

実施計画書

平成 23 年 9 月 16 日作成

平成 24 年 4 月 19 日修正

平成 25 年 11 月 26 日修正

1. 実施する治療等の名称:

再発転移唾液腺癌・涙腺癌症例に対する薬物療法の研究

2. 背景:

切除可能な唾液腺癌・涙腺癌の標準的治療は手術である。切除不能症例や、手術治療後の再発・転移例に対しては、放射線治療や化学療法が試みられるものの、症例数の少なさ、病理組織の多彩さのため、臨床試験も困難で、これまで有効とされる治療法は存在せず、著しく予後不良である。

近年、耳下腺癌の一部(唾液腺導管癌、粘表皮癌、腺癌、多形腺腫内癌等)においてヒト上皮増殖因子受容体 2 型(HER2/*neu*)が過剰発現していることが報告されている。中でも、最も予後不良の唾液腺導管癌は病理学的に浸潤性乳管癌に類似しており、HER2/*neu* 蛋白過剰発現率が高いと報告されている。HER2/*neu* 蛋白質に結合するモノクローナル抗体トラスツマブと化学療法を併用する治療は、HER2 陽性乳癌、胃癌領域において標準治療とされている。本治療を再発転移 HER2/*neu* 陽性唾液腺癌に施行し、完全寛解したとされる症例が国内外でいくつか報告されている。

また、HER2/*neu* とは別に、唾液腺導管癌においてはアンドロゲン受容体(AR)タンパクの陽性率も高いとされている。Stage III - IV 前立腺癌においては、AR を治療標的とした内分泌療法(Maximal androgen blockade (MAB))の延命効果は、証明されており、内分泌療法を凌駕する化学療法は現時点では存在しないとされている。同様の抗アンドロゲン療法(MAB 療法)が再発転移唾液腺癌に奏効したとする報告も国内外でわずかながら散見されている。

2005 年 5 月から 2011 年 3 月に当科で治療した唾液腺導管癌症例は 16 例であった。免疫染色法による HER2/*neu* 蛋白の検索では、3+;4 例、2+;3 例、1+;6 例、0+;3 例の結果で、2+以上の症例は 44%で認めた。AR の検索では陽性 9 例、陰性 7 例であった。HER2/*neu* が 2+以上かつ/または AR 陽性の症例は 12 例あり、HER2/*neu* が 1+以下かつ AR 陰性は 4 例であった。したがって、当科にて手術治療した唾液腺導管癌症例の検討によると、約 75%の症例は抗 HER2 療法または抗 AR 療法に反応を示す可能性があることが明らかとなった(第 49 回日本癌治療学会報告予定)。

今回、HER2/*neu* あるいは AR 陽性の切除不能局所進行唾液腺癌、遠隔転移唾液腺癌、術後再発唾液腺癌症例に対するトラスツマブ・ドセタキセル併用療法あるいは、抗アンドロゲン療法の安全性と治療効果を検討する。

3. 治療等の目標:

再発唾液腺癌・涙腺癌症例の病変の寛解、および生存期間の延長

4. 治療等の内容:

4.1. 対象とする患者

対象は術後再発転移唾液腺癌・涙腺癌患者または切除不能唾液腺癌・涙腺癌患者。

切除標本、あるいは生検標本を用いて①免疫染色法(IHC 法)により HER2/*neu* 蛋白過剰発現の有無、②蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法(Fluorescence *in situ* hybridization : FISH 法)によりHER2 遺伝子増幅の有無、③免疫染色法(IHC 法)によりアンドロゲン受容体蛋白の有無を検索する。

乳癌において、HER2 蛋白過剰発現は予後不良因子とされている。唾液腺癌においては、HER2 と予後との関連については、まだ確立された意見はないが、一部の報告では予後不良因子とされている。HER2 の発現と、AR の発現を比較した場合、より予後不良因子となる可能性のある HER2 を標的とする治療を優先にすることとした。プロトコールを図1に示した。

4.2. トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法

4.2.1. 適格基準

再発転移性唾液腺癌・涙腺癌のうち、以下の基準を満たす症例を対象とする。①組織学的に唾液腺癌と診断された症例。②原発巣あるいは対象病変の唾液腺癌・涙腺癌組織において免疫組織化学的方法(IHC 法)により HER 2 蛋白の過剰発現が確認されたスコア 3+ の症例、および、FISH 法により HER2 遺伝子の過剰発現が確認された症例。③performance status(PS)が 0~2 の症例。④登録時に 20 歳以上の症例。⑤3 か月以上の生存が期待できる症例。⑥前治療を有する場合は前治療の最終投与から 2 週間以上経過している症例。⑦画像診断などの客観的検査により、計測可能病変(10 mm以上)を有する症例。⑧主要臓器の機能が十分に保持されており、以下の基準を満たす症例。ヘモグロビン 9.0g/dl 以上、白血球数 4, 000/mm³ 以上 12, 000/mm³ 以下、好中球数 2, 000/mm³ 以上、血小板数 10 万/mm³ 以上、血清総ビリルビン値 1.5mg/dl 未満、AST/ALT 施設基準値上限の 1.5 倍以下、または ALP 施設基準値上限の 2.5 倍以下、血清クレアチニン値施設基準値上限の 1.5 倍以下。⑨本試験の説明を十分に受け、本人の文書による同意を得られた症例。

なお、以下の基準に該当した場合は除外する。①anthracycline 系薬剤投与歴のある症例の場合、doxorubicin に換算して 360 mg/m² を超えて投与された症例。②本治療に支障を来す恐れのある薬剤アレルギーの既往のある症例。③ポリソルベート 80 含有製剤に対して過敏症のある症例。④コントロールできない重篤な合併症のある症例。⑤活動性の重複癌を有する症例。⑥以前にトラスツズマブ、ドセタキセルの投与を受けたことのある症例。⑦心筋梗塞の既往、臨床上問題となる心臓血管系疾患、心エコー図により左室駆出率(LVEF)が 50%未満または施設基準値上限以下、NYHA 分類(表 1)が II、III、IV 度といった循環器系疾患を有する症例。⑧発熱を伴った感染の疑いのある症例。⑨運動麻痺あるいは末梢神経障害のある症例。⑩治療を要する胸水、または心嚢液貯留のある症例。⑪症状を有する脳転移のある症例。⑫Grade2 以上の浮腫の症例。⑬間質性肺炎あるいは肺線維症のある症例。⑭精神疾患の既往、または治療中の症例。⑮妊娠または妊娠している可能性のある症例。⑯その他、試験担当医師が不適切と判断した症例。

(表 1)

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
II 度	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
III 度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

4.2.2. 投与方法

上記選択基準を満たす患者に対して、トラスツズマブ 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間隔で 90 分かけて点滴静注し、ドセタキセル 70 mg/m² を 3 週間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。75 歳以上ではドセタキセルの投与量を 55 mg/m² とする。3 週を 1 コースとして 2 コース以上 6 コースまで投与する。トラスツズマブとドセタキセルは原則同日投与とするが、初回投与時のみ負荷投与を行うトラスツズマブを 1 日目に、ドセタキセルを 2 日目に投与する。また、初回投与時のみ入院で施行し、その後は基本的には外来で治療を継続するが希望により入院でも投与可能である。

6 コース終了時点で腫瘍に効果が認められた場合は、さらに 3 週ごとにトラスツズマブのみの投与を継続することも可能とする。

4.2.3. 投与量の変更、投与延期(休薬)及び中止の規定

トラスツズマブ、ドセタキセルそれぞれで投与量の変更、休薬、中止規定を設定する。再開時の投与量は下記の各薬剤投与再開基準に従う。

4.2.3.1 トラスツズマブ

(1) 投与量の変更

試験期間中に試験開始前(登録時)の体重に比べ、10%以上変動(増加・減少)が認められた場合には、トラスツズマブ投与量の再算出を行う。

毒性による用量の調整は行わず、被験者がトラスツズマブ投与に対する忍容性がない場合は、トラスツズマブの投与を完全に中止する。何らかの理由によりトラスツズマブの投与を規定よりも延期した場合は下記に示した手順で投与する。その場合、投与日をドセタキセルの投与日に合わせることも可能とする。

(2) トラスツズマブの投与を延期した場合の用法・用量

① 延期期間が 7 日以内(前回投与から 28 日以内)

次回計画されている投与日を待たずに 6 mg/kg を投与し、その後は、前のスケジュールに従い 6 mg/kg を 3 週間ごとに投与する。

② 延期期間が 8 日以上(前回投与から 29 日以上)

次回計画されている投与日を待たずに 8 mg/kg を 90 分かけて投与し、その 3 週間後から 6 mg/kg を 3 週間ごとに投与する。

化学療法を中止した被験者については、臨床的ベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合は、トラス

ツズマブ投与を継続可能とする。また、何らかの毒性により化学療法剤の投与を延期する場合でも、トラスツズマブの投与は延期しないこととした。

(3)投与延期(休薬)・中止

無症候性及び症候性の左室駆出率低下、及びその他の有害事象が発現した場合、試験責任医師の判断によりトラスツズマブの投与を次回投与予定日より、1 週間単位で 2 週間(投与 2 回分)まで中断することができる(図 3)。ただし、それ以上投与を延期する場合は本試験中止とする。その場合の試験中止日は投与延期後 2 週経過日とする。

なお、トラスツズマブ休薬期間中、ドセタキセルの投与継続は可能であるが、他の抗悪性腫瘍薬を投与する場合には本試験を中止する。

①無症候性の左室駆出率低下

被験者の安全性を確保するため、無症候性の左室駆出率低下が認められた場合、トラスツズマブの投与延期(休薬)および中止は図2のアルゴリズムに従う。

②症候性の左室駆出率低下

症候性(息切れ、胸部痛、倦怠感、呼吸困難、喘鳴等)の左室駆出率低下が認められた場合、トラスツズマブの投与期間(休薬)は以下の通りとする。

NYHA 分類により、III、IV 度に分類される事象が発現した場合はトラスツズマブの投与及び本試験を中止する。

また、II 度に分類される事象が発現した場合は、トラスツズマブの投与を延期(休薬)し、左室駆出率の評価を行う。その後、最終投与後 3 週間以内に左室駆出率の再評価を行い、左室駆出率 44%以下、左室駆出率 45～49%及び投与前値から 10EF ポイント以上の低下又は NYHA 分類で I 度に回復していない場合は、トラスツズマブの投与及び本試験を中止する。

(4)投与再開基準

無症候性又は症候性の左室駆出率低下によりトラスツズマブの投与を延期(休薬)した後、投与を再開する際の基準は以下の通りとする。

①無症候性の左室駆出率低下(44%以下の低下、又は 45～49%及び投与前値から 10EF ポイント以下の低下)以下の a)、b)いずれかの基準を満たした場合、トラスツズマブの投与を再開することができる。

a) 最終投与後 3 週間以内に実施した左室駆出率の再評価において、49%より高値に回復

b) 最終投与後 3 週間以内に実施した左室駆出率の再評価において、45～49%及び投与前値から 10EF ポイント未満の低下に回復

②症候性の左室駆出率低下(NYHA 分類にて II 度に分類)

以下の a)、b)いずれかの基準を満たし、NYHA 分類にて I 度に回復した場合、トラスツズマブの投与を再開することができる。

a) 最終投与後 3 週間以内に実施した左室駆出率の再評価において、49%より高値に回復

b) 最終投与後 3 週間以内に実施した左室駆出率の再評価において、45～49%及び投与前値から 10EF ポイント未満の低下に回復

4.2.3.2 ドセタキセル

(1)投与量の変更

以下の条件を満たした場合、10mg/m² 減量することができる。なお一度減量した場合、その後の投与は減量

後の投与量で行う。減量は $50\text{mg}/\text{m}^2$ までとし、これ以上の減量を必要とする場合は、ドセタキセルを中止する。
なお、75 歳以上で下記の有害事象が出現した場合はドセタキセルを中止とする。

- ①発熱性好中球減少(好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満の期間中に 38.5°C 以上の発熱)が出現した場合。
- ②G4 の血小板減少($25000/\text{mm}^3$ 未満)が認められた場合
- ③悪心、嘔吐を除く Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合
- ④投与予定日に Grade 2 以上の神経障害
- ⑤ドセタキセルの毒性による投与延期期間が 8 日以上(前回投与から 29 日以上)の場合
- ⑥試験責任医師により、減量が必要と判断された場合

(2)投与(次コース)開始基準

投与時に以下のすべての基準を満たすことを確認する。いずれかの基準を満たさない場合は、ドセタキセルの投与を 1 週間単位で延期すること。再開時の投与量については投与量の変更基準に従う。

ドセタキセルの投与延期(休薬)は、次回投与予定日から最長 2 週間までとし、それ以上投与を延期する場合はドセタキセルの投与中止とする。

- ①前コースの治療実施日から 3 週以上経過し、最大 6 週間未満であること
- ②好中球数 $1500/\text{mm}^3$ 以上
- ③血小板数 10 万/ mm^3 以上
- ④T-Bil. $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 未満
- ⑤AST/ALT 施設基準値上限の 1.5 倍以下、または ALP 施設基準値上限の 2.5 倍以下
- ⑥浮腫、末梢神経障害 Grade 2 以下
- ⑦浮腫、末梢神経、脱毛以外の非血液学的毒性が Grade 1 以下
- ⑧試験責任医師により、投与延期が必要ではないと判断された場合

(3)有害事象による中止基準

- ①前コースの治療実施日から 6 週間経過しても有害事象が回復せず、次コース治療開始基準を満たさない場合
- ②有害事象による投与減量基準に従い、二段階減量しても、さらに減量が必要と判断された場合、および、75 歳以上で上記の投与減量基準に該当する有害事象が出現した場合はドセタキセルを中止とする。
- ③中等度症状(Grade 2)の過敏性反応が出現し、処置後に投与を再開した後、再度中等度以上の症状が出現した場合
- ④高度症状(Grade 3)の過敏性反応が出現した場合
- ⑤症状と心電図異常を伴う不整脈、うっ血性心不全が出現した場合(Grade 3,4 の左室不全)
- ⑥症状を伴う胸水が出現した場合

4.2.4 併用療法

4.2.4.1 試験薬剤の評価に影響を与えると想定される化学療法、ホルモン療法の本試験期間中の実施を禁じる。

4.2.4.2 副作用軽減のための予防的前投薬、予防的後投薬、治療薬(制吐剤、抗生物質、G-CSF 製剤など)の使用については規定しない。

4.2.4.3 抗 RANKL モノクローナル抗体、ビスホスホネート製剤の使用については禁止しない。

4.3. 抗アンドロゲン療法(MAB療法)

4.3.1. 適格基準

男性再発転移性唾液腺癌・涙腺癌のうち、トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法の適応外の症例、トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法無効の症例、かつ、以下の基準を満たす症例を対象とする。①組織学的に唾液腺癌・涙腺癌と診断された症例。②原発巣あるいは対象病変の唾液腺癌・涙腺癌組織において IHC 法によりアンドロゲン受容体蛋白の発現が確認された症例。③performance status(PS)が0～2の症例。④登録時に20歳以上75歳未満の症例。⑤3か月以上の生存が期待できる症例。⑥前治療を有する場合は前治療の最終投与から2週間以上経過している症例。⑦画像診断などの客観的検査により、計測可能病変(10mm以上)を有する症例。⑧主要臓器の機能が十分に保持されており、以下の基準を満たす症例。ヘモグロビン 9.0g/dl 以上、白血球数 3,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下、好中球数 2,000/mm³ 以上、血小板数 7.5 万/mm³ 以上、血清総ビリルビン値施設基準値上限以下、AST および ALT 100IU/l 未満、血清クレアチニン値施設基準値上限の 1.5 倍以下。⑨本試験の説明を十分に受け、本人の文書による同意を得られた症例。

なお、以下の基準に該当した場合は除外する。①本治療に支障を来す恐れのある薬剤アレルギーの既往のある症例。②コントロールできない重篤な合併症のある症例。③活動性の重複癌を有する症例。④以前にビカルタミド、ゴセレリン、リュープロレリンの投与を受けたことのある症例。⑤発熱を伴った感染の疑いのある症例。⑥運動麻痺あるいは末梢神経障害のある症例。⑦治療を要する胸水、または心嚢液貯留のある症例。⑧Grade 2 以上の浮腫の症例。⑨間質性肺炎あるいは肺線維症のある症例。⑩精神疾患の既往、または治療中の症例。⑪妊娠または妊娠している可能性のある症例。⑫その他、試験担当医師が不適切と判断した症例。

4.3.2. 投与方法

上記選択基準を満たす患者に対して、ビカルタミド錠 80mg (カゾデックス錠 80mg ®)を1日1回、経口投与する。LH-RH アナログとして注射用リュープロレリン酢酸塩(リュープリン SR 注射用キット 11.25 ®)または、ゴセレリン酢酸塩デポ(ゾラデックス LA10.8mg デポ®)を12週ごと皮下注する。

女性症例では、ビカルタミド錠 80mg の投与は行わず、リュープロレリン酢酸塩またはゴセレリン酢酸塩デポの投与のみ行う。

この治療を12週経過した時点で腫瘍に効果が認められた場合は、さらに内分泌療法を継続する。

4.3.3. 投与量の変更、投与延期(休薬)及び中止の規定

女性化乳房、乳房圧痛、肝機能障害等のためにビカルタミド錠、あるいは体のほてりのためにリュープロレリン酢酸塩やゴセレリン酢酸塩デポの継続が困難となった場合は、試験責任医師により、それぞれいずれか単剤での投与継続も認める。

4.2.4 併用療法

試験薬剤の評価に影響を与えると想定される化学療法、ホルモン療法の本試験期間中の実施を禁じる。

5. 評価方法:

臨床効果は適格例を、安全性については登録された全症例について評価する。

唾液腺導管癌症例を調査したところ、三田病院では過去6年間で16例あり、このうち8例が再発転移したの

で、1 年当たりの再発転移症例は 1.3 例となる。さらに HER2 や AR の発現率を考慮すると、本治療法いずれかでも適応となるのは 1 年間あたり 0.9 例にすぎない。国内主要 5 施設からの学会報告症例に当院の症例をあわせた 6 施設の症例について review すると、1 施設の年間平均症例数は 0.5～2.6 例(中央値 1 例)、そのうち再発転移を生じた症例は年間 0.1～1.3 例(中央値 0.6 例)であった。例えば、これら 6 施設の HER2 あるいは AR 陽性再発転移症例全例を、1 施設に集約したとしても 1 年あたり 2 例程度にすぎないことが推測された。これほどの希少癌であるため、本研究治療法と、best supportive care のみとした症例、あるいは、なんらかの化学療法を施行例とのランダム化比較試験による抗腫瘍効果、生存期間等の比較検討は事実上断念せざるを得ないと考えられる。したがって、本研究での臨床効果の検討は、限られた個々の症例で抗腫瘍効果、TTP を算出すること、また、可能な範囲で過去の各種データとの比較を行い、臨床第 II 相試験に準じた検討のみ行うこととした。抗腫瘍効果は、投与開始日から少なくとも 12 週目に一度判定を行う。効果判定は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン Ver.1.1) 日本語訳 JCOG 版ないしは RECIST(New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors) ガイドライン Ver.1.1 に準じて評価する。

TTP(time to progression 増殖抑制時間)は投与開始日から起算して、明らかな原病の悪化が認められた日、あるいは新たな病変の出現が認められた日のいずれか早い日(PD と判断した日)までの日数とする。

また、安全性は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 の日本語訳 JCOG 版に基づいて評価する。

上述のごとく、症例数の予測は不可能で、非常に稀な癌であるため、目標治療症例数は設定できない。研究期間を3年と設定する。

6. 使用する薬剤(又は機器)に関する情報:

【トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法】

①試験薬名:ハーセプチン(一般名:トラスツズマブ)

製造販売元: 中外製薬株式会社

薬効分類: 抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

作用機序: 本薬は HER2 に特異的に結合した後、NK 細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。

適応症: HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌、HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

用法、用量:

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。

(A 法) 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 4mg/kg(体重)を、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

(B 法) 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg(体重)を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

禁忌: 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用：

＜HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌＞

国内の承認時迄の調査 18 例において、副作用は 14 例(77.8%)に認められた。主な副作用発熱 8 例(44.4%)、嘔吐 3 例(16.7%)、悪寒 3 例(16.7%)、けん怠感 3 例(16.7%)等であった。

＜HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法＞

国内外で実施した第 III 相無作為化比較試験(HERA 試験)に参加した国内症例 41 例において、副作用が 23 例(56.1%)に認められ、主な副作用は悪寒 6 例(14.6%)、発熱 5 例(12.2%)、疲労 5 例(12.2%)、頭痛 5 例(12.2%)、爪の障害 5 例(12.2%)等であった。

＜HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

国内外で実施した第 III 相無作為化比較試験(ToGA 試験)に参加した国内症例 51 例において、副作用が 50 例(98.0%)に認められ、主な副作用は食欲不振 43 例(84.3%)、悪心 41 例(80.4%)、腎機能障害 31 例(60.8%)、好中球減少症 30 例(58.8%)、嘔吐 29 例(56.9%)、疲労 29 例(56.9%)、口内炎 26 例(51.0%)、しやっくり 20 例(39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 19 例(37.3%)、便秘 18 例(35.3%)等であった。

重大な副作用

1. 心障害（頻度不明）
2. アナフィラキシー様症状（頻度不明）
3. 間質性肺炎・肺障害（頻度不明）
4. 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（以上頻度不明）
5. 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害（以上頻度不明）
6. 腎障害（頻度不明）
7. 昏睡、脳血管障害、脳浮腫（以上頻度不明）
8. 敗血症（頻度不明）

相互作用、使用上の注意事項：（次の患者には慎重に投与すること）

1. アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
2. 胸部へ放射線を照射中の患者
3. 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
4. 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者
5. 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
6. 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
7. 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者
8. 高齢者

②試験薬名：タキソテル（一般名：ドセタキセル水和物）

製造販売元：サノフィ・アベンティス株式会社

薬効分類：タキソイド系抗悪性腫瘍剤

作用機序：ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる。

適応症:乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌

用法、用量:1日1回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は $75\text{mg}/\text{m}^2$ とする。

禁忌:1. 重篤な骨髄抑制のある患者

2. 感染症を合併している患者

3. 発熱を有し感染症の疑われる患者

4. 本剤又はポリソルベート 80 含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

副作用:使用成績調査における安全性評価症例 3,281 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 3,093 例(94.3%)に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例(58.2%)、脱毛1,859例(56.7%)、全身倦怠感1,629例(49.6%)、悪心1,592例(48.5%)、嘔吐1,587例(48.4%)等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少2,634例(80.3%)、好中球減少2,423例(73.8%)、ヘモグロビン減少1,525例(46.5%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用

1. 骨髄抑制(頻度上記)

2. ショック症状(0.2%)・アナフィラキシー様反応(0.2%)

3. 黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明)

4. 急性腎不全(0.1%未満)

5. 間質性肺炎(0.6%)、肺線維症(0.1%未満)

6. 心不全(0.1%未満)

7. 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.2%)

8. 腸管穿孔(0.1%未満)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明)、大腸炎(0.1%未満)

9. イレウス(0.2%)

10. 急性呼吸促迫症候群(0.1%未満)

11. 急性膵炎(頻度不明)

12. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens - Johnson 症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)

13. 心タンポナーデ(頻度不明)、肺水腫(0.1%未満)、浮腫・体液貯留(0.7%)

14. 心筋梗塞(0.1%未満)、静脈血栓塞栓症(頻度不明)

15. 感染症(2.5%)

16. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

17. その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。

相互作用、使用上の注意事項: (次の患者には慎重に投与すること)

骨髄抑制のある患者

間質性肺炎又は肺線維症のある患者

肝障害のある患者

腎障害のある患者

浮腫のある患者

妊娠する可能性のある患者

＊詳細は添付文書を参照のこと。

【抗アンドロゲン療法】

①試験薬名:カゾデックス錠 80mg (一般名:ビカルタミド錠)

製造販売元:アストラゼネカ株式会社

薬効分類:前立腺癌治療剤

作用機序:ビカルタミドは、前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。なお、ビカルタミドの抗アンドロゲン活性は実質的に R 体によるものであった。

適応症:前立腺癌

用法、用量:通常、成人にはビカルタミドとして 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。

禁忌:1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 小児[本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験(ラット)において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。]

3. 女性[本薬の毒性試験(ラット)において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。]

副作用:承認時及び使用成績調査における総症例 3,927 例中、951 例(24.2%)に副作用が認められた。主な副作用の内訳は、乳房腫脹 211 件(5.4%)、乳房圧痛 193 件(4.9%)、AST(GOT)上昇 162 件(4.1%)、ALT (GPT)上昇 150 件(3.8%)、Al-P 上昇 118 件(3.0%)、LDH 上昇 89 件(2.3%)、ほてり 88 件(2.2%)、γ-GTP 上昇 84 件(2.1%)、総コレステロール上昇 52 件(1.3%)、勃起力低下 44 件(1.1%)であった。

重大な副作用

1. 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(0.5%未満)

2. 白血球減少、血小板減少(0.5%未満)

3. 間質性肺炎(0.1%未満)

4. 心不全、心筋梗塞(0.1%未満)

相互作用、使用上の注意事項: (次の患者には慎重に投与すること)

相互作用の概要 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する。

併用注意(併用に注意すること)

1. クマリン系抗凝血薬、ワルファリン等

2. トルブタミド

3. デキストロメトर्फアン

4. 主に CYP3A4 によって代謝される薬物

カルバマゼピン、シクロスポリン、トリアゾラム等

＊詳細は添付文書を参照のこと。

②-1 リュープリン SR 注射用キット 11.25(一般名:注射用リュープロレリン酢酸塩)

製造販売元:武田薬品工業株式会社

薬効分類:LH-RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)誘導体。マイクロカプセル型徐放性製剤。

作用機序：高用量の LH-RH 又は高活性 LH-RH 誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体－性腺系刺激作用（急性作用）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する（慢性作用）。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下をもたらす、下垂体－性腺機能抑制作用を示す。前立腺癌患者において 12 週に 1 回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。

適応症：前立腺癌、閉経前乳癌。

用法、用量：通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg を皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

禁忌：（次の患者には投与しないこと）

前立腺癌の場合

本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

閉経前乳癌の場合

（1）本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

（2）妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

副作用：

****前立腺癌の場合**

製造販売後調査（再審査終了時点）では、11,003 例中の 1,877 例（17.1％）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害（注射部位硬結 852 例、注射部位紅斑 259 例、注射部位腫脹 202 例、注射部位疼痛 172 例）、ほてり 237 例、AST（GOT）上昇 142 例、ALT（GPT）上昇 126 例等であった。

****閉経前乳癌の場合**

国内臨床試験において安全性が評価された 93 症例中 90 例（96.8％）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自他覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ 72 例、頭痛・頭重 45 例、発汗・寝汗 18 例、注射部位障害 42 例（主として軽度の硬結）、悪心・嘔吐 21 例であり、1 例は熱感・頭重感・悪心により、1 例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、 γ -GTP 上昇 16 例、ALT（GPT）上昇 14 例、AST（GOT）上昇 11 例等であった。

重大な副作用

全効能疾患共通

（1）間質性肺炎（0.1％未満）

（2）アナフィラキシー様症状（0.1％未満）

（3）AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）

（4）糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

（5）下垂体卒中（頻度不明）が下垂体腺腫患者で報告されている

（6）心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

前立腺癌の場合

（1）うつ状態（0.1％未満）

（2）骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5％以上）

(3) 心不全(0.1～5%未満)

閉経前乳癌の場合

更年期障害様のうつ状態(0.1～5%未満)

＊詳細は添付文書を参照のこと。

8. これまでの文献等の報告:

【トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法】

1. トラスツズマブ・パクリタキセル療法を行った耳下腺唾液腺導管癌遠隔転移例(会議録):井口福一郎(京都桂病院 耳鼻咽喉科):日本耳鼻咽喉科学会会報 114 巻 4 号 Page399(2011.04) (骨・肝転移を来した術後再発耳下腺導管癌症例に対して、トラスツズマブとドセタキセルを用いて治療した結果、完全寛解となり 1 年以上を経過している。)
2. HER-2 蛋白を発現した Salivary Duct Carcinoma におけるトラスツズマブ使用の検討:蓮尾麻里(関西医科大学 耳鼻咽喉科):頭頸部癌(1349-5747)32 巻 1 号 Page68-71 (2006.04) (術後再発耳下腺導管癌、放射線化学療法無効例に対し、トラスツズマブを投与した結果、病勢の進行が緩やかとなった。)
3. Nabili V, Tan JW, Bhuta S, et al: Salivary duct carcinoma: A clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. Head Neck 29:907-912, 2007 (手術と放射線治療後の再発唾液腺導管癌 3 例に対し、トラスツズマブ・パクリタキセル・カルボプラチンを投与した。1 例は現病死したが、2 例は 19 ヶ月、36 ヶ月経過し生存中である。1 例では肺転移が完全寛解している。)
4. Nashed M, Casasola RJ: Biological therapy of salivary duct carcinoma. J Laryngol Otol 123:250-252, 2009 (肺肝転移を来した唾液腺導管癌症例 1 例に対して、ドセタキセルとトラスツズマブを用いて治療した結果、6 コース施行後、完全寛解となった。)
5. Prat A, Parera M, Reyes V, et al: Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. Head Neck 30:680-683, 2008 (多発肺転移を来した唾液腺導管癌症例 1 例に対して、パクリタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブの 3 剤を用いて 6 コース治療した結果、完全寛解となった。)
6. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al: Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. Oral Oncol 39:724-727, 2003 (再発転移唾液腺癌症例 14 例に対し、トラスツズマブを投与し、粘表皮癌 1 例において PR を得られた。安全性も確認できた。)
7. Kaidar-Person O, Billan S, Kuten A.: Targeted therapy with trastuzumab for advanced salivary ductal carcinoma: case report and literature review. Med Oncol. 2011 Mar 6. (手術、化学放射線治療後の唾液腺導管癌、肺、縦隔、肝転移症例 1 例に対し、パクリタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブを用いて 6 コース治療した結果、完全寛解となった。)
8. Locati LD, Rinaldi G, Bossi P, Dagrada GP, Quattrone P, Cantú G, Licitra L. Herceptin plus chemotherapy in relapsed and/or metastatic salivary gland cancer. Oral Oncol. 2005 Jan;41(1):97-8. (再発転移唾液腺癌 4 例に対しトラスツズマブ・パクリタキセルを投与した。安全に投与可能であった。治療効果は認めなかったが 1 例で長期 SD を得られた。)
9. Sharon E, Kelly RJ, Szabo E.: Sustained response of carcinoma ex pleomorphic adenoma treated with trastuzumab and capecitabine. Head Neck Oncol. 2010 May 26;2:12.(手術、放射線治療後の多発骨転移を生じた耳下腺多形腺腫由来癌に対し、trastuzumab、capecitabine、zoledronic acid を投与したところ完全寛解し、2

年以上無再発生存中である。)

【抗アンドロゲン療法】

10. 抗アンドロゲン療法と化学療法が奏効した進行唾液腺導管癌の 1 例: 黒田裕行(新日鐵室蘭総合病院 消化器・血液腫瘍内科): 癌と化学療法(0385-0684)38 巻 4 号 Page627-630(2011.04) (AR 陽性顎下腺原発唾液腺導管癌骨転移症例1例に対し、MAB 療法とパクリタキセルの化学内分泌療法を施行した結果、PR を得られた。)

11. Locati LD, Mela M, Quattrone P, et al: Anti-androgen therapy in recurrent and/or metastatic salivary glands carcinoma (RSGC). Ann Oncol 14:126, 2003 (suppl 4) (術後局所再発 AR 陽性耳下腺原発の腺癌症例1例に対し、triptorelin (LHRH analogue) と bicalutamide を投与した結果、CR を得られた。)

12. Locati LD, Quattrone P, Bossi P, Marchianò AV, Cantù G, Licitra L. A complete remission with androgen-deprivation therapy in a recurrent androgen receptor-expressing adenocarcinoma of the parotid gland. Ann Oncol. 2003 Aug;14(8):1327-8. (7 例の再発唾液腺癌症例に MAB 療法を施行した。早期他因死の 1 例を除き、1 CR, 4 PR, 1 SD の効果を得た。)

13. Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R, Mattijssen V, Slootweg PJ, van der Graaf WT, van Herpen CM. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):e473-6. Epub 2011 Mar 21. (10 例の再発転移唾液腺導管癌に対し、ビカルタミド単独療法あるいは MAB 療法を施行した。2 PR, 3 SD の効果であった。この 5 例の median progression-free survival は 12 months であった。)

9. 患者、家族等への同意の取得方法:

担当医師は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者(代諾者が必要な場合は代諾者を含む)に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で取得する。

10. 患者、家族等の費用負担:

頭頸部癌に保険適応のないハーセプチン、リュープリン、ゾラデックスの投与日、ビカルタミドの処方日以降における唾液腺癌、涙腺癌に対する診療は、すべて自費診療で行う。それ以前の診療日までの費用は通常の保険診療内で行われる。

11. 実施体制:

＜実施責任者・分担者＞

○多田 雄一郎 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター・准教授
(○研究責任者)