

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本神経内分泌腫瘍研究会、日本膵臓学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; パンキャンジャパン) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (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
	国内関連学会	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 (選定理由) 神経内分泌腫瘍に有効な薬剤であり、欧米でも日常診療で使用されているため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1) テモゾロミドとの併用にて、カペシタビンとして 1 回 750mg/m ² (体表面積) を 1 日 2 回連日 14 日間、経口投与し、14 日間休薬する。この 28 日を 1クールとする。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 1740 人 <推定方法> 2010 年に行われたランダムサンプリングによる全国集計によって	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>膵神経内分泌腫瘍の有病割合は人口 10 万人あたり 2.69 人、消化管神経内分泌腫瘍の有病割合は人口 10 万人あたり 6.42 人と報告されており¹⁾、合計すると人口 10 万人あたり 9.11 人となる。膵・消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍の疾患頻度について、本邦からの詳細な報告は知る限りないため、米国のデータベース (SEER) に基づく報告から、アジア・太平洋地域の人種における臓器別の神経内分泌腫瘍の罹患率を参考にした。それによると、膵・消化管原発の神経内分泌腫瘍の罹患率は 10 万人あたり年間 2.19 人であり、その他の臓器 (肺、胸腺など) を原発とする神経内分泌腫瘍の罹患率は 10 万人あたり年間 1.00 人であった。この罹患率の比に基づいて概算すると、上記の膵・消化管神経内分泌腫瘍の有病割合 (10 万人あたり 9.11 人) のおよそ 1.5 倍が神経内分泌腫瘍全体の有病割合となることから、日本の神経内分泌腫瘍の有病割合は人口 10 万人あたり 13.7 人と推計される²⁾。総務省統計局より発表されている 2016 年 3 月の日本の人口 (概算値) は 1.2692 億人であるため日本における神経内分泌腫瘍の有病者数は 17400 人と概算される。そのうち、本治療法の対象となり得る患者は切除適応のない患者であり、本疾患患者のうち 2 割の患者が遠隔転移を有するという米国からの報告²⁾を参考にすると、遠隔転移を有する消化器神経内分泌腫瘍の患者は 3480 人ほどと推定される。さらに本治療法の対象となりうる全身状態の保たれた患者をおよそ 5 割程度と推定すると、対象患者は約 1740 人と推定される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○手術不能又は再発乳癌 ○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 **○胃癌 <p>用法・用量</p> <p>**手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結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。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。</p> <p>A 法</p> <p>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。</p> <p>(表 1)</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。

(表 2)

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。

(表 3)

表 1

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

表 2

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

表 3

体表面積	1 回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

<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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<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>神経内分泌腫瘍は一般的に進行が緩徐とされるが、生存期間中央値は浸潤・浸潤のない症例で 223 ヶ月、局所浸潤もしくはリンパ節転移のある症例で 111 ヶ月、遠隔転移を伴う症例で 33 か月と報告されており²⁾、特に遠隔転移を伴う場合は致死的である。</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、欧米において神経内分泌腫瘍に対する標準的療法のひとつと位置づけられており、上記ウに該当すると考えた。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>神経内分泌腫瘍の承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
英国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
独国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
仏国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
加国	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
豪州	販売名 (企業名)	神経内分泌腫瘍の承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
<p>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。)</p>	<p><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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors ver.2.2016)³⁾ ② The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2013)⁴⁾</td> </tr> </tbody> </table>	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	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors ver.2.2016) ³⁾ ② The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2013) ⁴⁾																																																			
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	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors ver.2.2016) ³⁾ ② The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2013) ⁴⁾																																																							

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <p>消化管、肺、胸線の神経内分泌腫瘍／膵神経内分泌腫瘍</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>テモゾロミド単剤もしくはテモゾロミドと他剤の併用。テモゾロミドとカペシタビン併用。テモゾロミドとベバシズマブ併用。テモゾロミドとエベロリムス併用。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>Ekeblad, S., et al., Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007. 13(10): p. 2986-91.</p> <p>Strosberg, J.R., et al., First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer, 2011. 117(2): p. 268-75.</p> <p>Fine, R.L., et al., Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. Cancer Chemother Pharmacol, 2013. 71(3): p. 663-70.</p> <p>Saif, M.W., et al., A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. JOP, 2013. 14(5): p. 498-501.</p>
		備考
英国	ガイドライン名	<p>① Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)⁹⁾</p> <p>② Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)¹⁰⁾</p> <p>③ ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site (2016)¹¹⁾</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>膵神経内分泌腫瘍</p>

		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)	テモゾロミド単剤もしくは併用療法
		ガイドライン の根拠論文	Strosberg, J.R., et al., First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. <i>Cancer</i> , 2011. 117(2): p. 268-75. Ekeblad, S., et al., Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. <i>Clin Cancer Res</i> , 2007. 13(10): p. 2986-91. Fine, R.L. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2013 71(3): p.663-670 Koumarianou, A. et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. 2016. <i>Neuroendocrinology</i> , 101(4): p.274-288.
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	英国と同様
		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	
	仏国	ガイドライ ン名	英国と同様
		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	
加国	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
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	

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)

① 公表文献は Pub Med にて検索した。

("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields]) AND ("carcinoma neuroendocrine"[MeSH Terms] OR "neuroendocrine tumor"[All Fields]) 2016年6月得られた論文を選択した。

② 学会発表は米国臨床腫瘍学会（ASCO）のホームページ (<http://meetinglibrary.asco.org/abstracts>) にて検索した。

("temozolomide" AND "neuroendocrine tumor")

いずれも用法用量が確認できる試験を選択した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Fine, R.L., Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 179), 2014

試験の種類：前向き第2相臨床試験

対象：神経内分泌腫瘍

方法：

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1回 750mg/m² を 1日 2回、1日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・用法用量：テモゾロミド 75mg/m² (体表面積) もしくは 100mg/m² を 1日 2回 (化学療法投与歴もしくは広範な放射線治療の既往がある場合には 75/m² を選択する)、10日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・例数：28例 (カルチノイド 12例、下垂体腺腫 3例、膵神経内分泌腫瘍 11例、甲状腺髄様癌 2例)

年齢：49-78歳、中央値 53歳

・有効性評価：全体の奏効割合が 43%。完全奏効が 11%、部分奏効が 32%。カルチノイドの奏効割合は 41%、膵神経内分泌腫瘍の奏効割合は 36%。無増悪生存期間の中央値が 22ヶ月

・安全性評価：もっとも頻度の高い Grade 3-4 の有害事象はリンパ球減少 (35%)、高血糖 (6%、関連性は乏しい)、血小板減少 (3%)、下痢 (3%) であった。入院を要する有害事象、日和見感染症、治療関連死は認めなかった。

総合評価：神経内分泌腫瘍に対してテモゾロミド、カペシタビン併用療法は著明な腫瘍縮小効果を示し、有害事象は最小限であった。

- 2) Spada, F. "Chemotherapy with capecitabine plus temozolomide (CAP-TEM) in patients with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): an Italian multicenter retrospective analysis." J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e15174).

試験の種類：ケースシリーズ

対象：神経内分泌腫瘍

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1回 750mg/m² を 1日 2回、1日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・併用薬：テモゾロミド 1日 150mg/m² もしくは 200mg/m² (内服回数

不明)を10日目~14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・例数：58例(肺原発12例、膵原発32例、消化管原発もしくは原発不明14例)

・年齢 中央値58歳

・有効性の評価：奏効割合52%、病勢制御割合74%。

・安全性の評価：最も頻度の高いGrade3-4の有害事象は血小板減少であった。

総合評価：様々な原発部位の神経内分泌腫瘍に対してテモゾロミド・カペシタビン療法は有効性と忍容性を認めた。

- 3) Peixoto, R.D., Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs." J Gastrointest Oncol 2014, 5(4): p.247-252.

試験の種類：ケースシリーズ

対象：神経内分泌腫瘍

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1日 1500mg/m² (内服回数不明)、1日目~14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・併用薬：テモゾロミド 1日 200mg/m² (内服回数不明) 10日目~14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

・例数：29例(膵原発14例、小腸原発6例、原発不明3例、肺原発3例、直腸原発2例、虫垂原発1例)

・年齢 26-76歳、中央値59歳

・有効性の評価：奏効割合は評価されていない。全体の無増悪生存期間の中央値は4.7ヶ月、全生存期間の中央値は20.2ヶ月。膵原発で1次化学療法として本療法を受けた症例の無増悪生存期間の中央値は15.7ヶ月であった。

・安全性の評価：有害事象のために治療中止となったのは3例のみであり、治療関連死は認めなかった。

総合評価：特に膵原発の神経内分泌腫瘍において良好な治療効果を認めた。

- 4) Saif, M.W. A retrospective study of capecitabine / temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. 2013. JOP 14(5): p.498-501.

試験の種類：ケースシリーズ

対象：膵原発神経内分泌腫瘍

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1回 1000mg/m²を 1日 2回、1日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・併用薬：テモゾロミド 1回 100mg/m²を 1日 2回 10日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・例数：7例

・年齢 46-70歳、中央値 56歳

・有効性の評価：奏効割合 43%、病勢制御割合 71%。無増悪生存期間の中央値は 12ヶ月、全生存期間の中央値は 24ヶ月。

・安全性の評価：Grade3の有害事象は血小板減少 1例、倦怠感 1例のみであった。最も高頻度に認めた Grade1-2の有害事象は好中球減少、倦怠感、手足症候群であった。Grade4の有害事象、入院を要する有害事象、日和見感染症、治療関連死は認めなかった。

総合評価：テモゾロミド+カペシタビン療法は他の報告と同様の有効性を示し、忍容性は良好であった。

5) Fine, R.L. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. Cancer Chemother Pharmacol 2013 71(3): p.663-670.

試験の種類：ケースシリーズ

対象：神経内分泌腫瘍

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1回 600mg/m²を 1日 2回、1日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・併用薬：テモゾロミド 1回 75mg/m²もしくは 1回 100mg/m²（化学療法の治療歴があれば 75mg/m²を選択する）を 1日 2回、10日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・例数：18例（膵原発 7例、カルチノイド 4例、ガストリノーマ 2例、グルカゴノーマ 1例、インスリノーマ 1例、MEN-1 2例）

・年齢 33-70歳、中央値 55歳

・有効性の評価：病理学的完全奏効 1例、奏効割合 61%、病勢制御割合 78%。無増悪生存期間の中央値は 14ヶ月、肝転移出現時を基準とした全生存期間の中央値は 83ヶ月。

・安全性の評価：Grade3の有害事象は血小板減少 2例のみであった。Grade2の手足症候群を 1例、Grade1/2のリンパ球数減少を 50%、Grade1/2の好中球数減少を 44%に認めた。Grade4の有害事象、有害事象による治療中止、日和見感染症、敗血症、入院を要する有害事象、治療関連死は認めなかった。

総合評価：テモゾロミド、カペシタビン療法は前治療後に増悪した神経内分泌腫瘍を有する患者に対して高い治療効果を示し、忍容性は良好であった。生存期間の延長効果が見込まれる。

6) Strosberg, J. R., First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 2011. 117(2): p. 268-275.

試験の種類：ケースシリーズ

対象：膵原発神経内分泌腫瘍（初回化学療法例）

・投与経路：経口投与

・用法用量：カペシタビン 1回 750mg/m²を 1日 2回、1日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・併用薬：テモゾロミド 1回 200mg/m²を 1日 1回、10日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この 28日を 1クールとする。

・例数：30例

・年齢：28-77歳、中央値 58歳

・有効性の評価：奏効割合 70%、病勢制御割合 97%。無増悪生存期間の中央値は 18ヶ月、2年生存割合の推定値は 92%。

・安全性の評価：初回から腎障害のため減量投与した症例が 1例あった治療後に減量を要したのは 4例で、その原因は Grade2 の手足症候群によるものが 1例、汎血球減少によるものが 1例、Grade4 の血小板減少によるものが 1例であった。Grade3/4 の有害事象は合計 4例に認め、貧血 1例、血小板減少 1例、倦怠感が 1例、AST 上昇が 1例であった。最も頻度の多い有害事象は倦怠感、悪心、骨髄抑制、手足症候群であった。感染症を認めたのは 3例で、帯状疱疹 2例、口唇ヘルペスを 1例に認めた。

総合評価：テモゾロミド、カペシタビン療法は膵神経内分泌腫瘍に対して高い治療効果を示した。奏効割合、生存期間、毒性においてストレプトゾシン療法より優れている。

<日本における臨床試験等*>

1) 臨床試験は行われていない。

※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) Chan, J.A., et al. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current and Future Therapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016, 25(2): 423-437.

テモゾロミドはストレプトゾシンと同様の治療効果を有し、かつ、忍容性はより高い可能性がある」と記載されている。また、膵神経内分泌腫瘍に対して明らかに治療活性があると記載されている。

2) Koumarianou, A. et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. 2016. Neuroendocrinology, 101(4): p.274-288.

テモゾロミドは膵原発神経内分泌腫瘍に対しては化学療法施行歴の有無にかかわらず腫瘍縮小効果を認め、消化管原発もしくは消化器外の神経内分泌腫瘍においても腫瘍が縮小する可能性がある。カペシタビンとの併用が最も一般的に用いられているが、単剤との比較や、最適なレジメンは明らかになっていないことが記載されている。

3) Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015, 22(8): p.628-633.

テモゾロミドは副作用が軽度あり、経口抗がん剤あることから患者負担が軽度であり、特にカペシタビンとの併用は複数の報告で有望な結果が報告されていると記載されている。

4) Caplin, M. E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology, 2015 26(8): p.1604-1620.

肺原発のカルチノイドに対しては小細胞癌に用いられるシスプラチン、エトポシド療法の効果は限られており、テモゾロミドが最も効果を示している」と記載されている。

(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) Uptodate (<http://www.uptodate.com/> , Accessed on August 17, 2016) : Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion

神経内分泌腫瘍のなかでも有症状例や増殖速度が速い場合には、分子標的薬よりも殺細胞性抗がん剤が推奨されるが、殺細胞性抗がん剤の中ではストレプトゾシンやダカルバジンは一定の効果を認めるものの有害事象などの面から汎用されているとは言えない。テモゾロミドはダカルバジンのアナログ製剤であり、神経内分泌腫瘍に効果を示し、かつ有害事象がダカルバジンに比べて軽度

であると記載されている。

根拠論文は Fine, R.L., Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 179), 2014.である。

<日本における教科書等>

1) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 第3版
神経内分泌腫瘍に対して、テモゾロミド単剤、テモゾロミド+サリドマイドなども有効性が報告されている、と記載されている。

根拠論文は、Ekeblad, S., et al., Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007. 13(10): p. 2986-91.である。

(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) 米国：National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors ver.2.2016.³⁾

膵原発の遠隔転移を伴う神経内分泌腫瘍において、腫瘍量が多い、症状を伴う、もしくは、進行性の場合に、カペシタビンは、テモゾロミドやストレプトゾシンなどと並んで治療選択肢の一つに位置づけられている。どのレジメンが最も優れているかは明らかではないが、最もよく使用されるレジメンの一つとして、テモゾロミド、カペシタビンの併用療法が記載されている。

消化管、肺、胸腺原発の遠隔転移を伴う神経内分泌腫瘍において、他の治療選択肢がない場合に、カペシタビンはテモゾロミドやストレプトゾシンなどと並んで治療選択肢の一つに位置づけられている。

用法・用量および根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」で記述した。

2) 米国：The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2013)⁴⁾

膵原発の神経内分泌腫瘍に対して、腫瘍量が大きく症状を伴う場合にはストレプトゾシンや5FUと並んで、テモゾロミドなどの投与を考慮すべきと記載されている。テモゾロミド、カペシタビン併用療法の論文 (Strosberg, JR. Cancer 2011) を引用して有望な治療であると記載している。

※このガイドラインは、テモゾロミド、カペシタビン療法の前向き臨床試験の結果 (Fine, R.L., J Clin Oncol 2014) が報告される前に発行された

ガイドラインである。

用法・用量および根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」で記述した。

3) 欧州：Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)⁹⁾

膵神経内分泌腫瘍を対象とした後方視研究においてテモゾロミド単剤もしくはカペシタビンとの併用で良好な腫瘍縮小効果を認めており、前向きな臨床試験が必要と記載されている。

※このガイドラインは、テモゾロミド、カペシタビン療法の前向き臨床試験の結果 (Fine, R.L., J Clin Oncol 2014) が報告される前に発行されたガイドラインである。

用法・用量および根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」で記述した。

4) 欧州：Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)¹⁰⁾

気管支もしくは胸腺原発の神経内分泌腫瘍に対しては、有効な化学療法は限られているが、唯一、テモゾロミド単剤もしくはカペシタビンとの併用療法は臨床的な有用性があると記載されている。

5) 欧州：ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2012)¹¹⁾

膵神経内分泌腫瘍に対してテモゾロミド、カペシタビン併用療法は 70% の奏効割合と 18 ヶ月の無増悪生存期間と良好な治療成績を示し有望と考えられる。データは十分とは言えないが、テモゾロミドは有効で日常診療で一般的に用いられていることから、その使用が推奨されている。テモゾロミドは単剤もしくはカペシタビンと併用で用いることが記載されている。

※このガイドラインは、テモゾロミド、カペシタビン療法の前向き臨床試験の結果 (Fine, R.L., J Clin Oncol 2014) が報告される前に発行されたガイドラインである。

用法・用量および根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」で記述した。

<日本におけるガイドライン等>

1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン (2013)²¹⁾

膵神経内分泌腫瘍に対する抗癌剤としてテモゾロミド±カペシタビンなどが一定の抗腫瘍効果が報告されていると記載されている。

消化管神経内分泌腫瘍に対しては、海外ではストレプトゾシンなどと並んでテモゾロミドが用いられていると記載されている。

※このガイドラインは、テモゾロミド、カペシタビン療法の前向き臨床試験の結果（Fine, R.L., J Clin Oncol 2014）が報告される前に発行されたガイドラインである。

（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

１）本邦では、カペシタビンとの併用で神経内分泌腫瘍に使用され、本薬を投与した公表文献（学会抄録を含む）が報告されている。詳細な用法容量が確認できる報告では、「カペシタビン 1回 750mg/m²を1日2回、1日目～14日目に経口投与し、テモゾロミド 1回 75mg/m²を1日2回、10日目～14日目に経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする」という海外の前向き第2相試験（Fine, R.L., J Clin Oncol 2014）と同様のレジメンに基づいて治療されている。報告例ではいずれも肝転移が縮小するなどの抗腫瘍効果を認めている。有害事象はGrade3のALT上昇、Grade2の悪心、手足症候群など認められるが重篤な有害事象はなかったとされている²²⁻²⁴。

（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>

膵・消化管神経内分泌腫瘍

１） 神経内分泌腫瘍

テモゾロミド、カペシタビン療法については、診療ガイドラインおよびPeer-reviewed journalの総説において神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。国内でもカペシタビンとの併用で神経内分泌腫瘍に使用され有効性と安全性が確認されていることから、上記の効能・効果を設定した。

<要望用法・用量について>

テモゾロミドとの併用にて、カペシタビンとして1回 750mg/m²（体表面積）を1日2回連日14日間、経口投与し、14日間休薬する。この28日を1クールとする。

本邦において既承認となっている用法・用量よりも少ない用量であり、かつ、休薬期間は長く設定されている。想定されるテモゾロミドとの併用においても海外での前向き臨床試験、および、国内の臨床使用状況で有効性と忍容性が確認されているレジメンである。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 切除不能な腓神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢としては国内承認薬としてエベロリムス（アフィニトール）²⁵⁾、スニチニブ（スーテント）²⁶⁾、ストレプトゾシン（ザノサー）²⁷⁾がある。エベロリムスやスニチニブはプラセボに比べて無増悪生存期間を有意に延長したが、奏効割合はそれぞれ 5%、9.3%と腫瘍縮小効果に乏しい。ストレプトゾシンは良好な奏効割合が報告されているが、1990 年代初頭の研究であり、現在の効果判定方法とは異なる。

切除不能な消化管神経内分泌腫瘍に対する国内承認薬としてはオクトレオチド（サンドスタチン）²⁸⁾、ストレプトゾシン（ザノサー）²⁹⁾があり、また、近年の国際共同治験において、エベロリムス（アフィニロール）³⁰⁾がプラセボに対して無増悪生存期間を有意に延長し今後の承認が期待される。オクトレオチド、エベロリムスの腫瘍縮小効果は乏しく、それぞれの奏効割合は 2.3%、2%である。ストレプトゾシンは良好な奏効割合が報告されているが、1990 年代初頭の研究であり、現在の効果判定方法とは異なる。

肺原発の神経内分泌腫瘍（カルチノイド）に対しては国際共同治験においてエベロリムス（アフィニロール）³⁰⁾がプラセボに比べて無増悪生存期間を有意に延長し今後の承認が期待されるが、奏効割合は 2%と抗腫瘍効果に乏しい。

以上より、神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢は患者の期待に十分に答えられていないのが現状であり、特に腫瘍量などが大きい場合やホルモン症状などを有する場合には腫瘍縮小効果の高い治療が求められるが、現時点では適切な治療選択肢に乏しい。テモゾロミド+カペシタビン療法は高い腫瘍縮小効果を有し、副作用も軽度あることから、現時点での承認薬よりも優れた利点を有している治療薬であり、患者の状態に応じて一次治療になりえる治療選択肢である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性は明らかである。

また、安全性について、テモゾロミドとの併用で本薬 1 日 2 回 750mg/m²を 14 日間連日内服(28 日間間隔)で発現した有害事象は、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに差異はなく、神経内分泌腫瘍の治療に習熟した医師のもと管理可能と考える。したがって現時点で追加すべき試験又は調査の必要はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- | |
|---|
| <p>1) Ito, T., et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis." <i>Journal of Gastroenterology</i>, 2015. 50(1): 58-64.</p> <p>2) Yao, J. C., M. Hassan, et al. "One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States." <i>J Clin Oncol</i>, 2008. 26(18): 3063-3072.</p> <p>3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors (Version 2.2016). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf Accessed June 3, 2016</p> <p>4) Kunz, P. L., Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. <i>Pancreas</i>, 2013. 42(4): p.557-577.</p> <p>5) Ekeblad, S., et al., Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. <i>Clin Cancer Res</i>, 2007. 13(10): p. 2986-91.</p> <p>6) Strosberg, J. R., First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. <i>Cancer</i>, 2011. 117(2): p. 268-275.</p> <p>7) Fine, R.L., Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. <i>J Clin Oncol</i>, 2014. 32, suppl 3; abstr 179.</p> <p>8) Saif, M.W., et al., A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. <i>JOP</i>, 2013. 14(5): p. 498-501.</p> <p>9) Oberg, K., et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i>, 2012. 23 Suppl 7: vii124-130.</p> <p>10) Oberg, K., et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i>, 2012. 23 Suppl 7: vii120-123.</p> <p>11) Pavel, M., et al. ENETS Consensus Guidelines for the management</p> |
|---|

- of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary." *Neuroendocrinology*, 2012. 95(2): p.157-176.
- 1 2) Spada, F. "Chemotherapy with capecitabine plus temozolomide (CAP-TEM) in patients with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): an Italian multicenter retrospective analysis." *J Clin Oncol*, 2015. 33, suppl; abstr e15174.
 - 1 3) Peixoto, R.D., Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs." *J Gastrointest Oncol*, 2014. 5(4): p.247-252.
 - 1 4) Fine, R.L. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013. 71(3): p.663-670.
 - 1 5) Chan, J.A., et al. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current and Future Therapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2016. 25(2): 423-437.
 - 1 6) Koumarianou, A. et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology*, 2016. 101(4): p.274-288.
 - 1 7) Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015. 22(8): p.628-633.
 - 1 8) Caplin, M. E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*, 2015. 26(8): p.1604-1620.
 - 1 9) Uptodate (<http://www.uptodate.com/> , Accessed on August 17, 2016) : Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion
 - 2 0) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 第3版 佐藤隆美、藤原康弘、古瀬純司、大山優 編 2015年11月発行 南山堂
 - 2 1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会 : 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 第1版 (2013年) <http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001s.pdf> 平成28年6月4日参照
 - 2 2) 石川博人ら、多発性肝転移を伴う膵神経内分泌癌に対する Capecitabine と Temozolomide の併用療法(会議録/症例報告). *膵臓* (0913-0071)26巻3号 Page480(2011.06)

- 23) 鈴木大介ら、膵神経内分泌腫瘍の肝および骨への転移性病変に対する、肝動注塞栓療法およびカペシタビン・テモゾロマイド療法の有用性. 日本小児血液・がん学会雑誌 (2187-011X)50 巻 2 号 Page275(2013.07)
- 24) 渡邊一雄ら、標準治療不応膵神経内分泌腫瘍にカペシタビン・テモゾロマイド併用療法が奏効した 1 例. 第 2 回日本内分泌腫瘍研究会学術集会 2014 年 P5-4
- 25) Yao, J.C., et al., Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011. 364(6): p. 514-23.
- 26) Raymond, E., et al., Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011. 364(6): p. 501-13.
- 27) Moertel, C.G., et al., Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1992. 326(8): p. 519-23.
- 28) Rinke, A., et al., Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4656-63.
- 29) Sun, W., et al., Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 4897-904.
- 30) Yao, J. C., et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study." *Lancet*, 2016. 387(10022): p.968-977.