

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-26
	成分名 (一般名)	カペシタビン
	販売名	ゼローダ錠 300
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	直腸癌における補助化学療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	直腸癌における補助化学療法にはB法を使用する。 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>1.33m² 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m² 以上 1.57m² 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m² 以上 1.81m² 未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m² 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"> <tr> <td>体表面積</td> <td>1 回用量</td> </tr> <tr> <td>1.36m² 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m² 以上 1.66m² 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m² 以上 1.96m² 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m² 以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </table>	体表面積	1 回用量	1.33m ² 未満	1,500 mg	1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800 mg	1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100 mg	1.81m ² 以上	2,400 mg	体表面積	1 回用量	1.36m ² 未満	1,200 mg	1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500 mg	1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800 mg	1.96m ² 以上	2,100 mg
体表面積	1 回用量																				
1.33m ² 未満	1,500 mg																				
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800 mg																				
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100 mg																				
1.81m ² 以上	2,400 mg																				
体表面積	1 回用量																				
1.36m ² 未満	1,200 mg																				
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500 mg																				
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800 mg																				
1.96m ² 以上	2,100 mg																				
備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)																				
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>約 <u>33,000 人</u></p> <p><推定方法> 直腸癌罹患患者数 (2010 年)⁽¹⁾: 40,105 人 (国立がん研究センターがん対策情報センターより) × 直腸癌: 遠隔転移を除いた患者割合: 82.6% (全国がん罹患モニタリング集計, 2008 年罹患数・率報告)</p>																				
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等) 海外も含めて開発計画はなく、国内治験も予定していない。																				
企業としての開発	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) カペシタビンの「直腸癌に対する補助化学療法」に関する効能・効果に関しては海外においても承認を取得している国はないものの、O'Connell MJ らや Hofheinz R らによって大規模比較試験の結果からカペシタビンの直腸癌に対する有用性が確認されている。既に欧米ではガイドラインにおいてカペシタビンを含む補助化学療																				

<p>発 の 意 思</p>	<p>法や化学放射線療法が推奨され、欧米主要 5 カ国では保険償還されている状況である。また、国内ガイドラインにおいても推奨されており、国内における使用実態も報告されている。</p> <p>O'Connell MJ らの大規模比較試験は医師主導臨床試験であるものの、上述のように欧米では既に標準的治療法として広く認知され、使用できる状況であり、ロシュ社は本適応取得を目的とした企業主導治験の実施計画はない。</p> <p>国内において既に承認が得られている複数の効能・効果においても国内外で有効性・安全性・薬物動態等に大きな差は認められていない。</p> <p>これらのことから、新たな治験実施の必要性は低く、速やかに医療現場のニーズに応じるために公知申請のスキームを用いたいと考えている。</p>
<p>「 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、 分 類 し た 根 拠 につ いて 記 載 す る。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>大腸癌の死亡患者数は女性では第 1 位、男性では肺癌、胃癌について第 3 位であり、直腸癌に関しても女性では第 9 位、男性では第 8 位である。本邦における直腸癌の死亡率及び罹患率は著しく増加しており、死亡数で表すと、1958 年には男性 1,500 人、女性 1,417 人であったが、2013 年には男性 9,575 人、女性 5,397 人となり、半世紀でおよそ 5 倍になっている⁽¹⁾。また、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(上・下部直腸癌)の 5 年全生存率は、Stage I 90.6%、Stage II 83.1%、Stage III a 73.0%、Stage III b 53.5%、Stage IV 14.8%であり⁽²⁾、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>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米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>■ウ 欧米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>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>欧米では、直腸癌に対し、手術前(後)に化学放射線療法を行うことが標準的である⁽³⁾⁻⁽⁵⁾。わが国においては直腸癌に対しても結腸癌に準じた術後補助薬物療法が行われることが多い⁽²⁾⁽⁶⁾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>カペシタピンは、既に本邦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⁽²⁾ことに加え、直腸癌補助療法において、カペシタピンを含む化学放射線療法</p>

	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 III 相試験により証明されている ⁽⁷⁾⁽⁸⁾ ことから、カペシタピンは本邦においても、直腸癌における補助化学療法として有用であると考えます。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国 での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	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
	英国	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
	独国	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
	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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 □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に下線)	
米国	ガイドライン 名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2015 ⁽³⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	<p>直腸癌の補助化学療法は同時化学放射線療法と補助化学療法の療法を含むレジメンで構成される。合計で約 6 カ月の周術期治療が推奨される。</p> <p>補助療法として、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カペシタビン ・ CapeOX(カペシタビン+オキサリプラチン) <p>化学放射線療法として</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 放射線療法 (RT) +カペシタビン <p>が推奨されている。</p> <p>切除に適した直腸癌において臨床的進行度 (Clinical Stage) ごとに推奨されるカペシタビンを含む治療は以下の通りである。</p> <p>なお、記載事項の推奨度は特記がある場合を除きカテゴリー 2A である。</p> <p>【T1-2, N0 の症例 (REC-3)】</p> <p>切除後 pT3-4, N0, M0, (Stage II A,B,C) または pT1-4, N1-2 (Stage III A,B,C) に対して補助療法(6 カ月の周術期治療が望ましい)に推奨される</p> <p>■補助療法として</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FOLFOX(望ましい)または CapeOX(望ましい)または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン, その後, カペシタビン/RT(望ましい)または 5-FU 持続静注/RT(望ましい) あるいは, 5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT または カペシタビン/RT(望ましい), その後, FOLFOX(望ましい)または CapeOX(望ましい)または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン ・ 5-FU 持続静注/RT(望ましい)またはカペシタビン/RT(望ましい)または 5-FU 急速静注/ロイコボリン

			<p>/RTに続いて FOLFOX(望ましい)または CapeOX(望ましい)または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン</p> <p>【T3, N0 またはすべての T, N1-2 または T4 及び/または局所的に切除不能または医学的に手術不能の症例 (REC-4)】</p> <p>初回治療ならびに補助療法(6カ月の周術期治療が望ましい)が推奨される</p> <p>■初回治療として</p> <ul style="list-style-type: none"> - 化学放射線療法:Chemo/RT - ・カペシタビン/RTまたは5-FU 持続静注/RT (いずれもカテゴリー1 かつ望ましい) ・5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT <p>■補助療法として</p> <p>FOLFOX(望ましい)または CapeOX(望ましい)または FLOX または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン</p> <p>または</p> <p>■初回治療として</p> <ul style="list-style-type: none"> - 化学療法:Chemotherapy^{1,2)} - ・FOLFOX(望ましい)またはCapeOX(望ましい) ・5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン <p>その後,</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カペシタビン/RT(望ましい)または5-FU 持続静注/RT(望ましい) または5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT <p>【T3, N0 またはすべての T, N1-2 併用療法に対する医学的禁忌を有する患者 (REC-5)】</p> <p>切除後 pT3-4, N0, M0 (Stage II A,B,C) or pT1-4, N1-2 (Stage III A,B,C) に対する補助療法を再検討することが推奨される。</p> <p>■補助療法(6カ月の周術期治療が望ましい)として</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FOLFOX(望ましい)またはCapeOX(望ましい)または5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン, その後, カペシタビン/RT(望ましい)
--	--	--	---

			<p>または 5-FU持続静注/RT(望ましい)または5-FU急速静注/ ロイコボリン/RT, その後, FOLFOXまたはCapeOX または5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン または ・5-FU 持続静注/RT(望ましい)またはカペシタビン /RT(望ましい)または 5-FU 急速静注/ロイコボリン /RT に続いて, FOLFOX または CapeOX または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン</p> <p>【すべての T, すべての N, M1, 切除可能な同時性 転移 (REC-6)】 初回治療あるいは, 2-3 カ月の併用化学療法後に転 移巣及び直腸病変の二期的または同時切除が行わ れた症例に対する補助療法(6カ月の周術期治療が 望ましい)を検討することが推奨される。</p> <p>■初回治療として 5-FU 持続静注/骨盤RT(望ましい)またはカペシタ ビン/RT(望ましい)または5-FU急速静注+ロイコボ リン/骨盤RT</p> <p>■補助療法として 5-FU 持続静注/骨盤 RT(望ましい)またはカペシタ ビン/RT(望ましい)または 5-FU 急速静注+ロイコボ リン/骨盤 RT を考慮する。</p> <p>【すべての T, すべての N, M1, 切除不能な転移ま たは医学的に手術不能】 有症状の場合に推奨される治療として 5-FU/RT ま たはカペシタビン/RT(カテゴリー2B)</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>術後補助療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・カペシタビン³⁾:1,250mg/m² 1-14 日目に 1 日 2 回 投与, 3 週間サイクルで反復して合計 6 カ月の周 術期治療を行う ・CapeOX^{4,5)}: オキサリプラチン 130mg/m² を 1 日 目に 2 時間かけて静注, カペシタビン 1,000mg/m² を 1-14 日に 1 日 2 回投与, 3 週間のサイクルで反 復して, 合計 6 カ月間の周術期治療を行う <p><u>化学放射線療法</u></p>	

		<p>・放射線療法+カペシタビン^{6,7)} カペシタビン 825mg/m² 1日2回 5日/週+放射線療法を5週間施行</p> <p>(NCCN Guideline Rectal Cancer Version 1.2015 REC-C 1 OF 2)⁴⁾</p>	
	<p>ガイドラインの 根拠論文</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al: Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859-65. 2) Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513-9. 3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-704. 4) Schmoll HJ, Cartwright 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: 102-9. 5) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1465-71. 6) O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. J Clin Oncol 2014; 32: 1927-34. 	

		7) Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, noninferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 579-88.	
	備考	公的保険適応： Medicare Medicare Benefit Policy Manual, Chapter 15(Rev. 194, 09/03/14), 50.4.5 - Off Label Use of Anti-Cancer Drugs and Biologicals (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 1 または Category 2A であり、保険償還される。	
英国	ガイドライン名	NICE clinical guideline 131; Colorectal cancer The diagnosis and management of colorectal cancer Issued: November 2011 ⁽⁴⁾	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	手術後の病理学的 Stage を評価し術後補助化学療法 法の適応を判断する。1.2.5 Adjuvant chemotherapy in rectal cancer の項において、直腸癌に対する補助 化学療法として、Stage III の直腸癌に対しては、局 所及び全身再発のリスクを軽減することから、ハ イリスク Stage II とすべて Stage III の患者に対す る補助化学療法を考慮すべきとしているが、推奨 される薬物についての記載はない。 1.2.7 Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer の項において、カペシタビン単剤治療なら びにカペシタビンとオキサリプラチンの併用療法 は Stage III (Dukes C)結腸癌に対する 6 カ月間の術 後補助化学療法として推奨されている ⁸⁾ (NICE technology appraisal guidance 100)。	
	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	8) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-704	
	備考		
独国	ガイドライン	Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for	

	<p>名</p> <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</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>diagnosis, treatment and follow-up.⁽⁵⁾</p> <p>遠隔転移のない局所進行直腸癌に対しリスクグループに応じた治療選択肢が提示されている。</p> <p>Very- early リスクの場合, 手術療法の代替として化学放射線療法(CRT)が選択肢[III,C]として記載されている。</p> <p>Early リスクの場合, 再発リスクが高い(crm+,N2)症例には手術(直腸間膜全切除術)後に CRT あるいは化学療法(CT)を加えることが推奨され,</p> <p>Intermediate リスクの場合は, 術前放射線療法(5 × 5 Gy) [I,A]あるいは術前 CRT [II,A]が推奨されている。</p> <p>さらに, Advanced リスクの場合(治癒切除を施行できない場合を含む)は, 5-FU を用いた術前 CRT [II,A]が推奨されている。</p> <p>標準的な術前 CRT は, 45- 50.4 Gy の 1.8Gy/ 分割照射 , あるいは 50Gy の 2Gy/分割照射, とフルオロピリミジン系薬剤の同時併用であり, 局所再発率は RT 単独と比較して良好な成績が報告されている[I, A]。</p> <p>フルオロピリミジン系薬剤とは, 静注 5-FU+LV(放射線療法中に 6 – 10 回)以外でも, 5-FU 持続静注(静注 5-FU 療法よりも優れる [II,A]), カペシタビン⁹⁾であり, 臨床の事情と利便性から経口 5-FU 系薬剤は, 有効な治療法[I, A]であるとして推奨されている。</p> <p>術後補助化学療法は, 結腸癌の Stage III (並びにハイリスク Stage II) と同様, 結腸癌と比べて有用度が乏しいエビデンスであっても, 推奨 [II, B]される。</p> <p>カペシタビンの用法・用量についての記載は本ガイドラインに記載はないが, 引用文献 9)に記載されたカペシタビンの用法・用量を記載する。</p> <p>術前 CRT 施行時の用法・用量は, CRT (50.4Gy + カペシタビン 1,650 mg/m², 38 日間投与) + TME + カペシタビン (2,500 mg/m²/日, 14 日間投与, 7 日間休薬) 5 サイクル。</p> <p>術後 CRT 施行時の用法・用量は, カペシタビン</p>	
--	--	--	--

		(2,500 mg/m ² /日, 14日間投与, 7日間休薬) 2 サイクル + CRT (50.4Gy + カペシタビン 1,650 mg/m ² , 38日間投与) + カペシタビン (2,500 mg/m ² /日, 14日間投与, 7日間休薬) 3 サイクル	
	ガイドラインの根拠論文	9) 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: 579-88.	
	備考		
仏国	ガイドライン名	Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ⁽⁵⁾	
	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	独国に同じ	
加国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2015 ⁽³⁾	
	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	公的保険対応 直腸癌に対する補助化学療法, 化学放射線療法として償還される(ブリティッシュコロンビア州)	

		BC Cancer Agency Benefit Drug List (November 2014) - adjuvant combination chemotherapy for stage III rectal cancer with oxaliplatin (GIRAJCOX: Class II) - adjuvant capecitabine therapy for stage II and III rectal cancer previously treated with preoperative radiotherapy (GIRCAP: Class II) - combined modality adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma using capecitabine and radiation therapy(GIRCRT: Class II) - combined modality adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma using capecitabine, infusional fluorouracil and radiation therapy (GIRINFRT: Class II)	
豪州	ガイドライン名	該当なし	
	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	該当なし	

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 (検索日時 : 2014 年 11 月 21 日)

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

Filters : Humans

Results : 356

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

Filters : Human

Results: 80

3)“Capecitabine” [Supplementary Concept] AND“Rectal neoplasms” [MeSH]
AND “Chemotherapy, adjuvant”[MeSH]

Filters : Human

Filters : Clinical Trial

Results : 31

4)“Capecitabine” [Supplementary Concept] AND “Rectal neoplasms” [MeSH] AND
“Chemotherapy, adjuvant”[MeSH]

Filters : Human

Filters : Review

Results : 22

本邦において、大腸癌取扱い規約第8版(改訂2013年7月5日)⁹⁾により、直腸は以下の通り規定されている。

- ・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。

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、さらに検索式にcolorectal cancerを追加した。

5) "colorectal neoplasms" AND "capecitabine" AND "chemotherapy, adjuvant" Filters : Human

Filters: Clinical Trial; Humans

Results : 14

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(検索日時：2014年11月21日)

1) “Capecitabine” AND “Rectal Cancer” AND “Adjuvant Chemotherapy” AND “Randomized

Controlled Trial”

Results : 28

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

Results : 12

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(直腸腫瘍/TH or 直腸癌/AL)”AND“カペシタビン(Capecitabine/TH or カペシタ
ビン/AL)”

絞り込み条件：原著論文 AND 解説 AND 総説

Results : 98

上記の報告の中から、米国(NCCN)ならび欧州(ESMO)のガイドラインで引用されている
4 報を選択した。

具体的には、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し、
周術期化学放射線療法において、カペシタビンと 5-FU は同等であることが示された
O'Connell MJ ら⁽⁷⁾と Hofheinz RD ら⁽⁸⁾の第 III 相臨床試験を選択し、さらに本邦における直
腸 S 状部及び上部直腸の一部を海外では colon の一部として取り扱っていることから、結
腸癌を対象としたカペシタビンの海外第 III 相臨床試験の文献を 2 報⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾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 相臨床試験の報
告である。

<海外における臨床試験等>

1) O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative
multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant
Breast and Bowel Project trial R-04.⁽⁷⁾

直腸癌患者に対する集学的な術前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)

(NCCN ガイドラインの引用文献番号(166)の論文)

背景及び目的：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
ンは、同時併用であることが知られている。NSABP-R04 試験では、Stage II 又は Stage III の
直腸癌患者 1,608 例が登録され、術前放射線療法との同時併用レジメンとして、5-FU 持続
静注単独又はオキサリプラチン併用とカペシタビン単独又はオキサリプラチン併用が比
較された。

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 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にラ
ンダムに割り付けた。

【化学療法レジメン】

- ・ 5-FU(225 mg/m² 5 日間/週)の持続静注 ± 静注オキサリプラチン(L-OHP)(50 mg/m²/週 x 5 週間)
- ・ カペシタビン(825 mg/m² 1 日 2 回 5 日間/週) ± L-OHP(50 mg/m²/週 x 5 週間)

ランダム化前に外科医によって、患者が Stage に基づき括約筋温存手術(sphincter-sparing surgery: SSS)に適合するか否か評価された。評価項目は病理学的完全奏効率(pCR), 括約筋温存術(SSS), 外科的進行度の低下(surgical downstaging: SD) の比較であった。

結果(有効性): 2004 年 9 月から 2010 年 8 月までに 1,608 例の患者がランダムに割り付けられた。pCR, SSS 及び SD の低下について、レジメン間の差は認められなかった。

結果(安全性): オキサリプラチン併用群で Grade3/4 の下痢の頻度が高かった(P<0.001)。一方、5-FU を含むレジメンとカペシタビンを含むレジメンについては、レジメン間に差は認められなかった。

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を併用する治療法は、5-FU 持続静注療法の併用と同等の pCR, SSS 及び SD の低下が得られたことが報告された。

表: 5-FU とカペシタビンの比較

評価項目	5-FU (±L-OHP)			カペシタビン (±L-OHP)			p
	症例数	%	95% CI (%)	症例数	%	95% CI (%)	
pCR	138 / 777	17.8	15.1 - 20.6	161 / 779	20.7	17.9 - 23.7	0.14
SSS	463 / 780	59.4	55.8 - 62.8	462 / 779	59.3	55.8 - 62.8	0.98
SD	43 / 202	21.3	15.9 - 27.6	44 / 209	21.1	15.7 - 27.2	0.95
Grade3-5 下痢	75 / 639	11.7	9.3 - 14.5	75 / 641	11.7	9.3 - 14.4	1.0

表: オキサリプラチン(L-OHP)の有無の比較

評価項目	L-OHP 無 (5-FU 又はカペシタビン)			L-OHP 有 (5-FU 又はカペシタビン)			p
	症例数	%	95% CI (%)	症例数	%	95% CI (%)	
pCR	113 / 636	17.8	14.9 - 21.0	125 / 640	19.5	16.5 - 22.8	0.42
SSS	388 / 636	61.0	57.1 - 64.8	372 / 644	57.8	53.8 - 61.6	0.24
SD	39 / 166	23.5	17.2 - 30.7	30 / 168	17.9	12.4 - 24.5	0.20
Grade3-5 下痢	44 / 636	6.9	5.1 - 9.2	106 / 644	16.5	13.7 - 19.6	0.001

2) Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. ⁽⁸⁾

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

(NCCN ガイドラインの引用文献番号(165), ESMO ガイドラインの引用文献番号(25))

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)に対する標準治療であり、カペシタビン(Cape)と 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 Stage II 又は Stage III の LARC に対し Cape 群又は 5-FU 群，術後 CRT 群又は術前 CRT 群の 2×2 群の 4 群にランダム割付された。

レジメン：

Cape 群/術後 CRT 群：Cape (2,500 mg/m²/日，14 日間投与，7 日間休薬) 2 サイクル + CRT (50.4Gy + Cape 1,650 mg/m²，38 日間投与) + Cape (2,500 mg/m²/日，14 日間投与，7 日間休薬) 3 サイクル

Cape 群/術前 CRT 群：CRT (50.4Gy + Cape 1,650 mg/m²，38 日間投与) + Total mesorectal excision (TME) + Cape (2,500 mg/m²/日，14 日間投与，7 日間休薬) 5 サイクル

5-FU 群/術後 CRT 群：5-FU (500 mg/m²，1-5 日目投与，4 週毎) 2 サイクル + CRT (50.4Gy + 5-FU 225 mg/m²，5～6 週間連日投与) + 5-FU (500 mg/m²，1-5 日目投与，4 週毎) 2 サイクル

5-FU 群/術前 CRT 群：CRT (50.4Gy + 5-FU 1,000 mg/m²，1-5 日目及び 29-33 日目投与) + TME + 5-FU (500 mg/m²，1-5 日目投与，4 週毎) 4 サイクル

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), 安全性等であった。
結果

有効性：401例がランダム化され、392例が評価対象(Cape群：n=197, 5-FU群：n=195/術後CRT群：n=231, 術前CRT群：n=161)であった。観察期間中央値52カ月時点で、5年全生存率(OS)(Cape群76% vs 5-FU群67%, p=0.0004)は非劣性であり、優位性の検定では境界域の差(P=0.05)が認められた。3年無病生存率(DFS)はCape群75%, 5-FU群66%(p=0.07)であった。局所再発率は同等(Cape群6%, 5-FU群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(Cape群19% vs. 5-FU群28%; p=0.04)。

表：Kaplan-Meierによる生存率

	Cape群(n=197)	5-FU群(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)

安全性：両治療とも忍容性の高い治療であるが、Cape群では手足症候群、直腸炎、疲労が高頻度にみられ、一方、5-FU群では白血球減少が高頻度に発現していた。

表：血液学的及び肝毒性 NCI-CTC Grade(ver.2.0)

	Cape群 n=197			5-FU群 n=195			p値**
	合計* 例数	Grade 1/2	Grade 3/4	合計* 例数	Grade 1/2	Grade 3/4	
ヘモグロビン数 減少	62	58	0	52	49	2	0.29
白血球数 減少	50	47	3	68	50	16	0.04
血小板数 減少	23	23	0	32	29	1	0.18
クレアチニン値 上昇	5	5	0	2	2	0	0.26
ビリルビン値 上昇	8	6	1	2	1	1	0.06

表：消化管毒性 NCI-CTC Grade(ver.2.0)

	Cape群 n=197			5-FU群 n=195			p値**
	合計* 例数	Grade 1/2	合計* 例数	Grade 1/2	合計* 例数	Grade 1/2	
悪心	36	33	2	32	30	-	0.63
嘔吐	14	11	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	0	12	11	0	0.35
腹痛	23	19	1	14	11	0	0.13

直腸炎	31	26	1	10	9	1	<0.001
-----	----	----	---	----	---	---	--------

表：その他の毒性 NCI-CTC Grade(ver.2.0)

	Cape 群 n=197			5-FU 群 n=195			p 値**
	合計* 例数	Grade 1/2	合計* 例数	Grade 1/2	合計* 例数	Grade 1/2	
疲労	55	50	0	29	27	2	0.002
食欲不振	13	13	0	6	5	1	0.10
脱毛	4	4	0	11	11	0	0.06
手足症候群	62	56	4	3	3	0	<0.001
放射線皮膚炎	29	22	2	35	32	1	0.39

*少数例で CTC Grade 評価に間違いがあった。

**p 値の算出は χ^2 検定にて両群の合計イベント数の比較で行った。

3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.

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) (10)

(NCCN ガイドラインの引用文献番号(158), 英国 NICE technology appraisal guidance 100)

背景：静注フルオロウラシル/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、静注フルオロウラシル/ロイコボリンの代替となり得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の評価した。

方法：切除手術が施行された Stage III 結腸癌患者 1,987 例がカペシタビン群 (1,004 例) と静注フルオロウラシル/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。有効性に関する主要評価項目は無病生存期間(DFS)における非劣性を、また安全性に関する主要評価項目はフルオロピリミジンに起因する Grade3 もしくは Grade 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同等であることが示された。ITT 解析においてハザード比の上限比較(非劣性マージン 1.20)における有意水準は $p < 0.001$ であった。カペシタビン群は無再発生存期間(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、静注フルオロウラシル/ロイコボリン群に対して有意に有害事象は少ない($p < 0.001$)ことが示された。

表 有効性に関する評価項目（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 観察された 患者数	ハザード 比 (95%CI)	同等性 P 値	優越性 P 値
無病生存期間(DFS)					
カペシタビン群	1,004	348	0.87 (0.75 – 1.00)	<0.001*	0.05
静注フルオロウラシル/ロイコボリン群	983	380			
無再発生存期間(RFS)					
カペシタビン群	1,004	327	0.86 (0.74 – 0.99)	-	0.04
静注フルオロウラシル/ロイコボリン群	983	362			
全生存期間					
カペシタビン群	1004	200	0.84 (0.69 – 1.01)	<0.001*	0.07
静注フルオロウラシル/ロイコボリン群	983	227			

*ハザード比の上限はプロトコ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プロトコルで規定された非劣性マージン 1.25 と比較された。

表 主な治療関連有害事象

	全 Grade (%)		Grade3 もしくは Grade 4 (%)	
	カペシタビン群 (n=995)	静注フルオロウ ラシル/ロイコ ボリン群 (n=974)	カペシタビン群 (n=995)	静注フルオロウ ラシル/ロイコ ボリン群 (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	50*	20	20*	6

血症***				
-------	--	--	--	--

*P<0.001

**P=0.02

***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ウラシル/ロイコボリン群に代わりうる治療である。

4) Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. ⁽¹¹⁾

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)

NCCN ガイドラインの引用文献番号 [PRINCIPLES OF ADJUVANT THERAPY 2 of 2- REFERENCES(7)]

目的：本試験では， Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法としての XELOX 療法と静注 5-FU+葉酸(FA)療法の有効性を比較する。

方法：治癒切除が施行された Stage III 結腸癌患者を対象に， XELOX（オキサリプラチン 130mg/m² 1 日目， カペシタビン 1,000mg/m² 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である静注 5-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(DFS)とした。

結果：ITT 解析の対象として 1,886 例が登録され， 944 例が XELOX， 942 例が静注 5-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 カ月の観察期間において， XELOX 群の 295 例 (31.3%)， 静注 5-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%， 静注 5-FU+FA 群で 66.5%であった。静注 5-FU+FA 群と XELOX 群を比較した全生存期間 (OS) におけるハザード比は 0.87(95%信頼区間, 0.72-1.05; P=0.1486)であった。5 年 OS は XELOX 群, 静注 5-FU+FA 群でそれぞれ 77.6%, 74.2%であった。現在， 観察は継続中である。あらかじめ計画された多変量解析及びサブグループ解析はこれらの結果を強く支持するものであった。

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
静注 5-FU + FA	—	942	353			
RFS	55.0					
XELOX	—	944	278	0.78	0.67-0.92	0.0024
静注 5-FU + FA	—	942	340			
OS	57.0					
XELOX	—	944	197	0.87	0.72-1.05	0.1486
静注 5-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 Stage III 結腸癌患者における術後補助化学療法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，日本においてカペシタビンの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

1)コクランレビューでの検索では Rectal cancer 及び Colorectal cancer に対す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い(2014年11月21日現在)。

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。

Carlos Fernandez-Martos, Miquel Nogue, Paloma Cejas, et al.

The role of Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer Treatment⁽¹²⁾

<概要>

局所進行直腸癌(LAR)に対しては、5-FU 持続静注と放射線(RT)の同時併用療法の術前補助化学放射線療法に加え TME を施行することが標準とされている。術後に 5-FU ベースの化学放射線療法を施行する場合と比較して、局所再発率と毒性の発現率は有意に低く、治療コンプライアンスも高い。

カペシタビンは、組織内のチミジンホスホリラーゼにより 5-FU に変換されるようデザインされた経口のプロドラッグである。5-FU 持続静注をカペシタビンに置き換えることは、有効性と簡便性の点から有効な選択肢となる。

LAR に対するカペシタビンを含む集学的な術前治療の研究が過去 10 年にわたり行われてきた。Phase I ならびに Phase II 試験において、カペシタビン 825mg/m² 1 日 2 回の 7 日間経口投与と放射線の同時併用が有効性と忍容性を示すことが明らかになり、NSABP R-04 試験と MARGIT 試験によって、カペシタビンを用いた化学放射線療法と 5-FU を用いた化学放射線療法の有効性は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 つの手段は、全身作用を有する放射線に感受性を持つ有効な薬剤を追加することである。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、カペシタビンを用いた化学放射線療法にオキサリプラチンを上乗せすることによって毒性は増強される一方で、短期成績は改善されないことが予備的な結果ながら示されている。カペシタビンとイリノテカンの併用については、Phase I 及び Phase II 試験において現在実施中の Phase III 試験につながる有望な結果が示された。

新たな治療戦略として、術前導入化学療法における化学放射線療法施行の是非について研究が行われ、カペシタビンがその中の治療選択肢となり得るかについても、臨床試験で検討が行われている。

結論として、カペシタビンは、有効性と安全性の両面から、直腸癌治療に対する術前化学放射線療法における 5-FU 持続静注と置き換えが可能である。

(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>

De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition.⁽¹³⁾

Chapter 90 直腸癌に対する Concurrent Chemotherapy の項に、「実臨床において、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、5-FU の持続静注からカペシタビンに置換可能である根拠として、ドイツのランダム化 Phase III 試験⁽⁸⁾及び放射線療法とカペシタビンを併用した NSABP-R04 試験⁽⁷⁾を引用している。

<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⁽⁶⁾

結腸・直腸癌，肛門癌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. 術後補助薬物療法

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 の大腸癌(結腸癌)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 5-FU+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。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おいては下部直腸癌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，直腸癌に対しても結腸癌に準じた術後補助薬物療法が行われることが多い。

NSABP C-06 試験や X-ACT 試験において，経口薬であるカペシタビンと UFT+LV 療法が 5-FU+LV 療法と同等の効果であることが示された。更に， stage III に対する術後補助薬物療法として， XELOX 療法と bolus 5-FU+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。

(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>

1)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 2014 年版⁽²⁾

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>

・カペシタビン

・CapeOX

コメント：③術後補助化学療法における，経口抗がん剤(UFT+LV，カペシタビン)と静注 5-FU+LV 療法の同等性が欧米のランダム化比較試験から報告されている。

6. 放射線療法 1) 補助放射線療法

コメント：①術前照射(CQ18)

(10)併用化学療法としての 5-FU とカペシタビンのランダム化比較試験で，両者の有効性と安全性は同等であることが示された。NCCN ガイドラインでは併用化学療法の標準として 5-FU 又はカペシタビンを採用している。ただし，直腸癌補助療法に関してカペシタビンの適応症，用法については国内の保険適応はない。用量については適応内であり，倫理審査委員会での承認下に適切な症例選択のもと試みることは可能と考える〔コメント④照射法 a. 外部照射法〔併用療法〕の項を参照〕

コメント：④照射法 a. 外部照射法〔併用療法〕

術前照射, 術後照射とも, 化学療法との同時併用が標準的であり, 併用化学療法は 5-FU 又はカペシタビン^{注2}が標準である。

注2) カペシタビン：825mg/m²/回 1日2回内服 週5日又は7日(放射線治療期間中)

(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

1)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 98 報のうち, 上記(1)以外で, 補助化学療法に関する文献(症例報告の除く原著論文)は 10 報であった。

さらに本邦においては, 直腸癌に対象を限定した臨床試験成績として 3 報, 臨床使用実態として 2 報を記載する。

【臨床試験成績】

Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial.⁽¹⁴⁾

UMIN ID: 000003507

<概要>

目的：高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補助化学療法の安全性と有効性を評価する。

方法：MRIにて定義された高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補助化学療法を実施し, total mesorectal excision(TME)又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に規定されている化学療法完遂後8週以内の手術を拒否し, 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%に認められた。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。高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により, 高頻度の吻合部不全及び化学療法期間中に1例の穿孔を認め, これらはいずれもベバシズマブに関連する毒性と考えられた。早期結果としての84%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。

結語：術前補助化学療法におけるベバシズマブの必要性は, 再考されるべきである。

Miki Y, Maeda K, Hosono M, et al. Neoadjuvant capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute Phase I study.⁽¹⁵⁾

UMIN ID: 000005289

<概要>

目的：局所進行下部直腸癌を対象とし、カペシタビンベースに Bevacizumab を併用した術前化学放射線療法(CRT)の忍容性と安全性を評価し、カペシタビンの日本人における推奨投与量を決定する。

方法：術前診断で壁深達度が T3/T4(cT3 / T4)の直腸癌を対象として、Bevacizumab 5 mg / kg を第 1, 15, 29 日に静脈内投与した。また、カペシタビンの投与及び骨盤放射線療法（総線量 50.4Gy, 1.8Gy/日の分割照射）は各週の 1-5 日目に実施した。カペシタビン 825mg/m²,bid を Level 1 とし、投与量の漸増として 900mg/m²,bid を Level2 とした。

結果：CRT から手術までの期間の中央値は 9.4 (6.1-10.3)週であり、各用量に 3 例が登録された。CRT 関連の急性毒性は、Grade 2 以上の有害事象は発現せず Grade 1 に制限されていた。すべての症例においてカペシタビン、Bevacizumab、放射線照射の減量、休薬、中断はなく、CRT は計画通り施行できた。すべての症例で R0 切除が施行された。6 例中 2 例(33.3%)に pCR が、5 例(83.3%)において Down staging が得られた。術後合併症は 3 例(50%)に認められた。うち 1 例は骨盤内膿瘍が認められたが切開ドレナージで回復し、他の 2 例も一般的な処置で回復した。

結語：本治療法は日本人の局所進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法として安全に施行できた。カペシタビンの推奨投与量は 900mg/m²,bid である。

横山省三(和歌山県立医科大学 第 2 外科), 瀧藤克也, 堀田司,ら

切除可能進行直腸癌に対する Capecitabine を用いた術前化学放射線療法(会議録)⁽¹⁶⁾

UMIN ID: 000003701

<概要>

目的：切除可能直腸癌に対して、5FU をベースとした術前化学放射線療法が局所制御を目的として行われている。欧米において癌組織内で放射線増感剤として作用するカペシタビンが用いられており、その有効性が報告されている。本邦では 5FU や S-1 を使用した術前化学放射線療法が行われているが、カペシタビンを用いた術前化学放射線療法は行われていないのが現状である。本研究は、Stage II 及び Stage III の占拠部位が Ra 及び Rb 切除可能局所進行直腸癌を対象に、術前化学放射線療法において欧米で標準用量とされるカペシタビン 825mg/m²,bid が日本人で適切であるかどうかを評価するための第 I / II 相臨床試験である。

方法：第 I 相臨床試験としてカペシタビンの投与量の漸増を 3 patients cohort で行い安全性を検証した。カペシタビンは、500mg/m², bid を 3 例、600mg/m², bid を 3 例及び 825 mg/m², bid を 3 例に放射線照射時に 5 日投薬 2 日休薬にて投与し、放射線照射は 1 日 1 回 1.8Gy を週 5 日 5 週間、総線量として 45Gy を照射した。

結果：術前化学放射線治療中の副作用は 9 例中 3 例(500mg/m² 2 例,600mg/m² 1 例)に認め、Grade 2 の白血球減少が 2 例、Grade 1 の白血球減少が 1 例、Grade 1 の好中球減少が 1 例に認められたほか、重篤な副作用は認められなかった。術後合併症は 9 例中 4 例(500 mg/m² 1 例, 600 mg/m² 2 例, 825 mg/m²,1 例)に認め、その内訳はイレウス 2 例、縫合不全 1 例、

骨盤内膿瘍 1 例, 回腸人工肛門周囲膿瘍 1 例であった。欧米での標準量であるカペシタビン 825 mg/m², bid の安全性が確認された。更に現在, 第 II 相試験をおこなっており, 22 例の局所進行直腸癌に対し, 術前化学放射線療法を施行した。その結果, Down staging 率 (16/22 例)72.7%, Chemoradiation 副作用率(8/22 例)36.4%, 術後合併症率(5/22 例) 22.7%, 組織学的効果(Grade 2/3)(11/22 例)50%, pCR 率(4/22 例)18.2% Biopsy : Group 1 化率(11/22 例) 50%であった。

結語 : 今後, 再発率, 再発形式等を検討する必要があるが, 局所進行下部直腸癌に対するカペシタビンを用いた術前化学放射線療法は安全で有効な治療法と考えられる。

【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」⁽¹⁷⁾

<概要>

2010 年 2 月から 2012 年 9 月に局所進行直腸腺癌の 42 例(Stage III: 34 例, Stage IV: 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, 34 例で 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, 37 例で 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 4 例, 正中創感染 3 例, 尿路感染 3 例に認められた。

②村田幸平(市立吹田市民病院 外科) 「XELOX を用いた下部進行直腸癌に対する術前化学放射線療法」⁽¹⁸⁾

<概要>

下部進行直腸癌に対する術前化学放射線療法(CRT)は, 本邦では普及していない。直腸切断術の適応となるような T3, N1-2 症例に対して XELOX を併用した術前 CRT を 5 例経験した報告である。方法として, 術前照射 45Gy/25 回と併用してカペシタビン 2,000mg/m² ×2 週投与 1 週休薬, その後 XELOX 療法を 2 コース実施。化学療法終了 1 カ月後に手術。結果:術前治療中の有害事象として, 会陰部の放射線性皮膚炎 Grade 2 が 3 例, 末梢神経障害 Grade 2 が 1 例, 皮疹 Grade 2 が 1 例。手術は腹腔鏡下直腸切断 4 例(うち 1 例は腹直筋皮弁による会陰再建), 開腹低位前方切除 1 例。病理学的効果判定は Grade 1a が 1 例, Grade 2 が 4 例。全例でダウンステージを達成された。結語 : 進行直腸癌に対する術前治療戦略の一つとして XELOX を併用した化学放射線治療は有用である可能性がある。

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 のデータベースにおいて, 「対象疾患名 : 直腸癌, 自由誤記載 : Capecitabine」で検索したところ 26 件が該当し, さらに「対象疾患名 : 直腸癌, 自由誤記載 : XELOX or CapeOX」で検索したとこ

る 27 件が該当した。そのうち重複を除く 14 件が直腸癌を対象を限定した補助化学療法に関する臨床試験であった。(検索日時：2014 年 12 月 9 日)。以下、14 件の臨床試験について下記に示す。

UMIN000015765

再発リスクの高い局所進行上部直腸癌に対する術前 Capecitabine + Oxaliplatin (XELOX)及び Bevacizumab 療法に関する第 II 相臨床試験

実施責任組織：公益財団法人 がん研究会有明病院

責任研究者：秋吉高志(公益財団法人 がん研究会有明病院 消化器外科)

UMIN000013000

局所進行直腸癌に対する周術期化学療法(術前 XELOX +ベバシズマブ療法 / 術後 XELOX 療法)の第 II 相臨床試験(RUDDER Trial)

実施責任組織：医療法人薫風会佐野病院

責任研究者：小高雅人(薫風会佐野病院 消化器がんセンター)

UMIN000011365

局所進行直腸癌に対する Capecitabine/Bevacizumab 併用術前化学放射線療法第 II 相試験
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)

UMIN000009974

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～

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)

UMIN000008634

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

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)

UMIN000008429

高度局所進行直腸癌に対する術後補助化学療法としての XELOX 療法 第 II 相臨床試験

実施責任組織：中部臨床腫瘍グループ

責任研究者：小寺泰弘(名古屋大学大学院 消化器外科)

UMIN000008316

高度局所進行直腸癌に対する術前術後 XELOX 療法第 II 相臨床試験

実施責任組織：名古屋腫瘍外科グループ

責任研究者：柳野正人(名古屋大学大学院 腫瘍外科)

UMIN000008203

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 PhaseII Study

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)

UMIN000007087

治癒切除可能な局所進行下部直腸癌に対する術前 XELOX 療法の有効性の検討

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)

UMIN000005289

局所進行下部直腸癌に対する capecitabine/bevacizumab 併用術前化学放射線療法第 1 相試験

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)

UMIN000004104

局所進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法 第 II 相試験

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)

UMIN000003701

切除可能進行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第 I/II 相臨床試験

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)

UMIN000003507

高度局所進行直腸癌に対する術前補助化学療法としての XELOX+ベバシズマブ療法第 II 相臨床試験

実施責任組織：名古屋腫瘍外科グループ

責任研究者：柳野正人(名古屋大学大学院 腫瘍外科)

UMIN000003219

局所進行下部直腸癌に対する術前 XELOX+ベバシズマブ療法に関する実施可能性の検討

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)

(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)に示したように、直腸癌に対する術前療法は O'Connell MJ⁽⁷⁾らや Hofheinz RD⁽⁸⁾らによる 2 つの比較第 III 相臨床試験、術後補助化学療法は Twelves C⁽¹⁰⁾らや Haller DG⁽¹¹⁾らによる直腸 S 状部癌を含む 2 つの比較第 III 相臨床試験により、カペシタビンの直腸癌における補助化学療法の有用性は確認されており、「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) O'Connell MJ⁽⁷⁾らや Hofheinz RD⁽⁸⁾らが術前療法の第 III 相臨床試験で用いたカペシタビンの用法・用量と Twelves C⁽¹⁰⁾らや Haller DG⁽¹¹⁾らが術後補助化学療法の第 III 相臨床試験

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 A 法の用量にて週 5 日又は 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。

なお、要望内容の用法・用量の項に記載されている放射線療法を併用する場合の一回用量の表については A 法の表を引用すべきものが、C 法の表が引用されていたため、以下のように修正が必要である。

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。

体表面積	1 回用量
1.31m ² 未満	900 mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200 mg
1.64m ² 以上	1,500 mg

<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、O'Connell MJ⁽⁷⁾らや Hofheinz RD⁽⁸⁾らによる第 III 相臨床試験により、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⁽¹⁰⁾らや Haller DG⁽¹¹⁾らによる直腸 S 状部癌を含む 2 つの比較第 III 相臨床試験により、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。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、本邦のガイドラインにおいても推奨されている⁽²⁾ことから、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

<その他>

6. 参考文献一覧

- (1) 国立がん研究センターがん研究対策情報センター “がんの統計’13” (ホームページに最新版を更新: <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/index.html>)
- (2) 大腸癌研究会編 大腸癌治療ガイドライン医師用 2014 年版: 金原出版, 東京.
- (3) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guideline in oncology.

- rectal cancer v.1. 2015
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(accessed 24 November 2014)
- (4) NICE clinical guideline 131; Colorectal cancer The diagnosis and management of colorectal cancer Issued: November 2011
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/chapter/guidance>(accessed 24 November 2014)
 - (5) Glimelius B, Turet E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Suppl 6:vi81-8.
 - (6) 日本臨床腫瘍学会編 (2012) 『新臨床腫瘍学－がん薬物療法専門医のために -改訂第3版』 p.397-9
 - (7) O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1927-34.
 - (8) Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579–88.
 - (9) 大腸癌研究会編(2013) 大腸癌取扱い規約 (第8版) 金原出版, 東京.
 - (10) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704
 - (11) Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1465-71.
 - (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* 2012; 72:1057-73
 - (13) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. 2011 p.1127-41
 - (14) Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 964-71.
 - (15) Miki Y, Maeda K, Hosono M, et al. Neoadjuvant capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute Phase I study. *J Radiat Res.* 2014; 55: 1171-7.
 - (16) 横山省三, 瀧藤克也, 堀田司ら(2013) 「切除可能進行直腸癌に対する Capecitabine を用いた術前化学放射線療法(会議録)」『和歌山医学』 64 巻 2 号 p.64-5
 - (17) 上原圭介, 吉岡裕一郎, 江畑智希ら(2013) 「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』 68 巻 3 号 p.280-4
 - (18) Murata K, Okamura S, Okubo H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine and

oxaliplatin for the treatment of locally advanced lower rectal cancer Gan To Kagaku Ryoho.
2013; 40: 2020-2.