



| | |
|------------------|---|
| Title | プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌におけるS-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討する多施設前向き臨床研究 |
| Author(s) | 田口, 純 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第14076号 |
| Issue Date | 2020-03-25 |
| DOI | 10.14943/doctoral.k14076 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/80982 |
| Type | theses (doctoral) |
| Note | 配架番号 : 2541 |
| File Information | Jun_Taguchi.pdf |



[Instructions for use](#)

学位論文

プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌
における S-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を
検討する多施設前向き臨床研究

(A multicenter prospective clinical study on the
safety and efficacy of combination treatment with
S-1/cetuximab in patients with platinum-intolerant
/refractory recurrent and/or metastatic squamous
cell carcinoma of the head and neck)

2020年3月

北海道大学

田口 純

学 位 論 文

プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌
における S-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を
検討する多施設前向き臨床研究

(A multicenter prospective clinical study on the
safety and efficacy of combination treatment with
S-1/cetuximab in patients with platinum-intolerant
/refractory recurrent and/or metastatic squamous
cell carcinoma of the head and neck)

2020年3月

北海道大学

田口 純

目 次

| | |
|-----------------|------|
| 発表論文目録および学会発表目録 | 1 頁 |
| 要旨 | 2 頁 |
| 略語表 | 5 頁 |
| 緒言 | 7 頁 |
| 対象と方法 | 11 頁 |
| 結果 | 28 頁 |
| 考察 | 34 頁 |
| 総括および結論 | 38 頁 |
| 謝辞 | 39 頁 |
| 利益相反 | 40 頁 |
| 引用文献 | 41 頁 |

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に投稿中である。

著者名 : Jun Taguchi, Yasushi Shimizu, Shin Ariga, Tomohiro Goda,
Yoshihito Ohhara, Rio Honma, Takuro Noguchi, Satoshi Takeuchi, Ichiro
Kinoshita, Toraji Amano, Takatsugu Mizumachi, Satoshi Kano, Miki
Takahara, Takahisa Abe, Akihiro Homma, Hirotohi Akita
題目 : Phase II trial of combination treatment with S-1/Cetuximab in
patients with platinum-ineligible recurrent and/or metastatic squamous
cell carcinoma of the head and neck
雑誌名 : European Journal of Cancer

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Jun Taguchi, Yasushi Shimizu, Shin Ariga, Tomohiro Goda, Yoshihito Ohhara, Rio Honma, Satoshi Takeuchi, Ichiro Kinoshita, Toraji Amano, Takatsugu Mizumachi, Satoshi Kano, Miki Takahara, Takahisa Abe, Akihiro Homma, Hirotohi Akita
S-1 plus Cetuximab in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck: a Phase II Trial
第 17 回日本臨床腫瘍学術集会 2019 年 7 月 18 日～20 日 京都市.

要旨

【背景と目的】頭頸部扁平上皮癌は近年では全世界で年間 80 万人以上が発症すると報告されている。頭頸部扁平上皮癌は発見時・受診時にはすでに 60%の症例が Stage III/IV の進行癌と診断され、集学的治療を行うにもかかわらず、その多くが再発し予後は不良である。再発・転移頭頸部扁平上皮癌における平均生存期間は 6 ヶ月程度であり、化学療法の目的としては、腫瘍縮小による症状緩和や嚥下機能の改善、通常的生活への回帰、喉頭機能の保持などが中心となり、現在の標準 1 次治療は殺細胞性抗悪性腫瘍薬であるプラチナ製剤のシスプラチンあるいはカルボプラチン、5FU と上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体薬のセツキシマブの 3 剤併用化学療法である。シスプラチンは頭頸部癌においてキードラッグとして繁用されているが、腎機能障害予防のために大量の補液が必要であり、さらに有害事象である悪心・嘔吐が高頻度に出現するため、患者の QOL (quality of life : 生活の質) が損なわれる側面がある。さらにシスプラチンは腎機能障害や末梢神経障害などの有害事象の出現頻度が高く、高齢者や Performance status (PS) 不良例での使用は困難である。カルボプラチンは上記の有害事象を軽減した薬剤ではあるものの、併用療法を行った場合には高齢者や PS 不良例では有害事象が出現しやすく、治療継続が困難となる可能性がある。しかし、プラチナ製剤が使用できない頭頸部癌患者に対して有効な化学療法はいまだ確立されていない。

プラチナ製剤以外で頭頸部癌に適応のある抗悪性腫瘍薬の一つである S-1 は、5-FU のプロドラッグであり、持続的に 5-FU に代謝されるテガフルールに、5-FU の分解酵素である Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を可逆的に阻害するギメラシルと、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するオテラシルカリウムを配合した薬剤である。本邦で行われた S-1 単剤での第 II 相試験の結果から高い安全性が報告されており、他の抗悪性腫瘍薬や放射線との併用においても有効性と安全性が報告されている。さらには、再発・転移に対する治療のみでなく術後補助化学療法等様々なデータがあり、S-1 は本邦で繁用されている。この S-1 とセツキシマブの併用は *in vitro* ならびに *in vivo* での研究から抗腫瘍効果の増強が示されており、その作用機序の一つとしてセツキシマブによる thymidylate synthase (TS) の発現低下が報告されている。また臨床では KRAS 遺伝子野生型切除不能大腸癌に対する S-1/セツキシマブ併用療法の第 II 相試験でその有効性と安全性についても確認されている。また近年「ブ

ラチナ抵抗性」という概念が重要視されており、これはプラチナ製剤使用後6ヶ月以内に再発した症例にはプラチナ製剤の再投与は治療効果が低いいため適さないというものである。そのため、シスプラチン併用化学放射線療法施行後6ヶ月以内に再発した症例も本研究の対象とした。以上から、プラチナ製剤が不耐あるいは抵抗性と考えられる再発・転移頭頸部扁平上皮癌の症例に対する新規治療レジメンを開発することを目的として、S-1/セツキシマブ併用療法の有効性および安全性を検討した。

【対象と方法】北海道大学腫瘍内科と協力施設において、プラチナ不耐あるいは抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象にS-1/セツキシマブ併用療法（S-1：80mg/m²/day, 14日間投与、7日間休薬、セツキシマブ：初週400mg/m²以後毎週250mg/m²）を実施した。主要評価項目は奏効率とし、副次的評価項目は病勢制御率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、治療成功期間（TTF）、薬剤強度、安全性とした。予定登録症例は58例とした。有害事象はCTCAE（The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0、腫瘍評価はRECIST（The Response Evaluation in Solid Tumors）ver.1.1、無増悪期間、全生存期間および治療成功期間はKaplan-Meier法を用いて算出した。

【結果】2014年9月から2018年9月までの間に、23例が登録され、21例が評価可能であった。20例が男性で年齢の中央値は69歳であった（範囲：49歳 - 82歳）。ECOGのPSは0/1/2が4/14/3例であった。部位別には下咽頭が8例、中咽頭が6例、口腔が3例、喉頭が2例で上顎洞と外耳道が1例であった。プラチナ不耐の理由としてPS2が3例、75歳以上の高齢者が6例、合併症が9例であり、プラチナ抵抗性が9例、プラチナ拒否が2例であった。有効性は、完全奏効（CR）が1例、部分奏効（PR）が8例、安定（SD）が10例、進行（PD）が2例であり、奏効率は43%（95% Confidence Interval [CI], 22 - 66）、病勢制御率（DCR）は90%であった。観察期間中央値は10.7ヶ月で、無増悪期間中央値（mPFS）は5.7ヶ月（95% CI, 3.1 - 8.2）、生存期間中央値（mOS）は13.7ヶ月（95% CI, 9.0 - 18.3）であった。治療成功期間中央値（mTTF）は4.3ヶ月（95% CI, 2.9 - 5.7）であった。Grade3/4の有害事象は13例（62%）に認め、ざ瘡様皮疹・皮膚反応が最も多く（7例：33%）、続いて低マグネシウム血症（4：19%）、手足症候群（3例：14%）、疲労（3例：14%）、粘膜炎（2例：10%）、食欲不振（2例：10%）、好中球減少症、貧血、下痢、帯状疱疹が各1例（5%）であった。薬剤強度に関してはS-1のRelative Dose Intensity（RDI）は91.3%（範囲：52% - 100%）、セツキシマブは87.8%（範囲：61.1% - 100%）であっ

た。

【考察】本研究は登録症例が予定症例数を満たさず、主要評価項目である奏効率は統計学的に検証することは困難であった。解析可能であった 21 例において、S-1/セツキシマブ併用療法の奏効率は 43%、mPFS は 5.7 ヶ月、mOS は 13.7 ヶ月とプラチナ製剤を使用した過去に報告された治療成績と比較しても良好な結果と考えられた。本研究はプラチナ製剤の使用が不耐あるいは抵抗性の患者を対象としており、より条件の厳しい対象での治療成績であることから、S-1/セツキシマブ併用療法は有望な治療選択肢になると考えられた。頭頸部癌患者では初発時に局所進行状態でシスプラチン併用化学放射線療法を施行された症例が多いため、再発時には腎機能低下を初めとした様々な合併症が見られることから、プラチナ不耐となる場合も少なくない。しかしながら、再発・転移頭頸部扁平上皮癌の一次治療においてプラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍薬とセツキシマブを併用した大規模な前向き試験はなく、第Ⅱ相試験で報告されているパクリタキセルとセツキシマブ併用療法が唯一のものである。この試験と本研究を比較すると、有効性は類似していたものの、安全性において本研究では骨髄抑制、神経障害、脱毛の頻度が低く、パクリタキセルとセツキシマブ併用療法の有害事象とは異なることが確認された。そのため、S-1/セツキシマブ併用療法が望ましいと考えられるプラチナ不耐な症例として、高齢などで骨髄機能が低下している症例、神経障害や脱毛を避けたい症例などが考えられた。さらに、S-1/セツキシマブ併用療法では初回の投与時にセツキシマブによるインフュージョンリアクションがなければ、治療前ステロイド投与を回避できるため、日和見感染や糖尿病の増悪など化学療法継続において懸念されるリスクを軽減できると考えられた。また本研究では、プラチナ製剤使用後 6 ヶ月以内に再発したプラチナ抵抗性症例も対象としたが、プラチナ抵抗性 9 症例での奏効率は 33% であり、S-1/セツキシマブ併用療法はプラチナ抵抗性に対しても有効性が確認され、選択肢の一つとなると考えられた。

【結論】本研究によって、再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する 1 次治療としてプラチナ製剤、5-FU、セツキシマブ併用療法が依然として標準治療ではあるものの、高齢や PS 不良等によりプラチナ製剤が使用できない症例やプラチナ抵抗性の症例に対する治療選択肢として S-1/セツキシマブ併用療法が有用である可能性が示された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

| | |
|---------|---|
| ALP | Alkaline phosphatase |
| ALT | Alanine aminotransferase |
| AST | Aspartate aminotransferase |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| BSC | Best Supportive Care |
| BUN | Blood urea nitrogen |
| Ca | Calcium |
| CBDCA | Carboplatin |
| Ccr | Creatinine clearance |
| CDDP | Cisplatin |
| CDGP | Nedaplatin |
| CI | Confidence interval |
| CR | Complete response |
| CT | Computed tomography |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CYFRA | Cytokeratin fragment |
| DCR | Disease control rate |
| DPD | Dihydropyrimidine dehydrogenase |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| FDG-PET | Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography |
| FP | Fluorouracil plus cisplatin |
| 5-FU | Fluorouracil |
| G-CSF | Granulocyte-colony stimulating factor |
| HBs | Hepatitis B surface |
| HR | Hazard Ratio |
| 5HT3 | 5 Hydroxytryptamine |
| K | Kalium, potassium |
| Mg | Magnesium |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| Na | Natrium, sodium |
| NE | Not evaluable |

| | |
|---------------|---|
| NSAIDs | Non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| PFS | Progression Free Survival |
| PD | Progressive Disease |
| PR | Partial Response |
| PS | Performance Status |
| QOL | Quality of life |
| QTc | Corrected QT |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| SCC | Squamous Cell Carcinoma |
| SD | Stable Disease |
| TS | Thymidylate Synthase |
| TTF | Time to Treatment Failure |
| UMIN | University Hospital Medical Information Network |
| γ -GTP | γ -Glutamyl Transpeptidase |

緒言

頭頸部癌は頭頸部領域から発生した癌の総称であり、原発部位によって口唇・口腔癌、鼻腔・副鼻腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌と多岐に分けられるものの、組織型別に見ると約 90%の症例が扁平上皮癌である。本邦では全癌の約 5%と稀な癌であるが、全世界では年間 80 万人以上が発症し、世界では 6 番目に多い癌である。また、頭頸部癌は部位別に治療法が異なり、手術、放射線治療、化学療法およびそれらを組み合わせた集学的治療が行われ、その治療手段は非常に多岐にわたっている。

頭頸部癌は発見時・受診時にはすでに 60%の症例が Stage III/IV の進行癌と診断される。Stage I / II であれば外科手術、放射線治療により 5 年生存率 50~90%を得ているが、Stage III/IV の進行癌の予後はそれぞれ 20~50%、10~30%程度である。また、40~60%に局所再発、20~30%に遠隔転移があり、これが死亡の大きな原因となっている。

再発・転移頭頸部扁平上皮癌における平均生存期間は 6 ヶ月程度であり、1 年生存率は約 20%程度である。化学療法の目的としては、腫瘍縮小による疼痛緩和や嚥下機能の改善、通常的生活への回帰、喉頭機能の保持等が中心となり、抗悪性腫瘍薬単剤の奏効率は 13~40%程度である。

Best supportive care (BSC) とプラチナ製剤であるシスプラチン (CDDP) 単剤による化学療法の比較試験で、生存期間において CDDP が BSC を上回り、CDDP は再発・転移頭頸部扁平上皮癌の治療に繁用されるようになった (Morton et al., 1985)。CDDP 単剤投与の奏効率の中央値は 28% (95% CI, 14 - 41) であり、安全性に関しても確立されている。その後、CDDP 単剤を上回る生存への寄与を期待して 5-FU+CDDP (FP) 療法を主とした多剤併用療法の無作為化比較試験が行われた (Clavel et al., 1994; Jacobs et al., 1992)。生存期間に関しては CDDP 単剤を上回る報告はないものの、奏効率は CDDP 単剤よりも優っていることが示され、抗腫瘍効果が良好な FP 療法が日常臨床で広く使用されている。また、他のプラチナ製剤は CDDP と比べて奏効率はやや劣るが、腎機能障害や末梢神経障害などの有害事象の程度が軽いため、カルボプラチン (CBDCA) やネダプラチン (CDGP) が代用されている (Forastiere et al., 1992; Lokich and Anderson, 1998)。

一方、他のがん腫と同様に頭頸部癌においても分子標的薬の開発が行われセツキシマブの有効性が証明されている。セツキシマブは、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) を標的とする IgG1 サブクラスのヒト/マ

ウスキメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト EGFR に対して高い親和性をもって結合し、EGFR 陽性癌細胞株に対して濃度依存的に増殖阻害作用 (in vitro (Matar et al., 2004)、in vivo (Luo et al., 2005))を示すことが知られている。2007 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて、ヨーロッパ 17 カ国 80 施設で行われた再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象とした FP 療法と FP+セツキシマブ療法の無作為化比較試験 (EXTREME 試験) の結果が報告された (Vermorcken et al., 2008)。FP 療法にセツキシマブを加えた群の全生存期間中央値は 10.1 ヶ月であり、FP 療法群の 7.4 ヶ月と比較し有意に優れ (HR : 0.797, p=0.0362)、セツキシマブの生存への上乗せ効果が示された。また、奏効率に関しても FP 療法群で 19.5%、セツキシマブ併用群で 35.6% (p<0.01) と有意に改善していた。

本邦で行われた FP+セツキシマブ療法の第 II 相試験 (056 試験) での奏効率は 36.4%、病勢コントロール率 (DCR) は 87.9%であった (Yoshino et al., 2013)。これらの成績により、本邦においてセツキシマブは 2012 年 12 月「頭頸部癌」に承認を得た。国内第 II 相臨床試験 (n=33) での主な副作用は、低マグネシウム血症 (75.8%)、皮膚乾燥 (66.7%)、ざ瘡様皮疹 (63.6%)、爪囲炎 (57.6%)、口内炎 (42.4%)、そう痒症 (30.3%) であった。

一方、セツキシマブ単剤での効果は限定的であり、プラチナ製剤投与後の再発・転移頭頸部扁平上皮癌におけるセツキシマブ単剤の有効性と安全性を検討する第 II 相試験での奏効率は 13%であった (Vermorcken et al., 2007)。そのため、本邦でのセツキシマブ使用に関しては、「他の抗悪性腫瘍剤と併用すること」という条件が付加されている。

CDDP は頭頸部癌においてキードラッグとして繁用されているが、腎機能障害予防のために大量の補液が必要であり、さらに有害事象である悪心・嘔吐が高頻度に出現するため、患者の QOL (quality of life : 生活の質) が損なわれる側面がある。更に、CDDP は腎機能障害や末梢神経障害などの有害事象の出現頻度が高く、高齢者や Performance status (PS) 不良例での使用は困難である。これらの程度の軽い CBDCA や CDGP と 5-FU の併用療法も、高齢者や PS 不良例においては有害事象が出現しやすく、治療継続が困難となる可能性がある。しかし、プラチナ製剤が使用できない頭頸部癌患者に対して有効な化学療法は、いまだ確立されていない。

プラチナ製剤以外で頭頸部癌に適応のある抗悪性腫瘍薬の一つである S-1 は、5-FU のプロドラッグであり、持続的に 5-FU に代謝されるテガフルールに、5-FU の分解酵素である Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を可逆的に阻害するギメラシルと、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するオテラシルカリウムの 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。これら 3 剤の配合により、従来の 5-FU 系薬剤に比べ効果増強を図るとともに、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。本邦では 1999 年 1 月に胃癌に対して承認され、現在 7 つの癌腫に適応を有している。頭頸部癌に対しては 2001 年 4 月に承認され、既治療例を含む進行頭頸部癌を対象とした S-1 単剤での第 II 相試験（前期・後期試験計 85 例）の結果では、奏効率は 34.1% (29/85 例) であり、Grade3 以上の副作用発現頻度は、貧血 (5.8%)、好中球減少 (4.7%)、食欲不振 (2.3%)、悪心・嘔吐 (1.1%)、口内炎 (2.3%)、全身倦怠感 (1.1%) であった (Inuyama et al., 1998; Inuyama et al., 2001)。また、2013 年の ASCO で、局所進行頭頸部癌に対する根治的治療後の補助化学療法において 5-FU 系薬剤の UFT と S-1 を比較した ACTS-HNC 試験の結果が報告され、UFT に対し S-1 は全生存期間を有意に延長した (Kubota et al., 2018)。このように S-1 は再発・転移頭頸部癌に対する治療だけではなく術後補助化学療法等にも様々なデータがあり、本邦では繁用されている。

頭頸部癌において S-1 は CDDP (Fujii et al., 2010)、CBDCA (Watanabe et al., 2006)、ドセタキセル (Ito et al., 2006; Nakata et al., 2007; Tahara et al., 2011) など、他の抗悪性腫瘍薬との併用でも高い有効性が示されている。また、S-1 の主薬である 5-FU ならびに配合されているギメラシルには放射線との増感作用があり、放射線 (Sakata et al., 2011)、放射線と CDDP (Tahara et al., 2015) との併用において高い有効性が示されている。

S-1 とセツキシマブの併用は *in vitro* ならびにヌードマウスを用いた研究から抗腫瘍効果の増強が示されており (Fukuda et al., 2012; Nukatsuka et al., 2012)、その作用機序の一つとしてセツキシマブによる thymidylate synthase (TS) の発現低下が報告されている。また、臨床では 5-FU 系薬剤、イリノテカン、オキサリプラチンの 3 剤での治療歴を有する KRAS 遺伝子野生型切除不能大腸癌に対する S-1/セツキシマブ併用療法の第 II 相試験でその有効性が報告され (Takahashi et al., 2016)、安全性についても確認されている。この試験での Grade3 以上の主な副作用は、好中球減少 (10.5%)、低カリウム血症 (10.5%)、下痢 (10.5%)、皮疹 (26.3%)、皮膚乾燥 (13.2%)、爪囲炎 (10.5%)、食欲不振 (10.5%)、疲労 (10.5%)、粘膜炎 (10.5%) であり、安全性の面で CDDP の不耐な症例に対しても十分に実施可能な治療法であると考えられる。

また近年「プラチナ抵抗性」という概念が重要視されており、これはプラ

チナ製剤使用后 6 ヶ月以内に再発した症例にはプラチナ製剤の再投与は治療効果が低いため適さないというものである。そのため、シスプラチン併用化学放射線療法施行後 6 ヶ月以内に再発した症例も本研究の対象とした。

以上から、プラチナ製剤が不耐あるいは抵抗性と考えられると考えられる再発・転移頭頸部扁平上皮癌の症例に対する新規治療レジメンを開発することを目的として、S-1/セツキシマブ併用療法の有効性および安全性について本研究で検討することとした。

対象と方法

【患者選択基準】

適格基準は以下の基準をすべて満たす症例を本研究の対象とした。

1. 切除不能再発あるいは遠隔転移を認める頭頸部癌症例
2. 根治的放射線療法の適応がない症例
3. 組織学的あるいは細胞学的に扁平上皮癌であることが確認されている症例
4. 登録時の年齢が 20 歳以上の症例
5. ECOG Performance Status (PS) が 0～2 である症例
6. 以下のいずれかの理由でプラチナ系抗癌剤が不耐あるいは抵抗性と考えられる症例
 - ・ 年齢 20 歳以上 70 歳未満で PS2
 - ・ 年齢 70 歳以上 75 歳未満で PS1～2
 - ・ 年齢 75 歳以上で PS0～2
 - ・ 合併症のためプラチナ不耐と判断される症例
 - ・ プラチナ療法を拒否した症例
 - ・ プラチナ製剤を併用した根治的治療終了後 6 ヶ月以内に疾患進行した症例（プラチナ抵抗性）
7. 測定可能病変を有する症例
8. 転移あるいは再発後に化学療法が施行されていない症例。ただし、免疫チェックポイント阻害薬による治療歴は許容する。また、術後補助化学療法が施行されている症例は治療終了日から 180 日以上経過している場合可とする。
9. 登録前 14 日以内の検査により、主要臓器機能が保持されている症例
10. 研究治療開始日より 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
11. 本人から文書による同意が得られた症例

次に除外基準として、以下のいずれかに該当する症例は本研究の対象とはならないこととした。

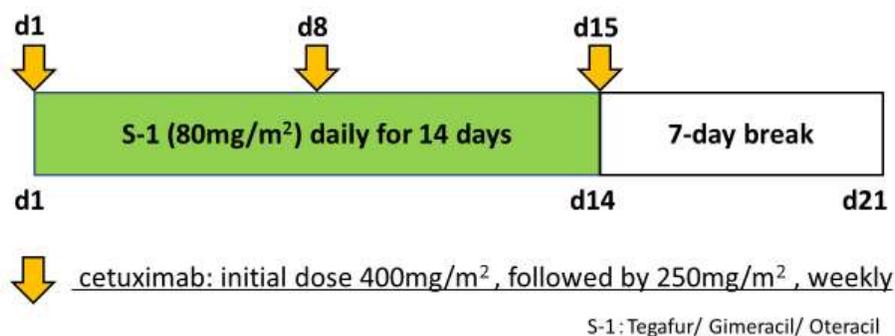
1. 本研究への参加に問題があると判断される薬剤アレルギーの既往を有する症例
2. 活動性の感染症を有する症例
3. 重篤な合併症のある症例（重篤な心疾患・脳血管障害、間質性肺炎又は肺線維症、腎不全、肝不全、活動性の消化性潰瘍、コントロール不良の

- 糖尿病、コントロール不良の高血圧など)
4. コントロール不能な体腔液（胸水・腹水・心嚢液）のある症例
 5. 有症状の脳転移を伴う症例
 6. 無病期間 5 年以内の活動性重複癌を有する患者。ただし以下を除く。
主病変とは別の頭頸部扁平上皮癌で、亜部位のもの
悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、消化管粘膜内癌
 7. フルシトシンを使用している症例
 8. HBs 抗原陽性症例
 9. 妊娠中、授乳中および妊娠の可能性があるまたは意思のある女性および
パートナーの妊娠を希望する男性
 10. 精神病または精神症状を合併しており、研究の参加が困難と判断される
症例
 11. 登録 4 週以内に外科的処置（診断のための生検、ポート造設術を除く）
又は放射線照射を受けている症例（ただし標的病変以外への緩和照射の
場合は 2 週以内）
 12. その他、担当医師が本研究の参加に不相当と考える症例

【治療計画】

治療スケジュール

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。21 日間を 1 コースとして、プロトコール治療中止基準に該当するまで繰り返し投与する。患者都合や休日のための来院治療日変更は前後 3 日間を許容範囲とした。



薬剤の投与量・投与方法は以下の通りとした。

S-1：体表面積に合わせ 80～120mg/day を day1 から day14 まで（14 日間）1 日 2 回（朝・夕食後）経口投与し、その後 7 日間休薬する。ただし、day1 の夕食後から服薬を開始した場合は、day15 の朝食後まで服薬することと

した。クレアチンクリアランス (Ccr) が 40ml/min 以上 60ml/min 未満の場合は S-1 を 1 段階減量した。

セツキシマブ：初回 S-1 服用 1 日目にセツキシマブ 400mg/m²を 120 分かけて点滴静注し、2 回目以降は 1 週間毎に 250mg/m²を 60 分かけて投与を行った。3 週間を 1 コースとして、中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返した。

S-1 指定投与量

| 体表面積 | Ccr60ml/min 以上 | Ccr40ml/min 以上 60ml/min 未満 |
|--|----------------|-------------------------------|
| 1.25m ² 未満 | 40mg/回×2/day | 40mg/朝、20mg/夕 |
| 1.25m ² 以上 1.5m ² 未満 | 50mg/回×2/day | 40mg/回×2/day |
| 1.5m ² 以上 | 60mg/回×2/day | 50mg/回×2/day |

セツキシマブ指定投与量

| セツキシマブ |
|-----------------------------|
| 初回 400mg/m ² |
| 2 回目以降 250mg/m ² |

コース開始基準に関しては、投与前日もしくは投与当日の臨床検査値が下記の投与可能基準を 1 つでも満たさない場合は、投与を延期した。

| 項目 | コース開始基準 |
|-------------|------------------------------|
| 好中球数 | 1,500 /mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |
| ヘモグロビン | 8.0g/dL 以上 |
| 総ビリルビン数 | 2.0mg/dL 以下 |
| AST、ALT | 100U/L 以下 (肝転移症例は 200U/L 以下) |
| クレアチンクリアランス | 40mL/min 以上 |
| 感染 | 感染を疑う 38℃ 以上の発熱がない |
| 下痢・口腔粘膜炎 | Grade1 以下 |
| その他の非血液学的毒性 | Grade2 以下 |

治療変更基準は以下の通りとした。

S-1 の投与方法は 2 週投薬 1 週休薬と規定しているが、治療開始後に有害事象により 2 週間連日投与が困難であると担当医師が判断した場合、または下記基準に従い休薬基準に該当した場合は S-1 の内服を休薬する。休薬基準に該当した時点で当該コースは中止とし、7 日間以上の休薬を空けた上で、次のセツキシマブ投与時にコース開始基準を満たしていることを確認した上で、次のコースとして S-1 の投与を再開する。なお、S-1 の休薬中でもセツキシマブの休薬基準に該当していなければセツキシマブの投与は行うこととする。

また、減量基準に該当した場合は、再開時から S-1 を減量基準に従い 1 段階減量する。2 段階減量した症例、もしくは最低投与量まで達した症例において、さらに減量を要する有害事象が認められた場合、さらなる減量を行わず当該症例の研究を中止する。

S-1 の休薬基準

| 項目 | 休薬基準 |
|---------------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,000/mm ³ 未満 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 未満 |
| 感染 | 感染を疑わせる 38 度以上の発熱が出現 |
| 下痢、口腔粘膜炎のいずれか | Grade2 以上 |
| その他の非血液毒性 | Grade3 以上 |
| クレアチニンクリアランス | 40mL/min 未満 |

S-1 の減量基準

| 有害事象 | 減量基準 |
|---------|---------------------------|
| 好中球数 | 500/mm ³ 未満 |
| 血小板数 | 50,000/mm ³ 未満 |
| 非血液学的毒性 | Grade3 以上 |

その他、担当医師がその他副作用により同一用量で投与継続困難と判断した場合は、減量できることとした。

S-1 の減量投与量

| 初回基準量 | 1 段階減量 | 2 段階減量 |
|-----------|-----------|-----------|
| 120mg/day | 100mg/day | 80mg/day |
| 100mg/day | 80mg/day | 60mg/day* |
| 80mg/day | 60mg/day* | 50mg/day |
| 60mg/day* | 50mg/day | なし |

*S-1 の 60mg/day 投与は朝 40mg, 夕 20mg とする

S-1 の休薬基準に該当せず、セツキシマブの休薬基準に該当する場合は、S-1 のみで治療を行う。また、S-1 の休薬基準に該当し、セツキシマブの休薬基準に該当しない場合は、セツキシマブのみ投与する。

セツキシマブの治療変更基準以下の通りとした。

治療開始後に有害事象により投与が困難であると担当医師が判断した場合、または下記の休薬基準に該当した場合はセツキシマブを休薬する。再開基準を満たした後に再開する。また、減量基準に該当した場合は、再開時からセツキシマブを減量基準に従い 1 段階減量する。2 段階減量した症例、もしくは最低投与量まで達した症例において、さらに減量を要する有害事象が認められた場合、さらなる減量を行わず当該症例の研究を中止する。

| 有害事象 | 休薬基準 |
|-----------|--|
| 皮膚症状 | Grade3 以上 |
| 低マグネシウム血症 | Grade3 以上、または QTc 延長を伴う Grade2 |
| その他 | 上記に該当しない有害事象の発現により、担当医師が必要と判断した場合には延期できる |

Grade3 以上の皮膚症状あるいは、Grade3 以上の低マグネシウム (Mg) 血症、あるいは QTc 延長を伴う Grade2 の低 Mg 血症が発現した場合には、下表に従いセツキシマブの用量を調節した。

| 休薬基準の 皮膚症状・ 低 Mg 血症 | 本剤の投与 | 再開基準 | 本剤の用量調節 |
|---------------------------|-------|--------------|----------------------------|
| 初回発現時 | 投与延期 | Grade2 以下に回復 | 250mg/m ² で投与継続 |

| | | | |
|----------|------|--------------|----------------------------|
| 2 回目の発現時 | 投与延期 | Grade2 以下に回復 | 200mg/m ² で投与継続 |
| 3 回目の発現時 | 投与延期 | Grade2 以下に回復 | 150mg/m ² で投与継続 |
| 4 回目の発現時 | 治療中止 | - | - |

投与を延期する場合には 1 週単位で延期することとし、最長 21 日間まで延期することができるが、投与開始予定日より 21 日を超えても開始できない場合は、プロトコール治療を中止した。また、治療中にセツキシマブとの関連を否定出来ない心毒性や間質性肺炎が発生した場合には Grade に関わらず、セツキシマブの投与を中止する事とした。インフュージョンリアクションについては Grade3 以上ではセツキシマブの再投与は許容できないが、Grade2 以下では投与速度を減速して再開可能とした。再開後、再度インフュージョンリアクションが発現した場合にはセツキシマブの投与を中止する事とした。

【プロトコール治療中止基準】

以下の基準に該当した場合、担当医師は研究治療を中止する事とした。

- (1) 治療開始後に RECIST による判断で、腫瘍の明らかな増大または新病変の出現を認めた場合。
- (2) 治療開始後に RECIST 以外による判断（臨床的増悪を含む）により増悪と判断され、かつ担当医師が治療の中止が必要であると判断した場合。
「腫瘍マーカーのみの増加」は増悪とは判定しない。
- (3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。
 - ① 重度（Grade3 以上）の infusion reaction が発現した場合。軽度～中等度（Grade1 - 2）の infusion reaction が発現し、投与速度を減速して投与を行っても、infusion reaction が発現した場合。
 - ② 重度（Grade3 以上）の皮膚症状により、セツキシマブ 治療予定日から 21 日以上延期した場合（3 週後の同曜日開始まで可）。ただし、減量等の処置で継続可能と判断できる場合は担当医師の判断を優先する。
 - ③ 重度（Grade3 以上）の皮膚症状により、セツキシマブの投与量を 150mg/m² まで減量し投与を行っても重度（Grade3 以上）の皮膚症状が発現した場合。
 - ④ 有害事象により S-1 が次コース治療開始予定日から 14 日以上遅延

した場合（2 週後の同曜日開始まで可、前コース最終 S-1 内服翌日からの休薬日数でカウントした場合 21 日以上）。ただし、減量等の処置で継続可能と判断できる場合は担当医師の判断を優先する。

- ⑤ S-1 を最低段階まで減量しても休薬・減量規準に該当する有害事象が発現した場合。
 - ⑥ 治療変更基準での有害事象プロトコール治療中止の規定に該当した場合で、かつ担当医師が治療の中止が必要であると判断した場合。
 - ⑦ 治療変更基準以外で、有害事象により担当医師が中止を必要と判断した場合。
 - ⑧ 有害事象と関連する理由により患者が本治療の中止を申し入れた場合。
- (4) 有害事象と関連しない理由により、患者が本治療の中止を申し入れた場合。
- (5) プロトコール治療中の死亡。
- (6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪による）。
- (7) 重大なプロトコール違反が判明した場合（適格性の調査）。
- (8) 登録後の病理診断変更など不適格が判明した場合。
- (9) その他の理由により、担当医師が、プロトコール治療継続が困難であると判断した場合。

なお、プロトコール中止日は（5）の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

後治療の内容は規定しない事とした。

治療期間中、以下の項目について規定の検査、観察を実施した。

- ① 血液学的検査：白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 生化学的検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、BUN、血清クレアチニン、アルブミン、Na、K、Ca、Mg、SCC、CYFRA
- ③ 自他覚所見：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口腔粘膜炎、皮膚（斑状丘疹状皮疹、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）、脱毛症、全身倦怠感、体温、体重、PS、その他の異常所見
- ④ 病変の評価：CT、MRI 等

【検査・観察スケジュール】

追跡期間中は、下記の項目を追跡、調査する事とした。

- ① 転帰
- ② 増悪の判定
- ③ 後治療有無と内容

経過観察は、以下の検査・観察スケジュールに従って実施した。

【投与・観察・検査・評価スケジュール】

| 検査時期 | 登録時 | | 1 コース目 | | | 2 コース目以降 | | | 治療 終了時 |
|--------|------------|------------|-----------|----|-----|----------|----|-----|-----------|
| | 登録前 | 登録前 | d1 | d8 | d15 | d1 | d8 | d15 | |
| | 28 日 以内 | 14 日 以内 | | | | | | | |
| 患者背景 | | ◎ | | | | | | | |
| 身長 | | ◎ | | | | | | | |
| 体重 | | ◎ | ◎ *1,2 | | | ○ | | | ○ |
| 病変の測定 | ◎ | | ● | | | | | | ◎ |
| 腫瘍マーカー | | ◎ | ○ *1,2 | | | | | | ○ |
| 臨床検査 | | ◎ | ◎ *1,2 | ○ | ○ | ◎ *2 | ○ | ○ | ◎ |
| 自他覚所見 | | ◎ | 随時 | | | | | | ◎ |
| PS | | ◎ | ◎ *1,2 | | | ◎ | | | ◎ |

◎必須

○可能な限り実施

●投与開始後 6 週毎に実施する。前後 2 週は許容する。

*1 登録前データでも代用可

*2 S-1、セツキシマブ投与開始前日または当日に実施する。

【評価項目】

主要評価項目は奏効率とし、RECIST 基準 (ver1.1) による測定可能病変を

有する症例について、腫瘍縮小効果を評価し奏効率を算出した。最良総合効果が CR、PR のいずれかである被験者の割合を奏効率とした。

RECIST 基準は以下の通りである。

(1) 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。

(ア) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変（非リンパ節病変）

- ① 5mm 以下のスライス厚の CT (MRI) にて最大径 10mm 以上
- ② 5mm を超えるスライス厚の CT (MRI) にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
- ③ ①または②を満たす軟部組織病変を有する、溶骨性骨転移病変
- ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変

(イ) 5mm 以下のスライス厚の CT (MRI) にて短径が 15mm 以上のリンパ節病変

短径が 10mm 以上 15mm 未満のリンパ節病変は測定不能病変であり、短径が 10mm 未満のリンパ節は病変ではない。

(ウ) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている。

(エ) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10mm 以上の表在性病変

上記以外のすべての病変を「測定不能病変」とする。

以下の病変等は検査法や病変の大きさによらず、測定不能病変とする。

- ・ 骨病変（測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く）
- ・ 嚢胞性病変（上記 (1) ④を除く）
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ・ 髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水
- ・ 皮膚／肺リンパ管症
- ・ 画像による確認はできないが、触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大

(2) 標的病変の選択とベースライン評価

登録時に認められた測定可能病変のうち、径（非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径）の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個まで選択し

て標的病変とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさを考慮して選択する。

選択した標的病変について頭側から尾側の順に部位、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、および全ての標的病変の径の和を記録する。

(3) 非標的病変の選択とベースライン評価

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて「非標的病変」として部位、検査方法、検査日を記録する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい。(例：多発性骨盤リンパ節腫大、多発性肝転移)

(4) 腫瘍縮小効果の判定

プロトコル治療開始後 6 週間 (±2 週間) 毎に、標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法 (造影、スライス幅等の撮影条件も同様とする) を用いて行い、標的病変の長径の測定 (リンパ節は短径)、非標的病変の消失または増悪の有無、新病変の有無を記録する。

【標的病変の効果判定】

| | |
|-----------------------------|--|
| CR (Complete response) | すべての非リンパ節病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。 |
| PR (Partial response) | 標的病変の径和が、ベースラインの径和に比し 30%以上小さくなった場合。 |
| SD (Stable disease) | PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。 |
| PD (Progressive disease) | 標的病変の径和が、それまでもっとも小さい径和に比して 20%以上大きくなり、かつ絶対値で 5mm 以上増加した場合 (新病変の出現を含む)。 |
| NE (Not evaluable) | なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合 |

径和の縮小率 = (治療前の径和 - 評価時の径和) / (治療前の径和) × 100%

径和の増大率 = (評価時の径和 - 最小の径和) / (最小の径和) × 100%

- ・ 標的病変の径は測定可能な限り（例えば 5mm 未満であっても）実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5mm とする。
- ・ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。
- ・ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径和に加算する。
- ・ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

【非標的病変の効果判定】

| | |
|-----------------------------|--|
| CR (Complete response) | すべての非リンパ節非標的病変が消失し、腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となり、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。 |
| Non-CR/non-PD | 1 つ以上の非リンパ節非標的病変が消失しない、または 1 つ以上のリンパ節非標的病変の短径が 10mm 以上、または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を超える場合。 |
| PD (Progressive disease) | 非標的病変の「明らかな増悪」（新病変の出現を含む） 明らかな増悪は表外のコメントを参照する。 |
| NE (Not evaluable) | なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。 |

<明らかな増悪>

標的病変が PR や SD であっても、非標的病変の顕著な悪化により、治療を続けるよりもやめることのメリットが勝ると判断される場合、<明らかな増悪>とする。

<新病変の出現>

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」とみなす。ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査とのスキャン方法や撮影モダリティの違いによる画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことを確認する必要がある（例えば、肝転移巣の壊死による病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない）。ベースラインにて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。（例えば中枢神経症状が出現し頭部CTによって脳転移が確認された場合や疼痛を訴えX-Pや骨シンチなどによって確認された骨転移など）

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果がCRとなった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を行う。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変を疑った時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ベースラインのFDG-PETにて陰性であった部位にFDG-PET陽性の病変が出現した場合は新病変の出現とする。ベースラインのFDG-PETを施行しておらず、治療開始後に行ったFDG-PETによりFDG-PET陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET陽性の部位にCTもしくはMRIにてベースラインには認められなかった腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする。

※ただし以下のような病変は「明らかな新規病変」とはしない。

- ・ 炎症性、反応性か癌性腹膜炎または胸膜炎か鑑別困難な少量腹水・胸水
- ・ 膿瘍か転移か鑑別困難である微小な肺あるいは肝の結節影
- ・ 炎症性リンパ節腫大か転移性リンパ節腫大か鑑別困難な局所の軟部陰影

総合効果（Overall response）は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、下表に従って6週間毎に判定する。ベ-

スラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により下表 に従って判定する。

【総合効果の判定基準（標的病変を有する場合）】

| 標的病変の効 果 | 非標的病変の効 果 | 新病変出現の有 無 | 総 合 効 果 |
|-------------|---------------|--------------|------------|
| CR | CR | なし | CR |
| CR | non-CR/non-PD | なし | PR |
| CR | NE | なし | PR |
| PR | PD 以外 or NE | なし | PR |
| SD | PD 以外 or NE | なし | SD |
| NE | PD 以外 | なし | NE |
| PD | 問わない | 問わない | PD |
| 問わない | PD | 問わない | PD |
| 問わない | 問わない | あり | PD |

最良総合効果は、CR > PR > SD > PD > NE の順に良好であると
し、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果を判定する。
複数の区分の定義に該当する場合は、CR > PR > SD > PD > NE の順に、
より良好なものに区分する。

| 効果 | 定義 |
|---------------------------|---|
| CR (Complete response) | 4 週以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。 |
| PR (Partial response) | 4 週以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 PR が得られた場合。2 回目の総合効果 PR が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。 |
| SD (Stable disease) | 最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始 6 週後の判定以降まで効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。 |

| | |
|-----------------------------|--|
| PD (Progressive disease) | 最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。 |
| NE (Not evaluable) | 総合効果がすべて NE であった場合 |

副次的評価項目は病勢制御率 (DCR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)、薬剤強度、安全性とした。以下に詳細について述べる。

病勢制御率

RECIST による最良総合効果が、CR、PR、SD のいずれかである症例の割合を病勢制御率とする。

無増悪生存期間 (PFS : Progression Free Survival)

登録日を起算日とし、研究としての治療観察期間内で以下に定義するプロトコール治療の中止決定 (イベント) 日のうち、最も早い日までの期間を無増悪生存期間 (PFS) とする。

① 中止決定 (イベント) 日の定義

- ・画像検査により腫瘍の増大 (PD) が確認された日 (検査日)
- ・画像検査によらずに臨床的に無効 (明らかな PS の悪化、薬剤の副作用とは考えられない食欲不振や全身倦怠感が強く現れた場合、明らかな腹水、胸水の貯留や増加等) と判断された日 (臨床的判断日)
- ・有害事象、患者拒否などにより、本研究のプロトコール治療を中止した症例では治療中止決定日
- ・治療中止の決定以前に死亡した症例では死亡日
- ・上記以外の理由により、担当医師が治療の継続が不適切であると判断した症例は、治療中止を判断した日
- ・プロトコール治療により切除可能となり、外科的切除を施行した場合、手術後に増悪 (R0 切除症例においては再発) を確認した場合、その確認日

② 打ち切りの定義

- ・プロトコール治療により切除可能となり、外科的切除を施行した場合の手術日
- ・転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当

該施設における最終診療日

全生存期間 (OS : Overall Survival)

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。

最終追跡調査時の生存者については、最終生存確認日をもって打ち切りとし、登録日から打ち切りまでの期間を生存期間とする。また、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

打ち切り例については、登録日から打ち切り日までの期間を全生存期間とする。

治療成功期間 (TTF : Time to Treatment Failure)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコール治療完了以前のプロトコール治療中止日のうち、もっとも早いものまでの期間を治療成功期間とする。

プロトコール治療中止日は中止と判断した日とする。

増悪は、画像診断に基づく PD (進行) と画像診断によらない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。

増悪の診断が画像診断による場合、画像上疑いの検査日ではなく、後日確診が得られた検査日をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪または再発と判断した場合は、増悪または再発と臨床的に判断した日をもってイベントとする。

再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

プロトコール治療中で増悪がない場合は最新の診断日、プロトコール治療完了後増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとする。

二次がん (異時性重複がん) の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで治療成功期間とする。

薬剤強度

薬剤強度は薬剤 (S-1、セツキシマブ) 毎に算出する。

治療施行コース中に本来投与される予定の薬剤用量を母数とし、実際に投与された薬剤用量を分子として、算出した値を薬剤強度とする。

【有害事象の発現頻度と程度】

治療中に発現した有害事象について、発現時期および、その程度を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 (以下 CTCAE v4.0) に従って記録し、全コースにおける副作用・有害事象の最悪 Grade の頻度を求める。

有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade1-5 の定義内容にもっとも近いものに Grading する。本研究開始前と比べて Grade が 1 以上悪化したものを有害事象とする。

有害事象のうち、本研究との合理的な因果関係がある場合を副作用として取り扱うこととする。

【統計解析および解析計画】

本研究の主たる目的は、再発あるいは転移頭頸部扁平上皮癌に対する S-1 とセツキシマブの併用療法の有効性と安全性を評価することである。主たる解析では、有効性解析対象集団を対象として、主要評価項目である奏効率を算出するとともに、有意水準 (両側) 0.05 として Exact test を用い閾値奏効率 18%に対する比較検定を行った。研究の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次的評価項目の解析を行った。

副次的評価項目のうち、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて評価した。有害事象の発現頻度と程度に関しては、安全性解析対象集団を対象に評価した。

本併用療法の実施にあたり、頭頸部癌に対する S-1 の後期臨床第Ⅱ相試験および FP 療法に対するセツキシマブの上乗せ効果をみた第Ⅲ相試験である EXTREME study のセツキシマブの上乗せ効果を参考とした。

S-1 の後期臨床第Ⅱ相試験の奏効率：28.8% (95% CI, 17.8-42.1)

EXTREME study の奏効率：FP 療法 20%、FP+セツキシマブ 36%であり 16%の上乗せ効果があった。

これらのデータをもとに、プラチナ不耐・抵抗性症例での奏効率は少し下がると考えて、閾値奏効率を 18%、期待奏効率を 34%とし、 $\alpha = 0.05$ (両側)、 $\beta = 0.2$ としたとき、Exact test を用いて必要症例数を算出し、目標症例数を 58 例と設定した。

【倫理的事項】

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の審査を受けており（臨床研究番号：自 014-0103）、本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施した。当院以外の本研究参加施設においては、本研究実施計画書および患者への同意説明文書・同意書が各施設の倫理審査委員会および施設の長に承認された後に参加することに同意された。研究の説明同意に関しては、研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼し、患者本人が研究参加に同意した場合に文書による同意を得た。本研究は大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）に登録され、登録番号は UMIN000015123 である。

結果

【研究期間と登録状況】

2014年9月から2018年9月までの間に、23例が登録され、2例は治療開始前に脱落した。その理由として1例はプロトコル基準に適合ではないと判断され、もう1例は全身状態の悪化によるPS不良によるものであった。データの集積は2019年3月末までとした。21例で治療が開始され、20例で治療が終了している。治療終了理由は、10例が原病の進行によるPDのため、8例が有害事象中止、2例が患者希望による治療拒否によるものであった(図1)。

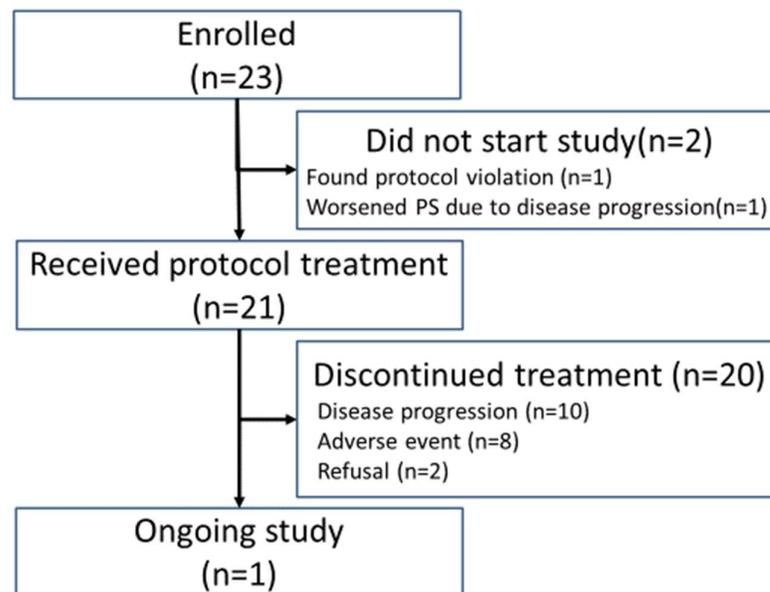


図1. 本研究の登録から治療施行、中止理由の状況を示す

【患者背景】

解析可能であった21例での患者背景は、男性が20例、女性が1例で年齢の中央値は69歳であった(範囲:49歳 - 82歳)。ECOGのPSは0が4例、1が14例、2が3例であった。再発・転移の程度として、局所再発が8例で遠隔転移を伴うものが、13例であった。部位別には下咽頭が8例、中咽頭が6例、口腔が3例、喉頭が2例、上顎洞と外耳道が1例ずつであった。プラチナ不耐の理由として、PS2が3例、高齢が6例、合併症ありが9例であり、プラチナ抵抗性が9例、また、プラチナ治療拒否が2例であった。免疫チェックポイント阻害薬の治療歴ありが2例であった。

表 1. 本研究の患者背景を示す (n = 21)

| Variable | No. of patients | (%) |
|--|-----------------|-------|
| Age | | |
| Age (yr) - median, range | 69 (49-82) | |
| Sex | | |
| Female | 1 | (5%) |
| Male | 20 | (95%) |
| PS | | |
| 0 | 4 | (19%) |
| 1 | 14 | (67%) |
| 2 | 3 | (14%) |
| Primary site | | |
| Hypopharynx | 8 | (38%) |
| Oropharynx | 6 | (28%) |
| Oral cavity | 3 | (14%) |
| Larynx | 2 | (10%) |
| Maxillary sinus | 1 | (5%) |
| External auditory canal | 1 | (5%) |
| Extent of disease | | |
| Only locoregionally recurrent | 8 | (38%) |
| Metastatic with or without locoregional recurrence | 13 | (62%) |
| Platinum - unfit reason (overlapped) | | |
| PS2 | 3 | (14%) |
| Elderly (≥ 75 years old) | 6 | (28%) |
| Comorbidity | 9 | (43%) |
| Platinum Resistance | 9 | (43%) |
| Refuse platinum therapy | 2 | (10%) |

本研究は目標とする症例数を満たさず途中中止となった。そのため、下記の評価項目に関しては統計学的に検証することは困難であった。

【主要評価項目】

有効性に関しては、CRが1例、PRが8例、SDが10例、PDが2例で主要評価項目である奏効率は43% (95% CI, 22 - 66) であった (表 2)。

表 2. 本研究の奏効率を示す

| Response | No. of patients (%) |
|-----------------------|---------------------|
| Complete response | 1 (5%) |
| Partial response | 8 (38%) |
| Stable disease | 10 (47%) |
| Progressive disease | 2 (10%) |
| Overall response rate | 9 (43%) |

【副次的評価項目】

病勢制御率に関してはCRが1例、PRが8例、SDが10例で90%であった。観察期間中央値10.7ヶ月での全生存期間 (OS) の中央値は13.7ヶ月 (95% CI, 9.0 - 18.3) であった (図 2)。

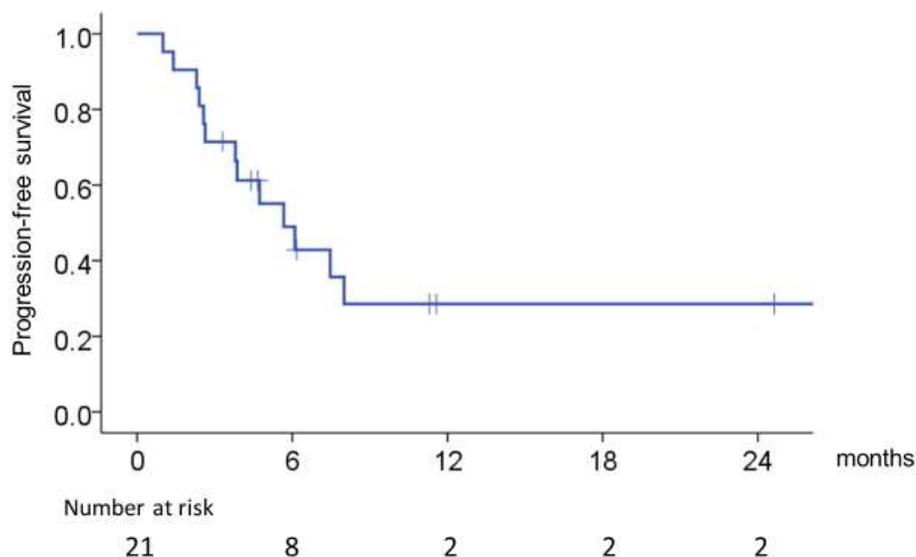


図 2. 全生存期間 (n = 21)

無増悪生存期間（PFS）の中央値は 5.7 ヶ月（95% CI, 3.1 - 8.2）であった（図 3）。

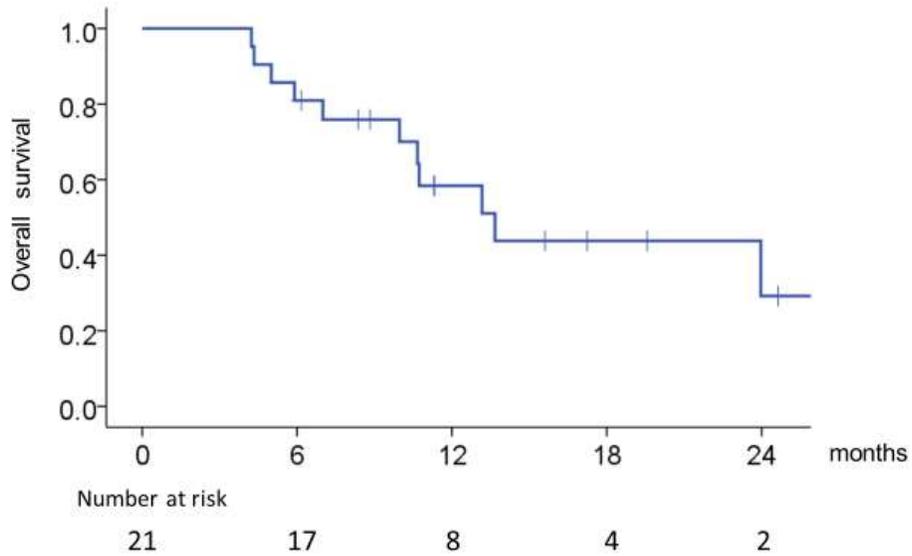


図 3. 無増悪生存期間（n = 21）

治療成功期間中央値は 4.3 ヶ月（95% CI, 2.9 - 5.7）であった（図 4）。
投与コースの中央値は 5 コース（範囲：1 コース - 13 コース）であった。

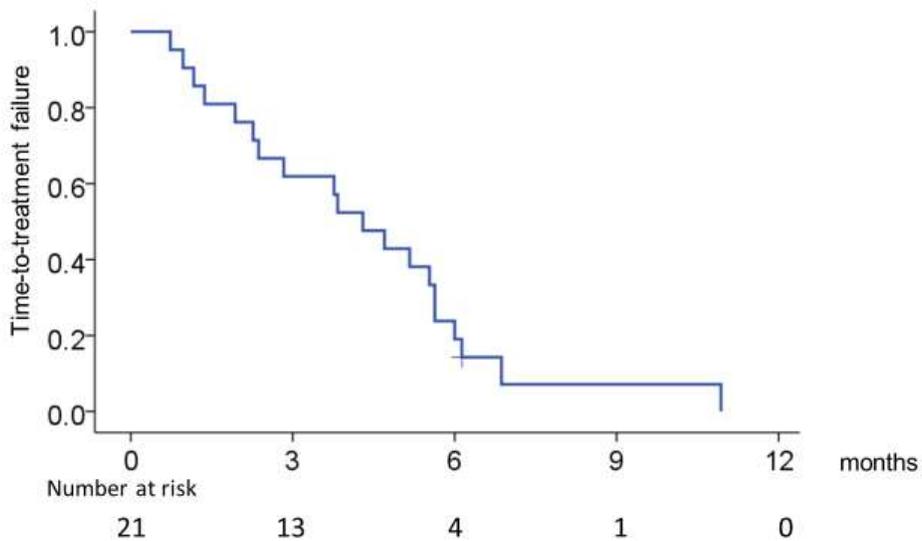


図 4. 治療成功期間（n = 21）

【安全性】

安全性に関して、治療関連有害事象は表 3 の通りであり、Grade3 - 4 の有害事象は 13 例 (62%) に認め、皮膚反応が最も多く (計 7 例 (33%) ; ざそう様皮疹 3 例、その他 4 例)、続いて低マグネシウム血症 (4 例 : 19%)、手足症候群 (3 例 : 14%)、疲労 (3 例 : 14%)、粘膜炎 (2 例 : 10%)、食欲不振 (2 例 : 10%) であり、好中球減少症、貧血、下痢、帯状疱疹がそれぞれ 1 例 (5%) であった。S-1/セツキシマブ併用療法特有の皮膚・粘膜関連有害事象において Grade3 以上が 12 例 (57%) であった。Grade2 以下の特記すべき有害事象としては、間質性肺炎 Grade1 の 1 例はセツキシマブによるものと考えられたため、プロトコール治療は中止した。セツキシマブによるインフュージョンリアクションは Grade2 の症例を 2 例認めたが、その後再投与可能であった。

【薬剤強度】

薬剤強度に関しては、標準投与量に対する実際の投与量の治療強度を評価する指標として、Relative Dose intensity (RDI) を使用した。S-1 の RDI の中央値は 91.3% (範囲 : 52.0% - 100%)、セツキシマブの RDI の中央値は 87.8% (範囲 : 61.1% - 100%) であった。

【後治療】

本研究の治療が終了した 20 例の後治療において、1 例は追跡不能であったが、11 例で 2 次治療が施行された。治療内容としては、S-1/セツキシマブ併用再開が 1 例、S-1 単剤が 2 例、セツキシマブ単剤が 1 例であった。それ以外では、ニボルマブ単剤が 3 例、ドセタキセル単剤が 2 例、パクリタキセル/セツキシマブ併用が 1 例であった。本治療後に全身状態の改善を認めカルボプラチンが投与可能と判断され、カルボプラチン/5FU 併用療法を施行できた症例を 1 例認めた。また、2 次治療以降全体では 5 例にニボルマブを投与した。

表 3. S-1/セツキシマブ併用療法中における有害事象 (n = 21)

| Adverse events | No. of patients | | | | %Gr3-4 |
|--------------------|-----------------|-----|-----|-----|--------|
| | Gr1 | Gr2 | Gr3 | Gr4 | |
| Neutropenia | 1 | 3 | 1 | 0 | 5% |
| Anemia | 15 | 4 | 1 | 0 | 5% |
| Thrombocytopenia | 7 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| AST/ALT increase | 4 | 1 | 0 | 0 | 0% |
| Cr increase | 1 | 1 | 0 | 0 | 0% |
| Hypomagnesemia | 1 | 3 | 3 | 1 | 19% |
| Hypocalcemia | 3 | 2 | 0 | 0 | 0% |
| Hyponatremia | 16 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| Hypokalemia | 8 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| Hyperkalemia | 4 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| Hypoalbuminemia | 14 | 5 | 0 | 0 | 0% |
| Hyperbilirubinemia | 3 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| Acneiform rash | 9 | 7 | 3 | 0 | 14% |
| Skin reaction* | 5 | 10 | 4 | 0 | 19% |
| Hand-Foot Syndrome | 2 | 0 | 3 | 0 | 14% |
| Fatigue | 4 | 1 | 3 | 0 | 14% |
| Mucositis | 4 | 2 | 2 | 0 | 10% |
| Anorexia | 3 | 5 | 2 | 0 | 10% |
| Diarrhea | 1 | 0 | 1 | 0 | 5% |
| Nausea | 0 | 2 | 0 | 0 | 0% |
| Pruritus | 5 | 6 | 0 | 0 | 0% |
| Dysgeusia | 3 | 1 | 0 | 0 | 0% |
| Pneumonitis | 1 | 2 | 0 | 0 | 0% |
| Shingles | 0 | 0 | 1 | 0 | 5% |
| IRRs** | 0 | 2 | 0 | 0 | 0% |
| Alopecia | 2 | 0 | 0 | 0 | 0% |

* Excluded acneiform rash **IRR, infusion-related reaction.

考察

本研究はプラチナ不耐あるいは抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する S-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討した第Ⅱ相試験である。登録症例が予定症例数を満たさず、主要評価項目である奏効率は統計学的に検証することは困難であった。解析可能であった 21 例での奏効率は 43%であり、既治療例を含む進行頭頸部癌を対象とした S-1 単剤での有効性を検証した後期臨床第Ⅱ相試験の奏効率 28.8% (Inuyama et al., 2001) と比較すると 14.2%のセツキシマブの上乗せ効果が認められた。また、本研究における Grade3/4 の有害事象は 13 例 (62%) に認め、ざ瘡様皮疹・皮膚反応が最も多く (7 例 : 33%)、続いて低マグネシウム血症 (4 例 : 19%)、手足症候群 (3 例 : 14%)、疲労 (3 例 : 14%)、粘膜炎 (2 例 : 10%)、食欲不振 (2 例 : 10%)、好中球減少症、貧血、下痢、帯状疱疹が各 1 例 (5%) であった。

既治療例を含む進行頭頸部癌を対象とした S-1 単剤での第Ⅱ相試験 (前期・後期試験計 85 例) における Grade3 以上の血液学的有害事象は、好中球減少症 (4.7%)、貧血 (5.8%) と本研究結果と同程度であった。S-1/セツキシマブ併用療法においては重篤な有害事象は認めなかったものの、S-1 単剤と比較して皮膚障害や低マグネシウム血症、粘膜関連有害事象は注意が必要であると考えられた。

S-1/セツキシマブ併用療法は、経口薬と週に一度の点滴治療であることから、外来にて継続して治療が可能であった。また、無増悪生存期間 (PFS) 中央値 5.7 ヶ月、全生存期間 (OS) 中央値が 13.7 ヶ月という結果はプラチナ製剤を使用した過去に報告された治療成績と比較しても良好な結果と考えられた。

現在の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法として最もエビデンスレベルが高いものは、前述のように第Ⅲ相試験である EXTREME 試験により示されており、FP 療法にセツキシマブを加えた治療法である (Vermorken et al., 2008)。その奏効率は 35.6%、無増悪生存期間の中央値は 5.6 ヶ月、全生存期間中央値は 10.1 ヶ月であり、プラチナ製剤が使用可能であれば最も推奨される治療法である。本研究はプラチナ製剤の使用が不耐あるいは抵抗性の患者を対象としており、より条件の厳しい対象での治療成績であることから、S-1/セツキシマブ併用療法は有望な治療選択肢になると考えられた。頭頸部癌患者では初発時に局所進行状態でシスプラチン併用化学放射線療法を施行された症例が多いため、再発時には腎機能低下をは

じめとした様々な合併症が見られることから、プラチナ不耐となる場合も少なくない。しかしながら、再発・転移頭頸部扁平上皮癌の一次治療においてプラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍薬とセツキシマブを併用した大規模な前向き試験はなく、Hitt らによるセツキシマブとパクリタキセル併用第Ⅱ相試験の報告が唯一のものである (Hitt et al., 2012)。その対象はプラチナ不耐の患者群に対する一次治療であり、本研究と類似した対象と考えられる。その結果は、奏効率 54%、病勢制御率 80%であり、無増悪生存期間中央値 4.2 ヶ月、全生存期間中央値 8.1 ヶ月であった。Grade3 以上の主な副作用は、皮膚痒疹 (24%)、無力症 (17%)、好中球減少症 (13%)、発熱性好中球減少症 (2%)、神経障害 (11%)、粘膜炎 (7%)、結膜炎 (4%)、インフュージョンリアクション (4%)、下痢 (2%) であった。

Hitt らの報告と本研究では、患者背景や症例数が異なるため単純には比較できないが、奏効率はほぼ同等で、病勢制御率、無増悪生存期間、全生存期間は本研究で良好な結果であり、S-1/セツキシマブ併用療法では比較的長期にわたって病勢を制御できると考えられた。また、安全性に関しては、本研究での Grade3 以上の血液学的有害事象として好中球減少症と貧血が 1 例 (5%) ずつであったものの、低マグネシウム血症が 4 例 (19%) に認められた。低マグネシウム血症は、セツキシマブ投与前に硫酸マグネシウムを投与することで改善することが可能であった。Grade3 以上の非血液学的有害事象を比較すると、本研究では発熱性好中球減少症や神経障害は認められず、パクリタキセルとセツキシマブ併用療法の有害事象とはやや異なることが確認された。これらの結果から、S-1/セツキシマブ併用療法が望ましいと考えられるプラチナ不耐な症例として、一つ目に高齢などで骨髄機能が低下している症例が挙げられる。本研究では Grade3 以上の好中球減少症や貧血の頻度は低く、発熱性好中球減少症による重篤な感染症等のリスク減らすことができると考えられる。また、二つ目に神経障害が少ないことが挙げられる。神経障害が進行した場合、日常生活で洋服のボタンができないなど、QOL の低下を伴うことが多く、治療継続が困難となることが多い。三つ目として、脱毛が少ないことも挙げられる。本研究では Grade1 の脱毛が 2 例のみであった。これは女性や有職者にとって治療を継続しながら社会生活を行う際に利点となると考えられる。さらに、S-1/セツキシマブ併用療法では前投与のステロイドを漸減・中止することが可能であることも特徴である。セツキシマブはキメラ抗体のため、初回投与時にインフュージョンリアクションの出現が懸念されるが、2 回目以降で同様のインフュージョンリアクションが出現することは稀であり、ステロイドの投与を中止可能である。毎週のステロ

イドの投与を中止することで、ステロイドによる日和見感染、糖尿病の増悪など化学療法の継続において懸念されるリスクを軽減できると考えられる。

本研究で有害事象による中止は 8 例 (38%) でみられたが、その内訳は疲労、低マグネシウム血症、手足症候群、粘膜炎、下痢、放射線性肺臓炎、細菌性肺炎、セツキシマブによる間質性肺炎が各 1 例ずつと多岐にわたっていた。放射線性肺臓炎、細菌性肺炎、セツキシマブによる間質性肺炎については Grade2 以下の有害事象であった。治療関連死は認めなかったものの、中止例が 38%と比較的多く、治療中の減量・休薬基準の見直しや、本研究への適格性の検討が今後必要と考えられた。

近年の再発・転移頭頸部扁平上皮癌の治療において、「プラチナ抵抗性」という概念が重要視されている。プラチナ抵抗性とは、プラチナ製剤投与後、6 ヶ月以内に再発した場合にはプラチナ製剤再投与の治療効果が低いというものであり、卵巣癌での報告 (Harries and Gore, 2002; Markman et al., 1991) をはじめとして、頭頸部扁平上皮癌においても、プラチナ投与歴のある早期再発例ではプラチナ再投与の治療効果が低い事が報告され (Baselga et al., 2005)、その後もプラチナ抵抗性頭頸部扁平上皮癌の予後が不良である (Saloura et al., 2014) ことが報告されたことから同様に考えられている。プラチナ製剤投与後の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの有効性が示され (Ferris et al., 2016)、本邦でも 2017 年 3 月に頭頸部癌に対し保険適応となり、シスプラチン併用化学放射線療法 6 ヶ月以内の再発症例には一次治療としてニボルマブが推奨されるようになった。しかし、ニボルマブは奏効率が低く、他の殺細胞性抗悪性腫瘍薬と比べて奏効が得られるまである程度の期間を要するため、腫瘍量が多い場合や腫瘍増大が速い症例では、殺細胞性抗悪性腫瘍薬による治療が望ましい。今回、S-1/セツキシマブ併用療法はプラチナ抵抗性 9 例での効果は PR が 3 例、SD が 5 例であり、奏効率は 33%であり、シスプラチン併用化学放射線療法後の 6 ヶ月以内の再発症例に対しても有効性が期待できると考えられた。また、本研究開始時点でニボルマブは未承認薬であり、ニボルマブ治療の有効性や安全性は不明であった。再発一次治療でニボルマブ治療を行った症例を本研究の対象とすることは作用機序や主要評価項目の観点から妥当と考えられたことから、プラチナ抵抗性頭頸部癌に限定してニボルマブの前治療は許容することとした。本研究では、ニボルマブ前治療歴を有する 2 例が含まれたが、症例数が少なく、ニボルマブ投与の有無による S-1/セツキシマブ併用療法の有効性への影響については評価困難であった。ニボルマブ承認後は後治療で 5 例にニボルマブを投与

しており、免疫チェックポイント阻害薬による生存期間延長効果 (Kaplan-Meier 曲線で見られる治療効果の長期持続：いわゆる tail plateau 現象) (Ferris et al., 2018) が本研究の全生存期間を良好にした一因と考えられた。

本研究は予定症例数に到達せずに終了となったが、原因として本研究と同時期に免疫チェックポイント阻害薬を中心とした多くの治験が開始され、対象となる症例が重複したことや、ニボルマブが保険適応となったことで、ニボルマブ治療を強く希望する患者が増えたことなどが挙げられる。

以上のような結果から、再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する 1 次治療としてプラチナ製剤、5-FU、セツキシマブ併用療法が依然として標準治療ではあるものの、高齢や PS 不良等によりプラチナ製剤が使用できない症例やプラチナ抵抗性の症例に対する治療選択肢として S-1/セツキシマブ併用療法が有用である可能性が示された。

総括および結論

- ・ プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌において、S-1/セツキシマブ併用療法の主要評価項目である奏効率は43% (95% CI, 22 - 66)、副次的評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の中央値は5.7ヶ月 (95% CI, 3.1 - 8.2)、全生存期間 (OS) の中央値は13.7ヶ月 (95% CI, 9.0 - 18.3) と有効性が示唆された。
- ・ 安全性に関しては、重篤な骨髄抑制は少なかったが、S-1/セツキシマブ併用療法特有の皮膚・粘膜関連有害事象において Grade3 以上が12例 (57%) と多く、注意が必要であるものの認容可能と考えられた。
- ・ 副次的評価項目の治療成功期間中央値は4.3ヶ月 (95% CI, 2.9 - 5.7) であった。プロトコール中止理由として、有害事象中止が8例 (38%) で報告されており、そのうち Grade3 以上の有害事象での中止は5例 (24%) であった。早期の休薬・減量により有害事象の重篤化を予防することで、有害事象中止症例の減少が期待されると考えられた。
- ・ 副次的評価項目の薬剤強度に関しては、Relative Dose intensity (RDI) を使用して評価した。S-1 の RDI の中央値は91.3% (範囲: 52% - 100%)、セツキシマブの RDI の中央値は87.8% (範囲: 61.1% - 100%) と良好な結果であった。
- ・ プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して S-1/セツキシマブ併用療法は治療選択肢の一つとなる可能性が示された。

本研究の意義として、今後の日常臨床において、プラチナ不耐・抵抗性の再発・頭頸部扁平上皮癌に対する新たな治療選択肢として S-1/セツキシマブ併用療法を実用化することが可能となるかもしれない。本研究の症例集積は不十分であったが、S-1/セツキシマブ併用療法の有効性や安全性を学会や論文等にて報告し、今後はプラチナ不耐の条件や有害事象対策などを再検討して本研究を発展させていきたい。

謝辞

本研究の機会を与えていただき、ご指導いただいた北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野腫瘍内科学教室 秋田弘俊教授に深謝いたします。ならびに、研究の遂行にあたり、適切な助言と親身な指導を賜りました北海道大学病院腫瘍内科 清水康診療准教授、同教室・診療科のスタッフの皆様、ならびに本研究に協力していただきました関連施設ならびに患者の皆様に厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Baselga, J., Trigo, J.M., Bourhis, J., Tortochaux, J., Cortes-Funes, H., Hitt, R., Gascon, P., Amellal, N., Harstrick, A., and Eckardt, A. (2005). Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, 5568-5577.

Clavel, M., Vermorcken, J.B., Cognetti, F., Cappelaere, P., de Mulder, P.H., Schornagel, J.H., Tueni, E.A., Verweij, J., Wildiers, J., Clerico, M., *et al.* (1994). Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 5, 521-526.

Ferris, R.L., Blumenschein, G., Jr., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A.D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E.E., Even, C., *et al.* (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine* 375, 1856-1867.

Ferris, R.L., Blumenschein, G., Jr., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A.D., Licitra, L., Harrington, K.J., Kasper, S., Vokes, E.E., Even, C., *et al.* (2018). Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral oncology* 81, 45-51.

Forastiere, A.A., Metch, B., Schuller, D.E., Ensley, J.F., Hutchins, L.F., Triozzi, P., Kish, J.A., McClure, S., VonFeldt, E., Williamson, S.K., *et al.* (1992). Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in

advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *10*, 1245-1251.

Fujii, M., Tomita, K., Nishijima, W., Tsukuda, M., Hasegawa, Y., Ishitoya, J., Yamane, H., Homma, A., and Tomita, T. (2010). Phase I/II study of s-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology* *40*, 214-221.

Fukuda, K., Saikawa, Y., Takahashi, M., Takahashi, T., Wada, N., Kawakubo, H., Takeuchi, H., and Kitagawa, Y. (2012). Antitumor effect of cetuximab in combination with S-1 in EGFR-amplified gastric cancer cells. *International journal of oncology* *40*, 975-982.

Harries, M., and Gore, M. (2002). Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *The Lancet Oncology* *3*, 537-545.

Hitt, R., Irigoyen, A., Cortes-Funes, H., Grau, J.J., Garcia-Saenz, J.A., Cruz-Hernandez, J.J., Spanish, H., and Neck Cancer Cooperative, G. (2012). Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* *23*, 1016-1022.

Inuyama, Y., Kida, A., Tsukuda, M., Kohno, N., and Satake, B. (1998). [Early phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer. S-1 Cooperative Study Group (Head and Neck Working Group)]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* *25*, 1151-1158.

Inuyama, Y., Kida, A., Tsukuda, M., Kohno, N., Satake, B., and Group, S.C.S. (2001). [Late phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* *28*, 1381-1390.

Ito, H., Yoshida, T., Tokashiki, R., Shimizu, A., Hiramatsu, H., Tsukahara, K., and Funato, N. (2006). [A combination study of S-1 and docetaxel in patients with head and neck cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy 33 Suppl 1*, 160-162.

Jacobs, C., Lyman, G., Velez-Garcia, E., Sridhar, K.S., Knight, W., Hochster, H., Goodnough, L.T., Mortimer, J.E., Einhorn, L.H., Schacter, L., *et al.* (1992). A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 10*, 257-263.

Kubota, A., Nakatani, E., Tsukahara, K., Hasegawa, Y., Takemura, H., Terada, T., Taguchi, T., Nagahara, K., Nakatani, H., Yoshino, K., *et al.* (2018). Adjuvant chemotherapy with S-1 after curative chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Reanalysis of the ACTS-HNC study. *PloS one 13*, e0198391.

Lokich, J., and Anderson, N. (1998). Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 9*, 13-21.

Luo, F.R., Yang, Z., Dong, H., Camuso, A., McGlinchey, K., Fager, K., Flefleh, C., Kan, D., Inigo, I., Castaneda, S., *et al.* (2005). Correlation of pharmacokinetics with the antitumor activity of Cetuximab in nude mice bearing the GEO human colon carcinoma xenograft. *Cancer chemotherapy and pharmacology 56*, 455-464.

Markman, M., Rothman, R., Hakes, T., Reichman, B., Hoskins, W., Rubin, S., Jones, W., Almadrones, L., and Lewis, J.L., Jr. (1991). Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 9*, 389-393.

Matar, P., Rojo, F., Cassia, R., Moreno-Bueno, G., Di Cosimo, S., Tabernero, J., Guzman, M., Rodriguez, S., Arribas, J., Palacios, J., *et al.* (2004). Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* *10*, 6487-6501.

Morton, R.P., Rugman, F., Dorman, E.B., Stoney, P.J., Wilson, J.A., McCormick, M., Veevers, A., and Stell, P.M. (1985). Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology* *15*, 283-289.

Nakata, A., Fukuda, M., Iwanami, Y., Ito, H., Takano, H., Nagai, H., Nanjo, H., and Miyamoto, Y. (2007). [Evaluation of combination chemotherapy with S-1 and docetaxel for patients with oral squamous cell carcinomas]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* *34*, 2237-2240.

Nukatsuka, M., Saito, H., Nakagawa, F., Tsujimoto, H., Sakamoto, K., Tsukioka, S., Uchida, J., Kiniwa, M., Kobunai, T., and Takechi, T. (2012). Combination therapy using oral S-1 and targeted agents against human tumor xenografts in nude mice. *Experimental and therapeutic medicine* *3*, 755-762.

Sakata, K., Someya, M., Matsumoto, Y., Tauchi, H., Kai, M., Toyota, M., Takagi, M., Hareyama, M., and Fukushima, M. (2011). Gimeracil, an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, inhibits the early step in homologous recombination. *Cancer science* *102*, 1712-1716.

Saloura, V., Cohen, E.E., Licitra, L., Billan, S., Dinis, J., Lisby, S., and Gauler, T.C. (2014). An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology* *73*, 1227-1239.

Tahara, M., Araki, K., Okano, S., Kiyota, N., Fuse, N., Minashi, K., Yoshino, T., Doi, T., Zenda, S., Kawashima, M., *et al.* (2011). 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 22, 175-180.

Tahara, M., Kiyota, N., Mizusawa, J., Nakamura, K., Hayashi, R., Akimoto, T., Hasegawa, Y., Iwae, S., Monden, N., Matsuura, K., *et al.* (2015). Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer science* 106, 726-733.

Takahashi, T., Emi, Y., Oki, E., Kobayashi, K., Tsuji, A., Shimokawa, M., Tanaka, T., Akagi, Y., Ogata, Y., Baba, H., *et al.* (2016). Multicenter phase II study of combination therapy with cetuximab and S-1 in patients with KRAS exon 2 wild-type unresectable colorectal cancer previously treated with irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines (KSCC 0901 study). *Cancer chemotherapy and pharmacology* 78, 585-593.

Vermorken, J.B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., Erfan, J., Zabolotnyy, D., Kienzer, H.R., Cupissol, D., *et al.* (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 359, 1116-1127.

Vermorken, J.B., Trigo, J., Hitt, R., Koralewski, P., Diaz-Rubio, E., Rolland, F., Knecht, R., Amellal, N., Schueler, A., and Baselga, J. (2007). Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 2171-2177.

Watanabe, A., Taniguchi, M., Yamashita, T., Ueda, M., Abe, T., Kusumi, T., Hosokawa, M., and Sasaki, S. (2006). Phase I/II study of S-1 combined with carboplatin in recurrent and/or metastatic head and neck cancer as outpatient chemotherapy. *Head & neck* 28, 620-625.

Yoshino, T., Hasegawa, Y., Takahashi, S., Monden, N., Homma, A., Okami, K., Onozawa, Y., Fujii, M., Taguchi, T., de Blas, B., *et al.* (2013). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial. *Japanese journal of clinical oncology* 43, 524-531.