

5 CAP 療法

1 背景

転移・再発の悪性唾液腺腫瘍は抗がん薬に対して抵抗性を示す。疾患頻度が低いため、いずれの臨床試験も小規模にとどまっておき、標準的化学療法の確立には至っていない¹⁾。現在のところ、奏効割合 27~46%と比較的高い有効性を安定的に示しているシクロホスファミド(CPM)+ドキシソルビシン(アドリアマイシン, ADM)+シスプラチン(CDDP)の3剤併用療法(CAP療法)が日常診療に汎用されている^{2,3)}。

2 適応

- 転移・再発の悪性唾液腺腫瘍(★★)。

3 用量

- シクロホスファミド 500mg/m² day1
ドキシソルビシン 50mg/m² day1
シスプラチン 50mg/m² day1
3~4週毎に繰り返す(最大6コース)。

4 投与時の注意点

▶ 一般的注意

- **血液毒性**: Grade 4の血液毒性やGrade 3以上の発熱性好中球減少症(☞ p.104)を生じた場合には、次コースより全薬剤とも20%減量を考慮する。

▶ 心毒性

ドキシソルビシンの急性の心障害として、心電図異常(非特異的なST-T異常, 陰性T波またはQRS波の低電位化など), 不整脈(心房性期外収縮, 心室性期外収縮など), 心膜炎などが一過性に発症することがある。また、ドキシソルビシンの慢性の

心障害として、用量依存的な心筋障害がよく知られており、総投与量が $450\text{mg}/\text{m}^2$ を超えるとその頻度が増加するとされる。CAP 療法を 6 コース施行しても総投与量は $300\text{mg}/\text{m}^2$ であるが、同時併用するシクロホスファミドにも心毒性が知られており、CAP 療法施行中は心不全徴候を注意深くモニタリングする必要がある。また、CAP 療法の開始前 / 終了後の心臓超音波検査を施行することが望ましい。

▶嘔気・嘔吐

高催吐リスクに分類され、制吐剤としては NK_1 受容体拮抗薬と 5-HT_3 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 3 剤併用が推奨される(☞ p.113)。

▶腎障害

腎障害時にはシスプラチンおよびシクロホスファミドの用量調節を行う(ドキシソルビシンは不要)。シスプラチンによる腎障害の予防目的に大量補液を行う。また、シクロホスファミドによる出血性膀胱炎の発症に留意が必要であるが、低用量であり尿のアルカリ化やメスナ投与は必須ではない。

用量調節の目安:

- シスプラチン(☞ p.117)
- シクロホスファミド
 - ・CCr: $10\sim 50\text{mL}/\text{min}$ のとき 25%減量。
 - ・CCr: $<10\text{mL}/\text{min}$ のとき 50%減量。

▶肝障害

肝障害時にはドキシソルビシンおよびシクロホスファミドの用量調節を行う(シスプラチンは不要)。

用量調節の目安:

- ドキシソルビシン
 - ・T-Bil: $1.5\sim 3.0\text{mg}/\text{dL}$ のとき 50%減量。
 - ・T-Bil: $3.1\sim 5.0\text{mg}/\text{dL}$ のとき 75%減量。
 - ・T-Bi: $>5.0\text{mg}/\text{dL}$ のとき投与中止。

● シクロホスファミド

- ・ T-Bil: 3.0~5.0mg/dL のとき 25%減量.
- ・ AST: >180IU/L のとき 25%減量.

▶ 電解質異常

シスプラチンの尿細管障害およびシクロホスファミドの ADH 活性作用により, 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である. 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する(☞ p.120).

▶ 末梢神経障害

シスプラチンの総投与量に相関する. 日常生活に支障をきたすような Grade 2 以上の末梢神経障害を生じた場合は, シスプラチンの減量もしくは中止を考慮する(☞ p.126).

▶ 聴力障害

シスプラチンの 1 回投与量および総投与量に相関する. 主に高音域が障害される. 日常生活に支障をきたすような Grade 2 聴力障害を生じた場合は, シスプラチンの減量もしくは中止を考慮する(☞ p.128).

5 投与例

	Day 1	Day 2	Day 3
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	↓		
アプレピタント 125mg 内服	↓		
アプレピタント 80mg 内服		↓	↓

(次頁につづく)

(前頁より)

	Day 1	Day 2	Day 3
生理食塩水 100mL アドリアマイシン ()mg 30 分点滴静注	↓		
生理食塩水 250mL シクロホスファミド ()mg 1 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	↓		
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	↓		
細胞外液輸液 1000mL 維持輸液 500mL 9 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		↓	↓

文献

- 1) Laurie SA, Ho AL, Pfister DG, et al. Systemic therapy in management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 815-24.
- 2) Licitra L, Cavina R, Molinari R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol.* 1996; 7: 640-2.
- 3) Dreyfuss AI, Clark JR, Miller D, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer.* 1987; 60: 2869-72.

〈今村善宣, 清田尚臣〉

6 DTX 療法

1 適応・対象

転移・再発頭頸部がんに対する緩和的化学療法。

2 用量

● ドセタキセル(DTX) 60~75mg/m² day1(★★)

3~4週毎に繰り返す。病勢増悪または耐容不能な毒性が出現するまで継続。本邦で行われた第Ⅱ相試験では、60mg/m²で施行されていた¹⁾。二次治療における75mg/m²でのデータは乏しいため、注意が必要である²⁾。

	1	2	3	・	・	・
ドセタキセル (60~75mg/m ² /d)	↓					

21~28日おきに繰り返す

3 投与時の注意点

▶ 一般的な注意

- 溶剤として無水エタノールを使用するため、アルコール過敏の患者に投与する際は注意が必要である。アルコール投与困難な場合、タキソテール®は添付溶解液を用いずに生理食塩水またはブドウ糖による混合注射が代用可能である。しかし、ワンタキソテール®は無水アルコールによる溶解済み製剤である。このため、真にアルコールに過敏な患者は投与不可であり、投与前に問診で適切に評価する必要がある。
- 過敏反応の頻度はPTXと比べて低いが、注意が必要である。

▶ 発現頻度の高い有害事象

- **血液毒性**：特に好中球減少症が高頻度に認められ、用量制限毒性の1つである。投与後7~10日目にnadirとなり、15~

21 日目には回復する。

- **疲労・倦怠感**：骨髄抑制期間に生じることが多い。具体的な対処法はなく、安静、休息を勧める。
 - **消化器毒性**：食欲不振，悪心・嘔吐，口内炎，下痢などがみられる。重篤なものは少ないため，支持療法でほとんどが対応可能である。
 - **浮腫**：DTX 投与後，体液貯留傾向が出現することが知られており，浮腫や胸水，心嚢水がみられることがある。総投与量が $400\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると頻度が高まる。その多くは休薬にて改善する。ステロイドの投与により浮腫の頻度が軽減するとされている。利尿剤の投与にはエビデンスがない。
 - ・浮腫に対する投与例：次コースよりデカドロン[®] 8mg 以上を治療前(12 時間前)，治療直前(30 分前)，治療後(12 時間後)に経口剤または注射剤で投与。用量は適宜増減する。
 - **筋肉痛・関節痛**：感冒様症状に似た症状が出現することがある。アセトアミノフェンや NSAIDs の投与で対応する。
 - **神経症状**：PTX より頻度は低いと報告されている。予防に関しては明確なエビデンスがなく，症状を早期に評価し，適切な投与延期や減量などの対処に留まることが多い。
 - **脱毛**：経過中にほぼ全例に認められる。
- ▶ **発現頻度は低いとが，注意すべき有害事象**
- **発熱性好中球減少症(FN)**：Grade 3-4 の好中球減少が継続することで，FN の発現リスクが高まる(☞ p.104)。
 - **間質性肺炎**：頻度は 0.1~0.6% と報告されている。外来治療中の咳嗽，呼吸苦，発熱などが認められた場合には本疾患の発症を念頭におき，画像診断，血液ガス検査などで診断を行い，対応することが必要である。また，患者にも上記症状が発現した場合には来院するよう教育・指導が必要である。
 - **爪の変化(爪の希薄化・溝形成，爪甲剥離，変形など)，皮膚症状(丘疹，紅斑)**：爪が損傷しやすくなっているため，長く

伸ばさない，ぶつけないように注意を促す。皮膚症状は抗ヒスタミン薬，ステロイド軟膏の塗布などで対応するが，改善しない場合は皮膚科へのコンサルトが必要である。

- **血管外漏出**：起壊死性抗がん薬(vesicant drug)に分類され，疼痛・発赤などの炎症反応が生じる可能性が高いため，漏出が認められた際には迅速な対応が必要である。

II

4 投与例

	Day1
生理食塩水 100mL デキサメタゾン 6.6mg 30分点滴静注	↓
生理食塩水 250mL ドセタキセル 60-75mg/m ² 1時間点滴静注	↓

文献

- 1) Inuyama Y, Kataura A, Togawa K, et al. Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1999; 26: 107-16.
- 2) Zenda S, Onozawa Y, Boku N, et al. Single-agent docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37: 477-81.

〈原 浩樹〉

7 weekly PTX 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

- weekly PTX(★★)^{1,2)}

パクリタキセル(PTX) 100mg/m² day1, 8, 15, 22, 29, 36
8週毎に繰り返す(B法)。

3 投与時の注意点

▶製剤特有の注意点

- 過敏症発現防止のため、「4. 投与例」(☞ p.82)にならない本剤投与前に必ず前投薬を用いる。
- 無水エタノールを含有するため、アルコール不耐症・過敏症には注意が必要。
- パクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、0.22 μm以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する。
- 本剤が接触する部分に、可塑剤としてDEHPを含有しているものの使用を避ける。
- 非水性注射液であるため、輸液で希釈された薬液の表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなる。そのため、滴下速度調節に注意が必要。

▶本剤に特徴的な副作用

- 過敏反応: 投与開始後1時間は、頻回のバイタルサインのモニタリングが必要である。重篤な症状のほとんどは、投与開始後10分以内に発現するが、2~3分以内に発現する例もあり注意が必要である。1時間以降でも軽度の過敏症発現例が

あるため、経過観察が必要である。

- **末梢神経障害**: A 法(210mg/m², 3 週毎投与)における用量制限毒性の1つである。長期投与により発現頻度が高まる蓄積性毒性であり、症状に応じて骨髄抑制の減量規準に準じての減量や投与中止を検討する(☞ p.126)。
- **関節痛, 筋肉痛**: 症状は、投与開始後 2, 3 日後に現れ、また、早期(1~3 クール目)より発現する傾向にある。非麻薬性鎮痛薬が有効である。
- **浮腫**: 毛細血管透過性亢進により生じる。ドセタキセルよりも発現頻度が低いといわれてきたが、B 法の用法追加時の評価では、浮腫の発現率は 17.1%, Grade 3 以上は 0.6% と重篤なものは少ないものの、頻度は高い。

▶ 投与規準

- **開始・再開規準**: 白血球数 2000/μL 未満または好中球数 1000/μL 未満の際は、骨髄機能が回復するまで投与を延期する。

▶ 減量規準

- 経過中、白血球数 < 1000/μL, 好中球数 < 500/μL もしくは発熱性好中球数減少を生じた場合は、次の投与量の減量を考慮する。

通常投与量	100mg/m ²
1 段階減量	80mg/m ²
2 段階減量	60mg/m ²

- **肝障害時の用量調節**: PTX は肝代謝であるため、肝障害時には減量を考慮する必要があるが、weekly PTX 療法において確立された減量規準はない。本邦の第 I 相試験の知見からの減量例を示す(次頁)³⁾。

PTX の用量	肝障害
80mg/m ²	T-Bil<1.5mg/dL かつ AST 60~99IU/L
60mg/m ²	T-Bil<1.5mg/dL かつ AST 100~199IU/L
40mg/m ²	T-Bil 1.5~3.0mg/dL かつ AST 200~300IU/L
20~25mg/m ²	T-Bil>3.0mg/dL または AST>300IU/L

4 投与例

薬品名	day1	day8	day15	day22	day29	day36
ジフェンヒドラミン塩酸塩 10mg 5錠 制吐剤開始時に内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ファモチジン 20mg デキサメタゾン 6.6mg* 生理食塩液 50mL 15分点滴静注	↓	↓*	↓*	↓*	↓*	↓*
生理食塩液 50mL 30分点滴静注	↓	↓	↓	↓	↓	↓
パクリタキセル 100mg/m ² 生理食塩液 250mL 60分点滴静注	↓	↓	↓	↓	↓	↓

*次回投与時までには過敏症状の発現がみられなかった場合または臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mg(デキサメタゾンリン酸エステルとして1mg)まで減量し投与してもよい。

文献

- 1) Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129: 1294-9.
- 2) Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 68: 769-76.
- 3) Yamanaka Y, Watanabe T, Fujiwara Y, et al. Necessity of efficacious dose modification method of paclitaxel in metastatic breast cancer patients with impaired liver function. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 77[abstract 309].

〈喜多川浩一〉

8 TS-1 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 治療効果

- 奏効割合: 24~28.8%^{1,2)}。
- 無増悪生存(PFS)期間中央値: 4.9 カ月²⁾。
- 全生存(OS)期間中央値: 0.94~13.2 カ月^{1,2)}。
- 白金製剤治療歴を有する再発・転移頭頸部扁平上皮がんに対する TS-1 単独療法についての後方視的な検討では、白金製剤最終投与から 6 カ月以上で再発した症例では、6 カ月未満で再発した症例よりも有意に奏効割合が優れ(40% vs 13%, $p=0.0102$), PFS も良好な傾向にあった(6.0 カ月 vs 2.8 カ月, $p=0.055$)²⁾。

3 用 量

- TS-1(★★)
- 体表面積によって投与量を決定する。

1.25m ² 未満	40mg/ 回 1 日 2 回, 朝・夕	80mg/ 日
1.25m ² 以上~1.5m ² 未満	50mg/ 回 1 日 2 回, 朝・夕	100mg/ 日
1.5m ² 以上	60mg/ 回 1 日 2 回, 朝・夕	120mg/ 日

- 5-FU 分解酵素阻害薬として TS-1 に配合されているギメラシルが腎排泄であるため、腎機能が低下していると 5-FU の代謝が遅延し、消化器毒性や骨髄抑制などの毒性が増強する。腎機能低下時にはクレアチニンクリアランス(CCr)に従って用量調節を行う。
- 原則として、28 日間連日経口投与、14 日間休薬を 1 コースとする。

クレアチニンクリアランス (CCr)

CCr>80	減量なし
60<CCr<80	必要に応じて1段階減量
30<CCr<60	原則として1段階以上減量(30~40は2段階減量が望ましい)
CCr<30	中止

4 副作用に対する注意点

- Grade 3以上の有害事象の頻度はいずれも10%以下であるが、以下の毒性に注意が必要である。
- **消化器毒性**: 食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 口腔粘膜炎など。特に血管内脱水から腎障害をきたした際にTS-1内服を継続すると, 血中5-FU濃度が上昇してさらに毒性が増強するという悪循環に陥る。そのため, 少なくとも止痢薬の内服や脱水補正目的での輸液が必要な状況では, TS-1は直ちに休薬する。
- **骨髄抑制**: 貧血, 好中球減少, 血小板減少など。発熱性好中球減少をきたすこともあるため, あらかじめシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸や, レボフロキサシン単剤などの経口抗菌薬を処方しておき, 発熱時に内服するように指導する。抗菌薬内服にても解熱しない場合には来院するように指示する。
- **流涙**: TS-1特有の有害事象であり, 5-FUが涙液に移行することにより涙小管の狭窄をきたすためと考えられている。角膜上皮障害を合併していることもあるため, 眼科医との連携が重要である。
- **皮疹**: 紅斑, 丘疹, 膨疹などが認められ, 好発部位はなく全身に発現しうる。多くが痒痒感を伴い, 疼痛をきたす場合もある。ステロイド外用薬で対応し症状の強さに応じてTS-1を休薬し, 必要に応じて皮膚科と連携をとる。

- 各コース開始前および投与期間中は適宜臨床検査(血液検査, 腎機能等)を行う。特に1コース目は, 投与開始から2週目に一度来院させ毒性観察を行うとともに, 頻回に臨床検査を実施しておくことが望ましい。
- 経口抗がん薬を使用する化学療法では休薬の判断をある程度患者にゆだねることとなるため, 発熱時や消化器毒性出現時におけるTS-1休薬の目安について患者に周知しておく必要があり, 患者にもある一定以上の理解力が要求される。あらかじめ制吐薬や止痢薬を処方しておき, 毒性出現時の適切な支持療法について患者教育を徹底しておくことや, 患者が判断に迷った際の適切な電話対応や来院指示も重要である。

5 薬物相互作用

- 併用禁忌:
 - ・他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬, フッ化ピリミジン系抗真菌薬(フルシトシン)。
- 併用注意:
 - ・フェニトインの血中濃度上昇。
 - ・ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので, PT-INRなどの凝固能の変動に要注意。

6 減量・投与スケジュールの方法

- TS-1は4週投与2週休薬で投与開始するのが標準的な治療スケジュールであるため, 副作用出現などにより減量が必要な場合には, 次頁の表に従いまず減量を考慮する。その上で, 投与後後期(3週目以降)に症状が出現し4週間連続内服が困難と判断される場合には, 2週投与1週休薬に変更することも考慮される。

初回基準量	減量
40mg/回	休薬
50mg/回	40mg/回→休薬
60mg/回	50mg/回→40mg/回→休薬

文献

- 1) 犬山征夫, 木田 亮, 佃 守, 他; S-1 Cooperative Study Group (Head and Neck Cancer Working Group). 進行・再発頭頸部癌に対する S-1 の後期臨床第Ⅱ相試験. 癌と化学療法. 2001; 28: 1381-90.
- 2) Yokota T, Onozawa Y, Boku N, et al. S-1 monotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after progression on platinum-based chemotherapy. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41: 1351-7.

〈横田知哉〉

9 ネダプラチン療法

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

第I相試験は6段階の投与量(10, 20, 40, 80, 100, 120mg/m²)で行われた¹⁾。用量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)は血小板減少であり, 最大耐用量(maximal tolerated dose: MTD)は120mg/m²とされた。この結果, 第II相試験の推奨用量は100mg/m²(4週毎)とされた。

- ネダプラチン(100)(★★)¹⁻³⁾

ネダプラチン 100mg/m² day1

4週毎に繰り返す。

3 治療効果

前期臨床第II相試験では24例が登録され, 既治療例は15例(シスプラチン投与は9例), 未治療例は9例であった。治療効果は, 24例中CR4例, PR5例で奏効割合は37.5%であった²⁾。後期臨床第II相試験において80例(評価可能例は66例)が登録され, 既治療例は35例(シスプラチン投与は27例), 未治療例は31例であった。治療効果は, 66例中CR7例, PR22例で奏効割合は43.9%であった³⁾。

4 投与時の注意点

- 血液毒性**: 血液毒性は用量制限毒性である。なかでも血小板減少に注意を要し, 投与後2~3週で最低値に達し, 約1週間で回復する。発熱性好中球減少の頻度は低いが, 発現時には適切な対応が必要である(☞ p.104)。

- **嘔気・嘔吐**：日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドラインでは中等度催吐性の抗がん薬に分類されており，予防を中心とした適切な嘔気・嘔吐対策が必要である(☞ p.113).
- **腎障害**：シスプラチンと比較して腎毒性は軽度である．クリアランスは糸球体濾過率と相関しないため，腎障害時の適切な投与量は不明であるが，シスプラチンと同様に腎機能に応じた減量が必要である(☞ p.117).
- **末梢神経障害**：シスプラチンと比較して，末梢神経障害は軽度である．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きたした場合は中止を考慮する(☞ p.126).
- **聴力障害**：シスプラチンと比較して，軽度である．日常生活に支障をきたすような聴力障害(Grade 2 以上)をきたした場合は減量または中止を考慮する(☞ p.128).

5 投与例

薬品名	Day1	Day2	Day3
生理食塩水 100mL パロノセトロン 0.75mg デキサメサゾン 6.6mg 30 分点滴静注	↓		
生理食塩水 500mL ネダプラチン ()mg 60 分点滴	↓		
生理食塩水 1000mL 4~6 時間かけて点滴	↓		
デキサメサゾン 8mg 内服		↓	↓

 文献

- 1) 太田和雄, 涌井 昭, 馬島 尚, 他. 新白金錯化合物 254-S: Cis-diammine(glycolato)-platinum(II)の臨床第 I 相試験. 1992; 19: 855-61.
- 2) 犬山征夫, 三宅浩郷, 堀内正敏, 他. 頭頸部癌に対する 254-S(cis-diammine glycolato platinum)の前期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法. 1992; 19: 863-9.
- 3) 犬山征夫, 三宅浩郷, 堀内正敏, 他. 頭頸部癌に対する新白金錯体 254-S (cis-diammine glycolato platinum)の後期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法. 1992; 19: 871-7.

〈門脇重憲〉

10 DTIC 療法

1 適 応

悪性黒色腫，Hodgkin リンパ腫.

2 用 量

海外では，ランダム化第Ⅲ相試験の結果に基づき，以下の方法で投与されている.

- ダカルバジン (DTIC) 250mg/m² day1-5(★★★)¹⁾
3 週間毎に繰り返す.
- ダカルバジン (DTIC) 1000mg/m² day1(★★★)²⁾
3 週間毎に繰り返す.

日本では，上記レジメンからアレンジされた以下の方法で投与されていることが多い.

- ダカルバジン (DTIC) 200mg/m² day1-5(★)³⁾
4 週間毎に繰り返す.

3 投与時の注意点

▶ 一般的注意

- 頭頸部領域に発生した悪性黒色腫に対してダカルバジンを使用する場合の対象は転移・再発症例である. このため，原則的には Grade 4 の血液毒性や Grade 3 以上の非血液毒性が出現した場合には減量を考慮する.
- 明確な減量規準はなく，最終的には個々の症例の状態を考慮して減量することになる. 海外で行われたランダム化第Ⅲ相試験を参考にして減量規準を以下に記載した.
- **血液毒性:** Grade 4 の血液毒性や，2 週間以上の治療開始の延期が生じた場合には，次コースより 25% 減量を考慮.
- **非血液毒性:** Grade 3 以上の非血液毒性が生じた場合には，

次コースより 25～50%減量を考慮。

- 50%以上減量しても同様の毒性が生じる場合には、次コースより治療の中止を考慮¹⁾。

▶ダカルバジン

- **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)。
- **腎機能障害**: 明確な減量規準はないが、腎排泄であり、腎機能に応じた減量が必要である。
- **肝機能障害**: cytochrome P450 を介する肝代謝であり、また、肝静脈血栓症および肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害も報告されており、明確な減量規準はないが、中等度～高度の肝障害時には前述の減量規準を参考に減量を考慮すべきである。
- **血管痛**: 予防するためには、点滴経路全般を遮光して投与することが重要である。血管痛が出現した場合には、速度を下げたり、溶解液量を増やしたりするなどの対策を行う。また、炎症性抗がん薬であり、血管外漏出により炎症を起こすため注意が必要である。
- **薬物相互作用**: CYP1A2, CYP2E1 の基質であるため、同様にこれらの基質である薬剤や、阻害剤、誘導剤との併用には注意を要する。

4 投与例

- 200mg/m² or 250mg/m² day1-5 の投与法の場合

薬品名	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
生理食塩水 100mL					
パロノセトロン 0.75mg	↓				
デキサメタゾン 6.6mg					
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					

(次頁につづく)

(前頁より)

薬品名	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
生理食塩水 50mL					
ダカルバジン ()mg 30分点滴静注	↓	↓	↓	↓	↓

● 1000mg/m² day1 の投与方法の場合

薬品名	Day1	Day2	Day3	Day4
生理食塩水 100mL				
パロノセトロン 0.75mg	↓			
デキサメタゾン 9.9mg 30分点滴静注				
生理食塩水 50mL				
ホスアプレピタント 150mL 30分点滴静注	↓			
生理食塩水 500mL				
ダカルバジン ()mg 120分点滴静注	↓			
デキサメタゾン 8mg 内服		↓	↓	↓

文献

- 1) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000; 18: 158-66.
- 2) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999; 17: 2745-51.
- 3) 協和発酵キリン株式会社: 注射用ダカルバジン添付文書, 第9版. 2013.

〈西村明子, 清田尚臣〉