

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。

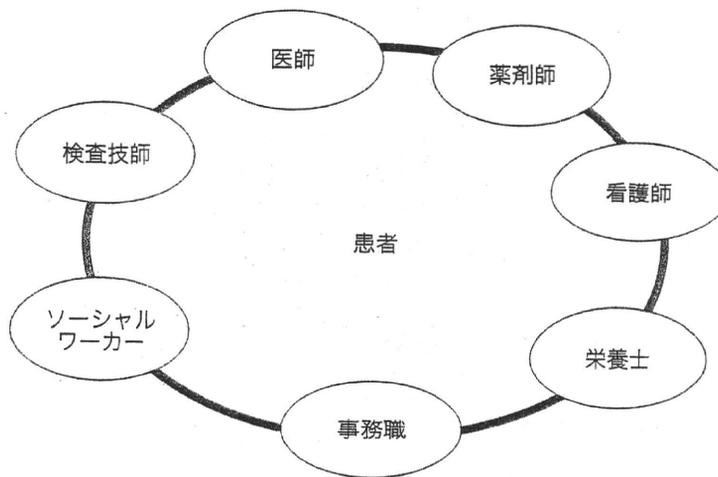


図1 ◆ 患者を中心としたチーム医療

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口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。

pitfall

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。そのため高額な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。

コツ

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。 服薬指導箋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。

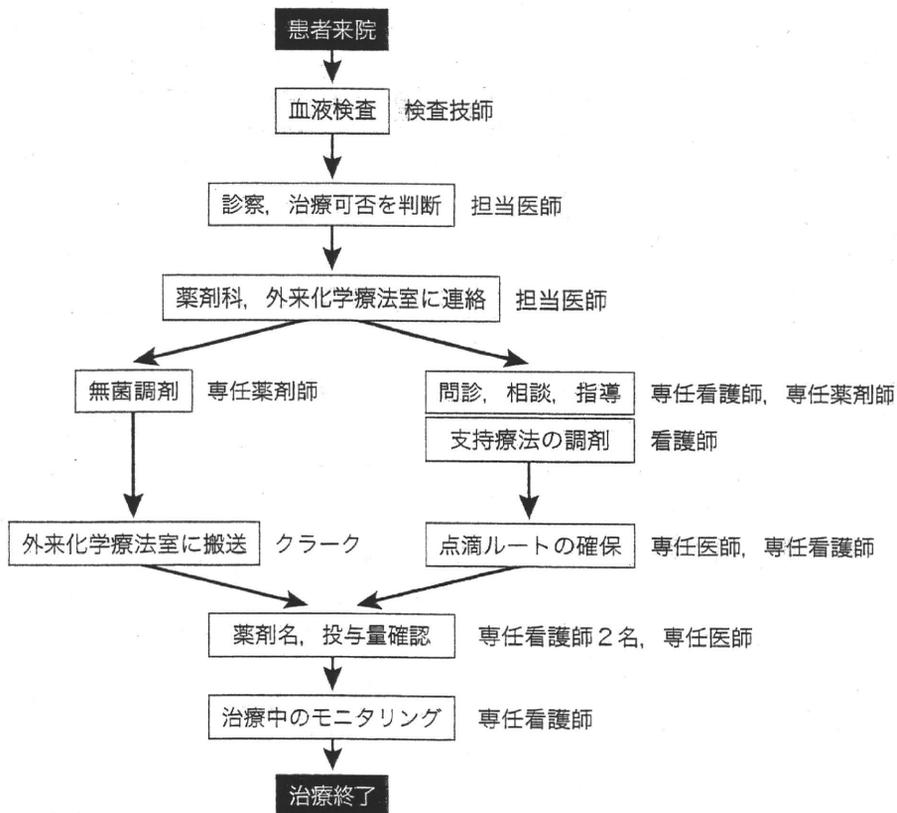


図3 ◆ 外来化学療法室を利用する化学療法における診療の流れ

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審査を行う。登録の具体的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。

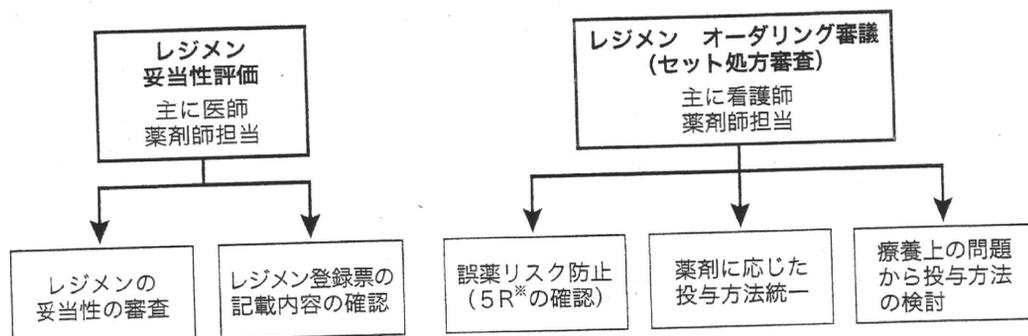


図4◆ 委員会によるレジメン審査

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

申請日 西暦 年 月 日
 更新日 西暦 年 月 日

(登録レジメン名称) 療法		申請グループ _____ 代表医師 _____			
対象がん腫	実施場所	臨床使用分類		投与時患者状態	
	<input type="checkbox"/> 入院のみ <input type="checkbox"/> 外来のみ <input type="checkbox"/> 入院、外来 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 日常診療 <input type="checkbox"/> 単施設研究 (IRB 認可済) <input type="checkbox"/> 多施設研究 (IRB 認可済) <input type="checkbox"/> 市販後臨床試験 (IRB 認可済) <input type="checkbox"/> 治験 (IRB 認可済) <input type="checkbox"/> 保険適応外 (IRB 認可済)		<input type="checkbox"/> 初発 (1st line) <input type="checkbox"/> 再発・難治性 (2nd line) <input type="checkbox"/> 再発 (3rd line 以降) <input type="checkbox"/> 術後補助療法 <input type="checkbox"/> 術前補助療法 <input type="checkbox"/> 緩和療法	
番号	薬剤一般名	投与量 mg/m ² or mg/kg; or mg/body	投与時間/速度 (どちらか片方を記載)	投与経路 (経口 or 静脈 or 皮下 or 動脈)	投与日 (例: day1-5 or day8 等)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
投与期間					
標準投与回数		最大投与回数			
最大投与量の規定					
休薬期間短縮規定					
予想される副作用					
減量基準					
増量基準					
最も重要な文献	タイトル				
	雑誌名				
	年号, 巻, ページ				
	試験の種類 (いずれかを選択)	ランダム化比較試験のメタアナリシス (1a), ランダム化比較試験 (1b), ランダム割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (2a), ランダム割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (2b), 後方視的研究 (3), 対照群を伴わない研究 (4), 症例報告 (5)			
	総症例数				
	論文の要点 endpoint の結果は必須 PDF をメールに 添付し提出				

2009.9.7 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター がん化学療法委員会

図5 ◆ レジメン審査表 (四国がんセンター版)

レジメンセットを作成し、処方の際にはセットを呼び出して処方する。個々の薬剤を呼び出し、その都度レジメンを構築することによる過誤を防ぐことができる。

c. 支持療法や溶液の統一

同一薬剤の支持療法（悪心・嘔吐予防，アレルギー予防），レジメンの希釈液，希釈量における診療科ごとのばらつきは委員会の判断で整理統一する。

3) 患者教育と指導・支援

外来化学療法においては副作用のアセスメントと初期対応を行うのは患者本人である。胃癌化学療法におけるメインの薬剤は経口内服薬（S-1）であり，服薬管理も行う必要がある。そのため，抗がん剤による副作用症状の種類とその程度，対処方法や薬剤の管理についての教育・指導が非常に重要となる。

治療前にはセルフアセスメントや自己管理が可能か，身近に援助をしてくれる人は存在するかの確認を行う。教育・指導は目標を決めて，患者の理解度に合わせて段階的に行う。主には看護師・薬剤師が指導を行うが，専門職へのコンサルトを行うなど医療チームでの支援が望まれる。

4) 在宅時の緊急対応の体制

大部分の化学療法は，外来通院で安全に実施可能である。しかし，重篤な副作用や病状の悪化した場合の緊急対応の体制作りは必須である。前述の外来化学療法加算には，緊急事態に備え，患者が入院できる体制が確保されていること，または他の保険医療機関との連携により，緊急時に当該患者が入院できる体制が整備されていることも要件として求められている。

a. 緊急連絡先について

緊急時の連絡先について施設内で統一化し，連絡先について患者に明示しておく（図6）。四国がんセンターでは業務時間内の対応は日中はがん相談支援・情報センターの専属の対応係（看護師，ソーシャルワーカーなど），夜間・休日は当直師長が対応を行う。電話による問診により状態を確認し対応可能であればその場で対応を行う。副作用や病状の程度で医師の対応が必要と判断した場合には，主治医だけでなく各種の専門スタッフにも連絡をとる。

b. 他科や地域医療機関との連携

副作用の中には担当医では対応が困難なものもあり，院内の他科や地域医療機関と事前に連携を行うておくことで迅速な対応が可能となる。

c. 緊急の入院体制

緊急入院に対応できるよう空床を確保し，その状態を把握しておく。

Point

- ▶ 外来化学療法には多職種が連携したチーム医療が必須
- ▶ システムは委員会により組織的に企画・運営・管理する
- ▶ 患者自身による副作用対応・服薬管理が必要となるため教育・指導が重要
- ▶ 重篤な副作用や病状の悪化に対応できるシステムの構築が重要

患者に知らせておくべきこと

1. 緊急連絡が必要な症状について記載
2. 連絡先を明記
 - ①平日の8時30分～17時15分
 - ②夜間、休日それぞれの電話連絡と対応部署を明記
3. 電話連絡時に、何を伝えればいいのか、読めばいいように準備、説明
4. 電話を行っていか迷ったときには電話をするように説明
5. 24時間連絡可能であることを説明

連絡先について患者に配布している用紙

化学療法を受けられる方へ

化学療法を受けている間は、治療後の副作用や患者さんの状態が非常に重要です。次に示すことがありましたら、速やかに連絡ください。

- 下痢 治療前に比べて1日の排便回数が 回以上に増えた場合
(ストーマの方はストーマからの排出が治療前に比べて増え、日常生活に支障が出る場合)
- 1日6回以上の嘔吐がある場合
- 2～3日間、ほとんど水分も食事も取れない場合
- 38℃以上の熱が2日間以上続く場合
- 会話ができない、意識が朦朧とするなどの症状がある場合
- 胸が苦しい、息苦しい、激しい痛みなどの症状がある場合
- その他、治療前後で全身が悪化していると感じられる場合

[病院への連絡先]

平日：8：30から17：15 がん相談支援・情報センターが対応します
000-000-0000 (直通)
平日夜間と土日の終日：当直師長が対応します 000-000-1111 (代表)

<以下をお伝えください>

私は _____ (ご自身のお名前) _____ です。
診察券の番号は _____ です。
_____ 科 _____ 医師の外来で抗がん剤化学療法を受けいます。
今困っていることは _____ です。

図6◆ 在宅時の緊急連絡の体制

文 献

- 1) 「がん外来化学療法マニュアル」(国立がんセンター中央病院, 通院治療センター 編), 南江堂, 2009
- 2) 「外来がん化学療法マニュアル」(佐々木康綱 監修), 文光堂, 2009
→上記2書は外来化学療法についてのシステムから実際について大変参考になるマニュアルである。
- 3) 「胃がん標準化学療法の実際」(山口研成 編), 金原出版, 2007
→胃癌の化学療法についてチーム医療における実地臨床の役割分担の詳細が述べられている。
- 4) 「抗がん剤レジメン管理ガイド」(国立がんセンター中央病院 薬剤部 編), じほう, 2008
→がん化学療法に必須のレジメン管理についてのすべてが記載されており参考となる。
- 5) 「チームで進めるがん外来化学療法」(藤原康弘 監修), 日経メディカル開発, 2009
→地域調剤薬局との連携についても記載されており参考になる。

Profile 仁科智裕 (Tomohiro Nishina)

四国がんセンター 消化器内科 医員

1996年3月岡山大学卒業, 2001年8月より現職, 医学博士, 日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医。

研究テーマ: 消化器悪性腫瘍に対する薬物療法

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。

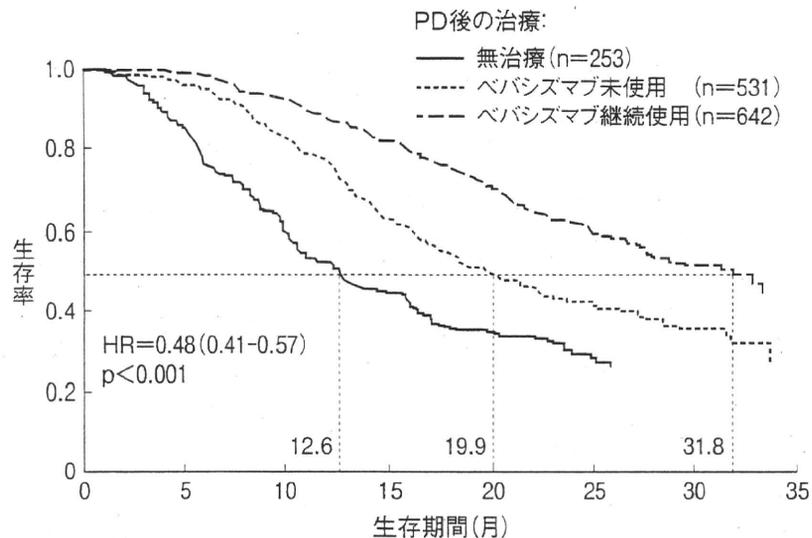


図1 BRiTE 試験：ペバシズマブ併用療法でPD後の二次治療別の生存期間 (Grothey A, et al. J Clin Oncol. 2008; 26: 5326-34)⁴⁾

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

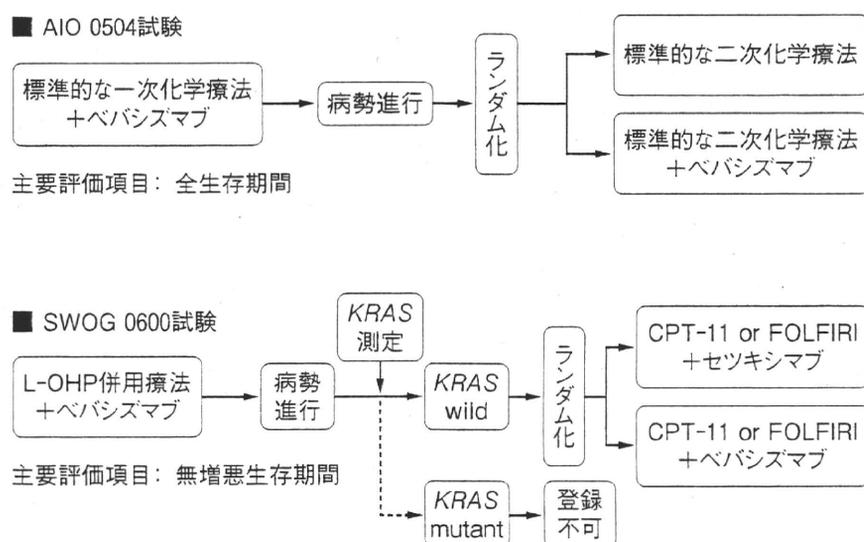


図2 現在進行中の BBP の有効性を検証する第 III 相試験

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〉

