

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（業務項目）

頭頸部癌に対する術後補助療法の開発

担当責任者 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。

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。登録進捗改善のため、放射線療法に IMRT 許容を要望し、プロトコル改訂を行った。さらに本年度参加施設全体で試験登録 0 の施設が 2 施設以下であったことから、合計 4 施設の増加ができた。これらにより登録進捗の改善が見込まれる。

A . 研究目的

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。

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。

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。術後放射線療法に強度変調放射線治療(IMRT)が使用できないことが、試験登録の妨げになっていることから、放射線治療事務局に IMRT を許容するプロトコル改訂を依頼した。JCOG 放射線治療グループと

のワーキンググループの協力の結果、プロトコル改訂され、登録集積ペースが改善した。さらにグループ全体として登録0の施設が2施設以下であったことから、本年度は、参加施設を4施設増加できた。

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することができた。本試験の意義は高く評価され、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。

D . 考察

□JCOG1008 試験：

第2相部分にて両群の治療の安全性を確認できた。これによって、海外の標準治療が多施設でも実施可能であることが示された。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。

試験開始当初に比べ日常臨床でIMRTの頻度が増加している。本治療は術後の補助療法でもあり、晩期毒性軽減にはIMRTが必須と思われる。IMRT実施可能施設が増えるよう支援を継続していきたい。

E . 結論

第2相部分にて両群の治療の安全性を確認

できた。これによって、海外の標準治療が多施設でも実施可能であることが示された。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。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2015; **45**(1): 2-6
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Kiyota N, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(7): 621-30.
 - 9) Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Fujii M 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, Kiyota N, Muro K, et.al, Lenvatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer : Results of the Phase 3 trial (SELECT trial) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡
 - 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.
 - 4) 清田尚臣ほか：頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について腫瘍内科医の立場から．第38回日本頭頸部癌学会、東京、2014年6月．
 - 5) 清田尚臣ほか：甲状腺がんに対する分子標的薬の適正使用と副作用管理について．第47回日本甲状腺外科学会、福岡、2014年10月．
 - 6) 清田尚臣ほか：進行性甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性の分化癌，髄様癌，未分化癌）に対するレンバチ

ニブの第2相試験．第47回日本甲状腺外科学会、福岡、2014年10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