

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

カペシタビン錠

ゼローダ[®]錠300

XELODA[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ゼローダ錠300：1錠中にカペシタビン300mg含有
一般名	和名：カペシタビン（JAN） 洋名：Capecitabine（JAN、r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年4月16日 薬価基準収載年月日：2003年6月6日 販売開始年月日：2003年6月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チェプラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ https://www.cheplapharm.jp/

本 I F は 2024 年 2 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	5. 臨床成績.....	15
6. RMP の概要	4		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	35
2. 一般名	5	2. 薬理作用	35
3. 構造式又は示性式.....	5		
4. 分子式及び分子量.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	46
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	47
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	47
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝.....	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	49
		8. トランスポーターに関する情報.....	50
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	50
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	50
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	51
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由.....	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52
9. 溶出性.....	10	5. 重要な基本的注意とその理由	52
10. 容器・包装	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用.....	55
12. その他	10		

8. 副作用	56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
10. 過量投与	69
11. 適用上の注意	69
12. その他の注意	69

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	70
2. 毒性試験	71

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	74
2. 有効期間	74
3. 包装状態での貯法	74
4. 取扱い上の注意	74
5. 患者向け資材	74
6. 同一成分・同効薬	74
7. 国際誕生年月日	74
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	74
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	75
11. 再審査期間	75
12. 投薬期間制限に関する情報	75
13. 各種コード	75
14. 保険給付上の注意	75

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	78

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	79

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	82
2. その他の関連資料	82

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼローダ（一般名：カペシタビン）は、中外製薬株式会社 鎌倉研究所（旧 日本ロシュ研究所）で創製されたフルオロシチジン誘導体である。段階的にフルオロウラシル（5-FU）に変換されることにより、骨髄や消化管では活性体になりにくく、全身の曝露を抑え、高用量の 5-FU を腫瘍選択的に供給することを目的としてデザインされた経口の抗悪性腫瘍剤である。本剤は、服薬後、未変化体として消化管から吸収され、大部分が肝臓に局在する酵素カルボキシルエステラーゼ（CE）によって 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) に代謝された後、肝臓及び腫瘍組織で活性の高いシチジンデアミナーゼ（CD）により 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) に変換される。さらに、腫瘍組織で活性の高いチミジンホスホリラーゼ（TP）により活性体である 5-FU へと変換されるため、腫瘍組織でより高い 5-FU 濃度を得ることが可能である。

本剤は、既に世界 100 ヶ国以上の国で承認されており（2018 年 11 月現在）、臨床における本剤の有効性、安全性に関して検討がなされている。本邦においては、2003 年 4 月に「825 mg/m²/回 1 日 2 回、21 日間投与・7 日間休薬：A 法*」の用法及び用量で「手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として承認された。

その後、2007 年 12 月には「1,250mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：B 法*」の用法及び用量、及び「結腸癌における術後補助化学療法」の効能又は効果が追加承認された。

2009 年 9 月には、抗悪性腫瘍剤との併用による「1,000mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：C 法*」の用法及び用量、及び「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果が追加承認された。

2011 年 2 月には、白金製剤との併用療法として「1,000mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：C 法*」の用法及び用量で「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果が追加承認され、2015 年 11 月には「胃癌における術後補助化学療法」の適応追加に伴い、「胃癌」への効能又は効果の変更が承認された。

2016 年 8 月には新たな用法及び用量である放射線照射と併用する場合の「825mg/m²/回 1 日 2 回、5 日間投与・2 日間休薬：D 法*」及び「1,250mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：B 法*」で「直腸癌における補助化学療法」が適応追加されたことにより、「結腸・直腸癌」への効能又は効果の変更が承認された。

さらに、2020 年 11 月には、手術不能又は再発乳癌に対してラパチニブトシル酸塩水和物と併用療法として「1,000mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：C 法*」、結腸・直腸癌における補助化学療法に対してオキサリプラチンと併用療法として「1,000mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：C 法*」及び他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として「800mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬：E 法*」の用法及び用量が追加承認された。

なお、2011 年 7 月に再審査申請を行い、2019 年 6 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

2024 年 2 月、本邦における製造販売承認が中外製薬株式会社からチェプラファーム株式会社へ承継された。

*：本剤の用法及び用量は、体表面積にあわせて 825 mg/m²相当量（A 法・D 法）では 1 回 900～1,500mg を、1,250mg/m²相当量（B 法）では 1 回 1,500～2,400mg を、1,000mg/m²相当量（C 法）では 1 回 1,200～2,100mg を、800mg/m²相当量（E 法）では 1 回 900～1,800mg を 1 日 2 回経口投与する。

2. 製品の治療学的特性

1) 本剤は、代謝酵素の分布に着目することで、腫瘍組織内において 5-FU 濃度を選択的に高めることを目的にデザインされた経口抗悪性腫瘍剤である。

「VI-2 薬理作用」参照

2) 手術不能又は再発乳癌における本剤の有効性

・ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者において、ゼローダ単剤で 20.0%（55 例中 11 例）の

奏効率が認められた。(JO15155 試験・主要評価項目)

<825mg/m²/回 1日2回、21日間投与・7日間休薬>

「V-5 (5) 患者・病態別試験-国内後期第2相臨床試験 (JO15155 試験)」参照

- ・アントラサイクリン系薬剤既治療でタキサン系薬剤無効の進行・再発乳癌患者において、ゼローダ単剤で21.9% (32例中7例) の奏効率が認められた。(JO16526 試験・主要評価項目)

<1,250mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5 (5) 患者・病態別試験-国内第2相臨床試験 (JO16526 試験)」参照

- ・アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴のあるHER2陽性進行・再発乳癌患者において、ゼローダ+ラパチニブ併用療法のゼローダ単独療法に対する無増悪期間のハザード比は0.51であった(95%信頼区間0.35-0.74、p=0.00032、層別log-rank検定)。(EGF100151 試験¹⁾、主要評価項目、海外データ)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

3) 結腸・直腸癌における本剤の有効性

- ・切除不能な進行・再発大腸癌患者において、ゼローダ+オキサリプラチン (XELOX) 療法の無増悪生存期間中央値は7.92ヵ月、FOLFOX4療法の無増悪生存期間中央値は8.51ヵ月であった(ハザード比1.05、97.5%信頼区間0.94-1.18、非劣性マージン1.23)。(NO16966 試験・主要評価項目、海外データ)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5 (4) - 1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (NO16966 試験)」参照

- ・切除不能な進行・再発大腸癌患者において、XELOX+ベバシズマブ療法で71.9% (57例中41例) の奏効率が認められた。(JO19380 試験・主要評価項目)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5 (2) 臨床薬理試験-国内第1/2相臨床試験 (JO19380 試験)」参照

- ・一次化学療法歴のある切除不能進行・再発大腸癌患者において、XELIRI (ゼローダ+イリノテカン) ±ベバシズマブ療法の全生存期間中央値は16.8ヵ月、FOLFIRI±ベバシズマブ療法の全生存期間中央値は15.4ヵ月であった(ハザード比0.85、95%信頼区間0.71-1.02、非劣性マージン1.30及び1.25)。(AXEPT 試験・主要評価項目)

<800mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

- ・ステージⅢ結腸癌術後補助化学療法において、ゼローダ単独療法の5年無病生存率は60.8%、5-FU/LV療法の5年無病生存率は56.7%であった(ハザード比0.88、95%信頼区間0.77-1.01、非劣性マージン1.20)。(X-ACT 試験・主要評価項目、海外データ)

<1,250mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5 (4) - 1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (M66001 試験)」参照

- ・ステージⅢ結腸癌術後補助化学療法において、XELOX療法の3年無病生存率は70.9%、5-FU/LV療法の3年無病生存率は66.5%であった(p=0.0038、両側log-rank検定)。(NO16968 試験・主要評価項目、海外データ)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5 (4) - 1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (NO16968 試験)」参照

- ・ステージⅡ、Ⅲ直腸癌術前化学放射線療法において、ゼローダの5-FUに対する局所再発までの期間のハザード比は1.00であった(95%信頼区間0.75-1.32、p=0.98、層別log-rank検定、同等性証明のためのハザード比0.89~1.12又はp>0.40)。(NSABP R-04 試験・主要評価項目、海外データ)

<825mg/m²/回 1日2回、5日間投与・2日間休薬>

「V-5 (4) - 1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (NSABP R-04 試験)」参照

4) 胃癌における本剤の有効性

- ・切除不能な進行・再発胃癌患者において、ゼローダ+シスプラチン (XP) 療法の無増悪生存期間中央値は5.6ヵ月、フルオロウラシル+シスプラチン (FP) 療法の無増悪生存期間中央値は5.0ヵ月であった(ハザード比0.81、95%信頼区間0.63-1.04、非劣性マージン1.25)。(ML17032 試験・主要評価項目)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5(4)-1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (ML17032 試験)」参照

- ・切除不能な進行・再発胃癌の日本人患者における、XP 療法の全生存期間中央値は 17.7 ヶ月であった。(ToGA 試験^{注)}・主要評価項目)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

注) ToGA 試験の対象は、化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌及び食道胃接合部癌患者であった。

「V-5(4)-1) ②比較試験-国際共同第3相臨床試験 (ToGA 試験)」参照

- ・ステージⅡ、Ⅲの日本人患者の胃癌術後補助化学療法における XELOX 療法の DoseIntensity の平均値は、ゼロダで 67.2%、オキサリプラチンで 73.4%であった。(J-CLASSIC-PⅡ試験・主要評価項目)

<1,000mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5(5)患者・病態別試験-国内第2相臨床試験 (J-CLASSIC-PⅡ試験:MO28223/LOHP-PⅡ-06 試験)」参照

- ・ステージⅡ、Ⅲの胃癌術後補助化学療法において、XELOX 療法の3年無病生存率は74%、経過観察の3年無病生存率は59%であった(主解析時:3年無病生存期間のハザード比 0.56、95%信頼区間 0.44-0.72、p<0.0001、Wald 検定)。(CLASSIC 試験・主要評価項目)

<1,000 mg/m²/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬>

「V-5(4)-1) ②比較試験-国外第3相臨床試験 (CLASSIC 試験:MO17527/L9570 試験)」参照

5) 副作用

<重大な副作用>

脱水症状、手足症候群(Hand-foot syndrome)、心障害、肝障害、黄疸、腎障害、骨髄抑制、口内炎、間質性肺炎、重篤な腸炎、重篤な精神神経系障害(白質脳症等)、血栓塞栓症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、溶血性貧血が報告されています。

<その他の副作用>

①単剤療法における報告

発現率 10%以上^{注)}の副作用として、悪心、食欲不振、嘔吐、赤血球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、色素沈着障害、血中ビリルビン増加、AST 増加、LDH 増加、ALT 増加、Al-P 増加、倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加が報告されています。

注) A 法若しくは B 法で実施した国内臨床試験(固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験 [JO14865 試験]、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15151 試験、JO15154 試験、JO15155 試験、JO16526 試験]、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15152 試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15153 試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15951 試験]) の集計

②他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

発現率 10%以上^{注)}の副作用として、神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)、味覚異常、神経痛、悪心、食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、鼻出血、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、色素沈着障害、発疹、蛋白尿、AST 増加、肝機能異常、疲労、注射部位反応(疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等)、過敏症、倦怠感、体重減少が報告されています。

注) A 法若しくは B 法で実施した国内臨床試験(固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験 [JO14865 試験]、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15151 試験、JO15154 試験、JO15155 試験、JO16526 試験]、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15152 試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15153 試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15951 試験]) の集計

「Ⅷ-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正に伴う留意 事項について （平成 15 年 6 月 6 日付 保医発第 0606001 号） （「X-14. 保険給付上の注意」参照）

<公知申請>

- ・「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011年2月に承認された。
- ・「直腸癌における補助化学療法」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2016年8月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2003年4月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、試験計画時の知見を踏まえた製造販売後臨床試験の実施により、進行再発乳癌に対するドセタキセルと本剤の併用投与は、実地医療の場で治療選択肢の1つになり得るものであることが確認され、臨床的位置づけを含め、本剤の安全性及び有効性をより明確にすることができたことから、2019年6月承認条件が解除となった。

「V-5（6）治療的使用」参照

「本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置づけを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼローダ® 錠 300

(2) 洋名

XELODA® Tablets 300

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カペシタビン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Capecitabine (JAN, r-INN)

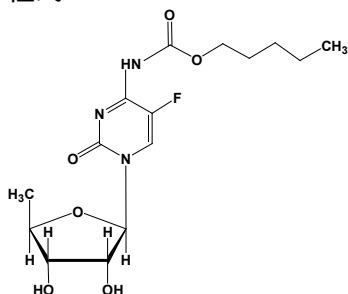
(3) ステム

nucleoside antiviral or antineoplastic agents, cytarabine or azactidine derivatives

(ヌクレオシド系の抗ウイルス又は細胞増殖阻止物質 (シタラビン又はアザラビン型))

: -citabine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₂₂FN₃O₆

分子量: 359.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: Ro09-1978

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

表Ⅲ-1 カペシタビンの各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	カペシタビン 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性*
メタノール	1 未満	極めて溶けやすい
ベンジルアルコール	2.2	溶けやすい
エタノール (99.5)	5.3	溶けやすい
水	38.2	やや溶けにくい

*：日局・通則における表現 (20℃)

表Ⅲ-2 カペシタビンの各種 pH の緩衝液に対する溶解性

溶 媒	カペシタビン 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性*
4.5	42	やや溶けにくい
6.0	42	やや溶けにくい
7.4	43	やや溶けにくい
8.3	37	やや溶けにくい
9.5	23	やや溶けやすい

*：日局・通則における表現 (20℃)

(3) 吸湿性

相対湿度 93%以下で吸湿性を認めない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 120℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.8

(6) 分配係数

表Ⅲ-3 カペシタビンの分配係数

pH	分配係数 (オクタノール/緩衝液)
5.0	4.4
6.0	4.6
7.4	4.5
8.3	3.5
9.5	0.98

(室温)

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ +96.0～+100.0°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-4 カペシタビンの安定性

保存条件		容器	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	蓋付フアイバーグフィルム容器中に入れた2枚重ねのポリエチレン袋(乾燥剤有)	3,6,9,12,18,24,36 箇月	変化なし。
加速試験	40°C/75%RH		1,3,6 箇月	分解物のわずかな増加傾向が認められたが、規格範囲内。他の試験項目では変化なし。
苛酷試験	温度	無色ガラス瓶(気密)	1,2 週間	経時的変化として分解物のわずかな増加が認められたが、他の試験項目ではほとんど変化なし。
			1,2 箇月	
	湿度	無色ガラス瓶(開放)	50°C/75%RH	分解物のわずかな増加が認められ、2箇月後では、さらにわずかに特異な臭いや含量低下が認められた。
			60°C/75%RH	2週間から含量低下や分解物の生成量の増加が認められ、1箇月では黄褐色の液状となる著しい変化が認められた。
	光	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯	シヤール(ポリエチレン塩化ビニレン製フィルムで覆う)	120 万 lx・hr 以上及び 200W・hr/m ² 以上曝光

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：1) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

2) 紫外可視吸光度測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 ゼローダ錠 300 の剤形及び性状

販売名	ゼローダ錠 300	
色調	白色	
識別コード	ゼローダ 300	
外形	平面	側面
		
長径	約 13.4mm	
短径	約 7.1mm	
厚さ	約 4.8mm	
質量	約 385mg	

(3) 識別コード

ゼローダ 300 (表示部位：錠剤表面)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分

1 錠中：カペシタビンとして 300mg

添加剤

無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

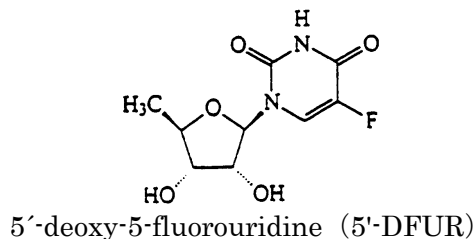
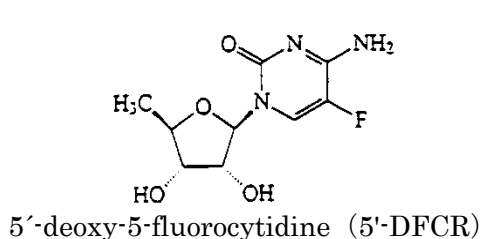
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2 ゼローダ錠 300 の安定性

保存条件		容器	保存期間	結果
苛酷試験	50°C	無包装	1,2,3 箇月	分解物の経時的な増加及び含量のわずかな低下が認められたが規格範囲内。他の試験項目では変化なし。
	60°C			分解物の経時的な増加及び含量の低下が認められ、さらに、保存 2 箇月から溶出試験でわずかに溶出の遅延が認められた。
	50°C/75%RH			1 箇月でわずかに特異な臭いが認められ、2 箇月で錠剤に膨らみや含量低下が認められた。
	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯		120 万 lx・hr 以上及び 200W・hr/m ² 以上曝光	変化なし。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出試験、含量 等

保存条件		容器	保存期間	結果
相対比較安定性試験	50°C	最終製品(PTP +アルミ袋、乾燥剤入り)	1 箇月	変化なし。
	60°C		2 週間	分解物の増加が認められたが規格範囲内。他の試験項目では変化なし。
	40°C/75%RH		1,2,3 箇月	変化なし。

測定項目：性状、水分、溶出性、純度試験、含量

PTP：ポリプロピレン

旧包装品 (PTP：ポリ塩化ビニリデン) との相対比較安定性試験の結果、同等な品質が確認された。

参考：旧包装品 (PTP：ポリ塩化ビニリデン)

保存条件		容器	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	最終製品(PTP +アルミ袋、乾燥剤入り)	3,6,9,12,18, 24,36,48 箇月	分解物のわずかな増加傾向が認められたが規格値以下。他の試験項目では経時的变化なし。
加速試験	40°C/75%RH		1,3,6 箇月	分解物のわずかな増加傾向が認められたが規格値以下。他の試験項目では経時的变化なし。
苛酷試験	50°C/75%RH		1,2,3 箇月	分解物の増加傾向が認められたが、他の試験項目ではほとんど変化なし。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出試験、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm 試験液 水

結果：45分で85%以上の溶出率を示し、規格に適合した。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸・直腸癌
- 胃癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 〈手術不能又は再発乳癌〉 5.1 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。 5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。 5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
--

〈解説〉

国内外の臨床試験成績、公表論文、国内外の診療ガイドライン等に基づき設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を使用する。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 法又は E 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 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、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。

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

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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
1.36m 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

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
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

E 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
1.31m ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.69m ² 未満	1,200mg
1.69m ² 以上 2.07m ² 未満	1,500mg
2.07m ² 以上	1,800mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

[手術不能又は再発乳癌の用法及び用量]

A 法：本剤は、国内で固形癌患者を対象として実施した本剤連日投与による国内第 1 相臨床試験 (JO14865 試験) において、2,510mg/m²/日が最大耐量と判断され、それより 1 段階低い用量である 1,657mg/m²/日を第 2 相臨床試験の推奨用量とし、1,657mg/m²/日投与群の用量制限毒性の一つである皮膚毒性の初発時期を検討し 4 週サイクルとした。

前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象に国内前期第 2 相臨床試験 (JO15151 試験) の結果に基づき「1,650mg/m²/日を 21 日間投与・7 日間休薬」(以下“A 法”)の用法及び用量にて進行・再発乳癌に対する有効性、安全性が確認され、手術不能又は再発乳癌について A 法の用法及び用量で申請を行い、承認を取得した。

B 法：国内外で実施された臨床試験、及び豊富な使用経験から得られたエビデンスの活用ができるメリットを考慮し、本邦でも海外の用法及び用量が使用できるようにすることを目的として、アントラサイクリン系薬剤既治療でタキサン系薬剤無効の乳癌患者を対象に国内第 2 相試験 (JO16526 試験) につき、「2,500mg/m²/日を 14 日間投与・7 日間休薬」

(以下“B 法”)の海外の用法及び用量で実施した。その結果、有効性については、奏効率は 21.9%であり、期待有効率の 20%を上回り、同じ対象での A 法による後期第 2 相試験 (JO15155 試験) と比較しても同様に良好であった。また、安全性については、A 法に比べて B 法では副作用発現率が概ね高く、35/35 例 (100%) に副作用が報告されたが、適切な休薬・減量規定を遵守することによりコントロールが可能であった。以上のことから、手術不能又は再発乳癌について海外と同じ B 法の用法及び用量で申請を行い、承認を取得した。

C 法：EGF100151 試験¹⁾に基づき、ラパチニブトシル酸塩水和物製剤において本剤「2,000mg/m²/日を 14 日間投与・7 日間休薬」(以下“C 法”)との併用が承認された。

本剤については、公表論文、国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (乳癌)、国内診療ガイドライン) 等を根拠として、新たな臨床試験を実施することなく、手術不能又は再発乳癌に対してラパチニブトシル酸塩水和物製剤と併用する場合には、C 法を使用する申請を行い、承認を取得した。

[結腸・直腸癌の用法及び用量]

・結腸・直腸癌における術後補助化学療法

B 法：結腸癌における補助化学療法については、進行・再発結腸・直腸癌*患者を対象に、A 法、B 法の用法及び用量にて後期第 2 相試験を実施した。その結果、奏効率はそれぞれ 26.8%、及び 35.0% (ともに委員会評価) で、安全性については概ね B 法の方が副作用の発現率は高かったものの、休薬・減量規定に従うことで十分に忍容可能であることが確認できたため、結腸癌における術後補助化学療法を B 法の用法及び用量にて使用する申請を行い、承認を取得した。

直腸癌における補助化学療法については、海外における臨床試験 (NSABPR-04 試験等)、国内外の診療ガイドライン等 (NCCN ガイドライン (直腸癌)、国内診療ガイドライン等) に基づき、B 法の用法及び用量で公知申請を行い、承認を取得した。詳細については、

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

C法：公表論文、国内外の診療ガイドライン（NCCNガイドライン（結腸・直腸癌）、ESMOガイドライン（結腸癌）、国内診療ガイドライン（結腸・直腸癌））等を根拠として、新たな臨床試験を実施することなく、NO16968試験²⁻⁴⁾に基づき、結腸・直腸癌における術後補助化学療法としてオキサリプラチンと併用（XELOX療法）の場合にはC法を使用する旨を追加する申請を行い、承認を取得した。

D法：直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合については、海外における臨床試験（NSABPR-04試験等）、国内外の診療ガイドライン（NCCNガイドライン、大腸癌治療ガイドライン等）等に基づき、「1650mg/m²/日を5日間投与・2日間休薬」（以下“D法”）の用法及び用量にて承認された。詳細については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）」を参照すること。

・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

C法：海外における併用試験の用法及び用量を参考に、国内で本剤とオキサリプラチンの併用療法（XELOX療法）、及び本剤とオキサリプラチン、ベバシズマブの併用療法（XELOX+BV療法）による進行・転移性結腸・直腸癌に対する臨床試験の結果に基づき、他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法の用法及び用量において、薬物動態、有効性及び安全性の観点から海外同様に有用性が認められたため、その結果を申請し承認を取得した。

E法：オキサリプラチンを含む一次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、公表論文、国内外の診療ガイドライン（Pan-Asia ESMOコンセンサスガイドライン（結腸・直腸癌）、国内診療ガイドライン（結腸・直腸癌））等を基に検討を行った結果、本剤とイリノテカンの併用療法（XELIRI療法）、本剤とイリノテカンとベバシズマブの併用療法（XELIRI±BV療法）の有用性及びその用法及び用量については医学薬学上公知であると考え、新たな臨床試験を実施することなく、AXEPT試験⁵⁾に基づき、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療法で「1,600mg/m²/日を14日間投与・7日間休薬」（以下“E法”）の用法及び用量が承認された。

[胃癌の用法及び用量]

治癒切除不能な進行・再発の胃癌では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、未承認薬・適応外薬検討会議により治癒切除不能な進行・再発の胃癌の用法及び用量はC法を設定することが適当と判断され、承認された。詳細については、「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）」を参照。また、術後補助化学療法については第3相臨床試験(MO17527/L9570試験)をC法でXELOX療法にて実施し、承認を取得した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

- ・ A法：825mg/m²
- ・ B法：1,250mg/m²
- ・ C法：1,000mg/m²
- ・ D法：825mg/m²
- ・ E法：800mg/m²

7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定 ^{注)}	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量不要 減量段階1 減量段階2 —
Grade3 初回発現 2回目発現 3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階1 減量段階2 —
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・ 1,250mg/m²相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m ² 未満	900mg	600mg
1.13m ² 以上 1.21m ² 未満	1,200mg	
1.21m ² 以上 1.45m ² 未満		1,500mg
1.45m ² 以上 1.69m ² 未満	1,800mg	
1.69m ² 以上 1.77m ² 未満		
1.77m ² 以上		

・ 1,000mg/m²相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m ² 未満	900mg	600mg
1.41m ² 以上 1.51m ² 未満	1,200mg	
1.51m ² 以上 1.81m ² 未満		1,500mg
1.81m ² 以上 2.11m ² 未満	1,200mg	
2.11m ² 以上		

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC (Ver.2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.3 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
[17.1.9-17.1.11 参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 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。[17.1.12 参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

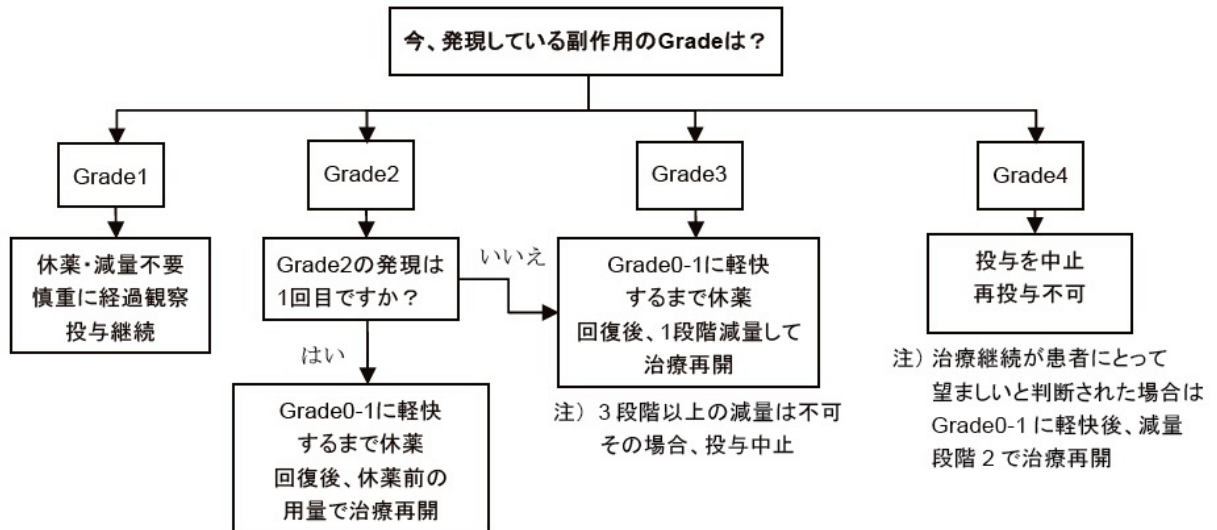
〈解説〉

国内外の臨床試験成績、公表論文及び国内外の診療ガイドライン等に基づき設定した。

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、本剤の添付文書「17.臨床成績」に記載された内容を十分に把握した上で、患者の状態、治療歴に応じた選択をすること。

7.2.1 B法はA法に比べて1日あたりの投与量が増えているが、B法で実施した国内の2試験(プロトコル No. JO16526 及びプロトコル No. JO15951)において、休薬・減量規定に従うことにより投与継続が可能であり、日本人における忍容性が示されたことから、「7.用法及び用量に関連する注意」に国内臨床試験と同様の休薬・減量の規定を設定した。減量時の用量については、減量段階1では初回投与量の75%投与量(1,875mg/m²/日)、減量段階2では初回投与量の50%投与量(1,250mg/m²/日)を基準投与量として、体表面積の区分は、本剤300mg錠を朝・夕食後に同数で服用することを考慮し、実投与量の隔たりが最小となるように調整した。本剤単剤療法による海外臨床試験においても、本休薬・減量規定と同様の規定に従うことにより忍容性が確保できることが示されており、本規定は海外添付文書にも記載され、広く臨床使用されている。以下に「休薬・減量の規定」に関する流れを示した。

表V-1 「休薬・減量の規定」に関する流れ



また、胃癌における術後補助化学療法の臨床試験では、Grade2の非血液毒性について、初回発現時より休薬・減量をするとして規定していたことから、Grade2の非血液毒性が発現した場合には、休薬・減量規定のGrade3を参考にして休薬・減量を考慮するように設定した。

7.2.2 国内臨床試験において、一度減量した後に増量を行った経験がないことから「一旦減量した後は増量を行わない」と設定した。

7.3 結腸癌における術後補助化学療法で他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合も、「17.臨床成績」に記載された内容を十分に把握し、本剤を適宜減量して治療を行うこと。

7.4 本剤と併用される抗悪性腫瘍剤については、その添付文書を十分に読んでいただき、その薬剤の注意事項を順守して、治療を行うこと。

7.5 結腸癌と胃癌における術後補助化学療法に関しては、8コースを超えた場合の臨床検討はなされておらず、有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「手術不能又は再発乳癌」及び「結腸癌における術後補助化学療法」は、2009年3月以前の承認であるため該当しない。

「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」は、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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）」に、「直腸癌における補助化学療法」は同部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）」に関する事前評価に基づく公知申請による承認であるため該当しない。以下は医学薬学上公知であり「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請による承認であるため該当しない。

- ・手術不能又は再発乳癌に対する本剤とラパチニブトシル酸塩水和物の併用投与
- ・結腸・直腸癌における術後補助化学療法としてオキサリプラチンとの併用投与（XELOX 療法）
- ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（XELIRI 療法）

表 V-2 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌*1」における臨床データパッケージ

		試験番号	相	試験デザイン	対象	投与形態	有効性	安全性	薬物動態
単剤療法	国内	JO15951	II	非盲検 1 群	進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	X:2,500mg/m ² /日	◎	◎	◎
		JO17219	II	非盲検 1 群	JO15951 試験 の継続例	X:2,500mg/m ² /日	○	○	—
	海外	SO14695	III	無作為化 非盲検 2 群	進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	X:2,500mg/m ² /日	◎	◎	—
		SO14796	III	無作為化 非盲検 2 群	進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	X:2,500mg/m ² /日	◎	◎	—
併用療法	国内	JO19380	I/II	非盲検 1 群	進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	XELOX/+BV X:2,000mg/m ² /日 O:130mg/m ² /3 週 BV:7.5mg/kg/3 週	◎	◎	◎
	海外	M66016	II	非盲検 1 群	進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	XELOX X:2,000mg/m ² /日 O:130mg/m ² /3 週	◎	◎	—
		NO16966	III	無作為化 非盲検 2 群 無作為化 二重盲検 4 群*2	転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	FOLFOX4(+P)+BV O:85mg/m ² /2 週 5-FU:2,000mg/m ² /2 週 LV:200mg/m ² /2 週 BV:5mg/kg/2 週 XELOX(+P)+BV X:2,000mg/m ² /日 O:130mg/m ² /3 週 BV:7.5mg/kg/3 週	◎	◎	—
	NO16967	III	無作為化 非盲検 2 群	転移性 結腸・直腸癌 患者 (二次治療*3)	FOLFOX4 O:85mg/m ² /2 週 5-FU:2,000mg/m ² /2 週 LV:200mg/m ² /2 週 XELOX X:2,000mg/m ² /日 O:130mg/m ² /3 週	◎	◎	—	

試験番号	相	試験デザイン	対象	投与形態	有効性	安全性	薬物動態
NP18587	III	非盲検 1群	転移性 結腸・直腸癌 患者 (一次治療)	XELOX/BV X:2,000mg/m ² /日 O:130mg/m ² /3週 BV:7.5mg/kg/3週	—	—	◎

◎：評価資料 ○：参考資料

X：カペシタビン（2週間投与1週間休薬） O：オキサリプラチン P：プラセボ BV：ベバシズマブ

5-FU：フルオロウラシル LV：ホリナートカルシウム

XELOX：カペシタビン/オキサリプラチン併用療法 FOLFOX4：持続静注5-FU/LV/オキサリプラチン併用療法

*1：カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回経口投与である。「V-3. 用法及び用量」参照。

*2：FOLFOX4療法とXELOX療法の非盲検試験として開始したが、その後試験計画書を改訂し、それぞれPまたはBVを追加する2×2要因の二重盲検試験に変更した。

*3：一次治療の5-FU/LV/イリノテカン療法が無効、又は同治療が継続できなかった症例を対象とした。

表V-3 「胃癌における術後補助化学療法」における臨床データパッケージ

	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	群構成	主要評価項目	資料区分
海外	MO17527/ L9570	III	ランダム化 非盲検 2群	Stage II及びIII の胃癌の治癒切 除施行後の患者	1,035	観察群 XELOX群*	無病生存期間	評価資料
国内	MO28223/ LOHP-P II-06	II	非盲検 単群	Stage II及びIII の胃癌の治癒切 除施行後の患者	100	XELOX群*	Dose Intensity	評価資料

*：3週間を1サイクルとして、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回経口投与で2週間連続投与、1週間休薬し、オキサリプラチン130mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。投与期間は計8サイクル（24週間）とした。

(2) 臨床薬理試験

<日本人における成績>

国内第1相臨床試験（J014865試験）⁶⁾

対象患者：固形癌患者（胃癌、結腸・直腸癌、乳癌）16症例

投与方法：カペシタビン502、1,004、1,657、2,510mg/m²/日を1日2回に分けて、6週間以上連日投与

試験結果：最も頻度の高い自覚症状は皮膚毒性（8/16例）であった。最大耐量は2,510mg/m²/日と判断され、本用量群における4例の臨床経過並びに臨床検査値の推移を検討した結果、用量制限因子は出血性胃潰瘍及び皮膚亀裂であった。一方、抗腫瘍効果は1,004mg/m²/日群並びに2,510mg/m²/日群において認められた。以上より、前期第2相臨床試験における推奨用量は最大耐量より1段階低用量の1,657mg/m²/日とした。

表V-4 国内第1相臨床試験（J014865試験）における副作用発現状況

投与量	502mg/m ² /日				1,004mg/m ² /日			1,657mg/m ² /日			2,510mg/m ² /日			
症例数	3				3			6			4			
Grade	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4
皮膚・皮膚付属器障害														
皮膚落屑*												1		
脱毛*												1		
色素沈着*					1			2			2			
手足症候群*								2	2			1	1	
皮膚剥離									1					
消化管障害														
胃潰瘍														1
嘔吐												1		
下痢	1										1			

投与量	502mg/m ² /日				1,004mg/m ² /日			1,657mg/m ² /日			2,510mg/m ² /日			
症例数	3				3			6			4			
Grade	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4
口内炎					1						1			
胃もたれ感											1			
食欲不振*									1					
胃不快感	1													
便秘						1					1			
肝臓・胆管系障害														
ALT (GPT) 上昇	1													
ビリルビン値上昇						1			1	1				1
直接ビリルビン上昇														1
代謝・栄養障害														
Al-P 上昇											1			
LDH 上昇											1			
血中尿酸上昇	1							1						
体重増加*											2			
血清カリウム低下					1									
血清クロール低下	1													
血中ナトリウム低下	1													
BUN 上昇	1							1						
赤血球障害														
赤血球減少 (症)					1			2				1	1	
ヘマトクリット値減少								1				1	1	
ヘモグロビン減少								1	1	1		2		
白血球・網内系障害														
好酸球減少											1			
好中球減少											1			
単球減少											1			
白血球減少 (症)					1				1		2			
リンパ球減少			1						1					
好塩基球増多 (症)														1
血小板・出血凝血障害														
血小板増多					1									
血小板減少 (症)											1			
泌尿器系障害														
血中クレアチニン上昇				1		1					1			
一般的全身状態														
腫脹												1		

* : Grade4 が存在しない項目

(例)

毒性の評価 : 「NCIC-CTC Grading System (1991年5月版)」を優先させ、「固形がん化学療法効果増強の判定基準」における「副作用の記載様式」の両基準で評価した。

国内第1/2相臨床試験 (J019380 試験)^{7,8)}

対象患者 : 未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者

XELOX 療法 (Step1) 6 症例

XELOX+BV 療法 (Step2+Step3) 58 症例 : うち Step2 は 6 例

投与方法 : Step1 ; XELOX 療法の忍容性の検討

オキサリプラチン 130mg/m² を点滴静注 (投与 1 日目) + カペシタビン 2,000mg/m²/日を 1 日 2 回に分けた経口投与 (投与 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで) + 1 週間休薬を 1 コースとして繰り返す。

Step2 ; XELOX+BV 療法の忍容性の検討

Step3 ; XELOX+BV 療法の症例を集積し、Step2 の症例と合わせて有効性、安全性の検討

ベバシズマブ 7.5mg/kg を 30~90 分かけて点滴静注 (投与 1 日目) + オキ

サリプラチン 130mg/m² を点滴静注（投与 1 日目）＋カペシタビン 2,000mg/m²/日を 1 日 2 回に分けた経口投与（投与 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで）＋1 週間休薬を 1 コースとして繰り返す。

評価項目：主要評価項目；奏効率、安全性

副次的評価項目；無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間、薬物動態、等

試験結果：安全性；XELOX 療法では、副作用は 6/6 例に 81 件認められた。発現率の高い副作用は悪心（6 例）、末梢性感覚ニューロパシー（6 例）、食欲不振（5 例）、下痢（4 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 例）、疲労（4 例）、発疹（3 例）、好中球数減少（3 例）及びしゃっくり（3 例）等であった。グレード 3/4 の副作用は 2 例 3 件（血小板数減少、末梢性感覚ニューロパシー、手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 1 件）に認められた。

XELOX＋BV 療法では、副作用は 58/58 例に 848 件に認められた。発現率の高い副作用は末梢性感覚ニューロパシー（54 例）、食欲不振（50 例）、疲労（48 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（44 例）、悪心（43 例）、色素沈着障害（34 例）、下痢（32 例）、口内炎（31 例）及び好中球数減少（29 例）等であった。グレード 3/4 の副作用は 35 例 58 件に認められ、その内発現頻度が 5%以上の副作用は末梢性感覚ニューロパシー（10 例）、好中球数減少（9 例）、血小板数減少（4 例）、高血圧（3 例）、疲労（3 例）であった。

有効性；進行・転移性結腸・直腸癌患者に対する XELOX 療法の奏効率は 66.7%(4/6) であり、XELOX＋BV 療法の奏効率は 71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV 療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は 336.0 日（95%信頼区間：293-380 日）であった。

<外国人における成績>

国外第 1 相臨床試験（連日投与）（S014693 試験）⁹⁾

対象患者：固形癌患者（結腸癌、直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌等）33 症例

実施国：米国

投与方法：カペシタビン 110、225、502、1,004、1,331、1,657、2,083mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、6 週間以上連日投与

試験結果：発現率の高い副作用は下痢（10 例）、手足症候群（9 例）、悪心、疲労（各 8 例）、口内炎、めまい、嘔吐（各 5 例）及び食欲不振（4 例）であった。副作用のうち 71%（82/115 件）は 1,657mg/m²/日投与群の 12 例において報告され、本用量にてグレード 3 以上の副作用が 7 例（下痢 4 件、腹痛 2 件、手足症候群、めまい、悪心・嘔吐、脱水、呼吸困難、血小板減少及び静脈血栓が各 1 件）に発現したため最大耐量とした。

国外第 1 相臨床試験（間欠投与）（S014794 試験）¹⁰⁾

対象患者：固形癌患者（結腸癌、直腸癌、乳癌等）34 症例

実施国：イギリス、オランダ

投与方法：カペシタビン 502、1,004、1,657、2,510、3,000、3,514mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとして 2 コース以上

試験結果：発現率の高い副作用は悪心、疲労（各 21 例）、嘔吐（17 例）、下痢（16 例）、手足症候群、食欲不振（各 14 例）及び口内炎（10 例）等であった。当初 3,514mg/m²/日投与群で 6 例中 4 例にグレード 3 の副作用（悪心、悪心・嘔吐・手足症候群、口内炎・下痢・腹部痛、好中球減少）が認められたため最大耐量としたが、その後、一段階低い用量である 3,000mg/m²/日投与群でグレード 4 の下痢及び低血圧が 1 例に、また、グレード 3 の白血球減少が 1 例に発現したため、最終的に本用量を最大耐量とした。

注) カペシタビンの承認された効能又は効果は、「手術不能又は再発乳癌」「結腸・直腸癌」「胃癌」である。カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせて A 法及び D 法では 1 回 900～1,500mg を、B 法では 1 回 1,500～2,400mg を、C 法では 1 回 1,200～2,100mg を、E 法では 1 回 900～1,800mg を

1日2回経口投与である。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

(3) 用量反応探索試験

〈日本人における成績〉

国内前期第2相臨床試験 (J015151 試験)^{11,12)}

対象患者：前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者23症例

投与方法：カペシタビン1,657mg/m²/日を1日2回に分けて、3週間投与1週間休薬を1コースとして2コース以上

評価項目：主要評価項目；奏効率

試験結果：有効性解析対象例は22例でCR1例、PR9例であり、奏効率は45.5% (95%信頼区間：24.4-67.8%)であった。信頼区間下限は試験計画時に設定した閾値有効率10%を上回った。安全性評価は全投与例23例について行われ、19例(82.6%)において副作用が発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例(43.5%)、赤血球減少10例(43.5%)、皮膚色素沈着7例(30.4%)、LDH上昇7例(30.4%)、白血球減少7例(30.4%)等であった。グレード3以上の副作用は7例に発現し、内訳は、総ビリルビン上昇5例、リンパ球減少が4例、直接ビリルビン上昇が3例、食欲不振、赤血球減少が各2例、皮膚落屑、口囲皮膚炎、紅斑、皮膚疾患、下痢、口内炎、口唇炎、ヘモグロビン減少、及びヘマトクリット値減少が各1例であった。グレード4の副作用は3例に発現し、総ビリルビン上昇が2例、リンパ球減少が1例に発現した。本成績に基づき1,657mg/m²/日、3週間投与1週間休薬の進行・再発乳癌に対する有効性、安全性が確認されたため、後期第2相臨床試験への移行が決定された。

〈外国人における成績〉

国外第2相臨床試験 (S014797 試験)^{13,14)}

対象患者：化学療法未施行の進行・転移性結腸・直腸癌患者109症例

実施国：オーストラリア、カナダ、米国、EU諸国

投与方法：下記のいずれかを原則として12週間以上

連日投与群；カペシタビン1,331mg/m²/日を12週間

間欠投与群；カペシタビン2,510mg/m²/日を2週間投与1週間休薬

LV併用間欠群；カペシタビン1,657mg/m²/日を2週間投与1週間休薬＋ホリナートカルシウム60mg/日を2週間投与1週間休薬

評価項目：奏効率、病勢進行までの期間、安全性、等

試験結果：有効性解析対象例の奏効率は、連日投与群21.6% (8/37例)、間欠投与群25.0% (8/32例)、LV併用間欠群24.2% (8/33例)であった。病勢の進行までの期間の中央値は、連日投与群127日、間欠投与群230日、LV併用間欠群165日と間欠投与群で良好な結果が得られた。累積投与量の中央値も、連日投与群307g、間欠投与群387g、LV併用間欠群218gと間欠投与群が高かった。最も頻度の高い有害事象は、下痢、嘔気、手足症候群と3群間で共通であったが、下痢、腹痛、嘔吐、手足症候群の発現率は、LV併用間欠群において最も高かった。グレード3の副作用の発現率は、連日投与群が15%、間欠投与群35%、LV併用間欠群57%であった。

本成績に基づき、第3相臨床試験ではカペシタビン2,510mg/m²/日を2週間投与1週間休薬(間欠投与群)が推奨された。

注)カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回経口投与である。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

〈外国人における成績〉

国外第3相臨床試験 (S014999 試験) ^{15, 16)}

対象患者：アントラサイクリン系薬剤を含む治療に耐性もしくは治療後再発などの進行・転移性乳癌患者 511 症例

実施国：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、ドイツ、イギリス、フランス、イスラエル、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ノルウェー、ロシア、スペイン、台湾、米国

投与方法：カペシタビン併用群；カペシタビン 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間経口投与 1 週間休薬を 6 週間以上+ドセタキセル*75mg/m²/日を 3 週間毎に 1 時間静脈内投与を 6 週間以上

ドセタキセル単独群；ドセタキセル*100mg/m²/日を 3 週間毎に 1 時間静脈内投与を 6 週間以上

*：国内承認用法及び用量とは異なる

評価項目：病勢の進行までの期間、全生存期間、奏効率、死亡、安全性、等

試験結果：無作為化登録された全集団（カペシタビン併用群 255 例、ドセタキセル単独群 256 例）における有効性は、病勢の進行までの期間はカペシタビン併用群 186 日、ドセタキセル単独群 128 日、全生存期間はカペシタビン併用群 418 日、ドセタキセル単独群 338 日、奏効率（主治医評価）はカペシタビン併用群 41.6%、ドセタキセル単独群 29.7%であった。安全性（カペシタビン併用群 251 例、ドセタキセル単独群 255 例）は、グレード 3/4 の副作用が、カペシタビン併用群 78%、ドセタキセル単独群 64%に発現し、主なグレード 3/4 の副作用は、手足症候群（カペシタビン併用群 24%、ドセタキセル単独群 1%）、口内炎（カペシタビン併用群 18%、ドセタキセル単独群 5%）、発熱性好中球減少（カペシタビン併用群 16%、ドセタキセル単独群 21%）、好中球減少症（カペシタビン併用群 16%、ドセタキセル単独群 14%）、下痢（カペシタビン併用群 14%、ドセタキセル単独群 6%）であった。本成績より、本併用療法はアントラサイクリン系薬剤既治療の進行・転移性乳癌患者に対する治療として有益であることが確認された。

②比較試験

〈日本人と外国人における成績〉

国際共同第3相臨床試験 (ToGA 試験) ^{17, 18)}

対象患者：化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌及び食道胃接合部癌*1 患者 594 症例

*1：食道胃接合部の腺癌

実施国：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、中国、コスタリカ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、グアテマラ、インド、イタリア、日本、韓国、メキシコ、パナマ、ペルー、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、スペイン、台湾、トルコ、イギリス

投与方法：XP 療法；シスプラチン 80mg/m² 点滴静注（投与 1 日目）、カペシタビン 2,000mg/m²/日経口投与（1 日 2 回、1 日目夕食後～15 日目朝食後）を 3 週間隔で 6 コースまで繰り返す。

FP 療法；シスプラチン 80mg/m² 点滴静注（投与 1 日目）、フルオロウラシル*2 800mg/m² 点滴静注（投与 1～5 日目）を 1 コースとし、3 週間隔で 6 コースまで繰り返す。

*2：国内承認用法及び用量とは異なる

トラスツズマブ；初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間隔で投与する。

XP 療法又は FP 療法にトラスツズマブを併用 (n=298)

XP 療法又は FP 療法 (n=296)

評価項目：主要評価項目；全生存期間

副次的評価項目；無増悪生存期間、無増悪期間、全奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効期間、安全性、QOL、薬物動態、等

試験結果：XP 療法又は FP 療法にて投与した 290 例における全生存期間中央値は 11.1 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 5.5 ヶ月であった。日本人患者 50 例における XP 療法の全生存期間中央値は 17.7 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 5.6 ヶ月であった。安全性については、XP 療法又は FP 療法にて 98%の有害事象が認められ、グレード 3/4 の有害事象は 68%であった。

表 V-5 国際共同第 3 相臨床試験 (ToGA 試験) における有害事象

有害事象		XP 療法又は FP 療法 (n=290)	
		全 Grade	Grade3/4
全有害事象		284 (98)	198 (68)
消化器系	悪心	184 (63)	21 (7)
	嘔吐	134 (46)	22 (8)
	下痢	80 (28)	11 (4)
	便秘	93 (32)	5 (2)
	口内炎	43 (15)	6 (2)
	腹痛	56 (19)	5 (2)
	嚥下困難	10 (3)	1 (<1)
血液・リンパ系	好中球減少	165 (57)	88 (30)
	貧血	61 (21)	30 (10)
	血小板減少	33 (11)	8 (3)
	発熱性好中球減少	8 (3)	8 (3)
全身系、代謝系、その他	食欲不振	133 (46)	18 (6)
	疲労	82 (28)	7 (2)
	手足症候群	64 (22)	5 (2)
	体重減少	40 (14)	7 (2)
	無力症	53 (18)	10 (3)
	発熱	36 (12)	0
	腎機能障害	39 (13)	3 (1)
	粘膜炎症	18 (6)	2 (1)
	鼻咽頭炎	17 (6)	0
	低カリウム血症	13 (4)	7 (2)
	脱水	16 (6)	5 (2)
	呼吸困難	16 (6)	5 (2)

症例数 (%)

<外国人における成績>

国外第 3 相臨床試験 (M66001 試験) 19-22)

対象患者：外科的切除が実施された化学療法未施行の Dukes C 結腸癌患者 1,987 症例

実施国：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、イスラエル、シンガポール、タイ、ウルグアイ、米国、EU 諸国の計 25 ヶ国

投与方法：本剤群；カペシタビン 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間経口投与 1 週間休薬を 1 コースとして 8 コース

5-FU/LV 群；フルオロウラシル 425mg/m²/日+ホリナートカルシウム 20mg/m²/日を 1 日 1 回、4 週間毎 5 日間静注投与を 1 コースとして 6 コース

評価項目：主要評価項目；無病生存期間

副次的評価項目；全生存期間、無再発生存期間、安全性、等

試験結果：無作為化登録された全集団（本剤群：1,004 例、5-FU/LV 群：983 例）における有効性は、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤群の 5-FU/LV 群に対する非劣性が確認された。

副作用は本剤群では 868/995 例 (87.2%) に発現した。主な副作用は、手足症候群 594 例 (59.7%)、下痢 458 例 (46.0%)、悪心 326 例 (32.8%) 等であった (カットオフ日：2004 年 4 月 1 日)。

表 V-6 国外第 3 相臨床試験 (M66001 試験) における有効性の結果概略

評価項目	5 年生存率 (%)		ハザード比* (95%信頼区間)
	本剤群	5-FU/LV 群	
無病生存期間	60.8	56.7	0.88 (0.77-1.01)
全生存期間	71.4	68.4	0.86 (0.74-1.01)

* : 本剤群と 5-FU/LV 群の比

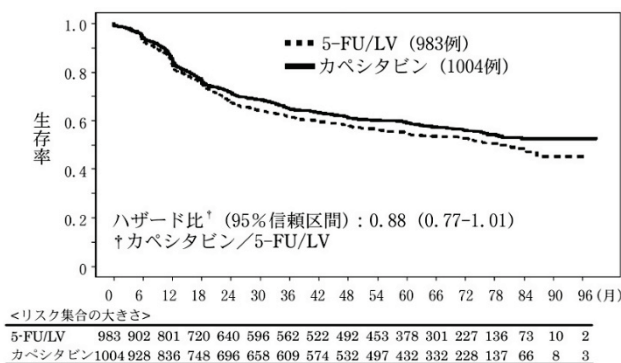


図 V-1 無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線

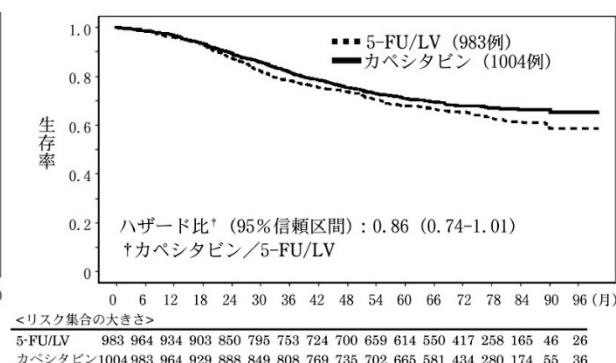


図 V-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

注) 本試験における 5-FU/LV 療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法及び用量とは異なる。

国外第 3 相臨床試験 (N016968 試験) ²³⁾

対象患者：外科的切除が実施された Dukes C 結腸癌患者 1,886 症例

実施国：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、フィンランド、フランス、ドイツ、イギリス、ギリシャ、香港、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、韓国、メキシコ、ニュージーランド、パナマ、ポーランド、ポルトガル、ロシア、シンガポール、南アフリカ、スペイン、スイス、台湾、タイ、米国

投与方法：XELOX 群；カペシタビン 2,000mg/m²/日経口投与（1日2回）による3週サイクルの間欠投与（2週間投与・1週間休薬）とオキサリプラチン 130mg/m²の2時間静脈内投与（day1）の併用療法、計8サイクル（24週）まで

5-FU/LV 群；

－Mayo レジメン*1：LV 20mg/m² 急速静脈内投与（以下、急速静注）＋5-FU 425mg/m² 急速静注を day1～5 に投与し、4週を1サイクルとして6サイクル（24週）まで

－Roswell Park レジメン：LV 500mg/m² 2時間静脈内投与＋5-FU 500mg/m² 急速静注を1～6週の day1 に投与し、8週を1サイクルとして4サイクル（32週）まで

*1：本試験における 5-FU/LV 療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法及び用量とは異なる。

評価項目：主要評価項目；無病生存期間

副次的評価項目；無再発生存期間、全生存期間、安全性、等

試験結果：有効性；無病生存期間において XELOX 療法の 5-FU/LV 療法に対する優越性が確認された。

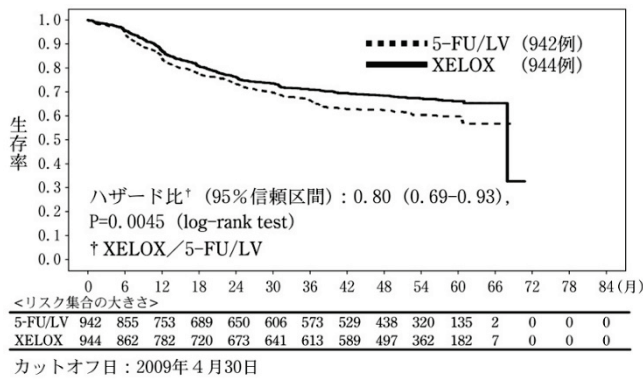


図 V-3 無病生存期間のKaplan-Meier 曲線

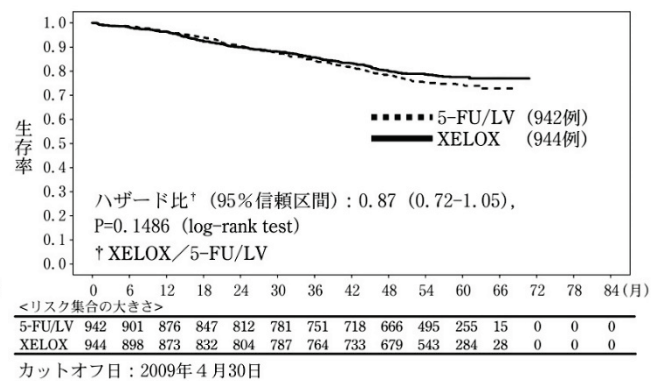


図 V-4 全生存期間のKaplan-Meier 曲線

安全性；副作用は XELOX 療法では 920/938 例 (98.1%) に発現した。主な副作用は、悪心 619 例 (66.0%)、下痢 566 例 (60.3%)、嘔吐 405 例 (43.2%)、錯感覚 338 例 (36.0%)、疲労 324 例 (34.5%)、末梢性ニューロパチー 278 例 (29.6%)、手足症候群 278 例 (29.6%) 等であった (カットオフ日：2009年4月30日)。

国外第 3 相臨床試験 (NSABP R-04 試験)²⁴⁻²⁶⁾

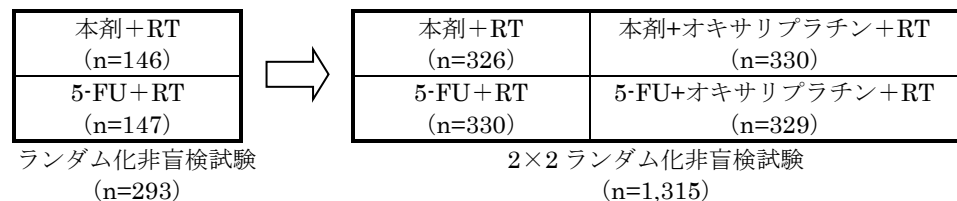
対象患者：臨床 Stage II/III の直腸癌患者 1,608 症例

投与方法：本剤；カペシタピン 1,650mg/m²/日経口投与 (1 日 2 回、5 日間投与・2 日間休薬^{*1}) を 5 週間繰り返す。

オキサリプラチン；50mg/m²点滴静注、週 1 回 (投与 1 日目) を 5 週間繰り返す。^{*2}

5-FU；225mg/m²持続静注 (5 日間投与・2 日間休薬^{*1}) を 5 週間繰り返す。

放射線療法 (RT)；1.8 Gy/回/日 (5 日間/週)、計 25 回 (総照射線量 45 Gy) ^{*3}



術前放射線療法との同時併用レジメンとして本剤単独と 5-FU 単独の有効性及び安全性を検証するランダム化非盲検試験として開始されたが、その後に試験計画書が改訂され、本剤単独又はオキサリプラチン併用と 5-FU 単独又はオキサリプラチン併用の有効性及び安全性を検証する 2×2 要因のランダム化非盲検試験に変更された。

^{*1}：2005 年 10 月に試験計画書が改訂され、重篤な下痢の発現頻度を低減させる目的で、本剤と 5-FU の投与日数は 7 日/週から 5 日/週に変更。

^{*2}：オキサリプラチンは直腸癌における補助化学療法としては本邦未承認。

^{*3}：臨床的進行度が T3 及び遠位側直腸病変以外の直腸癌患者に対しては 5.4 Gy (1.8 Gy/回/日、3 日間)、T4 又は遠位側直腸癌患者に対しては 10.8 Gy (3.6 Gy/回/日、3 日間) のブースト照射を追加。

評価項目：主要評価項目；局所再発までの期間

副次的評価項目；病理学的完全奏効率、括約筋温存率、外科的進行度の低下率、安全性、全生存期間、無病生存期間、等

試験結果：有効性；主要評価項目である局所再発までの期間において、ゼローダレジメン群は 5-FU レジメン群に対する同等性を示した (ハザード比 1.00、95%信頼区間：0.75-1.32、p=0.98、層別 Log-rank 検定、同等性証明のためのハザード比 0.89~1.12 又は p>0.40)。

安全性；試験計画書改訂後における、グレード 3 以上の有害事象は本剤群 30.1%、本剤+オキサリプラチン群 41.9%、5-FU 群 26.5%、5-FU+オキサリプラチン群 40.1%に認められた。

表 V-7 国外第 3 相臨床試験 (NSABP R-04 試験) における特徴的な有害事象

項目 (グレード)	試験計画書改訂前		試験計画書改訂後			
	本剤	5-FU	本剤	本剤+オキサリプラチン	5-FU	5-FU+オキサリプラチン
安全性評価対象例数	146	141	319	322	317	322
グレード 3 以上の有害事象	39.0%	31.9%	30.1%	41.9%	26.5%	40.1%
有害事象による死亡	0.7%	0.7%	1.3%	1.6%	0.3%	0.3%
下痢 (3~5)	17.1%	15.6%	6.9%	16.5%	6.9%	16.5%
悪心 (3)	2.7%	1.4%	1.3%	2.2%	0.3%	0.6%
嘔吐 (3)	3.4%	—	—	1.2%	0.3%	1.6%
疲労 (3)	6.8%	3.5%	2.2%	5.9%	1.3%	4.0%
腹痛 (3)	3.4%	2.1%	0.3%	1.9%	1.6%	2.8%
肛門痛 (3)	5.5%	1.4%	3.4%	3.1%	3.2%	4.0%
放射線皮膚炎 (3~5)	7.5%	2.1%	2.5%	1.2%	2.5%	2.2%
脱水 (3)	8.2%	5.0%	2.2%	4.0%	0.3%	2.8%
手足症候群 (3)	3.4%	1.4%	0.3%	0.3%	0.3%	—
末梢神経障害 (2~4)	2.1%	2.1%	2.2%	6.5%	0.6%	5.6%

国外第 3 相臨床試験 (NO16966 試験)²⁷⁻³⁰⁾

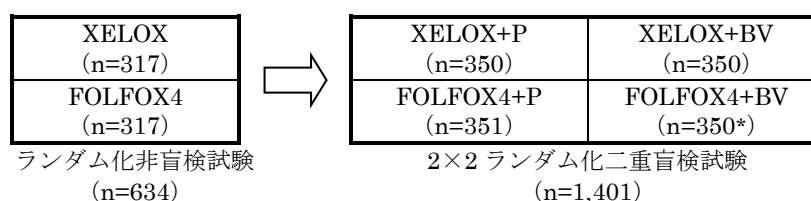
対象患者：未治療の転移性結腸・直腸癌患者 2,035 症例

実施国：オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イギリス、グアテマラ、香港、ハンガリー、アイスランド、イスラエル、イタリア、韓国、メキシコ、ニュージーランド、ノルウェー、パナマ、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、トルコ、米国

投与方法：XELOX 療法；オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注（投与 1 日目）、カペシタビン 2,000mg/m²/日経口投与（1 日 2 回、1 日目夕食後～15 日目朝食後）を 3 週間隔で繰り返す。

FOLFOX4 療法；オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注（投与 1 日目）、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注、600mg/m² 持続静注及びホリナートカルシウム 200mg/m² 点滴静注（投与 1、2 日目）を 1 コースとし、2 週間隔で繰り返す。

ベバシズマブ；FOLFOX4 療法の併用では 5mg/kg（2 週間を 1 コース）、XELOX 療法の併用では 7.5mg/kg（3 週間を 1 コース）を化学療法に先立ち投与する。



XELOX 療法と FOLFOX4 療法の有効性及び安全性を検討するランダム化非盲検試験 (NO16966A 試験) として開始されたが、その後に試験計画書が改訂され、XELOX 療法及び FOLFOX4 療法にベバシズマブ (BV) 又はプラセボ (P) を併用投与した際の有効性及び安全性を検討する 2×2 要因のランダム化二重盲検比較試験 (NO16966c 試験) に変更された。

*：FOLFOX4+B 群に無作為化され投与前に同意を撤回し、その後別施設にて再度 XELOX+P 群に無作為化された 1 例を含む。

評価項目：主要評価項目；無増悪生存期間

副次的評価項目；全生存期間、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性、等

試験結果：有効性；無増悪生存期間において、XELOX 療法の FOLFOX4 療法に対する非劣性が認められた。

表 V-8 FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価*2 項目	FOLFOX4 / FOLFOX4+P / FOLFOX4+B (N=937)	XELOX / XELOX+P / XELOX+B (N=967)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	259.0	241.0	1.05 (0.94 ; 1.18)
OS	594.0*3	600.0	1.00 (0.88 ; 1.13)
副次的解析			
評価*2 項目	FOLFOX4 / FOLFOX4+P (N=620)	XELOX / XELOX+P (N=630)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	241.0	220.0	1.06 (0.92 ; 1.22)
OS	565.0*4	572.0	1.01 (0.87 ; 1.17)

*2 : PFS カットオフ日 : 2006 年 1 月 31 日、OS カットオフ日 : 2007 年 1 月 31 日

*3 : 解析対象集団の例数は 939 例

*4 : 解析対象集団の例数は 622 例

また、化学療法 (FOLFOX4+P/XELOX+P) に対する化学療法+B 療法の優越性、XELOX 療法に対する XELOX+B 療法の優越性が認められた。

表 V-9 化学療法に対する化学療法+B 療法及び XELOX 療法に対する XELOX+B 療法の優越性解析結果

主要解析			
評価*2 項目	FOLFOX4+P / XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+B / XELOX+B (N=699)	ハザード比 P 値 (Log-rank test)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	244.0	285.0	0.83 P=0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P=0.0769
副次的解析			
評価*2 項目	XELOX+P (N=350)	XELOX+B (N=350)	ハザード比 P 値 (Log-rank test)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	225.0	282.0	0.77 P=0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P=0.0698

*2 : PFS カットオフ日 : 2006 年 1 月 31 日、OS カットオフ日 : 2007 年 1 月 31 日

安全性 ; XELOX/XELOX+P、XELOX+B、FOLFOX4/FOLFOX4+P、FOLFOX4+B にて各々99%の有害事象が認められ、グレード 3/4 の有害事象は、各々 71.5%、75.4%、78.1%、84.5%であった。

表 V-10 国外第 3 相臨床試験 (N016966 試験) における特徴的な有害事象

全 Grade の有害事象	XELOX/ XELOX+P	FOLFOX4/ FOLFOX4+P	XELOX+B	FOLFOX4+B
安全性評価対象例数	655	648	353	342
有害事象発現例数	649(99%)	644(99%)	351(99%)	340(99%)
器官分類				
胃腸障害	606(93%)	603(93%)	325(92%)	320(94%)
血液/リンパ系障害	312(48%)	448(69%)	125(35%)	229(67%)
感染症/寄生虫症	210(32%)	292(45%)	137(39%)	164(42%)
特に注目すべき有害事象				
神経障害	534(82%)	515(80%)	296(84%)	281(82%)
下痢	429(66%)	394(61%)	224(64%)	219(64%)
悪心/嘔吐	464(71%)	452(70%)	252(71%)	235(69%)
口内炎	140(21%)	242(37%)	102(29%)	141(41%)
好中球減少症/顆粒球減少症	180(28%)	379(59%)	70(2%)	□189(55%)
発熱性好中球減少症	—	—	—	—
手足症候群	201(31%)	70(11%)	141(40%)	47(14%)

Grade3/4 の有害事象	XELOX/ XELOX+P	FOLFOX4/ FOLFOX4+P	XELOX+BV	FOLFOX4+BV
安全性評価対象例数	655	648	353	342
有害事象発現例数	468(72%)	506(78%)	266(75%)	289(85%)
器官分類				
胃腸障害	216(33%)	167(26%)	132(37%)	94(28%)
血液／リンパ系障害	104(16%)	318(49%)	44(13%)	159(47%)
感染症／寄生虫症	45(7%)	66(10%)	21(6%)	31(9%)
特に注目すべき有害事象				
神経障害	114(17%)	107(17%)	64(18%)	61(18%)
下痢	133(20%)	74(11%)	77(22%)	44(13%)
悪心／嘔吐	52(8%)	47(7%)	38(11%)	25(7%)
口内炎	8(1%)	13(2%)	7(2%)	12(4%)
好中球減少症／顆粒球減少症	46(7%)	282(44%)	25(7%)	138(40%)
発熱性好中球減少症	6(<1%)	31(5%)	4(1%)	15(4%)
手足症候群	40(6%)	8(1%)	42(12%)	6(2%)

症例数 (%)

副作用は XELOX 療法 (XELOX 療法、XELOX 療法+P) では 642/655 例 (98.0%)、XELOX+BV 療法では 349/353 例 (98.9%) に発現した。主な副作用は、XELOX 療法では下痢 414 例 (63.2%)、悪心 395 例 (60.3%)、嘔吐 262 例 (40.0%)、錯感覚 240 例 (36.6%)、疲労 238 例 (36.3%)、手足症候群 198 例 (30.2%) 等であり、XELOX+BV 療法では悪心 226 例 (64.0%)、下痢 220 例 (62.3%)、嘔吐 157 例 (44.5%)、手足症候群 139 例 (39.4%)、錯感覚 131 例 (37.1%)、疲労 127 例 (36.0%) 等であった (カットオフ日：2006 年 1 月 31 日)。

国外第 3 相臨床試験 (N016967 試験) ^{31, 32)}

対象患者：イリノテカン/フルオロウラシル/ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者 627 症例 (二次治療)

実施国：ベルギー、カナダ、クロアチア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、韓国、ポーランド、セルビア、スロバキア、スロベニア、南アフリカ、スペイン、台湾、イギリス、米国

投与方法：XELOX 療法；オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注 (投与 1 日目)、カペシタビン 2,000mg/m²/日経口投与 (1 日 2 回、1 日目夕食後～15 日目朝食後) を 3 週間隔で繰り返す。

FOLFOX4 療法；オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注 (投与 1 日目)、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注、600mg/m² 持続静注及びホリナートカルシウム 200mg/m² 点滴静注 (投与 1、2 日目) を 1 コースとし、2 週間隔で繰り返す。

評価項目：主要評価項目；無増悪生存期間

副次的評価項目；全生存期間、奏効率、奏効期間、治療成功期間、等

試験結果：無増悪生存期間において、XELOX 療法の FOLFOX4 療法に対する非劣性が認められた。

表 V-11 FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性解析結果

評価*5 項目	FOLFOX4 (N=252)	XELOX (N=251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	168.0	154.0	1.03 (0.87 ; 1.24)
OS	402.0	393.0*6	1.05 (0.88 ; 1.27)

*5：PFS カットオフ日：2006 年 8 月 31 日、OS カットオフ日：2007 年 2 月 28 日

*6：解析対象集団の例数は 252 例

安全性については、XELOX 療法にて 98.7%の有害事象が認められ、グレード 3/4 の有害事象は 60.1%であった。

表 V-12 国外第 3 相臨床試験 (N016967 試験) における特徴的な有害事象

有害事象	XELOX 療法		FOLFOX4 療法	
	全 Grade	Grade3/4	全 Grade	Grade3/4
安全性評価対象例数	311	311	308	308
有害事象発現例数	307(98.7%)	187(60.1%)	302(98.1%)	223(72.4%)
下痢	177(56.9%)	62(19.9%)	150(48.7%)	15(4.9%)
悪心・嘔吐	205(65.9%)	17(5.5%)	191(62.0%)	15(4.9%)
口内炎	42(13.5%)	1(0.3%)	93(30.2%)	4(1.3%)
好中球／顆粒球減少症	56(18.0%)	14(4.5%)	149(48.4%)	108(35.1%)
発熱性好中球減少症		1(0.3%)		11(3.6%)
手足症候群	70(22.5%)	11(3.5%)	18(5.8%)	2(0.6%)
神経毒性	222(71.4%)	27(8.7%)	225(73.1%)	26(8.4%)

症例数 (%)

副作用は XELOX 療法では 302/311 例 (97.1%) に発現した。主な副作用は、悪心 181 例 (58.2%)、下痢 169 例 (54.3%)、嘔吐 131 例 (42.1%)、疲労 113 例 (36.3%)、錯感覚 103 例 (33.1%) 等であった (カットオフ日：2006 年 8 月 31 日)。

国外第 3 相臨床試験 (ML17032 試験) ^{17, 33)}

対象患者：化学療法未治療の進行・再発胃癌患者 316 症例

実施国：中国 (香港を含む)、ブラジル、韓国、メキシコ、ロシア、アルゼンチン、ペルー、マレーシア、コロンビア、グアテマラ、パナマ、ウルグアイ

投与方法：XP 療法；シスプラチン 80mg/m² 点滴静注 (投与 1 日目)、カペシタビン 2,000mg/m²/日経口投与 (1 日 2 回、1 日目夕食後～15 日目朝食後) を 3 週間隔で繰り返す。

FP 療法；シスプラチン 80mg/m² 点滴静注 (投与 1 日目)、フルオロウラシル* 800mg/m² 点滴静注 (投与 1～5 日目) を 1 コースとし、3 週間隔で繰り返す。

*：国内承認用法及び用量とは異なる。

評価項目：主要評価項目；無増悪生存期間

副次的評価項目；全生存期間、奏効までの期間、奏効期間、全奏効率、安全性、等

試験結果：XP 療法の PPS 集団 139 例並びに FP 療法の PPS 集団 137 例において、無増悪生存期間中央値は、XP 療法では 5.6 カ月、FP 療法では 5.0 カ月、また、全生存期間中央値は、XP 療法では 10.5 カ月、FP 療法では 9.3 カ月であり、FP 療法に対する XP 療法の非劣性が認められた。

安全性については、XP 療法においてグレード 4 の有害事象が 13% に認められた。

表 V-13 国外第 3 相臨床試験 (ML17032 試験) における有害事象 (発現頻度 15% 以上)

有害事象	XP 療法 (n=156)				FP 療法 (n=155)			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	49 (31)	35 (22)	3 (2)	—	44 (28)	37 (24)	4 (3)	—
嘔吐	32 (21)	33 (21)	10 (6)	1 (<1)	31 (20)	47 (30)	13 (8)	—
下痢	9 (6)	14 (9)	7 (4)	1 (<1)	11 (7)	6 (4)	6 (4)	1 (<1)
口内炎	11 (7)	4 (3)	3 (2)	—	15 (10)	16 (10)	10 (6)	—
好中球減少	2 (1)	24 (15)	22 (14)	3 (2)	2 (1)	15 (10)	23 (15)	6 (4)
白血球減少	3 (2)	15 (10)	4 (3)	—	4 (3)	16 (10)	4 (3)	2 (1)
食欲不振	23 (15)	18 (12)	3 (2)	—	23 (15)	19 (12)	1 (<1)	—
疲労	15 (10)	8 (5)	1 (<1)	—	11 (7)	3 (2)	1 (<1)	—
無力症	10 (6)	9 (6)	3 (2)	—	14 (9)	12 (8)	1 (<1)	—
手足症候群	20 (13)	8 (5)	6 (4)	—	5 (3)	1 (<1)	—	—

症例数 (%)

国外第 3 相臨床試験 (CLASSIC 試験：M017527/L9570 試験) ^{34, 35)}

対象患者：外科的切除が実施された Stage II/III の胃癌患者 1,035 症例

実施国：韓国、中国、台湾

投与方法：XELOX 群；3 週間を 1 サイクルとして、カペシタビン 2,000mg/m²/日を 1 日 2 回に

分けて、2週間経口投与、1週間休薬し、オキサリプラチン 130mg/m²を各サイクルの1日目に静注内投与し、投与期間は8サイクル（24週間）とした。

観察群；経過観察のみを行った。

評価項目：主要評価項目；無病生存期間

副次的評価項目；全生存期間、安全性

試験結果：経過観察に対する XELOX 療法の優越性が認められた。

主解析時の3年無病生存率は、XELOX 群が74%、観察群が59%であり（ハザード比 0.56、95%信頼区間：0.44-0.72、 $p < 0.0001$ 、Wald 検定）、XELOX 群で有意な再発リスクの減少が認められた。最終解析時の5年無病生存率は、XELOX 群が68%、観察群が53%であった（ハザード比 0.58、95%信頼区間：0.47-0.72、 $p < 0.0001$ 、Wald 検定）。また、XELOX 群の5年生存率は78%、観察群では69%で、ハザード比は 0.66（95%信頼区間：0.51-0.85）であり、XELOX 群で生存期間の有意な延長が認められた（ $p = 0.0015$ 、Wald 検定）。

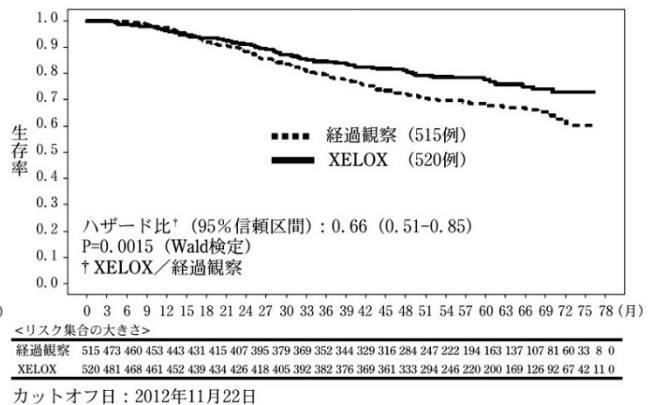
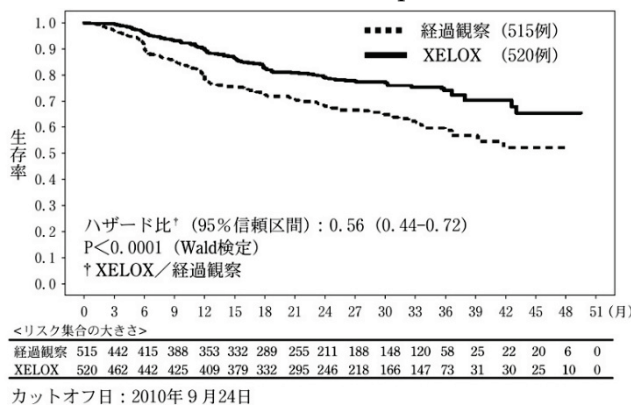


図 V-5 無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線

図 V-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

安全性について、グレード 3/4 の有害事象は XELOX 群で 54%に認められた。主なグレード 3/4 の有害事象は、好中球減少症（21.6%）、血小板減少症（8.1%）、悪心（7.9%）などであった。

表 V-14 国外第3相臨床試験（CLASSIC 試験）における有害事象（発現頻度 10%以上）

有害事象	全 Grade		Grade3/4	
	XELOX 群 (n=496)	観察群 (n=478)	XELOX 群 (n=496)	観察群 (n=478)
悪心	326(66)	20(4)	39(8)	—
食欲減退	294(59)	18(4)	23(5)	1(<1)
好中球減少症	300(60)	4(<1)	107(22)	1(<1)
下痢	236(48)	52(11)	9(2)	1(<1)
末梢性ニューロパチー	277(56)	—	12(2)	—
嘔吐	191(39)	16(3)	37(8)	—
疲労	156(30)	11(2)	23(5)	—
血小板減少症	130(26)	—	40(8)	—
腹痛	85(17)	42(9)	8(2)	2(<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	93(19)	—	5(1)	—
無力症	87(18)	5(1)	10(2)	—
浮動性めまい	64(13)	25(5)	3(<1)	—
便秘	63(13)	17(4)	1(<1)	—
体重減少	59(12)	13(3)	1(<1)	2(<1)
口内炎*	59(12)	—	3(<1)	—
末梢性感覚ニューロパチー	50(10)	—	3(<1)	—

*：Mouth Ulceration, Mucosal Inflammation, Stomatitis をグルーピングした。症例数 (%)
副作用は XELOX 療法では 488/496 例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心 326 例（65.7%）、好中球減少症 300 例（60.5%）、食欲減退 292 例（58.9%）、末梢性ニューロパチー 276 例（55.6%）、下痢 230 例（46.4%）、嘔吐 189 例（38.1%）、疲労 152 例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。

2) 安全性試験

〈日本人における成績〉

国内後期第2相臨床試験（長期投与試験）（J015949 試験）³⁶⁾

対象患者：国内後期第2相臨床試験（J015154 試験及び J015155 試験）で確認された本剤の効果が持続していた女性の進行・再発乳癌患者 11 症例

投与方法：カペシタビン 1,657mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、3 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとし、中止基準に該当するまで

評価項目：主要評価項目；自他覚所見、臨床検査値
副次的評価項目；奏効期間

試験結果：本試験では 11 例全例が投与を中止し、中止理由は「病勢の進行のため」が 8 例、「有害事象のため」「投与開始後、未登録であったことが判明したため」「市販品に移行したため」が各 1 例であった。11 例での投与日数 [中央値 (範囲)] は 189 日 (15～1,142 日)、コース数 [中央値 (範囲)] は 7 コース (1～41 コース) であった。有害事象は 11 例中 10 例 (90.9%) に 223 件、副作用は 10 例に 195 件発現し、国内後期第2相臨床試験からの投与継続によって有害事象の発現率と発現した事象の内容に変化はなかった。

(5) 患者・病態別試験

〈日本人における成績〉

国内後期第2相臨床試験（J015154 試験）³⁷⁾

対象患者：前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者 50 症例

投与方法：カペシタビン 1,657mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、3 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとして 2 コース以上

評価項目：主要評価項目；奏効率

試験結果：有効性解析対象例 46 例における奏効率は 28.3% (95%信頼区間：16.0-43.5%)、病勢の進行までの期間の中央値は 155 日であった。安全性評価は全投与例 50 例について行われ、全例において何らかの副作用が発現した。主な副作用は、手足症候群 33 例 (66.0%)、赤血球減少 26 例 (52.0%)、白血球減少 25 例 (50.0%)、リンパ球減少 25 例 (50.0%)、顆粒球減少 19 例 (38.0%)、ビリルビン値上昇 17 例 (34.0%) 等であった。グレード 3 以上の副作用は 23 例で発現し、10%以上の発現率のものはリンパ球減少 (22.0%)、手足症候群 (18.0%) 及びビリルビン値上昇 (10.0%) であった。また、有害事象による 2 コース未満の中止は 1 例であった。これより、本剤の前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌に対する有効性及び忍容性が確認された。

国内後期第2相臨床試験（J015155 試験）³⁸⁾

対象患者：ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 60 症例

投与方法：カペシタビン 1,657mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、3 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとして 2 コース以上

評価項目：主要評価項目；奏効率

試験結果：有効性解析対象例 55 例における奏効率は 20.0% (95%信頼区間：10.4-33.0%)、全投与例 60 例における病勢の進行までの期間の中央値は 84 日であった。予後規定因子である肝転移に対しても 42.9% (9/21) に PR が認められた。安全性評価は全投与例 60 例について行われ、副作用発現率は 96.7% (58/60) であった。主な副作用は、手足症候群 36 例 (60.0%)、AST 上昇 29 例 (48.3%)、リンパ球減少 26 例 (43.3%)、LDH 上昇 26 例 (43.3%)、赤血球減少 25 例 (41.7%)、食欲不振 24 例 (40.0%)、悪心 22 例 (36.7%)、Al-P 上昇 18 例 (30.0%)、白血球減少 18 例 (30.0%)、ビリルビン値上昇 18 例 (30.0%)、顆粒球減少 18 例 (30.0%) 等であった。グレード 3 以上の副作用は 33 例で発現し、10%以上の発現率のものは手足症候群 (13.3%)、リンパ球減少 (28.3%) であった。本成績より、本剤はドセタキセルが無効となった症例に対しても有効で、かつ忍容性が示された。

国内第2相臨床試験（J016526 試験）³⁹⁾

対象患者：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 35 症例

投与方法：カペシタビン 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとして 2 コース以上 6 コースまで

評価項目：主要評価項目；奏効率

試験結果：有効性解析対象例 32 例における奏効率は 21.9%（95%信頼区間：9.3-40.0%）、病勢の進行までの期間の中央値は 103 日であった。安全性評価は全投与例 35 例について行われ、副作用は全例（100%）に 257 件発現し、主な副作用は手足症候群 29 例（82.9%）、悪心 19 例（54.3%）、食欲不振 18 例（51.4%）、口内炎 16 例（45.7%）、下痢 NOS14 例（40.0%）、嘔吐 NOS11 例（31.4%）、けん怠感 10 例（28.6%）であった。グレード 3 以上の副作用は 10 例（28.6%）に 29 件発現し、このうち最も発現頻度が高かった副作用は手足症候群（14.3%）であった。本試験ではグレード 2 以上の副作用が認められた場合の休薬・減量規定が設けられており、有害事象により休薬・減量を要した症例は 24 例（68.6%）、そのうち 9 例（25.7%）が減量を要した。本成績より、パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に対して本剤 2,500mg/m²/日の用法及び用量は、有害事象は認められたが、規定に従って休薬・減量することにより忍容性は確保できると考えられた。

国内第2相臨床試験（J-CLASSIC-P II 試験：M028223/LOHP-P II -06 試験）⁴⁰⁾

対象患者：外科的切除が実施された Stage II/III の胃癌患者 100 症例

投与方法：3 週間を 1 サイクルとして、カペシタビン 2,000mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間経口投与、1 週間休薬し、オキサリプラチン 130mg/m²を各サイクルの 1 日目に静脈内投与し、投与期間は 8 サイクル（24 週間）とした。

評価項目：主要評価項目；Dose Intensity（実際に投与された各薬剤の累積投与量/休薬・減量を実施せずに 8 サイクル完遂した場合の累積計画投与量）

副次的評価項目；治療完遂割合、1 年無病生存率、安全性

試験結果：Dose Intensity の平均値はカペシタビン 67.2%、オキサリプラチン 73.4%であり、XELOX 療法としての治療完遂割合は 76.0%であった。有効性について、1 年無病生存率は 86%（95%信頼区間：77-91%）であった。有害事象は 100%に認められ、グレード 3/4 の有害事象が 71.0%に認められた。主なグレード 3/4 の有害事象は、好中球数減少（33.0%）、食欲減退（17.0%）、末梢性感覚ニューロパシー（14.0%）などであった。

〈外国人における成績〉

国外第2相臨床試験（S014697 試験）^{41,42)}

対象患者：パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者 162 症例

実施国：カナダ、米国

投与方法：カペシタビン 2,510mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間投与 1 週間休薬を 6 週間以上

評価項目：主要評価項目；計測可能病変を有する症例における奏効率

副次的評価項目；奏効期間、生存期間、安全性、等

試験結果：計測可能病変を有する 135 例における奏効率は 20.0%（95%信頼区間：13.6-27.8%）、奏効期間の中央値は 241 日、全投与例 162 例における病勢の進行までの期間の中央値は 93 日、生存期間の中央値は 384 日であった。副作用は 150/162 例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群 91 例（56.2%）、下痢 88 例（54.3%）、悪心 84 例（51.9%）、嘔吐 60 例（37.0%）、疲労 59 例（36.4%）等であった。グレード 3 以上の副作用は 162 例中 68 例（42.0%）に発現し、主なグレード 3 以上の副作用は下痢（14.2%）、手足症候群（9.9%）、疲労（7.4%）、悪心（4.3%）、嘔吐（3.7%）、腹痛（3.1%）であった。本成績より、本剤はパクリタキセル無効の進行・再発乳癌に対し有用であることが示された。

国外第2相臨床試験（N015542試験）⁴³⁾

対象患者：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 74 症例

実施国：フランス、米国

投与方法：カペシタビン 2,510mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて、2 週間投与 1 週間休薬を 6 週間以上

試験結果：計測可能病変を有する 69 例における奏効率は 24.6%（95%信頼区間：15.1-36.5%）、奏効期間の中央値は 253 日、全投与例 74 例における病勢の進行までの期間の中央値は 98 日、生存期間の中央値は 373 日であった。副作用は 66/74 例（89.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群 46 例（62.2%）、下痢 43 例（58.1%）、悪心 41 例（55.4%）、嘔吐 27 例（36.5%）、口内炎 25 例（33.8%）等であった。グレード 3 以上の副作用は 74 例中 36 例（48.6%）に発現し、主なグレード 3 以上の副作用は手足症候群（21.6%）、下痢（18.9%）、口内炎（12.2%）、悪心（9.5%）、疲労（8.1%）、脱水（6.8%）であった。本成績より、パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌に対し有用であることが示された。

（6）治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

概要：

手術不能又は再発乳癌に対して本剤を使用した患者における副作用等発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に、2003 年 6 月～2005 年 12 月の期間で実施した。

調査結果：

①安全性

安全性解析対象 1,053 例における、副作用発現割合は 45.4%（478/1,053 例）であった。発現した主な副作用（副作用発現症例率 3%以上）の種類は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 26.21%（276/1,053 例）、悪心 4.93%（52/1,053 例）、下痢 4.46%（47/1,053 例）、白血球数減少 4.17%（44/1,053 例）、食欲減退 3.03%（32/1,053 例）であった。これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

②有効性

有効性解析対象症例 896 例における、主治医による有効性判定（「有効」、「無効」の 2 段階評価）にて有効症例率を算出した結果、54.4%（487/896 例）であった。

特定使用成績調査（結腸癌術後補助化学療法）

概要：

使用実態下において、Dukes C 結腸癌における術後補助化学療法として本剤を使用する際の 8 コース投与完遂状況、相対用量強度（本剤予定投与量に対する実投与量の割合）、手足症候群発現状況及びその他の副作用発現状況の把握及び検討を行うことを目的に、2008 年 3 月～2010 年 5 月の期間で実施した。

調査結果：

①安全性

安全性解析対象症例 1,816 例における、副作用発現割合は 77.4%（1,406/1,816 例）であった。発現した主な副作用（副作用発現症例率 5%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群 59.91%（1,088/1,816 例）、下痢 7.10%（129/1,816 例）、口内炎 6.44%（117/1,816 例）、血中ビリルビン増加 5.94%（108/1,816 例）であった。これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

本剤で特徴的に認められる手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 59.9%（1,088/1,816 例、1,459 件）で、患者背景別に手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を検討したが、手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現する背景として特に留意すべき要因は認められなかった。

安全性解析対象症例 1,816 例において、投与開始時の患者の身長、体重より算出した体表面積

に基づいた 1 日用量を基準投与量とし、基準投与量が 8 コース投与された際の累積投与量を予定投与量として算出した。この予定投与量に対する実投与量（累積）の割合を IDI と定義し、患者ごとに算出した。その結果、基準投与量及び累積投与量の算出が可能であった 1,778 例における全コースでの IDI は 0.74 ± 0.28 （平均値±標準偏差）、中央値は 0.83 であった（8 コースでは、IDI : 0.82 ± 0.20 、中央値 : 0.85）。承認時までの臨床試験（Dukes C 結腸癌術後補助化学療法を対象とした海外第Ⅲ相試験）における 8 コースでの IDI は 0.84 ± 0.24 、中央値は 0.93 であり、本調査（実臨床）においても承認時までと同様に良好な IDI が維持されていると考えられた。

②有効性

本調査では、完遂率を有効性評価のサロゲートエンドポイントとして、投与 8 コースの完遂率を算出した。有効性解析対象症例 1,686 例における 8 コース完遂率は 73.7%（1,243/1,686 例）であった。中止の理由（重複あり）は、有害事象による中止 254 例（15.1%）、再発による中止 60 例（3.6%）、転院や患者希望等の有害事象／再発以外による中止 132 例（7.8%）であった。承認時までの試験（DukesC 結腸癌術後補助化学療法を対象とした海外第Ⅲ相試験）における完遂率は 83%であった。

特定使用成績調査（XELOX、XELOX+ベバシズマブ）

概要：

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の患者における本剤+エルプラット併用療法（以下、「XELOX 療法」）、並びにこれにベバシズマブを併用する本剤+エルプラット+ベバシズマブ（以下、「XELOX+ベバシズマブ療法」）について、重点調査項目（手足症候群、末梢神経症状、好中球数減少の副作用発現状況）、副作用発現状況、投与状況、有効性の情報を収集、確認することを目的に、2010 年 1 月～2011 年 7 月の期間で実施した。

調査結果：

①安全性

安全性解析対象症例 366 例における副作用発現割合は 80.1%（293/366 例）であった。発現した主な副作用（副作用発現症例率 5%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 47.26%（173/366 例）、末梢性ニューロパチー 28.14%（103/366 例）、下痢 18.57%（68/366 例）、好中球数減少 14.20%（52/366 例）、白血球数減少 12.84%（47/366 例）、悪心、血小板数減少 各 12.56%（46/366 例）、食欲減退 11.47%（42/366 例）、けん怠感 9.01%（33/366 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6.55%（24/366 例）、口内炎 5.73%（21/366 例）であった。これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 47.3%（173/366 例、191 件）で、承認時までの手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合 62.2%（225/362 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例（2 件）であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。末梢性ニューロパチーの発現割合は 28.1%（103/366 例、120 件）で、承認時までの XELOX（+ベバシズマブ）併用療法の試験（JO19380）における末梢性ニューロパチーの発現割合 93.8%（60/64 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例（2 件）であったが、転帰はいずれも軽快であった。

好中球数減少（好中球減少症、顆粒球数減少を含む）の発現割合は 15.6%（57/366 例）で、承認時までの好中球数減少（好中球減少症、顆粒球数減少を含む）の発現割合 24.0%（87/362 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例（2 件）であったが、転帰はいずれも回復であった。

以上より、本調査の安全性解析対象症例において、重点調査項目について特段の対応が必要となるような問題は認められなかった。

②有効性

有効性解析対象症例 345 例において、主治医による Clinical Benefit の評価（Clinical Benefit が「有」、「無」、「判定不能」の 3 区分）で、「判定不能」の 37 例を除外した際の Clinical Benefit 率は 83.8%（258/308 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

進行・再発乳癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与（A群）及びドセタキセル、本剤の順次投与（B群）を比較する無作為化第Ⅲ相製造販売後臨床試験（終了）

概要：

アントラサイクリン系薬剤既治療の進行・再発乳癌患者を対象に、ドセタキセル単独投与に対する本剤とドセタキセル併用投与の無増悪生存期間（PFS）における優越性を検証することを目的に、2008年6月～2011年10月の期間で実施した。

調査結果：

①安全性

有害事象及び副作用は両群ともに全例に認められた。本臨床試験で認められた有害事象又は副作用は、本剤又はドセタキセルでこれまでに報告されている安全性の範囲内であり、両薬剤を併用投与することで予測不能な有害事象又は副作用は認められなかった。なお、本試験治療に関連した死亡は認められなかった。

表V-15 第Ⅲ相製造販売後臨床試験における有害事象（発現割合50%以上）

有害事象名	A群（82例）	B群（80例）	
		ドセタキセル単剤療法	本剤単剤療法
脱毛症	62例（75.6%）	55例（68.8%）	55例（68.8%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	58例（70.7%）	19例（23.8%）	30例（37.5%）
好中球数減少	51例（62.2%）	49例（61.3%）	50例（62.5%）
味覚異常	48例（58.5%）	37例（46.3%）	38例（47.5%）
口内炎	47例（57.3%）	32例（40.0%）	35例（43.8%）
食欲減退	46例（56.1%）	43例（53.8%）	46例（57.5%）
爪の障害	46例（56.1%）	36例（45.0%）	38例（47.5%）
悪心	43例（52.4%）	36例（45.0%）	40例（50.0%）

②有効性

無増悪生存期間（PFS）において、本剤＋ドセタキセル併用投与群（A群）のドセタキセル単剤投与後に本剤に切り替える順次投与群（B群）に対する優越性が認められた。

表V-16 ドセタキセル、本剤の順次投与（B群）に対する本剤とドセタキセル併用投与（A群）の優越性解析結果

評価項目	A群（79例）	B群（77例：単独投与例）	対B群ハザード比（95%信頼区間）	P値
PFS	10.5カ月	9.8カ月	0.62 ^{注1)} (0.40～0.97)	0.0342 (層別 log-rank 検定)
			0.64 ^{注2)} (0.42～0.98)	0.0354 (log-rank 検定)

層別因子：試験開始12カ月以上前に施行されたタキサン系薬剤による術前術後化学療法歴の有無、ホルモン療法治療歴の有無、経口フルオロウラシル治療歴の有無

注1) 層別因子で調整した場合のハザード比

注2) 層別因子で調整しない場合のハザード比

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

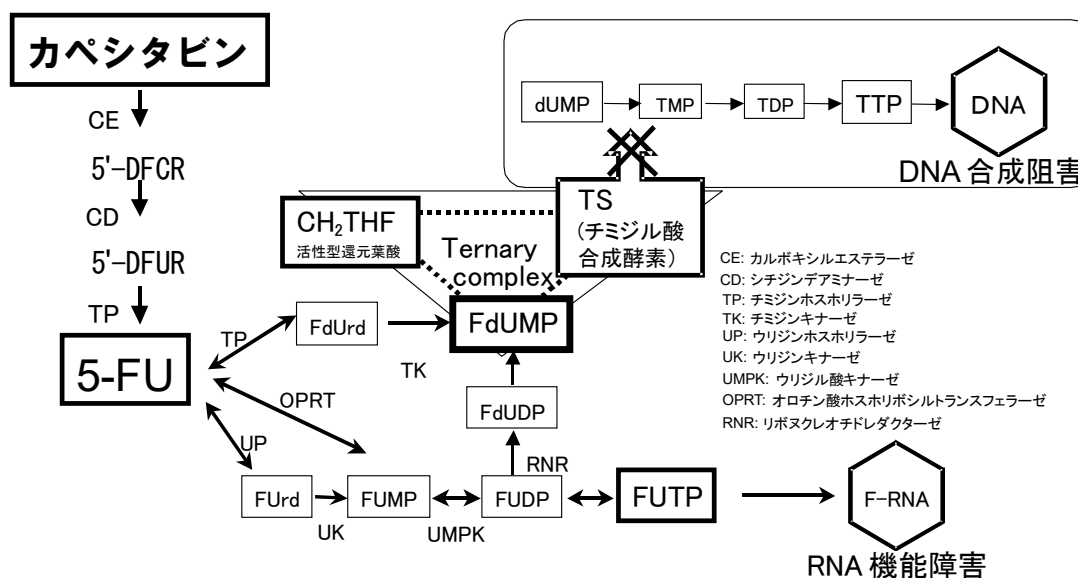
フルオロウラシル、テガフル、カルモフル、テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン 等
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) に代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) に変換される。さらに、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼ (TP) により活性体である 5-FU に変換され抗腫瘍効果を発揮する⁴⁴⁾。

5-FU は FdUMP に代謝され、チミジル酸合成酵素 (TS) 及び 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA 合成を阻害する。また、5-FU は FUTP に代謝され、UTP の代わりに RNA に取り込まれて F-RNA を生成し、リボソーム RNA 及びメッセンジャーRNA の機能を障害すると考えられている⁴⁵⁾。



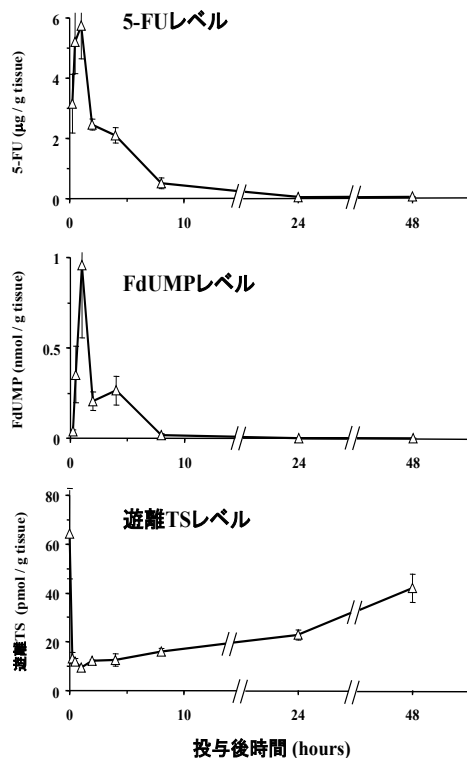
図VI-1 カペシタビンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) カペシタビンの抗腫瘍作用及び耐性の機作

①カペシタビンの分子標的 (マウス) ⁴⁶⁾

カペシタビンを経口投与し、腫瘍組織中の 5-FU 及び FdUMP を検出した。その結果、カペシタビンは 5-FU、さらに FdUMP に変換され TS (チミジル酸合成酵素) を不活化すると考えられた。

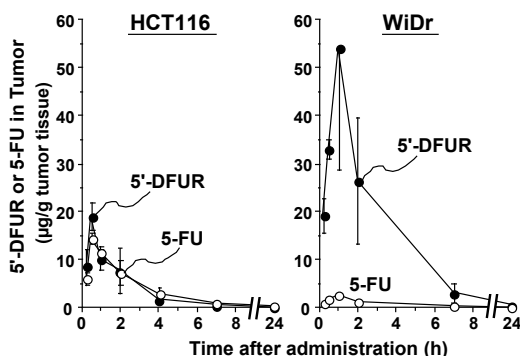


カペシタビン (359mg/kg) をヒト結腸癌 HCT116 移植腫瘍担癌マウスに経口投与後、腫瘍組織の 5-FU 及び FdUMP 濃度、TS レベルを測定した (n=3)。
(データ：平均±標準偏差)

図VI-2 ヒト結腸癌 HCT116 移植腫瘍モデルにおけるカペシタビン薬物動態

②カペシタビンの耐性機構 (マウス) ⁴⁷⁾

カペシタビンに感受性のヒト結腸癌 HCT116 と不応性・耐性のヒト結腸癌 WiDr を移植した担癌マウスを用いてカペシタビンの薬物動態を検討するため、カペシタビン経口投与後における腫瘍組織中の代謝物 5'-DFUR と 5-FU 濃度を時間を追って測定したところ、カペシタビン不応性・耐性癌では TP による中間代謝物 5'-DFUR から 5-FU への変換が非効率的であり、この変換不全がカペシタビン耐性機構の一つと考えられた。



ヒト結腸癌 HCT116 (カペシタビン感受性) 及び WiDr (カペシタビン不応性・耐性) 担癌マウスにカペシタビン (539mg/kg) を経口投与し、経時的に腫瘍組織の 5'-DFUR 及び 5-FU 濃度を測定した (n=3)。
(データ：平均±標準偏差)

図VI-3 カペシタビン経口投与後の腫瘍組織 5'-DFUR 及び 5-FU 濃度

2) 活性体 5-FU の腫瘍選択的デリバリー

①カペシタビン及びその代謝物の細胞増殖抑制活性 (*in vitro*)

カペシタビン及びその代謝物の中で、5-FU がヒト癌細胞株に対して最も強い細胞増殖抑制作用を示した。次いで 5'-DFUR であり、5'-DFCR、カペシタビンの作用は弱い。これらの結果は、カペシタビンは 5'-DFCR、5'-DFUR への変換を経て細胞増殖抑制作用を示すことを示唆している⁴⁸⁾。

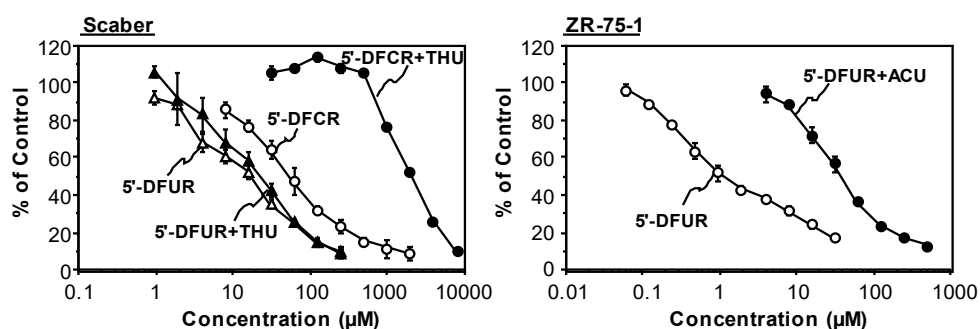
表VI-1 カペシタビン及びその代謝物の各種癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性⁴⁸⁾

Cancer cell	(Origin)	IC ₅₀ (μM)			
		5-FU	5'-DFUR	5'-DFCR	カペシタビン
ZR-75-1	(Breast)	0.25	0.36	207	ND
MCF-7	(Breast)	13	91	>1,000	>1,000
COLO205	(Colon)	3.1	127	>1,000	>1,000
HCT116	(Colon)	3.7	39	830	>1,000
DLD-1	(Colon)	7.6	190	>1,000	>1,000
MKN-45	(Gastric)	3.3	38	174	994
MKN-28	(Gastric)	2.9	65	>1,000	>1,000
SIHA	(Cervix)	7.5	67	92	578
HT-3	(Cervix)	21	84	>1,000	>1,000
Scaber	(Bladder)	0.72	3.7	9.3	97
T-24	(Bladder)	4.3	90	>1,000	ND

ヒト癌細胞 (5 × 10³ cell/well) を系列希釈したカペシタビン及びその代謝物存在下で 3~7 日間 37°C で培養した。細胞増殖阻害の程度は MTT 法で測定し、試験化合物が細胞増殖を 50% 抑制する濃度 (IC₅₀) を計算した。

ND : 未試験

また、5'-DFCR 及び 5'-DFUR の細胞増殖抑制活性はそれぞれシチジンデアミナーゼ阻害剤及びチミジンホスホリラーゼ (TP) 阻害剤添加により減弱することから、5'-DFCR 及び 5'-DFUR は 5-FU に変換されて初めて活性を示すと考えられた⁴⁹⁾。



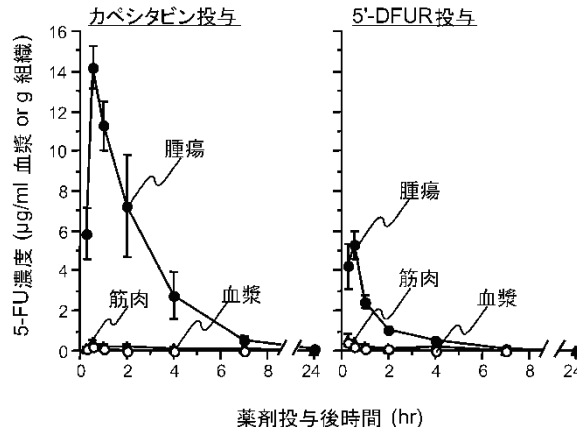
ヒト膀胱癌株 Scaber 細胞を 5'-DFCR 及び 5'-DFUR とシチジンデアミナーゼ阻害剤 THU (3,4,5,6-tetrahydrouridine) 存在あるいは非存在下 37°C で 5 日間培養した。ヒト乳癌株 ZR-75-1 細胞を 5'-DFUR と TP 阻害剤 ACU (6-amino-5-chlorouracil) 存在あるいは非存在下 37°C で 8 日間培養した。細胞増殖阻害の程度を MTT 法で測定し、コントロール (薬剤無添加) に対する % で表した (n=3)。

(データ: 平均 ± 標準偏差)

図VI-4 ヒト癌細胞に対する 5'-DFCR 及び 5'-DFUR の細胞増殖抑制作用⁴⁹⁾

②カペシタビンの5-FU への腫瘍選択的変換 (マウス)⁵⁰⁾

ヒト結腸癌 HCT116、CXF280、COLO205 及び WiDr 株移植担癌マウスにカペシタビン (経口投与) 及び 5'-DFUR (経口投与) を等毒性用量 (長期投与時の最大耐量) 投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉 (HCT116 株担癌動物のみ) 及び血漿中の 5-FU 量を測定したところ、カペシタビン投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の 5-FU が検出された。



ヒト結腸癌 HCT116 担癌ヌードマウスに等毒性用量のカペシタビン 1.5mmol/kg (539mg/kg、2,341mg/m²、p.o.) 及び 5'-DFUR 0.75mmol/kg (185mg/kg、802mg/m²、p.o.) を投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉、血漿中の 5-FU 濃度を測定した (n=3)。
(データ: 平均±標準偏差)

図VI-5 ヒト結腸癌 HCT116 担癌マウスにおけるカペシタビンから 5-FU への腫瘍組織選択的変換

3) 抗腫瘍活性

①カペシタビン及び 5'-DFUR 単剤の腫瘍増殖抑制 (マウス)

カペシタビン及び 5'-DFUR についてヌードマウス可移植性ヒト腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を検討したところ、カペシタビンは 5'-DFUR に比べ同等あるいはより優れた腫瘍増殖抑制を示した⁵¹⁾。

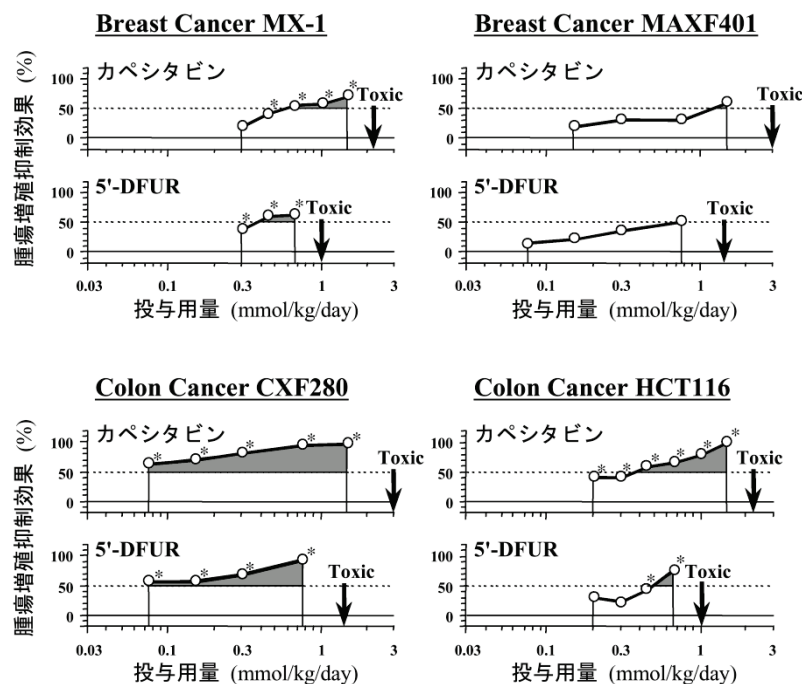
表VI-2 ヒト癌移植腫瘍に対する抗腫瘍活性の比較⁵¹⁾

ヒト癌移植腫瘍		腫瘍増殖抑制率 (%)	
		カペシタビン	5'-DFUR
Breast	ZR-75-1	105	87
	MCF-7	77	72
	MAXF401	71	69
	MX-1	73	64
	MDA-MB-231	28	13
Colon	CXF280	96	77
	HCT116	101	72
	LoVo	78	61
	COLO205	61	53
	HT-29	34	22
	DLD-1	27	38
Gastric	WiDr	46	36
	GXF97	94	70
	MKN45	102	65
Cervix	MKN28	72	39
	Yumoto	98	96
	ME-180	79	52
Bladder	SIHA	68	63
	HT-3	66	38
	Scaber	95	52
Ovary	T-24	5	11
	Nakajima	89	82
	SK-OV-3	-11	4
Prostate	PC-3	77	43
50%以上増殖抑制が認められた腫瘍株の割合		75%(18/24)	63%(15/24)

ヌードマウス可移植性ヒト移植担癌マウスにカペシタビン及び 5'-DFUR を長期投与時の最大耐量を 2 から 4 週間、連日あるいは週 5 日間経口投与した。最終投与 1 日後に腫瘍サイズを測定し、腫瘍増殖抑制率を次の式から求めた。

$$[1 - (V_t - V_0) / (V_n - V_0)] \times 100\%$$
 V₀、V_t 及び V_n はそれぞれ、投与開始時の腫瘍体積、薬剤投与群の腫瘍体積及び対照群の腫瘍体積。腫瘍体積は腫瘍組織の短径²×長径×1/2 から求めた。

さらに、カペシタビン及び5'-DFURを種々の用量でヌードマウス可移植性ヒト腫瘍担癌モデルに投与し抗腫瘍活性を検討したところ、カペシタビンは5'-DFURに比べ同等あるいはより広い範囲で腫瘍増殖抑制を示した⁵²⁾。



ヒト乳癌 MX-1、MAXF401 及びヒト結腸癌 CXF280、HCT116 移植腫瘍担癌マウスにカペシタビン及び5'-DFURを連日あるいは週5日3週間経口投与した。

Toxic ; 試験マウスの死亡率が33%以上に達する用量 (毒性用量)

* : 対照群に対する有意差 p<0.05

図VI-6 ヒト乳癌 MX-1、MAXF401 及びヒト結腸癌 CXF280、HCT116 移植腫瘍に対するカペシタビン及び5'-DFURによる腫瘍増殖抑制 (用量相関)⁵²⁾

②カペシタビン併用による腫瘍増殖抑制

○抗癌剤との併用による腫瘍増殖抑制 (マウス)⁵³⁾

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌 (6 株) モデルにおいて、カペシタビンとパクリタキセルあるいはドセタキセルとの併用は相加以上の腫瘍増殖抑制を示した。

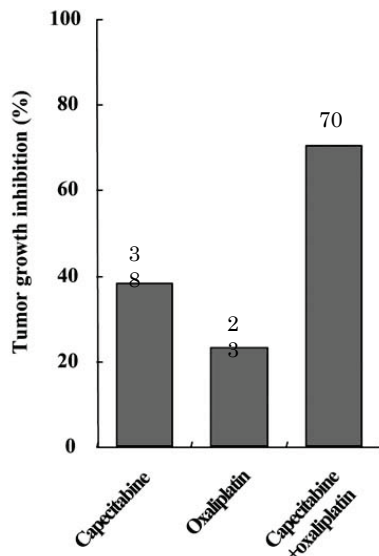
表VI-3 ヒト乳癌細胞株 xenograft マウスにおけるカペシタビンをベースにした多剤併用の腫瘍増殖抑制

併用薬	ヒト癌移植腫瘍	増殖阻害%		
		カペシタビン単剤	併用薬単剤	カペシタビン+併用薬
実験 1 CPA/MTX	MX-1	61	40	102
	MAXF401	77	48	89
	ZR-75-1	101	59	112
	H-62	61	36	92
	H-71	78	38	86
	CPA/DXR	MX-1	61	67
パクリタキセル	MAXF401	77	45	89
	MX-1	51	109	108
	MAXF401	84	118	119
	ZR-75-1	105	93	125
実験 2 ドセタキセル	MX-1	38	36	107
	実験 3 ドセタキセル	ZR-75-1	72	65

可移植性ヒト乳癌担癌ヌードマウスに等毒性用量のカペシタビン (p.o., 1,616~3,770mg/kg/週, 7,024~16,389mg/m²/週) を連日週5~7回、2~6週間投与した。併用薬は週1回、2から6週間投与した; CPA (i.p. × 1/週)、10 あるいは 40mg/kg/週; MTX (i.p. or i.v. × 1/週)、2.5 あるいは 10mg/kg/週; DXR (i.p. × 1/週)、1 あるいは 4mg/kg/週; パクリタキセル (i.v. × 1/週)、100mg/kg/週; ドセタキセル (i.v. × 1/週)、3.75 あるいは 7.5 mg/kg/週。

○XELOX 併用及び XELOX+BV 併用による腫瘍増殖抑制作用（マウス）⁵⁴⁾

ヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK xenograft マウスにおいて腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍活性を検討したところ、カペシタビン単独投与時に比べ、カペシタビン及びオキサリプラチンの併用（XELOX 併用）投与時の腫瘍増殖抑制作用への影響が認められた。

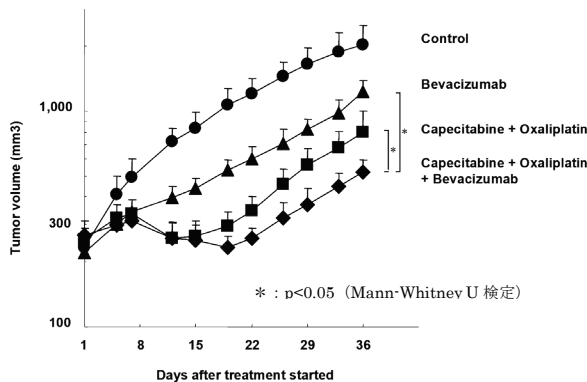


抗癌剤をヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK xenograft マウスに投与し、投与 1 日目と 36 日目に腫瘍体積 (Tumor volume) を測定し、腫瘍増殖抑制率 (Tumor growth inhibition) を次の式から求めた。
 腫瘍増殖抑制率 (%) = {1 - (薬剤投与群の腫瘍体積変化量平均値 / 対照群の腫瘍体積変化量平均値)} × 100
 腫瘍体積: 平均 ± 標準偏差 (n=6)

各抗癌剤の投与量・投与スケジュールは以下のとおり。
 カペシタビン単独投与: カペシタビン 180mg/kg/day、p.o. (day 1~14)
 オキサリプラチン単独投与: オキサリプラチン 5mg/kg、i.v. (day 1)
 XELOX 併用投与: カペシタビン 180mg/kg/day、p.o. (day 1~14) + オキサリプラチン 5mg/kg、i.v. (day 1)

図 VI-7 ヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK xenograft マウスにおける XELOX 併用による腫瘍増殖抑制作用への影響

加えて、XELOX にベバシズマブを併用（XELOX+BV 併用）投与した時、腫瘍増殖抑制作用のさらなる増強が認められた。その際の腫瘍増殖抑制率は、ベバシズマブ単独投与時 44%、XELOX 併用投与時 70%、XELOX+BV 併用投与時 86%であった。

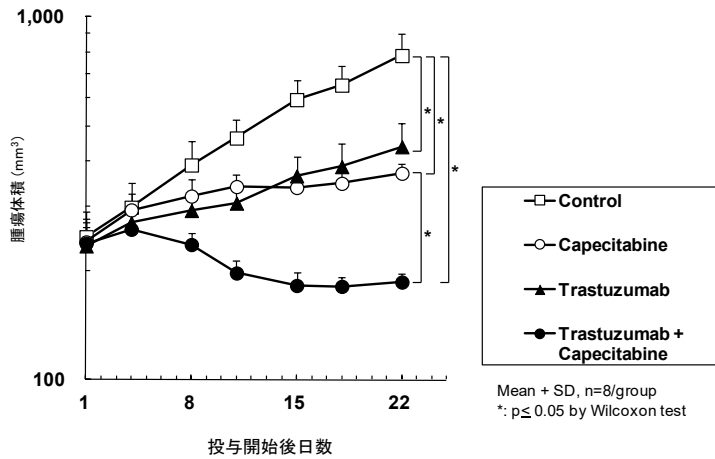


各抗癌剤の投与量・投与スケジュールは以下のとおり。
 ベバシズマブ単独投与: ベバシズマブ 4mg/kg、i.p. (週 2 回 × 3 週間)
 XELOX 併用投与: カペシタビン 180mg/kg/day、p.o. (day 1~14) + オキサリプラチン 5mg/kg、i.v. (day 1)
 XELOX+BV 併用投与: カペシタビン 180mg/kg/day、p.o. (day 1~14) + オキサリプラチン 5mg/kg、i.v. (day 1) + ベバシズマブ 4mg/kg、i.p. (週 2 回 × 3 週間)

図 VI-8 ヒト大腸癌細胞株 COL-16-JCK xenograft マウスにおける XELOX+BV 併用による腫瘍増殖抑制作用への影響

○カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ三剤併用による腫瘍増殖抑制作用（マウス）⁵⁵⁾

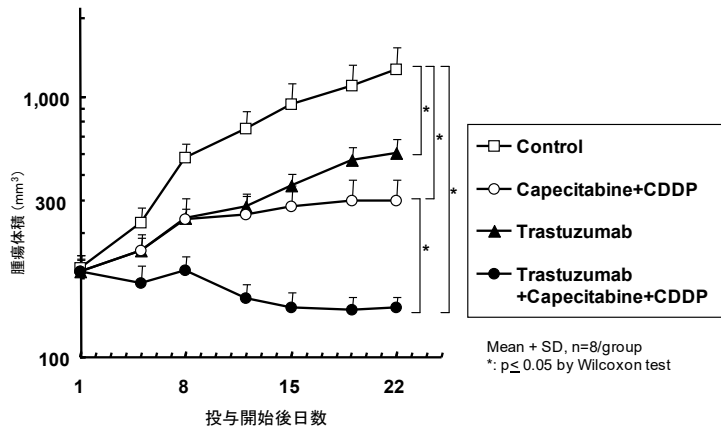
HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスに、カペシタビン単独、トラスツズマブ単独、カペシタビン+トラスツズマブを投与し、腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍効果を検討したところ、カペシタビン単独投与時、カペシタビン+トラスツズマブ投与時ともに、コントロールに比べて有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。投与開始後 21 日目における腫瘍増殖抑制率は、カペシタビン単独投与時 75%、カペシタビン+トラスツズマブ投与時 110%であった。



抗癌剤を HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスに投与し、腫瘍体積 (Tumor volume) を週 2 回測定し、投与開始後 21 日目 (投与開始日を Day 1 とした時 Day 22) に最終計測を行った。
各抗癌剤の投与量・投与スケジュールは以下のとおり。
カペシタビン投与: カペシタビン 359mg/kg, p.o. (day 1~14)
トラスツズマブ投与: トラスツズマブ 20mg/kg, i.p. (day 1, 8, 15)

図VI-9 HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスにおけるカペシタビンによる腫瘍増殖抑制作用

また、HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスに、カペシタビン+シスプラチン、トラスツズマブ単独、カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブを投与し、腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍活性を検討したところ、カペシタビン+シスプラチン投与時、カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ投与時ともに、コントロールに比べて有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。投与開始後 21 日目における腫瘍増殖抑制率は、カペシタビン+シスプラチン投与時 82%、カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ投与時 106%であった。



抗癌剤を HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスに投与し、腫瘍体積 (Tumor volume) を週 2 回測定し、投与開始後 21 日目 (投与開始日を Day 1 とした時 Day 22) に最終計測を行った。
各抗癌剤の投与量・投与スケジュールは以下のとおり。
カペシタビン投与: カペシタビン 180mg/kg, p.o. (day 1~14)
トラスツズマブ投与: トラスツズマブ 20mg/kg, i.p. (day 1, 8, 15)
シスプラチン投与: シスプラチン 5mg/kg, i.p. (day 1, 8, 15)

図VI-10 HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスにおけるカペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ三剤併用による腫瘍増殖抑制作用

○TP 発現誘導剤 (マウス)

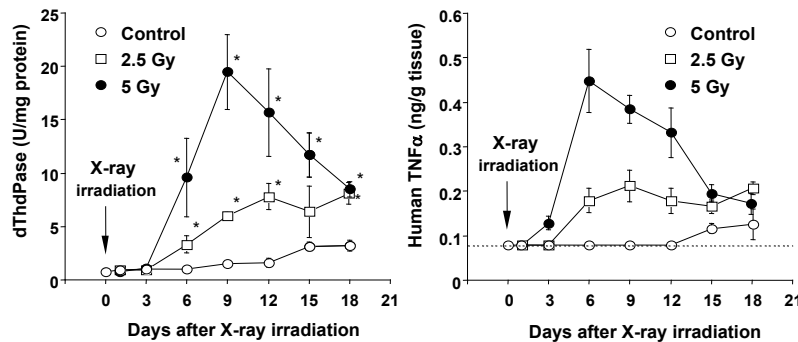
パクリタキセル、ドセタキセル、マイトマイシン C、シクロホスファミド投与により、ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍担癌モデルの腫瘍組織中の TP 量増加が認められた⁵⁶⁾。

表VI-4 ヒト乳癌 MX-1 担癌ヌードマウスにおける抗癌剤による TP 誘導⁵⁶⁾

抗癌剤		用量 (mg/kg)	腫瘍組織内 TP 量 (units/mg protein)
実験 1 (n=4)	コントロール		12.2 ± 1.7
	パクリタキセル	45	6.8 ± 1.2*
	パクリタキセル	15	49.1 ± 14.9*
	パクリタキセル	5	15.9 ± 2.8
実験 2 (n=5)	コントロール		12.9 ± 4.3
	ドセタキセル	7.5	40.9 ± 3.5*
実験 3 (n=3)	コントロール		13.3 ± 2.5
	マイトマイシン C	5	43.0 ± 9.6*
	マイトマイシン C	1	19.2 ± 1.8*
実験 4 (n=3)	コントロール		14.3 ± 2.0
	ドキソルビシン	7.5	16.5 ± 1.2
	ドキソルビシン	1.5	14.3 ± 1.5
	シクロホスファミド	200	30.0 ± 8.4*
	シクロホスファミド	40	33.0 ± 8.3*
	メトトレキサート	50	14.8 ± 2.5
	メトトレキサート	10	14.7 ± 3.3

抗癌剤をヒト乳癌 MX-1 担癌ヌードマウスに投与し、4 日後の腫瘍組織 TP 量を測定した。
(データ: 平均 ± 標準偏差)
*: 未治療群 (コントロール) との有意差、 $p < 0.05$ (Student's t test)

また、X 線照射は腫瘍組織の TP 及び $TNF\alpha$ を誘導した。 $TNF\alpha$ は TP 誘導能を有することから X 線照射による TP 誘導は $TNF\alpha$ を介した間接的なものと考えられる⁵⁷⁾。



ヒト結腸癌 WiDr 移植担癌マウスに X 線 2.5Gy 又は 5Gy を腫瘍組織を含む下半身に局所照射し、腫瘍組織の TP 及び $TNF\alpha$ レベルを ELISA 法で測定した (n=3)。
(データ: 平均 ± 標準偏差)
*: コントロール群との有意差、 $p < 0.05$ (Student's t test)

図VI-11 X 線照射によるヒト結腸癌 WiDr 移植腫瘍の TP 及び $TNF\alpha$ 誘導⁵⁷⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

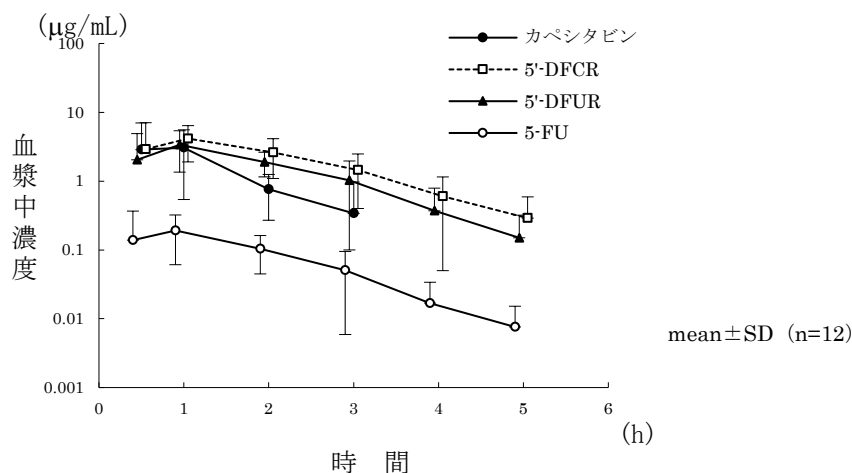
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) A法で投与した場合の血中濃度

① 単回投与

固形癌患者 12 名にカペシタビン 829mg/m² (注) を、食後に単回経口投与した時の血漿中濃度は以下のとおりであった。カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU は、投与後 1.1~1.3 時間で C_{max} に到達し、半減期 0.4~0.8 時間で減少した。5-FU の AUC_{last} は、5'-DFUR の約 1/20 であった⁵⁸⁾。

また固形癌患者 16 名に 251~1,255mg/m² (注) の投与量で、カペシタビン及び各代謝物の C_{max}、AUC_{last} は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された⁵⁹⁾。



図VII-1 カペシタビン 829mg/m² 単回経口投与後の血漿中濃度推移⁵⁸⁾

表VII-1 A法で単回投与した場合の薬物動態パラメータの比較⁵⁸⁾

化合物	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
カペシタビン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD (n=12)

注) カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせて A 法及び D 法では 1 回 900~1,500mg を、B 法では 1 回 1,500~2,400mg を、C 法では 1 回 1,200~2,100mg、E 法では 1 回 900~1,800mg を 1 日 2 回経口投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照。

② 反復投与⁵⁹⁾

固形癌患者にカペシタビン 1,657mg/m²/日を、食後 1 日 2 回連日経口投与した時、投与 15 日目の薬物動態パラメータは 5-FU を除き、初回投与後の値とほぼ同様であった。

表VII-2 A法で反復投与した場合の投与 1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータの比較

化合物	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₅ (µg·h/mL)		n	
	1 日目	15 日目	1 日目	15 日目	1 日目	15 日目
カペシタビン	1.28±0.18	1.44±0.45	2.22±1.18	2.66±0.96	3	6

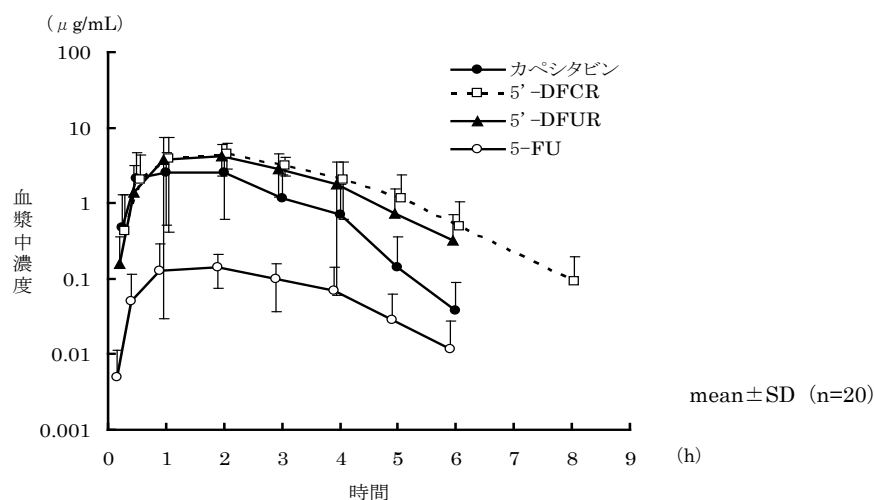
化合物	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₅ (μg·h/mL)		n	
	1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目
5'-DFCR	3.03±1.27	2.92±0.58	6.40±1.57	6.47±1.63	4	6
5'-DFUR	2.86±1.64	4.12±1.71	5.33±1.84	7.79±2.71	4	6
5-FU	0.16±0.08	0.29±0.10	0.27±0.08	0.55±0.17	4	6

mean±SD

2) B法で投与した場合の血中濃度^{60,61)}

結腸・直腸癌患者 20 名にカペシタビン 1,250mg/m² を、食後に 1 日 2 回連日経口投与した時の投与 1 日目*の血漿中濃度は以下のとおりであった。カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU は、投与後 1.7~2.3 時間で C_{max} に到達し、半減期 0.55~0.81 時間で減少した。投与 1 日目の 5-FU の AUC_{last} は、5'-DFUR の約 1/30 であった。投与 14 日目の薬物動態パラメータは 5-FU を除き、初回投与後の値とほぼ同様であった。

*：投与 1 日目は 1,250mg/m² を朝食後に 1 日 1 回経口投与した。



図VII-2 カペシタビン 1,250mg/m² 経口投与 1 日目の血漿中濃度推移

表VII-3 B法で反復投与した場合の投与 1 日目と 14 日目の薬物動態パラメータの比較⁶¹⁾

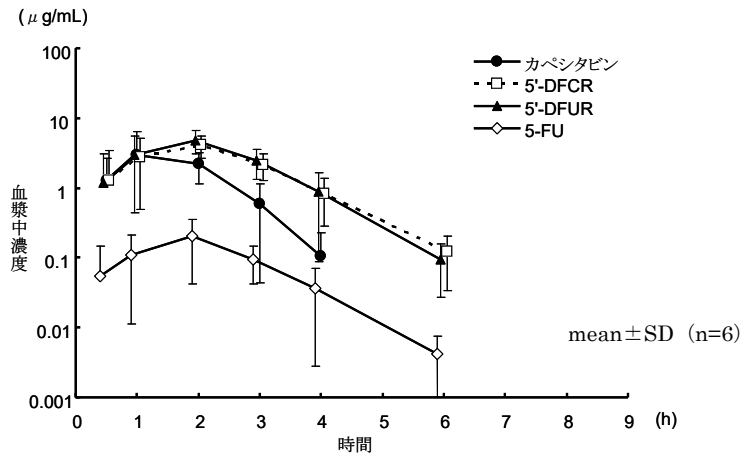
化合物	C _{max} (μg/mL)		AUC _{last} (μg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタビン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

3) C法で投与した場合の血中濃度⁶²⁾

進行・転移性結腸・直腸癌患者 6 名にカペシタビン 1,000mg/m² を食後に 1 日 2 回経口投与 (投与 1 日目夕食後から 15 日目朝食後まで)、オキサリプラチン 130mg/m² を 2 時間かけて点滴静注 (投与 1 日目)、ベバシズマブ 7.5mg/kg を 30~90 分かけて点滴静注 (投与 1 日目) した時 (XELOX+BV 療法) の投与 2 日目*のカペシタビンの血漿中濃度は以下のとおりであった。カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU は、投与後 1.8 時間で C_{max} に到達し、半減期 0.47~0.75 時間で減少した。投与 15 日目の薬物動態パラメータは 5-FU を除き、投与 2 日目の値とほぼ同様であった。

*：投与 2 日目はカペシタビン 1,000mg/m² を朝食後に 1 日 1 回経口投与した。



図VII-3 C法で投与した場合の投与2日目のカペシタビン血漿中濃度推移

表VII-4 C法で反復投与した場合の投与2日目と15日目の薬物動態パラメータの比較

化合物	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₁₁ (μg·h/mL)	
	2日目	15日目	2日目	15日目
カペシタビン	3.95±2.90	5.89±3.92	5.19±2.21	6.47±3.61
5'-DFCR	4.78±1.48	5.00±2.34	9.93±3.05	9.15±2.27
5'-DFUR	5.72±1.19	8.11±4.75	10.8±1.58	12.5±3.48
5-FU	0.25±0.14	0.42±0.25	0.44±0.19	0.62±0.21

mean±SD

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事による薬物動態への影響 (外国人のデータ)⁶³⁾

進行又は転移性の結腸・直腸癌患者 11 名に、カペシタビン 666mg/m² (注) を食後 1 日 2 回の連日経口投与あるいは 1,255mg/m² を食後 1 日 2 回の間欠経口投与し、投与 1 日目及び 8 日目に絶食下、あるいは食後 30 分にカペシタビンを投与した際のカペシタビン及びその代謝物の血漿中薬物濃度推移を用いて、カペシタビンの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。絶食時のカペシタビンの AUC は、食後投与時に比べて増加したが、カペシタビンの代謝変換が進むにつれ、食事の影響は減少した。カペシタビン及び代謝物における絶食時の t_{max} は、食後投与よりも短縮した。主要な薬物動態パラメータである 5'-DFUR の C_{max} では、食後投与と比較し、絶食投与では 53%増加した。しかし AUC では (絶食投与時 AUC) / (食後投与時 AUC) = 1.15 であることから、5'-DFUR の薬物動態に対して臨床上問題となる食事の影響はないと考えられた。

表VII-6 カペシタビン及び代謝物の薬物動態パラメータを用いた食事の影響の検討

	絶食投与 C _{max} / 食後投与 C _{max} *1	絶食投与 t _{max} / 食後投与 t _{max} *2	絶食投与 AUC/ 食後投与 AUC*1
カペシタビン	2.47 (1.61-3.78)	0.50 (0.020)	1.51 (1.28-1.79)
5'-DFCR	1.81 (1.34-2.43)	0.32 (0.004)	1.26 (1.02-1.54)
5'-DFUR	1.53 (1.05-2.22)	0.50 (0.012)	1.15 (0.99-1.33)
5-FU	1.58 (1.06-2.37)	0.25 (0.002)	1.13 (0.93-1.36)
FUH ₂	1.26 (1.02-1.55)	0.67 (0.016)	1.07 (0.86-1.33)
FBAL	1.11 (1.01-1.22)	0.67 (0.020)	1.05 (0.94-1.15)

C_{max} 値及び AUC 値は 1,255mg/m² 量に換算し、対数変換した。

*1 : (90%信頼区間)

*2 : 比の中央値 (p-values-wilcoxon method)

注) カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせて A 法及び D 法では 1 回 900~1,500mg を、B 法では 1 回 1,500~2,400mg を、C 法では 1 回 1,200~2,100mg を、E 法では 1 回 900~1,800mg を 1 日 2 回経口投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照。

2) 制酸剤との相互作用（外国人のデータ）⁶⁴⁾

固形癌患者 12 名にカペシタビン 1,250mg/m² を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与した時、カペシタビン及び 5'-DFUR の C_{max} は単独投与時と比較して約 20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった。

3) オキサリプラチン+ベバシズマブ併用との相互作用^{61, 62)}

結腸・直腸癌患者 20 名にカペシタビン 1,250mg/m² を 1 日 2 回連日経口投与した時（カペシタビン単剤）のカペシタビンの薬物動態と、進行・転移性結腸・直腸癌患者 6 名にカペシタビン 1,000mg/m² を 1 日 2 回経口投与、オキサリプラチン 130mg/m² を 2 時間かけて点滴静注、ベバシズマブ 7.5mg/kg を 30~90 分かけて点滴静注した時（XELOX+BV 療法）のカペシタビンの薬物動態を比較した。その結果、カペシタビン単剤と XELOX+BV 療法間で、カペシタビン及び主代謝物の t_{max}、t_{1/2}、AUC/投与量及び C_{max}/投与量に明確な違いは認められなかったことから、オキサリプラチン+ベバシズマブ併用によるカペシタビンへの薬物相互作用はないと考えられた。

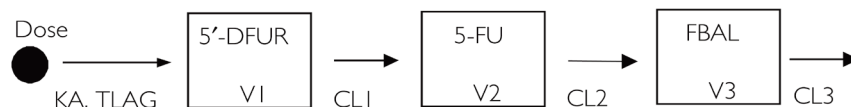
4) ワルファリンとの相互作用

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

カペシタビン経口投与後の血漿中 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL 濃度データを収集し、以下の 3 段階の代謝モデルを仮定し、NONMEM プログラムにより母集団薬物動態解析を実施した⁶⁵⁾。



KA : 吸収速度定数

TLAG : ラグタイム

V1、V2、V3 : 各コンパートメントの分布容積

CL1、CL2、CL3 : 各コンパートメントからのクリアランス

図VII-4 カペシタビン投与後の薬物動態解析の代謝モデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

カペシタビンの CL/F : 308±103L/h⁶¹⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

「Ⅶ－3（2）パラメータ変動要因」の項参照

（2）パラメータ変動要因

〈外国人における成績〉⁶⁵⁾

進行又は転移性の結腸・直腸癌患者 481 名にカペシタビン 2,500mg/m²/日^{注)}を 1 日 2 回に分けて、2 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとして間欠投与し、進行性固形癌患者 24 名にカペシタビン 2,000mg を単回投与した。間欠投与のコース 2 及び 4 の初日（それぞれ 22 及び 64 日目）又は単回投与日の血漿中 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL 濃度データを用い、母集団薬物動態モデルにより薬物動態に対する変動要因を検討した。その結果、主な変動要因であったアルカリホスファターゼ、クレアチニン・クリアランス及び体表面積と薬物動態パラメータとの関係式から、

①アルカリホスファターゼが 2 倍高い患者の場合、5-FU の AUC が 12%高い

②クレアチニン・クリアランスが 50%低い患者の場合、FBAL の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 53%及び 41%高い

③体表面積が 30%大きい患者の場合、FBAL の C_{max} が 19%低いことが推定された。

5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC 及び C_{max} と安全性（Grade3/4 の副作用、Grade3/4 の下痢、Grade3 の手足症候群及び Grade3/4 の高ビリルビン血症の発現）及び有効性（病勢進行までの期間、奏効率及び生存期間）との間に臨床的に有意な関連性は認められなかった。

注)カペシタビンの承認された用法及び用量は、体表面積にあわせて A 法及び D 法では 1 回 900～1,500mg を、B 法では 1 回 1,500～2,400mg を、C 法では 1 回 1,200～2,100mg を、E 法では 1 回 900～1,800mg を 1 日 2 回経口投与である。

「Ⅴ－3. 用法及び用量」参照。

4. 吸収

消化管から速やかに吸収され、吸収率は 96%以上であった⁶⁶⁾。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：マウス、サル〉⁶⁷⁾

マウスに ¹⁴C 標識カペシタビンを 198mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 0.5 時間の脳中濃度は血液中濃度の 1/10 以下であった。また、サルにおいて ¹⁴C 標識カペシタビンを 54mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 1 時間の脳、小脳の濃度は血漿中濃度の 1/10 以下であった。

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：マウス〉⁶⁸⁾

妊娠 16 日目のマウスにおいて ¹⁴C 標識カペシタビン 198mg/kg を単回経口投与後、本薬の胎児への移行が認められた。胎児の放射能濃度は母動物血漿中と同様又はやや高く、胎児 1 匹あたりの放射能の分布率は最高で投与量の 0.46%であった。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：マウス〉⁶⁹⁾

哺育中マウスに ¹⁴C 標識カペシタビン 198mg/kg を単回経口投与した際の乳汁中放射能濃度推移より、本薬は投与後速やかに乳汁中に移行することが認められた。また、乳汁中放射能濃度は

投与後 2 時間まで血漿中濃度の 20～40%程度であり、投与後 4 時間以降は血漿中濃度の 2～5 倍の濃度を示し血漿中濃度とほぼ同様な半減期で消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

原発巣あるいは肝転移の切除が必要な結腸・直腸癌患者にカペシタビン 1,255mg/m² を食後 1 日 2 回、5～7 日間投与後、最終投薬から 2～12 時間以内に隣接する正常及び腫瘍組織の一部を採取し、これらの組織内 5-FU 濃度を測定したところ、代謝物である 5-FU の濃度は以下のとおりであった⁷⁰⁾。

表Ⅶ-7 組織中の 5-FU 濃度

	正常組織 (ng/g)	腫瘍組織 (ng/g)
結腸・直腸 (n=11)	174	510
肝 (n=11)	296	336

Mean

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験により、血漿蛋白結合率は 53～55%を示した⁷¹⁾。

6. 代謝

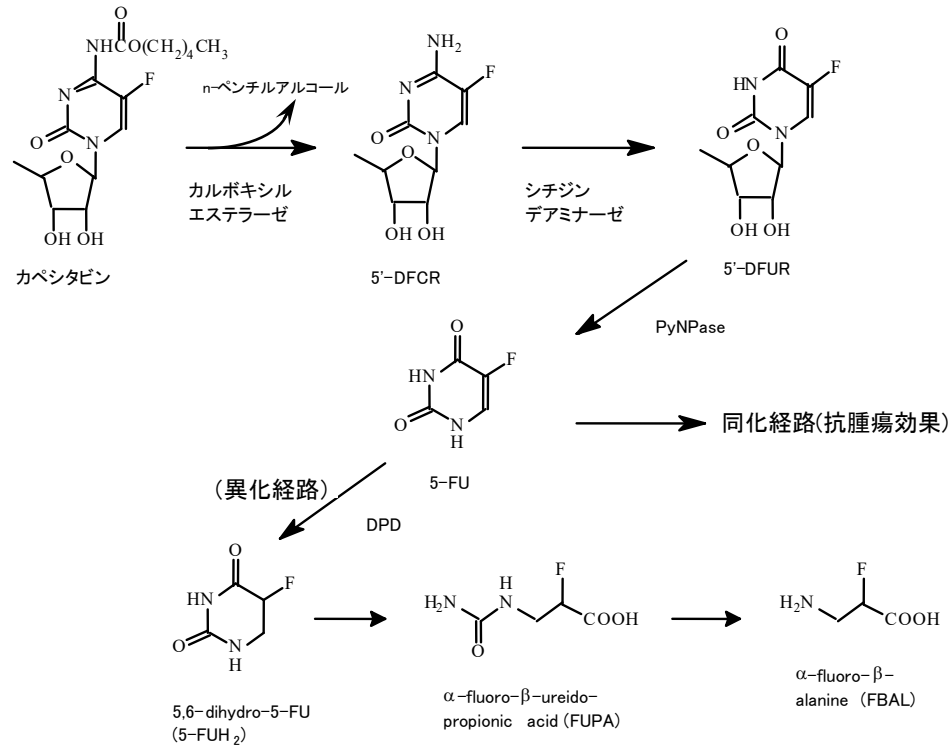
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考：サル〉⁷²⁾

サルにカペシタビンを投与した後の血中代謝物及び尿中代謝物より、カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR に代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより、5'-DFUR へ変換される。5'-DFUR はピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ (PyNPase) (ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与) により 5-FU へ変換され、さらに、そのほとんどは 5-FU 異化経路にて代謝を受け 5-FUH₂、FUPA 及び FBAL へ変換されると推察された。

代謝経路（推定）：



図VII-5 カペシタビンの推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の薬物代謝酵素系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) への影響を *in vitro* で検討した。その結果、カペシタビンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度 (約 0.007mM、2.5 μg/mL) の 14 倍に相当する濃度 (0.1mM、約 36 μg/mL) では阻害は認められなかったが、280 倍に相当する高濃度 (2mM、約 700 μg/mL) において CYP2C9、CYP2E1 を 50% 近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった⁷³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性の有無：有

活性代謝物の速度論的パラメータ：「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照。

7. 排泄

排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される^{60, 61)}。

排泄率

結腸・直腸癌患者 20 名にカペシタビン 1,250mg/m² を経口投与した時、投与後 24 時間までに投与量の 69~80% に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約 3% と低値を示し、FBAL は約 50% を示した^{60, 61)}。

<外国人のデータ>⁶⁶⁾

固形癌患者 6 名に ¹⁴C で標識したカペシタビン水溶液 2,000mg を食後単回経口投与した時、7 日

目までの尿中累積排泄率は投与量の 96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均 84%）が投与後 12 時間以内に排泄され、約 144 時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は 5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL であり、また血漿中に認められた代謝物は 5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂ 及び FBAL であった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の放射能の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（外国人のデータ）⁷⁴⁾

固形癌患者 27 名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常 (>80mL/分)、腎機能障害軽度 (51~80mL/分)、中等度 (30~50mL/分) 及び高度 (<30mL/分) に分類し、カペシタビン 1,255mg/m² を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物の AUC_{inf} は以下のとおりであった。

表 VII-5 腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物の AUC_{inf} (μg·h/mL)

化合物	クレアチニン・クリアランス (mL/分)			
	> 80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	< 30 n=4
カペシタビン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.2、8.1、10.1 参照]
- 1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[10.2、16.7.1 参照]

<解説>

- 1.1 本剤の投与により重篤な副作用の発現が予想されるので、使用に際しては副作用に十分な対応ができることが重要であることから設定した。

本剤の投与により重篤な副作用が発現することが予想されるので、本剤の使用に際してはがん化学療法の十分な知識と経験が必要であり、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。また、本剤及び併用する薬剤の添付文書の記載を十分に把握した上で、適応患者の選択をする。さらに、本剤の投与にあたっては患者又はその家族に対して本剤の治療による副作用等の危険性と、期待される効果の双方について十分に説明し、同意を得る必要がある。

- 1.2 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（一般名：テガフル、テガフル・ウラシル、フルオロウラシル、ドキシフルリジン）、フッ化ピリミジン系抗真菌剤（一般名：フルシトシン）に共通*の注意事項である。

*：厚生省医薬安全局安全対策課医薬安指示書第 21 号（平成 11 年 2 月 26 日付）

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤に配合されたギメラシルは、フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）を阻害する作用を有するため、本剤と併用された場合、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇し、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがある。

また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後のギメラシルの作用消失までの期間を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後 7 日以内は本剤を投与禁忌としている。

- 1.3 国外において本剤とクマリン系抗凝血薬との併用で血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されたため、1999 年 3 月米国において医療関係者宛に注意喚起する文書（Dear Doctor Letter）が配布された。

発現時期：本剤投与開始後数日以内～数ヵ月以内、本剤投与中止 1 ヶ月後以内

事象：PT 延長、INR 上昇、出血

ヒト肝ミクロソーム画分を用いてカペシタビン及び代謝物（5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL）の薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への直接的な影響を *in vitro* で検討した結果、カペシタビンは日本人における推定血漿中非結合型薬物濃度の約 14 倍に相当する濃度では阻害は認められなかったが、280 倍に相当する高濃度では、CYP2C9 及び CYP2E1 を 50% 近く阻害した。また、本剤の代謝物では、阻害は認められなかった⁷³⁾。

一方、カペシタビン及びその代謝物は反復投与において蓄積性が認められていないにもかかわらず、ワルファリンの血中濃度が上昇するのに数日以上を要していることから、本剤及び代謝物は P450 への直接的な阻害の可能性は低いものの、酵素蛋白の合成系に対する間接的な影響を及ぼす可能性があるかと推察される。

「Ⅶ-6（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」を参照。

ワルファリンの薬物動態・薬力学へのカペシタビンの影響：

固形癌患者 4 名にカペシタビン 2,500mg/m²/日を食後 1 日 2 回、2 週間経口投与、1 週間休薬を 1 コースとした間欠投与を 3 コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム 20mg を経口投与したところ、カペシタビン投与前と比較して投与後における S-ワルファリン（光学異性体の S 体）の AUC は 57%、INR は 91%増加した⁷⁵⁾。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者 [1.2、8.1、10.1 参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 医療用医薬品の一般的な注意事項として設定した。
本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。また、本剤の成分については「IV-2. 製剤の組成」を参照すること。
- 2.2 「VIII-1. 警告内容とその理由」を参照。
- 2.3 国外において、重篤な腎障害（クレアチニン・クリアランス<30mL/分）がある患者では、代謝物のうち 5'-DFUR 及び FBAL の AUC が有意に増加したとの報告⁷⁴⁾がある。
「VII-10. 特定の背景を有する患者」を参照。
- 2.4 動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告⁷⁶⁾されていることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも 7 日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1 参照]
- 8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13 参照]
- 8.3 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 8.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献（「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」^{17, 26)}）を熟読すること。

<解説>

- 8.1 「VIII-1. 警告内容とその理由」を参照。
- 8.2 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項である。本剤投与中は、副作用発現の回避、早期発見、重篤化防止のため、臨床検査を行うなど患者の状態の観察が重要である。また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与により、骨髄抑制等の重篤な副作用が発現する患者では、投与開始 1-2 週間後に、口内炎、下痢等の初期症状が発現することが報告されている。

- 8.3 骨髄抑制の持続により感染症、出血傾向が発現又は悪化するおそれがある。
- 8.4 国内未承認の医薬品や適応症について医療上の必要性を評価することなどを目的として設置された未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」及び「直腸癌における補助化学療法」を適応とすることの報告書^{17, 26)}が作成されているので、併せて確認すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6 参照]

9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 国外において、心障害（心筋梗塞、狭心症、心不全等）を発現した患者の多くは、冠動脈疾患の既往歴を有していたため設定した。
- 9.1.2 本剤投与後に骨髄抑制（汎血球減少、顆粒球減少等）が発現したとの報告があり、骨髄抑制がある患者へ投与した場合、症状が増強するおそれがある。
- 9.1.3 本剤投与後に重篤な口内炎（口腔内潰瘍、粘膜潰瘍等）、胃腸出血が発現したとの報告があり、症状が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1 参照]

<解説>

- 9.2 本剤の主排泄経路は尿中であることから、腎障害がある患者では排泄が遅延することにより、副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。
「VII-7. 排泄」を参照。
なお、国外において、重篤な腎障害（クレアチニン・クリアランス<30mL/分）がある患者では、5'-DFUR 及び FBAL の AUC が有意に増加したとの報告⁷⁴⁾がある。
「VII-10. 特定の背景を有する患者」を参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

<解説>

一般に肝障害がある患者では代謝が遅延する傾向があるため、副作用が強くあらわれるおそれがある肝障害のある患者へは、定期的に検査（肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

（参考）

軽度及び中等度の肝機能障害*の有無及び重症度別の薬物動態パラメータへの影響

対象症例：進行又は転移性固形癌患者 13 名

方法：無作為 2 期クロスオーバー試験法により、カペシタビン 1,255 mg/m² を食後、単回経口投与

結果：・正常な肝機能を有する患者、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者において、カペシタビン及び 3 つの代謝物（5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU）の T_{max} 及び t_{1/2} には、有意

差は認められなかった。

- ・5'-DFUR の AUC については、肝機能障害を有する患者では正常な肝機能を有する患者と比較して有意差は認められなかったが、20%上昇した。

*：重度の肝機能障害を有する患者では、検討されていない。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2 参照]

<解説>

9.4.1 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項である。

9.4.2、9.4.3 本剤の半減期に加えて卵胞形成・精子の成熟形成の期間を考慮し、一定期間適切な避妊を行うように設定した。なお、米国添付文書の記載は以下のとおり。

- ・女性の避妊期間の目安：投与中及び投与終了後6ヵ月間
- ・男性の避妊期間の目安：投与中及び投与終了後3ヵ月間

「Ⅷ－6（5）妊婦」「Ⅷ－12（2）非臨床試験に基づく情報」「ⅩⅡ－2．海外における臨床支援情報」を参照。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上 反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上 反復投与）が報告されている。[2.4、9.4.2 参照]

<解説>

動物実験で胚致死作用及び催奇形作用⁷⁶⁾が報告されている。

「Ⅸ－2（5）生殖発生毒性試験」を参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

<解説>

動物実験で乳汁への移行⁶⁹⁾が報告されている。

「Ⅶ－5（3）乳汁への移行性」「ⅩⅡ－2．海外における臨床支援情報」を参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、その事実を記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの

報告がある。

<解説>

高齢者では一般的に生理機能が低下している場合が多いため、副作用が強くあらわれるおそれがある。国外の第3相臨床試験において、80歳以上の高齢者では80歳未満の患者に比べて、重症の下痢、手足症候群、口内炎等の発現率が上昇したとの報告がある⁷⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤が肝チトクローム P450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるため、CYP2C9 で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

<解説>

「VII-6 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」を参照。

10.1 併用禁忌 (使用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン) [1.2、2.2、8.1 参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後 7 日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

<解説>

「VIII-1. 警告内容とその理由」を参照。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム [1.3、16.7.1 参照]	併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査 (プロトロンビン時間、INR 等) を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクローム P450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるため、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクローム P450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

<解説>

- ワルファリンカリウム: 「VIII-1. 警告内容とその理由」を参照。
- フェニトイン: 国外で、フェニトインの血中濃度上昇による副作用 (運動失調、めまい等) が発現したとの報告がある。
- トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤: チピラシルがチミジンホスホリラーゼを阻害す

ることで本剤の代謝に影響を及ぼす可能性が考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 脱水症状（頻度不明^{注1)}）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群（Hand-foot syndrome）（頻度不明^{注1)}）

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害（頻度不明^{注1)}）

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）等の心障害があらわれることがある。[9.1.1 参照]

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明^{注1)}）

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。[8.2 参照]

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.6 骨髄抑制（頻度不明^{注1)}）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

11.1.7 口内炎（頻度不明^{注1)}）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明） [8.2 参照]

<解説>

- 11.1.1 頻回の軟便等が認められた場合には、重篤な下痢、脱水症状に至る可能性があるため、症状に応じて本剤を休薬すること。また、重篤な下痢が発現した場合には、本剤を投与中止し、補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。発現機序は不明

だが、推定される機序として皮膚の基底細胞の増殖能が阻害されること、またエクリン汗腺からの薬剤の分泌などが原因として考えられる。

- 11.1.3 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に冠動脈疾患（狭心症、心筋梗塞等）の既往歴がある患者は、特に注意すること。
- 11.1.4 動物実験（マウス、ラット、サル）においては、本剤の直接的な肝毒性は認められていない。また *in vitro* において、本剤及び代謝物は、ビリルビンのグルクロン酸抱合に必須である UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) を阻害しないことが確認されている。⁷⁸⁾
- 11.1.5 動物実験（サル）において、本剤の直接的な腎毒性は認められていない。
- 11.1.6 本剤投与後に骨髄抑制の発現が報告されている。
本剤投与開始時に骨髄抑制のある場合は、十分に注意が必要である。
本剤投与中は、定期的に検査*（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
*：血球の寿命を考慮し、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週間に 1 回、それ以降は 1 ヶ月に 1 回の頻度で実施することが望ましい。
本剤投与開始時に骨髄抑制のある患者へは、十分に注意すること。
なお、本剤投与開始 1-2 週間後に、口内炎、発熱、咽頭痛等の初期症状が発現した場合には、直ちに主治医へ連絡するよう患者へ指導すること。
- 11.1.7 変換酵素活性が高い組織で、代謝を受けた後に変換され全身循環する 5-FU により、消化管粘膜、口腔粘膜が刺激、障害されるものと推定される。
- 11.1.8 国内の市販後の使用において間質性肺炎を発現した症例が報告されている。間質性肺疾患は死亡にいたる可能性も高く、その対応には十分な注意が必要である。息切れや呼吸困難、咳嗽、発熱等の一般的な初期症状が認められた場合は本剤の投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.9、11.1.10 国内において本剤との因果性が否定できない副作用が報告されていることから記載した。
- 11.1.11 国内において本剤との因果性が否定できない深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症などの血栓塞栓症が認められていることから記載した。
- 11.1.12 国内において本剤との因果性が否定できない副作用が報告されたことから記載した。
- 11.1.13 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（ドキシフルリジン、フルオロウラシル、テガフルール・ウラシル等）において報告されている副作用であり、本剤においても因果性が否定できない溶血性貧血が報告されていることから記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
11.2.1 単剤療法における報告			
	10%以上 ^{注2)}	10%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚
消化器	悪心（33.2%）、食欲不振（30.5%）、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少（26.2%）、白血球数減少（24.8%）、リンパ球数減少（21.5%）、ヘモグロビン	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血

	減少		
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加(24.2%)、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	けん怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上 ^{注3)}	10%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)(93.9%)、味覚異常(32.3%)、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心(82.9%)、食欲不振(75.0%)、嘔吐(40.9%)、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齦歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少(66.5%)、血小板数減少(35.4%)、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害(35.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労(57.9%)、注射部位反応(疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等)(40.9%)、過敏症、けん怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注 1) 国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用
 注 2) A 法若しくは B 法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第 I 相臨床試験 [JO14865 試験]、進行・再発乳癌に対する国内第 II 相臨床試験 [JO15151 試験、JO15154 試験、JO15155 試験、JO16526 試験]、進行・再発胃癌に対する国内第 II 相臨床試験 [JO15152 試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第 II 相臨床試験 [JO15153 試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第 II 相臨床試験 [JO15951 試験]）の集計
 注 3) C 法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第 I / II 相臨床試験 [JO19380 試験]、Stage II 及び III の胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第 II 相臨床試験 [MO28223 試験]）の集計

＜解説＞

単剤療法における報告は、A 法と B 法による国内外の臨床試験成績の発現頻度に基づき記載した。他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告は、C 法による国内臨床試験成績の発現頻度に基づき記載した。また、胃癌を対象に併用療法で実施した第 3 相臨床試験の本剤投与群で認められた副作用のうち、追記が必要な事象を頻度不明の欄に追記した。

＜参考情報＞

項目別副作用発現頻度

1) 単剤療法における報告

表Ⅷ-1 副作用発現状況一覧表

総症例数	298
副作用発現例数	277
副作用発現率(%)	93.0

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
臨床検査	202 [892]	67.8				
赤血球数減少	78	26.2	57	17	4	
白血球数減少	74	24.8	44	28	1	1
血中ビリルビン増加	72	24.2	2	39	28	3
リンパ球数減少	64	21.5	5	22	31	6
AST(GOT)増加	54	18.1	39	10	5	
LDH 増加	45	15.1	37	6	2	
ALT(GPT)増加	39	13.1	28	9	2	
ヘモグロビン減少	38	12.8	20	14	4	
Al-P 増加	38	12.8	33	5		
体重減少	37	12.4	28	9		
顆粒球数減少	37	12.4	22	14	1	
血中ブドウ糖増加	31	10.4	21	5	4	1
ヘマトクリット減少	29	9.7	21	5	3	
尿沈渣陽性	22	7.4	18	4		
血小板数減少	21	7.0	17	1	3	
好中球数減少	17	5.7	7	5	3	2
単球数増加	16	5.4	15	1		
血圧上昇	15	5.0	14	1		
血中ナトリウム減少	15	5.0	11	4		
プロトロンビン時間延長	14	4.7	11	3		
体重増加	13	4.4	11	2		
血中アルブミン減少	11	3.7	11			
BUN 増加	11	3.7	9	2		
血中カルシウム減少	10	3.4	7	3		
尿中ブドウ糖陽性	10	3.4	5	5		
血中カリウム減少	8	2.7	7	1		
血中クレアチニン増加	8	2.7	4	1	1	2
尿中ウロビリルン陽性	8	2.7	8			
白血球数増加	8	2.7	7	1		

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
総蛋白減少	6	2.0	6			
血中尿酸増加	4	1.3	4			
血小板数増加	3	1.0	3			
血中カリウム増加	3	1.0	3			
血中塩化物減少	3	1.0	3			
BUN 減少	3	1.0	3			
好中球数増加	3	1.0	2	1		
単球数減少	3	1.0	3			
血中クレアチニン減少	2	0.7	2			
好塩基球数増加	2	0.7	1		1	
好酸球数増加	2	0.7	2			
心電図異常 NOS	2	0.7	1	1		
総蛋白増加	2	0.7	2			
アルブミン・グロブリン比減少	1	0.3		1		
リンパ球形態 NOS 異常	1	0.3	1			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.3				1
眼圧上昇	1	0.3			1	
血中アルカリホスファターゼ減少	1	0.3	1			
血中リン増加	1	0.3	1			
血中塩化物増加	1	0.3	1			
血便	1	0.3	1			
好酸球数減少	1	0.3	1			
心電図 ST 部分下降	1	0.3	1			
赤血球数増加	1	0.3	1			
胃腸障害	184 [412]	61.7				
悪心	99	33.2	76	22	1	
下痢 NOS	76	25.5	63	8	5	
口内炎	67	22.5	57	9	1	
嘔吐 NOS	42	14.1	26	16		
便秘	17	5.7	14	3		
腹痛 NOS	14	4.7	7	5	2	
上腹部痛	13	4.4	12	1		
口唇炎	9	3.0	8		1	
胃不快感	8	2.7	7	1		
口の感覚鈍麻	6	2.0	6			
消化器不調	6	2.0	5	1		
腹部膨満	6	2.0	6			
軟便	5	1.7	5			
腹部不快感	5	1.7	5			
歯肉炎	3	1.0	2	1		
痔核	3	1.0	2	1		
消化不良	3	1.0	2	1		
心窩部不快感	3	1.0	2	1		
メレナ	2	0.7	2			
下腹部痛	2	0.7	2			
口唇のひび割れ	2	0.7	2			
舌痛	2	0.7	2			
イレウス	1	0.3				1
レッチング	1	0.3		1		
胃炎 NOS	1	0.3	1			
胃酸過多	1	0.3		1		

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
胃潰瘍	1	0.3				1
胃粘膜びらん	1	0.3	1			
鼓腸	1	0.3	1			
口腔内痛	1	0.3	1			
口唇乾燥	1	0.3	1			
歯痛	1	0.3	1			
消化管びらん	1	0.3			1	
食道炎 NOS	1	0.3	1			
舌炎	1	0.3	1			
舌障害 NOS	1	0.3	1			
腸閉塞 NOS	1	0.3			1	
排便障害	1	0.3		1		
腹水	1	0.3		1		
腹部硬直	1	0.3	1			
肛門出血	1	0.3	1			
皮膚および皮下組織障害	194 [282]	65.1				
手足症候群	176	59.1	84	56	36	
色素沈着障害 NOS	41	13.8	41			
発疹	16	5.4	13	3		
脱毛症	9	3.0	8	1		
爪の障害 NOS	8	2.7	7	1		
そう痒症	5	1.7	5			
湿疹	4	1.3	4			
皮膚乾燥	4	1.3	3	1		
顔面浮腫	2	0.7	2			
紅斑	2	0.7	2			
剥脱性皮膚炎 NOS	2	0.7	1	1		
皮膚炎 NOS	2	0.7	1		1	
皮膚落屑 NOS	2	0.7	2			
丘疹	1	0.3	1			
全身性そう痒症	1	0.3	1			
多汗	1	0.3		1		
爪炎	1	0.3	1			
皮膚の炎症 NOS	1	0.3	1			
皮膚硬結	1	0.3	1			
皮膚腫脹	1	0.3		1		
皮膚潰瘍	1	0.3	1			
皮膚疼痛	1	0.3	1			
全身障害および投与局所様態	98 [121]	32.9				
けん怠感	41	13.8	29	10	2	
発熱	33	11.1	24	9		
疲労	13	4.4	10	3		
胸痛	6	2.0	4	2		
胸部不快感	5	1.7	5			
口渇	5	1.7	5			
末梢性浮腫	5	1.7	2	2	1	
浮腫 NOS	4	1.3	4			
疼痛 NOS	3	1.0	3			
圧迫感 NOS	1	0.3	1			
異常感	1	0.3	1			
全身浮腫	1	0.3		1		
熱感	1	0.3	1			
粘膜障害 NOS	1	0.3	1			

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
不快感 NOS	1	0.3	1			
代謝および栄養障害	96 [101]	32.2				
食欲不振	91	30.5	69	15	6	1
高カリウム血症	2	0.7	1	1		
脱水	2	0.7		1	1	
低カルシウム血症	2	0.7	2			
高脂血症 NOS	1	0.3		1		
低アルブミン血症	1	0.3		1		
低カリウム血症	1	0.3			1	
低ナトリウム血症	1	0.3	1			
神経系障害	57 [71]	19.1				
味覚異常	19	6.4	17	2		
頭痛	18	6.0	18			
浮動性めまい	11	3.7	11			
感覚減退	3	1.0	1	2		
傾眠	3	1.0	3			
体位性めまい	3	1.0	3			
錯感覚	2	0.7	2			
末梢性ニューロパシーNOS	2	0.7	1	1		
異常感覚	1	0.3	1			
感覚障害 NOS	1	0.3	1			
顔面麻痺	1	0.3			1	
記憶障害	1	0.3			1	
口の錯感覚	1	0.3	1			
神経毒性 NOS	1	0.3	1			
片頭痛 NOS	1	0.3	1			
味覚消失	1	0.3	1			
肋間神経痛	1	0.3	1			
嗅覚錯誤	1	0.3	1			
筋骨格系および結合組織障害	32 [43]	10.7				
背部痛	13	4.4	10	3		
関節痛	11	3.7	9	2		
筋硬直	3	1.0	3			
筋痛	3	1.0	3			
胸壁痛	2	0.7	2			
筋骨格硬直	2	0.7	2			
筋脱力 NOS	2	0.7		1	1	
骨痛	2	0.7	1	1		
四肢痛	2	0.7	1	1		
関節周囲炎	1	0.3	1			
顔面痛	1	0.3	1			
筋痙攣	1	0.3		1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 [37]	11.1				
咳嗽	11	3.7	11			
咽喉頭疼痛	7	2.3	7			
呼吸困難	4	1.3	3		1	
喀血	3	1.0	3			
上気道の炎症	2	0.7	2			
嘔声	2	0.7	2			
胸水	1	0.3	1			
好酸球性肺炎	1	0.3	1			
低酸素症	1	0.3			1	
肺塞栓症	1	0.3			1	
鼻炎 NOS	1	0.3	1			

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
鼻出血	1	0.3	1			
鼻痛	1	0.3	1			
鼻漏	1	0.3	1			
腎および尿路障害	28 [30]	9.4				
蛋白尿	19	6.4	16	3		
排尿困難	3	1.0	2	1		
頻尿	2	0.7	2			
膀胱炎 NOS	2	0.7	1	1		
急性腎不全	1	0.3		1		
血尿	1	0.3		1		
尿異常 NOS	1	0.3		1		
膀胱炎様症状	1	0.3	1			
感染症および寄生虫症	25 [25]	8.4				
鼻咽頭炎	17	5.7	13	4		
感染 NOS	2	0.7			2	
足部白癬	2	0.7	1	1		
急性気管支炎 NOS	1	0.3		1		
四肢膿瘍	1	0.3	1			
尿路感染 NOS	1	0.3			1	
白癬	1	0.3	1			
眼障害	16 [18]	5.4				
流涙増加	5	1.7	4	1		
結膜炎	3	1.0	3			
眼脂	2	0.7	2			
眼の異常感	1	0.3	1			
眼の充血	1	0.3	1			
眼乾燥 NOS	1	0.3	1			
眼瞼そう痒症	1	0.3	1			
眼瞼炎	1	0.3	1			
眼瞼浮腫	1	0.3	1			
光視症	1	0.3	1			
白内障	1	0.3	1			
精神障害	7 [7]	2.3				
不眠症	7	2.3	7			
血液およびリンパ系障害	5 [6]	1.7				
貧血 NOS	5	1.7	1	2	1	1
発熱性好中球減少症	1	0.3			1	
肝胆道系障害	5 [5]	1.7				
肝機能異常 NOS	4	1.3		3	1	
脂肪肝	1	0.3	1			
血管障害	5 [5]	1.7				
低血圧 NOS	2	0.7	2			
リンパ管炎	1	0.3	1			
上大静脈閉塞	1	0.3				1
深部静脈血栓症	1	0.3			1	
心臓障害	5 [5]	1.7				
頻脈 NOS	4	1.3	3		1	
動悸	1	0.3	1			
耳および迷路障害	2 [2]	0.7				
ろう NOS	1	0.3	1			
耳鳴	1	0.3		1		
生殖系および乳房障害	2 [2]	0.7				
腔出血	2	0.7	2			
傷害、中毒および処置合併症	1 [1]	0.3				

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
水疱	1	0.3	1			

集計：MedDRA Ver.6.0 による。

副作用重篤度：NCI-CTC（1991年版あるいは Ver.2.0）により判定（手足症候群を除く）。

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

表Ⅷ-2 副作用発現状況一覧表

総症例数	164
副作用発現例数	164
副作用発現率(%)	100

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
胃腸障害	158 [490]	96.3	146	74	23		1
悪心	136	82.9	90	36	10		
下痢	100	61.0	64	32	4		
嘔吐	67	40.9	43	18	6		
口内炎	61	37.2	51	9	1		
便秘	38	23.2	35	3			
腹痛	23	14.0	17	5	1		
歯肉炎	9	5.5	5	3	1		
口唇炎	6	3.7	5		1		
腹部不快感	4	2.4	4				
下腹部痛	4	2.4	3	1			
上腹部痛	4	2.4	4				
齲歯	3	1.8	2	1			
歯肉出血	3	1.8	3				
歯周病	3	1.8	2	1			
歯痛	3	1.8	2	1			
腸炎	2	1.2		1	1		
胃炎	2	1.2	2				
胃食道逆流性疾患	2	1.2	2				
食道炎	2	1.2	1	1			
歯の脱落	2	1.2	2				
腹部膨満	1	0.6	1				
肛門出血	1	0.6	1				
肛門の炎症	1	0.6	1				
肛門潰瘍	1	0.6	1				
虚血性大腸炎	1	0.6	1				
胃静脈瘤	1	0.6			1		
胃静脈瘤出血	1	0.6			1		
胃腸粘膜障害	1	0.6		1			
痔出血	1	0.6	1				
下部消化管出血	1	0.6			1		
腸間膜動脈血栓症	1	0.6					1
口腔内不快感	1	0.6	1				
口腔知覚不全	1	0.6	1				
口腔内痛	1	0.6	1				

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
歯周炎	1	0.6		1			
肛門周囲炎	1	0.6	1				
神経系障害	157 [266]	95.7	126	51	26		
末梢性感覚ニューロパチー	154	93.9	87	42	25		
味覚異常	53	32.3	48	5			
神経痛	22	13.4	16	6			
頭痛	15	9.1	13	2			
浮動性めまい	9	5.5	7	2			
末梢性運動ニューロパチー	8	4.9	6	2			
嗅覚錯誤	2	1.2	2				
感覚鈍麻	1	0.6	1				
記憶障害	1	0.6		1			
失神	1	0.6			1		
一般・全身障害および投与部位の状態	144 [238]	87.8	116	45	12		
疲労	95	57.9	61	25	9		
注入部位疼痛	44	26.8	35	8	1		
けん怠感	33	20.1	22	9	2		
発熱	16	9.8	12	4			
末梢性浮腫	13	7.9	12	1			
注入部位反応	5	3.0	4	1			
注入部位静脈炎	4	2.4	3	1			
注射部位疼痛	4	2.4	3	1			
投与部位疼痛	3	1.8	3				
胸部不快感	3	1.8	3				
注射部位反応	3	1.8	3				
浮腫	3	1.8	3				
注入部位血管外漏出	2	1.2	2				
注入部位腫脹	2	1.2	2				
注射部位紅斑	2	1.2	1	1			
胸痛	1	0.6	1				
埋込み部位疼痛	1	0.6	1				
硬結	1	0.6	1				
注入部位紅斑	1	0.6	1				
注射部位静脈炎	1	0.6	1				
疼痛	1	0.6	1				
臨床検査	140 [331]	85.4	57	105	57	2	
好中球数減少	109	66.5	3	64	40	2	
血小板数減少	58	35.4	20	27	11		
白血球数減少	40	24.4	11	26	3		
体重減少	19	11.6	15	4			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	10.4	7	10			
尿中蛋白陽性	17	10.4	3	13	1		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	8.5	7	6	1		
血中ビリルビン増加	10	6.1	1	9			

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血中アルカリホスファターゼ増加	6	3.7	4	2			
リンパ球数減少	6	3.7		2	4		
血中アルブミン減少	5	3.0	4		1		
血中リン減少	4	2.4		3	1		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	2.4	1	1	2		
肝機能検査異常	4	2.4	4				
尿中血陽性	3	1.8	2	1			
C-反応性蛋白増加	3	1.8	3				
ヘモグロビン減少	3	1.8		1	2		
白血球数増加	2	1.2	2				
血中コレステロール増加	1	0.6	1				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.6	1				
血中カリウム減少	1	0.6			1		
血中ナトリウム減少	1	0.6	1				
血中尿素増加	1	0.6	1				
心電図 QT 延長	1	0.6	1				
好中球数増加	1	0.6	1				
代謝および栄養障害	125 [130]	76.2	72	34	20		
食欲減退	123	75.0	71	33	19		
脱水	5	3.0		4	1		
高血糖	1	0.6	1				
低カリウム血症	1	0.6			1		
皮膚および皮下組織障害	125 [219]	76.2	114	27	3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	97	59.1	74	21	2		
色素沈着障害	50	30.5	48	2			
発疹	24	14.6	21	3			
脱毛症	8	4.9	8				
皮膚色素過剰	8	4.9	8				
爪の障害	6	3.7	5	1			
そう痒症	5	3.0	5				
皮膚乾燥	4	2.4	4				
蕁麻疹	3	1.8	2	1			
皮下出血	2	1.2	2				
爪線状隆起	2	1.2	2				
爪甲脱落症	2	1.2	1	1			
ざ瘡	1	0.6	1				
皮膚炎	1	0.6		1			
ざ瘡様皮膚炎	1	0.6	1				
爪破損	1	0.6	1				
手掌紅斑	1	0.6	1				
斑状丘疹状皮疹	1	0.6			1		
そう痒性皮疹	1	0.6	1				
ひび・あかぎれ	1	0.6	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 [70]	32.3	52	4	1		
鼻出血	25	15.2	25				

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
しゃっくり	12	7.3	10	2			
咽頭知覚不全	7	4.3	6	1			
鼻漏	7	4.3	7				
口腔咽頭痛	6	3.7	5	1			
発声障害	5	3.0	5				
鼻粘膜障害	3	1.8	3				
咳嗽	1	0.6	1				
呼吸困難	1	0.6	1				
口腔咽頭不快感	1	0.6	1				
湿性咳嗽	1	0.6	1				
肺動脈血栓症	1	0.6			1		
感染症および寄生虫症	32 [43]	19.5	24	10	4		
鼻咽頭炎	11	6.7	11				
爪囲炎	4	2.4	4				
咽頭炎	4	2.4	4				
膀胱炎	3	1.8	1	2			
感染	3	1.8	2	1			
上気道感染	3	1.8	3				
感染性腸炎	2	1.2		1	1		
感染性皮膚嚢腫	2	1.2		2			
菌血症	1	0.6			1		
気管支炎	1	0.6		1			
歯肉感染	1	0.6		1			
ヘルペス性皮膚炎	1	0.6	1				
帯状疱疹	1	0.6			1		
膿痂疹	1	0.6			1		
好中球減少性感染	1	0.6			1		
爪真菌症	1	0.6		1			
口腔ヘルペス	1	0.6		1			
肺炎	1	0.6	1				
足部白癬	1	0.6	1				
肝胆道系障害	24 [24]	14.6	18	5	1		
肝機能異常	21	12.8	16	5			
脂肪肝	2	1.2	2				
薬物性肝障害	1	0.6			1		
筋骨格系および結合組織障害	24 [29]	14.6	23	3			
背部痛	7	4.3	6	1			
筋骨格痛	5	3.0	4	1			
四肢痛	4	2.4	4				
関節痛	3	1.8	3				
筋肉痛	3	1.8	3				
筋骨格不快感	2	1.2	2				
側腹部痛	1	0.6		1			
筋骨格系胸痛	1	0.6	1				
筋骨格硬直	1	0.6	1				
筋炎	1	0.6	1				
変形性脊椎症	1	0.6	1				

器官分類 副作用	発現例数 [発現件数]	発現率 (%)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血管障害	24 [26]	14.6	13	9	3		
高血圧	16	9.8	5	8	3		
起立性低血圧	4	2.4	3	1			
潮紅	3	1.8	3				
ほてり	1	0.6	1				
低血圧	1	0.6	1				
頸静脈血栓症	1	0.6		1			
免疫系障害	23 [23]	14.0	14	6	3		
薬物過敏症	23	14.0	14	6	3		
眼障害	14 [16]	8.5	14				
流涙増加	4	2.4	4				
霧視	3	1.8	3				
結膜充血	1	0.6	1				
結膜炎	1	0.6	1				
眼乾燥	1	0.6	1				
眼脂	1	0.6	1				
眼痛	1	0.6	1				
眼そう痒症	1	0.6	1				
眼瞼下垂	1	0.6	1				
眼充血	1	0.6	1				
羞明	1	0.6	1				
血液およびリンパ系障害	11 [11]	6.7	4	6	1		
貧血	8	4.9	4	3	1		
鉄欠乏性貧血	1	0.6		1			
白血球減少症	1	0.6		1			
脾臓障害	1	0.6		1			
精神障害	8 [9]	4.9	7	1	1		
不眠症	7	4.3	7				
不安	1	0.6		1			
うつ病	1	0.6			1		
心臓障害	5 [5]	3.0	5				
頻脈	3	1.8	3				
第一度房室ブロック	1	0.6	1				
徐脈	1	0.6	1				
耳および迷路障害	2 [2]	1.2	1	1			
回転性めまい	2	1.2	1	1			
傷害、中毒および処置合併症	2 [2]	1.2	2				
注入に伴う反応	2	1.2	2				
腎および尿路障害	2 [2]	1.2	2				
尿路結石	1	0.6	1				
頻尿	1	0.6	1				
生殖系および乳房障害	2 [2]	1.2	1	1			
精巣上体炎	1	0.6		1			
乳汁漏出症	1	0.6	1				

集計：MedDRA Ver.15.0による。

副作用重篤度：CTCAE Ver.3.0 又は Ver.4.03 により判定。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈解説〉

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合わせ*事項として記載した。

*：日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

〈解説〉

本剤は 5-FU に変換された後、主に肝臓においてジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) によって代謝される。したがって、DPD 欠損等の患者に投与した場合、5-FU が代謝されずに重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するおそれがある。なお、DPD 欠損症の発現頻度に関する疫学的調査は世界的にもなされていないため患者数は不明である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である 5-FU について、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている⁷⁹⁾。[9.4.3 参照]

〈解説〉

本剤の代謝物である 5-FU は細菌に対して変異原性はなく、DNA 修復を起こさなかったが、酵母に対してはプチット突然変異を起こしたことから、次世代の発生に有害な影響を及ぼすおそれがある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 カペシタビンの一般薬理試験成績⁸⁰⁾

試験項目	実験方法	動物(例数)	投与経路	投与量(mg/kg)	成績
一般症状及び行動に及ぼす影響					
一般症状の観察	Irwin 法	マウス (5)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
		ラット (3)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
中枢神経系に及ぼす影響					
自発運動量に及ぼす影響	Act Monitor 法	マウス (10)	経口	100, 300, 1,000	1,000mg/kg で自発運動量の減少
痛覚に及ぼす影響	酢酸 writhing 法	マウス (7)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
抗痙攣及び痙攣誘発作用	メトゾール痙攣	マウス (9-10)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
麻酔作用	メソヘキシルエーテル睡眠	マウス (10)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
体温に及ぼす影響	直腸体温の測定	マウス (5)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
筋弛緩作用	懸垂試験法	マウス (5) ラット (3)	経口 経口	100, 300, 1,000 100, 300, 1,000	影響なし 影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
摘出回腸収縮能	アセチルコリン収縮 ヒスタミン収縮	モルモット (<i>in vitro</i>)	恒温槽内	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	影響なし
循環器・呼吸器系に及ぼす影響					
循環・呼吸器系動態	呼吸数、大動脈血圧、左心室内圧、左心室収縮能、心拍数、大腿動脈血流量及び心電図	麻酔イヌ (4)	静脈内	10, 30, 100	100mg/kg で呼吸数・大腿動脈収縮期血圧の上昇、P-Q 間隔の延長、大腿動脈拡張期血圧の下降、左心室内圧増加、大腿動脈血流量の減少
	呼吸数、血圧、心拍数、血流量及び心電図	麻酔サル (3)	持続静脈内	10, 30, 100	100mg/kg で血圧・心拍数低下、血流量増加、P-R 間隔延長各 1/3 例に QRS の延長及び S 波電位の上昇、R 波のノッチ
	血圧、心拍数	覚醒ラット (4)	経口	100, 300, 1,000	1,000mg/kg で投与 6 時間後に心拍数の減少
消化器系に及ぼす影響					
胃排出能及び胃腸管輸送能	エバンスブルー含有餌懸濁液の移動距離の測定、胃内容物重量	マウス (8)	経口	100, 300, 1,000	影響なし
水及び電解質代謝に及ぼす影響					
尿量及び尿中電解質	生理食塩液負荷ラット	ラット (2)	経口	100, 300, 1,000	1,000mg/kg で投与 3-6 時間後に K ⁺ 排泄増加、Na ⁺ / K ⁺ 減少

統計学的処理：群間の差の検出には Dunnet 検定又は Duncan の多重検定が用いられた。
対照群に対する差の検定は paired t 検定が用いられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにおける単回経口投与試験、サル漸増経口投与試験を実施した。マウス及びラットでは 1,000mg/kg 以上で自発運動が減少し、単回経口投与での概略の致死量は 2,000mg/kg 以上と推定された。サルでは 500mg/kg 以上で嘔吐、軟便・下痢が認められたが、2,000mg/kg 投与においても死亡発現はなかった⁸¹⁾。

表IX-2 カペシタビンの単回投与毒性

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口・単回	0、1,000、2,000	2,000 以上
ラット	経口・単回	0、1,000、2,000	2,000 以上
サル	経口・漸増	500、1,000、2,000	2,000 以上*

*：2,000mg/kg まで投与し、嘔吐発現はあったが死亡例なし。

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びサルの 4 週間経口投与試験、マウス及びサルの 13 週間経口投与試験、ラット及びサルの 26 週間経口投与試験及びサルの 52 週間経口投与試験を実施した⁸²⁾。

カペシタビンの反復投与後に認められた所見はいずれも質的にフッ化ピリミジン系薬剤に共通して認められる毒性と一致しており、消化管、造血・リンパ系臓器に対する影響が主であった。消化管毒性としては、嘔吐、軟便/下痢、腸管陰窩細胞核腫大・変性、腸管粘膜上皮変性・核腫大、胃の腺腔拡張などが、造血毒性としては、貧血、白血球数減少、骨髄における有核細胞数減少・変性、脾臓髓外造血増加などが認められた。また、リンパ系臓器に対する毒性としては、胸腺・脾臓・リンパ節・扁桃腺の萎縮が認められた。カペシタビン反復投与後の屠殺/死亡例では重度の骨髄抑制及び消化管における退行性変化が認められたが、生存例でみられた所見の多くは可逆性の変化であり、4 週間の休薬によりほとんどが回復又は回復傾向を示した。

マウスでは 4 及び 13 週間試験の 395mg/kg/日以上で消化管、造血・リンパ系臓器に対する影響が認められ、13 週間試験ではさらに、395mg/kg/日以上で生殖器における退行性変化、791/593mg/kg/日 (投与 37 日目より 593mg/kg/日で投与) で屠殺/死亡例の発現、体重・摂餌量減少が観察された。無毒性量は 4 及び 13 週間試験で 198mg/kg/日と推定された。

サルでは 4 週間試験の 179.5mg/kg/日以上、13 週間試験の 108mg/kg/日以上、26 週間試験の 144mg/kg/日で造血・リンパ系臓器に対する影響が認められ、4 週間試験の 179.5mg/kg/日以上、13 週間試験の 215/162mg/kg/日 (31 日まで 215mg/kg/日、32~34 日休薬後、35 日より 162mg/kg/日で投与)、26 週間試験の 144mg/kg/日で消化管毒性がみられた。52 週間試験の 108mg/kg/日では軽度の造血・リンパ系臓器における変化がみられたのみであった。4 週間試験の 359mg/kg/日、13 週間試験の 215/162mg/kg/日及び 26 週間試験の 144mg/kg/日で屠殺/死亡発現が認められ、これらの例では上記毒性に加え、体重・摂餌量の減少が認められた。無毒性量は、4 週間試験では 35.9mg/kg/日、13 週間試験では 54mg/kg/日、26 週間試験では 54mg/kg/日、52 週間試験では 72mg/kg/日と推定された。

ラットではマウス及びサルに比べ、観察された変化は軽度であり、死亡発現は認められなかった。4 週間試験の 538.5mg/kg/日、26 週間試験の 359mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の変化が認められ、26 週間試験ではさらに 359mg/kg/日以上で赤血球パラメータの変化が観察された。無毒性量は 4 週間試験では 359mg/kg/日、26 週間試験では 179.5mg/kg/日と推定された。

表IX-3 カペシタビンの反復投与毒性

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	経口・4週間	0、198、395、791	198
ラット	経口・4週間	0、179.5、359、538.5	359
サル	経口・4週間	0、35.9、179.5、359	35.9
マウス	経口・13週間	0、198、395、791/593	198
サル	経口・13週間	0、54、108、215/162	54
ラット	経口・26週間	0、179.5、359、538.5	179.5
サル	経口・26週間	0、18、54、144	54
サル	経口・52週間	0、36、72、108	72

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においては、陰性であった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下の細胞毒性を有する濃度（250 μ g/mL 以上）で長時間処理した時、染色体異常を有する細胞数の増加が認められた⁸³⁾。

(4) がん原性試験

マウスを用いた24ヵ月間混餌経口投与がん原性試験において、がん原性は認められなかった⁸⁴⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

マウスにおける受胎能及び着床までの胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験（開腹群；高用量及び低用量、自然分娩群）及び出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験、サルにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した。マウス胚・胎児発生に関する試験（開腹群；高用量）では全投薬群で早期死亡・催奇形性の増加がみられ、無毒性量が求められなかったことから、用量を下げた試験（開腹群；低用量）が実施された。また、母体機能に対する影響を調べることを目的とした試験（自然分娩群）が追加された⁷⁶⁾。

カペシタビンの生殖発生毒性試験においては、フッ化ピリミジン系薬剤で既に報告されている胚致死作用、催奇形性作用など胎児に対する影響が認められ、雌親生殖能の低下、雄親生殖器における精子細胞の減少等がみられた。マウスの受胎能及び着床までの胚発生に関する試験では、760mg/kg/日で雌雄親動物の体重増加量・摂餌量減少、雌親動物で性周期の異常及びそれに基づく交尾・受胎能の低下、雄親動物で生殖器の病理組織学的変化が認められた。休薬後、未交尾雌における交尾能・受胎能に回復がみられた。380mg/kg/日以上で胎児の早期死亡率が増加し、それに伴い、母動物の妊娠後期における体重減少がみられた。無毒性量は親動物及び胎児で190mg/kg/日と推定された。

マウスの胚・胎児発生に関する試験では、100mg/kg/日以上で母動物での体重増加抑制、胎児での14肋骨痕軽度増加が認められた。198mg/kg/日以上で、催奇形性及び胎児の死亡数増加が認められた。出生児では100mg/kg/日以上で離乳後の外形異常（ドーム状頭部）の明瞭化が散見され、さらに200mg/kg/日で生存出生児数減少、4日生存率低下がみられた。無毒性量は開腹群；低用量試験では母動物及び胎児で50mg/kg/日、自然分娩群では母動物100mg/kg/日、出生児50mg/kg/日と推定された。

サルの胚・胎児発生に関する試験では90mg/kg/日以上で流産/胚死亡が認められ、無毒性量は母動物90mg/kg/日、胎児45mg/kg/日と推定された。

マウスの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では400mg/kg/日までの投与で母動物毒性、出生児の発育分化に影響はみられなかった。無毒性量は母動物及び出生児ともに、400mg/kg/日と推定された。

表IX-4 カペシタビンの生殖発生毒性

	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
生殖能	マウス	♂交配前 28 日～授胎能確認まで ♀交配前 14 日～妊娠 6 日	0、190、380、760	親動物・胎児：190
胚・胎児発生	マウス	妊娠 6 日～15 日 (開腹群：高用量)	0、198、395、791	母動物・胎児：198 未満
		妊娠 6 日～15 日 (開腹群：低用量)	0、25、50、100	母動物・胎児：50
		妊娠 6 日～15 日 (自然分娩群)	0、50、100、200	母動物：100 出生児：50
	サル	妊娠 20 日～50 日	0、22.5、45、90	母動物：90 胎児：45
周産期及び授乳期	マウス	妊娠 15 日～授乳 20 日	0、100、200、400	母動物・出生児：400

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁸⁵⁾

モルモットの ASA 試験及びマウスの PCA 試験を実施し、また兩種で特異的抗体の測定を行った。これらの試験条件下で、カペシタビンに IgG 型抗体の軽度の上昇で示される弱い免疫原性が認められたが、いずれの試験においても発現動物数は少なく、抗体の上昇も極軽度であった。また、抗体価の上昇が認められた場合にも、カペシタビン単独でアナフィラキシー反応の誘発はなく、アナフィラキシー反応で重要な役割を果す IgE 型抗体の産生はないと考えられた。

2) 代謝物の毒性⁸⁶⁾

カペシタビンの代謝物である n-ペンチルアルコールの毒性を確認するため、ラットを用いた 2 週間静脈内投与試験を行った。88mg/kg/日の投与で一過性のよろめき歩行、注射部位での局所刺激性、貧血、肝機能低下などが認められたが、いずれも軽度で、病理組織学的変化を伴わなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ゼローダ錠 300 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：カペシタビン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り
 くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1998年4月30日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼローダ錠 300	2003年4月16日	21500AMZ00400	2003年6月6日	2003年6月24日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
2007年12月12日	・「手術不能又は再発乳癌」の「用法及び用量」(B法)の追加 ・「結腸癌における術後補助化学療法」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」(B法)の追加
2009年9月18日	・「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」(C法)の追加
2011年2月23日	・「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」(白金製剤との併用でC法)の追加
2015年11月20日	・「胃癌における術後補助化学療法」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」(C法)の追加に伴い、「効能又は効果」を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」に変更

変更年月日	変更内容
2016年8月26日	・「直腸癌における補助化学療法」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」(B法、放射線照射併用の場合はD法)の追加に伴い、「効能又は効果」を「結腸癌における術後補助化学療法」及び「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」から「結腸・直腸癌」に変更
2020年11月27日	・「手術不能又は再発乳癌」の「用法及び用量」(ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合はC法)の追加 ・「結腸・直腸癌における術後補助化学療法」の「用法及び用量」(オキサリプラチンと併用する場合はC法)の追加 ・「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の「用法及び用量」(他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合はE法)の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の効能又は効果につき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

通知年月日	効能又は効果
2019年6月20日	・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

11. 再審査期間

効能又は効果／用法及び用量	再審査期間
・手術不能又は再発乳癌 (A法)	2003年4月16日～2011年4月15日 (終了)
・手術不能又は再発乳癌 (B法)	2007年12月12日～2011年4月15日 (終了)
・結腸癌における術後補助化学療法 (B法)	2007年12月12日～2011年4月15日 (終了)
・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (C法)	2009年9月18日～2011年4月15日 (終了)
・治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (C法)	2011年2月23日～2011年4月15日 (終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼローダ錠 300	4223005F1022	4223005F1022	115169501	610470009

14. 保険給付上の注意

本製剤の使用上の注意に、「本剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上、投与すること。」と記載されているので、使用にあたっては十分留意すること。

厚生労働省保険局医療課長通知保医発第0606001号(平成15年6月6日付)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Geyer CE, et al. *N Engl J Med.* 2006; 355:2733-43. (PMID : 17192538)
- 2) Schmoll HJ, et al. *J Clin Oncol.* 2007; 25:102-9. (PMID : 17194911)
- 3) Haller DG, et al. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1465-71. (PMID : 21383294)
- 4) Schmoll HJ, et al. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3733-40. (PMID : 26324362)
- 5) Xu RH, et al.: *The Lancet Oncol.* 2018; 19: 660-71. (PMID : 29555258)
- 6) 固形癌を対象とした第 1 相臨床試験 (2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト. 1-1-1)
- 7) Doi T, et al. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:913-20. (PMID : 20462981)
- 8) 社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第 1/2 相臨床試験
- 9) Budman DR, et al. *J Clin Oncol.* 1998;16:1795-802. (PMID : 9586893)
- 10) Mackean M, et al. *J Clin Oncol.* 1998;16:2977-85. (PMID : 9738566)
- 11) Saeki T, et al. *Breast Cancer.* 2006;13:49-57. (PMID : 16518062)
- 12) 進行・再発乳癌を対象とした前期第 2 相臨床試験 (2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト. 1-2-1)
- 13) Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:1337-45. (PMID : 10715306)
- 14) 社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第 2 相臨床試験
- 15) O'Shaughnessy J, et al. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812-23. (PMID : 12065558)
- 16) 社内資料：アントラサイクリンを含む治療に耐性もしくは治療後再発等の進行・転移性乳癌を対象とした第 3 相臨床試験
- 17) 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)
- 18) Bang YJ, et al. *Lancet.* 2010;376:687-97. (PMID : 20728210)
- 19) Scheithauer W, et al. *Ann Oncol.* 2003;14:1735-43. (PMID : 14630678)
- 20) Twelves C, et al. *N Engl J Med.* 2005;352:2696-704. (PMID : 15987918)
- 21) Twelves C, et al. *Ann Oncol.* 2012;23:1190-7. (PMID : 21896539)
- 22) 社内資料：Dukes C の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第 3 相臨床試験 (単剤投与)
- 23) 社内資料：Dukes C の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第 3 相臨床試験 (併用投与)
- 24) O'Connell MJ, et al. *J Clin Oncol.* 2014;32:1927-34. (PMID : 24799484)
- 25) Allegra CJ, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv248. (PMID : 26374429)
- 26) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン (直腸癌における補助化学療法)
- 27) Cassidy J, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:2006-12. (PMID : 18421053)
- 28) Saltz LB, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013-9. (PMID : 18421054)
- 29) Cassidy J, et al. *Br J Cancer.* 2011;105:58-64. (PMID : 21673685)
- 30) 社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第 3 相臨床試験
- 31) 社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第 3 相臨床試験
- 32) Rothenberg ML, et al. *Ann Oncol.* 2008;19:1720-6. (PMID : 18550577)
- 33) Kang YK, et al. *Ann Oncol.* 2009;20:666-73. (PMID : 19153121)
- 34) Bang YJ, et al. *Lancet.* 2012;379:315-21. (PMID : 22226517)
- 35) Noh SH, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:1389-96. (PMID : 25439693)
- 36) 社内資料：進行・再発乳癌患者を対象とした後期第 2 相臨床試験 (長期投与試験)
- 37) 進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験 (2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト. 1-3-1)
- 38) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験 (2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
- 39) 社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第 2 相臨床試験
- 40) 社内資料：Stage II/III の胃癌を対象とした術後補助化学療法の第 2 相臨床試験
- 41) Blum JL, et al. *J Clin Oncol.* 1999;17:485-93. (PMID : 10080589)

- 42) 社内資料：パクリタキセル無効の進行・転移性乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 43) 社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 44) 作用部位・作用機序 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 1-1)
- 45) Pinedo HM, et al. *J Clin Oncol.* 1988;6:1653-64. (PMID : 3049954)
- 46) カペシタビンの分子標的 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 2-1)
- 47) カペシタビンの耐性機構 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 2-2)
- 48) Miwa M, et al. *Eur J Cancer.* 1998;34:1274-81. (PMID : 9849491)
- 49) カペシタビン及びその代謝物の細胞増殖抑制活性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 3-1)
- 50) カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 3-2)
- 51) 抗腫瘍効果 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 4-1)
- 52) Ishikawa T, et al. *Biol Pharm Bull.* 1998;21:713-7. (PMID : 9703255)
- 53) 抗癌剤との併用治療効果 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 4-2-1)
- 54) Yanagisawa M, et al. *Oncol Rep.* 2009;22:241-7. (PMID : 19578762)
- 55) 社内資料：抗腫瘍効果<ヒト胃癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討>
- 56) Endo M, et al. *Int J Cancer.* 1999;83:127-34. (PMID : 10449619)
- 57) Sawada N, et al. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2948-53. (PMID : 10537364)
- 58) 日本人患者における薬物動態 (国内前期臨床第2相試験) (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-2)
- 59) 日本人患者における薬物動態 (国内臨床第1相試験) (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-1)
- 60) Hyodo I, et al. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:410-7. (PMID : 16825251)
- 61) 社内資料：結腸・直腸癌患者の薬物動態
- 62) 社内資料：国内第I/II相試験 (JO19380試験) の薬物動態
- 63) Reigner B, et al. *Clin Cancer Res.* 1998;4:941-8. (PMID : 9563888)
- 64) Reigner B, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43:309-15. (PMID : 10071982)
- 65) Gieschke R, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:252-63. (PMID : 12630975)
- 66) Judson IR, et al. *Invest New Drugs.* 1999;17:49-56. (PMID : 10555122)
- 67) 臓器、組織中濃度 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-1)
- 68) 胎児移行性 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-3)
- 69) 乳汁中移行 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-4-2)
- 70) Schüller J, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:291-7. (PMID : 10755317)
- 71) 血漿蛋白結合 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-4)
- 72) 代謝経路 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-1)
- 73) 肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-4)
- 74) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態 (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-3-7)
- 75) Camidge R, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:4719-25. (PMID : 16034047)
- 76) 生殖発生毒性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 3)
- 77) Cassidy J, et al. *Ann Oncol.* 2002;13:566-75. (PMID : 12056707)
- 78) ヒトUGT1A1に対する影響 (*in vitro*) (2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-5)
- 79) Cavaliere A, et al. *Tumori.* 1990;76:179-81. (PMID : 2184547)
- 80) 一般薬理 (2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-2)
- 81) 急性毒性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 1)
- 82) 反復投与毒性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 2)
- 83) 遺伝毒性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 4)
- 84) がん原性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 5)
- 85) 抗原性 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 7-2)
- 86) ラットにおけるn-ペンチルアルコールの2週間静脈内投与試験 (2003年4月16日承認、申請資料概要ニ. 7-3-1)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

日本における効能又は効果、用法及び用量の記載：「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」参照

<外国における承認状況>

表XII-1 主要国における承認状況

国・地域	効能又は効果（要約）	用法及び用量（要約）	
米国 (2022年12月)	アントラサイクリンまたはタキサンを含む化学療法が適応とならない進行・転移性乳癌の治療（単剤）	1,250mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬	
	アントラサイクリンを含む化学療法が無効の進行・転移性乳癌の治療（ドセタキセル併用）	1,000 or 1,250mg/m ² 1日2回	
	ステージⅢ結腸癌に対する術後補助療法	単剤	1,250mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬
		オキサリプラチン併用	1,000mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬
	局所進行直腸癌に対する周術期治療	放射線併用あり	825mg/m ² 1日2回
		放射線併用なし	1,250mg/m ² 1日2回
	切除不能または転移性結腸・直腸癌の治療	単剤	1,250mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬
		オキサリプラチン併用	1,000mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬
	切除不能または転移性の胃癌、食道癌または胃食道接合部癌の治療	白金製剤併用	625mg/m ² 1日2回、連日投与
		オキサリプラチン併用	850 or 1,000mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬
前治療のないHER2陽性、転移性の胃癌または胃食道接合部癌の治療（シスプラチン・トラスツズマブ併用）		1,000mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬	
膵臓癌に対する術後補助療法（ゲムシタピン併用）		830mg/m ² 1日2回、 3週間投与・1週間休薬	
EU (2022年10月)	タキサン類及びアントラサイクリン無効、あるいはアントラサイクリンの適応ではない局所進行・転移性乳癌の治療（単剤）	1,250mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬	
	アントラサイクリン無効の局所進行・転移性乳癌の治療（ドセタキセル併用）		
	Stage Ⅲ (Dukes' C) 結腸癌に対する術後補助療法（単剤）		
	転移性結腸・直腸癌の治療	単剤	800～1,000mg/m ² 1日2回、 2週間投与・1週間休薬、 又は、625mg/m ² 1日2回、連日投与
		併用	
進行性胃癌の一次治療（白金製剤併用）			

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

<日本における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮するこ

と。

9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上 反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上 反復投与）が報告されている。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

<FDA（米国添付文書：2022年12月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal reproduction studies and its mechanism of action, XELODA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology*]. Available human data with XELODA use in pregnant women is not sufficient to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of capecitabine to pregnant animals during the period of organogenesis caused embryoletality and teratogenicity in mice and embryoletality in monkeys at 0.2 and 0.6 times the exposure (AUC) in patients receiving the recommended dose of 1,250 mg/m² twice daily, respectively (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of capecitabine to pregnant mice during the period of organogenesis at a dose of 198 mg/kg/day caused malformations and embryo lethality. In separate pharmacokinetic studies, this dose in mice produced 5'-DFUR AUC values that were approximately 0.2 times the AUC values in patients administered the recommended daily dose. Malformations in mice included cleft palate, anophthalmia, microphthalmia, oligodactyly, polydactyly, syndactyly, kinky tail and dilation of cerebral ventricles. Oral administration of capecitabine to pregnant monkeys during the period of organogenesis at a dose of 90 mg/kg/day, caused fetal lethality. This dose produced 5'-DFUR AUC values that were approximately 0.6 times the AUC values in patients administered the recommended daily dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of capecitabine or its metabolites in human milk, or on its effects on milk production or the breastfed child. Capecitabine metabolites were present in the milk of lactating mice (see *Data*). Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with XELODA and for 1 week after the last dose.

Data

Lactating mice given a single oral dose of capecitabine excreted significant amounts of capecitabine metabolites into the milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

XELODA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating XELODA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XELODA and for 6 months after the last dose.

Males

Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XELODA and for 3 months after the last dose [see *Nonclinical Toxicology*].

Infertility

Based on animal studies, XELODA may impair fertility in females and males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology*].

(2) 小児等への投与に関する情報

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

表 X II-3 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2022 年 12 月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of XELODA in pediatric patients have not been established.</p> <p>Safety and effectiveness were assessed, but not established in two single arm studies in 56 pediatric patients aged 3 months to <17 years with newly diagnosed gliomas. In both trials, pediatric patients received an investigational pediatric formulation of capecitabine concomitantly with and following completion of radiation therapy (total dose of 5580 cGy in 180 cGy fractions). The relative bioavailability of the investigational formulation to XELODA was similar.</p> <p>The adverse reaction profile was consistent with that of adults, with the exception of laboratory abnormalities which occurred more commonly in pediatric patients. The most frequently reported laboratory abnormalities (per-patient incidence \geq 40%) were increased ALT (75%), lymphocytopenia (73%), hypokalemia (68%), thrombocytopenia (57%), hypoalbuminemia (55%), neutropenia (50%), low hematocrit (50%), hypocalcemia (48%), hypophosphatemia (45%) and hyponatremia (45%).</p>
EU の SPC (2022 年 10 月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Posology adjustments for special populations:</i></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of capecitabine in the paediatric population in the indications colon, colorectal, gastric and breast cancer.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>All indications:</u></p> <p><u>Paediatric population:</u></p> <p>The European Medicines Agency has waived the obligation to conduct studies with Xeloda in all subsets of the paediatric population in adenocarcinoma of the colon and rectum, gastric adenocarcinoma and breast carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先：チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先：チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター

2. その他の関連資料

