、good PRと判定された患者はそうでない患者と比較して統計学的に有意に良好なOSを示したことから、この「腫瘍消失割合」は生存のサロゲートエンドポイントになり得ることが示唆された。今後の大規模な臨床試験での検討が望まれる。

S-1は、持続的に5-FUに代謝される5-FUのプロドラッグであるテガフルに、5-FUの分解酵素であるDihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)を可逆的に阻害し5-FU濃度を高めるギメラシル(CDHP)と、消化管組織に高濃度に分布して5-FUの消化管組織での活性化を阻害して消化器毒性を抑制するオテラシルカリウム(Oxo)の2つのモジュレーターをモル比1:0.4:1で配合した製剤である。3剤配合により、従来の5-FU系薬剤に比べ効果増強を図るとともに、これに付随して増大する副作用の軽減を同時に行うことを目的に開発された経口剤である。S-1の配合薬剤の一つであるCDHPが腎排泄型の薬剤であるため、腎機能の低下により血中の5-FU濃度が上昇してその毒性が増強し、重篤な有害事象を併発する可能性が報告されている。よって、本試験では、各コースのCCrに応じてCDDPのみならずS-1も減量することとした。発熱性好中球減少の頻度が、国立がん研究センター東病院で実施した第I相試験では25%(3/12)であったのに対して、本試験では4.4%(2/45)と低かったことから、CCrに基づくS-1の減量規準が毒性を低く抑えることに貢献したと思われる。

最近、ヒトパピローマウイルス(HPV)関連の中咽頭癌は、HPV関連のない場合と比較して予後良好であることが報告されている。本試験では58%が中咽頭癌であったが、HPVの解析を実施しておらず、また喫煙歴・飲酒歴の情報も収集していないことから、何割がHPV関連であるか不明である。しかし、本試験において、原発部位別の予後解析では相違はなかったことから、予後良好であったことの要因ではないと思われる。

放射線療法もしくは化学放射線療法後の補助化学療法は、メタアナリシスでは生存の上乗せ効果を示せていない。しかし、化学放射線療法後の追加化学療法の意義を検証した比較試験はなく、いくつかの試験で遠隔転移を抑制することが示唆されているのみである。本試験では76%(34人)が、2コースの追加化学療法を完遂しており、追加化学療法は忍容性があることが示唆された。96%(43人)が、N2もしくはN3で遠隔転移のリスクが非常に高いにもかかわらず、遠隔転移再発を来したのは24%(11人)のみであったことから追加化学療法の有効性が示唆された。

S-1 の忍容性は、西洋人と日本人とでは異なることが報告されている。同じ用量の S-1 投与にて白人は日本人より 5-FU の AUC が高いことが報告されている。この主な原因として CYP2A6 の polymorphism の相違と考えられている。よって、本試験での S-1 用量は西洋人では忍容性がない可能性があり、西洋人には推奨用量を決める試験が必要と思われる。

頭頸部癌は、原発巣の存在や、治療に伴う粘膜炎、食道炎などにより、カプセルの内服が困難な場合が多い。S-1 の開発元である大鵬薬品工業株式会社で S-1 カプセルの経管投与法に関する検討(第 I 相試験)を行ったところ、1) 脱カプセルした内容物を水に懸濁する方法、2) 崩壊懸濁法(脱カプセルせずにカプセルをそのまま注射筒内で崩壊・懸濁させる)により、経鼻カテーテルや胃瘻カテーテルから投与可能であり、また懸濁後、室温 6 時間までの製剤の安定性が確認された。さらに、国立がん研究センター東病院で行われた「根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌を対象とした、S-1 と CDDP と放射線同時併用療法の第 I 相試験」に登録された 15 人を対象として S-1 を胃瘻カテーテルから崩壊懸濁法にて投与した場合と経口投与した場合の薬物動態を同一患者にて比較した。その結果、経口投与に比べ、胃瘻から投与を行った場合、Tmax(min) はテガフル、5-FU、CDHP、Oxo のいずれでも有意に小さく、反対に Cmax(ng/mL) はいずれの薬剤でも大きかったが、臨床的に重要と考えられる AUC はいずれの化合物でも大きな差は認めないことが確認されていた。以上から本試験では、経口摂取困難時に胃瘻から懸濁投与を許容するとともに、胃切除などの理由から胃瘻造設困難である場合は、経鼻胃管からの S-1 投与を許容することとした。本試験においても嚥下障害の有無によらず、S-1 の投与は可能であった。

最近、頭頸部癌に対する IMRT は、正常組織への線量を減らし、放射線治療の毒性を減らすことで、普及してきている。しかし本試験開始時には、まだ一般的に使用されておらず、本試験でも IMRT の使用を許容しなかった。今後の試験では IMRT の採用することで、放射線治療の毒性を軽減することが期待される。

## 10. 結論と今後の方針

根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌を対象とした、S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法(S-1+CDDP+RT)は、許容可能な毒性かつ有望な有効性を示した。第 III 相試験にて標準レジメンである CDDP 単独を同時併用する化学放射線療法(CDDP+RT)との比較試験を予定していた。頭頸部癌の罹患率から本邦のみで第 III 相試験を実施することは困難であることが予想されるため、上咽頭癌の第 III 相試験を数多く行っている東南アジアの oncology group と共同で第 III 相試験を目指す予定であったが、東南アジアで未だ頭頸部癌に S-1 が承認されていないことから実施困難が予想された。また、予後良好な HPV 関連の中咽頭癌の頻度がわが国でも増加しており、過去の CDDP+RT の治療成績から試験実施の有無を判断することが困難であったことから、当グループの参加施設における CDDP+RT の治療成績を retrospective に解析することとした。JCOG0706 適格患者で、JCOG0706 を実施した時期と同じ 2008 年 1 月から 2010 年 12 月までに CDDP+RT を実施した 97 人を対象とした。その結果、3 年無増悪生存割合: 50.9%、3 年全生存割合: 69.3%であった(JCOG0706 では 3 年無増悪生存割合 60.0%、3 年全生存割合 64.4%)。JCOG0706 と比較して、患者背景は、原発部位、T 因子、N 因子に大きな違いは認められなかったが、PS 0 が 61%と JCOG0706 の 80%よりも低かった。本試験のサブグループ解析の結果からも、本試験集団において PS は最も信頼性の高い予後因子である。しかし、retrospective な解析における CDDP+RT は、本試験よりも PS 0 の患者が約 2 割少ないにもかかわらず、同等の 3 年全生存割合を示した。この結果、S-1+CDDP+RT は、CDDP+RT より明らかに優れているとは言えないことが示唆された。根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌に対して導入化学療法が良好な治療成績を示していること、本試験対象に対してわが国のみで第 III 相試験実施が困難であることから、S-1+CDDP+RT と CDDP+RT との第 III 相試験の実施は断念した。このため、JCOG 頭頸部がんグループとしては、本試験対象に対しては CDDP 単剤併用化学放射線療法(CDDP+RT)を標準治療レジメンとみなしている。今後は、現在進行中の導入化学療法の臨床試験の結果を待って、今後の臨床試験を立案していく予定である。

本試験の結果は、以下のとおり、Cancer Science に publish された。

Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, et al. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer science* 2015; **106**(6): 726-33

## 11. その他の考察

根治切除不能な局所進行頭頸部がんの予後はいまだ不良であり、より効果の高い治療法の開発は非常に重要な課題である。さらに本邦では、頭頸部癌に対する大規模な多施設共同臨床試験が行われてこなかったことから、施設毎に治療法が異なり、エビデンスの乏しい治療が汎用されているのが現状であった。また、臨床試験の基盤整備も遅れていたことから、新薬に関しても海外とドラックラグが生じていた。これらの打破を目指して、本試験は旧 JCOG 消化器がん内科グループにて 2008 年 7 月より開始された。予定登録期間内に登録は終了し、臨床試験実施体制が整ったことから、2011 年に独立して頭頸部がんグループが誕生した。多施設共同試験の重要性が認識され、本グループへの参加希望は多く、当初 13 施設で試験を開始したが、現在は 24 施設まで増加している。

現在、JCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」と JCOG1212「局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験」の 2 試験が実施中である。わが国から頭頸部がんに対する新たなエビデンスが創出されることが期待される。

根治切除不能な頭頸部癌を対象としてわが国のみで第Ⅲ相試験実施は困難であることは想定していたが、頭頸部癌に対する製薬企業の優先順位の低さから、S-1 の頭頸部がんに対する承認が他の国に拡がらず、国際共同試験が立案できなかったことは想定外であった。現在、各国の主要な臨床試験グループ中心に Intergroup study 実施を目指して、Head and Neck Intergroup 設立の準備がされており、JCOG 頭頸部がんグループも参加予定である。今後は JCOG 主導となって Intergroup study の実施を目指していきたい。

以上