

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
カペシタビン
直腸癌における補助化学療法

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名 : カペシタビン																			
	販売名 : ゼローダ錠 300																			
	会社名 : 中外製薬株式会社																			
要望者名	公益社団法人日本臨床腫瘍学会																			
要望内容	効能・効果	直腸癌における補助化学療法																		
	用法・用量	<p>直腸癌における補助化学療法には B 法を使用する。</p> <p>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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.33m² 未満</td> <td>1,500mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m² 以上 1.57m² 未満</td> <td>1,800mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m² 以上 1.81m² 未満</td> <td>2,100mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m² 以上</td> <td>2,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>放射線療法と併用する場合、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 日又は 7 日間連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.31m² 未満</td> <td>900mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m² 以上 1.64m² 未満</td> <td>1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m² 以上</td> <td>1,500mg</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	1 回用量	1.33m ² 未満	1,500mg	1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg	1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg	1.81m ² 以上	2,400mg	体表面積	1 回用量	1.31m ² 未満	900mg	1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg	1.64m ² 以上	1,500mg
	体表面積	1 回用量																		
1.33m ² 未満	1,500mg																			
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg																			
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg																			
1.81m ² 以上	2,400mg																			
体表面積	1 回用量																			
1.31m ² 未満	900mg																			
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg																			
1.64m ² 以上	1,500mg																			
効能・効果及び用法・用量以外	なし																			

	の要望内容 (剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、直腸癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、直腸癌における補助化学療法としてのカペシタビンは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効性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、医療上の有用性は「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効性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<p>結腸・直腸癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dukes' C の結腸癌に対する術後補助化学療法 • 転移性結腸・直腸癌の一次治療（単独投与） <p>乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効であった転移性乳癌（ドセタキセル水和物との併用投与） • パクリタキセルに耐性を示し、かつアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に耐性を示す又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が適応とならない（例：ドキソルビシン塩酸塩又はドキソルビシン塩酸塩換算の累積投与量が 400mg/m² となる）転移性乳癌（単独投与）
用法・用量	1 回 1,250mg/m ² を 1 日 2 回（以下、「 BID 」）、2 週間投与、1 週間休薬
承認年月（または米国における開発の有無）	直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2014 年 12 月 19 日現在）

備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>結腸・直腸癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • StageⅢ (Dukes' C) の結腸癌に対する術後補助化学療法 • 転移性結腸・直腸癌 <p>胃癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • 進行胃癌の一次治療 (白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与) <p>乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効であった局所進行又は転移性乳癌 (ドセタキセル水和物との併用投与) • タキサン系抗悪性腫瘍剤に耐性を示し、かつアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が適応とならない局所進行・転移性乳癌 (単独投与)
用法・用量	<p>結腸・直腸癌 (単独投与) 及び乳癌</p> <p>1 回 1,250mg/m² BID、2 週間投与、1 週間休薬</p> <p>結腸・直腸癌 (他の抗悪性腫瘍剤との併用投与) 及び胃癌</p> <p>1 回 800~1,000mg/m² BID、2 週間投与、1 週間休薬又は 1 回 625mg/m² BID、連日投与</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2014 年 12 月 19 日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または独国における開発の有無)	直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2014 年 12 月 19 日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または仏	直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されてい

<p>国における開発の有無)</p>	<p>ない〔開発を行っていない〕(2014年12月19日現在)</p>
<p>備考</p>	
<p>5) 加国</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>結腸・直腸癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Stage III (Dukes' C) の結腸癌に対する術後補助化学療法 (単独投与) ・ 転移性結腸・直腸癌の一次治療 (単独投与) ・ イリノテカン塩酸塩水和物 (以下、「CPT-11」) を含む化学療法が無効であった転移性結腸・直腸癌 (オキサリプラチン (以下、「L-OHP」) との併用投与) <p>乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ タキサン系抗悪性腫瘍剤を含む標準的治療が無効、又はタキサン系抗悪性腫瘍剤が禁忌である進行・転移性乳癌 (単独投与) ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効であった進行・転移性乳癌 (ドセタキセル水和物との併用投与)
<p>用法・用量</p>	<p>結腸・直腸癌 (単独投与) 及び乳癌 1回 1,250mg/m² BID、2週間投与、1週間休薬</p> <p>結腸・直腸癌 (L-OHP との併用投与) 1回 1,000mg/m² BID、2週間投与、1週間休薬</p>
<p>承認年月 (または加国における開発の有無)</p>	<p>直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕(2014年12月19日現在)</p>
<p>備考</p>	
<p>6) 豪州</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>結腸・直腸癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Dukes' C 又は再発リスクの高い Dukes' B の結腸癌に対する術後補助化学療法 (単独投与又は L-OHP との併用投与) ・ 進行又は転移性結腸・直腸癌 (単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与) <p>食道癌・胃癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 進行食道癌・胃癌の一次治療 (白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与) <p>乳癌</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ タキサン系抗悪性腫瘍剤、及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効であった局所進行・転移性乳癌（上記及びその他の標準的治療が適応とならない場合）（単独投与） ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が無効であった局所進行・転移性乳癌（ドセタキセル水和物との併用投与）
用法・用量	<p>結腸・直腸癌（単独投与）及び乳癌（単独投与及びドセタキセル水和物との併用投与） 1回 1,250mg/m² BID、2週間投与、1週間休薬</p> <p>結腸・直腸癌（L-OHP [+ベバシズマブ（遺伝子組換え）] との併用投与） 1回 1,000mg/m² BID、2週間投与、1週間休薬</p> <p>結腸癌の術後補助化学療法（L-OHP との併用投与）及び胃癌（シスプラチンとの併用投与） 1回 1,000mg/m² BID、2週間投与、1週間休薬</p> <p>食道癌・胃癌（エピルビシン塩酸塩及びL-OHP、又はエピルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与） 1回 625mg/m² BID、連日投与</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	直腸癌における補助化学療法の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2014年12月19日現在）
備考	

（2）欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer (v.3.2015) (以下、「NCCN ガイドライン」) ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>直腸癌の補助療法は、補助化学療法又は補助化学放射線療法（以下、「CRT」）で構成され、合計で約6カ月の周術期治療が推奨される。</p> <p>術後補助化学療法として、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カペシタビン ・ カペシタビンとL-OHPとの併用投与（以下、「CapeOx」） <p>補助CRTとして、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 放射線照射/カペシタビン <p>等が推奨されている（いずれも Category 2A）。</p>

	Category 2A : Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	術後補助化学療法 <ul style="list-style-type: none"> カペシタビン:3週間を1サイクルとし、カペシタビン 1,250mg/m² BID を第1～14日目に経口投与する。計6カ月の周術期治療を行う。 CapeOx : 3週間を1サイクルとし、L-OHP 130mg/m²を第1日目に2時間かけて静脈内投与、カペシタビン 1,000mg/m² BID を第1～14日目に経口投与する。計6カ月間の周術期治療を行う。 補助 CRT <ul style="list-style-type: none"> 放射線照射/カペシタビン : 5週間の放射線照射との併用にて、カペシタビン 825mg/m² BID を週5日間、経口投与する。
ガイドラインの根拠論文	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. ⁸⁾ Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero 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. ⁹⁾ 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. ¹⁰⁾ 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. ¹¹⁾ Hofheinz RD, Wenz F, 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. ¹²⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (以下、「ESMO ガイドライン」) ¹³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	直腸癌の再発のリスクは、腫瘍の深達度等により Very early、Early (good)、Intermediate (bad) 及び Advanced (ugly) に分類され、当該分類に応じて、以下の治療選択肢が提示されている ([] 内は [エビデンスレベル (I～V)、推奨度 (A～E)] を記載)。 <ul style="list-style-type: none"> Very early リスクの患者に対して、局所切除術を行い、病理診断にて脈管侵襲等が認められた場合には、術後補助 CRT も治療選択肢

	<p>となり得る [Ⅲ、C]。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early (good) リスクの患者に対して、全直腸間膜切除（以下、「TME」）を行い、病理診断にて環状切除断端陽性、N2 等が認められた場合には、術後補助 CRT [Ⅰ、A] 又は術後補助化学療法 [Ⅱ、B] を実施することが推奨される。 • Intermediate (bad) リスクの患者に対して、術前補助放射線療法 [Ⅰ、A] 又は術前補助 CRT [Ⅱ、A] を行った後に TME を行うことが推奨される。 • Advanced (ugly) リスクの患者に対して、術前補助 CRT [Ⅱ、A] を行った後に TME を行うことが推奨される。 <p>Level I : Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</p> <p>Level II : Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</p> <p>Level III : Prospective cohort studies</p> <p>Grade A : A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</p> <p>Grade B : Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</p> <p>Grade C : Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional</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>カペシタビンの用法・用量について、本ガイドラインに記載はないものの、公表文献¹²⁾が引用されている。</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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: 579-88.¹²⁾</p>
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>ESMO ガイドライン¹³⁾</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>英国と同じ</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>英国と同じ</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>英国と同じ</p>
<p>備考</p>	
<p>4) 仏国</p>	

ガイドライン名	ESMO ガイドライン ¹³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	NCCN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
備考	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

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. J Clin Oncol 2014; 32: 1927-34.¹¹⁾

Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv248.¹⁴⁾ (NSABP R-04 試験)

治癒切除可能な Stage II 又は III の直腸癌患者^{*1}を対象に、術前補助 CRT に用いる化学療法として、フルオロウラシル (以下、「5-FU」) 単独投与、5-FU 及び L-OHP の併用投与 (以下、「5-FU/L-OHP」)、カペシタビン (以下、「本薬」) 単独投与、CapeOx の 4 群^{*2}の有効性及び安全性を 2×2 デザインで比較する非盲検無作為化第 III 相試験が実施された。主要評価項目は局所再発までの期間とされ、5-FU レジメン群 (5-FU 単独投与群及び 5-FU/L-OHP 群) に対する本薬レジメン群 (本薬単独投与群及び CapeOx 群) の同等性が検討された。

*1 : 直腸診又は直腸鏡検査により、肛門縁から 12cm 以内に腫瘍下縁が位置していることが確認された患者、及び経直腸的超音波検査、CT 又は MRI により臨床的病期分類 (進行度) が Stage II (T3-4、N0) 又は III (T1-4、N1-2、径 1.0cm 以上のリンパ節転移を伴う) と診断された患者が対象とされた。

*2 : 2005 年 10 月に治験実施計画書が改訂され、L-OHP 併用レジメン群 (5-FU/L-OHP 群及び CapeOx 群) が追加された。

化学療法の用法・用量を表 1 に示した。放射線照射の線量は、1.8Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 25 回照射 (総照射線量 45Gy) とされた。さらに、臨床的進行度が T3 及び遠位側直腸病変以外の直腸癌患者に対しては 5.4Gy (1.8Gy を 1 日 1 回、3 日間照射)、臨床的進行度が T4 又は遠位側直腸癌患者に対しては 10.8Gy (3.6Gy を 1 日 1 回、3 日間照射) のブースト照射が追加された。

表 1 化学療法の用法・用量

レジメン	薬剤	用法・用量
5-FU 単独投与	5-FU	225mg/m ² /日、持続静脈内投与、週 5 日間*、計 25 回
5-FU/L-OHP	5-FU	225mg/m ² /日、持続静脈内投与、週 5 日間*、計 25 回
	L-OHP	50mg/m ² 、週 1 回、計 5 回
本薬単独投与	本薬	825mg/m ² BID、週 5 日間*、計 25 回
CapeOx	本薬	825mg/m ² BID、週 5 日間*、計 25 回
	L-OHP	50mg/m ² 、週 1 回、計 5 回

BID : 1 日 2 回、* : 2005 年 10 月に治験実施計画書が改訂され、重篤な下痢の発現頻度を低減する目的で、5-FU 及び本薬の投与日数が週 7 日間から 5 日間へ変更された。

2004 年 7 月から 2010 年 8 月までに無作為化割付けされた 1,608 例 (5-FU 単独投与群 : 477 例、5-FU/L-OHP 群 : 329 例、本薬単独投与群 : 472 例、CapeOx 群 : 330 例) のうち、不適格例を除いた 1,595 例 (5-FU 単独投与群 474 例、5-FU/L-OHP 群 : 327 例、本薬単独投与群 : 466 例、CapeOx 群 : 328 例) が intention-to-treat (以下、「ITT」) 集団、病理学的な評

価が可能であった 1,556 例（5-FU 単独投与群 457 例、5-FU/L-OHP 群 : 320 例、本薬単独投与群 : 459 例、CapeOx 群 : 320 例）が per protocol set（以下、「PPS」）集団とされ、主要評価項目の解析は ITT 集団、副次評価項目のうち病理学的完全奏効（以下、「pCR」）率の解析は PPS 集団を対象に実施された。さらに、2005 年 10 月の治験実施計画書の改訂後に組み入れられた 1,280 例（5-FU 単独投与群 : 317 例、5-FU/L-OHP 群 : 322 例、本薬単独投与群 : 319 例、CapeOx 群 : 322 例）が安全性の主な解析対象とされた。

有効性について、3 年局所再発率 (%) は、5-FU レジメン群 11.2%、本薬レジメン群 11.8%、ハザード比 1.0 であり、事前に設定されたハザード比の下限 0.89 を上回り、上限 1.12 を下回ったことから、本薬レジメン群の 5-FU レジメン群に対する同等性が示された (p=0.98 : 層別 log-rank 検定)。副次評価項目とされた pCR 率、肛門括約筋温存率、5 年無病生存率及び 5 年生存率の結果は、表 2 のとおりであった。また、L-OHP の併用投与の有無による 3 年局所再発率は、L-OHP 併用レジメン群 (5-FU/L-OHP 群及び CapeOx 群) 11.2%、L-OHP 非併用レジメン群 (5-FU 単独投与群及び本薬単独投与群) 12.1%、ハザード比 0.94 であり、統計学的な有意差は認められなかった (p=0.70 : 層別 log-rank 検定)。

表 2 副次評価項目の結果

	5-FU レジメン群		本薬レジメン群		p 値
	例数 (例)	結果 [95%CI] (%)	例数 (例)	結果 [95%CI] (%)	
pCR 率	138/777	17.8 [15.1, 20.6]	161/779	20.7 [17.9, 23.7]	0.14 *1
肛門括約筋温存率	463/780	59.4 [55.8, 62.8]	462/779	59.3 [55.8, 62.8]	0.98 *1
5 年無病生存率	—	66.4 [—, —]	—	67.7 [—, —]	0.70 *2
5 年生存率	—	79.9 [—, —]	—	80.8 [—, —]	0.61 *2

CI : 信頼区間、— : 文献に記載なし、*1 : Fisher の正確検定、*2 : 層別 log-rank 検定

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、5-FU 単独投与群 26.5%、5-FU/L-OHP 群 40.1%、本薬単独投与群 30.1%、CapeOx 群 41.9%（以下、同順）、死亡に至った有害事象は、0.3%、0.3%、1.3%及び 1.6%に認められた。いずれかの群で発現率が 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（6.9%、16.5%、6.9%及び 16.5%）、肛門痛（3.2%、4.0%、3.4%及び 3.1%）、放射線皮膚炎（2.5%、2.2%、2.5%及び 1.2%）、末梢性ニューロパチー（0.6%、5.6%、2.2%及び 6.5%）、疲労（1.3%、4.0%、2.2%及び 5.9%）、脱水（0.3%、2.8%、2.2%及び 4.0%）、悪心（0.3%、0.6%、1.3%及び 2.2%）及び腹痛（1.6%、2.8%、0.3%及び 1.9%）であった。5-FU 単独投与群と比較して本薬単独投与群で発現頻度が高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪心、疲労、肛門痛、脱水及び末梢性ニューロパチーであった。また、治験実施計画書の改訂前に本薬が週 7 日間投与された患者（146 例）では、本薬が週 5 日間

投与された患者（319例）と比較して、Grade 3以上の有害事象の発現率が高かった（下痢（週7日間投与群 17.1%、週5日間投与群 6.9%、以下、同順）、脱水（8.2%、2.2%）、放射線皮膚炎（7.5%、2.5%）、疲労（6.8%、2.2%）、肛門痛（5.5%、3.4%）、腹痛（3.4%、0.3%）、手足症候群（3.4%、0.3%）、嘔吐（3.4%、0%）及び悪心（2.7%、1.3%））。

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. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-88. (MARGIT 試験)¹²⁾

治癒切除可能な Stage II 又は III の直腸癌患者^{*1}を対象に、術前^{*2}又は術後補助 CRT 及び術後補助化学療法に用いる化学療法として、本薬と 5-FU の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相試験が海外 35 施設で実施された。主要評価項目は全生存期間（以下、「OS」）とされ、5-FU に対する本薬の非劣性が検討された。

*1: 硬性直腸鏡検査により、肛門縁から 16cm 以内に腫瘍下縁が位置していることが確認された患者、組織学的進行度が T3-4 又は N1 以上と診断された患者、及び超音波内視鏡検査により、臨床的進行度が T3-4 又は N1 以上と診断された患者が対象とされた。

*2: 治癒切除可能な直腸癌患者を対象に、5-FU を用いた術前補助 CRT と術後補助 CRT を比較した海外第 III 相試験成績（*N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40）に基づき、2005 年 3 月に治験実施計画書が改訂され、術前補助 CRT コホートが追加された。

化学療法の用法・用量は以下のとおりであった。

- 術後補助 CRT コホートの 5-FU 群：5-FU 500mg/m² を第 1～5 日目、第 29～33 日目、第 106～110 日目及び第 134～138 日目に急速静脈内投与、並びに放射線照射との併用にて、5-FU 225mg/m²/日を照射期間中に連日持続静脈内投与することとされた。
- 術後補助 CRT コホートの本薬群：本薬 1,250mg/m² BID を第 1～14 日目、第 22～35 日目、第 99～112 日目、第 120～133 日目及び第 141～154 日目に経口投与、並びに放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を照射期間中に連日経口投与することとされた。
- 術前補助 CRT コホートの 5-FU 群：放射線照射との併用にて、5-FU 1,000mg/m²/日を第 1～5 日目及び第 29～33 日目に持続静脈内投与することとされた。また、術後補助化学療法は、4 週間を 1 サイクルとして、5-FU 500mg/m² を第 1～5 日目に急速静脈内投与し、4 サイクル継続することとされた。
- 術前補助 CRT コホートの本薬群：放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を照射期間中、連日経口投与することとされた。また、術後補助化学療法は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1,250mg/m² BID を第 1～14 日目に経口投与し、5 サイクル継続することとされた。

放射線照射の線量は、1.8Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 28 回（総照射線量 50.4Gy）とされた。放射線照射は、術前補助 CRT コホートでは第 1～6 週目、術後補助 CRT コホートでは第 8～13 週目に実施することとされた。

2002年3月から2007年12月までに無作為化割付けされた401例のうち、不適格例9例を除いた392例(5-FU群195例、本薬群197例)がfull analyst setとされた。

有効性について、5年生存率[95%信頼区間(以下、「CI」)](%)は、5-FU群67[58, 74]、本薬群76[67, 82]であり、5-FU群に対する本薬群の非劣性が示された($p=0.0004$ 、非劣性マージンを12.5%と設定)。

安全性について、いずれかの群で2例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、下痢(5-FU群4/195例(2.1%)、本薬群17/197例(8.6%)、以下、同順)、手足症候群(0例、4/197例(2.0%))、放射線皮膚炎(1/195例(0.5%)、2/197例(1.0%))、白血球数減少(16/195例(8.2%)、3/197例(1.5%))、悪心(0例、2/197例(1.0%))、粘膜炎(2/195例(1.0%)、1/197例(0.5%))、ヘモグロビン減少(2/195例(1.0%)、0例)及び疲労(2/195例(1.0%)、0例)であった。

3) 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-Prodigie 2. J Clin Oncol 2010; 28: 1638-44. (ACCORD 12/0405-Prodigie 2 試験)¹⁵⁾

治癒切除可能な臨床的進行度がT2*、T3又はT4の直腸癌患者を対象に、術前補助CRTとして、本薬単独投与と放射線照射(総照射線量45Gy)の併用(以下、「本薬/45Gy」と、CapeOxと放射線照射(総照射線量50Gy)の併用(以下、「CapeOx/50Gy」)の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験が海外56施設で実施された。主要評価項目はpCR率とされ、本薬/45Gy群に対するCapeOx/50Gy群の優越性が検討された。

* : 遠位側前方に腫瘍が位置するT2Nxの患者が対象とされた。

化学療法の用法・用量は、いずれの群も放射線照射との併用にて、本薬800mg/m² BIDを週5日間、計25回経口投与すること、また、CapeOx/50Gy群では、L-OHP 50mg/m²を週1回、計5回静脈内投与することとされた。さらに、試験開始前に施設ごとに選択した術後補助化学療法の実施が許容された。放射線照射の線量は、本薬/45Gy群では、1.8Gyを1日1回、週5日間、計25回、CapeOx/50Gy群では、2.0Gyを1日1回、週5日間、計25回とされた。

2005年11月から2008年7月までに無作為化割付けされた598例のうち、不適格例14例を除いた584例(本薬/45Gy群:293例、CapOx/50Gy群:291例)がITT集団とされた。

有効性について、pCR率[95%CI](%)は、本薬/45Gy群13.9[10.1, 18.5]、CapeOx/50Gy群19.2[14.8, 24.2]であり、本薬/45Gy群に対するCapeOx/50Gy群の優越性は示されなかった($p=0.09$:カイ二乗検定)。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、本薬/45Gy群32/293例(10.9%)、CapeOx/50Gy群74/291例(25.4%)に認められた(以下、同順)。いずれかの群で2例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、血液毒性(11/293例(3.7%)、14/291例(4.8%))、

下痢 (9/293 例 (3.2%)、36/291 例 (12.6%))、疲労 (2/293 例 (0.8%)、13/291 例 (5.1%))、放射線皮膚炎 (1/293 例 (0.4%)、3/291 例 (1.4%)) 及び末梢神経障害 (0 例、2/291 例 (0.8%)) であった。

4) Park JH, Yoon SM, Yu CS, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 3703-12.¹⁶⁾

治癒切除可能な臨床的進行度が T3、T4 又は所属リンパ節転移陽性の直腸癌患者*を対象に、本薬を用いた術前補助 CRT と術後補助 CRT の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験が韓国で実施された。主要評価項目は 3 年無病生存率とされ、術後補助 CRT 群に対する術前補助 CRT 群の優越性が検討された。

* : 直腸内超音波検査及び CT により、臨床的進行度が診断された患者が対象とされた。

化学療法の用法・用量は、いずれの群も放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を照射期間中 (5 週間) 投与することとされた。術後補助化学療法は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1,250mg/m² BID を第 1~14 日目に経口投与し、4 サイクル継続することとされ、術前補助 CRT 群においては手術の 4 週間後から、術後補助 CRT 群においては術後補助 CRT が終了した 4 週間後から開始することとされた。また、術後補助化学療法として、本薬の代わりに 5-FU とホリナートカルシウム (以下、「LV」) の併用投与 (以下、「5FU/LV」) (4 週間を 1 サイクルとして、5-FU 375mg/m²/日及び LV 20mg/m²/日を第 1~5 日目に静脈内投与) を 4 サイクル継続するレジメンについても選択可能とされた。放射線照射の線量は、術前補助 CRT 群では、骨盤全体へ 2.0Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 23 回照射し、その後、4Gy (2Gy を 1 日 1 回、2 日間照射) のブースト照射を行うこととされた (総照射線量 50Gy)。術後補助 CRT 群では、2.0Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 25 回 (総照射線量 50Gy) とされた。

2004 年 3 月から 2006 年 4 月までに無作為化割付けされた 240 例のうち、不適格例 20 例を除いた 220 例 (術前補助 CRT 群 : 107 例、術後補助 CRT 群 : 113 例) が有効性の解析対象とされた。また、補助 CRT が行われた 194 例 (術前補助 CRT 群 : 107 例、術後補助 CRT 群 : 87 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、3 年無病生存率は、術前補助 CRT 群 77%、術後補助 CRT 群 74% であり、事前に設定された閾値 (術前補助 CRT 群は術後補助 CRT 群に対して 3 年無病生存率を 15% 上昇させる) を上回らず、術後補助 CRT 群に対する術前補助 CRT 群の優越性は示されなかった (p=0.866 : log-rank 検定)。

安全性について、Grade 3 以上の急性、周術期及び遅発性の有害事象はそれぞれ、術前補助 CRT 群では 15%、9% 及び 8%、術後補助 CRT 群では 16%、12% 及び 3% に認められた。また、いずれかの群で発現した Grade 3 以上の有害事象 (術前補助 CRT 群、術後補助 CRT 群、以下、同順) は、貧血 (6%、1%)、腸閉塞 (周術期) (5%、6%)、皮膚炎 (3%、6%)、

直腸炎 (3%、5%)、白血球数減少 (3%、5%)、手足症候群 (3%、2%)、縫合不全 (手術の施行日から 2 カ月以内) (2%、6%)、骨盤内膿瘍 (2%、0%)、縫合不全 (手術の施行日から 2 カ月以降) (2%、0%)、尿道狭窄 (2%、0%)、腸閉塞 (遅発性) (1%、2%)、創傷治癒遅延 (1%、1%)、血小板数減少 (1%、0%)、瘻孔 (周術期) (1%、0%)、瘻孔 (遅発性) (1%、0%) 及び直腸狭窄 (0%、1%) であった。

5) Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696-701. (PROCTOR-SCRIPT 試験)¹⁷⁾

術前補助放射線療法 (1 回 5Gy、計 5 回) 又は 5-FU を含むレジメンを用いた術前補助 CRT (1 回 1.8~2.0Gy、計 25 回) の後に、TME (R0 又は R1 切除) が行われた Stage II 又は III の直腸癌患者を対象に、経過観察と本薬を用いた術後補助化学療法の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相試験が海外 52 施設で実施された。主要評価項目は OS とされ、経過観察群に対する術後補助化学療法群の優越性が検討された。

術後補助化学療法のレジメンは、5-FU/LV レジメン (Mayo レジメン : 4~5 週間を 1 サイクルとして、第 1~5 日目に LV 20mg/m² 投与直後に 5-FU 425mg/m² を急速静脈内投与し、6 サイクル継続する、又は Nordic レジメン : 2 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 2 日目に 5-FU 500mg/m² を急速静脈内投与 30~40 分後に LV 60mg/m² を投与し、12 サイクル継続する) とされたが、治験実施計画書が改訂され、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1,250mg/m² BID を第 1~14 日目に経口投与し、8 サイクル継続するレジメンも選択可能とされた。

2000 年 3 月から 2013 年 1 月までに、470 例が登録され、適切に無作為化割付けされなかった 33 例を除く 437 例 (経過観察群 : 221 例、術後補助化学療法群 : 216 例) が解析対象とされた。本試験は組入れの進捗が不良であり、目標症例数を満たさず終了となった。

有効性について、5 年生存率は、経過観察群 79.2%、術後補助化学療法群 80.4%、ハザード比 [95%CI] 0.93 [0.62, 1.39] であり、術後補助化学療法群の経過観察群に対する優越性は示されなかった。

安全性については、記載されていない。

その他、治癒切除可能又は術前補助 CRT により治癒切除が見込める Stage II 又は III の直腸癌患者を対象に、術前補助 CRT 及び術後補助化学療法に用いる化学療法として、本薬と CapeOx の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相試験 (PETACC-6 試験、NCT00766155) が実施され、主要評価項目とされた無病生存期間について、本薬に対する CapeOx の優越性は示されなかった旨の報告 (会議録) がある^{18)、19)}。当該試験における本薬の用法・用量は、術前補助 CRT では 825mg/m² BID を週 5 日間、計 25 回投与、術後化学療法では、3 週間を 1 サイクルとし、1,000mg/m² BID を第 1 日目 (夕) ~15 日目 (朝) に経口投与し、6 サイクル継続することとされた。

<国内における報告>

国内において、直腸癌患者を対象に、補助化学療法としての本薬単独投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は、公表論文として報告されていない。なお、治癒切除可能な Stage II 又は III の直腸癌患者を対象に、国内で実施された本薬単独投与を用いた術前 CRT の第 I / II 相試験 (UMIN00003701) において、放射線照射 (1.8Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 25 回、総照射線量 45Gy) との併用にて、本薬 825mg/m² BID、週 5 日間、計 25 回投与の忍容性及び安全性が確認されたとの報告 (会議録) がある²⁰⁾。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Fernandez-Martos C, Nogue M, Cejas P, et al. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment. *Drugs* 2012; 72:1057-73.²¹⁾

局所進行直腸癌に対して、5-FU 持続静脈内投与と放射線照射の同時併用による術前補助 CRT を行った後に、手術を実施することが標準的治療とされている。5-FU を含む化学療法を用いた術後補助 CRT と比較して、本薬を用いた術前補助 CRT では、局所再発率及び有害事象の発現率は有意に低いこと等が示されている。

術前補助 CRT において、5-FU 持続静脈内投与を、5-FU のプロドラッグの経口剤である本薬に置き換えることは、有効性、安全性及び簡便性の観点から有用な選択肢と考えられる。

局所進行直腸癌に対する集学的な術前治療の研究は、過去 10 年にわたり実施されてきた。NSABP R-04 試験^{11)、14)} 及び MARGIT 試験¹²⁾ によって、本薬を用いた術前補助 CRT と 5-FU を用いた術前補助 CRT の有効性は、同等であることが示された。以上から、本薬は、直腸癌に対する術前補助 CRT において、5-FU 持続静脈内投与と置き換わる経口剤である。

(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, 10th edition. 2015 p.836-837 (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA)²²⁾

直腸癌に対する CRT の項に、以下のように記載されている。

臨床現場では、多くの腫瘍内科医は CRT に用いる化学療法として、本薬又は 5-FU 持続静脈内投与を使用している。現時点では、CRT に用いる化学療法として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を投与すべきであり、他の抗悪性腫瘍剤 (L-OHP、CPT-11、ベバシズマブ (遺伝子組換え)、セツキシマブ (遺伝子組換え)、パニツムマブ (遺伝子組換え)) を併用投与する根拠は得られていない。NSABP R-04 試験^{11)、14)} において、術前補助 CRT に用いる化学療法として、本薬の 5-FU 持続静脈内投与に対する非劣性が証明された。

<国内における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第4版 日本臨床腫瘍学会編 p.386-95 (南江堂、2015年)²³⁾

「大腸がん、肛門がん」の章に、欧米で実施された臨床試験の結果に基づいて、本薬を含む術後補助化学療法について以下のように記載されている。

術後補助化学療法の適応は、治癒切除が行われた Stage III の結腸・直腸癌であり、また、再発リスクの高い Stage II の結腸・直腸癌に対しても、適切なインフォームド・コンセントのもと、適応を考慮する。推奨されるレジメンは、5-FU、レボホリナートカルシウム及び L-OHP の併用投与 (FOLFOX)、並びに CapeOx が標準的治療であるが、国内では、Stage III の手術成績が欧米からの報告より良好な傾向であること、L-OHP 併用により持続的な末梢性感覚ニューロパチーが生じることなどを考慮し、本薬単独投与、5-FU/LV、テガフル・ウラシル (以下、「UFT」) と LV の併用投与 (UFT/LV) 等も治療選択肢となる。

欧米では、下部直腸癌に対して、術前補助 CRT を行い、その後、手術療法を行うことが標準的であるため、術後補助化学療法の臨床試験では下部直腸癌が対象から除外されている。国内では、術前補助 CRT は一般的でないため、下部直腸癌に対しても結腸癌に準じた術後補助化学療法が行われることが多い。

(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) NCCN ガイドライン⁷⁾

直腸癌の補助化学療法は、補助 CRT と補助化学療法で構成され、治療期間は約 6 カ月間の治療が推奨される。

補助化学療法として、本薬単独投与、CapeOx 等が推奨され、うち、CRT に用いる化学療法として本薬等が推奨される。本薬の用法・用量として、術後補助化学療法では、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1,250mg/m² BID を 14 日間投与し、6 カ月間投与、CRT では、本薬 825mg/m² BID を週に 5 日間、5 週間投与する。

病理学的進行度が T3 又は N1 以上の直腸癌に対して、本薬又は CapeOx を用いた術後補助化学療法及び本薬を用いた術後補助 CRT が推奨される (Category 2A)。

臨床的進行度が T3、T4 又は N1-2 等の直腸癌に対して、①本薬を用いた術前補助 CRT 後に TME を行い、本薬若しくは CapeOx を用いた術後補助化学療法を行うこと、又は②本薬若しくは CapeOx を用いた術前補助化学療法及び本薬を用いた術前補助 CRT の後に TME を行うことが推奨される (Category 2A)。

Category 2A : Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2) ESMO ガイドライン¹³⁾

直腸癌の再発のリスクは、腫瘍の深達度等により Very early、Early (good)、Intermediate (bad) 及び Advanced (ugly) に分類され、当該分類に応じて、以下の治療選択肢が提示されている ([] 内は [エビデンスレベル (I~V)、推奨度 (A~E)] を記載)。

Very early リスクの患者に対して、局所切除術を行い、病理診断にて脈管侵襲等が認められ

た場合には、術後補助 CRT も治療選択肢となり得る [III、C]。Early (good) リスクの患者に対して、TME を行い、病理診断にて環状切除断端陽性、N2 等が認められた場合には、術後補助 CRT [I、A] 又は術後補助化学療法 [II、B] を実施することが推奨される。Intermediate (bad) リスクの患者に対して、術前補助放射線療法 [I、A] 又は術前補助 CRT [II、A] の後に TME を行うことが推奨される。Advanced (ugly) リスクの患者に対して、術前補助 CRT [II、A] の後に TME を行うことが推奨される。

標準的な術前補助 CRT は、45～50.4Gy (1 回 1.8Gy) 又は 50Gy (1 回 2Gy) とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の同時併用であり、局所再発率は放射線療法単独と比較して良好な成績が示されている [I、A]。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤には、5-FU/LV (照射期間中に 6～10 回)、5-FU 持続静脈内投与 [II、A] 又は本薬が使用され、有効性、安全性、利便性等から 5-FU の経口剤は有効な治療法である [I、A]。

直腸癌における術後補助化学療法は、結腸癌と比較してエビデンスは乏しいものの、Stage III の結腸癌 (及び再発リスクの高い Stage II) に対して推奨される [II、B]。

国内では、UFT を用いた術後補助化学療法が、無再発期間及び OS を改善したことから、標準的治療と考えられている。

Level I : Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity

Level II : Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

Level III : Prospective cohort studies

Grade A : A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

Grade B : Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

Grade C : Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional

<国内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 大腸癌研究会編 (金原出版株式会社、2014 年)
24)

術後補助化学療法は、治癒切除が行われた Stage III の結腸癌・直腸癌患者に対して推奨される。また、再発リスクの高い Stage II の結腸癌・直腸癌患者には、適切なインフォームド・コンセントのもとに、補助化学療法の適応を考慮する。推奨されるレジメンとして、本薬、CapeOx 等があり、治療期間は 6 カ月投与が推奨される (エビデンスレベル 1A)。

補助放射線療法は、術前照射は、臨床的進行度が T3 及び T4、又はリンパ節転移のある患者、術中照射は、外科剥離面への癌浸潤がある又は不明な患者、術後照射は、組織学的進行度が T3 及び T4、リンパ節転移のある患者、又は外科剥離面への癌浸潤がある若しくは不明な患者が対象となる。補助放射線療法の目的は直腸癌の局所制御率の向上であり、術前照射では、肛門括約筋温存率と切除率の向上が得られることが示唆されている。ただし、欧米と術式の異なる本邦においては、腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門側にある直腸癌に対する術前 CRT の有効性は確立していない (エビデンスレベル 1B)。放射線照射の線量と分割法について、1.8～2.0Gy、1 日 1 回、週 5 回の分割照射法が一般的であり、術前照射の場合 40～50.4Gy/20

～28回、術後照射の場合 50～50.4Gy/25～28回が一般的に行われている。化学療法との同時併用が標準的であり、放射線療法期間中に用いる化学療法として、本薬（825mg/m² BID、週5日または7日）又は5-FU持続静脈内投与（225mg/m²/日、週5日または7日）が標準的治療である。

推奨度1：（強い推奨）“実施する”又は“実施しない”ことを推奨する。

エビデンスレベルA：（高）効果の推定値に強く確信がある。

エビデンスレベルB：（中）効果の推定値に中程度の確信がある。真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載したとおり、国内において、直腸癌における補助化学療法としての本薬の臨床試験成績の報告はない。

臨床使用実態については、1) 単施設での使用実績、2) 大腸癌研究会におけるアンケート調査及び3) 直腸癌における本薬を用いた術前補助 CRT に関する学会抄録等を以下に示す。

1) 国立がん研究センター東病院における使用実績（未公表内容）

直腸癌患者 14 例を対象に、本薬を用いた術前又は術後補助 CRT の安全性が検討された。4 例に術前補助 CRT、10 例に術後補助 CRT が実施された。本薬の用法・用量は 825mg/m² BID を連日投与、放射線照射の線量は、1.8Gy を 1 日 1 回、週 5 日間、計 25～28 回（総照射線量 45～50.4Gy）であった。9/14 例（64%）が CRT を中断せずに完遂し、10/14 例（71%）が化学療法を完遂した。発現率が 20%以上の有害事象は、肛門痛 12/14 例（86%、いずれも Grade 1）、放射線皮膚炎 12/14 例（86%、Grade 1：8 例、Grade 2：4 例）、非感染性膀胱炎 7/14 例（50%、Grade 1：6 例、Grade 2：1 例）、下痢 6/14 例（43%、いずれも Grade 1）、手足症候群 5/14 例（36%、Grade 1：2 例、Grade 2：3 例）、直腸炎 4/14 例（29%、Grade 1：2 例、Grade 2：2 例）、悪心 3/14 例（21%、いずれも Grade 1）、疲労 3/14 例（21%、いずれも Grade 1）及び食欲不振 3/14 例（21%、いずれも Grade 1）であった。Grade 3 以上の有害事象として、貧血 1/14 例（7%）、腸閉塞 1/14 例（7%）、膀胱穿孔 1/14 例（7%）が認められたものの、いずれの有害事象も治療との因果関係は否定された。

2) 第 80 回大腸癌研究会「遠隔転移のない切除可能な進行下部直腸癌の治療」に関するアンケート調査報告

第 80 回大腸癌研究会（2014 年 1 月 24 日）において、会員施設を対象とした「遠隔転移のない切除可能な進行下部直腸癌の治療」に関するアンケート調査結果（回答施設 169 施設）

が報告された。遠隔転移のない局所進行直腸癌に対して、162/169 施設 (96%) (うち、術前補助療法 103/169 施設 (61%)、術後補助療法 160/169 施設 (95%)、重複あり) で補助療法が実施されていた。治療内容の内訳は、術前補助 CRT が 73/169 施設 (43%)、術前補助化学療法が 52/169 施設 (31%)、術前補助放射線療法が 6/169 施設 (4%)、術後補助化学療法が 159/169 施設 (94%)、術後補助放射線療法及び術後補助 CRT が各 1 施設 (各 0.6%) であった (重複あり)。術前補助 CRT を実施する施設のうち、術前補助 CRT に用いる化学療法として、本薬単独投与を用いると回答した施設は、総照射線量 45Gy の場合 2/22 施設 (7%)、総照射線量 50Gy の場合 3/10 施設 (30%)、総照射線量不明の場合 3/31 施設 (11%) であった (重複あり)。術後補助化学療法を実施する施設のうち、本薬単独投与又は CapeOx を用いると回答した施設は 97/159 施設 (61%) であった。

3) 直腸癌における術前補助 CRT に関する学会抄録等

術前補助 CRT における本薬の使用実態を調査するため、国内で発行される医歯薬関連のデータベース JDreamIII (JAPICDOC、JMEDPlus) を用いて検索を行った (検索日時 : 2015 年 3 月 30 日)。検索条件として、過去 5 年間 (2011~2015 年) における「直腸」、「術前」、「放射線」及び「カペシタビン」を設定して検索を行い、90 報の書誌又は学会抄録が確認された。90 報のうち、術前補助 CRT 以外の使用報告、海外症例及び 1 例報告を除いた 43 報を確認した。43 報のうち、15 報では本薬の用量として 825mg/m² BID (うち、3 報は週 5 日間投与、1 報は 2 週間投与し 1 週間休薬、11 報は投与期間不明)、16 報ではその他の用量 (666~1,000mg/m² BID、うち、6 報は週 5 日間投与、5 報は 2 週間投与し 1 週間休薬、5 報は投与期間不明) が用いられ、12 報では用法・用量ともに不明であった。本薬 825mg/m² BID 投与及びその他の用法・用量を用いた術前補助 CRT において、認められた有害事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象又は放射線療法で認められる有害事象であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外臨床試験成績において、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有効性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

- 1) 治癒切除可能な Stage II 又は III の直腸癌患者を対象に、術前補助 CRT としての 5-FU レジメン群 (5-FU 単独投与群及び 5-FU/L-OHP 群) と本薬レジメン群 (本薬単独投与群及び CapeOx 群) を比較することを目的とした非盲検無作為化第 III 相試験 (NSABP R-04 試験)¹¹⁾、¹⁴⁾ が実施された。主要評価項目とされた 3 年局所再発率 (%) は、5-FU レジメン群 11.2%、本薬レジメン群 11.8% であり、5-FU レジメン群に対する本薬レジメン群の同等性が示された。
- 2) 治癒切除可能な Stage II 又は III の直腸癌患者を対象に、術前又は術後補助 CRT 及び術後補助化学療法としての 5-FU と本薬を比較することを目的とした非盲検無作為化第 III 相試験 (MARGIT 試験)¹²⁾ が実施された。主要評価項目とされた 5 年生存率 [95% CI] (%) は、

5-FU群67 [58, 74]、本薬群76 [67, 82] であり、本薬群の5-FU群に対する非劣性が示された。

- 3) 治癒切除可能な臨床的進行度がT2、T3又はT4の直腸癌患者を対象に、術前補助CRTとして本薬単独投与とCapeOxを比較すること等を目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験（ACCORD 12/0405-Prodige 2試験）¹⁵⁾が実施された。主要評価項目とされたpCR率[95%CI] (%)は、本薬群13.9 [10.1, 18.5]、CapeOx群19.2 [14.8, 24.2] であり、本薬群に対するCapeOx群の優越性は示されなかった。
- 4) 治癒切除可能な臨床的進行度がT3、T4又は所属リンパ節転移陽性の直腸癌患者を対象に、本薬を用いた術前補助CRTと術後補助CRTを比較することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験¹⁶⁾が実施された。主要評価項目とされた3年無病生存率は、術前補助CRT群77%、術後補助CRT群74%であり、術後補助CRT群に対する術前補助CRT群の優越性は示されなかった。
- 5) 術前補助放射線療法又は5-FUを含むレジメンを用いた術前補助CRTの後に、TMEが行われたStageⅡ又はⅢの直腸癌患者を対象に、経過観察と本薬を用いた術後補助化学療法を比較することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験（PROCTOR-SCRIPT試験）¹⁷⁾が実施された。主要評価項目とされた5年生存率は、経過観察群79.2%、本薬群80.4%であり、経過観察群に対する本薬群の優越性は示されなかった。

NSABP R-04 試験¹¹⁾、¹⁴⁾ 及び MARGIT 試験¹²⁾ の結果から、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有効性は5-FUと同程度であることが示された。また、NSABP R-04 試験¹¹⁾、¹⁴⁾ 及び ACCORD 12/0405-Prodige 2 試験¹⁵⁾ の結果から、直腸癌における術前補助 CRT に用いる化学療法として、本薬単独投与と CapeOx の有効性は同程度であり、本薬への L-OHP の上乗せによる有効性は示されなかった。当該臨床試験成績等に基づき、国際的な診療ガイドライン及び教科書において、本薬は、直腸癌における補助化学療法の標準的なレジメンとして位置づけられている。

術前補助 CRT と術後補助 CRT の位置づけについては、治癒切除可能な直腸癌患者を対象に、5-FU 又は上記の本薬を用いた術前補助 CRT と術後補助 CRT を比較した海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2004; 351: 1731-40、Cancer 2011; 117: 3703-12¹⁶⁾）等において、OS に差異は認められないこと、及び術前補助 CRT により局所再発率の減少や肛門括約筋温存率の向上が示唆されることが報告されており、ESMO ガイドライン¹³⁾ では主に術前補助 CRT が推奨されている。なお、NCCN ガイドライン⁷⁾ 及び ESMO ガイドライン¹³⁾ では、術後の病理診断にて再発リスクが高いと判明した患者に対しては、術後補助 CRT が推奨されている。

術前補助化学療法については、治癒切除可能な直腸癌患者を対象に、CapeOx を用いて、術前補助 CRT の後に TME を行い、術後補助化学療法を行う群と術前補助化学療法及び術前補助 CRT 後に TME を行う群を比較した海外第Ⅱ相試験成績（J Clin Oncol 2010; 28: 859-65）等に基づき、NCCN ガイドライン⁷⁾ では、臨床的進行度が T3、T4 又は N1-2 等の直腸癌患者に対して、本薬又は CapeOx を用いた術前補助化学療法及び本薬を用いた術前補助 CRT の後に

TME を行うことが、治療選択肢の一つとして推奨されている。

なお、PROCTOR-SCRIPT 試験¹⁷⁾では、術前補助放射線療法又は 5-FU を含むレジメンを用いた術前補助 CRT (総照射線量 45Gy 以上) の後に TME が行われた患者に対して、本薬を用いた術後補助化学療法の有効性は示されなかった。また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を用いた術前補助 CRT の後に治癒切除が行われた病理学的進行度が T0-4、N0-2 の直腸癌患者を対象に、経過観察と CapeOx を用いた術後補助化学療法の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験 (Chronicle 試験、Ann Oncol 2014; 25: 1356-62) においても、CapeOx を用いた術後補助化学療法の有効性は示されなかった。しかしながら、PROCTOR-SCRIPT 試験¹⁷⁾及び Chronicle 試験 (Ann Oncol 2014; 25: 1356-62) はいずれも目標症例数を満たさず終了となったことから、評価には限界があると考えられる。

国内においては、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有効性を検討した臨床試験成績は報告されていない。しかしながら、下記の内容、並びに国内の診療ガイドライン²⁴⁾及び教科書²³⁾の記載内容を踏まえると、日本人の直腸癌患者に対しても、補助化学療法としての本薬の有効性は期待できると考えられる。

- 既承認の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本薬 1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量の有効性について、日本人患者と外国人患者との間に明らかな差異は認められておらず、一定の有効性が認められていること²⁵⁾。
- 下記の点を踏まえると、直腸癌における補助化学療法に関する治療環境について、本薬の有効性に影響を及ぼす明確な国内外差は認められていないと考えられること。
 - 臨床病期分類について：海外では AJCC/UICC TNM 分類及び Dukes 分類、国内では大腸癌取扱い規約、AJCC/UICC TNM 分類及び Dukes 分類が用いられており、概ね共通していること。
 - 標準的な術式について：海外臨床試験で対象とされた Stage II 又はⅢの直腸癌患者は、国内外のいずれにおいても根治的切除術の対象となる。標準的な術式として、海外では TME、国内では TME±側方リンパ節郭清が推奨されており、国内外で差異があるものの、側方リンパ節郭清の有用性については明確になっていないこと。
 - 補助化学療法の対象患者について：NCCN ガイドライン⁷⁾及び国内の大腸癌治療ガイドライン 2014 年版²⁴⁾のいずれにおいても、StageⅢ及び再発リスクの高い Stage II の直腸癌患者を補助化学療法の対象とすることが推奨されていること。
 - 補助化学療法のレジメンについて：国内外の診療ガイドラインにおいて、5-FU/LV、本薬単独投与、CapeOx 等が推奨されていること。

以上より、検討会議は、以下のように考える。

海外臨床試験成績、国内外の診療ガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、直腸癌患者に対して、補助化学療法としての本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験成績において、直腸癌における補助化学療法としての本薬の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) NSABP R-04試験^{11), 14)}において、Grade 3以上の有害事象は、5-FU単独投与群26.5%、5-FU/L-OHP群40.1%、本薬単独投与群30.1%、CapeOx群41.9%（以下、同順）、死亡に至った有害事象は、0.3%、0.3%、1.3%及び1.6%に認められた。いずれかの群で発現率が2%以上であったGrade 3以上の有害事象は、下痢（6.9%、16.5%、6.9%及び16.5%）、肛門痛（3.2%、4.0%、3.4%及び3.1%）、放射線皮膚炎（2.5%、2.2%、2.5%及び1.2%）、末梢性ニューロパチー（0.6%、5.6%、2.2%及び6.5%）、疲労（1.3%、4.0%、2.2%及び5.9%）、脱水（0.3%、2.8%、2.2%及び4.0%）、悪心（0.3%、0.6%、1.3%及び2.2%）及び腹痛（1.6%、2.8%、0.3%及び1.9%）であった。5-FU単独投与群と比較して本薬単独投与群で発現頻度が高かったGrade 3以上の有害事象は、悪心、疲労、肛門痛、脱水及び末梢性ニューロパチーであった。また、治験実施計画書の改訂前に本薬が週7日間投与された患者（146例）では、本薬が週5日間投与された患者（319例）と比較して、Grade 3以上の有害事象の発現率が高かった（下痢（週7日間投与群17.1%、週5日間投与群6.9%、以下、同順）、脱水（8.2%、2.2%）、放射線皮膚炎（7.5%、2.5%）、疲労（6.8%、2.2%）、肛門痛（5.5%、3.4%）、腹痛（3.4%、0.3%）、手足症候群（3.4%、0.3%）、嘔吐（3.4%、0%）及び悪心（2.7%、1.3%））。
- 2) MARGIT試験¹²⁾において、いずれかの群で2例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、下痢（5-FU群4/195例（2.1%）、本薬群17/197例（8.6%）、以下、同順）、手足症候群（0例、4/197例（2.0%））、放射線皮膚炎（1/195例（0.5%）、2/197例（1.0%））、白血球数減少（16/195例（8.2%）、3/197例（1.5%））、悪心（0例、2/197例（1.0%））、粘膜炎（2/195例（1.0%）、1/197例（0.5%））、ヘモグロビン減少（2/195例（1.0%）、0例）及び疲労（2/195例（1.0%）、0例）であった。
- 3) ACCORD 12/0405-Prodige 2試験¹⁵⁾において、Grade 3以上の有害事象は、本薬/45Gy群32/293例（10.9%）、CapeOx/50Gy群74/291例（25.4%）に認められた（以下、同順）。いずれかの群で2例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、血液毒性（11/293例（3.7%）、14/291例（4.8%））、下痢（9/293例（3.2%）、36/291例（12.6%））、疲労（2/293例（0.8%）、13/291例（5.1%））、放射線皮膚炎（1/293例（0.4%）、3/291例（1.4%））及び末梢神経障害（0例、2/291例（0.8%））であった。
- 4) 海外第Ⅲ相試験¹⁶⁾において、Grade 3以上の急性、周術期及び遅発性の有害事象はそれぞれ、術前補助CRT群では15%、9%及び8%、術後補助CRT群では16%、12%及び3%に認められた。また、いずれかの群で発現したGrade 3以上の有害事象（術前補助CRT群、術後補助CRT群、以下、同順）は、貧血（6%、1%）、腸閉塞（周術期）（5%、6%）、皮膚炎（3%、6%）、直腸炎（3%、5%）、白血球数減少（3%、5%）、手足症候群（3%、2%）、縫合不全（手術の施行日から2カ月以内）（2%、6%）、骨盤内膿瘍（2%、0%）、縫合不全（手術の施行日から2カ月以降）（2%、0%）、尿道狭窄（2%、0%）、腸閉塞（遅発性）（1%、2%）、

創傷治癒遅延 (1%、1%)、血小板数減少 (1%、0%)、瘻孔 (周術期) (1%、0%)、瘻孔 (遅発性) (1%、0%) 及び直腸狭窄 (0%、1%) であった。

以上より、海外臨床試験において認められた主な **Grade 3** 以上の有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象又は放射線療法若しくは手術に関連して認められる有害事象であり、直腸癌における補助化学療法としての本薬の安全性が確認されていると考えられる。

国内においては、直腸癌における補助化学療法としての本薬の安全性を検討した臨床試験成績は報告されていない。しかしながら、下記の内容を踏まえると、日本人の直腸癌患者に対して、補助化学療法として本薬の投与を行った場合においても、安全性について国内外で明らかな差異が認められる可能性は低いものと考えられる。

- 既承認の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本薬 1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量の安全性について、日本人患者と外国人患者との間に明らかな差異は認められていないこと²⁶⁾。
- 結腸癌における術後補助化学療法として、及び手術不能又は再発乳癌に対して本薬 1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量が既に承認されており^{25)、27)}、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていると考えられること。
- 国内において、直腸癌における補助化学療法として、1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量、及び放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を週 5 日間又は 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量の使用実態が認められており、一定の安全性が確認されていること。

以上より、検討会議は、以下のように考える。

直腸癌における補助化学療法としての本薬の安全性について、本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果及び用法・用量において注意を要する有害事象と同様であると考え。したがって、以上の海外臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の直腸癌患者における補助化学療法として、本薬 1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量、及び放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を週 5 日間又は 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量は忍容可能と考える。

ただし、放射線照射との併用時の用法・用量について、①NSABP R-04 試験^{11)、14)}において、本薬 825mg/m² BID、週 5 日間投与と比較して、週 7 日間投与は **Grade 3** 以上の下痢の発現率が高かったこと、及び②国際的な診療ガイドラインにおいて週 5 日間投与が推奨されていることを踏まえると、放射線照射との併用する場合の本薬の投与日数は週 5 日間が医学薬学上公知であると考え。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、直腸癌の補助化学療法における本薬は一定の有用性が期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

直腸癌における補助化学療法としての本薬の海外第Ⅲ相試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象又は放射線療法若しくは手術に関連して認められる有害事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理され、必要に応じて休薬・減量等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の直腸癌患者に対して、本薬は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

上述の内容から、検討会議は、直腸癌における補助化学療法として、本薬 1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬する用法・用量、及び放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を週 5 日間投与する用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると判断した。なお、①NCCN ガイドライン⁷⁾の直腸癌における術前補助化学療法についての推奨は、CapeOx を用いた海外第Ⅱ相試験成績（J Clin Oncol 2010; 28: 859-65）に基づくこと、②術前補助 CRT と術後補助 CRT を比較した海外第Ⅲ相試験成績¹⁶⁾、及び③PROCTOR-SCRIPT 試験成績¹⁷⁾については、適切に情報提供する必要があると考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（取消線部削除）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【設定の妥当性について】

直腸癌における補助化学療法としての本薬の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。結腸癌における治療体系として術前補助化学療法は確立されていないため、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本薬を使用する際には、本報告書等の関連文献を熟読する旨を注意喚起する必要があるものの、がん化学療法に精通した医師によって使用されることを前提として、本薬の既承認の効能・効果である「結腸癌における術後補助化学療法」及び「治癒切除不能な進

行・再発の結腸・直腸癌」に「直腸癌の補助化学療法」を加え、本薬の効能・効果を「結腸・直腸癌」と設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(取消線部削除、下線部追記) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法 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 C 法 を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 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。

体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg
1.81m ² 以上	2,400mg

D 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、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
<u>1.31m² 未満</u>	<u>900mg</u>
<u>1.31m² 以上 1.64m² 未満</u>	<u>1,200mg</u>
<u>1.64m² 以上</u>	<u>1,500mg</u>

【設定の妥当性について】

本薬の既承認用法・用量として、A 法 (825mg/m² BID を 3 週間投与し 1 週間休薬)、B 法 (1,250mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬) 及び C 法 (1,000mg/m² BID を 2 週間投与し 1 週間休薬) が設定されている。

直腸癌における補助化学療法としての B 法、及び放射線照射との併用にて、本薬 825mg/m² BID を 週 5 日間投与する D 法の有用性は、医学薬学上公知であると考えること (「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照) から、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、直腸癌患者における補助化学療法としての本薬の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer (v.3.2015)
- 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
 - 13) Glimelius B, Tiet 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.
 - 14) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv248.
 - 15) 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: 1638-44.
 - 16) Park JH, Yoon SM, Yu CS, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 3703-12.
 - 17) Breugnot AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696-701.
 - 18) Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: First results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; suppl: abstr 3531.
 - 19) Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014; suppl: abstr 3501.
 - 20) 横山省三、瀧藤克也、堀田司、他. 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* 2013; 64: 64-5.
 - 21) Fernandez-Martos C, Nogue M, Cejas P, et al. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment; *Drugs* 2012; 72:1057-73.
 - 22) DeVita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10th edition. (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA)
 - 23) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために 改訂第4版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015年)
 - 24) 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014年版 大腸癌研究会編 (金原出版株式会社、2014年)
 - 25) 平成 21 年 8 月 21 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300

- | |
|--|
| 26) 平成 19 年 11 月 13 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300 |
| 27) 平成 15 年 1 月 31 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300 |