

しくはS-1療法が推奨される。二次治療に関しても、通常の切除不能・再発胃がんと同様にCPT-11（イリノテカン）、パクリタキセル（タキソール、PTX）といったレジメンが推奨される。

(2) 中等度腹膜転移例におけるコンセンサス

抗がん剤による毒性が遷延する可能性のある本対象においては、初回治療であればフルオロウラシル（5-FU）持続静注療法（5-FU continuous infusion: 5-FU ci）、二次治療であればパクリタキセル少量分割療法（weekly paclitaxel: wPTX）が推奨される。同対象においても、全身状態のよい例であればS-1あるいはS-1+CDDPの適応になり得ると考えられるが明確なエビデンスはない。

(3) 高度腹膜転移例におけるコンセンサス

現在のところエビデンスがまったくなく、一般的には抗がん剤の投与は禁忌とされる。全身状態がよければ、安全性の面から5-FU長期持続静注療法（5-FU protracted venous infusion: 5-FU pvi）の適応を考慮する。

3 エビデンス

1] Boku N, et al (Lancet Oncol. 2009; 10: 1063-9)¹⁾

切除不能または再発胃がんに対する5-FU ci療法/CPT-11 + CDDP併用（CP）療法/S-1療法による第III相試験（JCOG9912）。

方法：5-FU ci療法は800mg/m²を120時間（day 1～5）静注し、4週ごとに繰り返した。CP療法はday 1にCDDP 80mg/m²を、day 1および15にCPT-11 70mg/m²を点滴静注し、4週ごとに繰り返した。S-1は、体表面積に応じた用量（<1.25m²は40mg、1.25～1.5m²は50mg、>1.5m²は60mg）を6週間を1コースとして1日2回4週間投与した。主要評価項目は、生存期間（overall survival: OS）であった。

結果：生存期間中央値（median survival time: MST）生存期間は5-FU ci群10.8カ月、CP群12.3カ月、S-1群11.4カ月であった。主要評価項目であるOSについては、5-FU ci群に対するCP群のハザード比（HR）が0.85（95%CI: 0.70-1.04, p=0.055）であり、CP群の優越性は検証することができなかった。一方、S-1群は5-FU ci群に対してHRが0.83（95%CI: 0.68-1.01, p<0.001）となり、非劣性が証明された結果となった。Grade 3以上の有害事象は、CP群において骨髄抑制の発症頻度が高かった。S-1群の有害事象は概して軽微であったが、下痢の頻度が7.7%と5-FU ci群の0.4%と比べて高かった。前述したように本試験においては軽度腹膜転移例も適格例として登録されている。

2] Koizumi W, et al (Lancet Oncol. 2008; 9: 215-21)²⁾

進行胃がんに対するfirst-line治療としてのS-1 + CDDP療法とS-1療法の第III相試験（SPIRITS試験）。

方法：S-1のレジメンはJCOG9912と同じで、S-1 + CDDP療法はS-1を1日2回3

週間経口投与, CDDP は 60mg/m² を day 8 に静注し, これを 5 週ごとに繰り返した。主要評価項目は OS であった。

結果: OS 中央値は S-1+CDDP 群のほうが有意に長かった (13.0 カ月 vs 11.0 カ月, p = 0.04)。Grade 3 または 4 の有害事象のうち, S-1+CDDP 群で高頻度に認められたものは白血球減少, 好中球減少, 貧血, 悪心, および食欲不振であった。

1] および 2] の結果により, 切除不能・再発胃がんの標準治療は S-1+CDDP と考えられている。なお, 本試験には軽度腹膜転移例が含まれており, さらに一部は中等度腹膜転移例も含まれていると報告されている。

1] Yamao T, et al (Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 316-22)³⁾

がん性腹水を有する切除不能進行・再発進行胃がんに対する MTX (メソトレキサート) + 5-FU (MF) 時間差療法第 II 相試験 (JCOG9603)。

方法: day 1 に MTX 100mg/m², 5-FU 600mg/m² を点滴静注し, これを 1 週間ごとに繰り返す方法である。評価項目は腹水に対する効果および安全性であった。

結果: 37 例中 13 例 (35.1%) に明らかな腹水の減少を認めた (うち 4 例は完全消失)。Grade 3 以上の有害反応は, 白血球減少 16%, 好中球減少 27%, 貧血 24%, 血小板減少 3%, T.Bil 上昇 24%, Cr 上昇 5%, 下痢 5% であり, 治療最終日より 30 日以内の死亡が 5 例に認められた (うち 2 例, 5% は治療関連死)。以上より, MF 療法は次期第 III 相試験へ進むべきと判断された。本試験では中等度から高度の腹膜転移例が対象となっている。

4] Shirao K, et al (Proc Am Soc Clin Oncol. 2009; 27: 15s)⁴⁾

腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU ci 療法 vs MF 療法による第 III 相試験 (JCOG0106)。

方法: 5-FU ci 療法 (JCOG9912 の 5-FU ci と同レジメン) または MF 療法 (JCOG9603 の MF と同レジメン) を増悪あるいは忍容不能な有害事象出現まで継続した。主要評価項目は OS, 副次的評価項目は登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間 (IPS: ingestion-possible survival), 登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合, 有害事象発生割合, 重篤な有害事象発生割合であった。

結果: 各群の MST は 5-FU ci 群 9.4 カ月, MF 群 10.6 カ月で有意差を認めなかった。また IPS および登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合にも両群で差を認めなかった。安全性に関しては, 5-FU ci 群よりも MF 群のほうが血液毒性や非血液毒性の出現頻度が高い傾向にあった。以上より, 腹膜転移例に対する現段階の標準療法は 5-FU ci であると報告された。なお本試験の対象は中等度腹膜転移例に相当する。

5] 新井達広, 他 (第 42 回日本癌治療学会総会抄録号, 2004; 39: 286)⁵⁾

前化学療法歴を有する切除不能または再発胃がんに対する PTX 週 1 回投与と療法法の prospective study.

方法: PTX 80mg/m² を day 1, 8, 15 に点滴静注し 4 週ごとに繰り返した。主要評価項目は奏効率とした。

結果: 測定可能病変を有する 28 例の奏効率は 23.5% であったが, 中等度腹膜転移例に相当するがん性胸腹水を有する 18 例のうち, 6 例に改善を認めた (33.3%)。次の段階として, 本試験は後述の腹膜転移既治療例を対象とした比較第 II 相試験 (best available 5-FU 療法 vs wPTX 療法) に発展した。

6] Kitayama J, et al (Oncology. 2010; 78: 40-6)⁶⁾

がん性腹水を有する進行胃がん例に対する S-1 併用パクリタキセル経静脈, 腹腔内併用療法第 II 相臨床試験。

方法: S-1 (JCOG9912 と同レジメン) に day 1, 8 に PTX を経静脈投与 (50mg/m² iv), 腹腔内投与 (20mg/m²) を併用し, 3 週毎に繰り返した。CT にて求められた腹水量の変化を主要評価項目とした。

結果: 2-4 コース終了時において対象例の 70% (23/33) に 50% 以上の腹水の減少を認めた。

4 根拠となった臨床試験の問題点と限界

(1) 軽度腹膜転移例における化学療法

軽度腹膜転移例に関しては, エビデンスの 1], 2] を根拠に S-1+CDDP または S-1 単剤を用いるべきと考えた。しかし, エビデンス 1], 2] は腹膜転移例を対象にした試験でなため, このエビデンスをそのまま軽度腹膜転移例に外挿してよいかについてはやや根拠に乏しい。前述のごとく, 他の一般的な適応基準を満たす場合に投与を検討することが望ましい。

(2) 中等度腹膜転移例における化学療法

(a) 初回化学療法

エビデンス 3], 4] は中等度相当の腹膜転移例を対象とした初回化学療法の報告である。がん性腹水を有する切除不能・再発進行胃がんに対する MF 療法の有効性が示唆されたことより, 次期第 III 相試験として MF 療法と 5-FU ci 療法の比較が行われた。その結果, 5-FU ci 療法が中等度の腹膜転移を有する進行胃がんの標準治療と結論された。しかしながら, その後の検討で, PS (performance status) 良好で腸管狭窄による経口摂取困難などの症状を認めないのであれば, S-1 あるいは S-1+CDDP も可能ではないかという意見もみられる。

(b) 二次化学療法

エビデンス 5] で示した wPTX 療法は「初回フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に不応の腹膜転移を有する進行・再発胃がんに対する best available 5-FU 療法 vs パクリタキセル少量分割療法によるランダム化第 II 相: JCOG0407 試験」に受け継がれ, 2010 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) でその結果が発表された。それによると

wPTX 療法の有用性が示唆されており、今後のさらなる展開が期待される。

(c) 腹腔内化学療法

これまで様々な抗がん剤が腹腔内投与されてきたが、明らかな臨床効果は認められなかった。分子量が大きく、脂溶性であるタキサン系抗がん剤は腹腔内投与において、長時間腹腔内に停滞するため腹腔内投与に適しているとされる。エビデンス⁶⁾で示すように、小規模試験での有効性が示されているが、現在のところその有用性はまだ確立されていない。

(3) 高度腹膜転移例における化学療法

同対象に対する化学療法は毒性のため一般的には禁忌とされる。しかしながら実臨床において、その安全性から、5-FU protracted venous infusion (5-FU pvi) 療法 (250~300mg/m²/日) を使用する場合もある。一般的には5-FU pvi療法は5-FU ci療法に比べ、さらに毒性が軽微であり、効果も同等以上と考えられているが⁷⁾、治療導入の際には高度腹膜転移に対するエビデンス自体がまったく存在しないことを十分に理解しておく必要がある。

5 患者に適応する際の注意点

胃がん腹水例に対する治療はエビデンスが少なく、また抗がん剤の毒性が遷延・重篤化する可能性が高いことから、レジメンの選択ならびにその治療経過には慎重を要する必要がある。

6 コメント

胃がん腹水例に対する治療方針として、患者ごとの病態・病状の理解が重要となる。増悪形式も腸管狭窄の悪化、腹水の増多からPSの急激な低下という状況をたどることが多く、注意深い患者観察が必要である。また、数少ないエビデンスのもと、使用する薬剤 (5-FU, S-1, CDDP, CPT-11, PTX) の性質を熟知したうえで、二次・三次治療を見越した治療方針を立てることも必要と思われる。

参考文献

- 1) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1063-9.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 215-21.
- 3) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, et al. A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil for advanced gastric cancer with malignant ascites: a report from the gastrointestinal oncology study group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34: 316-22.
- 4) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential therapy (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2009; 27: 15s.
- 5) 新井達広, 濱口哲弥, 白尾国昭, 他. 前化学療法歴を有する切除不能または再発胃癌に対する paclitaxel 週1回投与法の prospective study. 第42回日本癌治療学会

総会抄録号. 2004; 39: 286.

- 6) Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010; 78: 40-6.
- 7) Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1568-75.

〈平島群典 白尾国昭〉

4. 切除不能進行胃がんに対する薬物療法の二次治療は必要か？ また、何を選択すればいいのか？

1 序論

二次化学療法とは、切除不能・進行再発がんに対する初回の化学療法（一次化学療法）において腫瘍増悪を認めた後に、新たに開始する化学療法のことを指す。ただし、再発胃がんにおいては術後補助化学療法中や、ある一定期間以内の再発の場合は術後補助化学療法を一次治療とみなし、再発直後の化学療法を意味する。再発までの期間に関しては、これまで24週間以内との意見が大勢であったが、今後の研究結果次第では再発までの期間は修正変更される可能性がある。

2 コンセンサス

二次化学療法に選択すべき薬剤としては、抗腫瘍効果から一次化学療法で用いられていない抗がん剤を用いるのが良好と考えられている。腫瘍学的観点として、一次化学療法で増悪した場合、残存するがん細胞は一次化学療法で用いられた薬剤に対し耐性を獲得したと判断されるからである。ただし、複数の薬剤を併用することで相乗効果が期待されるか、効果の期待できる薬剤数が残り少ない場合に限っては、例外的に同一薬剤でも投与方法を変更したり、併用薬剤を変更したりして再投与を行うこともありうる。

また、切除不能・進行再発がんに対する化学療法に関しては、臓器転移型、腹膜転移型に分類され、それぞれに治療戦略が立てられることが一般的である。

3 エビデンス

1] Ohtsu A, et al (J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9)¹⁾

目的: 一次治療として、フルオロウラシル (5-FU) 持続静注法 (5-FUci) を control arm, 5-FU+シスプラチン併用療法 (FP) および UFT+マイトマイシン-C 併用療法 (UFTM) を試験治療群として、標準治療を検討。

対象: 切除不能・術後再発進行胃がん患者 (1992~1997)。

方法: 日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9205 試験)。

結果: 登録280名で、FP療法は5-FUciと比較して、奏効率 (response rate; RR) は11% vs 34%、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) 1.9カ月 vs 3.9カ月と良好だったにもかかわらず、主要評価項目である全生存期間 (overall survival; OS) 7.1カ月 vs 7.3カ月と差が認められなかった。5-FUciは血液毒性などが明らかに少なく、今後もコントロールとすべきであるとの結論が得られた。

2] Boku N, et al (Lancet Oncol. 2009; 10: 1063-9)²⁾

目的: 一次治療として, 5-FUci を control arm, 試験治療群として CPT-11+シスプラチン併用療法 (CP) の優越性および S-1 療法の非劣性を検討.

対象: 切除不能・術後再発進行胃がん患者 (2000~2006).

方法: JCOG 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9912 試験).

結果: 登録 704 名で, 5-FUci, CP 療法, S-1 療法は, 主要評価項目である OS はそれぞれ 10.8 カ月, 12.3 カ月, 11.4 カ月であり, 5-FUci に対する CP 療法の優越性は検証されなかったが, S-1 療法の非劣性は検証された.

3] Takashima A, et al (J Clin Oncol. 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4061)³⁾

目的: JCOG 9205, JCOG 9912 試験の患者背景を調整したうえで, JCOG 9912 試験の予後が良好であるかどうかを評価し, 二次治療と初回治療不応後の OS との関連を検討.

対象: JCOG 9205, JCOG 9912 の両試験で 5-FU 持続静注療法群に割付けられた症例.

方法: 年齢 (<65/≥65), 性別 (男/女), PS (0/1/2), 肉眼型 (0/1/2/3/4/5), 組織型 (分化型/未分化型), 胃切除の有無, 標的病変の有無, 腹膜転移の有無, 転移臓器個数 (0/1/2) を調整因子として, OS, 治療成功期間 (time to treatment failure: TTF), 初回治療終了後の OS (OS-TTF), 二次治療の施行率とレジメンを評価する.

結果: JCOG 9205 試験のうち 89 例, JCOG 9912 試験のうち 230 例が解析対象で, それぞれの OS は 204 日, 327 日 (HR=0.63, 95%CI: 0.49-0.81), TTF は 60 日, 72 日 (HR=0.83, 95%CI: 0.65-1.08), OS-TTF は 128 日, 205 日 (HR=0.63, 95%CI: 0.49-0.82) であった. 患者背景を調整した HR は OS が 0.74 (95%CI: 0.56-0.99), TTF が 0.95 (95%CI: 0.73-1.26), OS-TTF が 0.76 (95%CI: 0.57-1.01) であった. 二次治療施行症例はそれぞれ 46 例 (52%), 190 例 (83%) で, 二次治療未施行例の HR は OS が 1.29 (95%CI: 0.71-2.34), TTF が 0.92 (95%CI: 0.51-1.65), OS-TTF が 1.37 (95%CI: 0.74-2.53), 二次治療施行例の HR は OS が 0.61 (95%CI: 0.43-0.87), TTF が 0.85 (95%CI: 0.60-1.22), OS-TTF が 0.66 (95%CI: 0.46-0.95) であった. これらの結果から二次治療が OS-TTF の延長に寄与した可能性が示唆された.

4] Thuss-Patience PC, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: 15s, suppl; abstr 4540)⁴⁾

目的: 最良支持療法 (Best Supportive Care: BSC) を control arm, CPT-11 を試験治療群として, 二次化学療法の有用性を検討.

対象: すでに一次化学療法が行われ, 増悪が確認された切除不能・術後再発進行胃がん患者 (2002.10~2006.12).

方法: 二次治療での CPT-11 vs BSC との無作為化比較試験 (ドイツの AIO グループ).

結果: 40例が登録され、CPT-11群(21例)とBSC群(19例)に割付けられたが、目標登録症例数120例への集積が進まなかったことから、本試験は目標症例数集積前に登録中止された。主要評価項目であるOSは、CPT-11群4.1カ月、BSC群2.8カ月で、CPT-11群において有意な延長を認めた [$p=0.023$, HR: 0.48 (95% CI: 0.25-0.92)]。

5] Takiuchi H, et al (J Clin Oncol 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4052)⁵⁾

目的: 腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がんに対する標準的二次化学療法を検討。

対象: 一次化学療法として行われたフッ化ピリミジン系薬剤で増悪が確認され、腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がん患者(2005.7~2008.12)

方法: 腹膜播種型に対する二次治療のbest available 5-FU療法とweeklyパクリタキセル(WP)療法の無作為化比較第II相試験(JCOG0407試験)。

結果: 主要評価項目であるOSは一次治療と異なる投与方法を用いたbest available 5-FU群(FU)、WP群ともに7.7カ月と有意差を認めなかったが、副次評価項目であるPFSはFU群の2.4カ月に対し、WP群は3.7カ月(HR=0.568, 95% CI 0.369-0.873, $p=0.0044$)と有意差を認めた。

6] Koderu Y, et al (Anticancer Res. 2007; 27(4C): 2667-71)⁶⁾

目的: 切除不能・術後再発進行胃がんに対する二次化学療法としてWP療法の安全性と有効性を検討。

対象: 一次化学療法が行われた切除不能・術後再発進行胃がん患者。

方法: 二次治療としてのWP療法の第II相試験。

結果: 45名が登録され、主要評価項目であるRR 16%で、病状制御率64%、PFS 2.6カ月、OS 7.8カ月と比較的良好で、Grade 3以上の毒性は16%と認容性が高い成績が報告された。

これまでに二次化学療法以降での生存期間の延長を示した臨床第III相試験成績は存在しな

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

かった。しかし、臨床第II相試験でのPFSの延長、レトロスペクティブ研究におけるPFSおよびOSの良好な報告から、二次化学療法が生存期間の延長に寄与していることが示唆されていた。また、一般臨床の場において十分な差を実感できることからBSCとの比較検証は必要なく、臨床試験は実施困難と考えられていた。それゆえ、本邦では一次化学療法が不応となり、PSなどの条件が整えば、以前から二次化学療法はすでに多くの対象患者に行われていた。

エビデンス 1) は、臨床第III相試験である。この結果、一次化学療法が良好なPFSを示しても、低い毒性であれば、二次以降の治療によりOSが同等となり、これまでの予想通り二次治療による生存への寄与が示唆された。

エビデンス 2) は、臨床第III相試験である。この結果、9205試験と比較するといずれの治

I. 消化管がん

DCOPY 498-02246

療においてもOSの延長が認められ、その要因として二次治療への移行率、二次治療の有効性、患者背景の差異などが示唆された。

エビデンス 3] は、JCOG9205 と 9912 の 2 つの臨床第 III 相試験の統合解析である。この統合解析結果では、二次治療における OS への関与は大きく、二次治療の意義がある可能性が示唆された。JCOG 9912 試験で二次治療開始時に PS が良好であった可能性や、より早期に一次治療中止の判断がなされた可能性などの要因も否定はできないが、これら 2 つの試験では有効な化学療法薬剤数が異なっており、二次治療の有効性を最も大きく左右した可能性が高いと考えられる。

エビデンス 4] は、二次化学療法としての CPT-11 と BSC との無作為化比較試験である。予定登録症例数 120 例のうち、40 例で試験中止となってしまったにもかかわらず、主要評価項目の OS で CPT-11 群において統計学的に有意な延長を認めた。エビデンス 1] と 2] の結果を補填するような結果であり、これらの結果から、胃がん二次化学療法を行うことのコンセンサスが得られたと考えられ、CPT-11 は二次治療での有用性が示唆される。

エビデンス 5] は、腹膜播種型に対する二次治療の無作為化比較第 II 相試験である。この結果から、腹膜播種型の二次治療として WP 療法の有効性が示唆されるが、OS では両群間の差は認められなかった。FU 群の三次治療として WP が 67% にクロスオーバーでの治療がなされており、後治療による影響から OS での差が出なかったのではないかと推測される。

エビデンス 6] は、測定可能病変をもつ対象に対する二次治療の第 II 相試験である。臓器転移型に関しても二次治療として WP 療法の安全性と有効性が報告されている。

5 本邦の患者に適應する際の問題点

二次化学療法としての標準治療は確立していないが、その候補として、CPT-11 もしくは WP 療法が考えられている。現在わが国で行われている CPT-11 vs WP の無作為化比較試験 (WJOG4007G) の登録が終了し、観察期間中であり、その結果次第では胃がんの二次・三次化学療法に関する貴重な情報が得られる可能性がある。腹膜播種型でも胸腹水や通過障害がなければ、CPT-11 療法も施行可能であるが、治療中の病状増悪には注意を要する。腹膜播種型では二次および三次治療のいずれかで WP 療法を行うことが現時点では推奨される。

6 コメント

HER2 陽性胃がんに対しては、ToGA 試験で一次化学療法としてのトラスツズマブ併用療法の有用性の報告がなされており、今後術後補助化学療法や二次治療なども異なる治療戦略が行われるようになる可能性が推測される。

■文献■

- 1) Ohtsu A, Simada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 2003; 21: 54-9.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of

- irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1063-9.
- 3) Takashima A, Boku N, Kato K, et al. Survival prolongation after treatment failure in patients with advanced gastric cancer (AGC): Results from combined analysis of JCOG9205 and JCOG9912. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl; abstr 4061).
 - 4) Thus-Patience PC, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as 2nd-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 4540).
 - 5) Takiuchi H, Fukuda N, Boku N, et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU containing regimens (JCOG0407). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl; abstr 4052).
 - 6) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res.* 2007; 27(4C): 2667-71.

〈吉田元樹 瀧内比呂也〉

5. 大腸がん二次治療においてベバシズマブの継続投与 (beyond progression) はすべきか？

1 序論

ベバシズマブ (BV) は血管内皮増殖因子 (VEGF) を標的とした分子標的薬である。BV のような抗 VEGF 療法を行うと腫瘍血管の退縮がみられるが、治療を中止すると速やかに腫瘍血管の再増殖が観察されること¹⁾、BV の耐性化機序は、BV の VEGF に対する効果そのものが低下するのではなく、腫瘍のライフサイクルの後半においては VEGF 以外の血管新生因子 (bFGF や PDGF など) が惹起されるため、相対的に BV の効果が低下することによると考え得られており、BV を継続投与することで部分的・相補的な効果は持続すると思われること²⁾など、前臨床で VEGF 経路を継続的に遮断することが重要であることが報告されている。これらの報告を根拠に、BV を含む化学療法が無効となった場合に BV を継続投与するアプローチ (BBP: bevacizumab beyond PD) が実臨床で用いられるようになってきている。現在、前向き臨床試験で BBP の有用性を検証中である。本稿では、切除不能・進行再発大腸がんにおける BBP の現状について概説する。

2 コンセンサス

切除不能・進行再発大腸がんにおいて BV を含む一次治療の効果が増悪 (PD) となった場合の二次治療における BV の継続投与の有用性については、観察研究の報告 (エビデンスの項参照) があるのみで、まだ一定の見解が得られていない。NCCN ガイドラインや本邦の大腸がん治療ガイドライン³⁾では BBP は推奨されておらず、BV は一次化学療法が PD となるまでの使用が標準的と考えられている。

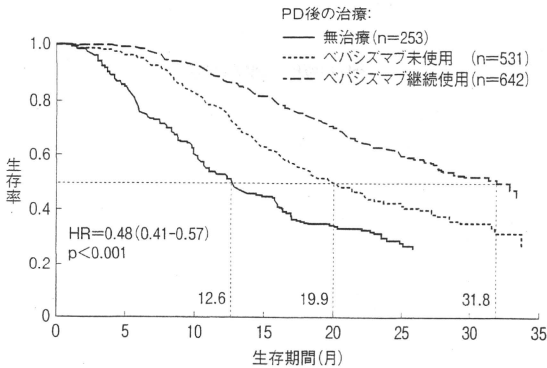
3 エビデンス

1) Grothey A, et al (J Clin Oncol. 2008; 26: 5326-34)⁴⁾

目的: 切除不能・転移性大腸がん患者の BV を含む一次治療例対象とした観察研究である BRiTE 試験の症例を対象に種々の治療前後の因子 (BBP を含む) と生存との関連を検討。

対象: 1953 例の登録例のうち BV を含む一次治療投与期間に増悪の確認をされた 1445 例。

方法: 観察的コホート研究。対象患者を PD 後に治療を行わなかった群 (非治療群, 253 例), PD 後に BV を使用しない治療を行った群 (no BBP 群, 531 例), PD 後に BV を含む治療を行った群 (BBP 群, 642 例) の 3 群に分類し安全性と有効性を評価。



【図解】 BRiTE 試験：ペバシズマブ併用療法で PD 後の二次治療別の生存期間
 (Grothey A. et al. J Clin Oncol. 2008; 26: 5326-34)⁴⁾

結果：BBP 群と no BBP 群の比較において、一次治療からの全生存期間（19.9 vs. 31.8 カ月）（図 1）、初回 PD 後の生存期間（9.5 カ月 vs. 19.2 カ月）のいずれにおいても BBP 群で有意に良好であり、多変量解析においても BBP は独立した予後因子であった。

2] Cohn AL, et al [J Clin Oncol. 2010; 28: 7s (suppl; abstr 3596)]⁵⁾

目的：切除不能・転移性大腸がん患者の BV を含む一次または二次治療例対象とした観察研究である ARIES 試験の症例を対象に種々の治療前後の因子（BBP を含む）と生存との関連を検討。

対象：1546 例の登録例のうち BV を含む一次治療投与期間に増悪の確認をされた 1097 例。

方法：観察的コホート研究。対象患者を PD 後に治療を行わなかった群（非治療群，127 例）、PD 後に BV を使用しない治療を行った群（no BBP 群，417 例）、PD 後に BV を含む治療を行った群（BBP 群，539 例）の 3 群に分類し二次治療の有効性と安全性を検討。

結果：一次治療増悪後の生存期間は非治療群 5.2 カ月，no BBP 群 8.5 カ月，BBP 群 16.3 カ月。多変量解析において BBP は独立した予後因子であった。BV の継続使用によっても BV に特徴的な有害事象が増加することがなかった（消化管穿孔 0.2%、血栓塞栓症 1.9%、出血 3.7%）。

4 根拠となった臨床研究の問題と限界

BRiTE 試験の BBP のデータは後解析であるのに対して、ARIES 試験は試験開始より BBP の検討が計画されていたという違いはあるが、両試験とも観察的コホート研究である。そのため、各患者群の振り分けは無作為化されていないためにいくつかの重要なバイアスが除去でき

ないことが大きな問題点としてあげられる。BRiTE 試験では一次治療で増悪した後の背景因子のうち予後不良とされる因子（腫瘍が増悪した時点での PS、合併症、急速な腫瘍の増悪、腹膜転移など）が明らかでないことが指摘されている⁶⁾。そのため BV 継続投与で予後が延長したのか、BV が継続できる全身状態だから予後が延長したのかは明確になっていない。

5 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦では BV を含む一次治療で増悪した場合の BV 継続使用は保険適応があり、実臨床で BBP のアプローチを行うことは可能である。しかし、前項でも述べたように有効性に関して十分なエビデンスがないため、現在のところは、臨床試験にて行うべき使用方法であると考えられる。実臨床で BBP のアプローチを行う場合には、有効性が十分に検証されていないこと、BV に特有の重篤な有害事象（腸管穿孔、血栓症、高血圧など）や治療関連の費用の増加などのデメリットがあることを十分に説明したうえで投与を適応していく必要がある。

一次治療に BV が投与され、一次治療の効果が持続しているが、抗がん剤の有害事象により投与継続が困難になった場合に関しては BV を継続投与することが望ましいとされている³⁾。

6 コメント（今後の展望）

現在、KRAS wild type 症例の二次治療においては上皮成長因子（EGFR）を標的とした分子標的薬であるセツキシマブやパニツムマブの従来の化学療法（FOLFIRI, CPT-11 など）に対する上乗せ効果が報告されており、臨床導入を考慮しなければならない。

現在、BBP の妥当性検証や BBP と抗 EGFR 抗体併用療法との比較検証を行うべく、以下の3つの無作為化比較試験が進行中である。

AIO0504 試験（図2 上段）は BV を含む標準的な一次治療に無効となった症例を対象として標準的な二次化学療法単独を control arm, BV を継続し併用する群を試験 arm として BV の上乗せ効果（BBP の意義）を比較検証する第 III 相試験である⁷⁾。SWOG0600 試験（図2 下段）は BV を含むオキサリプラチンベースの一次治療に無効となった KRAS wild type 症例

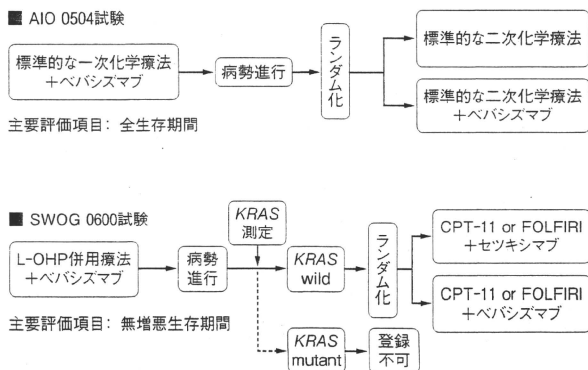


図2 現在進行中の BBP の有効性を検証する第 III 相試験

を対象として塩酸イリノテカンベース化学療法+セツキシマブと塩酸イリノテカンベース化学療法+ BV (BBP) を比較する第III相試験である。SPIRITT試験はBVを含むオキサリプラチンベースの一次治療に無効となったKRAS wild type 症例を対象としてFOLFIRI + パニツムマブとFOLFIRI + BV (BBP) を比較する第II相試験である⁸⁾。

これらの試験の結果により、BVを含む一次治療が無効となった場合のKRAS statusを考慮した二次治療の治療戦略が明らかになると考えられ、その結果が待たれる。

■文献■

- 1) Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2585-7.
- 2) Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 273-86.
- 3) 大腸がん治療ガイドライン 医師用 2009年版. In: 大腸がん研究会, 編. 金原出版; 2010.
- 4) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5326-34.
- 5) Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC, et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s(suppl: abstr 3596).
- 6) Kopetz S, Abbruzzese JL. Hidden biases in an observational study of bevacizumab beyond progression. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1732-3.
- 7) Arnold D, Reinacher-Schick A, Müller A, et al. Bevacizumab (Bev) beyond progression (BP) in combination with second-line chemotherapy (CT) after failure of a Bev containing first-line CT in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Preliminary baseline and safety analysis from the AIO 0504/AGMT phase III study. *ASCO-GI 2008* (abstr 469).
- 8) Cohn AL, Krishnan K, Hecht JR, et al. SPIRITT: A multicenter, open-label, randomized, phase II clinical trial evaluating safety and efficacy of FOLFIRI with either panitumumab or bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type KRAS tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s(abstr TPS195).

〈仁科智裕〉

第2章 治療

3) 薬物療法

④ 外来化学療法の実際（システムとマネジメントのポイント）

仁科智裕

がん外来化学療法はこの数年で急速に普及してきた。その理由として、患者生活の質の向上が求められていること、有効な薬剤の開発、有害事象対策の進歩などの医学的な側面や、医療費総額抑制政策、外来化学療法加算、診断分類別包括評価（DPC）の導入、病院-診療所連携の普及など社会的側面がある。外来化学療法を安全に実施するには、施設、設備などのハードウェア面、医師、看護師、薬剤師、その他のコメディカルなどのスタッフ面、セーフティマネジメントなどの運用面など充足すべき多くの課題がある。本稿では外来化学療法を安全・確実に実施するためのシステムと管理のポイントについて解説する。

1 外来化学療法のシステム

1) 外来化学療法に必要な設備および要件

a. 外来化学療法室

外来化学療法加算の施設基準には、「①外来化学療法を行うにつき必要な体制が整備されていること ②外来化学療法を行うにつき必要な機器及び十分な専用施設を有していること」と記載されており、がん化学療法において専用の外来化学療法室が必要となる。なお、外来化学療法を実施している間は、当該治療室を外来化学療法その他の点滴注射（輸血を含む）以外の目的で使用することは認められないこととなっている。外来化学療法室に必要な物品・環境について表1に示す。

表1◆ 外来化学療法室に必要な物品・環境

- 専用のベッド（点滴注射による化学療法を実施するに適したリクライニングシートを含む）
- アナフィラキシーショックなどの緊急事態や血管外漏出に対する薬剤、物品などを備えた救急カート
- 酸素吸入設備
- アメニティ向上に対する配慮のための照明、音楽など

b. 薬剤調整室

細胞毒性のある薬剤の調整には安全キャビネット内で無菌製剤処理ができる環境を整えることが望ましい。薬剤調整室を薬剤科に設置するセントラル調剤と外来化学療法室に設置するサテライト調剤がある。セントラル調剤では薬剤師の人員が集中できるため調剤効率が良いことがメリットとしてあげられる。サテライト調剤では多職種がそろっているためリアルタイムでの情報共有が可能であること、患者の待ち時間の軽減につながることなどのメリットがある。

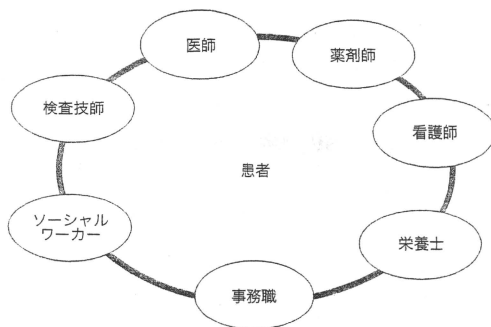


図1 ◆ 患者を中心としたチーム医療

memo

安全キャビネット

クラスⅠからⅢがあるが、抗がん剤調整にはクラスⅡが用いられる。キャビネット内の空気はHEPAフィルターでろ過・滅菌され、その空気によって前面の開閉部にエアバリアーを作る構造になっている。そのため無菌的に調整ができるうえに、作業者の細胞毒性のある薬剤への被曝を防ぐことができる。

c. 必要なスタッフと役割

がん化学療法には多職種によるチーム医療が必須である。チーム医療を円滑に進めるためには各職種の役割分担を明確にすること、専門性を追求すること、そして緊密な連携をとっていくことが必要である。外来化学療法に必要なスタッフおよび化学療法加算における要件とそれぞれのスタッフの主な役割について述べる(図1)。

i 医師

化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師が勤務していることが必要である。処方医である主治医と外来化学療法室の専任医師は別に設ける方がよい。また、専任医師はがん薬物療法専門医等の認定を受けていることが望ましい。

標準プロトコルの作成と登録、説明と同意、EBMに基づいた治療方針の決定・説明、治療効果・有害事象の評価、薬剤の処方などの役割がある。専任医師は外来化学療法室に常駐し血管確保や抗がん剤の漏出や急変時の対応、後述の外来化学療法の運営や管理などの委員会では中心的役割を担うことが望まれる。

ii 看護師

化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤看護師が勤務していることが必要である。専門的な知識と経験が求められるため、がん化学療法看護認定看護師やがん専門看護師の認定を受けていることが望ましい。

治療の実施(前投薬の調製、薬剤科調製薬剤の確認、血管確保、点滴管理、有害事象の観察、報告、記録)、患者の教育・指導、各部署との調整、患者・家族の心理的支援、治療選択における意思決定への支援など多くの役割が求められる。

iii 薬剤師

化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤薬剤師が勤務していることが必要である。がん薬物療法認定薬剤師や専門薬剤師などの教育認定を受けていることが望ましい。内服薬が中心となる胃癌化学療法においては院外調剤薬局の薬剤師の役割も重要となる。

登録レジメンの管理、院内処方箋の調剤・監査、レジメンの監査、抗がん剤無菌調製、外来患者への薬剤管理指導・副作用モニタリング、他職種への情報提供・研修会の企画など多くの役割を担う。

iv 検査技師

血液検査（末梢血一般検査、白血球分類検査、生化学検査など）を担当する。

v ソーシャルワーカー

地域医療連携や医療費問題（Pitfall 参照）についての解決を行う。

vi 事務職

全体的なシステムの管理、書類整理・作成、緊急入院の確保、施設費などの費用確保、診療報酬審査（レセプト）への対応などを担当する。

vii 緩和医療チーム（精神科医、臨床心理士を含む）

進行再発症例では心理サポートや疼痛コントロールなどの緩和医療が重要となる。緩和医療チームとの治療開始早期よりの連携が望ましい。

viii その他のスタッフ

栄養士、クラーク、臨床試験コーディネーター、各種の認定・専門看護師など、多くの職種が外来化学療法には必要となる。



医療費の問題

治療が長期になると医療費の負担が大きくなることや、外来治療では生命保険などの補填が少ないなどの経済的問題で治療継続が困難な症例が増えてきている。そのため高額の治療になる場合の費用説明は必要である。

経済的問題への対応方法として高額療養費制度がある。70歳未満では高額療養費貸付制度、高額療養費受領委任払制度が利用できる場合がある。そのほか利用できる制度の活用として、生命保険・傷病手当・雇用保険、障害年金・身体障害者手帳外来治療などがある。

医療従事者（特に医師）はこれらの制度があることを知り、相談を受けた場合はソーシャルワーカーに紹介するなどの対応を行う。

d. 外来化学療法における診療報酬請求

2010年8月現在で外来化学療法加算、抗悪性腫瘍剤処方管理加算、無菌調剤処理料などがある。請求には前述のように施設基準が設けられており、施設内で十分に検討を行う必要がある。



院外調剤薬局との連携

医薬分業の推進に伴って院外処方箋の発行率が高くなっている病院では、S-1等の内服抗がん剤の場合には当該患者の情報管理が十分にできないことがある。そのため、院外薬局との情報共有が重要と考え、四国がんセンターでは院外保険薬局との研修会・協議会を定期的に行っている。また、患者・病院・薬局間の情報共有と意識の統一をはかるため、連携用の患者日誌（図2）を作成し使用している。共有情報の内容としては患者目標（医師からの病名・病状・治療法の説明内容、今後の目標）、身体状況（CTC-AEを基にした副作用自己評価）、支援内容などである。

あなたの病気の名前は		かかっている病院や診療所、開業の先生があれば教えてください。	
あなたの病気の状況は 【現病歴】		かかっている病院などの名前	かかっている病気の名前
ほかにかかっている病気 【既往歴】			
治療のスケジュールは () 週投薬 () 週休み			
<p>*医療スタッフのかたへ*</p> <p>治療計画（レジメン）貼付をお願いします。</p>		<p>今、飲んでいるお薬（ほかの病院で処方されている）があれば教えてください。</p>	
		<p>*医療スタッフのかたへ*</p> <p>既往歴と内服薬の確認をお願いします。 服薬指導票をお持ちの場合はコピーをファイルしてください。 （または、用紙のファイルをお願いします）</p>	

図2 ◆ 医療連携における患者日誌

2 外来化学療法の実際

1) 治療前日まで

a. 治療方針の決定

治療方針に関してはカンサーボード（memo参照）において多職種で検討されることが望ましい。

memo

カンサーボード

がん患者の病態に応じたより適切ながん医療を提供できるよう、手術、放射線療法および化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医師、その他の専門を異にする職種によるがん患者の症状、状態及び治療方針などを意見交換・共有・検討・確認等するためのカンファレンスをいう。

b. インフォームドコンセント

診断確定後、病名告知および治療の説明が実施され、患者および家族の同意を得る。がん化学療法の目的・効果・副作用に関して十分な理解が得られるよう努める。

c. 患者へのオリエンテーション

外来化学療法の来院から治療終了までの流れについて医師・看護師・薬剤師などのスタッフより説明を行う。在宅時における重篤な副作用発現時、病状悪化時の緊急対応に関して施設での対応が可能かどうかを検討し、対応が困難な場合は連携病院への事前に紹介をしておくことが望まれる。

d. 診察および通院治療室の予約

担当医の診察および通院治療室の予約を原則とする。多職種による事前の監査が可能になることにより、安全に投与できる患者数を保つためにも重要である。

投与時間が長いレジメン、患者来院の都合、診察時間の都合などにより混雑時間ができると安全な投与への影響がでるため、開始時間や治療時間も考慮に入れた予約システムの構築を考える必要がある。

e. レジメンの処方

レジメン登録（次項参照）されたレジメンに従い、前日までに指示をしておく、多職種による監査（薬剤師は薬剤の種類と投与量、投与間隔、看護師は指示の抜け落ちなど）を行う。

2) 治療当日

a. 治療前の情報共有

治療前に治療予定患者についての情報共有を行う、各施設の事情にもよるが多職種によるカンファレンスを設けることが望ましい。

b. 診療の流れ

四国がんセンターにおける外来化学療法の診療の流れについて図3に示す。

抗がん剤投与における血管確保は医師または高度な知識・技術をもった専門の看護師が行うことが望ましい（memo参照）。

採血結果が治療実施の可否に必要なレジメンも多く、採血時間を始業よりも早めたり、人員の配置などにより迅速に採血結果を出せる体制（末梢血液一般検査、白血球分類検査は15分、生化学を含めて30分）を構築することが望まれる。

薬剤投与開始直後には、アナフィラキシーショックなどの過敏性反応が出る可能性がある。点滴開始時と終了時には、看護師の監視体制を強化するとともに、医師への緊急連絡体制を決めておく必要がある。

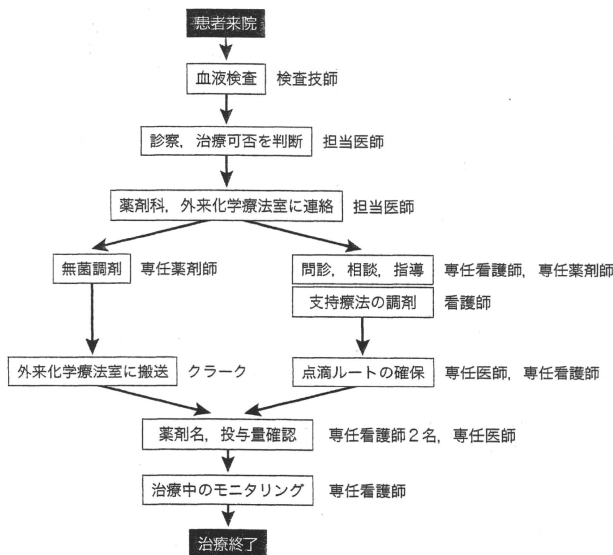


図3◆ 外来化学療法室を利用する化学療法における診療の流れ

memo

抗がん剤投与における血管確保

看護師の静脈注射については、2002年9月30日「医師又は歯科医師の指示の下に、保健師、助産師、看護師および准看護師が行う静脈注射は、保健師助産師看護師法第5条に規定する診療の補助行為の範疇として取り扱う」との医政局長通知が出され、看護師の行うべき業務であることが確認されているが、抗がん剤については日本看護協会の静脈注射の実施に関する指針ではレベル3「一定以上の臨床経験を有し、かつ、専門の教育を受けた看護師のみが実施することができる」と明記されている。例としてがん化学療法看護認定看護師、がん専門看護師などがあげられている。施設内での専門の看護師を育成している施設もある。

3 外来化学療法のマネジメント

1) 委員会

a. 委員会の概要と業務

がん化学療法（入院・外来）に関する企画・運営・管理を行う委員会を組織することが望ましい。委員会の具体的な業務としてはがん化学療法の運営、規程の改正、細則・実施基準の整備、レジメン管理、各部門の業務改善、マニュアルの整備、他の委員会との連携、外来化学療法室の運営などがあげられる。

b. 委員会のメンバー

全体のまとめ役としての医師（委員長）、外来化学療法専任医師、各診療科の化学療法に関わる医師、看護師（外来化学療法室、外来、病棟）、薬剤師、病院事務などがあげられる。

2) レジメン管理の実際

a. レジメンの管理

目的は医療安全の確保、がん薬物療法の標準化、院内業務の効率化であり、前述の委員会においてレジメンの審査、登録、見直し等を行う。

b. レジメン事前登録（図4）

レジメン審査表（図5）を用いて事前に登録を行う。登録レジメンの医学的妥当性に関して前述の委員会では審査を行う。登録の具体的な内容としては支持療法、薬剤量、投与時間、投与間隔、主な副作用、減量基準、薬剤の投与量の上限、エビデンスの文献などである。レジメンに規定していない変更は認めないこととする。

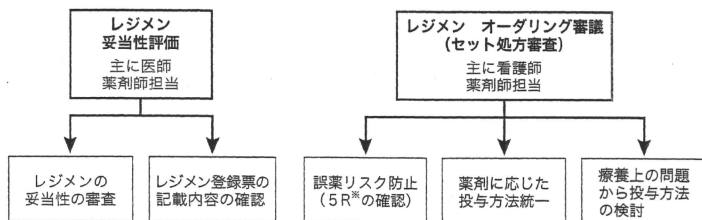


図4◆ 委員会によるレジメン審査

※5R：Right Patient, Right Drug, Right Dose, Right Route, Right Time