

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 位 (全 5 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>カペシタビン</p>
	<p>販売名</p>	<p>ゼローダ錠 300</p>
	<p>会社名</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>直腸癌における補助化学療法</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>直腸癌における補助化学療法には <b>B 法</b> を使用する。  <b>B 法</b> : 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回, 14 日間連日経口投与し, その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1" data-bbox="678 421 1401 660"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup> 以上 1.57m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m<sup>2</sup> 以上 1.81m<sup>2</sup> 未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m<sup>2</sup> 以上</td> <td>2,400 mg</td> </tr> </table> <p>放射線治療を併用する場合, 併用する期間中は, 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回, 週 5 日または 7 日間連日経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="678 801 1401 1041"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup> 以上 1.66m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m<sup>2</sup> 以上 1.96m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m<sup>2</sup> 以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </table>	体表面積	1 回用量	1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg	1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg	体表面積	1 回用量	1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg
体表面積	1 回用量																					
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg																					
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg																					
1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg																					
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg																					
体表面積	1 回用量																					
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg																					
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg																					
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg																					
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg																					
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>																				
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数, 推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>15,000 人</u>  &lt;推定方法&gt;  直腸癌罹患者数 (2015 年) : 17,577 人 (がん・統計白書 2004 年より)  ×  直腸癌 stage I~III の患者割合 : 85.4% (大腸癌研究会・大腸癌全国登録 1995-1998 年度症例) <sup>1)</sup></p>																					
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p><b>【効能・効果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 手術不能又は再発乳癌</li> <li>○ 結腸癌における術後補助化学療法</li> <li>○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</li> <li>○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌</li> </ul> <p><b>【用法・用量】</b></p> <p>手術不能又は再発乳癌には <b>A 法</b> 又は <b>B 法</b> を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には <b>B 法</b> を使用し, 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で <b>C 法</b> を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で <b>C 法</b> を使用する。</p>																					

	A 法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回, 21 日間連日経口投与し, その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。										
	<table border="1"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup> 未満</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup> 以上 1.64m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m<sup>2</sup> 以上</td> <td>1,500 mg</td> </tr> </table>	体表面積	1 回用量	1.31m <sup>2</sup> 未満	900 mg	1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg		
	体表面積	1 回用量									
	1.31m <sup>2</sup> 未満	900 mg									
	1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg									
	1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg									
	B 法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回, 14 日間連日経口投与し, その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量する。										
	<table border="1"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup> 以上 1.57m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m<sup>2</sup> 以上 1.81m<sup>2</sup> 未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m<sup>2</sup> 以上</td> <td>2,400 mg</td> </tr> </table>	体表面積	1 回用量	1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg	1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg
	体表面積	1 回用量									
	1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg									
	1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg									
	1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg									
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg										
C 法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回, 14 日間連日経口投与し, その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量する。											
<table border="1"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup> 以上 1.66m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m<sup>2</sup> 以上 1.96m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m<sup>2</sup> 以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </table>	体表面積	1 回用量	1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg	
体表面積	1 回用量										
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg										
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg										
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg										
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg										
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし, 該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で, 日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>大腸癌の死亡率は女性では第 1 位, 男性では肺癌, 胃癌, 肝癌について第 4 位である。特に, 本邦においては大腸癌の死亡率および罹患率は著しく増加しており, 死亡数で表すと, 1955 年には男性 2,079 人, 女性 2,160 人であったが, 2006 年には男性 22,380 人, 女性 18,653 人となり, 半世紀でおおよそ 10 倍になっている<sup>18)</sup>。直腸癌は結腸癌と比較しても予後が悪く, Stage で分類した場合の本邦における直腸癌の 5 年全生存率は, Stage I 89.3%, Stage II 76.4%, Stage IIIa 64.7%, Stage IIIb 47.1%, Stage IV 11.1%であり<sup>1)</sup>, 治療に難渋する癌腫のひとつである。</p>										

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米では、直腸がんに対し、手術前（後）に化学放射線療法を行うことが標準的である。わが国においては直腸癌に対しても結腸がんに準じた術後補助薬物療法が行われることが多い<sup>14)</sup>が、一部の施設では積極的に補助療法として5-FU系薬剤を含む化学放射線療法を行っている。</p> <p>カペシタビンは、既に我が国において結腸癌術後補助療法の標準療法の1つとなっていることに加え、直腸癌補助療法において、カペシタビンを含む化学放射線療法が標準治療である5-FU持続静注を含む化学放射線療法と非劣性であることが第3相試験により証明されている<sup>6) 7)</sup>ことから、カペシタビンは我が国においても、直腸癌における補助化学療法として有用であると考ええる。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	<p>直腸癌補助化学療法の承認なし</p>
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	<p>直腸癌補助化学療法の承認なし</p>
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	

		用法・用量		
		備考	直腸癌補助化学療法の承認なし	
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	直腸癌補助化学療法の承認なし	
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	直腸癌補助化学療法の承認なし	
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	直腸癌補助化学療法の承認なし	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み, 該当国にチェックし, 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Rectal Cancer version 4.2013 <sup>2)</sup>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	直腸癌の補助化学療法は化学療法/放射線療法の同時施行及び術後補助化学療法を含むレジメンから成る。計 6 カ月の周術期治療が推奨される。 <u>術後の補助化学療法；</u> ・ <u>カペシタビン</u> ・ <u>CapeOx (カペシタビン+オキサリプラチン)</u> <u>同時化学放射線療法:</u> ・ <u>放射線療法+カペシタビン</u>		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>術後補助化学療法</u> ・ <u>カペシタビン<sup>3),4)</sup>:1,250mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 14 日間, 3 週間隔 (術前後療法: 計 6 カ月)</u> ・ <u>CapeOx<sup>5),6)</sup>: オキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup> 2 時 間以上 1 日目, カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 14 日間, 3 週間隔 x 24 週間投与</u>		

		<p>化学放射線療法として放射線療法との併用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>放射線療法+カペシタビン<sup>7),8)</sup>:</li> </ul> <p><u>カペシタビン 825mg/m<sup>2</sup> 1日2回 5または7日/週+放射線療法 x 5週間投与</u></p> <p>(NCCN Guideline Ver.4 2013 Rectal Cancer REC-C 1)<sup>2)</sup></p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696- 2704.</p> <p>4) Schmoll HJ, Carwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102 – 109.</p> <p>5) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2011 Apr 10;29(11):1465-71.</p> <p>6) Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. Impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract] J Clin Oncol 2011;29 (suppl): 3503. Available at: <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/76910-102">http://meetinglibrary.asco.org/content/76910-102</a></p> <p>7) Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicenter, noninferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:579-588.</p>
	備考	<p>公的保険適応：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medicare</li> </ul> <p>Medicare Benefit Policy Manual, Chapter 15 (Rev. 96, 10/24/08)に基づき、NCCN Compendium で Category 1 or 2A とされる対象は保険償還される。上記の効能・効果、用法・用量はNCCN Compendium Category 2A であり、保険償還される。</p>
英国	ガイドライン名	<p>Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 3rd edition (2007)<sup>8)</sup></p> <p>Issued by The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>xii) 術後補助化学療法</p> <p>b <u>リンパ節陽性疾患</u></p> <p>ランダマイズされた試験の歴史的（過去）データの大規模メタアナリシスは術後全身性の単</p>

			<p>剤による化学療法は <b>Dukes C</b> の患者の生存を改善することを示している。標準的なレジメンはフォリン酸(FA)と併用の <b>5-フルオロウラシル (5-FU)</b> を <b>6</b> カ月間投与である。プール解析されたデータでは、手術のみと比較し、<b>5-FU/FA</b> レジメンは <b>5</b> 年無病生存率を <b>42%</b> から <b>58%</b> に延長させ、また全生存を <b>51%</b> から <b>64%</b> と <b>13%</b> 延長できたことを示している(<b>NICE 2004 Ia</b>)。</p> <p>現在の国のガイダンスでは、結腸癌と直腸癌を区別せず、化学療法の副作用に十分忍容性があると考えられる場合には、リンパ節転移陽性の全ての患者に化学療法を実施することを推奨している。</p> <p>更に最近、<u>経口 5-FU(ウラシル・テガフル及びカペシタビン)</u>が術後補助療法における<b>5FU/FA(Mayo clinic レジメン)</b>急速静注法と有用性、安全性を比較した <b>2</b> つの大規模ランダム化臨床試験の結果に基づいて本適応で承認された(<b>Twelves et al 2005 Ib<sup>3), <b>Lembersky et al 2006 Ib</b>)。両試験において、経口 5-FU が標準治療である <b>5-FU</b> 静注治療と少なくとも同等の有効性があることが確認された。X-ACT 試験では、フォローアップ中央値 <b>3.8</b> 年後の再発又は死亡はカペシタビン群 <b>35%</b>、<b>5-FU/FA</b> 群 <b>39%</b> でありカペシタビン群 <b>80%</b> 及び <b>5-FU/FA</b> 群 <b>77%</b> の患者が生存していた。QOL に差はなく、さらに、毒性が少なく利便性が優れていた。(Twelves et al 2005 Ib<sup>3)</sup>)</sup></b></p> <p><u>2006 年 4 月に術後補助療法に使用することが NICE によって承認された。</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		記載なし
	ガイドラインの根拠論文		3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704
	備考		公的保険適応： <ul style="list-style-type: none"> <li>● National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>9)</sup> Capecitabine and oxaliplatin in the adjuvant</li> </ul>

		<p>treatment of stage III (Dukes' C) colon cancer. (Issue date: April 2006, Review date: June 2009)</p> <p>NICE では colon も rectal も 区別されず、保険償還される。</p>
独国	ガイドライン名	ESMO Consensus Guidelines <sup>10)</sup>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>6.2.2 術前治療</b></p> <p><b>6.2.2.2 化学放射線療法</b></p> <p>術前長期放射線療法は常にフッ化ピリミジン化学療法と併用されるべきである[II, A]。標準術前化学放射線療法とは、<b>45 - 50.4 Gy [II, A]</b>と長期に継続される <b>5-FU 持続静注</b>(おそらく急速静注よりも良い) または、<u>経口 5-FU 剤 (カペシタビン又はウラシル-テガフル (UFT)) との併用である[III, A]。</u></p> <p><u>5-FU 持続静注に対するカペシタビンの役割：NSABP R-04 試験と AIO 試験は、5-FU 持続静注とカペシタビンが同等であることを示した (非劣性が証明された) <sup>6),7)</sup>。それゆえ、カペシタビンは 5-FU の代替えのオプションに成り得る。特に、ポート設置を避けたいと考えている人にとって成り得る[II, B]。理想的なカペシタビンの用量は判っていない。</u></p> <p><b>6.2.4 術後補助療法</b></p> <p><b>6.2.4.1 術後放射線化学療法+術後化学療法</b></p> <p>化学放射線療法の適応はあるが、術前に化学放射線療法を受けていない患者において、術後放射線療法と術後化学療法を受けるべきである。対象患者として、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CRM+を含む</li> <li>・ 腫瘍部位に穿孔を認める</li> <li>・ 局所再発のハイリスク(≥pT3b and/or N+) [I, A]</li> </ul> <p>術後化学療法では、<u>カペシタビンもしくは 5FU (急速静注または持続静注) の投与と、初回時、3 もしくは 4 サイクル目のいずれかでの放射線療法(e.g. 50 Gy, 1.8–2.0 Gy/fraction)</u></p>

		<p>による治療を合計で6ヶ月間実施すべきである <u>[I, B]</u>。放射線療法の間、<u>5-FU 持続静注またはカペシタビンを投与すべきである [I, A]</u>。</p> <p><b>6.2.4.2 術後（補助）化学療法</b></p> <p>結腸癌と比べ、直腸癌において、術前（化学）放射線療法及び手術後に術後化学療法を行うことの有用性を検討した比較試験のデータは、症例数の少なさや相反する結果により、限られたものとなっている。</p> <p>・ <u>SCRIPT 試験以外のすべての実施中または終了した臨床試験では、コントロール群に 5-FU あるいはカペシタビンの単剤を用いており、術後化学療法を含まない群を設定していないため、結腸癌のような第 III 相試験から得られる決定的解答は得られていない。SCRIPT 試験は、短期間の放射線療法または化学放射線療法と TME 療法後にカペシタビンの単剤群と術後化学療法を実施しない群を比較している。ただし、SCRIPT 試験の症例数は有意な差を検出するには少なすぎるかもしれない(2013 年前にデータ無し)。</u></p> <p>米国では、<u>局所進行直腸癌に対する標準補助療法は 5-FU/LV、カペシタビンまたは FOLFOX である。実施中の 5-FU/LV と FOLFOX または FOLFIRI とを比較する Intergroup の試験は症例登録がされていない。PETACC 6 とドイツ ARO/CAO/AIO の試験は、術後補助療法としての FOLFOX (ARO/CAO/AIO) または XELOX (PETACC 6) の 5-FU/LV に対する有用性に対して明確な情報を与えてくれる可能性がある。しかしながら、2013 年以前に決定的なデータは入手可能でない。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>・ <u>化学放射線療法（術前または術後の放射線療法と併用）</u> <u>カペシタビン 800-825mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、day1-5 に放射線療法と同時に服用、または放射線療法終了まで服用。<sup>6),7),11)</sup></u></p> <p>・ <u>術後（補助）化学療法</u></p>

		カペシタビン: 2,000-2,500mg/m <sup>2</sup> 14 日間を 3 週間隔で 5-6 サイクル (放射線療法と併用がない場合は 8 サイクルまで) <sup>7),3)</sup>
	ガイドラインの根拠論文	3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704 6) Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. Impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract] J Clin Oncol 2011;29 (suppl): 3503. Available at: <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/76910-102">http://meetinglibrary.asco.org/content/76910-102</a> 7) Hofheinz RD, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicenter, noninferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:579-588. 11) Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol 2010;28:1638-1644.
	備考	
仏国	ガイドライン名	ESMO Consensus Guidelines <sup>10)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	独国に同じ
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	独国に同じ
	ガイドラインの根拠論文	独国に同じ
	備考	
加国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines <sup>TM</sup> ) Rectal Cancer version 4.2013 <sup>2)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国に同じ
	用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国に同じ
	ガイドラインの根拠論文	米国に同じ

		備考	<p>公的保険適応</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● British Columbia and Non-Insured Health Benefit</li> <li>- Combined modality adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma using fluorouracil, folinic acid (leucovorin), capecitabine and radiation therapy (GIFURCRT)</li> <li>- Combined modality adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma using capecitabine, infusional fluorouracil and radiation therapy (GIRINFRT)</li> <li>- Combined modality adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma using capecitabine and radiation therapy (GIRCRT, replacing GIFURCRT)</li> <li>- Adjuvant capecitabine therapy for stage II and III rectal cancer previously treated with preoperative radiotherapy (GIRCAP)</li> <li>● Alberta, Manitoba, Quebec</li> <li>- Adjuvant treatment of colorectal cancer (this includes both operable colon and rectal cancer) Ontario (Coverage)</li> <li>- Neo-adjuvant treatment of rectal cancer</li> </ul>
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	記載なし。

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等），検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立衛生研究所(National Institutes of Health : NIH)の U.S. National Library of Medicine のデータベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用い検索した (～2013, 検索日時 : 2013 年 9 月 15 日)。

1. “Capecitabine”[Supplementary Concept] AND “Rectal neoplasms” [MeSH]

Limits: Humans

Results 249

2. “Capecitabine” [Supplementary Concept] AND “Rectal neoplasms” [MeSH]  
AND “Chemotherapy, adjuvant”[MeSH]

Limits: Human

Results 57

3. “Capecitabine” [Supplementary Concept] AND “Rectal neoplasms” [MeSH]

Limits: Review

Results 30

本邦において、直腸は以下の様に規定されている。

- ・直腸 S 状部(Rs) : 岬角の高さより第 2 仙椎下縁の高さまで。
- ・上部直腸(Ra) : 第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで。
- ・下部直腸(Rb) : 腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁。

直腸 S 状部は解剖学的には S 状結腸であるが、外科的には直腸 S 状部と呼ばれ、直腸の一部として扱われている。また、上部直腸に関しても、解剖学的には腸間膜を失った第 2 仙椎下縁の高さ以下が直腸となるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋付着部上縁までとしている。(大腸癌取り扱い規約 (第 8 版, 2013 年 7 月))

一方、欧米では、直腸は骨盤に位置し、肛門歯状線の移行粘膜から腹膜反転部の S 状結腸までとされ (NCI-PDQ), 結腸癌を対象とした臨床試験はこの適応に則って行われている。従って、本邦における直腸 S 状部及び上部直腸の一部を海外では colon の一部としていることから検索式に colorectal cancer を追加した。

4. "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] AND "capecitabine"[Supplementary Concept]  
AND "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]

Limits: humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized  
Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp])

Results 31 (検索日時 : 2013 年 9 月 15 日)

2) オランダのエルゼビアサービス(Elsevier Science B.V.)が運営する EMBASE を用いた検索を行った (～2013 年)。

1. “Capecitabine” AND “Rectal Cancer” AND “Adjuvant Chemotherapy” AND  
“Randomized Controlled Trial”

Results 37

2. “Capecitabine” AND “Rectal Cancer” AND “Adjuvant Chemotherapy”  
AND “Review”AND “Randomized Controlled Trial”

Results 20

3) 日本で発行される医歯薬関連の雑誌の抄録誌（書誌情報データベース）を用いた検索を行った。

1. “直腸癌”AND“カペシタビン”

Results 82

82 報のうち、補助化学療法に関する文献（症例報告の除く原著論文）は 8 報であり、2 報は韓国からの報告であった。

上記の複数の報告のうち、米国のガイドライン（米国 NCCN ガイドライン Version 4 2013）で引用されている 4 報の報告を、直腸癌補助療法におけるカペシタビンの有効性及び安全性の評価に関連する文献として選択した。

最初の 2 報は、結腸癌を対象としたカペシタビンの海外第 III 相臨床試験の文献であるが、本邦における直腸 S 状部及び上部直腸の一部を海外では colon の一部としていることから、引用した。他の 2 報は直腸癌を対象としたカペシタビンを含む補助化学放射線療法の第 III 相試験の報告である。うち 1 報はまだ文献化はされていないが、2011 年 ASCO にて報告されて、加えて常時 ASCO の Web.にて公開されているため、NCCN ガイドラインと同様に引用報告として記載した。

<海外における臨床試験等>

(1) NCCN Guideline にて引用されている公表論文

1) 直腸癌患者に対する術前集学的治療としてのオキサリプラチン及びカペシタビンの影響：NSABP-R04 試験<sup>6)</sup>

(NCCN ガイドラインの引用文献番号 8, ESMO ガイドラインの引用文献番号 61)

背景：切除可能の直腸腺癌患者に対する術前放射線療法に最適な化学療法レジメンが同時併用で実施されることが知られている。NSABP-R04 試験では、術前放射線療法との同時併用として 4 つの化学療法レジメンの効果を比較した。

方法：術前放射線療法（45Gy 5 週間以上で 25 分割 + ブースト照射 5.4Gy～10.8Gy 1 日 3-6 分割）が実施された臨床病期（Stage）II または III の直腸癌患者を以下の 4 つの化学療法レジメンの 1 つにランダムに割り付けた。：5-FU（225 mg/m<sup>2</sup> 5 日間/週）の持続静注±静注オキサリプラチン(OX)（50 mg/m<sup>2</sup>/週 x 5）；経口カペシタビン（825 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 5 日間/週）±OX（50 mg/m<sup>2</sup>/週 x 5）臨床病期に基づく括約筋温存手術（SSS）に適した患者であった場合、ランダム割付前に外科医によって示された。評価項目は病理学的奏効（pCR）、SSS と外科的ダウンスレージング（SD、SSS へのコンバート）の比較であった。

結果（有効性）：2004 年 7 月～2010 年 8 月まで 1,608 例の患者がランダムに割り付けられた。5-FU とカペシタビンレジメンの比較において、pCR 率、SSS 率と SD 率に有意な差は確認されなかった。

表 病理学的完全奏効（pCR）5-FU vs. カペシタビン

pCR Status	5-FU	カペシタビン	合計
------------	------	--------	----

pCR なし	584	550	1134
pCR あり	135	157	292
全症例	719	707	1426
pCR 率(%)	18.8	22.2	p 値
95%CI	16.0 – 21.8	19.2 – 25.5	0.12

表 外科的ダウンステージ (SD) 5-FU vs. カペシタビン

SD Status	5-FU	カペシタビン	合計
SD なし	149	144	293
SD あり	39	43	82
全症例*	188	187	375
SD 率(%)	20.7	23.0	p 値
95%CI	15.2 – 27.2	17.2 – 29.7	0.62

\*試験前に括約筋温存術の意思のない患者は制限

表 括約筋温存術 (SSS) 5-FU vs. カペシタビン

SSS Status	5-FU	カペシタビン	合計
SSS なし	282	265	547
SSS あり	445	445	890
全症例*	727	710	1437
SSS 率(%)	61.2	62.7	p 値
95%CI	57.6 – 64.8	59.0 – 66.2	0.59

結果 (安全性) : オキサリプラチンを含んだレジメンで治療された患者で grade3/4 の下痢が有意に高率に認められた。

表 消化管毒性 5-FU またはカペシタビン+ オキサリプラチンあり vs. なし

消化管毒性	オキサリプラチンなし	オキサリプラチンあり	合計
<グレード3 下痢	581	534	1115
グレード3/4 下痢	41	97	138
全症例	622	631	1253
発現率	6.6	15.4	p 値 0.0001

以上より直腸癌に対する術前放射線療法にカペシタビン併用は 5-FU 持続静注療法との併用と同等のダウンステージ率, 括約筋温存術施行率, 病理学的完全奏効率が得られた。

- 2) 局所進行直腸癌 (LARC) に対するカペシタビン vs. 5-フルオロウラシル (5-FU) ベースの (術前) 補助化学放射線療法 : ランダム化第 III 相試験の長期成績<sup>7)</sup> (NCCN ガイドラインの引用文献番号 9, ESMO ガイドラインの引用文献番号 60)

背景 : 5-FU ベースの化学放射線療法 (CRT) は局所進行直腸癌 (LARC) に対する (術前・術後) CRT 治療の標準治療であり, カペシタビン (Cape) と 5-フルオロウラシル (5-FU) との非劣性を検討するランダム化第 III 相試験の長期成績を報告した。

方法 : 18 歳以上の LARC 患者で UICC stage II または III の患者が 2 群, 2 層にラン

ダム登録 (A 群 : Cape, B 群 : 5-FU / 層別 SI : 術後, SII : 術前) された。レジメン : A 群 : CRT:50.4Gy+Cape 1,650 mg/m<sup>2</sup> 38 日間+ 5 コースの Cape 2,500 mg/m<sup>2</sup> 14 日間, rep. d 22 (S I: 2 x Cape, CRT, 3 x Cape; S II: CRT, TME 術, 5 x Cape)。B 群 : CRT: 50.4Gy + 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> c.i. daily [S I] or 5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup> c.i. d 1-5 and 29-33 [S II] + 4 サイクル of bolus 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> d 1-5, rep. d 29 (S I: 2 x 5-FU, CRT, 2 x 5-FU; S II: CRT, TME 術, 4 x 5-FU) 主要評価項目は全生存期間 (OS), 副次的評価項目は無病生存期間 (DFS), 安全性であった。

結果 (有効性) : 401 例がランダム化され, 392 例が評価対象 (A 群 : n=197, B 群 : n=195 / SI: n=231, SII: n=161 ) となった。カペシタビン投与患者の SII では ypN(+)  
腫瘍が少なく (p=0.09), T 因子のダウンステージ (ypT0-2) も改善傾向 (p=0.07) であった。有意差はないものの pCR 率 (ypT0 ypN0) もカペシタビン 13.2% vs. 5-FU 群で 5.4% (p=0.16) と良好な成績であった。観察期間中央値 52 ヶ月時点で, カペシタビンは 5 年 OS において 5-FU と非劣性であった (Cape 76% vs. 5-FU 67%; p=0.0004)。3 年 DFS では Cape 群が良好な成績であった (75% vs. 67%; p=0.07)。局所再発率は同等 (Cape : 6%, 5-FU : 7%, p=0.67) であったが, 遠隔転移は Cape 群で有意に少なかった (19% vs. 28%; p=0.04)。

Cape の優越性検定では境界域 (p=0.05) であったが, Cape 投与患者のうち HFS 発現例では, 3 年 DFS (83%) および 5 年 OS (91%) は残りの患者に比べて良好な結果 (p=0.004 for DFS and p<0.0001 for OS) であった。

表 Kaplan-Meier による生存率

	カペシタビン (n=197)	5-FU (n=195)
DFS, % (95%CI)		
3 year	75%(68-81)	67%(59-73)
5 year	68%(60-74)	54%(45-62)
OS, % (95%CI)		
3 year	87%(81-91)	83%(77-88)
5 year	76%(67-82)	67%(58-74)
7year	71%(60-79)	58%(47-67)

表 カペシタビンによる手足症候群 (HFS) 発現と生存との関連

	カペシタビン 全グレード HFS n=62	カペシタビン HFS 発現なし n=135	5-FU 全症例 n=195
3 年 DFS	83%*	71%	67%
95% CI (%)	71 - 91	63 - 79	59 - 73
5 年 OS	91%**	68%	67%
95% CI (%)	81 - 96	57 - 77	58 - 74

\*優越性検討 : p=0.03 vs. Cape HFS なし群 (n=135) & p=0.004 vs. その他の症例 (n=330)

\*\*優越性検討 : p=0.001 vs. Cape HFS なし群 (n=135) & p<0.0001 vs. その他の症例 (n=330)

結果 (安全性) : 両治療とも忍容性の高い治療であるが, カペシタビンでは手足症候群, 直腸炎, 下痢, 疲労が高率にみられ, 一方, 5-FU では脱毛, 白血球減少が高率に出現していた。

表 血液学のおよび肝毒性 NCI-CTC グレード (ver.2.0)

	カペシタビン n=197			5-FU n=195			p 値**
	合計*	1/2	3/4	合計*	1/2	3/4	
ヘモグロビン	62	58	-	52	49	2	0.29
白血球	50	47	3	68	50	16	0.04
血小板	23	23	-	32	29	1	0.18
GGT	5	5	-	2	2	-	0.26
ビリルビン	8	6	1	2	1	1	0.06

表 消化管毒性 NCI-CTC グレード (ver.2.0)

	カペシタビン n=197			5-FU n=195			p 値**
	合計*	1/2	3/4	合計*	1/2	3/4	
悪心	36	33	2	32	30	-	0.63
嘔吐	14	1	1	9	8	1	0.30
下痢	104	83	17	85	76	4	0.07
粘膜炎	12	11	1	17	15	2	0.32
口内炎	8	8	-	12	11	-	0.35
腹痛	23	19	1	14	11	-	0.13
直腸炎	31	26	1	10	9	1	<0.001

表 その他の毒性 NCI-CTC グレード (ver.2.0)

	カペシタビン n=197			5-FU n=195			p 値**
	合計*	1/2	3/4	合計*	1/2	3/4	
疲労	55	50	-	29	27	2	0.002
食欲不振	13	13	-	6	5	1	0.10
脱毛	4	4	-	11	11	-	0.06
手足症候群	62	56	4	3	3	-	<0.001
放射線皮膚炎	29	22	2	35	32	1	0.39

\*少数例で CTC グレード評価に間違いがあった。

\*\*p 値の算出は  $\chi^2$  検定にて両群の合計イベント数の比較で行った。

以上より局所進行直腸癌におけるカペシタビンは静注 5-FU 療法と比較して術前治療においてダウンスレージング効果で改善傾向が示され、良好な pCR 率が示された。

主要評価項目である 5 年 OS において非劣性が証明された。また、優越性においても、探索的かつ境界域ではあるが優れていた。3 年 DFS も 5-FU 群に比べカペシタビン群で良好な傾向が示された。

### 3) stage III 結腸癌への術後補助療法としてのカペシタビン (X-ACT 試験)<sup>3)</sup>

(NCCN ガイドラインの引用文献番号 3, ESMO ガイドラインの引用文献番号 103, 英国 Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 3rd edition の引用文献 (P.93 の 1 行目) )

背景: 静注 Bolus フルオロウラシル/ロイコボリンは結腸癌の術後補助化学療法の標準治療である。経口フルオロピリミジンであるカペシタビンは、切除不能進行再発

大腸癌の一次治療において、Bolus フルオロウラシル/ロイコボリンの代替えになることが示されている。本試験では、術後補助化学療法としてのカペシタビンを評価した。

方法：切除された 1987 例がカペシタビン群（1004 例）とフルオロピリミジン/ロイコボリン群（Mayo Clinic レジメン，983 例）にランダムに登録された。効果に関する主要評価項目は無病生存期間(disease-free survival:DFS)において少なくとも同等であること，また主要安全性評価項目はフルオロピリミジンに起因するグレード 3 もしくは 4 の毒性を評価した。

結果：カペシタビン群の DFS はフルオロウラシル/ロイコボリン群に対して少なくとも劣っていないことが示された（ITT 解析，ハザード比の上限の比較において非劣性マージンの 1.20 に対して  $p<0.001$  であった）。カペシタビン群は無再発生存期間(relapse-free survival: RFS)を有意に改善した（ハザード比，0.86; 95%信頼区間，0.74-0.99;  $p=0.04$ ）。また，フルオロピリミジン/ロイコボリン群に対して有意に有害事象が少なかった( $p<0.001$ )。

表 主な評価項目の結果（フォローアップ期間中央値 3.8 年）

評価項目	患者数合計	イベントがあった患者数	ハザード比 (95%CI)	同等性の P 値	有意性の P 値
<b>無病生存率(DFS)</b>					
カペシタビン	1004	348	0.87 (0.75 – 1.00)	<0.001*	0.05
フルオロピリミジン+ロイコボリン	983	380			
<b>無病発生存期間(RFS)</b>					
カペシタビン	1004	327	0.86 (0.74 – 0.99)	-	0.04
フルオロピリミジン+ロイコボリン	983	362			
<b>全生存期間</b>					
カペシタビン	1004	200	0.84 (0.69 – 1.01)	<0.001*	0.07
フルオロピリミジン+ロイコボリン	983	227			

\*ハザード比の上限はあらかじめプロトコールで規定された非劣性マージン 1.20 と比較された。

\*\*ハザード比の上限はあらかじめプロトコールで規定された非劣性マージン 1.20 と比較された。

表 主な治療関連有害事象

	全グレード		グレード 3,4 の有害事象	
	カペシタビン (n=995)	フルオロウラシル+ロイコボリン (n=974)	カペシタビン (n=995)	フルオロウラシル+ロイコボリン (n=974)
下痢	46*	64	11	13
悪心/嘔吐	36*	51	3	3
口内炎	22*	60	2*	14
手足症候群	60*	9	17*	<1
倦怠感/疲労感	23	23	1	2
腹痛	10	13	2	1
脱毛	6*	22	0**	<1
無気力	10	9	<1	<1
食欲不振	9	10	<1	<1
好中球数減少***	32*	63	2*	26

高ビリルビン血症 ***	50*	20	20*	6
-----------------	-----	----	-----	---

\*P<0.001

\*\*P=0.002

\*\*\*診断は臨床検査値に基づく

結論：カペシタビンは結腸癌術後補助化学療法において静注フルオロピリミジン/ロイコボリンに代わりうる治療である。

4) stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法としてのカペシタビン+オキサリプラチンとフルオロウラシル+フォリン酸の比較 (NO16968 試験) <sup>4),5)</sup>  
(NCCN ガイドラインの引用文献番号 4, ESMO ガイドラインの引用文献番号 105)

背景：カペシタビン+オキサリプラチン (XELOX) 療法は、切除不能進行再発大腸癌の一次および二次治療として FOLFOX 療法との非劣性が証明されている。また、stage III 結腸癌において FOLFOX 療法はフルオロウラシル+フォリン酸療法 (FU/FA) に対して有意に無病生存期間を延長することが証明されている。本試験では、stage III 結腸癌に対する XELOX と FU/FA の有効性を比較する。

方法：結腸癌治療切除が実施された stage III の患者を XELOX (オキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup> 1 日目, カペシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 14 日間 3 週毎を 24 週間) もしくは標準的な術後補助療法における FU/FA のレジメン (Mayo Clinic レジメン 24 週, Roswell Park レジメン 32 週) にランダムに割り付けた。主要評価項目は無病生存期間 (Disease-free Survival:DFS) とした。

結果:ITT として 1,886 例が登録され, 944 例が XELOX, 942 例が FU/FA(Mayo Clinic レジメン 664 例, Roswell Park レジメン 278 例)にランダムに割りつけられた。57 カ月の追跡後, XELOX 群の 295 例 (31.3%), FU/FA 群で 353 例 (37.5%) が再発もしくは死亡した (DFS のハザード比 0.80; 95%信頼区間, 0.69-0.93; P=0.0045)。3 年 DFS は XELOX 群で 70.9%, FU/FA 群で 66.5%であった。全生存期間 (OS) のハザード比は FU/FA 群と XELOX 群を比較して 0.87(95%信頼区間, 0.72-1.05; P=0.1486)であった。5 年 OS は XELOX 群, FU/FA 群でそれぞれ 77.6%, 74.2%であった。追跡はまだ続いている。あらかじめプランされた多変量解析およびサブグループ解析はこれらの結果を強くサポートするものであった。

表 効果の解析

評価項目	追跡期間 (月)	患者数	イベントのあった患者数	ハザード比	95% 信頼区間	P (log-rank test)
DFS	55.0					
XELOX	—	944	295	0.80	0.69-0.93	0.0045
FU/FA	—	942	353			
RFS	55.0					
XELOX	—	944	278	0.78	0.67-0.92	0.0024
FU/FA	—	942	340			
OS	57.0					
XELOX	—	944	197	0.87	0.72-1.05	0.1486

FU/FA	—	942	225		
-------	---	-----	-----	--	--

結論：カペシタビンにオキサリプラチンを上乘せにすることにより，**stage III** 結腸癌患者の **DFS** を改善した。**XELOX** 療法はこれらの患者の治療オプションと成りうることが示された。

<日本における臨床試験等\*>

上記に記載した検索式にて，文献検索を行った結果，日本における直腸癌補助化学療法に関する無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については，その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況

コクランレビューでの検索では **Rectal cancer** 及び **Colorectal cancer** における補助化学療法としてのカペシタビン療法の系統的レビューはなかった。

Peer-reviewed journal の総説に関しては，局所進行直腸癌に対するカペシタビンの役割に関する総説が 2012 年に報告されている。論文の概要を下記に示す。

- 1) Carlos Fernandez-Martos, Miquel Nogue, Paloma Cejas, Victor Mereno-Garcia, Ana Hernandez Machancoses and Jaime Feliu; The role of Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer Treatment; *Drugs* 72(8), 1057-1073,2012<sup>12)</sup>

<概要>

術前の **5-FU** 持続静注と放射線同時併用療法後に **TME** 手術を行うことは，現在の局所進行直腸癌に対する標準治療である。術後に **5-FU** ベースの化学放射線療法を行うものと比べて，局所再発率が低く，毒性も低く，服薬遵守が良い。カペシタビンは，意図的に細胞内にあるチミジンホスホリラーゼにより **5-FU** に変換するようにデザインされた経口薬である。**5-FU** 持続静注の代わりにカペシタビンを用いることは，より簡便な服薬スケジュールで，かつ恐らく有効性も向上する魅力的な選択肢である。実際，最近の 10 年間では局所進行直腸癌に対するカペシタビンを組み込んだ術前療法が十分に検討されてきた。複数の **Phase I** 試験及び **Phase II** 試験において，カペシタビンを 1 日 2 回 **825 mg/m<sup>2</sup>** を週 7 日間連日投与し放射線を併用するレジメンは，有効で忍容性があることが示され，同時併用を推奨するレジメンとされている。**NSABP R-04** 試験及びドイツの **Margit** の試験によって，カペシタビン/放射線療法の有効性は **5FU**/放射線療法と同等であることが確定的となった。直腸癌の予後を改善する 1 つの方法は，放射線に感受性のある有効性の高い薬剤を，さらに追加することである。それゆえ，オキサリプラチンとイリノテカンはその良い候補である。しかしながら，2 つの **Phase III** 試験において，カペシタビンと放射線療法にオキサリプラチンを併用すると，早期の臨床転帰では改善が見られなかったにもかかわらず，毒性は増強された。カペシタビンは，さらにイリノテカンとも併用されている。このレジメンは，複数の **Phase I** 及び **Phase II** 試験で期待できる結果を示しており，現在実施中の **PIII** 試験に繋がっている。切除前の術前放射線療法に導入化学療法を併用，または術前放射線療法のみを実施するという新たな治療戦略

が、現在研究されている。この設定において、カペシタビンに役割があるかどうかについて、現在実施中の試験で検討されている。術前レジメンに、抗 EGFR 抗体や抗血管新生薬などの標的治療薬を併用することは、現在阻まれてしまっている。それは、早期の試験において、セツキシマブとの併用により有効性で悪い結果が示されたこと、ベバシズマブとの併用により高い割合で周術期合併症が観察されたことからである。結腸癌術後補助療法においてセツキシマブやベバシズマブを追加併用しても有効性の向上が見られないことが、直腸癌においてこれらの薬剤を更に追加併用することへの懸念に繋がっている。術後補助療法の設定におけるカペシタビンの役割は、実施中のオランダの SCRIPT 試験の検討目的となっている。カペシタビンの奏効予測は、チミジンシンセターゼ、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼの発現及び遺伝子発現アレイに基づいている。これらのすべての手順は、更なる検証が必要であり、研究段階だと考えるべきである。結論として、直腸癌治療のための術前化学放射線療法の設定において、カペシタビンは 5-FU 持続静注に対し安全かつ効果的に置き換え可能である。フルオロピリミジンベースのレジメンに他の新たな抗癌剤を追加するレジメンは、研究段階のままである。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. 2011 p.1127-1141<sup>13)</sup>

直腸癌に対する術後化学療法の項に、「実際には現在、ほとんどの腫瘍内科医は放射線療法時に 5-FU の持続静注又はカペシタビンを使用している。」と記載され、臨床試験として、最終結果前ではあるがドイツのランダム化 Phase III 試験<sup>7)</sup>及び放射線療法とカペシタビンを併用した NSABP-R04 試験<sup>6)</sup>の成績が記載されている。

#### <日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第 3 版 (2012 年, 日本臨床腫瘍学会編 p.397-399)<sup>14)</sup>

結腸・直腸癌, 肛門がんの項に欧米を中心とした臨床試験の結果に基づいた術後補助薬物療法の経口フッ化ピリミジンについて以下のように記載されている。

#### 5. 治療法

##### d. 術後補助化学療法

欧米を中心とした臨床試験の結果 (MOSAIC 試験, NSABP C-07 試験, NO16968 試験) に基づき, stage III の大腸がん (結腸がん) に対してはオキサリプラチンと 5FU+LV を併用した FOLFOX 療法, もしくは 5FU+LV をカペシタビンに置き換えた XELOX (CapeOX) 療法が標準的と考えられている (N Eng J Med 350:2343, 2004 / J Clin Oncol 25:2198, 2007<sup>4)</sup> / J Clin Oncol 29:1465 2011<sup>5)</sup>)。わが国においても, 術後補助薬物療法としての FOLFOX 療法・XELOX 療法が承認されている。欧米では, 直腸がんに対して術前化学放射線療法を行い, その後手術を行うことが標準的であるため, これらの臨床試験に

においては下部直腸がんが除外されているが、わが国においては術前の化学療法が一般的ではなく、直腸がんに対しても結腸がんに準じた術後補助薬物療法が行われることが多い。

(一部省略) NSABP C - 06 試験や X-ACT 試験<sup>3)</sup>において、経口薬であるカペシタビンと UFT+LV 療法が 5FU+LV 療法と同等の効果であることが示された。(一部省略) さらに、stage III に対する術後補助薬物療法として、XELOX 療法と bolus の 5FU+LV を比較した NO16968 試験 (XELOXA 試験) においても、3 年 DFS が 70.9% vs. 66.5% と XELOX 群で有意に良好であった (J Clin Oncol 29:1465, 2011<sup>5)</sup>)。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

上記の 2, 要望内容に係る欧米での承認等の状況の項に記載。

<日本におけるガイドライン等>

1) 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2010 年度版

5. 化学療法 1) 補助化学療法

<適応の原則>

(1) R0 切除が行われた stage III 大腸癌 (結腸癌・直腸癌)

<推奨される療法>

・ capecitabine 療法

コメント：④術後補助化学療法における、経口抗がん剤 (UFT+LV, capecitabine) と静注 5-FU+LV 療法の同等性が欧米の RCT から報告されている。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

臨床試験成績としては 1 報の文献が、臨床使用実態としては、2 報の臨床報告文献が報告されている。

臨床試験成績

Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant Oxaliplatin and Capecitabine and Bevacizumab without Radiotherapy for Poor-risk Rectal Cancer: N-SOG 03 Phase II trial; Jpn J Clin Oncol. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]<sup>15)</sup>

<概要>

目的：低リスクの直腸癌患者を対象に、放射線療法を伴わないオキサリプラチン、カペシタビンとベバシズマブを用いた術前化学療法の安全性と有効性を評価する。

方法：MRI にて定義された低リスクの直腸癌患者にオキサリプラチン、カペシタビンとベバシズマブを用いた術前化学療法を実施し、total mesorectal excision (TME) またはそれ以上の拡大手術を行った。

結果：2010 年 2 月から 2011 年 12 月の間に 32 症例が登録された。予定の化学療法スケ

ジュールの完遂率は 91%であった。中止の理由は、2 例の治療継続拒否と 1 例の病勢悪化であり、3 例中 2 例は手術が施行されなかった。予定の化学療法を完遂した 29 例中、1 例が Protocol に明記されている化学療法完遂後 8 週以内の手術を拒否、他の 1 例が直腸穿孔のため、緊急開腹手術が必要であった。結果として試験治療の完遂率は 84%であった。手術を施行した 30 例において、R0 切除率は 90%で術後合併症が 43%に起こった。病理学的効果では pCR は 4 例 (13%) で、Grade2/3 の著効率は 11 例 (37%) であった。結論：低リスクの直腸癌患者に対するオキサリプラチン、カペシタビンとベバシズマブを用いた術前化学療法は、ベバシズマブ関連の毒性ではあるが、高い頻度で吻合部縫合不全を起こし、1 例の化学療法中の穿孔を経験した。早期結果としての 84.4%の治療完遂率と 13%の病理学的著効率は満足できるものではあったものの、術前化学療法におけるベバシズマブの必要性は、再考すべきである。

#### 臨床使用実態

①上原 圭介(名古屋大学 大学院医学系研究科腫瘍外科学), 『適応,治療法と治療成績 局所進行直腸癌に対する放射線治療を併用しない術前化学療法』; 臨床外科(0386-9857)68 巻 3 号 Page280-284(2013.03)<sup>16)</sup>

#### <概要>

2010 年 2 月から 2012 年 9 月に局所進行直腸腺癌の 42 例 (cstageIII: 34 例, cStageIV: 7 例) に対してオキサリプラチン併用レジメンによる術前化学療法後に根治切除を施行した, 術前化学療法の安全性と短期治療成績を検討した結果が示されている。34 例で XELOX 療法が用いられており, その内 34 例に Bevacizumab が併用されていた。奏効率は 59.5% (RECIST) で, 全例で根治度 B 以上の切除が行われ, 88%に R0 切除が達成できた。病理学的効果判定は完全奏効例が 3 例 (7.1%) に認められ, 奏効例は 14 例 (33.3%) であった。術後 60 日以内の合併症として, 在院死はなく, イレウス 7 例, 縫合不全 5 例, 会陰創感染 4 例, 神経因性膀胱炎 4 例, 正中創感染 3 例, 尿路感染 3 例に認められた。

②杉本 真一(島根県立中央病院 外科), 『島根県における結腸癌・直腸癌術後補助化学療法の現状 アンケート調査報告』; 島根医学 第 32 巻 2 号 Page65-69(2012.06)<sup>17)</sup>

#### <概要>

島根県の 11 病院に勤務する消化器外科医 15 名に結腸・直腸癌術後補助化学療法の現状についてアンケートを実施した。今回のアンケートは実際の診療結果ではなく大腸癌診療における消化器外科医の意識調査として行われた。アンケートの質問表の一つに『大腸癌 (結腸癌/直腸癌) ハイリスク stage II, stage IIIa, および IIIb に対する術後補助化学療法にどのような薬剤を第一選択するか?』があり, その回答として直腸癌術後補助化学療法における Capecitabine 単剤と XELOX の選択割合はそれぞれハイリスク stage II で 36.0%, 0.0%, Stage IIIa で 27.6%, 10.3%, Stage IIIb で 22.6%, 9.7%であり, その選択割合は結腸癌術後補助化学療法とほぼ同様の結果であった。

実施中の本邦での臨床試験

直腸癌を対象とした国内における進行中の臨床試験に関して、UMIN のデータベースを検索（“直腸癌”AND“capecitabine”）したところ、24 件が検索され、その内 13 件が直腸癌の補助化学療法に該当した。

大規模第 III 相臨床試験として、直腸 S 状部及び上部直腸の一部を含む結腸癌を対象とした「Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての Capecitabine 療法と S-1 療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験（JCOG0910, CRC Adj-CAPS）」（UMIN000003272）が日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）にて実施され、現在観察期間中である。同じく大規模第 III 相臨床試験として、直腸 S 状部を含む結腸癌を対象とした「Stage III 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての Capecitabine の至適投与期間に関するランダム化第 III 相比較臨床試験（JFMC37-0801）」（UMIN000001367）が（財）がん集学的治療研究財団にて実施され、現在観察期間中である。その他 11 件の臨床試験について下記に示す。

- ①Capecitabine/Bevacizumab 併用術前化学放射線療法第 II 相試験（UMIN000011365）。実施責任組織：大阪市立大学，責任研究者：前田 清（大阪市立大学 腫瘍外科）
- ②局所進行直腸癌患者に対する術前化学療法としての XELOXIRI 療法の有効性・安全性の検討～Phase I/II 試験～（UMIN000009974）。実施責任組織：大阪大学大学院医学系研究科，責任研究者：工藤 敏啓（大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学）
- ③直腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての XELOX 療法の有効性確認試験（UMIN000008634）。実施責任組織：大阪大学消化器外科共同研究会大腸疾患分科会，責任研究者：池田 正孝（国立病院機構 大阪医療センター 外科）
- ④局所進行直腸癌に対する周術期 XELOX 療法に関する有効性の検討 Phase II Study（UMIN000008203）。実施責任組織：大阪大学消化器外科共同研究会 大腸疾患分科会，責任研究者：長谷川 順一（大阪労災病院 外科）<sup>21)</sup>
- ⑤Stage II/III 結腸癌治癒切除例に対する術後補助 XELOX 療法（UMIN000008029）。実施責任組織：公益財団法人がん研究会，責任研究者：水沼 信之（公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器内科）
- ⑥局所進行下部直腸癌に対する術前化学療法の有効性の検討（UMIN000007087）。実施責任組織：九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科，責任研究者：田中 雅夫（九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科）
- ⑦局所進行下部直腸癌に対する capecitabine/bevacizumab 併用術前 CRT（UMIN000005289）。実施責任組織：大阪市立大学大学院医学研究科，責任研究者：前田清（大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科）
- ⑧局所進行下部直腸癌に対するカペシタビン/オキサリプラチン（XELOX 療法）と放射線療法との術前同時併用（UMIN000004104）。実施責任組織：浜松医科大学外科学第二，責任研究者：中村 利夫（浜松医科大学 外科学第二）
- ⑨直腸癌に対するカペシタビンを用いた術前放射線化学療法（UMIN000003701）。実施責任組織：和歌山県立医科大学第 2 外科，責任研究者：山上 裕機（和歌山県立医科大学 第 2 外科）

⑩ Stage III 結腸癌 治癒切除例に対する補助化学療法としての mFOLFOX6 療法 (L-OHP+1-LV/5-FU) /XELOX 療法 (L-OHP+Capecitabine) の臨床試験 (UMIN000005427)。実施組織：埼玉医科大学医療センター，責任研究者：石田秀行 (埼玉医科大学医療センター)

⑪ Stage III 結腸癌 (直腸 S 状結腸部 (RS) を含む) に対するカペシタビン術後補助化学療法の安全性確認試験 (KSCC0803 試験) (UMIN000001444)。実施組織：九州消化器癌化学療法研究会，責任研究者：前原喜彦 (九州大学 消化器・総合外科)

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

##### < 要望効能・効果について >

1) (1) に示したように，直腸癌に対する術前療法は Roh MS<sup>6)</sup>らや Hofheinz R<sup>7)</sup>らによる 2 つの比較第 3 相試験，術後補助化学療法は Twelves C<sup>3)</sup>らや Scmoll HJ<sup>5)</sup>らによる 2 つの比較第 3 相試験により，カペシタビンの直腸癌における補助化学療法の有用性が確認されており，「直腸癌における補助化学療法」の要望効能・効果は妥当と考える。

##### < 要望用法・用量について >

1) Roh MS<sup>6)</sup>らや Hofheinz R<sup>7)</sup>らが術前療法の第 3 相試験で用いたカペシタビンの用法・用量と Twelves C<sup>3)</sup>らや Haller DG<sup>5)</sup>らが術後補助化学療法の第 3 相試験で用いた用法・用量は，カペシタビンの既承認用法・用量の B 法と同じであるが，放射線療法との併用期間のみ，既承認の用法・用量である C 法の用量にて週 5 日または 7 日連日経口投与となっている。カペシタビンの放射線療法との併用時の用法・用量は世界的に広く用いられているものであり，要望用法・用量は妥当と考える。

##### < 臨床的位置づけについて >

直腸癌補助療法において，カペシタビンを含む化学放射線療法は，Roh MS<sup>6)</sup>ら及び Hofheinz R<sup>7)</sup>らによる第 3 相試験により，標準治療である 5-FU 持続静注を含む化学放射線療法と非劣性であることが証明されている。術後補助化学療法においても Twelves C<sup>3)</sup>らにより，カペシタビン単剤療法が標準治療の 1 つである 5-FU/LV 療法と非劣性であることが示されている。そのため，直腸癌補助化学療法において，カペシタビンは 5-FU 持続静注や 5-FU/LV との代替が可能であり，より簡便な治療スケジュール及び経口剤を望む患者にとって，カペシタビンを含む療法は有用な選択肢の 1 つとなりうる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし。

#### 5. 備考

## 6. 参考文献一覧

- 1) 大腸癌研究会/編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版
- 2) National Comprehensive Cancer Network®:NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines™) Rectal Cancer version 4. 2013
- 3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-2704.
- 4) Schmoll HJ, Carwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109.
- 5) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71.
- 6) Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. Impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract] *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl): 3503. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/76910-102>
- 7) Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicenter, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588.
- 8) Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 3rd edition (2007) : Issued by The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland
- 9) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidance: Colon cancer (adjuvant) - capecitabine and oxaliplatin (TA100):Capecitabine and oxaliplatin in the adjuvant treatment of stage III (Dukes' C) colon cancer. (Issue date: April 2006, Review date: June 2009)  
<http://publications.nice.org.uk/capecitabine-and-oxaliplatin-in-the-adjuvant-treatment-of-stage-iii-dukes-c-colon-cancer-ta100>
- 10) H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, et al. ESMO Consensus Guideline for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479-2516, 2012.
- 11) Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644.
- 12) Carlos Fernandez-Martos, Miquel Nogue, Paloma Cejas, Victor Mereno-Garcia, Ana Hernandez Machancoses and Jaime Feliu; The role of Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer Treatment; *Drugs* 72(8), 1057-1073,2012
- 13) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition.

2011 p.1127-1141

14) 新臨床腫瘍学ーがん薬物療法専門医のためにー改訂第3版(2012年,日本臨床腫瘍学会編 p.397-399)

15) Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant Oxaliplatin and Capecitabine and Bevacizumab without Radiotherapy for Poor-risk Rectal Cancer: N-SOG 03 Phase II trial; Jpn J Clin Oncol. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]

16) 上原 圭介(名古屋大学 大学院医学系研究科腫瘍外科学), 『適応,治療法と治療成績 局所進行直腸癌に対する放射線治療を併用しない術前化学療法』; 臨床外科(0386-9857)68巻3号 Page280-284(2013.03)

17) 杉本 真一(島根県立中央病院 外科), 『島根県における結腸癌・直腸癌術後補助化学療法の現状 アンケート調査報告』; 島根医学 第32巻2号 Page65-69(2012.06)

18) 大腸癌研究会 大腸癌治療ガイドラインの解説  
<http://jsccr.jp/forcitizen/comment02.html#cp03>