

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

進行頭頸部がんに対する術後補助療法の
標準治療確立のための多施設共同研究

研究代表者 田原 信
独立行政法人国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 科長

研究要旨

術後再発 High-Risk 因子（切除断端陽性、リンパ節外浸潤）を有する進行頭頸部扁平上皮癌患者の予後は不良であり、術後に補助療法を行うことが推奨されている。

その標準治療はCDDP(100mg/m², day1, 22, 43)を同時併用する化学放射線療法（以下 3-weekly CDDP+

RT)である。しかし、1) 毒性が強い、2) 治療のコンプライアンスが充分でない、3) 長期入院が必要、4) 術後の手術部位感染が懸念されることから一般的に行われず、毒性の軽いCDDP(30-40mg/m²)を毎週投与する化学放射線療法（以下 weekly CDDP+RT)が汎用されている。しかし、標準治療である 3-weekly CDDP+RT とのランダム化比較試験が行われてこなかったため、そのエビデンスは乏しい。そこで、我々は世界初となる 3-weekly CDDP+RT と weekly CDDP+RT とのランダム化比較試験を計画した。

本研究の目的は、局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者を対象として weekly CDDP+RT が、3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと（非劣性）をランダム化比較第 II/III 相試験(JCOG1008)によって検証することである。非劣性が検証されればリスク/ベネフィット比が優れる新たな標準治療が確立する。非劣性が検証されない場合は、効果の劣る weekly CDDP+RT の汎用の抑止につながる。なお、本試験は欧州の臨床試験グループから高い関心が寄せられ、本試験と同じプロトコルを用いて臨床試験を実施後に統合解析する国際共同研究が計画されており、「わが国から世界へエビデンスの発信」に貢献することが期待される。

頭頸部癌における治療選択や、再発に関するバイオマーカーは確立していない。附随研究として腫瘍検体のマイクロ RNA 発現解析、治療中の血液中のエクソソーム中のマイクロ RNA の発現変化を次世代シーケンサにより解析し、新たなバイオマーカーを探索する。

本研究は以下の点が独創的である。1) 3-weekly CDDP+RT と weekly CDDP+RT を比較する世界初のランダム化比較試験、2) 進行頭頸部癌に対して本邦で本格的に行われる初のランダム化比較試験、3) 臨床試験に附随して血液検体のマイクロ RNA 解析を行う、4) JCOG と欧州の臨床試験グループとの初の共同研究。

本研究は頭頸部癌全体に対する治療開発の体制整備に大きく貢献するとともに、国際共同試験に参加可能な施設が増え、ドラッグラグの短縮にも寄与し得る。

試験参加患者の保護として、本試験に関係するすべての研究者は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に従って試験を実施する。本試験は平成 24 年 10 月から患者登録が開始されており、登録期間 5 年、追跡期間 3 年、総研究期間 8 年の予定である。

平成 26 年度は第 II 相部分(計 66 名)の登録終了し、両治療法の安全性を確認した。現在、第 3 相試験登録継続中である。放射線療法に IMRT 許容のプロトコール改訂、さらに参加施設を 4 施設増やしたことで、今後登録進捗改善が見込まれる。次世代シーケンスの網羅的解析から頭頸部がんのバイオマーカーとなりうる候補マイクロ RNA を 31 種類同定した。

研究代表者 田原 信
国立がん研究センター東病院
頭頸部内科 科長

A . 研究目的

1)局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者に対する weekly CDDP+RT が、標準治療である 3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと(非劣性)をランダム化比較試験(JCOG1008)によって検証する。

2)手術時の腫瘍組織検体のマイクロ RNA 解析、さらに、術前、術後及び再発時の血液中のマイクロ RNA の発現変化の解析にて新たなバイオマーカーを探索する。

B . 研究方法

□JCOG1008 試験：

適格患者に A 群、B 群いずれかの治療をランダム割付けし、第 II 相部分では両群の治療の安全性を確認し、第 III 相部分にて全生存期間を Primary endpoint として weekly CDDP+RT の、標準治療である 3-weekly CDDP+RT に対する非劣性を検証する。

A 群：CDDP 100mg/m², day 1, 22, 43, RT 一日 1 回、週 5 回分割法、Total 66Gy (術後 RT 標準用量)

B 群：CDDP 40mg/m², day 1, 8, 15,

22, 29, 36, RT 一日 1 回、週 5 回分割法、Total 66Gy

Primary endpoint：第 III 相部分：全生存期間、第 II 相部分：治療完遂割合

Secondary endpoints：第 III 相部分：無再発生存期間、局所無再発生存期間、有害事象、第 II 相部分：有害事象
臨床的仮説と予定登録数：

本試験の臨床的仮説は「試験治療群 (B 群：weekly CDDP+RT) の全生存期間が標準治療群 (A 群：3-weekly CDDP+RT) に対して非劣性である」であり、これが証明された場合、Weekly CDDP 併用化学放射線療法を術後補助療法の標準治療と判断する。3-weekly CDDP+RT の 3 年生存割合を 49%、非劣性マージンを 10%、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 75%として、必要適格例数は 1 群 128 名、両群計 256 名となる。若干の不適格例などを考慮して両群計 260 名を当初の予定登録数とした。

研究実施施設：JCOG 頭頸部がんグループ 22 施設

国際共同研究：欧州の臨床試験グループは、本試験と同一のプロトコールを用いて臨床試験を実施し、安全性・有効性に関して統合解析する予定である。

(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を遵守する。検体のマイクロ RNA 解析は、腫瘍組織を用いた体細胞変異の検索であることから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とはならないが、個人情報保護の観点から、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した JCOG の「非ゲノム解析研究」ポリシーに従って適切に連結可能匿名化もしくは連結不可能匿名化を行った上で実施する。

□マイクロ RNA 解析：

次世代シーケンサー Ion PGM を用いて、エクソソームから調製したマイクロ RNA の種類を同定し、それらの発現量および遺伝子配列を調べる。同年令の健常者のエクソソームに含まれるマイクロ RNA の種類・発現量および遺伝子配列と比較する。それぞれの解析の比較から、以下のマイクロ RNA を同定する。

1) 患者サンプルにのみ優位に共通して検出される（発現増加マイクロ RNA の同定）、2) 多くの患者サンプルにのみ優位に共通して減少する（発現減少マイクロ RNA の同定）、3) 腫瘍のステージ依存的に増加あるいは減少するマイクロ RNA の同定

同定されたマイクロ RNA・mRNA について、術前、術後、再発時のサンプルを用いて比較し、頭頸部癌特異的なマーカーとなりうるかどうかを調べる。

本研究計画では、260 名を当初の予定数として計算しているが、まず 25 名について次世代シーケンズによる解析を実施し、原発腫瘍、術前・術後の体液中

のエクソソーム中のマイクロ RNA 発現解析を実施する。これに健常人として患者同一年齢の健常人 25 名を加えた 100 名のシーケンズ解析を実施する。また、ここから得られる約 30 のマイクロ RNA 候補について、附随研究の同意を得られた患者について qRT-PCR を実施し、高精度な頭頸部がんバイオマーカーを創出する。

C 研究成果

□JCOG1008 試験：

平成 26 年度は第 II 相部分(計 66 名)の登録終了し、両治療法の安全性を確認し、第 3 相部分の登録を開始した。登録進捗改善を目指して、参加施設の増加（本年度 4 施設）、さらに JCOG 放射線治療グループとのワーキンググループの協力支援の体制を構築し、JCOG1008 試験の強度変調放射線治療を許容するプロトコル改訂を行った。2014 年 7 月よりワーキンググループで認定された施設(2015/1 時点で全体 22 施設中の 12 施設)では IMRT を用いた試験登録を回視した。報告書作成時点で IMRT の登録数が 10 件であり JCOG1008 試験の症例集積ペースが改善した。

NCI が統括している Head and Neck Intergroup meeting にて本試験を Intergroup study として実施することを提案し、イタリア、ポルトガル、ギリシャ、台湾などが試験実施を検討している。

□マイクロ RNA 解析：

次世代シーケンサー Ion PGM を用いて、術前および術後での血清中のマイクロ RNA の配列を網羅的にシーケンズ解析し、それらの情報を頭頸部がんの治療評価

のためのデータベース化した。これらには、miRBaseに収録された既知のmiRNAと既知のmiRNAにアノテートされない未知の小分子RNAを検出することができ、その割合は約50%であった。miRBaseに登録されている既知のマイクロRNAに関しては、179種類について検討したところ、頭頸部がんのバイオマーカーとなりうる候補マイクロRNAを31種類同定することができた。

D. 考察

□JCOG1008 試験：

頭頸部がんグループの参加施設も増加し、Intergroup studyになる可能性も出てきており、益々注目される試験になると思われる。新たに上顎洞癌に対する動注化学放射線療法の臨床試験(JCOG1212)も開始され、現在、舌がんに対する頸部郭清の意義を検証する臨床試験も計画中であり、本グループの活動が高まり、我が国から新たな標準治療確立の発信が可能になることが期待される。

試験開始当初にくらべ日常臨床で強度変調放射線治療の頻度が増加してきた(アンケート3割⇒7割以上)。今回のプロトコル改訂は症例集積ペースが改善に有益であることばかりでなく、他グループでも同様に強度変調放射線治療による試験実施のニーズの増加に影響を与えた。両グループの連携による他グループでの強度変調放射線治療の実施は今回が初めてのケースであったが、今後高精度治療をもちいたグループ間臨床試験の実施モデル確立の意味で大変有意義であったと思われる。

□マイクロRNA 解析：

頭頸部癌における治療選択や、再発に関するバイオマーカーは確立していない。頭頸部がんのバイオマーカーとなりうる候補マイクロRNAを31種類同定することができたことは、今後の研究に非常に意義があると思われる。

E. 結論

JCOG1008 試験実施にて、各施設における臨床試験の基盤整備の改善に貢献した。Intergroup studyとなれば、我が国から新たな標準治療確立に貢献できることが期待される。放射線治療領域の整備をすすめることで、頭頸部がん領域の集学的治療の更なる普及に貢献すると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology* 2014.
- 2) Yoshida M, Suzuki S, Enokida T, Tahara M et al. [Evaluation of aprepitant as a prophylactic antiemetic in the Cisplatin split regimen combined with radiation for patients with head and neck cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer &*

- chemotherapy* 2014; **41**(9): 1103-6
- 3) Tahara M, Onozawa Y, Fujii H, et al. Feasibility of cisplatin/5-fluorouracil and panitumumab in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Japanese journal of clinical oncology* 2014; **44**(7): 661-9.
 - 4) Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tahara M et al. Gastrostomy Dependence in Head and Neck Carcinoma Patient Receiving Post-operative Therapy. *Japanese journal of clinical oncology* 2014; **44**(11): 1058-62.
 - 5) Machiels JP, Licitra LF, Haddad RI, Tahara M, Cohen EE. Rationale and design of LUX-Head & Neck 1: a randomised, Phase III trial of afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who progressed after platinum-based therapy. *BMC cancer* 2014; **14**: 473.
 - 6) Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Japanese journal of clinical oncology* 2014; **44**(8): 770-4.
 - 7) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(7): 621-30.
 - 8) 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* in press.
2. 学会発表
- 1) Tahara, M., et al. Comprehensive analysis of serum biomarker and tumor gene mutation associated with clinical outcomes in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). in ESMO 2014. Madrid.
 - 2) Tahara, M., et al. Comprehensive analysis of serum biomarker and tumor gene mutation associated with clinical outcomes in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). in ESMO 2014. Madrid.
 - 3) Tahara, M, Hasegawa Y, Ando Y, et.al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A Subgroup analysis of the Phase 3 DECISION trial 第26回日本内分泌外科学会、名古屋、2014年5月.

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
3. その他：なし