



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	田口, 純
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2541 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14076号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78026
Type	doctoral thesis
File Information	Jun_Taguchi_summary.pdf



学 位 論 文 (要 約)

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)

2 0 2 0 年 3 月

北 海 道 大 学

田 口 純

学 位 論 文 (要 約)

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)

2 0 2 0 年 3 月

北 海 道 大 学

田 口 純

【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、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。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、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るようになった。一方、頭頸部癌に対して上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体薬のセツキシマブ有効性が示され、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、奏効率、全生存期間共に優れていた FP+セツキシマブ療法が現在の標準治療となった。しかしながら CDDP は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 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。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。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。一方、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に対して、プラチナ製剤を含まない治療が望まれる。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。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 EXTREME 試験のセツキシマブの上乗せ効果を参考とし、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。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、登録症例は 23 例であったため、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。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。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、带状疱疹が各 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% (52% - 100%)、セツキシマブは 87.8% (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、プラチナ製剤再投与が適さない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%であったことから、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。