

パネル ディスカッション

頭頸部がんに対する集学的治療の中での
化学放射線療法の標準化

症例の提示

- 1 手術適応と考えられる、口腔がん 頸部多発例
- 2 進行中咽頭癌 HPV陽性
- 3 化学放射線療法後の再発例 異時重複癌あり

これら 3症例の治療方針を検討して、化学放射線療法
の標準化と今後の課題について検討する

症例 1 37歳 男性 PS 0

舌癌 T2N2c 扁平上皮癌（高分化）

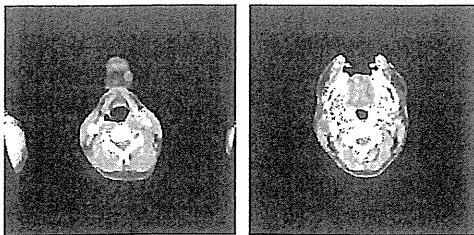
既往例 無
喫煙歴 有 20歳-36歳 20本/日
T2 飲酒 無



症例 1

MRI

N2c



症例 2 63歳 女性 PS 0

中咽頭癌 T4aN2c 扁平上皮癌 (中分化)

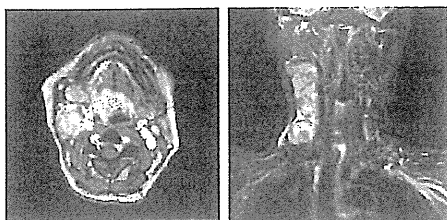
既往例 無
喫煙歴 無
飲酒 無

T4a



症例 2

N2c



症例 3 74歳 男性 PS 1

中咽頭癌 T4aN1M0 扁平上皮癌 再発 (中分化)

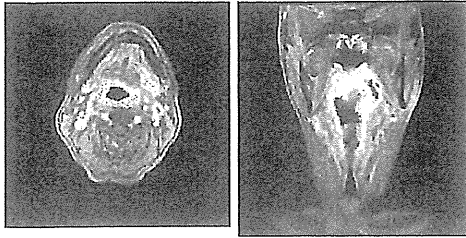
HPV 陰性

既往歴: 2003年 胸部食道癌 60Gy/30Fr+ Low dose FP療法 再発無し
初回治療 2010.11.29-2011.1.21 放射線治療 70Gy/35Fr+ CDDP 80mg/m²×3

2011.7.5 再発 左中咽頭、両頸部

症例 3 74歳 男性 PS 1

再発時 MRI



II. 分担研究報告

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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題 頭頸部癌にたいする化学放射線療法の研究

研究分担者 藤井正人 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 部長

研究要旨

JCOG0706「根治切除不能な頭頸部がんに対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第 II 相試験」は 13 施設での多施設共同第 II 相試験開始されており、予定登録患者数 45 名は平成 22 年 7 月 2 日に予定の登録が終了した。主たる解析は平成 24 年 2 月に行われた。Primary endpoint である腫瘍完全消失割合は、中央判定の結果 64.4%であった。その内訳は、CR8 例、goodPR21 例、PR9 例であった。現在までの 1 年生存割合は 93.3%、2 年生存割合は 65.2%であった。今後もさらに追跡調査を続行し生存割合を検討する。安全性においては問題がなく治療が遂行されている。グレード 3 以上の副作用は粘膜炎が 46.7%、嚥下障害が 46.7%、食欲不振が 42.2%、放射線皮膚炎が 26.7%、好中球現象が 26.7%であり重篤な副作用はなかった。本試験は、primary endpoint として設定した 60%を上回る成績であり、本レジメンは今後第 III 相試験を施行し標準治療としての確立を目指すべきと考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は、進行頭頸部がんに対する標準治療とされている化学放射線療法のわが国における標準化と、長期生存と機能温存を目指した至適集学的治療の開発である。本研究は、平成21年度までにがん研究助成金計画研究18-9により実施してきた多施設共同第II相試験(JCOG0706)を継続し、その終了後すみやかに第III相試験を実施して標準治療確立を目指すものである。JCOG0706は、根治切除不能の局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、S-1(TS-1)とCisplatin(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ものである。さらにその結果に基づいて標準治療を踏まえたランダム化比較第III相試験を行い標準的化学放射線療法の確立を目指す。

B. 研究方法

根治切除不能な局所進行頭頸部がんに対する CDDP+S-1 を同時併用する化学放射線療法の第 II 相試験 (JCOG0706) を行う。さらにその結果に基づいて、標準治療を踏まえたランダム化比較試験を行う。JCOG0706 に

関する；研究期間：登録期間：2年、追跡期間：登録終了後3年、総研究期間：5年 主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価する目的で、登録終了後3年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。平成23年度は、症例登録が終了し中央判定による主たる解析を行った。平成24年度からは臨床経過観察とし、平成24年度はじめに試験結果をまとめる。平成24年度からはJCOG0706の奏効率に基づいて標準治療を考えたランダム化比較試験のプロトコール作成に入る予定である。

化学療法スケジュール

S-1+ CDDP療法

放射線治療開始と同時に、以下のレジメンを5週1コースとして2コース繰り返す。

S-1 60 mg/m²/day 1日2回（朝、夕食後1時間以内）分割投与 day 1-14

CDDP 20 mg/m²/day 点滴静注（2 hr） day 8-11

放射線治療：1日1回2Gy、週5回、総線量70Gy、総治療期間7週間（放射線治療は予定休止期間を設けない。）追加化学療法としてS-1+ CDDP療法を施行する：化学放射線療法にてCR、Good PR、PRの場合、最終の放射線照射日から4週間後に追加化学療法を開始する。化学放射線療法時と同じレジメンを4週1コースとして2コ

ース繰り返す。

救済手術：2コースの追加化学療法後の効果判定でCR/Good PR以外と判定された場合には救済手術の実施を検討する。CR/Good PR以外で救済手術が行えなかった場合にはプロトコール治療中止、後治療自由とする。

平成22年7月2日にて予定の45例が登録され平成23年度に治療が終了した。平成24年2月に主たる解析が行われた。

研究組織；JCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ) において平成23年4月からJCOG 頭頸部がんグループが発足した。

（倫理面への配慮）

JCOG プロトコールでは適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に遵守する。

C. 研究結果

(1) JCOG0706の化学療法スケジュールはS-1+ CDDP療法として放射線治療開始と同時に5週1コースとして2コース繰り返す。追加化学療法としてS-1+ CDDP療法を施行する：化学放射線療法にてCR、Good PR、PRの場合、最終の放射線照射日から4週間後に追加化学療法を開始する。化学放射線療法時と同じ化学療法レジメンを4週1コースとして2コース繰り返す。CR/Good PR以外で救済手術が行えなかった場合

にはプロトコール治療中止、後治療自由とする。予定登録数：閾値CR割合40%、期待CR割合60%とした。片側 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ （検出力90%）として必要登録数を45例とした。

登録は平成20年7月28日に開始され、平成22年7月2日に登録が終了した。症例は中咽頭癌26例、下咽頭癌15例、喉頭癌4例であった。高分化扁平上皮癌が10例、中分化が17例、低分化が10例であった。病期としてはN2c（両側に転移リンパ節がある）症例が21例と多くを占めた。Tに関してはT4が22例であり、局所進行例が多く登録された。主たる解析は平成24年2月に行われPrimary endpointである腫瘍完全消失割合は、64.4%であった。その内訳は、CR8例、goodPR21例、PR9例であった。現在までの1年生存割合は93.3%、2年生存割合は65.2%であった。安全性においては問題がなく治療が遂行されている。グレード3以上の副作用は粘膜炎が46.7%、嚥下障害が46.7%、食欲不振が42.2%、放射線皮膚炎が26.7%、好中球現象が26.7%であり重篤な副作用はなかった。

D. 考察

JCOG0706は順調に症例が集積され、主たる解析の結果、腫瘍完全消失割合が64.4%と期待されたとおりの成績であった。今後追跡調査により生存割合が検討される。本成績により標準治療を考えた臨床第III

相試験の計画について、平成23年度から発足したJCOG頭頸部がんグループでプロトコール検討を開始している。

E. 結論

JCOG0706「根治切除不能の局所進行頭頸部がんに対するCDDP+S-1を同時併用する化学放射線療法第II相試験」プロトコール作成と症例登録は順調に経過しており今後、追跡調査を行って治療成績を確定することができ、さらに臨床第III相試験が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, Fujii M, Onozawa Y, Kurono Y, Sagae D, Seriu T, Tsukuda M Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 68,769-776,2011
2. Koji Sakamoto, Yori-hisa Imanishi, Toshiki Tomita, Masayuki Shimoda, Kaori Kameyama, Katsushi Shibata, Nobuya Sakai, Hiroyuki Ozawa, Seiji Shigetomi,

- Ryoichi Fujii, Masato Fujii, Kaoru Ogawa, Overexpression of SIP1 and downregulation of E-cadherin predict delayed neck metastasis in Stage I/II oral tongue squamous cell carcinoma after partial glossectomy Ann Surg Oncol pub-online 9,2011
3. 藤井正人 頭頸部癌診療の今 分子標的薬治療の導入に向けて Pharma Medica 29, 39-42, 2011
 4. 藤井正人 Guidelines on head and neck cancer treatment in Japan 日本癌治療学会誌 46, 1255-1258, 2011
 5. 藤井正人 頭頸部がん TPF 療法の現状 癌と化学療法 38, 1098-1102, 2011
 6. 藤井正人 進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例に対する治療の可能性 緩和ケア 21,30-34,2011
- 学会) 2011年9月25日ストックホルム スウェーデン
2. 藤井正人 徳丸 裕 濱 孝憲 加藤孝邦 今西順久 小川 郁 杉本太郎 岸本誠司 中咽頭がんにおけるヒト乳頭腫ウイルス感染-頭頸部癌基礎研究会多施設共同研究から- 社団法人日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会第 192 回学術講演会 東京都 2011年7月23日
 3. Fujii M Guidelines on head and neck cancer treatment in Japan 第 49 回 日本癌治療学会 名古屋市 2011年10月27日
 4. 羽生 昇 藤井正人 今西順久 徳丸 裕 小川 郁 口腔舌扁平上皮癌における Oct3/4 と Nanog の発現とその臨床的意義 第 70 回日本癌学会 名古屋市 2011年10月3日
 5. 藤井正人 頭頸部癌に対する化学放射線療法の標準化-分子標的薬導入をふまえて- 第 23 回 静岡県頭頸部腫瘍研究会 静岡市 2011年9月3日

学会発表

1. Fujii M, Yoshino T, Onozawa Y, Kodaira T, Ota M, Gross A, Tsukuda M, Tahara M Phase II study of cetuximab with concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck ECCO/ESMO2011 (ヨーロッパ癌
- H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題；頭頸部癌に対する集学的治療としての化学放射線療法の開発

研究分担者 田原 信 国立がん研究センター東病院 頭頸部腫瘍科・形成外科副科長

研究要旨：根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、化学放射線療法であるが未だ予後不良である。我々はJCOG試験として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Cisplatin (CDDP)を同時併用する化学放射線療法の第Ⅱ相試験を実施した。毒性は認容性があり、抗腫瘍効果も有望であるので、今後比較試験で検討に値する治療法と思われる。本試験にて頭頸部癌に対する多施設共同試験の基盤整備にも貢献できたと思われる。

A. 研究目的

根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、CDDPを同時併用する化学放射線療法である。しかし、その約半数は再発することことから、新たな治療の開発が求められている。

S-1は、5FUのプロドラッグであり、持続的に5FUに代謝されるテガフルに、5FUの分解酵素であるDihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)を可逆的に阻害し、5FU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5FUの消化管組織での活性化を阻害し、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5FU系薬剤に比べ効果増強を図るとともに、それに付随して増大する副作用の軽減も同時に図ることを目的に開発された経口剤である。進行・再発頭頸部癌患者に

対するS-1単剤（80mg/m²/日、4週間服用、2週休薬）での奏効割合34.1%（29/85）であり、これまで報告されている5-FUでの奏効割合5-15%より良好であった。口腔癌の細胞株を用いたマウスのXenograftモデルにてS-1は放射線増感作用を示すことが報告されている。またヒト肺癌LC-11株に対するS-1或いはUFTと放射線との併用効果を検討したところ、S-1は、UFTと比較して有意に放射線感受性を増強させることが示された。そこでS-1に配合されているがUFTに配合されていないギメラシル(CDHP)単剤での放射線との併用効果を検討したところ、明らかに放射線感受性増強効果を示した。この結果から、CDHPが放射線増感作用を有することでS-1は放射線治療併用にてUFTより高い抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

以上の背景から、S-1とCDDPと放射線治療との併用はこれまでにない高い抗腫瘍効

果を示す可能性が考えられ、国立がん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放射線同時併用療法の第I相試験が施行された。推奨用量はS-1 60mg/m²/dayに決定され、21例中18例がCRと従来の成績を越える高い抗腫瘍効果をもたらす可能性が示されたことから、本試験でも同様のレジメンを使用することとした。

本試験の目的は、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 (TS-1[®])とCisplatin (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ことである。

Primary endpoint: 完全奏効割合 (CR割合)

Secondary endpoints: プロトコール完遂割合、局所無増悪生存期間 (3年)、無病生存期間 (3年)、全生存期間 (3年)、有害事象

B. 研究方法

対象

対象の主な適格規準は、以下の通りである。

- 1) 原発巣が組織学的に扁平上皮癌と確認されている。
- 2) 中咽頭、喉頭、下咽頭のいずれかに原発を有する。
- 3) 原発巣または頸部リンパ節転移巣が以下の①～③をいずれかを満たす。
 - ① 原発巣または頸部リンパ節転移巣が頸動脈、頭蓋底あるいは頸椎 (椎前筋も含める) に浸潤している。
 - ② N2cまたはN3である。
 - ③ 原発巣が中咽頭かつT4である。
- 4) 遠隔臓器転移を認めない (cM0) 。

- 5) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下。
- 6) RECISTでの測定可能病変*を有する。
- 7) 主要な臓器機能が保持されている。

方法

1) プロトコール治療は以下のとおり。

- ・ 化学放射線療法
- ・ 追加化学療法

上記の2つの治療の終了をもって、プロトコール治療完了とする。

ただし、腫瘍残存が疑われ救済手術可能と判断された場合には救済手術終了をもってプロトコール治療完了とする。

◆ 化学放射線療法

- 1) S-1: 60mg/m² を各コース開始日 (day1, 36) から1日2回朝食後と夕食後に14日間内服する。(治療に伴う粘膜炎などの有害事象によりS-1をカプセルのまま内服が困難なときは、崩壊懸濁法により投与することを許容する)
- 2) CDDP: 各コース8日目から (day 8, 43) に20mg/m²を2時間かけて点滴静注にて4日間投与する。
- 3) 放射線治療は化学療法1コース目のDay1に開始する。予定休止期間は設けない。1回2 Gy、1日1回、週5回、計35回、総線量70 Gy。

◆ 追加化学療法

化学放射線療法後に治療効果認められた場合は、以下のスケジュールで追加化学療法を施行する。

- 1) S-1: 60mg/m²を、各コース開始日 (day 78, 108) から1日2回朝食後と夕食後に14日間内服する。
- 2) CDDP: 各コース8日目から (day 85, 115) に20mg/m²を2時間かけて点滴静注にて4日間投与する。

統計的事項

閾値腫瘍消失割合40%、期待腫瘍消失割合60%とする。試験全体での片側有意水準 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ (検出力90%) とした。本試験ではSWOG の2stage design に準じた方法を採用し、1 段階目で対立仮説に対して行う検定の片側有意水準0.02、2 段階目で帰無仮説に対して行う検定の片側有意水準0.105 とする。以上のパラメータより、必要解析対象者数を求めると1 段階目25名、2 段階目20名の計45名となった。

C. 研究結果

2008年7月から2010年7月まで45例が登録され、年齢中央値63歳、主な亜部位は中咽頭26、下咽頭15、喉頭4などであり、T・N因子は、それぞれT1/T2/T3/T4a/T4b (1/11/7/17/9)、N0/N2a/N2b/N2c/N3 (2/3/10/24/6)であった。Primary endpointである完全奏効割合は64.4%(CR 8例、good PR 21例)であった。観察期間中央値1.56年で、1年局所無増悪生存割合77.8%、1年無病生存割合70.9%、1年全生存割合93.3%であった。主なgrade3以上の毒性は、粘膜炎(46.7%)、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%)であり、治療関連死亡は認められなかった。

D. 考察

本試験は、根治切除局所頭頸部癌を対象にJCOG試験として初めて行われた。第I相試験で決定された推奨用量にて、本試験が実施され、十分認容性があることが確認できた。治療効果も完全奏効割合は64.4%(CR 8例、good PR 21例)と良好な結果が得られた。行われた対象にS-1+CDDPを同時併用とする化学放射線療法は認容性があり、有

望な治療効果も得られ、今後比較試験で検討に値すると思われる。本試験登録完了後の2011年4月にJCOG頭頸部がんグループが設立され、頭頸部癌に対する多施設共同試験の基盤整備にも貢献できたと思われる。

E. 結論

根治切除局所頭頸部癌に対してS-1+CDDPを同時併用とする化学放射線療法は認容性があり、抗腫瘍効果も有望であるので、今後比較試験で検討に値すると思われる。今後わが国から世界に発信できる臨床試験が行われることを期待したい。

F. 研究発表

論文発表

1. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2011; **22**(1): 175-80.
2. Tahara M, Minami H, Kawashima M, Kawada K, Mukai H, Sakuraba M, et al. Phase I trial of chemoradiotherapy with the combination of S-1 plus cisplatin for patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci.* 2011; **102**(2): 419-24.
3. Doi T, Tahara M, Yoshino T, Yamazaki K, Tamura T, Yamada Y, et al. Tumor KRAS Status Predicts Responsiveness to Panitumumab in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; **41**(2): 210-6.

4. Asayama M, Fuse N, Yoshino T, Yano T, Tahara M, Doi T, et al. Amrubicin for the treatment of neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective analysis of five cases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011.
5. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; **68**:769-776.
6. Yonemura M, Akita T, Suzuki S, Gotoh K, Tahara M, Ohtsu A, et al. [Retrospective analysis of antiemetic effect in patients receiving cisplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011; **38**(7): 1155-8.
7. Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; **67**(6): 1265-72.
8. Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Tahara M, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; **41**(8): 964-72.
9. Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Tahara M, et al. A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; **41**(4): 508-13.
10. Bando H, Yoshino T, Tsuchihara K, Ogasawara N, Fuse N, Kojima T, Tahara M, et al. KRAS mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of cetuximab. *Br J Cancer*. 2011; **105**(3): 403-6.
11. Zenda S, Matsuura K, Tachibana H, Homma A, Kirita T, Monden N, Tahara M et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011; **101**(3): 410-4.
12. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011; **81**(5): 1473-8
13. Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, Yano T, Tahara M, Doi T, et al. Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have the same tumor behavior as SCLC? *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2011.
14. Kawashima M, Hayashi R, Tahara M, Arahira S, Miyazaki M, Sakuraba M, et al. Prospective trial of

- chemotherapy-enhanced accelerated radiotherapy for larynx preservation in patients with intermediate-volume hypopharyngeal cancer. *Head & neck*. 2011.
15. Ueda A, Fuse N, Fujii S, Sasaki T, Sugiyama J, Kojima T, Tahara M et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with esophageal squamous cell carcinoma. *Intern Med*. 2011; **50**(22): 2807-10.
 16. Zenda S, Ishi S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M, Hayashi R, et al. A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2012.
 17. Ishiki H, Tahara M. [Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy for the patients with far-advanced nasopharyngeal carcinoma - our treatment strategy]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2012; **39**(5): 698-701.
 18. Fujii S, Uryu H, Akashi K, Suzuki K, Yamazaki M, Tahara M, et al. Clinical significance of KRAS gene mutation and epidermal growth factor receptor expression in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx and hypopharynx. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2012.
19. 学会発表
- 1) Hara H, Tahara M, et. al, Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma, 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago.
 - 2) 田原信、教育講演：頭頸部癌に対する導入化学療法、第35回日本頭頸部癌学会、東京
 - 3) 田原 信、講演：導入化学療法による喉頭温存治療のエビデンス、喉頭機能温存治療研究会、東京
 - 4) 田原信、講演：抗がん剤の適切な使用のために、兵庫頭頸部腫瘍フォーラム、神戸
 - 5) 田原信、講演：頭頸部癌に対する導入化学療法に対する分子標的治療薬、厚生労働省科学研究費シンポジウム「頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化と実践－分子標的薬導入をふまえて－」
 - 6) 田原信、講演：分子標的治療薬、第25回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、東京。
 - 7) 田原信、講演：頭頸部がんの最新の薬物治療に関して、第30回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、埼玉
 - 8) 田原信、講演：頭頸部癌の化学放射線療法における支持療法、第3回頭頸部がん支持療法研究会、東京
 - 9) 田原信、講演：がん化学療法の完遂を目指して～新しい支持療法の取り組み～、静岡県がん支持療法勉強会、静岡
- G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

米国特許: 2012年3月通知

出願番号: US11/412792

Pub.No: US2007/0254045A1

出願日: 2006/04/28

出願人: 国立がんセンター(現: (独) 国立がん研究センター)

発明者: 田原 信、南 博信

発明の名称: : METHOD FOR TREATING HEAD AND NECK CANCER (頭頸部がんの治療方法)

発明の概要: 頭頸部がん患者に対するS-1+CDDP+放射線の治療法に関する
実用新案登録

なし

1. その他

厚生労働省科学研究補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題;術後化学放射線療法に関する研究

分担研究者 清田尚臣 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座腫瘍内科 助教

研究要旨:頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk群に対する標準的術後補助療法はCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法である。本邦では標準的な術後補助療法が定まっておらず、これまでAdjuvant CRTの前向き試験の報告はない。今回我々は本試験の最終解析結果を第9回日本臨床腫瘍学会学術集会で報告した。本試験の結果から、世界的な標準治療であるCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法は日本人においても安全に施行しうることが示された。上記に示した先行研究にて、海外の標準治療が日本人でも実施可能であることを示したが、術後補助両方は効果が同等であればless toxicな治療であることが望ましい。このため、我々は海外でも日本でもless toxicな治療として実臨床で使用されているWeekly CDDP+RTとの非劣性試験を計画中である。また、本年度の付随研究として頭頸部癌患者における放射線粘膜炎による疼痛に対する抗けいれん剤(ガバペンチン)の鎮痛効果の検討を行った。

A. 本年度の研究成果

1) 局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk群に対するHigh-dose CDDP+RTの実施可能性試験の最終解析結果報告

頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk群に対する標準的術後補助療法はCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法である。本邦では標準的な術後補助療法が定まっておらず、これまでAdjuvant CRTの前向き試験の報告はない。今回我々は本試験の最終解析結果を第9回日本臨床腫瘍学会学術集会で報告した。本試験の結果から、世界的な標準治療であるCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法は日

本人においても安全に施行しうることが示された。現在、本試験結果の英文誌への投稿準備中である。

2) 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

上記に示した先行研究にて、海外の標準治療が日本人でも実施可能であることを示したが、術後補助両方は効果が同等であればless toxicな治療であることが望ましい。このため、我々は海外でも日本でもless toxic

な治療として実臨床で使用されているWeekly CDDP+RTとの非劣性試験を計画中である。JCOGで既にプロトコールコンセプトは承認されており、現在フルプロトコールを一次審査中で、平成24年度の開始予定である。

また、less toxicな術後化学放射線療法の開発は海外でも注目されており、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) のHead and Neck Group meetingに参加し平成22年12月、平成23年11月プレゼンテーションを行った。平成23年11月の会議ではE諸国の研究者から賛成多数を得て、Intergroup studyの実現に向けての方向性を模索することになった。

3) 頭頸部癌患者における放射線粘膜 炎による疼痛に対する抗けいれん 剤 (ガバペンチン) の鎮痛効果の 検討

A. 研究目的

化学放射線療法における放射線性粘膜
炎に対する抗けいれん剤:ガバペン
チンの鎮痛効果を評価し、放射線性粘
膜炎の疼痛コントロール目的にガバ
ペンチンを使用する有用性を明らか
にすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は組織学的に証明された局所
進行頭頸部癌で以下の適格規準を満
たす22例を2010年から2011年にか
けて登録した。

適格基準:

1. 原発巣: 口腔・中下咽頭・喉頭
2. PS: 0-2
3. 組織学的に悪性腫瘍であることが証明されている
4. 根治目的で化学放射線療法を行う症例
5. 予定放射線照射総線量 ≥ 60

Gy (1回2 Gy 通常分割照射)

6. 本試験参加についての本人からの文書による同意が得られている
7. 併用する化学療法はCDDPあるいはCDDP+5-FUとする。

これらを満たす22例を登録した。上記の適格規準を満たす22例に対してCDDP (80-100 mg/m²) +RTもしくはFP (700 mg/m² D1-4, 70 mg/m² D1) +RTを行うこととした。CRTの治療目的については、局所進行症例に対する根治目的でのCRTでも術後補助療法としてのCRTでも登録可能とした。これらを対象に標準疼痛管理群 (Standard Pain Control: SPC) とガバペンチン群 (SPC+Gabapentin: SPC+G) にランダム割り付けを行った。ガバペンチンは化学放射線療法開始日から1週間かけて900 mg/dayまで増量した。以降は化学放射線療法終了4週間後まで内服させた。

プライマリーエンドポイント: プロ
トコール治療中の最大 visual ana
logue scale (VAS)

セカンダリーエンドポイント:

NCI-CTC ver. 4.0 による口腔粘膜
炎、咽頭粘膜病、喉頭粘膜病),
EORTC-QLQ HN-35, 放射線治療開
始後鎮痛剤開始までの日数, 放射
線治療の休止の有無,
放射線治療期間, 治療完遂割合,
有害事象発生割合, 重篤な有害事
象発生割合など

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は
ヘルシンキ宣言および臨床研究の倫
理指針に従って本試験を実施した。ま
た当施設IRBの審議の上で本試験の実
施決定が許可された。

登録に先立って、担当医は医療機関の
承認が得られた説明文書を患者本人

に渡し詳しく試験についての説明を行い文書による同意を得た。

C. 研究結果

登録22例の内訳は、すべてがStage III/IVの局所進行頭頸部癌であった。SPC群に11例、SPC+G群に11例が割り付けられた。

局所進行例に対して根治目的で化学放射線療法を行ったのが12例、局所進行頭頸部癌術後補助療法として術後化学放射線療法を行ったのが10例であった。

治療期間中の最大VAS値（中央値）はSPC群 47、SPC+G群 74 ($p=0.517$)でSPC+G群で高いように見えたが、有意差を認めなかった。最大VAS値におけるオピオイド使用量はモルヒネ換算でSPC群 215 mg、SPC+G群 745.3 mg

($p=0.880$)、化学放射線療法終了後4週間の時点でのオピオイド使用量はモルヒネ換算でSPC群 1260 mg、SPC+G群 1537.5 mg ($p=0.9438$)で、これもSPC+G群でモルヒネ投与量が多いように見えたが有意差を認めなかった。QOL解析にはEORTC QLQ-C30とEORTC QLQ-HN35（日本語版）を使用した。治療開始前と治療終了後4週間の時点で各群のQOLの解析を行った。有意差を認めたのは体重増加に関する項目においてSPC+G群で有意に悪いQOLスコアであった($p=0.005$)。ガバペンに関連する有害事象はいずれも管理可能で重篤なものは認めなかった。1年生存割合は観察期間中央値 12.9か月の時点で、SPC群 100%、SPC+G群 90.9% ($p=0.34$)で有意差を認めなかった。

D. 考察

本試験は放射線粘膜炎の疼痛に対するGabapentinの有効性を探索的に評価するために少数例のランダム化試験を行った。しかし、少数例で非盲

検のランダム化試験ではあるものの、今回の結果からはGabapentinの有効性は示唆されなかった。神経障害性疼痛に対して明らかな有効性を示しているGabapentinが放射線粘膜炎による疼痛に対して有効性を示せなかった理由の一つとして、Gabapentinの血中濃度は個人間差があることが分かっており、この影響からGabapentin使用群での血中濃度が不十分であった可能性は考えられる。その一方で、Gabapentinの投与量は900 mg以上にしても臨床的有効性は変わらないという報告もあり、今回の試験結果の解釈は困難な面がある。

もし、さらに同様の放射線粘膜炎に起因する疼痛への介入研究を進めるのであれば、こうした問題を解決し、安定した血中濃度を示す新たな製剤であるPregabalinを使用しさらに大規模な二重盲検ランダム化試験を組む必要がある。

E. 結論

本試験の結果からはGabapentinの放射線粘膜炎による疼痛に対する有用性は示唆されなかった。

F. 健康危険情報（分担研究報告書であり割愛）

G. 研究発表

論文発表

論文発表

英文

- 1) Morita S, Oizumi S, Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y.

- 2) Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2011 Oct 1. [Epub ahead of print]
- 3) Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, Funakoshi Y, Kiyota N, Fujiwara Y, Yashiro M, Hirakawa K, Hirai M, Minami H. Invest New Drugs. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]
- 4) Successful neutrophil engraftment by reduced use of granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis.

Okamura A, Yakushijin K, Inui Y, Funakoshi Y, Kawamori Y, Shimada T, Toyoda M, Chayahara N, Kiyota N, Fujiwara Y, Mukohara T, Matsuoka H, Yamamoto K, Minami H. Int J Hematol. 2011 Jun;93(6):765-70. Epub 2011 Apr 22

和文

- 1) 清田尚臣 頭頸部癌化学放射線療法の位置づけと今後 術後補助化学放射線療法の実臨床への浸透のために, 頭頸部癌 37: 362-365, 2011
 - 2) 西村英輝, 佐々木良平, 吉田賢史, 宮脇大輔, 大月直樹, 斉藤幹, 清田尚臣, 副島俊典, 杉村和朗, 丹生健一
局所進行下咽頭癌に対する術後放射線療法の遡及的検討, 頭頸部癌 37: 62-66, 2011
 - 3) 島田貴信, 清田尚臣
頭頸部がん治療における抗EGFR抗体薬の位置づけ, がん分子標的治療 9: 36-44, 2011
2. 学会発表
- 1) 西村英輝, 関井修平, 吉田賢史, 宮脇大輔, 村岡修, 奥野達哉, 清田尚臣, 岡本欣晃, 副島俊典, 佐々木良平: 局所進行切除不能食道癌(T4/M1LYM)に対する化学放射線療法の遡及的検討
第65回日本食道学会2011. 9

- 2) 清田尚臣：本邦における頭頸部癌に対する化学療法 現状と展望 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 3) 吉田賢史, 西村英輝, 宮脇大輔, 村岡修, 佐々木良平, 清田尚臣, 土井清司, 長谷川信吾, 丹生健一：局所進行外耳道扁平上皮癌に対する3剤(TPF)併用化学放射線療法の経験 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 4) 島田貴信, 清田尚臣, 大月直樹, 丹生健一, 西村英輝, 佐々木良平：切除不能頭頸部癌に対するSequential therapyの安全性に関する後向き研究 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 5) 西村英輝, 佐々木良平, 吉田賢史, 宮脇大輔, 丹生健一, 大月直樹, 齊藤幹, 清田尚臣, 岡本欣晃, 副島俊典：遊離空腸再建後の高リスク頭頸部癌に対する術後放射線治療の検討 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 6) 米澤宏一郎, 森本浩一, 齋藤幹, 大月直樹, 清田尚臣, 西村英輝, 佐々木良平, 丹生健一：当科における喉頭機能温存手術の検討 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 7) 清田尚臣：頭頸部癌化学放射線療法の位置づけと今後 術後補助化学放射線療法の実臨床への浸透のために 第35回日本頭頸部癌学会 2011.6
 - 8) 清田尚臣：頭頸部がん領域における抗EGFR療法の展開 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 2011.7
 - 9) T Shimada, N Kiyota, H Nishimura, Y Funakoshi, H Tomioka, Y Inui, M Toyoda, Y Kawamori, N Chayahara, Y Fujiwara, T Mukohara, K Nibu, H Minami：Safety profile of Sequential Therapy for Unresectable Head and Neck Cancer：A Retrospective Analysis in a Single Institution 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 2011.7
 - 10) 清田尚臣, 田原信, 門脇重憲, 岡野晋, 河島光彦, 松浦一登, 小野澤祐輔, 丹生健一, 林隆一, 大津敦：予後不良の局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する術後補助化学放射線療法の実施可能性試験 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 2011.7
 - 11) 清田尚臣：導入化学療法と術後化学放射線療法 厚生労働科学研究推進事業 シンポジウム 頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化と実践 2011.11
 - 12) 清田尚臣：日本臨床腫瘍学会・米国臨床腫瘍学会ジョイント教育コース Best of ASCO 2011 in Japan：頭頸部がんについて 2011.7
 - 13) 清田尚臣：頭頸部腫瘍について 第18回日本臨床腫瘍学会教育セミナー Bセッション 2011.7
- H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題：高用量シスプラチンを用いた化学放射線療法の管理技術向上に関する研究

研究分担者 全田 貞幹 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部

研究要旨

頭頸部放射線治療（RT）において粘膜炎はgrade3 が20-70% 発生する有害事象の一つだが、標準的対処法は確立されていない。今回我々はオピオイド製剤と胃瘻を用いて管理することで治療完遂率が向上すると考えた。

Opioid based pain control programを元に最適なモルヒネ量及び本プログラムの適応患者の抽出を行った

A. 研究目的

放射線治療に伴う粘膜炎をOpioid based pain control programを用いて管理し、どのようなpopulationでこのprogramが有用であるかを検討する

放射線療法では、咽頭腔に50 Gy以上照射される治療計画になることが多い。この場合、治療中に食事摂取が困難になる場合が想定されるため事前に胃瘻を造設することが薦められる。

B. 研究方法

臨床試験で行ったopioid based pain control programの具体的な解説を行い、各施設で実践する。
本解析の結果に加え付随した情報についても解析する

治療早期（のどの違和感、食事をすると少し引かかる）

治療早期には咽頭、口腔内の違和感を訴え、次第に嚥下時痛、口腔内の易刺激感へと増強していく。この間アニリン系鎮痛薬を中心に使用する。アニリン系鎮痛薬は通常鎮痛薬として汎用されているプロピオン酸系、アニリン酢酸系薬剤（NSAIDs）と比べ腎機能障害の頻度が低くCDDPと併用での腎不全発症の危険が少ない。

Opioid based control program

治療前半（飲み込むと痛い、食事がつらくなってきた）

治療前—治療開始時
局所進行頭頸部がんに対する化学放

非オピオイド系薬剤にて鎮痛が得られなかった場合、従来の投与に塩