

Grade 3の「神経系障害」が出現した場合、以後のシスプラチン投与は中止する(☞ p.126)。

- **聴器毒性:** 前コースで Grade 2の「聴覚障害」が出現した場合は、次コースよりシスプラチンを20%減量する。次コースでも Grade 2が持続する場合はさらに20%減量する。2回減量後も Grade 2の持続する場合や Grade 3の「聴覚障害」が出現した場合、以後のシスプラチン投与は中止する(☞ p.128)。

▶ CBDCA+RT 療法時

- 放射線照射は、1日1回、週5回で総線量70Gyが一般的である。
- 導入化学療法終了後、5~6週程度経過した時点で開始する。

▶ 化学療法実施・放射線治療休止・放射線治療休止後再開規準例

| 項目 | 化学療法実施規準(すべて満たす) | 放射線治療休止規準(いずれか該当) | 放射線治療再開規準(すべてを満たす) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 好中球数 | 1000/mm ³ 以上 | 500/mm ³ 未満 | 500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 100000/mm ³ 以上 | 25000/mm ³ 未満 | 25000/mm ³ 以上 |
| クレアチニンクリアランス | 40mL/分以上 | — | — |
| 総ビリルビン | 2.5mg/dL 以下 | — | — |
| AST, ALT | 100IU/L 以下 | — | — |
| 感染 | Grade 0 | Grade 3 以上 | Grade 0 |
| 発熱性好中球減少症 | Grade 0 | Grade 3 以上 | Grade 0 |
| 放射線性皮膚炎 | Grade 3 以下 | Grade 4 以上 | — |
| 口腔/咽頭/喉頭粘膜炎 | Grade 3 以下 | Grade 4 以上 | — |
| その他 | 上記以外でも医師が必要と判断した場合には延期を考慮する | | |

▶ CBDCA+RT 療法の減量・中止例

- **血液毒性:** Grade 4の血液毒性や発熱性好中球減少を生じた

場合には、次コースよりカルボプラチンを20%減量する。

- **腎毒性**：腎障害時には Calvert 式に従い、腎機能に応じて次コースからのカルボプラチンを減量する。
- **アレルギー**：カルボプラチン投与により Grade 3 以上のアレルギー反応が生じた場合には、次コースよりカルボプラチンの投与を中止する。

▶化学放射線療法を行う際の支持療法

頭頸部がんの化学放射線療法を行う際の支持療法については本書後半の支持療法の各項を参考にさせていただきたい(☞ p.143～)。

4 投与例①

● 投与例①：TPF(75/75/750)

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 | Day5 | Day6 | Day7 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| 生理食塩水 1000mL 4時間点滴静注 | ↓ | | | | | | |
| 生理食塩水 100mL グラニセトロン 1mg デキサメタゾン 9.9mg 30分点滴静注 | ↓ | | | | | | |
| 生理食塩水 100mL デキサメタゾン 6.6mg 30分点滴静注 | | ↓ | ↓ | | | | |
| アプレピタント 125mg 内服 | ↓ | | | | | | |
| アプレピタント 80mg 内服 | | ↓ | ↓ | | | | |
| 5%ブドウ糖注 250mL ドセタキセル 75mg/m ² 1時間点滴静注 | ↓ | | | | | | |
| 生理食塩水 500mL シスプラチン 75mg/m ² 2時間点滴静注 | ↓ | | | | | | |

(次頁につづく)

(前頁より)

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 | Day5 | Day6 | Day7 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| 20%マンニトール液 300mL 1時間点滴静注 | ↓ | | | | | | |
| ラシックス注 20mg ワンショット静注 | ↓ | | | | | | |
| 維持輸液 1000mL 5-FU 750mg/m ² 24時間持続点滴 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| 生理食塩水 1000mL 4時間持続点滴 | ↓ | | | | | | |
| 生理食塩水 1500mL 6時間 | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| 生理食塩水 1000mL 維持輸液 1000mL 8時間 | | | | | | ↓ | ↓ |

- 投与例②: CBDCA+RT (CBDCA を放射線治療中7回併用した場合)

| 薬品名 | Day1 | Day8 | Day15 | Day22 | Day29 | Day36 | Day43 |
|---|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 生理食塩水 100mL カルボプラチン AUC=1.5mg/Body 30分点滴静注 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 生理食塩水 50mL 5分点滴静注 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |

文献

- 1) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007; 357: 1705-15.
- 2) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007; 357: 1695-704.

〈榎田智弘〉

Column 導入化学療法の考え方、今後の動向

頭頸部がんにおける導入化学療法とは、遠隔転移を有さない場合において放射線治療や手術療法などの根治治療に先行して行われる化学療法を指す。臨床的意義は予後改善効果を目的とするものと臓器機能温存を目的とするものの2つに分けて考える必要がある。

1) 予後改善を目的とした導入化学療法

予後改善効果を期待した導入化学療法の主な対象は、根治切除不能を含んだ stage III/IV の局所進行喉頭がん・下咽頭がん・中咽頭がん患者である。現在の標準治療はメタアナリシスの結果などから白金製剤を用いた化学放射線療法である。しかし、約半数は再発することからさらなる治療成績向上をめざして導入化学療法の開発も行われてきた。現在では、TPF (DTX/CDDP/5-FU) 療法に代表される殺細胞性抗がん薬3剤併用の導入化学療法が標準レジメンと認識され、導入化学療法を化学放射線療法に加える意義が検証されている。つまり導入化学療法後に化学放射線療法を実施する“Sequential chemoradiation”によりさらなる生命予後の改善をめざしている。しかし、現時点では導入化学療法による生存上乗せ効果は示されていない。

よってこの領域での導入化学療法は、化学放射線療法のみでは遠隔転移再発の頻度などが高く、根治性が低いと予想される患者(N2b以上などの著しいリンパ節転移の場合など)に対して試験的な治療として実施されている。また、あくまで標準治療は化学放射線療法であるので、導入化学療法の毒性が化学放射線療法のコンプライアンスを害してはならない。よって今後は TPF 療法に代わる新しい導入化学療法のレジメンの開発も進むものと思われる。すでに分子標的薬セツキシマブ(Cmab)を殺細胞薬に代えて導入

化学療法に組み入れ、毒性を軽減させるなどの取り組みは始まっている。

2) 喉頭温存を目的とした導入化学療法

臓器機能温存効果(喉頭温存)を期待した導入化学療法の主な対象は、喉頭全摘が必要とされる切除可能の進行喉頭がん・下咽頭がん患者である。導入化学療法を実施して奏効した場合は根治的放射線療法を行う(奏効しなかった場合は手術療法±放射線治療を行う)。これにより手術療法±術後放射線療法と同等の生存率を維持しながら、喉頭の温存も期待できることが大規模試験で示されている。同様に非外科的治療である化学放射線療法と同等の「喉頭切除なしの生存率;laryngectomy-free survival」が示されたこともあり、ESMO (European Society of Medical Oncology) では化学放射線療法と並んで「推奨度 A」とされている。TPF 療法→放射線治療 vs PF 療法(CDDP/5-FU)→放射線治療の比較試験から、喉頭温存割合で勝った TPF 療法が標準的なレジメンである。また、この領域でも“sequential chemoradiation”の導入が進んでいる。ここでは、導入化学療法への反応が良好であれば化学放射線療法に進むが、反応が不良であれば手術(喉頭全摘)に移行する。そのため導入化学療法がその後の治療を選択・決定するという意味合いから“chemoselection”とも表現される。今後は喉頭の機能温存や救済手術のやりやすさにも配慮して、導入化学療法後の局所治療には C-mab 併用放射線治療(bioradiation)を用いることなどが検証されていくものと思われる。

このように、導入化学療法はその目的を明確にし、今後の動向も意識した対応が求められる分野である。

〈榎田智弘〉

2 転移・再発頭頸部がんに対する治療法

1 5-FU+CDDP+セツキシマブ療法

1 適 応

転移・再発頭頸部がんに対する緩和的化学療法。

2 用 量

- FP+セツキシマブ(★★★)^{1,2)}

5-FU 1000mg/m² day1-4

シスプラチン 100mg/m² day1

(もしくはカルボプラチン AUC=5 day1)

3 週毎に最大 6 サイクルまで。

セツキシマブ初回 400mg/m², 2 回目以降 250mg/m²

病状進行もしくは毒性による中止まで毎週投与。

3 投与時の注意点

▶ 一般的注意

- 血液毒性: Grade 4 の血液毒性や発熱性好中球減少を生じた場合には、次コースより 5-FU, シスプラチンともに 20%減量を考慮。
- 何らかの理由によりシスプラチンの使用が困難な場合には、シスプラチンからカルボプラチンへの変更を考慮。

▶ シスプラチン

- 嘔気・嘔吐: 高度催吐性の抗がん薬であり、適切な対策が必要である(☞ p.113)。
- 腎障害: 腎機能に応じた減量が必要である(☞ p.117)。
- 電解質異常: 血清 Na 値や血清 K 値の異常を生じることが多

いため、定期的なモニタリングが必要。生理食塩水や細胞外液主体の補液を行うとともに、各電解質の補正を考慮(☞ p.120)。

- **末梢神経障害**：総投与量に相関する。日常生活に支障をきたすような末梢神経障害を生じた場合には減量もしくは中止を考慮(☞ p.126)。
- **聴力障害**：1回投与量および総投与量に相関する。不可逆性で高音域主体の聴力低下。日常生活に支障をきたすような聴力障害を生じた場合には投与中止を考慮(☞ p.128)。

▶ 5-FU

- **口腔粘膜炎**：十分な栄養や水分の経口摂取ができない口腔粘膜炎(Grade 3以上)が生じた場合には次コースより20%減量を考慮。
- **下痢**：適切な支持療法(☞ p.52, TPF療法の「下痢」)を行ってもベースラインに比べて7回以上の排便回数の増加、便失禁、入院を要するようなGrade 3以上の下痢を生じた場合には次コースより20%減量を考慮。
- **薬物相互作用**：ワルファリンを併用する場合には、それぞれの作用を増強することがあり、PT-INRのモニタリングが必要。

▶ セツキシマブ

- **皮膚毒性**：痤瘡様皮疹、乾皮症、爪囲炎などが高頻度に生じるため、適切な対処が必要。Grade 3以上の毒性を生じる際には次コースより20%減量を考慮(☞ p.131)。
- **インフュージョンリアクション(IR)**：約20%程度に全GradeのIRが発症することがある。特に初回投与かつ投与終了後1時間までは発現頻度が高いため、注意深い観察が必要。Grade 1~2のIRが出現した際には投与速度を減速もしくは投与を中止し、症状が軽快した後に投与再開を検討。Grade 3~4の際には投与を中止し、再投与は行わない(☞ p.136)。

- **電解質異常:** 低 Mg 血症を生じることが多いため、定期的なモニタリングが必要。Grade 2 以上の低 Mg 血症を生じた際には硫酸 Mg 液による補正を考慮(☞ p.123)。

4 投与例

● FP+セツキシマブの場合

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 |
|---|------|------|------|------|
| 生理食塩水 1000mL 3 時間点滴静注 | ↓ | | | |
| 生理食塩水 100mL パロノセトロン 0.75mg(アロキシ®) デキサメタゾン注 9.9mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 1A (クロール・トリメトン®) 30 分点滴静注 | ↓ | | | |
| 生理食塩水 100mL デキサメタゾン注 6.6mg 30 分点滴静注 | | ↓ | ↓ | ↓ |
| アプレピタント 125mg 内服 | ↓ | | | |
| アプレピタント 80mg 内服 | | ↓ | ↓ | |
| 生理食塩水 セツキシマブ ()mg 2 時間点滴静注 | ↓ | | | |
| 生理食塩水 500mL シスプラチン ()mg 2 時間点滴静注 | ↓ | | | |
| 20%マンニトール 300mL 1.5 時間点滴静注 | ↓ | | | |
| 生理食塩水 500mL 5-FU ()mg 24 時間点滴静注 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 細胞外液 1000mL 維持輸液 500mL 24 時間点滴静注 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |

 文 献

- 1) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1116-27.
- 2) Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck: Results of a phase 2 trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 524-31.

〈岡野 晋〉

2 5-FU+CDDP 療法 (FP 療法)

1 適 応

転移・再発頭頸部がんに対する緩和的化学療法。

2 用 量

- FP(1000/100) (★★★)¹⁾
5-FU 1000mg/m² day1-4
シスプラチン(CDDP) 100mg/m² day1
3 週間毎に繰り返す。
- FP(800/80) (★)²⁾
5-FU 800mg/m² day1-5
シスプラチン(CDDP) 80mg/m² day1
3~4 週間毎に繰り返す。

3 投与時の注意点

▶ 一般的注意

- 血液毒性: Grade 4 の血液毒性や発熱性好中球減少(☞ p.104)を生じた場合には、次コースより両薬剤ともに 20% 減量を考慮。

▶ シスプラチン

- 嘔気・嘔吐: 高度催吐性の抗がん薬であり、適切な嘔気・嘔吐対策が必要である(☞ p.113)。
- 腎障害: 腎障害時には腎機能に応じた減量が必要である(☞ p.117)。
- 電解質異常: 低 Na 血症や低 Mg 血症を生じることが多いため定期的なモニタリングが必要。このため、生理食塩水や細胞外液輸液主体の輸液を行うとともに、硫酸 Mg 液(20mL, 1mEq/mL) 0.5~1A を生理食塩水 100mL に混ぜて 30 分程

度で投与し補正することも考慮(☞ p.120).

- **末梢神経障害**: 総投与量に相関する. 日常生活に支障をきたすような Grade 3 以上の末梢神経障害を生じた場合は減量もしくは中止を考慮(☞ p.126).
- **聴力障害**: 1 回投与量および総投与量に相関する. 高音域主体の聴力低下. 補聴器は必要なくても日常生活に支障をきたすような聴力障害(Grade 2 以上)を生じた場合には投与の減量または中止を考慮(☞ p.128).

▶ 5-FU

- **口腔粘膜炎**: 時に口内炎などを強く生じる場合がある. 経口摂取に支障をきたすような口腔粘膜炎(Grade 3 以上)を生じた場合には次コースより 20%減量を考慮.
- **下痢**: 下痢に対する適切な支持療法(☞ p.52, TPF 療法の「下痢」)にても, ベースラインに比べて 7 回以上の排便回数の増加・便失禁・入院が必要なほどの Grade 3 以上の下痢を生じた場合には次コースより 20%減量を考慮.
- **薬物相互作用**: ワルファリンを併用する場合には, それぞれの作用を増強することがあり, PT-INR のモニタリングが必要.

4 投与例

● FP(800/80)の場合

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 | Day5 |
|---|------|------|------|------|------|
| 生理食塩水 1000mL 3 時間点滴静注 | ↓ | | | | |
| 生理食塩水 100mL グラニセトロン 1mg デキサメタゾン 9.9mg 30 分点滴静注 | ↓ | | | | |

(次頁につづく)

(前頁より)

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 | Day5 |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|
| 生理食塩水 100mL | | | | | |
| デキサメタゾン 6.6mg 30分点滴静注 | | ↓ | ↓ | | |
| アプレピタント 125mg 内服 | ↓ | | | | |
| アプレピタント 80mg 内服 | | ↓ | ↓ | | |
| 生理食塩水 500mL | | | | | |
| シスプラチン ()mg 2時間点滴静注 | ↓ | | | | |
| 20%マンニトール液 300mL 1.5時間点滴静注 | ↓ | | | | |
| 生理食塩水 500mL | | | | | |
| 5-FU ()mg 24時間持続点滴 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 細胞外液輸液 1000mL | | | | | |
| 維持輸液 500mL 24時間持続点滴 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |

文献

- 1) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1116-27.
- 2) Kiyota N, Tahara M, Kadowaki S, et al. Systemic chemotherapy with cisplatin plus 5-FU (PF) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): efficacy and safety of a lower dose of PF (80/800) at a single institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39: 225-30.

〈清田尚臣〉

3 5-FU+CBDCA 療法

1 適 応

II

- 転移・再発頭頸部がんに対する緩和的化学療法.
- 1992年に Southwest Oncology Group が行った第Ⅲ相試験では、5-FU+CDDP 療法と 5-FU+CBDCA 療法の奏効割合はそれぞれ 32%, 21%, 生存期間中央値が 6.6 カ月, 5.0 カ月と報告されている¹⁾. また, EXTREME 試験での 5-FU+CDDP 療法群, 5-FU+CBDCA 療法群の奏効割合はそれぞれ 23%, 15%であった²⁾. このため効果が劣る可能性がある 5-FU+CBDCA 療法を初回から使用することは推奨されない.
- 5-FU+CBDCA が適応となるのは以下の症例である.
 - ① CDDP での大量輸液に耐えられない症例.
 - ② 5-FU+CDDP 療法が毒性により継続困難な症例(例: 5-FU+CDDP 療法施行時における腎障害や聴力・末梢神経障害, また支持療法による嘔気のコントロール不良).

2 用 量

- 5-FU+CBDCA(★★★)^{1,2)}
 5-FU 1000mg/m² day1-4
 CBDCA(カルボプラチン) AUC=5 day1
 3 週ごとに繰り返す.
- 5-FU+CBDCA(★)
 5-FU 800mg/m² day1-5
 CBDCA(カルボプラチン) AUC=5 day1
 3~4 週ごとに繰り返す.
 - ・ CBDCA 投与量(mg/Body)
 =AUC×(25+クレアチニンクリアランス*) [Calvert 式]
 (* Cockcroft & Gault 式により算出する)

3 投与時の注意点

▶ 一般的注意

- **血液毒性**: Grade 4 以上の血液毒性, 発熱性好中球減少(☞ p.104)が生じた場合は, 次コースより両薬剤ともに 20%の減量を考慮する.

▶ カルボプラチン

- **血液毒性**: 好中球減少(約 7%), 血小板減少(約 40%)が多くみられる. Grade 3 以上の血液毒性がみられた場合には次コースより目標 AUC を 1 下げるなど減量を考慮する.
- **嘔気・嘔吐**: 中等度催吐性の抗がん薬に分類され, 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを併用し, 経過によってはさらにアプレピタントの追加を検討する(☞ p.113).

▶ 5-FU

- **口腔粘膜炎**: 経口摂取に支障をきたす口腔粘膜炎, 口唇炎 (Grade 3 以上)をきたした場合は, 次コースより 20%減量を考慮する.
- **下痢**: 下痢に対する適切な支持療法(☞ p.52, TPF 療法の「下痢」)にても, ベースラインに比べて 7 回以上の排便回数の増加・便失禁・入院が必要なほどの Grade 3 以上の下痢を生じた場合には次コースより 20%減量を考慮.
- **薬物相互作用**: ワルファリンを併用する場合にはそれぞれの作用を増強させることがあり, PT-INR のモニタリングが必要.

4 投与例

● 5-FU: 800mg/m², CBDCA: AUC=5 の場合

| | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 | Day5 |
|---|------|------|------|------|------|
| 生理食塩水 100mL デキサメタゾン 6.6mg パロノセトロン(アロキシ®) 0.75mg 30分点滴静注 | ↓ | | | | |
| 5%ブドウ糖注射液 250mL カルボプラチン AUC=5 1時間点滴静注 | ↓ | | | | |
| 維持液 1000mL 5-FU 800mg/m ² 24時間持続点滴 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 生理食塩水 500mL 2時間で滴下 | ↓ | | | | |
| 生理食塩水 100mL デキサメタゾン 6.6mg 30分点滴静注 | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |

II

□ 文献

- 1) Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1245-51
- 2) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1116-27

〈天津久郎, 田原 信〉

4 DTX+CDDP 療法 (DC 療法)

1 適 応

- 転移・再発頭頸部がんに対する緩和的化学療法。
FP 療法との違いとしては以下の点があげられる。
 - ・ 5-FU を使用しないため、消化器毒性(粘膜炎、下痢)が少ない。
 - ・ 5-FU の 4~5 日間の持続点滴と比較して入院期間を短縮できる。
 - ・ ドセタキセルを使用するため、発熱性好中球減少のリスクは高い。

2 用 量

- ドセタキセル (DTX) $75\text{mg}/\text{m}^2$ day1
- シスプラチン (CDDP) $75\text{mg}/\text{m}^2$ day1
3 週毎に繰り返す(★★)^{1,2)}

▶ 減量規準

- シスプラチン: ☞ p.117 を参照。
- ドセタキセル: 以下のような投与中止、減量の目安がある。
 - ・ 投与中止: 治療開始前または前コース実施中のデータが下記のいずれかに該当する場合。
 - ・ T-Bil \geq 正常上限値。
 - ・ AST/ALT \geq 5.0 \times 正常上限値。
 - ・ ALP \geq 5.0 \times 正常上限値。
 - ・ 減量: 有害事象に応じて $75\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 60\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 45\text{mg}/\text{m}^2$
→中止と減量を進める。
下記のいずれかに該当する場合、減量を考慮する。
 - ・ 前コースで好中球数 $<500/\mu\text{L}$ が 7 日以上継続。
 - ・ 前コースで血小板減少 Grade 3 以上。

- ・前コースで発熱性好中球減少を発症.
- ・前コースで口内炎または下痢 Grade 3 以上.
- ・AST/ALT および ALP については下表を参考に減量・中止を考慮する.

| | | AST/ALT (× 正常上限値) | | | |
|------------------|-----|-------------------|-----|-----|-----|
| | | 1.0 | 1.5 | 2.5 | 5.0 |
| ALP (× 正常上限値) | 1.0 | | | 減量 | 中止 |
| | 2.5 | | 減量 | 減量 | 中止 |
| | 5.0 | 中止 | 中止 | 中止 | 中止 |

3 投与時の注意点

▶ドセタキセル

- 好中球減少：頻度 67～80% (Grade 3 以上). 他の殺細胞性抗がん薬より nadir が早く到来する (day7-10 頃). 通常は, 回復も早く G-CSF は不要な場合が多い.
- 発熱性好中球減少：頻度 6～33%. 対応については, p.104 を参照.
- 下痢：頻度 4～6% (Grade 3 以上).
- 肝障害：トランスアミナーゼ上昇が 4～19% の頻度で観察される. 上記減量規準を参考に次コースの DTX 減量を考慮する.
- インフュージョンリアクション：頻度 8～22% (Grade 1 以上), 8% (Grade 3 以上). 注射開始後 10～15 分程度で出現することが多く, 95% は 1 または 2 コース目までに出現する. DTX 自体または溶媒であるポリソルベート 80 のいずれがこの反応を引き起こす主体であるかは明らかでない. 軽度または中等度の場合は点滴を中断し, 速やかに症状が改善すれば, 投与速度を下げた注入を再開することで完遂可能な場合がある. 再投与時に同様の事象が生じれば投与は中止する. 重度の場合はアナフィラキシーショックに準じた治療を

行う。

- **体液貯留**：血管透過性亢進により浮腫，胸水/心嚢液貯留を生じる。累積投与量と関係すると言われている。投与前24時間から投与後48時間までデキサメタゾン 8mg×2回を内服することや，利尿薬で体腔液貯留などの重症化を防ぐことが可能とされる。
- **間質性肺障害**：頻度1～4% (Grade 3以上)。1回用量が多いほど，投与間隔が短いほど頻度が高い。呼吸器内科医へ相談の上，ステロイド投与など適切な対処を行う。
- **ドセタキセル**はCYP3A4で代謝される。このため，CYP3A4阻害作用をもつアゾール系抗真菌薬やマクロライド系抗菌薬との併用で血中濃度が上昇する可能性がある。
- **その他**：脱毛(90%以上)，皮膚障害(色素沈着・爪変形など，19～25%)。

▶シスプラチン

- **嘔気・嘔吐**：高度催吐性の抗がん薬であり，適切な嘔気・嘔吐対策が必要(☞ p.113)。
- **腎障害**：腎障害時には腎機能に応じた減量が必要(☞ p.117)。
- **電解質異常**：低Na血症や低Mg血症を生じることが多いので注意が必要(☞ p.120)。
- **末梢神経障害**：総投与量に相関する。日常生活に支障をきたすようなGrade 3以上の末梢神経障害を生じた場合は減量もしくは中止を考慮する(☞ p.126)。
- **聴力障害**：1回投与量および総投与量に相関する。高音域主体の聴力低下。補聴器は必要なくても日常生活に支障をきたすような聴力障害(Grade 2以上)を生じた場合には投与の減量または中止を考慮する(☞ p.128)。

4 投与例

| 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 |
|---|------|------|------|
| 生理食塩水 1000mL | | | |
| 硫酸マグネシウム 20mEq 3 時間点滴静注 | ↓ | | |
| アプレピタント 125mg 内服 | ↓ | | |
| 生理食塩水 100mL | | | |
| グラニセトロン 1mg デキサメタゾン 9.9mg 30 分点滴静注 | ↓ | | |
| 5%ブドウ糖液 250mL ドセタキセル 75mg/m ² 1 時間点滴静注 | ↓ | | |
| 生理食塩水 500mL シスプラチン 75mg/m ² 2 時間点滴静注 | ↓ | | |
| 生理食塩水 1000mL 3 時間点滴静注 | ↓ | | |
| 20%マンニトール液 300mL 1.5 時間点滴静注 | ↓ | | |
| 維持輸液 500mL 2 時間点滴静注 | ↓ | | |
| アプレピタント 80mg 内服 | | ↓ | ↓ |
| 細胞外液輸液 500mL 3 時間点滴静注 | | ↓ | ↓ |
| 生理食塩水 100mL デキサメタゾン 6.6mg 30 分点滴静注 | | ↓ | ↓ |
| 細胞外液輸液 500mL 3 時間点滴静注 | | ↓ | ↓ |
| 維持輸液 500mL 3 時間点滴静注 | | ↓ | ↓ |

5 治療効果

- 奏効割合 33～53%，無増悪生存率(progression free survival: PFS)中央値 4.9～5 カ月，全生存期間(overall survival: OS)中央値 9.6～11 カ月。

文献

- 1) Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al., Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002; 20: 1593-9.
- 2) Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2006; 24: 2644-52.

〈島田貴信〉