

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-25
	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 (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 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	テモゾロミドとの併用にて、カペシタビンとして 1 回 750 mg/m <sup>2</sup> (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(推定対象 患者数, 推定方法に ついて記載する。)	約 1,740 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、腭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 <sup>1)</sup> 、合計すると人口	

	<p>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<sup>2)</sup>。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17,400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<sup>2)</sup>を参考にすると、遠隔転移を有する消化管神経内分泌腫瘍の患者は3,480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1,740人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <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)       </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし          (開発が困難とする場合、その特段の理由)          1. カペシタビンの有効性を示唆する成績はあるものの、いずれも学会報告や Retrospective な試験であるため、その結果の頑健性が乏しく、これらの結果から、カペシタビンの「神経内分泌腫瘍」に対する効能・効果が期待できるとは判断できない。          2. NCCN ガイドライン、ESMO ガイドライン並びに国内ガイドライン（膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン（2013））において、他の既承認薬（エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾシン、オクトレオチドなど）に比べてカペシタビンの推奨度は高く       </p>

	<p>ない。</p> <p>3. 切除不能な膵神経内分泌腫瘍に対する国内承認薬としては、エベロリムス（アフィニトール）、スニチニブ（スーテント）、ストレプトゾシン（ザノサー）がある。また、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）、ストレプトゾシン（ザノサー）があり、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）がプラゼ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。さらに、ランレオチド酢酸塩（ソマチュリン皮下注）については、2016年7月に神経内分泌腫瘍への適応追加申請が行われており、承認が見込まれている。これらの多数の承認薬剤がある中で、「神経内分泌腫瘍」に対するカペシタビンの医療的な位置づけは高くない。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li>□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</li> <li>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</li> </ul> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ア 既存の療法が国内にない</li> <li>□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</li> <li>□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</li> <li>■エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</li> </ul> <p>1. 国内には、カペシタビン以外の既承認薬（エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾシン、オクトレオチドなど）がすでにある。</p> <p>2. カペシタビンには、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という結果はない。</p> <p>3. カペシタビンは、欧米においてもその推奨度は高くない。</p>
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

<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"> <tr> <td></td> <td 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)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</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></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</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></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</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></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</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></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</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></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </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)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし	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)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果	神経内分泌腫瘍を効能とした承認なし																																																								
	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)</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"> <tr> <td></td> <td 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)</td> </tr> <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)<sup>3)</sup></td> </tr> </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) <sup>3)</sup>																																																			
	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) <sup>3)</sup>																																																								

的使用内容を記載する。		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	膵神経内分泌腫瘍
		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・カペシタビン療法
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Strosberg, J.R., et al.<sup>4)</sup>, First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. <i>Cancer</i>, 2011. 117(2): p. 268-75.</li> <li>● Fine, R.L., et al.<sup>5)</sup>, 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. 663-70.</li> <li>● Saif, M.W., et al.<sup>6)</sup>, 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.</li> </ul>
		備考	Pancreatic Neuroendocrine Tumors については Category 2A のため、保険償還されている可能性がある
	英国	ガイドライン名	① Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012) <sup>7)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	膵神経内分泌腫瘍
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	テモゾロミド単剤若しくはテモゾロミド・カペシタビン療法
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Strosberg, J.R., et al.<sup>4)</sup>, First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. <i>Cancer</i>, 2011. 117(2): p. 268-75.</li> </ul>
		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	
豪州	ガイドライ	該当なし	

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 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11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., et al.<sup>5)</sup>, 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 750 mg/m<sup>2</sup> 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  $75 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）もしくは  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  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カ月

◇ 安全性評価：最も頻度の高い 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，治療関連死は認められなかった。

総合評価：テモゾロミド・カペシタビン療法は，神経内分泌腫瘍に対して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.<sup>8)</sup> "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

● 方法：

◇ 投与経路：経口投与

◇ 用法用量：カペシタビン1回  $750 \text{ mg/m}^2$  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  $150 \text{ mg/m}^2$  もしくは  $200 \text{ mg/m}^2$ （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，消化管原発若しくは原発不明14例）

◇ 年齢 中央値58歳

◇ 有効性の評価：奏効割合22%，病勢制御割合74%。

◇ 安全性の評価：最も頻度の高い Grade 3/4 の有害事象は血小板減少であった。

総合評価：テモゾロミド・カペシタビン療法は，様々な原発部位の神経内分泌腫瘍に対して有効性と忍容性が認められた。

3) Peixoto, R.D.<sup>9)</sup> "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
- 方法：
  - ◇ 投与経路：経口投与
  - ◇ 用法用量：カペシタビン 1 日 1500 mg/m<sup>2</sup> (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 200 mg/m<sup>2</sup> (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 カ月, 全生存期間の中央値は 20.2 カ月。膵原発で 1 次化学療法として本治療法を受けた症例の無増悪生存期間の中央値は 15.9 カ月であった。
  - ◇ 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, 治療関連死は認められなかった。

総合評価：テモゾロミド・カペシタビン療法は、膵原発の神経内分泌腫瘍において良好な治療効果が認められたが、膵原発以外の神経内分泌腫瘍では治療効果が不明瞭であった。

4) Saif, M.W<sup>6)</sup>. 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
- 方法：
  - ◇ 投与経路：経口投与
  - ◇ 用法用量：カペシタビン 1 回 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 100 mg/m<sup>2</sup> 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 カ月, 全生存期間の中央値は 24 カ月。
  - ◇ 安全性の評価：Grade 3 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 Grade 1/2 の有害事象は, 好中球減少, 倦怠感,

手足症候群であった。Grade 4 の有害事象，入院を要する有害事象，日和見感染症，治療関連死は認められなかった。

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.<sup>10)</sup> 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

● 方法：

◇ 投与経路：経口投与

◇ 用法用量：カペシタビン 1 回 600 mg/m<sup>2</sup> 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 75 mg/m<sup>2</sup> もしくは 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> 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 2 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 83%。無増悪生存期間の中央値は 14 カ月，肝転移出現時を基準とした全生存期間の中央値は 83 カ月。

◇ 安全性の評価：Grade 3 の有害事象は，血小板減少 2 例のみであった。Grade 2 の手足症候群が 1 例に認められ，Grade 1/2 のリンパ球数減少の出現率が 50%，Grade 1/2 の好中球数減少の出現率が 44% であった。Grade 4 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，治療関連死は認められなかった。

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.<sup>4)</sup>, 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）

● 方法：

◇ 投与経路：経口投与

- ◇ 用法用量：カペシタビン 1 回 750 mg/m<sup>2</sup>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 200 mg/m<sup>2</sup>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 カ月，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 例に認められた。治療後に減量を要したのは 4 例で，その原因は Grade 2 の手足症候群によるものが 2 例，汎血球減少によるものが 1 例，Grade 4 の血小板減少によるものが 1 例であった。Grade 3/4 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 上昇が各 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，口唇ヘルペスが 1 例であった。

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，安全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.<sup>11)</sup> Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current and Future Therapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016, 25(2): 423-437.

膵神経内分泌腫瘍患者 30 例を対象としたテモゾロミドとカペシタビンの併用療法の後方視的研究において，奏効率が 70%であった<sup>4)</sup>ことから，テモゾロミドを用いた治療は膵神経内分泌腫瘍に対して効果があるとしている。しかしながら，至適用量のレジメンならびに併用療法における有用性は確立されていないことが記載されている。現在 ECOG によって，テモゾロミド単独と比較してテモゾロミドとカペシタビンの併用療法の有効性を検討する臨床第二相試験が進行中の試験（NCT01824875）が進行中であると記載されている。

- 2) Koumarianou, A. et al.<sup>12)</sup>. 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、消化管原発若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広く研究に用いられている併用療法であるが、テモゾロミド単剤に対して優れているかについては明らかになっていないと記載されている。

- 3) Okusaka, T., et al<sup>13)</sup>. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015, 22(8): p.628-633.

膵原発神経内分泌腫瘍患者に対するテモゾロミド単剤の成績は十分なものとは言えず、特にカペシタビンとの併用は複数の報告において有望な結果が報告され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<sup>14)</sup> (<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.

化学療法は、分子標的治療薬やソマトスタチンに比べ、奏効率が高く、膵神経内分泌腫瘍に対する反応がよい。化学療法の一例としては、テモゾロミド・カペシタビン療法の記載があるものの、それは、30例の後方視的研究データや Fine の論文<sup>5)</sup>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**<sup>15)</sup>

神経内分泌腫瘍に対して、テモゾロミド単剤、テモゾロミドとサリドマイドの併用療法などの有効性が報告されているが、カペシタビン療法に関する記載は見当たらない。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) 米国 : National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors ver.2.2016.<sup>3)</sup>

膵原発の遠隔転移を伴う神経内分泌腫瘍において、カペシタビン、5-FU、ストレプトゾシンなどとのテモゾロミドとの併用療法についての記載があるが、どのレジメンが最も優れているのかについては不明である。本ガイドラインにおいて、カペシタビンは、Pancreatic Neuroendocrine Tumors については Category 2A に位置づけられている。

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は、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。これらの化学療法は、全て Category 3 に位置づけられている。また、テモゾロミドとカペシタビン、5-FU あるいはストレプトゾシンなどとの併用療法の記載もある。加えて、エベロリムスやインターフェロンの記載もある。

2) 米国 : The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2013)<sup>16)</sup>

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。

膵神経内分泌腫瘍に対するカペシタビン療法は、考慮すべきレジメンとの記載がある。

3) 欧州 : Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)<sup>7)</sup>

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。

4) 欧州 : Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)<sup>17)</sup>

気管支若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、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。また、シスプラチンとエトポシドは、主に進行が進んだ腫瘍に対して用いられているとの記載がある。

5) 欧州 : ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors (2012)<sup>18)</sup>

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カ月の無増悪生存期間と良好な治療成績を示したが、この成績は30例の後方視的研究試験のものであった。

テモゾロミドは、日常臨床に基づく有効性データから専門家により推奨されている。

<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)<sup>19)</sup>

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を示したと報告されている。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。

本ガイドラインの Q&A の項では、「膵 NET に対して推奨される抗腫瘍薬は何か？」という質問に対して、「エベロリムスまたはスニチニブが推奨される（グレード B）。ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つである（グレード C1）。」という回答の記載がある。また、解説部分には、「その他の抗癌剤（ダカルバジン，テモゾロミド±カペシタビンなど），インターフェロン，ソマトスタチンアナログ，なども一定の抗腫瘍効果が報告されている（いずれも保険未承認）。」との記載があり，カペシタビンの推奨度は相対的に高くない。

#### （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，テモゾロミドとの併用で神経内分泌腫瘍に使用され，カペシタビン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・用量が確認できる報告では，「カペシタビン 1 回 750 mg/m<sup>2</sup> 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 75～100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>5)</sup>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 Grade 3 の ALT 上昇，AST 上昇，Grade 2 の嘔吐，手足症候群，低血糖など認めたが重篤な有害事象はなかったとされている<sup>20-22)</sup>。

#### （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>

カペシタビンの有効性を示唆する成績はあるものの，いずれも学会報告や Retrospective な試験であるため，その結果の頑健性が乏しく，これらの結果から，カペシタビンの「神経内分泌腫瘍」に対する効能・効果が期待できるとは判断できない。さらに，NCCN ガイドライン，ESMO ガイドライン並びに国内ガイドライン（膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン（2013））において，他の既承認薬（エベロリムス，スニチニブ，ストレプトゾシン，オクトレオチドなど）に比べてのカペシタビンの推奨度は高くない。

##### <要望用法・用量について>

上述の<要望効能・効果について>での記載の通り，適切な用法・用量を設定することは困難である。

#### <臨床的位置づけについて>

切除不能な膵神経内分泌腫瘍に対する国内承認薬としては、エベロリムス（アフィニトール）<sup>23)</sup>、スニチニブ（スーテント）<sup>24)</sup>、ストレプトゾシン（ザノサー）<sup>25)</sup>がある。また、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）<sup>26)</sup>、ストレプトゾシン（ザノサー）<sup>27)</sup>があり、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）<sup>28)</sup>がプラゼ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。さらに、ランレオチド酢酸塩（ソマチュリン皮下注）については、2016年7月に神経内分泌腫瘍への適応追加申請が行われており、承認が見込まれている。これらの多数の承認薬剤がある中で、カペシタビンの本療法の臨床的な位置づけは高くないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Ito, T., et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis." *Journal of Gastroenterology*, 2015. 50(1): 58-64.
- 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." *J Clin Oncol*, 2008. 26(18): 3063-3072.
- 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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
- 4) Strosberg, J. R., et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 2011. 117(2): p. 268-275.
- 5) Fine, R.L., et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 2014. 32, suppl 3; abstr 179.
- 6) 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.
- 7) Oberg, K., et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012. 23 Suppl 7: vii124-130.

- 8) Spada, F., et al. "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.
- 9) Peixoto, R.D., et al. 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.
- 10) 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.663-670.
- 11) 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.
- 12) Koumarianou, A., et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology*, 2015. 101(4): p.274-288.
- 13) Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015. 22(8): p.628-633.
- 14) Uptodate ( <http://www.uptodate.com/> , : Jennifer Ang Chan, MD, MPH, Matthew Kulke, MD, Thomas E Clancy, MD, Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion.
- 15) 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
- 16) Kunz, P. L., et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 2013. 42(4): p.557-577.
- 17) Oberg, K., et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012. 23 Suppl 7: vii120-123.
- 18) Pavel, M., et al. ENETS Consensus Guidelines for the management 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.
- 19) 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
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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

- 23) Yao, J.C., et al., Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011. 364(6): p. 514-23.
- 24) Raymond, E., et al., Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011. 364(6): p. 501-13.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.