

平成 27 年 4 月 9 日

医療関係者 各位

株式会社ヤクルト本社

治癒切除不能な進行・再発の胃癌の適応でエルプラット点滴静注液を
ご使用いただく際の留意事項について

エルプラット点滴静注液 50 mg、100 mg、200 mg（一般名：オキサリプラチン：以下、本剤）の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する効能・効果の追加については、平成 26 年 7 月 11 日に開催された「第 20 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請に該当すると評価され、同年 9 月 5 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において公知申請を行って差し支えないと事前評価が得られました。これを受けて、同年 10 月に公知申請を行っていましたが、平成 27 年 3 月 20 日に承認を取得しました。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤をご使用いただく際は、下記の資料等をご熟読いただきますようお願い申し上げます。

なお、ご不明な点等につきましては、弊社の医薬情報担当者にお問い合わせください。

記

- 本剤及び併用薬剤の最新の添付文書
- 「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：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）」
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/okisari140905_4.pdf
- 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201500019/800015000_22100AMX02236000_A100_1.pdf
- 日本胃癌学会監修「治癒切除不能な進行・再発の胃癌 エルプラット点滴静注液 50 mg、100 mg、200 mg の適正使用について」

以上

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方箋医薬品*

*注意—医師等の処方箋により使用すること

エルプラット®点滴静注液50mg

エルプラット®点滴静注液100mg

エルプラット®点滴静注液200mg

一般名：オキサリプラチン

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

エルプラット点滴静注液 50mg、100mg、200mgの適正使用について

胃癌に対し本剤を使用する際には、本剤及び併用薬剤の最新の添付文書、「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」並びに審査報告書を熟読の上、本資材を参考に適正使用をお願いいたします。

監修
日本胃癌学会

株式会社ヤクルト本社

目次

1. 承認の経緯	1
2. 【効能・効果】及び【用法・用量】について	1
3. 本資材作成の経緯	2
4. 「各レジメン等に応じた適切な用量選択」について	2
(1) SOX療法	3
1) SOX療法時の用量選択における留意事項	4
2) 本剤100mg/m ² /3週で開始する場合	4
2-1. 投与開始基準	4
2-2. 治療スケジュール	4
2-3. 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準	5
2-4. 減量基準	5
3) 本剤130mg/m ² /3週で開始する場合	7
3-1. 投与開始基準	7
3-2. 治療スケジュール	7
3-3. 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準	8
3-4. 減量基準	8
(2) CapeOX 療法	9
1) 治療スケジュール	9
2) 本剤の減量基準	9
5. 臨床試験等に関する情報	10
(1) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌SOX PⅢ試験	10
1) 患者背景に関する情報	11
2) 有効性に関する情報	14
3) 安全性に関する情報	16
(2) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 XELOX PI/Ⅱ試験(JO19380試験)	17
(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 XELOX、XELOX+アバスチン 特定使用成績調査	18
(4) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌を対象とした PⅢ試験(SOFT試験)	19
6. 引用文献	21

1. 承認の経緯

オキサリプラチンの切除不能進行・再発の胃癌に対する効能追加の開発要望が日本胃癌学会から提出され、2014年7月、「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)において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤と本剤との併用投与に関する臨床的有用性が医学薬学上公知であると判断されました。同年9月の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会(以下、医薬品第二部会)での事前評価を受け、同年10月に公知申請を行い、2015年3月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果及び用法・用量が承認されました。

2. 【効能・効果】及び【用法・用量】について

今回追加承認された【効能・効果】及び【用法・用量】の部分を添付文書から抜粋しました(下線部は追記箇所)。

【効能・効果】

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】

(5) 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。

【用法・用量】

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を、治癒切除不能な進行・再発の胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

*治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してはB法が承認されましたが、A法では適応外であることにご留意ください。

3. 本資材作成の経緯

「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」(以下、検討会議報告書)及び審査報告書において、以下のとおり記載されております。

検討会議報告書抜粋

本薬の製造販売業者は、各レジメン等に応じた適切な用量選択が行われるよう、要望者である日本胃癌学会とも協力し、胃癌SOX PⅡ試験、胃癌SOX PⅢ試験における用量設定根拠を含め、必要な情報について十分に情報提供すべきと判断した。

- ・胃癌SOX PⅡ試験¹⁾: 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(以下、S-1)と本剤との併用投与(以下、SOX療法)の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験
- ・胃癌SOX PⅢ試験²⁾: 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、S-1とシスプラチンとの併用投与(以下、SP療法)とSOX療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験

審査報告書抜粋

胃癌SOX PⅢ試験におけるSOXレジメンの用法・用量の設定根拠、及び用量調節を含む本薬の用法・用量については、資材等により適切に注意喚起するとともに、申請者が関連学会に協力を依頼し、関連学会とともに本薬の適正使用を促す注意喚起を引き続き行う必要があると考える。

以上の背景から、日本胃癌学会による監修の下、本剤の「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する用法・用量関連情報をまとめた本資材を作成し、適正使用情報の提供を行うことといたしました。

4. 「各レジメン等に応じた適切な用量選択」について

検討会議報告書における公知申請の該当性の判断では、海外で実施された本剤を含む併用療法とシスプラチンを含む併用療法の非劣性検証を目的とし、非劣性を証明した第Ⅲ相試験であるREAL-2試験³⁾の結果*が主要なエビデンスとして評価され、本剤の用法・用量はREAL-2試験で用いられた130mg/m²/3週(B法)とされています。

一方、国内での進行・再発胃癌に対する化学療法としては、本剤の類薬であるシスプラチンはS-1もしくはカペシタビンとの併用療法が広く施行されています。したがって、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤としては、S-1もしくはカペシタビンが選択肢となり得ます(それぞれ、SOX療法及びCapeOX[XELOX]療法)。本資材では、SOX療法及びCapeOX療法における適切な用量選択のための情報について示します。

*: シスプラチンを含む併用療法に対する本剤を含む併用療法の非劣性が証明されました。

(1) SOX療法

- ▶ 胃癌に対するSOX療法においては、本剤100mg/m²/3週を開始用量とした臨床試験が国内で実施されています。したがって、臨床情報が豊富なので実際の臨床使用にあたっては、100mg/m²/3週で開始することを勧めます。
- ▶ 本剤130mg/m²/3週に関しては、この用量を用いたSOX療法の本邦における胃癌に対する有効性と安全性についてのデータはなく、大腸癌における使用経験しかありません。
- ▶ SOX療法における本剤の用量として100mg/m²/3週と130mg/m²/3週のいずれが適切かという点については結論付けることはできません。

検討会議では、REAL-2試験結果の評価により、本剤の承認用法・用量は130mg/m²/3週(B法)とされました。しかしながら、医薬品第二部会の事前評価において、SOX療法については国内で実施した臨床試験を評価する必要性について検討されました。これを受けて、公知申請においては、SOX療法について本剤100mg/m²/3週を開始用量とした胃癌SOX PⅢ試験も評価資料とし、医薬品医療機器総合機構で審査されることとなりました。

その結果、SP療法に対するSOX療法の非劣性は示されていないものの、以下の企業見解について理解可能であり、本剤100mg/m²/3週を開始用量としたSOX療法は一定の臨床的意義があると考えられることから、本剤の用法・用量からSOX療法を除外する必要性は低いと判断されました。

審査報告書抜粋

胃癌SOX PⅢ試験の結果から、SPレジメンに対するSOXレジメンの非劣性は示されなかったものの、下記の点を考慮すると、SOXレジメンは化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療選択肢の一つとして臨床的に意義があると考えられる。

- REAL-2試験において、シスプラチンに対する本薬の有効性の非劣性が示されていること。
- 胃癌SOX PⅢ試験の有効性の結果から、SOXレジメンがSPレジメンに対して明確に劣る結果は得られていないこと。
- 胃癌SOX PⅢ試験の安全性の結果から、SPレジメンと比較してSOXレジメンにおいて、末梢性感覚ニューロパチー、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加等の発現率の増加が認められたものの、いずれの有害事象も既承認の効能・効果において既に注意喚起されており、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると考えられること。
- 腎機能障害等によりシスプラチンの投与が困難な患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとなると考えられること。

1) SOX療法時の用量選択における留意事項

胃癌SOX PII試験並びに胃癌SOX PIII試験における本剤投与量(100mg/m²/3週)及び投与スケジュールは、進行・再発結腸・直腸癌に対する臨床試験(国内結腸・直腸癌SOX PI/II試験⁴⁾)の結果に基づき設定されました。

国内結腸・直腸癌SOX PI/II試験では、本剤130mg/m²/3週にて実施し、当該レジメンの忍容性は認められましたが、血小板減少の遷延による治療中止により、本剤及びS-1の投薬強度の低下が認められました。そこで、胃癌SOX試験では安全性(血小板減少及び出血リスクの低減)とS-1の投薬強度を維持することを重視し、本剤100mg/m²/3週が開始用量として設定されました。

2) 本剤100mg/m²/3週で開始する場合

本剤100mg/m²/3週で開始する場合は、以下に示した胃癌SOX PIII試験の投与開始基準、減量・休薬基準⁵⁾を参考にしてください。なお、当該基準等に該当しない場合においても必要に応じて投与延期・減量・休薬・中止等の措置を実施してください。

2-1. 投与開始基準

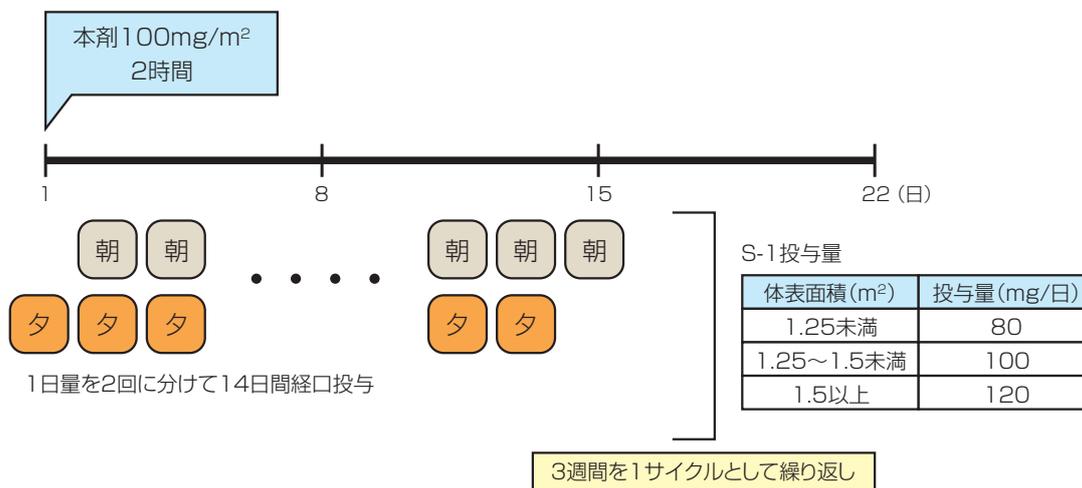
各サイクルの投与開始日又は前日に検査を実施し、次の投与開始基準をすべて満たしていることを確認して投与を開始してください。基準を一つでも満たしていない場合は投与を延期し、臨床検査値及び症状の回復を確認して投与を開始してください。

観察/検査項目	投与開始基準*1
好中球数	1,500 /mm ³ 以上(≦Grade 1)
血小板数	75,000 /mm ³ 以上(≦Grade 1)
AST,ALT	施設基準値上限の2.5倍以下(≦Grade 1)*2
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
感染	感染を疑う38℃以上の発熱がない
下痢、口内炎、手足症候群	≦Grade 1

*1 CTCAE version 3.0

*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

2-2. 治療スケジュール



2-3. 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準

S-1投与期間中に[同一サイクル内のS-1休薬基準]に該当する有害事象が発現した場合は、直ちにS-1を休薬し、少なくとも当該有害事象が[同一サイクル内のS-1投与再開基準]を満たすことを確認した上で、投与を再開してください。

S-1を休薬し、Day15朝食後までに[同一サイクル内のS-1投与再開基準]を満たさなかった場合は、当該サイクルのS-1投与は中止とし、次サイクル開始まで休薬してください。

なお、Day15を超えてS-1を投与しないでください。

[同一サイクル内のS-1休薬基準]

観察/検査項目	休薬基準*1
好中球数	1,000 /mm ³ 未満(≥Grade 3)
血小板数	50,000 /mm ³ 未満(≥Grade 3)
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍を超える(≥Grade 2)*2
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍を超える
下痢、口内炎、手足症候群	≥Grade 2

*1 CTCAE version 3.0

*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

[同一サイクル内のS-1投与再開基準]

観察/検査項目	投与再開基準*1
好中球数	1,500/mm ³ 以上(≤Grade 1)
血小板数	50,000/mm ³ 以上(≤Grade 2)
AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下(≤Grade 1)*2
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
下痢、口内炎、手足症候群	≤Grade 1

*1 CTCAE version 3.0

*2 肝転移巣等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

2-4. 減量基準

次の[本剤/S-1減量基準]に該当する有害事象が発現した場合、または次サイクル投与開始日に[末梢神経症状による本剤減量基準]に該当する末梢神経症状が発現していた場合は、次サイクルの投与量を[本剤/S-1減量時の投与量]を参考に1段階減量してください。なお、同一サイクル中に減量基準に該当する複数の有害事象が発現した場合でも、本剤及びS-1の減量は1段階ずつ行ってください。

[本剤/S-1減量基準]

有害事象		次回投与量
項目	内容*1	
血小板減少*2	Day 29までに75,000 /mm ³ 以上 (≦Grade 1)を満たさなかった場合	本剤のみ1段階減量。ただし、本剤の投与量が50mg/m ² *3の場合はS-1を1段階減量する。
血小板減少*2	25,000 /mm ³ 未満 (Grade 4)	本剤/S-1ともに1段階減量
好中球減少	500 /mm ³ 未満 (Grade 4)	
発熱性好中球減少	好中球数<1,000 /mm ³ かつ 発熱(腋窩温) ≧38.0℃	
下痢、口内炎、手足症候群	≧Grade 3	本剤のみ中止
本剤の投与によると疑われるアレルギー反応/過敏症*4	≧Grade 3	

*1 CTCAE version 3.0

*2 血小板輸血を実施した場合は減量を考慮してください。

*3 血小板減少発現時点の本剤の投与量

*4 本剤投与中にアレルギー症状(Grade 1、2)が発現した場合は、投与を中断し、経過観察の上、必要に応じて適切な処置を行ってください。回復後、中断した投与を再開する場合には、点滴速度を1/2～1/3にするなど考慮してください。また、次サイクル以降の投与にあたっては、本剤の点滴時間を4～6時間に延長することも考慮してください。

[末梢神経症状による本剤減量基準]

次サイクル投与日の神経障害(感覚性)の程度*1	本剤投与量
症状がないまたは深部腱反射消失、知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない(Grade 1)	減量不要
知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない(Grade 2)	1段階減量*2
日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常(Grade 3)	本剤スキップ*3
活動不能または動作不能(Grade 4)	投与中止*4

*1 CTCAE version 3.0

*2 末梢神経症状による本剤の減量は50mg/m²までとし、それ以降は減量せずに投与を継続できます。

*3 Grade 2以下へ回復した場合は、次サイクルより本剤を投与することができます。

*4 Grade 4が発現した場合は、発現を確認した時点で投与を中止してください。

[本剤/S-1減量時の投与量]

減量段階	本剤投与量 (mg/m ²)	S-1投与量(mg/日)		
		体表面積		
		1.25m ² 未満	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	1.5m ² 以上
開始投与量	100	80	100	120
Level -1	75	50*1	80	100
Level -2	50	40*1	50*1	80
Level -3	中止	中止*2		

*1 胃癌SOX試験における減量投与量であり、S-1の用法・用量外です。

*2 S-1の投与を中止する場合は、本剤の投与も中止してください。

3) 本剤130mg/m²/3週で開始する場合

「1) SOX療法時の用量選択における留意事項」にて述べたとおり、この用量を用いたSOX療法の本邦における胃癌に対する有効性と安全性についてのデータはなく、大腸癌における使用経験しかありません。本剤130mg/m²/3週で開始する場合は、血小板減少、出血イベントに注意し、慎重に投与してください。本剤130mg/m²/3週を開始用量とするSOX療法は、他癌腫ではあるものの、化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験(SOFT試験)⁶⁾の報告があります。SOFT試験では、SOX療法+ペバシズマブ併用療法が検討されていますが、以下に示した治療スケジュールでは、ペバシズマブについては省略しています。その点をふまえ、本剤130mg/m²/3週を開始用量とする場合は、SOFT試験の投与開始基準、減量・休薬基準等を参考にしてください。有害事象発現状況については、「5. 臨床試験等に関する情報」の項をご参照ください。

なお、当該基準等に該当しない場合においても必要に応じて投与延期・減量・休薬・中止等の措置を実施してください。

3-1. 投与開始基準

観察/検査項目	投与開始基準*1
白血球数	3,000/mm ³ 以上
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上*2
AST	100 IU/L(200 IU/L*3)以下
ALT	100 IU/L(200 IU/L*3)以下
血清クレアチニン	1.5mg/dL 未満
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱がない
下痢	Grade 1 以下
口内炎	Grade 1 以下
神経障害(感覚性)	Grade 2 以下*4

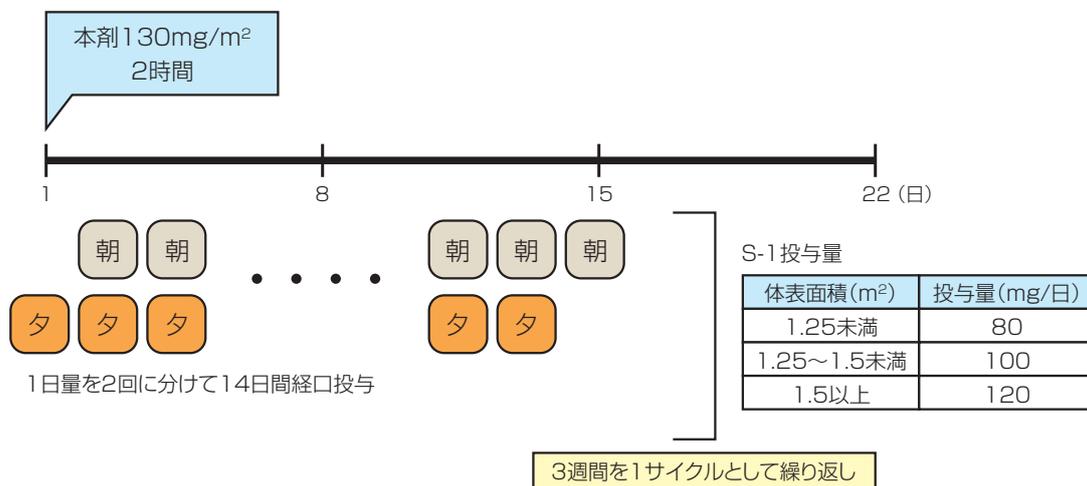
*1 CTCAE version 3.0

*2 次サイクル開始予定日に血小板数75,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満の場合には、本剤の減量基準を参考にしてください。

*3 SOFT試験においては、肝転移を有する症例は200IU/Lまで許容していました。

*4 本剤総投与量が 600mg/m² を超える症例については、SOFT試験においては被験者の安全性確保のため、責任医師等の判断で本剤の投与をスキップしてサイクルを開始することを許容していました。

3-2. 治療スケジュール



3-3. 同一サイクル内のS-1休薬基準及び投与再開基準

[同一サイクル内のS-1休薬基準]

観察/検査項目	休薬基準*
好中球数	1,000/mm ³ 未満
血小板数	75,000/mm ³ 未満
血清クレアチニン	1.5mg/dL 以上
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱
下痢	Grade 2 以上
粘膜炎/口内炎	Grade 2 以上

* CTCAE version 3.0

[同一サイクル内のS-1投与再開基準]

観察/検査項目	投与再開基準*
好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上
血清クレアチニン	1.5mg/dL 未満
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱がない
下痢	Grade 1 以下
粘膜炎/口内炎	Grade 1 以下

* CTCAE version 3.0

3-4. 減量基準

[本剤減量基準]

観察/検査項目	減量基準*
白血球数	1,000/mm ³ 未満
好中球数	500/mm ³ 未満、または、Day22に投与開始基準を満たさない場合
血小板数	75,000/mm ³ 未満、または、Day22に75,000/mm ³ 以上 100,000/mm ³ 未満の場合
発熱性好中球減少	Grade 3 以上

* CTCAE version 3.0

[S-1減量基準]

観察/検査項目	減量基準*
白血球数	1,000/mm ³ 未満
好中球数	500/mm ³ 未満、または、Day22に投与開始基準を満たさない場合
血小板数	50,000/mm ³ 未満
発熱性好中球減少	Grade 3 以上
下痢	Grade 3 以上

* CTCAE version 3.0

[本剤/S-1減量時の投与量]

減量段階	本剤投与量(mg/m ²)	S-1投与量(mg/日)		
		80	100	120
開始投与量	130	80	100	120
Level -1	100	60*	80	100
Level -2	75	50*	60*	80

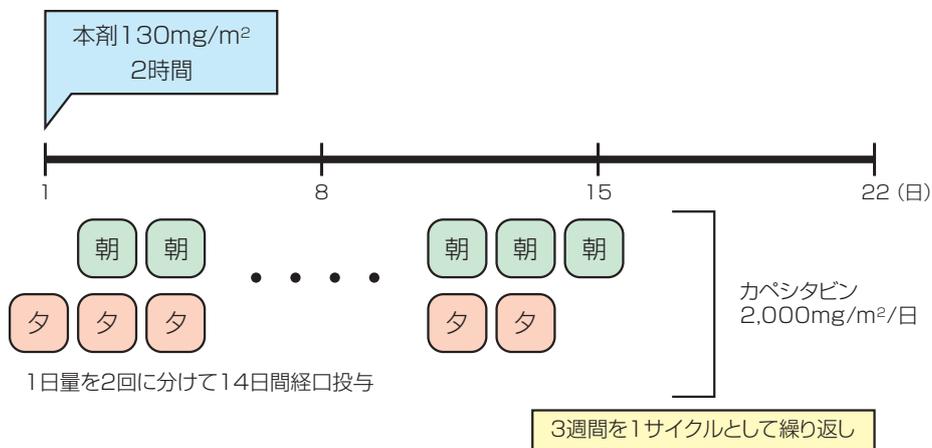
* SOFT試験における減量投与量であり、S-1の用法・用量外です。

(2) CapeOX療法

治癒切除不能な進行・再発胃癌に対するCapeOX療法は、国内での使用経験が報告⁷⁾されていますが、評価された詳細な治療スケジュール及び減量基準はありません。したがって、本項では、他癌腫ではあるものの、「化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するXELOX+BV併用療法の第I/II相臨床試験 (JO19380試験)」⁸⁾で用いられた治療スケジュール及び本剤の減量基準を以下に示します*。有害事象発現状況については、「5. 臨床試験等に関する情報」の項をご参照ください。なお、詳細な内容については、別の資料「エルプラット点滴静注液 適正使用ガイド」、「化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌に対するXELOX+BV併用療法の第I/II相臨床試験 (JO19380試験)」及び「XELOX, XELOX+アバスタチン 特定使用成績調査 集計解析結果—治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌—」をご参照ください。

* : JO19380試験では、CapeOX療法+ペバシズマブが検討されていますが、以下に示した治療スケジュールでは、ペバシズマブについては省略しています。

1) 治療スケジュール



2) 本剤の減量基準

種類	程度*	次回投与量
血小板減少症	Grade 3,4	100又は85mg/m ² に減量
好中球減少症		
発熱性好中球減少症	発現時	
非血液毒性	Grade 3	
7日を超えて持続する神経毒性		
サイクルを超えて持続している神経毒性	Grade 2	中止
	Grade 3	

* CTCAE version 3.0

5. 臨床試験等に関する情報

以下にレジメンを選択する際の参考として公知申請に関連した臨床試験等のデザイン、被験者の選択基準・除外基準及び有効性・安全性に関する情報等について示します。

(1) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌SOX PⅢ試験⁵⁾

デザイン	非盲検、無作為化、並行群間比較
対象疾患	化学療法未治療の進行・再発胃癌
主要な目的	化学療法未治療の進行・再発胃癌患者を対象に、S-1/シスプラチン(CDDP)療法を対照群(SP群)として、S-1/本剤療法(SOX群)の無増悪生存期間(PFS)における非劣性を検証し、全生存期間(OS)についても効果の相対的な大きさについて検討を行った。
被験者の選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 胃癌であることが組織診または細胞診により確認されている症例 (2) 経口投与可能な症例 (3) 治癒切除不能な進行・再発症例 (4) 登録前28日以内(登録日を含めない)のデータにより、RECISTによる測定可能病変が1つ以上存在することが確認されている症例 (5) 手術歴のある症例については、胃癌に対する拡大手術または定型手術後4週間以上、またはその他の手術後2週間以上経過している症例 (6) 年齢が20歳以上の症例 (7) ECOG Performance Status(PS)が0～2である症例 (8) 登録日より少なくとも3か月以上の生存が予測される症例 (9) 化学療法剤、免疫療法剤または放射線療法(骨転移に対する局所照射は除く)による前治療のない症例 (10) 登録前14日以内(登録日を含めない)の臨床検査値が以下の基準を満たす症例 <ul style="list-style-type: none"> ヘモグロビン: 8.0g/dL以上 白血球数: 12,000/mm³以下 好中球数: 1,500/mm³以上 血小板数: 100,000/mm³以上 総ビリルビン: 施設基準値上限の1.5倍以下 AST、ALT: 施設基準値上限の2.5倍以下 ALP: 施設基準値上限の2.5倍以下 血清クレアチニン: 施設基準値上限以下 クレアチニンクリアランス: 50mL/min以上 (11) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている症例
被験者の除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 本試験の登録前21日以内に、輸血、血液製剤及びG-CSF等の造血因子製剤の投与を受けている症例 (2) 重篤な薬剤過敏症(特に白金製剤、5-FU、FT、CDHP、Oxo、デキサメタゾン及び5-HT₃受容体拮抗剤に対して)を有する症例 (3) 感覚器系の末梢神経障害を有する症例 (4) 活動性の感染症を有する症例 (5) コントロール不良な高血圧を有する症例 (6) コントロール不良な糖尿病を合併している症例 (7) 著しい心電図異常が認められる症例、または臨床上問題となる心疾患を有する症例 (8) 重度の肺疾患を有する症例 (9) 臨床上問題となる精神障害、または中枢神経障害の既往のある症例 (10) 繰り返し輸血を要する消化管からの新鮮出血症例 (11) フェニトイン、ワルファリンカリウムまたはフルシトシンの投与を受けている症例 (12) 中等量以上(骨盤腔を超える)の腹水を有する症例 (13) 大量の胸水を有する症例 (14) 脳転移を有するまたは臨床的な症状から脳転移が疑われる症例 (15) 広範な骨転移を有する症例 (16) 下痢(水様便)のある症例 (17) 活動性の重複癌を有する症例 (18) 白金錯体系抗悪性腫瘍薬による治療歴のある症例 (19) 妊婦または授乳婦及び妊娠している可能性がある女性あるいは避妊する意思のない男女 (20) 現在、他の治験に参加している症例 (21) 治験責任医師等が本試験の対象として不適当と判断した症例

治療群及び治療内容	SP群 CDDP 60mg/m ² Day8 S-1 80mg～120mg/日 Day1 朝～Day21 夕 5週を1サイクルとした SOX群 本剤 100mg/m ² Day1 S-1 80～120mg/日 Day1 夕～Day15 朝 3週を1サイクルとした
主要エンドポイント	無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)
症例数	登録例数：685例(SP群 342例、SOX群 343例) 安全性解析対象例数：673例(SP群 335例、SOX群 338例)

* 本試験では、原発巣からの出血傾向を有する患者も登録可能となっていましたが、試験組入れ時に原発巣からの出血傾向の有無に関する情報は収集していません。

1) 患者背景に関する情報

本試験は51施設で実施され、685例(SP群：342例、SOX群：343例)が登録されました。

PFS解析時の解析対象集団は、登録例685例のうち治験薬未投与例9例、重大なGCP違反例3例、選択基準違反例1例及び除外基準違反例8例が除外されたため、FAS*1は664例(SP群：330例、SOX群：334例)でした。また、FAS 664例のうち選択基準違反例(FAS除外例を除く)17例及び治験実施計画書の規定に対して重大な違反があった症例5例を除いた、642例(SP群：324例、SOX群：318例)をPPS*2としました。

OS解析時の解析対象集団において、PFS解析時データ固定後の最終症例登録1年後の転帰調査にて、選択基準違反例(胃癌の再発症例ではなく肺癌であったことが判明)がSOX群で1例認められたため、FASは663例(SP群：330例、SOX群：333例)、PPSは641例(SP群：324例、SOX群：317例)となりました。PFS解析時のPPSの被験者背景、OS解析時のPPSの被験者背景について次に示します。

*1 FAS：Full analysis set(最大の解析対象集団)

*2 PPS：Per protocol set(治験実施計画書に適合した対象集団)

● PFS解析時被験者背景(解析対象集団:PFS解析時PPS):胃癌SOX PⅢ試験

項目	分類	SP群(324例)		SOX群(318例)		全群(642例)		χ ² 検定	Fisherの 正確検定
		例数	%	例数	%	例数	%		
性別	男性	237	73.1	240	75.5	477	74.3	p=0.5006	p=—
	女性	87	26.9	78	24.5	165	25.7		
年齢(歳・登録時)	< 65	156	48.1	149	46.9	305	47.5	p=0.7429	p=—
	65 ≤	168	51.9	169	53.1	337	52.5		
	20 ≤ <30	1	0.3	1	0.3	2	0.3		
	30 ≤ <40	4	1.2	8	2.5	12	1.9		
	40 ≤ <50	14	4.3	20	6.3	34	5.3		
	50 ≤ <60	59	18.2	44	13.8	103	16.0		
	60 ≤ <70	148	45.7	144	45.3	292	45.5		
	70 ≤ <75	60	18.5	65	20.4	125	19.5		
75 ≤	38	11.7	36	11.3	74	11.5			
PS	0	228	70.4	224	70.4	452	70.4	p=0.9382	p=1.0000
	1	92	28.4	91	28.6	183	28.5		
	2	4	1.2	3	0.9	7	1.1		
切除不能・再発	切除不能	272	84.0	261	82.1	533	83.0	p=0.7845	p=—
	再発(術後補助化学療法あり)	25	7.7	29	9.1	54	8.4		
	再発(術後補助化学療法なし)	27	8.3	28	8.8	55	8.6		
体表面積(m ² ・登録時)	< 1.25	4	1.2	9	2.8	13	2.0	p=0.3313	p=—
	1.25 ≤ < 1.5	83	25.6	76	23.9	159	24.8		
	1.5 ≤	237	73.1	233	73.3	470	73.2		
組織診断名	乳頭腺癌	10	3.1	8	2.5	18	2.8	p=0.8927	p=—
	管状腺癌	134	41.4	136	42.8	270	42.1		
	低分化腺癌	144	44.4	135	42.5	279	43.5		
	印環細胞癌	22	6.8	33	10.4	55	8.6		
	粘液癌	6	1.9	4	1.3	10	1.6		
	その他	8	2.5	2	0.6	10	1.6		
	分化型腺癌	145	44.8	144	45.3	289	45.0		
未分化型腺癌	179	55.2	174	54.7	353	55.0			
原発巣	無	72	22.2	74	23.3	146	22.7	p=0.7514	p=—
	有	252	77.8	244	76.7	496	77.3		
転移臓器*1 (非標的病変を含む)	肝臓	129	39.8	124	39.0	253	39.4	p=0.9686	p=—
	肺	35	10.8	36	11.3	71	11.1		
	腹膜	64	19.8	61	19.2	125	19.5		
	腹部リンパ節	283	87.3	285	89.6	568	88.5		
	胸部リンパ節	43	13.3	45	14.2	88	13.7		
	頸部リンパ節	46	14.2	56	17.6	102	15.9		
	リンパ節(その他)	13	4.0	8	2.5	21	3.3		
	腹水	140	43.2	131	41.2	271	42.2		
	胸水	19	5.9	24	7.5	43	6.7		
	体腔液(その他)	2	0.6	5	1.6	7	1.1		
	骨	16	4.9	11	3.5	27	4.2		
	卵巣	9	2.8	6	1.9	15	2.3		
	副腎	8	2.5	8	2.5	16	2.5		
	その他	24	7.4	10	3.1	34	5.3		
体腔液	無	180	55.6	181	56.9	361	56.2	p=0.7279	p=—
	有	144	44.4	137	43.1	281	43.8		
転移臓器数*1 (非標的病変を含む) (体腔液は含まない)	1	101	31.2	102	32.1	203	31.6	p=0.9686	p=—
	2	141	43.5	136	42.8	277	43.1		
	3 ≤	82	25.3	80	25.2	162	25.2		
腫瘍に対する前治療:手術	無	248	76.5	238	74.8	486	75.7	p=0.6155	p=—
	有	76	23.5	80	25.2	156	24.3		
	根治度:A	27	8.3	31	9.7	58	9.0		
	根治度:B	23	7.1	25	7.9	48	7.5		
	根治度:C	24	7.4	22	6.9	46	7.2		
根治度:不明	2	0.6	2	0.6	4	0.6			
腫瘍に対する前治療 :術後補助療法	無	299	92.3	289	90.9	588	91.6	p=0.5218	p=—
	有	25	7.7	29	9.1	54	8.4		
12誘導心電図所見	正常	293	90.4	300	94.3	593	92.4	p=0.0623	p=—
	異常	31	9.6	18	5.7	49	7.6		
既往歴	無	219	67.6	201	63.2	420	65.4	p=0.2428	p=—
	有	105	32.4	117	36.8	222	34.6		
アレルギー素因・薬物過敏症	無	268	82.7	265	83.3	533	83.0	p=0.8350	p=—
	有	56	17.3	53	16.7	109	17.0		
合併症、原疾患に起因する症状	無	18	5.6	22	6.9	40	6.2	p=0.4751	p=—
	有	306	94.4	296	93.1	602	93.8		

*1 判定委員会情報(体腔液については担当医情報)

● OS解析時被験者背景(解析対象集団：OS解析時PPS)：胃癌SOX PⅢ試験

項目	分類	SP群(324例)		SOX群(317例)		全群(641例)		χ^2 検定	Fisherの 正確検定
		例数	%	例数	%	例数	%		
性別	男性	237	73.1	239	75.4	476	74.3	p=0.5155	p=—
	女性	87	26.9	78	24.6	165	25.7		
年齢(歳・登録時)	< 65	156	48.1	148	46.7	304	47.4	p=0.7112	p=—
	65 ≤	168	51.9	169	53.3	337	52.6		
	20 ≤ <30	1	0.3	1	0.3	2	0.3		
	30 ≤ <40	4	1.2	8	2.5	12	1.9		
	40 ≤ <50	14	4.3	20	6.3	34	5.3		
	50 ≤ <60	59	18.2	44	13.9	103	16.1		
	60 ≤ <70	148	45.7	143	45.1	291	45.4		
	70 ≤ <75	60	18.5	65	20.5	125	19.5		
PS	0	228	70.4	223	70.3	451	70.4	p=0.9383	p=1.0000
	1	92	28.4	91	28.7	183	28.5		
切除不能・再発	切除不能	272	84.0	261	82.3	533	83.2	p=0.7997	p=—
	再発(術後補助化学療法あり)	25	7.7	29	9.1	54	8.4		
	再発(術後補助化学療法なし)	27	8.3	27	8.5	54	8.4		
体表面積(m ² ・登録時)	< 1.25	4	1.2	9	2.8	13	2.0	p=0.3315	p=—
	1.25 ≤ < 1.5	83	25.6	76	24.0	159	24.8		
	1.5 ≤	237	73.1	232	73.2	469	73.2		
組織診断名	乳頭腺癌	10	3.1	8	2.5	18	2.8	p=0.8016	p=—
	管状腺癌	134	41.4	137	43.2	271	42.3		
	低分化腺癌	144	44.4	133	42.0	277	43.2		
	印環細胞癌	22	6.8	33	10.4	55	8.6		
	粘液癌	6	1.9	4	1.3	10	1.6		
	その他	8	2.5	2	0.6	10	1.6		
	分化型腺癌	145	44.8	145	45.7	290	45.2		
	未分化型腺癌	179	55.2	172	54.3	351	54.8		
原発巣	無	73	22.5	73	23.0	146	22.8	p=0.8806	p=—
	有	251	77.5	244	77.0	495	77.2		
転移臓器*1 (非標的病変を含む)	肝臓	129	39.8	124	39.1	253	39.5	p=0.7543	p=—
	肺	35	10.8	35	11.0	70	10.9		
	腹膜	64	19.8	61	19.2	125	19.5		
	腹部リンパ節	283	87.3	285	89.9	568	88.6		
	胸部リンパ節	43	13.3	45	14.2	88	13.7		
	頸部リンパ節	46	14.2	56	17.7	102	15.9		
	リンパ節(その他)	13	4.0	8	2.5	21	3.3		
	腹水	140	43.2	131	41.3	271	42.3		
	胸水	19	5.9	24	7.6	43	6.7		
	体腔液(その他)	2	0.6	5	1.6	7	1.1		
	骨	16	4.9	11	3.5	27	4.2		
	卵巣	9	2.8	6	1.9	15	2.3		
	副腎	8	2.5	8	2.5	16	2.5		
	その他	24	7.4	10	3.2	34	5.3		
体腔液	無	180	55.6	180	56.8	360	56.2	p=0.9809	p=—
	有	144	44.4	137	43.2	281	43.8		
転移臓器数*1 (非標的病変を含む) (体腔液は含まない)	1	101	31.2	101	31.9	202	31.5	p=0.6651	p=—
	2	141	43.5	136	42.9	277	43.2		
	3 ≤	82	25.3	80	25.2	162	25.3		
腫瘍に対する前治療：手術	無	248	76.5	238	75.1	486	75.8	p=0.5139	p=—
	有	76	23.5	79	24.9	155	24.2		
	根治度：A	27	8.3	29	9.1	56	8.7		
	根治度：B	23	7.1	26	8.2	49	7.6		
	根治度：C	24	7.4	22	6.9	46	7.2		
根治度：不明	2	0.6	2	0.6	4	0.6			
腫瘍に対する前治療 ：術後補助療法	無	299	92.3	288	90.9	587	91.6	p=0.0639	p=—
有	25	7.7	29	9.1	54	8.4			
12誘導心電図所見	正常	293	90.4	299	94.3	592	92.4	p=0.2311	p=—
	異常	31	9.6	18	5.7	49	7.6		
既往歴	無	219	67.6	200	63.1	419	65.4	p=0.8491	p=—
	有	105	32.4	117	36.9	222	34.6		
アレルギー・薬物過敏症	無	268	82.7	264	83.3	532	83.0	p=0.5713	p=—
	有	56	17.3	53	16.7	109	17.0		
合併症、原疾患に起因する症状	無	18	5.6	21	6.6	39	6.1	p=0.9383	p=1.0000
	有	306	94.4	296	93.4	602	93.9		

*1 判定委員会情報(体腔液については担当医情報)

2)有効性に関する情報

本試験の有効性の結果については、PFSのハザード比の95%CIの上限値が予め設定された非劣性マージンを下回ったものの、当該非劣性マージンは、SOX群に期待されるPFSの成績(6.5ヵ月)を基準に設定されており*1、SOXレジメンがS-1単独投与よりも有効であることが担保できない可能性があること、及びOSのハザード比の95%CIの上限値は事前に設定した非劣性マージン1.15*2を上回ったことから、SPレジメンに対するSOXレジメンの非劣性は示されていないと考えられます。

*1: 非劣性マージンは実対照薬の有する効果を基に決定する⁹⁾とされています。適切な非劣性マージンとしては、本試験のSP群に対するSOX群の非劣性限界を5ヵ月(SPIRITS試験におけるSP群のPFS中央値:6.0ヵ月とS-1単独投与群のPFS中央値:4.0ヵ月の中間点)と設定した場合、非劣性マージンはSP群のPFS中央値:6.0ヵ月とSOX群の非劣性限界:5.0ヵ月の比として、1.20とすること等が考えられます。しかし、本試験では比の算出過程において非劣性限界:5ヵ月と本試験で期待されるSOX群のPFS中央値6.5ヵ月(胃癌SOX PII試験の成績)の比(1.3)としていました。

*2: SPIRITS試験のS-1単独投与に対するSPレジメンのハザード比0.77に基づき、S-1に対するSPレジメンの効果の50%以上を保持するための値として、非劣性マージン:1.15が設定されていました。

PFSの解析結果、Kaplan-Meier 曲線及びOSの解析結果、Kaplan-Meier 曲線について以下に示します。

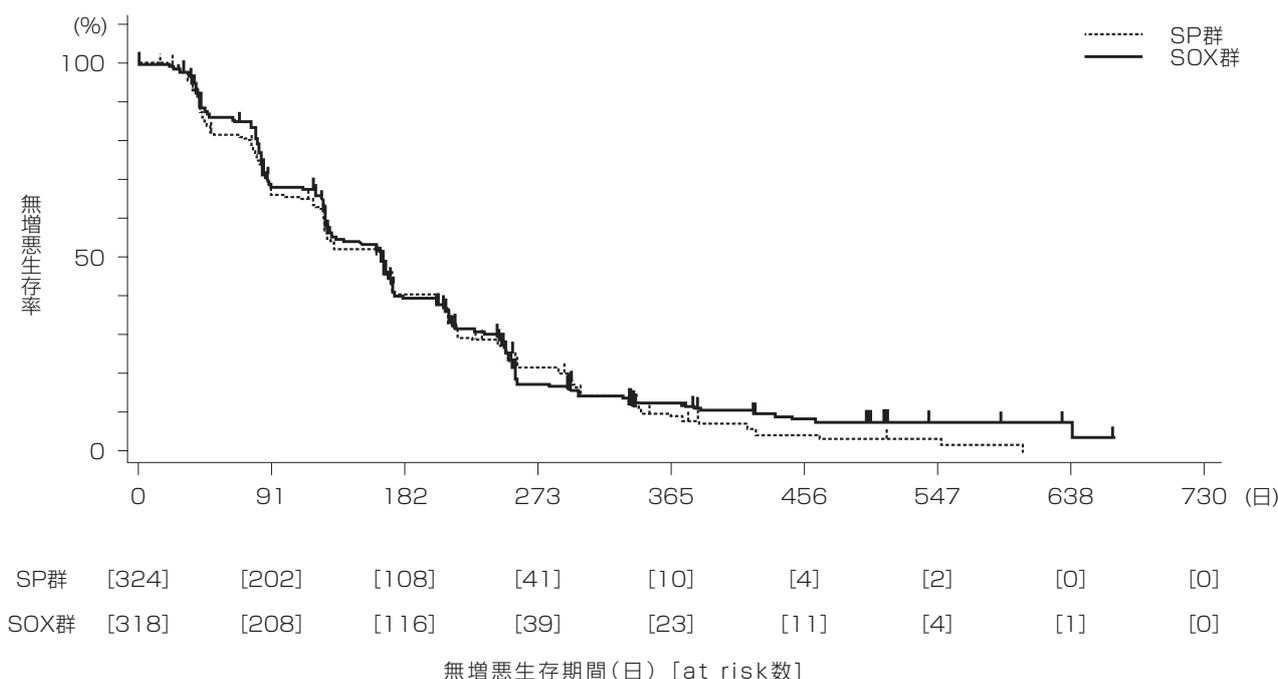
● PFSの解析結果(PPS*1、独立判定、2012年6月1日データカットオフ)

	SOX 群	SP 群
例数	318	324
イベント数 (%)	260 (81.8)	249 (76.9)
中央値 [95%CI] (日)	166.0 [133.0,172.0]	165.0 [129.0,173.0]
ハザード比 [95%CI]*2	1.004 [0.840,1.199]	

*1 PPS: Per protocol set(治験実施計画書に適合した対象集団)

*2 層別因子(PS(0,1または2)、胃癌の状態(切除不能、再発(術後補助化学療法歴あり)、再発(術後補助化学療法歴なし)))により調節したCox回帰モデル

● PFSのKaplan-Meier 曲線(解析対象集団:PFS解析時PPS):胃癌SOX PIII試験



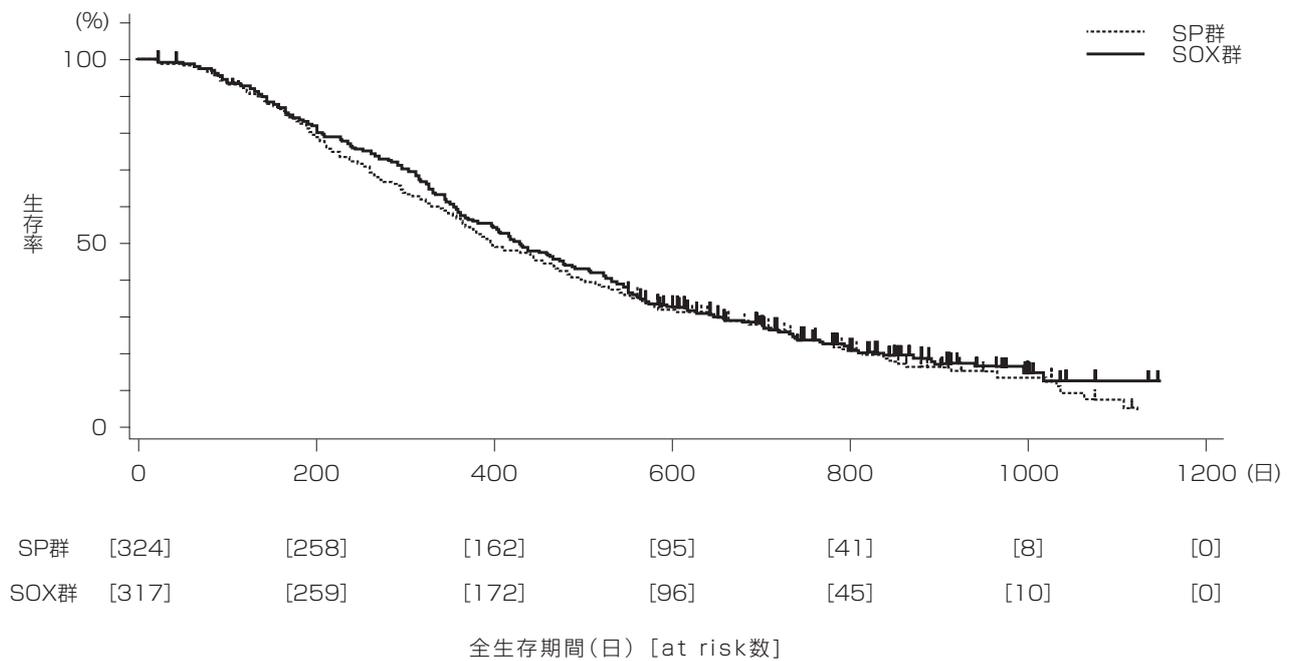
● OSの解析結果(PPS、2013年4月16日データカットオフ)

	SOX 群	SP 群
例数	317* ¹	324
死亡数 (%)	249 (78.5)	259 (79.9)
中央値 [95%CI] (日)	430.0 [395.0,480.0]	400.0 [368.0,459.0]
ハザード比 [95%CI] * ²	0.969 [0.812,1.157]	

*1 PFSの解析対象集団318例のうち、PFS解析のためのデータベースをロックした後に、SOX群で選択基準違反(原発性肺癌であったことが判明した)と判定された1例が除外され、OSの解析対象集団は317例となりました。

*2 層別因子(PS(0,1または2)、胃癌の状態(切除不能、再発(術後補助化学療法歴あり)、再発(術後補助化学療法歴なし)))により調節したCox回帰モデル

● OSのKaplan-Meier 曲線(解析対象集団: OS解析時PPS): 胃癌SOX PⅢ試験



3) 安全性に関する情報

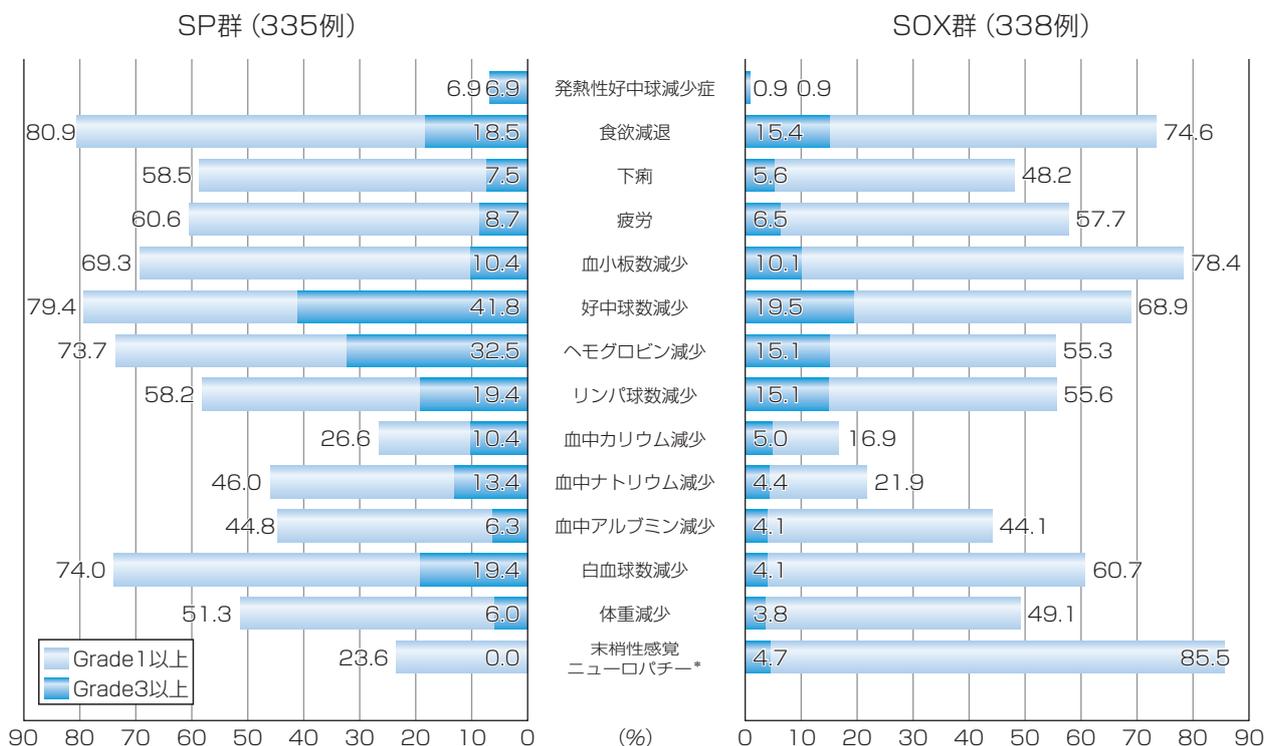
いずれかの群で発現率10%以上の副作用について、発現例数及び発現率を以下に示します。

● 副作用の要約[発現率10%以上](解析対象集団 : OS解析時安全性解析対象例) : 胃癌SOX PⅢ試験

器官別大分類	基本語	SP 群 (335 例)		SOX 群 (338 例)	
		例数	%	例数	%
有害事象発現例数		335	100.0	338	100.0
臨床検査		330	98.5	332	98.2
	血小板数減少	232	69.3	265	78.4
	好中球数減少	266	79.4	233	68.9
	ヘモグロビン減少	247	73.7	187	55.3
	白血球数減少	248	74.0	205	60.7
	リンパ球数減少	195	58.2	188	55.6
	血中アルブミン減少	150	44.8	149	44.1
	体重減少	172	51.3	166	49.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	77	23.0	205	60.7
	血中ブドウ糖増加	70	20.9	51	15.1
	血中ナトリウム減少	154	46.0	74	21.9
	血中尿素増加	167	49.9	79	23.4
	総蛋白減少	127	37.9	100	29.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	96	28.7	119	35.2
	血中ビリルビン増加	80	23.9	131	38.8
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	80	23.9	136	40.2
	血中アルカリホスファターゼ増加	65	19.4	118	34.9
	血中カリウム増加	77	23.0	49	14.5
	血中カリウム減少	89	26.6	57	16.9
	血中クレアチニン増加	132	39.4	30	8.9
	体重増加	47	14.0	22	6.5
	血中カルシウム減少	79	23.6	33	9.8
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	50	14.9	57	16.9
	C-反応性蛋白増加	45	13.4	48	14.2
	血中アミラーゼ増加	25	7.5	38	11.2
	血中クロール減少	35	10.4	10	3.0
胃腸障害		312	93.1	303	89.6
	悪心	231	69.0	208	61.5
	下痢	196	58.5	163	48.2
	便秘	132	39.4	107	31.7
	嘔吐	119	35.5	118	34.9
	口内炎	138	41.2	109	32.2
	口唇炎	38	11.3	23	6.8
全身障害および投与局所様態		285	85.1	276	81.7
	疲労	203	60.6	195	57.7
	発熱	74	22.1	62	18.3
	倦怠感	61	18.2	48	14.2
	末梢性浮腫	41	12.2	28	8.3
	浮腫	52	15.5	18	5.3
	注射部位反応	4	1.2	62	18.3
代謝および栄養障害		276	82.4	252	74.6
	食欲減退	271	80.9	252	74.6
神経系障害		211	63.0	305	90.2
	末梢性感覚ニューロパチー	79	23.6	289	85.5
	味覚異常	134	40.0	119	35.2
	浮動性めまい	58	17.3	37	10.9
皮膚および皮下組織障害		205	61.2	210	62.1
	色素沈着障害	135	40.3	132	39.1
	発疹	57	17.0	49	14.5
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	54	16.1	45	13.3
	脱毛症	43	12.8	15	4.4
血管障害		86	25.7	159	47.0
	高血圧	54	16.1	51	15.1
	血管障害	3	0.9	104	30.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害		148	44.2	116	34.3
	しゃっくり	101	30.1	35	10.4
眼障害		87	26.0	75	22.2
	流涙増加	59	17.6	48	14.2

いずれかの群で発現率5%以上のGrade 3以上の副作用について、発現率を以下に示します。

● Grade 3以上の副作用[発現率5%以上](解析対象集団:OS解析時安全性解析対象例):胃癌SOX PⅢ試験



* 末梢性感覚ニューロパチーはGrade 3以上の発現率が5%未満でしたが、本剤に特徴的な副作用であるため掲載しました。

(2) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 XELOX PⅠ/Ⅱ試験 (JO19380試験)⁸⁾

デザイン	単群3 stepデザイン [Step1: XELOX療法の初期安全性評価、Step2: XELOX療法+ベバシズマブ (BV)の初期安全性評価、Step3: XELOX療法+BVの症例を集積、XELOX療法+BVの有効性及び安全性はStep2+Step3で評価]
対象疾患	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌
主要な目的	XELOX療法にBVを併用した際の有効性、安全性を検討した。
治療群及び治療内容	XELOX療法 (Step1) 本剤 130mg/m ² Day1 (2時間) カペシタビン 2,000mg/m ² /日 Day1夕~ Day15朝 XELOX療法+BV (Step2及びStep3) 上記XELOX療法開始前に以下を投与 BV 7.5mg/kg Day1 いずれも3週を1サイクルとした
主要エンドポイント	有効性 (奏効率) 及び安全性 (有害事象)
症例数	6例 (Step1: XELOX療法)、58例 (Step2及びStep3: XELOX療法+BV)

● 有害事象発現状況：JO19380試験

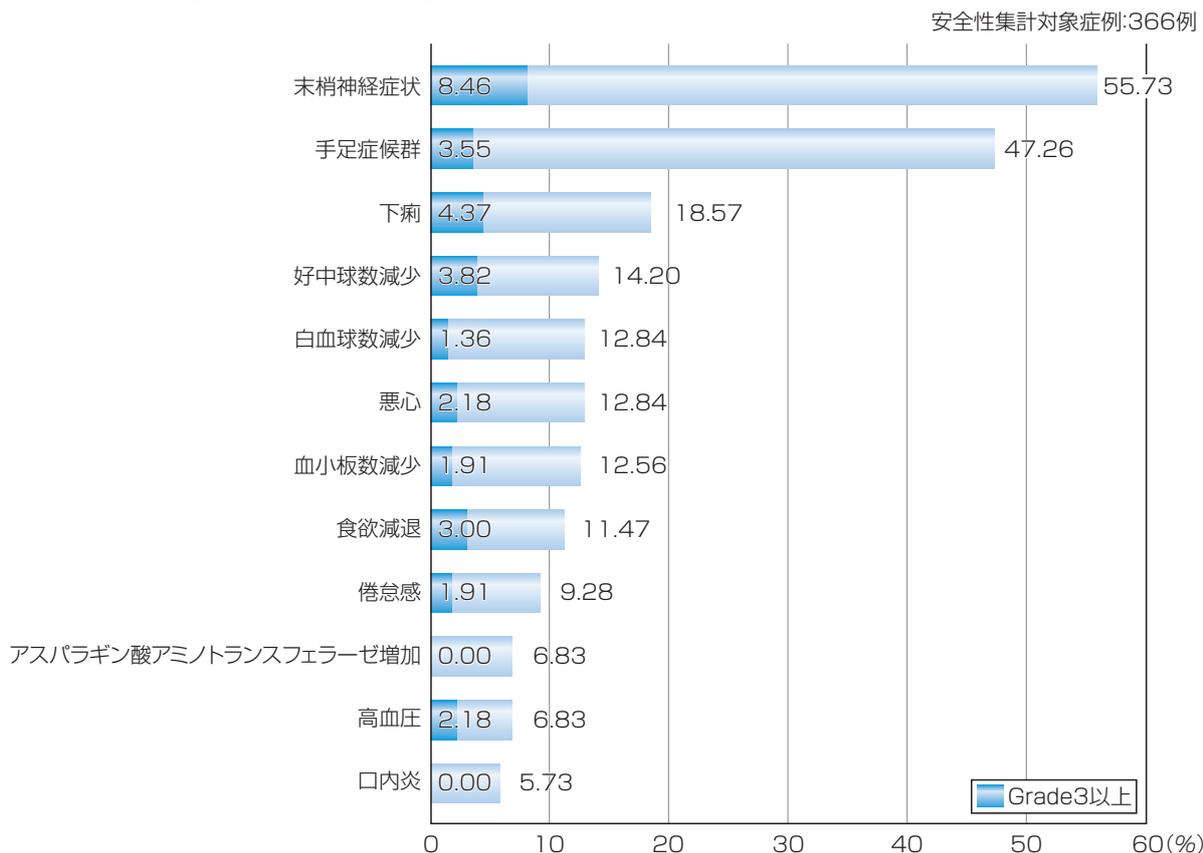
Adverse event	XELOX (n = 6)				XELOX plus bevacizumab (n = 58)			
	Grade 1-4		Grade 3-4		Grade 1-4		Grade 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Neurosensory toxicity	6	100	1	17	54	93	10	17
Anorexia	5	83	0	0	52	90	2	3
Fatigue	4	67	0	0	48	83	3	5
Hand-foot syndrome	4	67	1	17	45	78	1	2
Nausea	6	100	0	0	43	74	0	0
Pigmentary disturbance	2	33	0	0	36	62	0	0
Stomatitis	2	33	0	0	33	57	1	2
Diarrhea	4	67	0	0	32	55	2	3
Neutropenia	3	50	0	0	30	52	9	16
Vomiting	1	17	0	0	27	47	1	2
Nose bleed	1	17	0	0	23	40	0	0
Proteinuria	0	0	0	0	19	33	3	5
Hypertension	0	0	0	0	19	33	3	5
Thrombocytopenia	2	33	1	17	13	22	4	7
Pulmonary thrombosis	0	0	0	0	1	2	1	2
Jugular vein thrombosis	0	0	0	0	1	2	0	0

Doi T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010; 40(10):913-20.
Copyright © 2010 The Author(s)

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 XELOX、XELOX+アバスタチン 特定使用成績調査

調査方法	1) 症例登録及び調査票：連続事前中央登録方式 2) 観察期間：XELOX [+ベバシズマブ (BV)] 療法開始日より12カ月間
対象疾患	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
主要な目的	XELOX (+BV) 療法について、以下の事項を使用実態下において把握した。 1) 重点調査事項 (手足症候群、末梢神経症状、好中球数減少) 2) 副作用発現状況 (発現率、発現時期、Gradeの分布) 3) 投与状況 (投与期間/投与コース数/累積投与量/相対用量強度、投与中止率と投与中止理由)
治療内容	使用実態下調査のため、特に投与方法・規定を定めていないが、承認された用法・用量 [カペシタビン C法：1,000mg/m ² (1回用量), 1日2回, 14日間連日経口投与, 7日間休薬、オキサリプラチン 130mg/m ² , 3週間隔投与、BV 7.5mg/kg, 3週間隔投与] に従い、投与を行うこと。
症例数	366例 (安全性解析対象例数)

● 主な副作用 (発現率5%以上) の発現症例率



(4) 化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌を対象としたPⅢ試験 (SOFT試験)⁶⁾

デザイン	非盲検、無作為化、並行群間比較
対象疾患	化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌
主要な目的	無増悪生存期間におけるmFOLFOX6療法+ベパシズマブ (BV) に対するSOX療法+BVの非劣性検証
治療群及び治療内容	<p>mFOLFOX6療法+BV群</p> <p>本剤 85mg/m² Day1</p> <p>BV 5mg/kg Day1</p> <p>レボホリナート 200mg/m² Day1</p> <p>フルオロウラシル 400mg/m²・急速静注 Day1 2,400mg/m²・持続静注 (46時間)</p> <p>2週を1サイクルとした</p> <p>SOX療法+BV群</p> <p>本剤 130mg/m² Day1</p> <p>BV 7.5mg/kg Day1</p> <p>S-1 80～120mg/日 Day1夕～Day15朝</p> <p>3週を1サイクルとした</p>
主要エンドポイント	無増悪生存期間
症例数	登録例数: 512例 (mFOLFOX6療法+BV群256例、SOX療法+BV群256例) 安全性解析対象例数: 499例 (mFOLFOX6療法+BV群249例、SOX療法+BV群250例)

● 有害事象発現状況

	Group given mFOLFOX6 plus bevacizumab (n=249)		Group given S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab (n=250)		p value*
	Any	≥Grade 3	Any	≥Grade 3	
Haematological					
Leucopenia	175 (70%)	21 (8%)	145 (58%)	6 (2%)	0.0029
Neutropenia	180 (72%)	84 (34%)	148 (59%)	22 (9%)	<0.0001
Thrombocytopenia	135 (54%)	2 (1%)	175 (70%)	9 (4%)	0.063
Anaemia	99 (40%)	6 (2%)	98 (39%)	13 (5%)	0.16
Increased aspartate aminotransferase concentration	107 (43%)	8 (3%)	138 (55%)	11 (4%)	0.64
Increased alanine aminotransferase concentration	99 (40%)	8 (3%)	98 (39%)	12 (5%)	0.49
Increased creatinine concentration	37 (15%)	0	26 (10%)	0	..
Proteinuria	120 (48%)	0	115 (46%)	0	..
Non-haematological					
Mucositis or stomatitis	123 (49%)	0	103 (41%)	4 (2%)	0.12
Anorexia	160 (64%)	3 (1%)	160 (64%)	13 (5%)	0.019
Nausea	139 (56%)	3 (1%)	130 (52%)	5 (2%)	0.72
Vomiting	50 (20%)	1 (<1%)	51 (20%)	2 (1%)	1.00
Diarrhoea	96 (39%)	7 (3%)	133 (53%)	23 (9%)	0.0040
Rash or desquamation	58 (23%)	0	55 (22%)	0	..
Hyperpigmentation	96 (39%)	..	125 (50%)
Fatigue	134 (54%)	3 (1%)	140 (56%)	7 (3%)	0.34
Sensory neuropathy	224 (90%)	35 (14%)	228 (91%)	25 (10%)	0.17
Hypertension	76 (31%)	14 (6%)	65 (26%)	15 (6%)	1.00
Hyperbilirubinaemia	10 (4%)	1 (<1%)	33 (13%)	5 (2%)	0.22
Alopecia	61 (24%)	..	15 (6%)
Infusion reaction	1 (<1%)	0	11 (4%)	0	..
Hand-foot syndrome	44 (18%)	0	39 (16%)	1 (<1%)	1.00
Paralytic ileus, gastrointestinal obstruction, or gastrointestinal constriction	7 (3%)	7 (3%)	9 (4%)	7 (3%)	1.00
Gastrointestinal perforation	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (2%)	5 (2%)	0.22
Fever	44 (18%)	0	38 (15%)	0	..
Infection (documented clinically or microbiologically) with grade 3 or 4 neutrophils	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0.50
Watery eye	4 (2%)	0	12 (5%)	0	..
Thrombosis, thrombus, or embolism	7 (3%)	4 (2%)	3 (1%)	2 (1%)	0.45
Date are n (%). mFOLFOX6=modified regimen of leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin. *Fisher's exact test; comparing frequency of adverse event of grade 3 or higher.					
Table 3: Safety analysis					

Yamada Y, et al. : Lancet Oncol. 2013; 14(13):1278-86.
Copyright © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

6. 引用文献

- 1) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol.* 2010; 21: 1001-5.
- 2) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 141-148.
- 3) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46.
- 4) Yamada Y, Tahara M, Miya T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2008; 98: 1034-8.
- 5) 社内資料
- 6) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1278-86.
- 7) 近藤千紘、谷口浩也、宇良敬、他：シスプラチン治療歴を有する進行再発胃癌のオキサリプラチン併用療法 *Gastric Cancer.* 2013: 274.
- 8) Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40: 913-20.
- 9) 平成13年2月27日医薬審発第136号「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について

【お問い合わせ先】

株式会社ヤクルト本社

医薬安全性情報部

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21(銀座木挽ビル4F)

Tel. 03(5550)8967

医薬学術部 くすり相談室

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21(銀座木挽ビル6F)

☎ 0120-589601