

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  
 進行性胃癌

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	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	<p>&lt;欧州&gt;</p> <p>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen</p> <p>XELODA は白金製剤をベースとしたレジメンとの併用で、進行性胃癌に対する一次療法に用いられる。</p>
	用法・用量	<p>&lt;欧州&gt;</p> <p><u>Advanced gastric cancer</u>  <u>In combination with a platinum-based compound the recommended dose of Xeloda for the treatment of advanced gastric cancer is 1000 mg/m<sup>2</sup> administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period.</u> The first dose of Xeloda should be given on the evening of day 1 and the last dose should be given on the morning of day 15. If epirubicin is added to this regimen, the recommended dose of Xeloda is 625 mg/m<sup>2</sup> twice daily continuously. Epirubicin at a dose of 50 mg/m<sup>2</sup> should be given as a bolus on day 1 every 3 weeks. The platinum-based compound (cisplatin at a dose of 60 mg/m<sup>2</sup> (triple regimen) - 80 mg/m<sup>2</sup> (double regimen) or oxaliplatin at a dose of 130 mg/m<sup>2</sup>) should be given on day 1 as a 2-hour intravenous infusion every 3 weeks.</p> <p>Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination.</p> <p><u>進行性胃癌の白金製剤との併用における治療では、XELODA 1000 mg/m<sup>2</sup>を1日2回、14日間連日投与し、その後7日間の休薬を行う。</u> XELODA は第1日目の夕食後から第15日目の朝食後まで投与する。このレジメンにエピルビシンを加える場合は、XELODA 625 mg/m<sup>2</sup>を1日2回連日投与する。エピルビシンは50 mg/m<sup>2</sup>の投与量で、3週間ごとの第1日目に急速静注を行う。白金製剤（シスプラチンの投与量 60 mg/m<sup>2</sup> [3剤併用レジメン] ~80 mg/m<sup>2</sup> [2剤併用レジメン]、若しくはオキサリプラチンの投与量 130 mg/m<sup>2</sup>) は3週間ごとの第1日目に2時間かけて点滴静注を行う。</p>

		XELODA とシスプラチンを併用する場合は、シスプラチンの製品特性概要に従ってシスプラチン投与前に十分な水分補給と嘔吐を防止するためにプレメディケーションを実施すること。 注) 要望内容は二重下線
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(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

<p>(1) 適応疾病の重篤性 以下の根拠より、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。</p> <p>本邦において胃癌は検診の普及、食生活の変化等による罹患率の低下と死亡率の減少にもかかわらず、依然として罹患率及び死亡率の高い癌腫の一つである<sup>1)</sup>。胃癌の罹患数は2003年の推計によると約11万人で、男性では約7万4千人と他癌腫と比べて最も多く、女性では約3万7千人と乳癌に次いで2番目に多い癌腫である。現在、日本での胃癌の5年生存率は、胃癌が発見された時点の病期（Stage）に大きく依存し、Stage I の早期癌では90%前後と報告されているが、Stage IVの進行癌になると、17%と予後不良な疾患として、依然として治療に難渋する癌腫のひとつとなっている<sup>2)</sup>。</p> <p>(2) 医療上の有用性 以下の根拠より、「(2) 医療上の有用性についての該当性」の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。</p> <p>切除不能進行・再発胃癌に対しては第一に化学療法が推奨されるが、完全治癒は困難であり、生存期間の中央値はおよそ6～9カ月である。確立された標準療法はないものの、フッ化ピリミジン（5-FU など）とシスプラチンを含む併用療法が標準的化学療法と考えられている<sup>2)</sup>。経口の5-FU系薬剤であるカペシタビンは、REAL-2試験<sup>3)</sup>、及びML17032試験<sup>4)</sup>の2つの無作為比較第Ⅲ相試験に基づき国内外の教科書やガイドライン等において、白金製剤を含む併用療法において用いられる旨が記載されている。</p>
--

## 3. 欧米4カ国の承認状況等について

### (1) 欧米4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	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕（2010年6月21日現在） ※カペシタビン、シスプラチン及びトラスツズマブの併用療法につい

無)	ては、トラスツズマブの HER2 陽性進行胃癌（胃食道接合部癌を含む）の効能追加として一変申請を行っている。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Xeloda is indicated for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage III(Dukes' stage C) colon cancer.</p> <p>Xeloda is indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer.</p> <p><u>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.</u></p> <p>Xeloda in combination with docetaxel is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline. Xeloda is also indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Xeloda should only be prescribed by a qualified physician experienced in the utilisation of anti-neoplastic agents. Xeloda tablets should be swallowed with water within 30 minutes after a meal. Treatment should be discontinued if progressive disease or intolerable toxicity is observed. Standard and reduced dose calculations according to body surface area for starting doses of Xeloda of 1,250mg/m<sup>2</sup> and 1,000mg/m<sup>2</sup> are provided in tables 1 and 2, respectively.</p> <p>Recommended posology:</p> <p>Monotherapy Colon, colorectal and breast cancer Given as single agent, the recommended starting dose for Xeloda in the adjuvant treatment of colon cancer, in the treatment of metastatic colorectal cancer or of locally advanced or metastatic breast cancer is 1,250mg/m<sup>2</sup> administered twice daily (morning and evening; equivalent to 2,500mg/m<sup>2</sup> total daily dose) for 14 days followed by a 7-day rest period. Adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer is recommended for a total of 6 months.</p> <p>Combination therapy Colon, colorectal and <u>gastric cancer</u> <u>In combination treatment</u>, the recommended starting dose of Xeloda should be reduced to 800 – 1,000mg/m<sup>2</sup> when administered <u>twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period</u>, or to 625mg/m<sup>2</sup> twice daily when administered continuously. The inclusion of biological agents in a combination regimen has no effect on the starting dose of Xeloda. Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination. Premedication with antiemetics according to the oxaliplatin summary of product characteristics is recommended for patients receiving the Xeloda plus oxaliplatin combination. Adjuvant treatment in patients with</p>

	<p>stage III colon cancer is recommended for a duration of 6 months.</p> <p>Breast cancer In combination with docetaxel, the recommended starting dose of Xeloda in the treatment of metastatic breast cancer is 1,250mg/m<sup>2</sup> twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75mg/m<sup>2</sup> as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication with an oral corticosteroid such as dexamethasone according to the docetaxel summary of product characteristics should be started prior to docetaxel administration for patients receiving the Xeloda plus docetaxel combination.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>2007年3月</p> <p>切除不能進行・再発胃癌に係る小児の用法・用量の承認なし</p>
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または独国における開発の有無）	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または仏国における開発の有無）	〃
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

<p>欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験2試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。</p> <p>(1) 第Ⅲ相試験 (ML17032 試験) <sup>4)</sup></p> <p>未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象に、無増悪生存期間 (PFS) について、カペシタビン (以下、本剤) とシスプラチンの併用療法 (以下、XP) が5-FU とシスプラチンの併用療法 (以下、FP) に対して非劣性であることを検証することを目的とした非盲検無作為化多施設共同並行群間比較第Ⅲ相試験である。本試験には、316例が登録された (XP 群: 160例 (うち157例に投与), FP 群: 156例 (うち155例に投与))。用法・用量は、XP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を静注し、1日目の夜から15日目の朝まで</p>
---

本剤1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回、2週間経口投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。FP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を静注し、1日目から5日目まで5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/日を持続静注し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、治験実施計画書で規定された主要解析において、主要評価項目である PFS について、中央値は XP 群で5.6カ月 (95%信頼区間 (CI) [4.9, 7.3カ月]), FP 群で5.0カ月 (95%CI [4.2, 6.3カ月]), FP 群に対する XP 群のハザード比 (前化学療法、性、年齢、KPS、骨転移、転移数及び血清ビリルビンを共変量とし、地域を層とした Cox 比例ハザードモデル) の点推定値は0.85, 両側95%CI 上限は1.11であり、非劣性マージンとして事前に設定した1.25を下回り、有意に非劣性であることが示された (P=0.005)。また、副次評価項目である全生存期間 (OS) について、中央値は XP 群で10.5カ月 (95%CI [9.3, 11.2カ月]), FP 群で9.3カ月 (95%CI [7.4, 10.6カ月]), 奏効率について、XP 群で46.0% (95%CI [37.6, 54.7%]), FP 群で32.1% (95%CI [24.4, 40.6%]) であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が5%以上であった Grade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (XP 群, FP 群, 以下同様, 16%, 19%), 嘔吐 (7%, 8%), 口内炎 (2%, 6%), 下痢 (5%, 5%), 及び貧血 (5%, 3%) であり、発現率が10%以上の Grade 3以上の臨床検査値異常は、好中球/顆粒球減少 (27%, 25%), ヘモグロビン減少 (23%, 19%), 好中球減少 (23%, 22%), 及び白血球減少 (8%, 11%) であった。また、いずれかの群で2%以上認められた投与中止に至った有害事象は、嘔吐 (2%, 1%未満), 血小板減少症 (2%, 3%), 好中球減少症 (2%, 1%未満), 白血球減少症 (0%, 2%) 及び無力症 (1%, 3%) であった。治験薬投与期間中若しくは最終投与28日後までの期間に、XP 群の15例, FP 群の10例が死亡した。死因は、XP 群では胃癌/病勢進行8例, 心筋梗塞2例, 突然死, 自殺 (既遂), イレウス, 心不全, 及び腫瘍出血各1例であり、FP 群では胃癌/病勢進行3例, 急性呼吸窮迫症候群, 呼吸不全, 心肺不全, 心筋梗塞, 及び死亡 (注: 「DEAD ON 20-AUG-04 AT HOME SO THE CAUSE UNKNOWED」と報告されたため, 「死亡」として集計した。) 各1例であった。

## (2) M66302 試験<sup>5)</sup>

未治療の進行又は転移性胃癌患者44例を対象に、本剤の奏効率を検討することを目的とした非盲検多施設共同第II相試験である。用法・用量は、3週間を1サイクルとして、1,250mg/m<sup>2</sup>を1日2回2週間投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、有効性解析対象39例中14例が部分奏効 (PR) を示し、奏効率は35.9% (95%CI [21, 53%]) (14/39例) であった。

安全性の結果、Grade 3以上の有害事象は、手足症候群 (9%), 食欲不振 (5%), 皮膚炎, 性器発疹, 下痢, 嘔吐, 腹痛, 腹水, イレウス, 上部消化管出血, 食欲減退, 発熱, 死亡 (注: 「Death」と報告され, 死因が特定されていないため, MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。), 疲労, 貧血, 大発作痙攣, うつ, 及び自殺 (既遂) (各2%) であり、Grade 3以上の臨床検査値異常は、ナトリウム減少 (3例), リンパ球数減少及び GOT 増加 (各2例), ヘモグロビン減少, GPT 増加, 総ビリルビン増加, クレアチニン増加, 及び空腹時血糖値上昇 (各1例) であった。最終投与28日後までに認められた死亡は4例 (9%) であり、死因は病勢の進行が3例, 自殺が1例であり、いずれも因果関係は否定された。

## 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。

- 1) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med.

局所進行（切除不能）又は転移性の食道癌，胃食道接合部癌及び胃癌患者を対象に，ECF群（エピルビシン（E），シスプラチン（C）及び5-FU（F）の併用投与），ECX群（エピルビシン，シスプラチン及び本剤（X）の併用投与），EOF群（エピルビシン，オキサリプラチン及び5-FUの併用投与），EOX群（エピルビシン，オキサリプラチン及び本剤の併用投与）の4群を比較する第Ⅲ相試験が欧州を中心に2000年6月から2005年5月に実施された。主要評価項目はOSで，本剤併用群（ECX群＋EOX群）の5-FU併用群（ECF群＋EOF群）に対するOSの非劣性，及びオキサリプラチン併用群（EOF群＋EOX群）のシスプラチン併用群（ECF群＋ECX群）に対するOSの非劣性を，2×2比較で検証することが目的とされた。

エピルビシンは3週毎に50mg/m<sup>2</sup>を全投与群にて投与，シスプラチンは3週毎に60mg/m<sup>2</sup>をECF群及びECX群にて投与，オキサリプラチンは3週毎に130mg/m<sup>2</sup>をEOF群及びEOX群にて投与された。5-FUは200mg/m<sup>2</sup>にてECF群及びEOF群に連日投与，本剤は625mg/m<sup>2</sup>にて1日2回，ECX群及びEOX群に連日投与された。

主要評価項目であるOSに関して，各群の結果は下表のとおりであり，5-FU併用群に対する本剤併用群の非劣性（ハザード比0.86，95%CI [0.80, 0.99]）及びシスプラチン併用群に対するオキサリプラチン併用群の非劣性（ハザード比0.92，95%CI [0.80, 1.10]）が示された。

治療群	症例数 (例)	OS 中央値(カ月)
5FU併用	508	9.6
ECF	263	9.9
EOF	245	9.3
本剤併用	494	10.9
ECX	250	9.9
EOX	244	11.2

主なGrade 3以上の有害事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症，下痢，口内炎，手足症候群，悪心・嘔吐，末梢性ニューロパチー，嗜眠，及び脱毛であった。ECF群と比較してECX群ではGrade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが，その他，本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異はなかった。無作為化割付後60日時点の死亡率については4群間で大きな差は認められなかった（ECF群：7.2% [95%CI：4.7, 11.1%，以下同様]，ECX群：5.6% [3.4, 9.3%]，EOF群：5.7% [3.4, 9.5%]，EOX群：6.1% [3.8, 10.0%]）。

- 2) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.<sup>4)</sup>

本試験は，「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」の項にて記載したML17032試験と同一である。

- 3) A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.<sup>6)</sup>

切除不能な進行胃癌の高齢者を対象に本剤とS-1の有効性及び安全性の比較を目的とした，無作為化多施設共同第Ⅱ相試験が韓国にて実施された。65歳以上の患者を対象として，96例が無作為化割り付けされ，Intent-to-treat解析対象は本剤群（1,250mg/m<sup>2</sup>，1日2回，2週間投与後1週間休薬）46例，S-1群（40～60mg，1日2回，4週間投与後2週間休薬）45例の計

91 例であった。

主要評価項目である奏効率は本剤群及び S-1 群で、それぞれ 27.2% (95%CI [14.1, 40.4%]) 及び 28.9% (95%CI [15.6, 42.1%]) であった。本剤群の TTP 及び OS の中央値はそれぞれ 4.7 カ月 (95%CI [3.1, 6.4 カ月]) 及び 9.5 カ月 (95%CI [7.8, 11.3 カ月]) であり、S-1 群の 4.2 カ月 (95%CI [1.5, 6.9 カ月]) 及び 8.1 カ月 (95%CI [4.9, 11.4 カ月]) と同程度であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が 5%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、無力症、顆粒球減少症、食欲不振、手足症候群及び腹痛であった。口内炎と手足症候群の発現率が本剤群で高い傾向であった以外は、両群における発現率は同程度であり忍容性が認められた。治療関連死は本剤群では認められなかった。

4) Oral Fluoropyrimidines (Capecitabine or S-1) and Cisplatin as First Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Study. Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43-8<sup>7)</sup>

未治療の転移・進行再発胃癌又は胃食道接合部癌の高齢者を対象として、経口 5-FU 系薬剤である本剤又は S-1 をシスプラチンと併用した場合の有効性と安全性を検討することを目的に、レトロスペクティブな検討が実施された。70 歳以上の SP 群 (S-1 とシスプラチンの併用投与) 32 例と XP 群 (本剤とシスプラチンの併用投与) 40 例が解析対象とされた。本剤は 1,250mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、S-1 は体表面積に応じて 50~60mg を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、シスプラチンは 3 週間毎に 70 mg/m<sup>2</sup> が投与された。

SP 群と XP 群の奏効率はそれぞれ 40.6% と 55%、TTP 中央値はそれぞれ 5.4 カ月と 5.9 カ月、生存期間中央値はそれぞれ 9.6 カ月と 10.8 カ月であった。

安全性に関して、両群に認められた Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症、貧血、無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、感染であり、口内炎及び手足症候群が XP 群のみで認められた。XP 群で手足症候群及び下痢の発現率が高い傾向がみられたが、それ以外の Grade 3 以上の有害事象の発現率は同程度であった。

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

REAL-2 試験と ML17032 試験の結果が公表された 2006 年以降の文献から、メタアナリシスの報告として本剤と 5-FU を比較した文献 1 報と、最新の総説としてコクラン・システムティック・レビューにおける記載内容を以下に示す。

1) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1529-34.<sup>8)</sup>

進行胃食道癌患者を対象に、本剤の 5-FU に対する非劣性を示した 2 つの第Ⅲ相試験 (REAL-2 試験及び ML17032 試験) を用いて、メタアナリシスが実施された。それぞれの試験の概要は、「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」及び「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」の項に記載している。

両試験の計 1,318 例のデータを用いて、5-FU 併用群 (664 例) と本剤併用群 (654 例) の OS 及び PFS が比較検討された。その結果、5-FU 併用群の OS の中央値は 285 日 (95%CI [265, 305 日]) である一方、本剤併用群の OS の中央値は 322 日 (95%CI [300, 343 日]) であり、本剤の 5-FU に対する優越性が示された (ハザード比 0.87 (95%CI [0.77, 0.98], P = 0.027))。PFS については、5-FU 併用群が 182 日 (95%CI [167, 197 日])、本剤併用群が 199 日 (95%CI [180, 217 日]) であり、有意差は認められなかった (ハザード比 0.91 (95%CI [0.81, 1.02], P = 0.093))。

以上より、進行胃食道癌において本剤併用療法は 5-FU 併用療法と比較して生存期間を延長させる。

- 2) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.<sup>9)</sup>

コクラン・システマティック・レビューでは、経口 5-FU プロドラッグと静注 5-FU を比較検討することを目的に、ML17032 試験のみを用いて解析が実施された。REAL-2 試験は、対象患者に扁平上皮癌が 10%程度含まれていることから、解析対象から除外されている。解析の結果、統計学的な有意差は認められないものの、静注 5-FU に対し本剤は良好な生存期間を示した（ハザード比 0.85 (95%CI [0.65, 1.11])）。この結果より、十分な腎機能と服薬遵守が期待できる胃癌患者に対しては、5-FU の代替療法として本剤が使用されるべきと結論付けている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer<sup>10)</sup>

本教科書では、胃癌領域における化学療法は単剤療法よりも併用療法が優れているとした上で、多くの併用療法の臨床試験を紹介している。そのうち、本剤を用いた臨床試験として REAL-2 試験及び ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

REAL-2 試験には、各群約 250 例、計 1,002 例が登録された。本試験デザインは 2×2 の比較試験である。40%の症例が胃癌であり、他は食道胃接合部又は食道癌であった。10%の症例は、食道の扁平上皮癌であった。各群間で生存期間に差は認められなかった（ECF 群：9.9 カ月、EOF 群：9.3 カ月、ECX 群：9.9 カ月、EOX 群：11.2 カ月）。1 年生存率においても、最も低い ECF 群（37.7%）と最も高い EOX 群（46.8%）で類似していた。著者らは、シスプラチンはオキサリプラチンで、5-FU は本剤にて代替可能と結論付けている。

Kang らは XP 群（160 例）と FP 群（156 例）を比較した（ML17032 試験）。XP 群は FP 群に対し、PFS で非劣性を示した（XP 群 5.6 カ月、FP 群 5.0 カ月）。OS においても有意差は認められなかった。

- 2) 新臨床腫瘍学<sup>11)</sup>

本教科書では、最近の海外からの試験として ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

ML17032 試験は、FP 療法に対して 5-FU を経口フッ化ピリミジン製剤の本剤（X）に置き換えた XP 療法でも、PFS で同等の結果が得られるか検証する非劣性試験である。本試験により、XP 療法は FP 療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験において FP 療法と XP 療法の investigator choice の理論背景になっている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) NCCN ガイドライン（北米）<sup>12)</sup>

局所進行・転移性の胃癌に対する治療として、本剤は ECF 変法（推奨レベル：Category 1）、オキサリプラチンとの併用、若しくはイリノテカンとの併用（推奨レベル：Category 2B）にて標準的治療の一つとして推奨されている。

- 2) ESMO ガイドライン（欧州）<sup>13)</sup>

REAL-2 試験の結果において、ECF 群と比較し EOX 群にて生存期間の延長が認められる点、血栓塞栓症のリスクが低減される点、中心静脈ポートが不要な簡便な投与が可能な点から、

ECF 3 剤併用療法を実施している施設では EOX 3 剤併用療法への変更を推奨している（エビデンスグレード：IIb）。

ECX 3 剤併用療法も選択肢の一つとされている。また、5-FU を含む 2 剤併用療法は本剤を含む 2 剤併用療法にて代替可能としている（エビデンスグレード：I a）。

さらにメタアナリシスの結果より、2 剤併用療法又は 3 剤併用療法において本剤は 5-FU 静注より生存期間が優れていると述べている（エビデンスグレード：I a, 推奨グレード：A）。

### 3) 胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会）<sup>2)</sup>

2004 年改訂の第 2 版では、胃癌に対する標準的化学療法として、フッ化ピリミジン（5-FU 等）とシスプラチンを含む化学療法が有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することはできないと結論付けている。

## 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

企業の説明によると、進行・再発胃癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、日本ロシュ株式会社（2002 年 10 月に中外製薬株式会社と統合）により、進行・再発胃癌を対象に本剤（828mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回、3 週間投与後 1 週間休薬）を単独投与する JO15152 試験（前期第 II 相試験）が 1996 年 7 月から実施され、更に、同用法・用量にて JO15793 試験（後期第 II 相試験）が 1999 年 2 月から実施された。その後、本剤の胃癌での開発を本剤単剤ではなく併用療法を中心に進めることとし、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした国際共同試験の ToGA 試験には 2006 年 2 月から国内での症例登録を開始した。

### （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

(1) の項に記載したように、企業により国内で実施された 3 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

また、本邦にて進行・再発胃癌に本剤を用いた臨床成績の公表文献については、2) 及び 3) の試験の文献が代表的なものであった。

#### 1) ToGA 試験（BO18255 試験）<sup>14)</sup>

ToGA 試験は国内からも参画した非盲検無作為化第 III 相比較試験であり、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌及び胃食道接合部癌の患者を対象として、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤（5-FU 又は本剤）とシスプラチンを併用する群（化学療法群：C 群）と、化学療法群にトラスツズマブを併用する群（トラスツズマブ併用群：H 群）の有効性及び安全性を比較した。主要評価項目は OS であり、優越性検証を目的とした。

用法・用量は、トラスツズマブ は初回 8mg/kg, 2 回目以降 6 mg/kg を点滴静注、シスプラチンは 80mg/m<sup>2</sup>を点滴静注、5-FU は 800mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間持続点滴静注、本剤は 1,000mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回経口で、3 週間間隔で（本剤は 2 週間投与後 1 週間休薬）投与することとされた。

登録症例数は 594 例であり、解析対象症例数は C 群 290 例（日本人 50 例）、H 群 294 例（日本人 51 例）の計 584 例（日本人 101 例）であった。

有効性の結果、OS の中央値は C 群が 11.1 カ月、H 群が 13.8 カ月、ハザード比は 0.74 (95%CI [0.60, 0.91], P=0.0046) であった。また、国内 C 群（50 例、全例本剤投与）における OS の中央値は 17.7 カ月であった。

安全性の結果、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は血小板減少症（C 群：2%、

H 群：<1%，以下同様）であり，発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（30%，27%），貧血（10%，12%），発現率が 10%以上の Grade 3 以上の臨床検査値異常は，好中球減少（C 群：Grade 3；24%，Grade 4；5%，H 群：Grade 3；28%，Grade 4；7%，以下同様），ヘモグロビン減少（14%，2%，16%，4%），ナトリウム減少（10%，1%，13%，1%），及び白血球減少（8%，2%，8%，3%）であった。死亡に至った有害事象は，死亡（C 群：1 例，H 群：3 例，以下同様），敗血症性ショック（2 例，1 例），肺炎（0 例，2 例），肺塞栓症（2 例，0 例），胆道性敗血症，急性心筋梗塞，不安定狭心症，心不全，嚥下障害，胃出血，消化管穿孔，イレウス，意識レベルの低下，血小板減少症，腫瘍随伴症候群，及び腎不全（それぞれ 0 例，1 例），心停止，心肺停止，脳梗塞，脳血管発作，頭蓋内出血，汎血球減少症，幽門狭窄，血圧低下，及び自殺既遂（それぞれ 1 例，0 例）であった。なお，死亡に至った有害事象のうち「死亡」とされた 4 例は「Death Cause Unknown」及び「Death」と報告されたため，MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。また，国内 C 群において，投与中止に至った有害事象は血小板減少症，プリンツメタル狭心症，聴覚障害，末梢性運動ニューロパチー，腎機能障害，及び手足症候群（各 2%）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（40%），食欲不振（20%），貧血（16%），及び悪心（14%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

## 2) JO15152 試験<sup>15)</sup>

進行・再発胃癌患者（32 例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検前期第 II 相試験である。用法・用量は，828mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回，朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性解析対象 31 例中，PR が 6 例あり，奏効率は 19.4%（95%CI [7.5, 37.5%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された 32 例全例に有害事象が発現した。投与中止に至った有害事象は 5 例に 22 件認められ，このうち 2 件以上認められた有害事象は GOT 上昇，GPT 上昇，総ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，及び黄疸（各 2 件）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は総ビリルビン上昇（21.9%），直接ビリルビン上昇（18.8%），GOT 上昇，ALP 上昇，及びヘモグロビン減少（各 12.5%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

## 3) JO15793 試験<sup>16)</sup>

進行・再発胃癌患者（60 例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検後期第 II 相試験である。用法・用量は，828mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回，朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性評価対象 55 例における奏効率は 25.5%（95%CI [14.7, 39.0%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された 60 例全例に有害事象が発現した。発現が 2 例以上の投与中止に至った有害事象は，食欲不振，及びビリルビン値上昇（各 3 例），血小板減少症，播種性血管内凝固症候群，手足症候群，GOT 上昇，GPT 上昇，ALP 上昇，及び直接ビリルビン上昇（各 2 例）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球減少 32 例（53.3%），ビリルビン値上昇 18 例（30%），赤血球減少及び直接ビリルビン上昇各 13 例（21.7%），食欲不振及びヘモグロビン減少各 10 例（16.7%），LDH 上昇及び手足症候群各 8 例（13.3%），ALP 上昇，血糖上昇，及びヘマトクリット値減少各 6 例（10.0%）であった。死亡に至った有害事象は，腹部大動脈瘤破裂及び急性心不全（各 1 例）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

#### 1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の有効性の臨床成績

カペシタビンは、2002年12月に韓国で手術不能な進行・転移性胃癌の一次治療薬として、欧州では、2007年3月に白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されており、2010年2月現在、73の国及び地域で胃癌の適応を取得している。なお、本剤は、米国では胃癌の適応を取得していないが、off-label use の償還に際し参照される compendia<sup>17)</sup>の一つである NCCN Drugs & Biologics Compendium<sup>18)</sup>に記載されており、実臨床において使用されている実態がある。

海外で切除不能進行・再発胃癌に対する承認の根拠となった主な臨床試験の有効性の成績を以下に要約した。

##### ① ML17032試験

ML17032試験は未治療の進行・再発胃癌患者を対象として、FP 群及び XP 群の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験である。試験の主目的は、PFS について FP 群に対する XP 群の非劣性を検証することであり、FP 群に対する XP 群の PFS の非劣性が示された。なお、XP 群の PFS の中央値は5.6カ月、OS の中央値は10.5カ月、奏効率46.0%であった。

##### ② REAL-2試験

REAL-2試験は局所進行(切除不能)又は転移性の食道癌、胃食道接合部癌及び胃癌を対象に、2×2要因デザインとして3剤併用療法 (ECF 群, ECX 群, EOF 群, EOX 群の4群) を比較した第Ⅲ相試験である。主要目的は、5-FU 持続静注と本剤、及びシスプラチンとオキサリプラチンそれぞれの OS の比較である。その結果、OS に関して、5-FU 併用 (ECF + EOF) に対する本剤併用 (ECX + EOX) の非劣性が、シスプラチン併用 (ECF + ECX) に対するオキサリプラチン併用 (EOF + EOX) の非劣性が示され、3剤併用療法では、シスプラチンとオキサリプラチン、及び5-FU と本剤がそれぞれ代替可能と考えられた。

##### ③ M66302試験

M66302試験は未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象とし、本剤単剤 (1,250mg/m<sup>2</sup>を1日2回) の奏効率を主要評価項目とした非盲検多施設共同の第Ⅱ相試験である。その結果、奏効率は34.1% (全例 PR) であった。

#### 2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における有効性の評価

日本人の切除不能進行・再発胃癌患者に対する本剤単剤の有効性は、1,657mg/m<sup>2</sup>/日と要望内容に係る用法・用量よりも、1日用量としては低くなるものの、第Ⅱ相試験である JO15152 試験<sup>15)</sup> (奏効率: 19.4%) 及び JO15793試験<sup>16)</sup> (奏効率: 25.5%) で示されている。また、要望内容に係る用法・用量を用いた日本人の XP 療法の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験である ToGA 試験<sup>14)</sup>において、対照群ではあるが XP 療法が設定されており、日本人集団での奏効率は50.0%と、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験での奏効率46.0%と比べても、日本人において一定の有効性が得られている。ToGA 試験で XP 療法が投与された日本人サブグループと海外患者サブグループを比較すると、OS の中央値は 17.7カ月 vs. 9.8カ月 (日本人集団 vs. 海外集団, 以下同様)、PFS の中央値は5.6カ月 vs. 5.3 カ月であり、少なくとも日本人集団の有効性が海外集団に劣ることはない。また、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験 (OS の中央値: 10.5カ月, PFS の中央値: 5.6カ月) と比べても日本人で著しく劣ることはないと考えられる。

さらに、本剤及び代謝物の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考えられる。

国内外の医療環境には一部差異がみられる。日本では、本剤と同様に経口フッ化ピリミジン製剤である S-1が胃癌患者における標準治療とされ (新臨床腫瘍学)<sup>11)</sup>、汎用されており、

「6. (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」の項の内容からも、日本人胃癌患者に対する本剤の投与は、S-1と比べてごく限られた状況と考えられる。しかし、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）では、海外の教科書やガイドライン等の記載内容、及び使用実態から判断して、本剤と白金製剤の併用療法は切除不能進行・再発胃癌に対する治療選択肢の一つとして認識されているものとする。実際、HER2陽性の胃癌を対象とした ToGA 試験において、FP 療法又は XP 療法が対照群に設定され、トラスツズマブの上乗せ効果が検証されたことを踏まえると、今後、XP 療法にトラスツズマブを併用したレジメンも、本邦の HER2陽性の胃癌に対して用いられると予想される。

以上より、検討会議では、本剤は白金製剤との併用については、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対して一定の有効性が期待でき、海外での承認状況や使用実態も考慮し、当該併用療法について医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## (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

### 1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の安全性の臨床成績

海外の切除不能進行・再発胃癌に対し、本剤と白金製剤の併用で実施された主な臨床試験の安全性成績を以下に要約した。

#### ① ML17032試験

XP 療法の主な有害事象は、手足症候群、皮膚炎、下痢等であり、種類、発現頻度及び重症度にこれまでに本剤で報告されているものと大きな差異はなく、新たに懸念される事象はなかった。XP 療法と FP 療法を比較すると、手足症候群は XP 療法で発現率が高く、口内炎は FP 療法で発現率が高い等、一部の有害事象に発現率の違いが認められたが、有害事象の発現率、死亡の発現率、有害事象による治験薬の投与中止の頻度を考慮すると、XP 療法は FP 療法と同様に忍容可能であることが示された。

#### ② REAL-2試験

「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」の項の1) で示したように、ECF 群と比較して ECX 群では Grade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが、その他、本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

### 2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における安全性の評価

本剤のシスプラチンとの併用療法の安全性については、国際共同第Ⅲ相試験である ToGA 試験の結果、「6 (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」の項で示したように、日本人患者において投与中止に至った有害事象の発現が多い傾向がみられているが、その他、安全性プロファイルに国内外で大きな差異は認められず、また、有害事象の種類、発現頻度及び重症度について、本剤で報告されているものと大きな差異は認められず、忍容可能と考える。

また、要望内容に係る用法・用量である2,000mg/m<sup>2</sup>/日の2週間投与後1週間休薬は既に日本においても治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で承認され、用いられており、日本人での安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、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、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対する、本剤とシスプラチンとの併用療法については、管理可能と検討会議は考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

切除不能進行・再発胃癌における本剤の有用性は ML17032 試験及び REAL-2 試験により検証されており、本剤は既に欧州で、白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されている。本項の (1) に記載したとおり、国内では、類薬である S-1 が既に標準的に用いられており、本剤の臨床的位置付けを明確にするための更なるエビデンスの蓄積が望まれる状況と考える。しかし、海外では本剤が治療選択肢の一つとして既に広く用いられており、白金製剤との併用試験である ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果、HER2 陽性例を対象とした白金製剤とトラスツズマブとの併用による ToGA 試験の結果、及び ToGA 試験の白金製剤との併用治療群における国内症例の安全性プロファイルの結果より、本項の (1) 及び (2) で記載した内容、並びに教科書・ガイドラインの記載内容を総合的に判断した結果、本剤と白金製剤との併用の切除不能進行・再発胃癌患者に対する有用性は医学薬学上公知として判断可能と検討会議は考える。

## 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、効能・効果に関連する使用上の注意とともに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】

- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 手術不能又は再発乳癌に対して ～ 略
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して ～ 略
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(下線部追加)

効能・効果の設定（記載）の妥当性について

本剤は、海外 ML17032 試験の成績から、シスプラチンとの併用において進行・転移性胃癌患者における、一定の有用性は示されている。また、ToGA 試験の結果から、対照群ではあるが、日本人の手術不能な進行・転移性の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、本剤とシスプラチンの併用における有用性が確認されたことから、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果を設定することは適当と、検討会議は考える。また、本剤の胃癌に対する術後補助化学療法の有効性及び安全性は確認されていないことから、添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して：本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨の記載を加えることが適当と判断する。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに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。

**【用法・用量】**

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。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法： ～ 略

B 法： ～ 略

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。

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. B 法について ～ 略

2. C 法について

(1) C 法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

～ 表略

(2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

～ 脚注略

(下線部追加)

用法・用量の設定（記載）の妥当性について

本剤は既に A 法（1,657mg/m<sup>2</sup>/日を3週投与・1週休薬）、B 法（2,500mg/m<sup>2</sup>/日を2週投与・1週休薬）及び C 法（2,000mg/m<sup>2</sup>/日を2週投与・1週休薬）の用法・用量の承認を取得している。

ML17032試験及び ToGA 試験において、シスプラチンとの併用による本剤の C 法での有効性及び安全性が確認されたことから、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の用法・用量として C 法を設定することが適当と検討会議は考える。また、教科書やガイドライン等の記載からも、本剤は白金製剤での使用を医学薬学上公知として判断することが適当と考えることから、用法・用量において、白金製剤との併用での使用を明示する必要があると判断した。

## 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

「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」の項から「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載したように本剤は白金製剤との併用において、切除不能進行・再発胃癌に対して、ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果より有用性が確認され、各種ガイドラインで治療選択肢の一つとして推奨されている。また、要望内容に係る用法・用量における国内の切除不能進行・再発胃癌患者に対しては、ToGA 試験（日本人 50 例）において、対照群ではあるが、XP 療法が設定されており、一定の有効性が確認されていることから、追加で実施すべき試験・調査等はないと考える。

(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) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス, がんの統計'09, 部位別がん罹患数(2003年)及び部位別年齢階級別がん罹患数・割合(2003年)  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/fig04.pdf>  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/date04.pdf>
- 2) 胃癌治療ガイドライン 医師用. 日本胃癌学会/編 第2版(2004年4月改訂)
- 3) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36-46.
- 4) Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):666-73.
- 5) Hong YS, Song SY, Lee SI, Chung HC, Choi SH, Noh SH, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2004 Sep;15:1344-7.
- 6) Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 2008 Aug 19;99(4):584-90.
- 7) Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jan;39(1)43-8.

- 8) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1529-34.
- 9) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.
- 10) Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S editors : DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1043-79.
- 11) 山口研成. 胃がん. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂; 2009. p.483-94.
- 12) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Gastric Cancer V.2. 2010.
- 13) Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20 Suppl 4:34-6.
- 14) E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). 2009 ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 2009;27(18s):Abstr LBA4509.
- 15) Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003;64:232-6.
- 16) Sakamoto J, Chin K, Kondo K, Kojima H, Terashima M, Yamamuraf Y, et al. Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2006 Feb;17(2):231-6.
- 17) McGivney WT. Medicare Recognizes NCCN Compendium. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Aug; 6 (7):635.
- 18) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium™).