

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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300mg「サワイ」

CAPECITABINE Tablets [SAWAI]

カペシタビン錠

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | 1錠中カペシタビン300mg含有 |
| 一般名 | 和名：カペシタビン(JAN) 洋名：Capecitabine(JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 販売開始年月日：2019年1月23日 |
| 製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：沢井製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/ |

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、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—

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(<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。

IF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IF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、IF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。

(2020年4月改訂)

目次

| | | | |
|-----------------------|----|------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 29 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 29 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由 | 29 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 29 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 29 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 29 |
| 6. RMPの概要 | 2 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 30 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 7. 相互作用 | 31 |
| 1. 販売名 | 3 | 8. 副作用 | 32 |
| 2. 一般名 | 3 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 34 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 10. 過量投与 | 34 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 11. 適用上の注意 | 34 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 4 | 12. その他の注意 | 35 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 36 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 1. 薬理試験 | 36 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 2. 毒性試験 | 36 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 37 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | 1. 規制区分 | 37 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 2. 有効期間 | 37 |
| 1. 剤形 | 6 | 3. 包装状態での貯法 | 37 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 4. 取扱い上の注意 | 37 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | 5. 患者向け資材 | 37 |
| 4. 力価 | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 37 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 7. 国際誕生年月日 | 37 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 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 | 38 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 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 | 38 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 | 38 |
| 9. 溶出性 | 8 | 11. 再審査期間 | 38 |
| 10. 容器・包装 | 9 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 38 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 | 13. 各種コード | 38 |
| 12. その他 | 10 | 14. 保険給付上の注意 | 38 |
| V. 治療に関する項目 | 11 | XI. 文献 | 39 |
| 1. 効能又は効果 | 11 | 1. 引用文献 | 39 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 11 | 2. その他の参考文献 | 40 |
| 3. 用法及び用量 | 11 | XII. 参考資料 | 41 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 12 | 1. 主な外国での発売状況 | 41 |
| 5. 臨床成績 | 14 | 2. 海外における臨床支援情報 | 41 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 19 | XIII. 備考 | 42 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 19 | 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 | 42 |
| 2. 薬理作用 | 19 | 2. その他の関連資料 | 42 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 | | |
| 1. 血中濃度の推移 | 22 | | |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 25 | | |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 26 | | |
| 4. 吸収 | 26 | | |
| 5. 分布 | 26 | | |
| 6. 代謝 | 27 | | |
| 7. 排泄 | 27 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 27 | | |
| 9. 透析等による除去率 | 27 | | |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 28 | | |
| 11. その他 | 28 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カペシタビン錠300mg「サワイ」は、カペシタビン含有する抗悪性腫瘍剤である。カペシタビンは消化器障害の軽減を目的としたプロドラッグで、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURになり、腫瘍内に高濃度で存在するチミジンホスホリラーゼによって5-FUに変換される。5-FUは主としてDNAの前駆体の生成を阻害することにより抗腫瘍活性を発揮するが、RNAを阻害する経路も報告されている。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

| | |
|----------------|------------------------|
| 承認申請に際し準拠した通知名 | 平成26年11月21日 薬食発1121第2号 |
| 承認 | 2018年8月 |
| 上市 | 2019年1月 |

2021年4月に「手術不能又は再発乳癌におけるラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合のC法、結腸・直腸癌における補助化学療法でのオキサリプラチンと併用する場合のC法、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における他の抗悪性腫瘍剤との併用でのE法」の用法及び用量が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) カペシタビンは消化器障害の軽減を目的としたプロドラッグで、腫瘍内に高濃度で存在するチミジンホスホリラーゼにより5-FUに変換され、抗腫瘍活性を発揮する。¹⁾
- 2) ヒト大腸癌細胞株担癌マウスモデルにおいて、標準製剤と比較し同様の薬力学的効果が確認された(VI. -2. 参照)。²⁾
- 3) 重大な副作用として、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る。

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 楕円形のフィルムコーティング錠である(直径13.4×7.1mm)。
- 2) 錠剤に製品名と含量を両面印字している。

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、最適使用ガイドライン等 | 有無 |
|-------------------------|----|
| 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 | 無 |

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

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

カペシタビン錠300mg「サワイ」

2) 洋名

CAPECITABINE Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

カペシタビン(JAN)

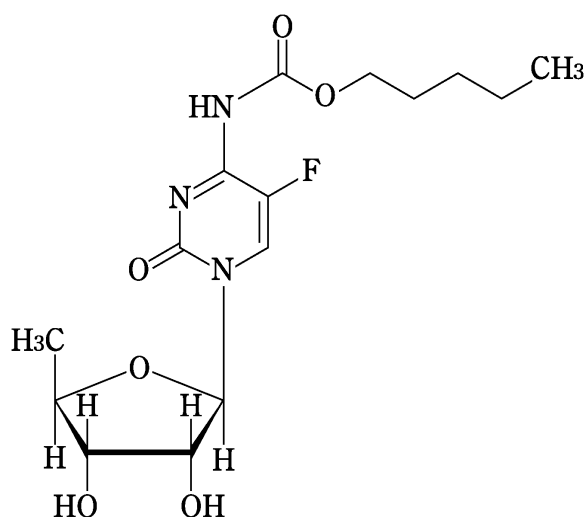
2) 洋名(命名法)

Capecitabine(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-citabine : ヌクレオシド系抗ウイルス薬・抗悪性腫瘍薬(シタラビン・アザシチジン誘導体)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量 : 359.35

II. 名称に関する項目

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

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………

1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

3) 吸湿性

該当資料なし

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：110～121℃³⁾

5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

6) 分配係数

4.5(1-オクタノール/buffer、pH7.4)⁴⁾

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……………

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法……………

<確認試験法>

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




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 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  13.4×7.1 |  約385 |  4.8 | 白色 |

3) 識別コード

カペシタビン 300 サワイ

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当資料なし

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 300mg |
| 添加剤 | カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒプロメロース |

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験⁵⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

その結果、規格に適合した。

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

| | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|--------|----------------|---------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 質量偏差試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 100.1 | 99.6 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁶⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

| | イニシャル | 温度 (40°C・遮光 3ヵ月) | 湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月) | 光 (総照射量 120万lx・hr) | 室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月) |
|--------|----------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 10.4 | 11.0 | 11.0 | 10.4 | 11.1 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 98.2 | 98.7 | 99.4 | 98.6 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

IV. 製剤に関する項目

3) PTP包装(ピロー包装なし)の安定性試験⁷⁾

PTP包装(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

| | イニシャル | 室温 (25°C60%RH・遮光6ヵ月) |
|--------|----------------|-------------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 変化なし |
| 硬度(kg) | 10.4 | 11.3 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 97.9 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

なお、カペシタビン錠は、日本病院薬剤師会監修「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル 第3版」の抗がん薬の取扱い基準により、「危険度Ⅱ」に分類されている。

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

<溶出挙動における同等性及び類似性>⁸⁾

| | | |
|------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食 審査発0229第10号 | |
| 試験条件 | パドル法 | 50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |
| 試験製剤 | カペシタビン錠300mg「サワイ」 | |
| 標準製剤 | ゼローダ錠300 | |

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH4.0>

標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤の平均溶出率が60%(15分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：水>

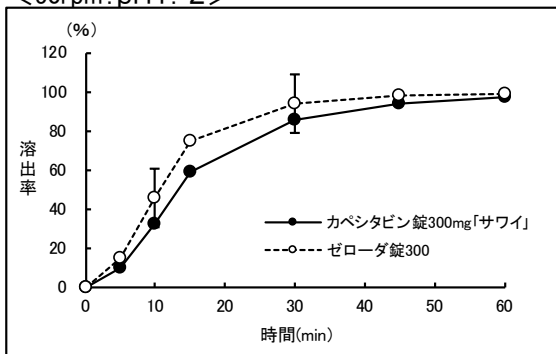
標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<100rpm：pH4.0>

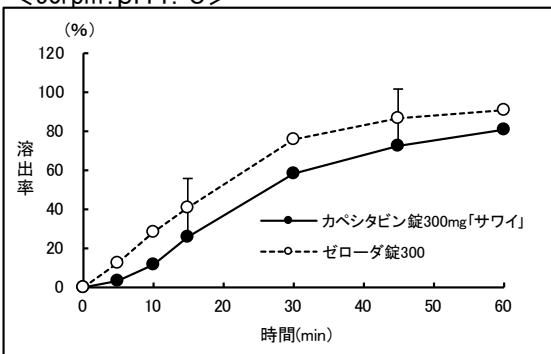
15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

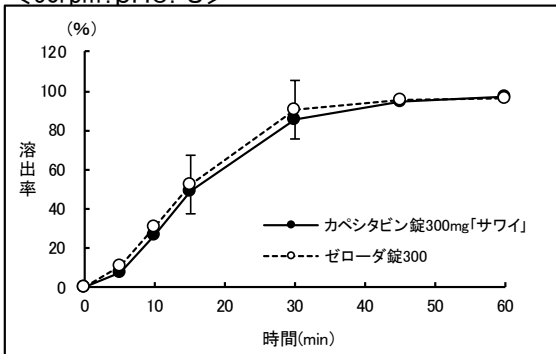
<50rpm:pH1.2>



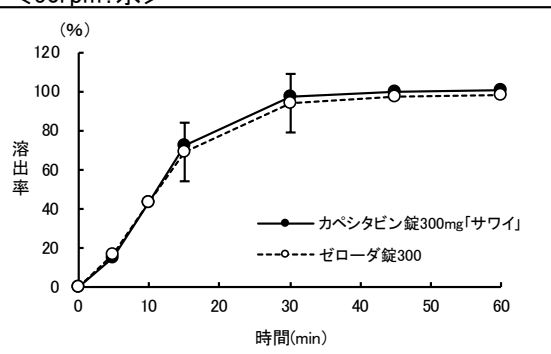
<50rpm:pH4.0>



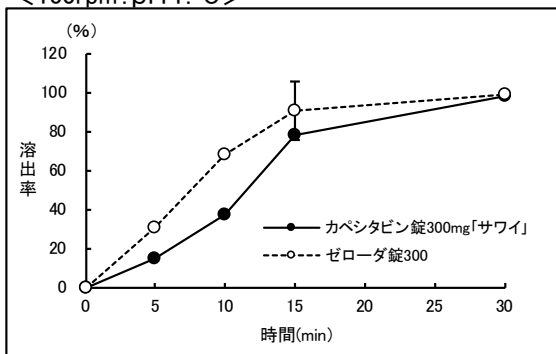
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4.0>



(I : 判定基準の適合範囲)

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

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2) 包装

22. 包装

PTP[乾燥剤入り]：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

11. 別途提供される資材類.....

該当しない

12. その他.....

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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 |

V. 治療に関する項目

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

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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Grade 2 の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| 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 |
| Grade 1 | 休薬・減量不要 | 減量不要 |
| Grade 2 初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現 | Grade 0-1に軽快するまで休薬 Grade 0-1に軽快するまで休薬 Grade 0-1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 — |
| Grade 3 初回発現 2回目発現 3回目発現 | Grade 0-1に軽快するまで休薬 Grade 0-1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 — |
| Grade 4 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、Grade 0-1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。

・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 | | 900mg |
| 1. 45m ² 以上 1. 69m ² 未満 | 1, 500mg | 1, 200mg |
| 1. 69m ² 以上 1. 77m ² 未満 | 1, 800mg | |
| 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 | | 900mg |
| 1. 81m ² 以上 2. 11m ² 未満 | 1, 500mg | 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

<治療切除不能な進行・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]

V. 治療に関する項目

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>〈胃癌における術後補助化学療法〉</p> <p>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]</p> <p>〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉</p> <p>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。</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

5. 臨床成績

カペシタビン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

| 試験名 | 対象 | 投与群 | カペシタビン投与量 |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 国内 第I/II相 臨床試験 | 進行・転移性 結腸・直腸癌 患者 | XELOX療法、XELOX+BV療法 | 1,000mg/m ² 1日2回、 14日間投与・7日間休薬 |
| 海外 第III相 臨床試験 | 転移性結腸・ 直腸癌患者 (2,035例) | FOLFOX4療法、FOLFOX4療法 +プラセボ(P)、FOLFOX4+BV療 法、XELOX療法、XELOX療法+P、 XELOX+BV療法 | 1,000mg/m ² 1日2回、 14日間投与・7日間休薬 |
| 海外 第III相 臨床試験 | 転移性結腸・ 直腸癌患者* (627例) | FOLFOX4療法、XELOX療法 | 1,000mg/m ² 1日2回、 14日間投与・7日間休薬 |

*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あり

〈胃癌における術後補助化学療法〉

| 試験名 | 対象 | 比較群 | カペシタビン投与量 |
|---------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|
| 海外 第III相 臨床試験 | 外科的切除実施済のStage II/III 胃癌患者(1,035例) | 経過観察、 XELOX療法 | 1,000mg/m ² 1日2回、 14日間投与・7日間休薬 |

2) 臨床薬理試験

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p>17.1.9 国内第I/II相臨床試験</p> <p>進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)、XELOX+BV療法(XELOX療法とベバシズマブ併用)を行う試験を実施した(本剤:1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。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。</p> <p>副作用はXELOX療法では6/6例(100.0%)、XELOX+BV療法では58/58例(100.0%)に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例(100.0%)、末梢性感覚ニューロパシー6例(100.0%)、食欲不振5例(83.3%)、下痢4例(66.7%)、手足症候群4例(66.7%)、疲労4例(66.7%)、発疹3例(50.0%)、好中球数減少3例(50.0%)、しゃっくり3例(50.0%)等であり、XELOX+BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例(93.1%)、食欲不振50例(86.2%)、疲労48例(82.8%)、手足症候群44例(75.9%)、悪心43例(74.1%)、色素沈着障害34例(58.6%)、下痢32例(55.2%)、口内炎31例(53.4%)、好中球数減少29例(50.0%)等であった。[7.3参照]</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3) 用量反応探索試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日1,657mg/m²を2回に分割、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%(10/22)であった⁹⁾。副作用は19/23例(82.6%)に発現した。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。

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者(1,987例)を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法(5-FU/LV療法、Mayoレジメン^{注1)})又は本剤を単独投与する試験を実施した(本剤:1,250mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。その結果、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された^{10,11)}。

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)。

注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・用量とは異なる。

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者(1,886例)を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法(5-FU/LV療法、Mayoレジメン^{注1)})又はRoswell Parkレジメン)又はXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)を行う試験を実施した(本剤:1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。その結果、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¹²⁾。

副作用はXELOX療法では921/938例(98%)に発現した。主な副作用は、神経毒性730例(78%)、悪心618例(66%)、下痢564例(60%)、嘔吐406例(43%)、疲労325例(35%)、手足症候群273例(29%)等であった¹³⁾。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法(FOLFOX4療法)、FOLFOX4療法+プラセボ(P)、FOLFOX4+ベバシズマブ(BV)療法、XELOX療法、XELOX療法+P、XELOX+BV療法を行う試験を実施した(本剤:1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた。

V. 治療に関する項目

| FOLFOX 4 療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果 | | | |
|--------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| 主 要 解 析 | | | |
| 評価 ^{注2)} 項目 | FOLFOX 4 /FOLFOX 4 +P/FOLFOX4+BV (N=937) | XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (N=967) | ハザード比 (97.5%CI) |
| | 中央値(日) | | |
| PFS | 259.0 | 241.0 | 1.05 (0.94 ; 1.18) |
| OS | 594.0 ^{注3)} | 600.0 | 1.00 (0.88 ; 1.13) |
| 副 次 的 解 析 | | | |
| 評価 ^{注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) | | |
| PFS | 241.0 | 220.0 | 1.06 (0.92 ; 1.22) |
| OS | 565.0 ^{注4)} | 572.0 | 1.01 (0.87 ; 1.17) |

注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
注3)解析対象集団の例数は939例
注4)解析対象集団の例数は622例
また、化学療法(FOLFOX 4 +P/XELOX+P)に対する化学療法+BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法+BV療法及びXELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性解析結果

| 主 要 解 析 | | | |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 評価 ^{注2)} 項目 | FOLFOX 4 +P/ XELOX+P (N=701) | FOLFOX 4 +BV/ XELOX+BV (N=699) | ハザード比 P値(log-rank test) |
| | 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 ^{注2)} 項目 | XELOX+P (N=350) | XELOX+BV (N=350) | ハザード比 P値(log-rank test) |
| | 中央値(日) | | |
| PFS | 225.0 | 282.0 | 0.77 P=0.0026 |
| OS | 584.0 | 650.0 | 0.84 P=0.0698 |

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)。^[7.3 参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

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例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法(FOLFOX 4療法)とXELOX療法を比較する試験を実施した(本剤: 1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX 4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた。

FOLFOX 4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

| 評価注5) 項目 | FOLFOX 4 (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注6) | 1.05(0.88 ; 1.27) |

注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

注6)解析対象集団の例数は252例

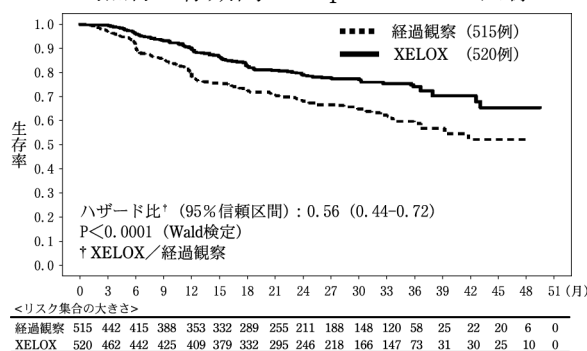
副作用はXELOX療法では302/311例(97.1%)に発現した。主な副作用は、悪心181例(58.2%)、下痢169例(54.3%)、嘔吐131例(42.1%)、疲労113例(36.3%)、錯感覚103例(33.1%)等であった(カットオフ日: 2006年8月31日)。^[7.3 参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

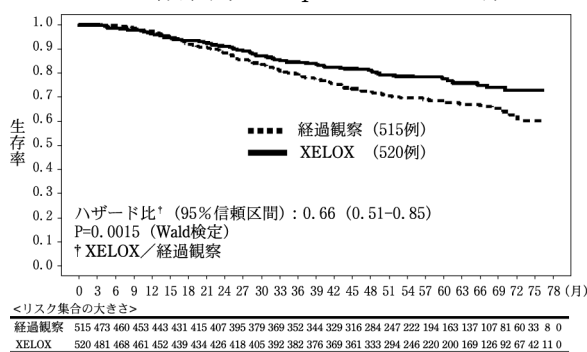
外科的切除が実施されたStage II/IIIの胃癌患者(1,035例)を対象に、経過観察とXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)を比較する試験を実施した(本剤: 1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた^{14,15)}。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日: 2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日: 2012年11月22日

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)。^[7.4 参照]

V. 治療に関する項目

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日1,657mg/m²を2回に分割、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3%(13/46)であった¹⁶⁾。副作用は50/50例(100.0%)に発現した。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。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日1,657mg/m²を2回に分割、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%(11/55)であった¹⁷⁾。副作用は58/60例(96.7%)に発現した。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。

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤(パクリタキセル又はドセタキセル)無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日2,500mg/m²を2回に分割、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9%(7/32)であった¹⁸⁾。副作用は35/35例(100.0%)に発現した。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14例(40.0%)、嘔吐11例(31.4%)等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日2,510mg/m²を2回に分割、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%(27/135)であった^{19,20)}。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。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した(1日2,510mg/m²を2回に分割、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%(17/69)であった²¹⁾。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。

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

該当資料なし

(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

該当しない

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

フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤：フルオロウラシル、ドキシフルリジン、テガフル²²⁾

2. 薬理作用

カペシタビンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 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'-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'-DFURに変換される。更に、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²³⁾。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び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²⁴⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌(ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1)、ヒト結腸癌(CXF280、HCT116、LoVo、COLO205)及びヒト胃癌(MKN28、MKN45、GXF97)担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた²⁵⁾。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた^{26,27)}。

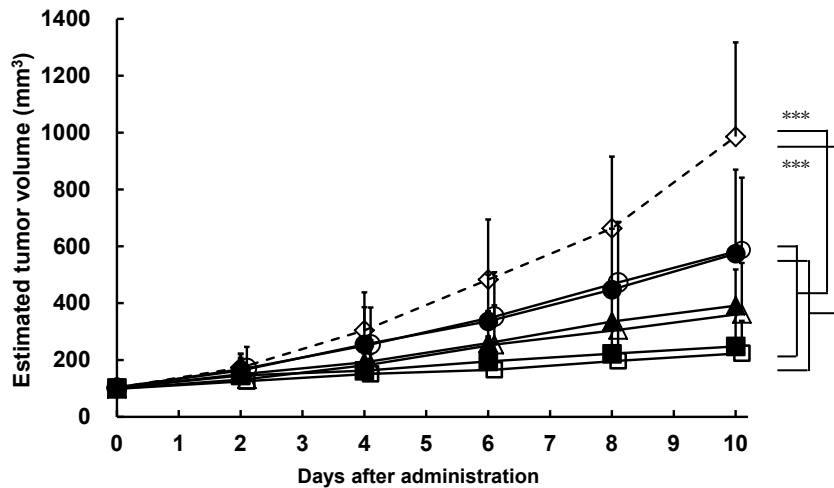
ヒト大腸癌細胞株担癌マウスモデルに対して、カペシタビン錠300mg「サワイ」および標準製剤を経口投与し、抗腫瘍効果および体重への影響を確認した。²⁾

両製剤をカペシタビンとして200、400、600mg/kgで10日間連続経口投与し、推定腫瘍体積の経日的変化および最終投与後の腫瘍重量と体重を比較した。(図1、2および表1)

その結果、両製剤は用量依存的かつ有意な抗腫瘍効果を同様に示した。また、両製剤とも連続投与による体重への影響は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

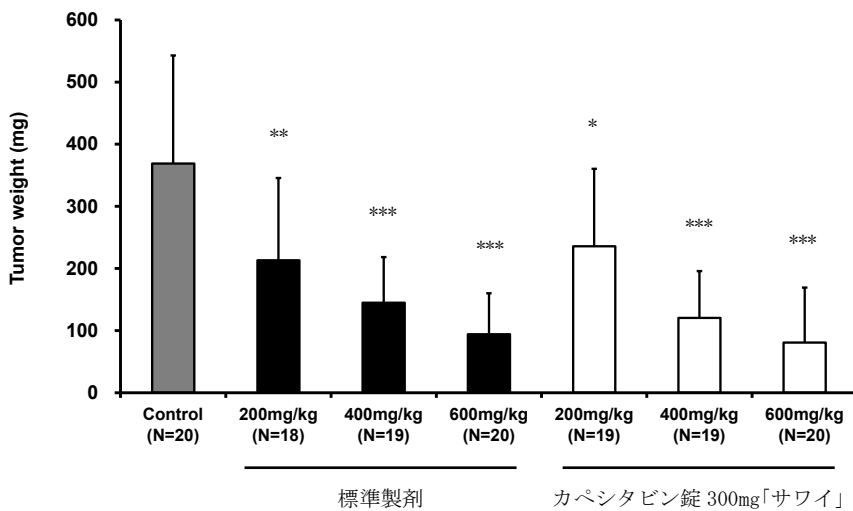
図1 推定腫瘍体積の経日的変化



各数値は平均値±標準偏差を示す
***: $p < 0.0005$ 対コントロール

- ◇ : コントロール (N=20)
- : カペシタビン錠 300mg「サワイ」 200mg/kg (N=19)
- △ : カペシタビン錠 300mg「サワイ」 400mg/kg (N=19)
- : カペシタビン錠 300mg「サワイ」 600mg/kg (N=20)
- : 標準製剤 200mg/kg (N=18)
- ▲ : 標準製剤 400mg/kg (N=19)
- : 標準製剤 600mg/kg (N=20)

図2 腫瘍重量の比較



各数値は平均値±標準偏差を示す
* : $p < 0.025$ 対コントロール
** : $p < 0.005$ 対コントロール
*** : $p < 0.0005$ 対コントロール

表1 腫瘍重量および体重への影響

| 群 | 用量 (mg/kg) | 腫瘍重量(mg) | T/C値(%) ¹⁾ | 有効性 ²⁾ | 体重(g) | 用量反応性 ³⁾ (p値) | 製剤間差 ⁴⁾ (p値) |
|--------------------|------------|---------------|-----------------------|-------------------|--------------|--------------------------|-------------------------|
| コントロール | | 368.9 ± 174.0 | | | 21.35 ± 1.20 | | |
| 標準製剤 | 200 | 213.3 ± 132.4 | 57.8 | | 21.37 ± 1.08 | n.s. | |
| | 400 | 144.9 ± 73.5 | 39.3 | 有効 | 21.58 ± 1.40 | | |
| | 600 | 94.1 ± 66.0 | 25.5 | 有効 | 21.39 ± 1.28 | | |
| カペシタビン錠 300mg「サワイ」 | 200 | 235.6 ± 124.8 | 63.9 | | 21.15 ± 0.90 | n.s. | 0.510 |
| | 400 | 120.3 ± 75.4 | 32.6 | 有効 | 20.91 ± 1.21 | | 0.119 |
| | 600 | 80.7 ± 88.5 | 21.9 | 有効 | 21.38 ± 1.46 | | 0.985 |

平均値±標準偏差

- 1) 薬剤投与群の腫瘍重量/コントロール群の腫瘍重量×100
- 2) T/C値(%) ≤ 42%
- 3) 多重比較検定、有意水準 $\alpha = 0.025$ 対コントロール
- 4) t検定、有意水準 $\alpha = 0.05$ 対標準製剤

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

カペシタビン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン $829\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注1)}を食後に単回経口投与したとき、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²⁸⁾。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較(n=12)

| 化合物 | T_{max} (h) | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $t_{1/2}$ (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

また固形癌患者16名に $251\sim 1,255\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注1)}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²⁹⁾。

注1)承認された用法・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回である。

16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目^{注2)}のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、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^{30,31)}。

注2)投与1日目は $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を朝食後に1日1回経口投与した。

B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

| 化合物 | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | | 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

<生物学的同等性試験>^{32, 33)}

【未変化体】

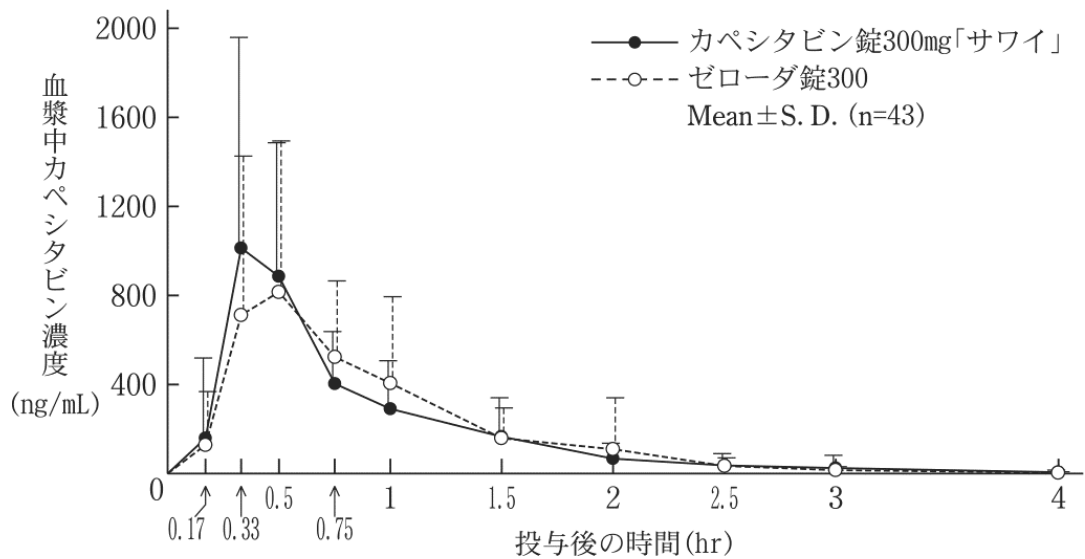
| | |
|------|------------------------------------------------------|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 |
| 採血時点 | 0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4 hr |
| 休薬期間 | 2日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |
| 試験製剤 | カペシタビン錠300mg「サワイ」 |
| 標準製剤 | ゼローダ錠300 |

カペシタビン錠300mg「サワイ」と標準製剤を男女癌患者[結腸・直腸癌患者]にそれぞれ1錠(カペシタビンとして300mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カペシタビン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _t (ng・hr/mL) |
|-----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|
| カペシタビン錠300mg 「サワイ」 | 1386±787 | 0.6±0.5 | 0.5±0.2 [※] | 745±221 |
| ゼローダ錠300 | 1308±612 | 0.7±0.4 | 0.5±0.1 | 758±236 |

(Mean±S.D., n=43(※n=42))



| | 対数値の平均値の差 | 対数値の平均値の差の90%信頼区間 |
|------------------|--------------|------------------------------|
| AUC _t | $\log(0.99)$ | $\log(0.93) \sim \log(1.04)$ |
| Cmax | $\log(0.99)$ | $\log(0.84) \sim \log(1.18)$ |

VII. 薬物動態に関する項目

【活性代謝物】

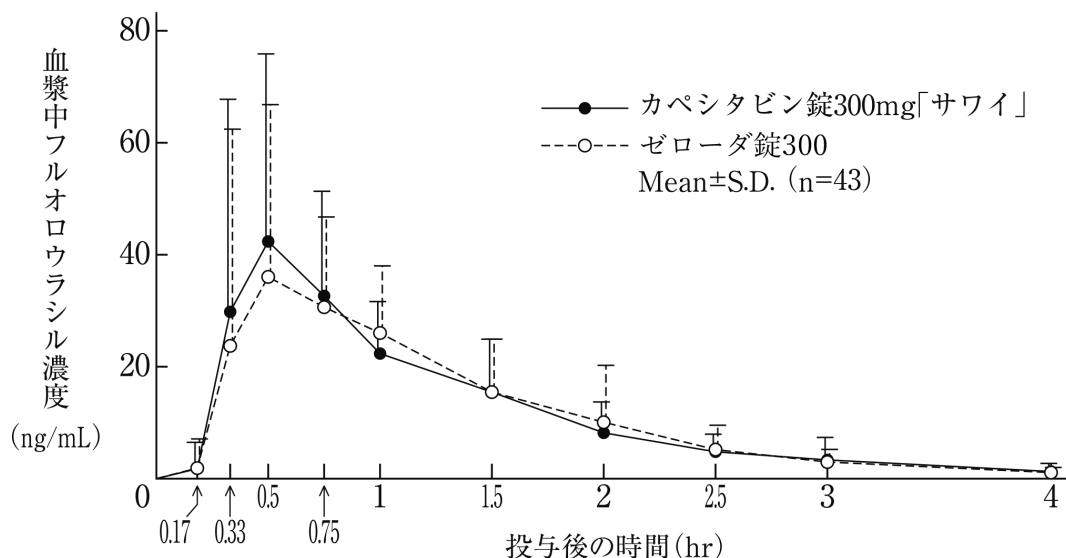
| | |
|-------------|------------------------------------------------------|
| 通知等 (参考) | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 |
| 採血時点 | 0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4 hr |
| 休薬期間 | 2日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |
| 試験製剤 | カペシタビン錠300mg「サワイ」 |
| 標準製剤 | ゼローダ錠300 |

カペシタビン錠300mg「サワイ」と標準製剤を男女癌患者[結腸・直腸癌患者]にそれぞれ1錠(カペシタビンとして300mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中フルオロウラシル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _t (ng・hr/mL) |
|-----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|
| カペシタビン錠300mg 「サワイ」 | 55.9±32.2 | 0.8±0.6 | 0.7±0.1* | 48.0±15.7 |
| ゼローダ錠300 | 53.0±33.1 | 0.7±0.4 | 0.7±0.1 | 47.3±16.4 |

(Mean±S.D., n=43(*n=42))



| | 対数値の平均値の差 | 対数値の平均値の差の90%信頼区間 |
|------------------|--------------|------------------------------|
| AUC _t | $\log(1.02)$ | $\log(0.98) \sim \log(1.06)$ |
| Cmax | $\log(1.05)$ | $\log(0.94) \sim \log(1.17)$ |

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

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。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_{inf}は57%、INRは91%増加した³⁴⁾(外国人データ)。^[1.3、10.2参照]

16.7.2 その他

ヒト肝マイ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、カペシタビンは臨床上で推定される血漿中非結合型薬物濃度(約0.015mM、5.4μg/mL)の7倍に相当する濃度(0.1mM、約36μg/mL)では阻害は認められなかったが、130倍に相当する高濃度(2mM、約700μg/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³⁵⁾。

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とき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して14~21%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³⁶⁾(外国人データ)。

VIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

カペシタビン錠300mg「サワイ」を男女癌患者[結腸・直腸癌患者]に1錠(カペシタビンとして300mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{32,33)}

【未変化体】1.414±0.349hr⁻¹

【活性代謝物】0.989±0.172hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

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。⁴⁾

5. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>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。

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

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

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに¹⁴C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった³⁷⁾。妊娠マウスに¹⁴C標識カペシタビン(198mg/kg)を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた³⁸⁾。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株(カペシタビン感受性)担癌ヌードマウスに本薬(経口投与)、ドキシフルリジン(5'-DFUR、経口投与)及び5-FU(腹腔内投与)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、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬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。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114~209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21~34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6~4.3倍及び16~35倍高い値を示した³⁹⁾。

6) 血漿蛋白結合率

53～55%⁴⁾

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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に変換される⁴⁰⁾。

2) 代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

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

VII. - 1. -2) 参照

7. 排泄

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m²を経口投与したとき、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^{30,31)}。

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とき、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⁴¹⁾(外国人データ)。

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

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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/min)、腎機能障害軽度(51~80mL/min)、中等度(30~50mL/min)及び高度(<30mL/min)に分類し、カペシタビン1,255mg/m²注1)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⁴²⁾(外国人データ)。^[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物のAUC_{inf}($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)

| 化合物 | クレアチニン・クリアランス(mL/min) | | | |
|---------|-----------------------|--------------|--------------|------------|
| | >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

注1)承認された用法・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回である。

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]

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

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」^{43,44}等)を熟読すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

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]

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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]

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]

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。

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。

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。

7. 相互作用

10. 相互作用

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。

1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 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。 |

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。 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

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

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%)、ヘモグロビン減少 | 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 |
| 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 | 倦怠感、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 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | 10%以上 ^{注3)} | 10%未満 ^{注3)} | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 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、倦怠感、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]、StageⅡ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

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

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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。

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⁴⁵⁾。[9.4.3 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

カペシタビンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 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
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. -5) 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | 規制区分 |
|------|------------------------|
| 製剤 | 劇薬、処方箋医薬品 [※] |
| 有効成分 | 劇薬 |

※注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料(XIII. -2. 参照)

- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(2週間服用 1週間休薬)
- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(3週間服用 1週間休薬)
- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(5日間服用 2日間休薬)
- 『手足症候群』について —カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用中の患者さんへ—

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼローダ錠300

同効薬：フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

フルオロウラシル、ドキシフルリジン、テガフル²²⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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……………

製造販売承認年月日：2018年8月15日、承認番号：23000AMX00645000

薬価基準収載年月日：2018年12月14日

販売開始年月日：2019年1月23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……………

承認年月日：2021年4月14日

用法及び用量内容：「手術不能又は再発乳癌におけるラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合のC法、結腸・直腸癌における補助化学療法でのオキサリプラチンと併用する場合のC法、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における他の抗悪性腫瘍剤との併用でのE法」の用法及び用量を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………

該当しない

11. 再審査期間……………

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報……………

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード……………

| 製品名 | 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番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| カペシタビン錠 300mg「サワイ」 | 4223005F1030 | 4223005F1030 | 126564401 | 622656401 |

14. 保険給付上の注意……………

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第6版, 南江堂, 2011, p. 550.
 - 2) 岡部知之他, 薬理と治療, 47(1), 41(2019).
 - 3) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 284.
 - 4) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 936-937.
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装(ピロー包装なし)の安定性試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」
 - 9) 進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1-2-1)
 - 10) Twelves, C. et al. : N. Engl. J. Med., 2005 ; 352 : 2696-2704
 - 11) Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法第3相臨床試験(単剤投与)(ゼローダ錠: 2007年12月12日承認、審査報告書)
 - 12) Haller, D. G. et al. : J. Clin. Oncol., 2011 ; 29 : 1465-1471
 - 13) Schmoll, H. J. et al. : J. Clin. Oncol., 2007 ; 25 : 102-109
 - 14) Bang, Y. J. et al. : Lancet, 2012 ; 379 : 315-321
 - 15) Noh, S. H. et al. : Lancet Oncol., 2014 ; 15 : 1389-1396
 - 16) 進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1-3-1)
 - 17) 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(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
 - 18) 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(ゼローダ錠: 2007年12月12日承認、審査報告書)
 - 19) Blum, J. L. et al. : J. Clin. Oncol., 1999 ; 17 : 485-493
 - 20) 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(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 3-2-1)
 - 21) 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(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 3-2-2)
 - 22) 薬剤分類情報閲覧システム < <http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2021/6/11 アクセス)
 - 23) 作用部位・作用機序(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 1-1)
 - 24) Pinedo, H. M. et al. : J. Clin. Oncol., 1988 ; 6 : 1653-1664
 - 25) 抗腫瘍効果(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 4-1)
 - 26) Yanagisawa, M. et al. : Oncol. Rep., 2009 ; 22 : 241-247
 - 27) Sawada, N. et al. : Oncol. Rep., 2007 ; 18 : 775-778
 - 28) 日本人患者における薬物動態(国内前期臨床第2相試験)(ゼローダ錠: 2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-2)

X I. 文献

- 29) 日本人患者における薬物動態(国内臨床第1相試験)(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-1)
- 30) Hyodo, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 2006 ; 36 : 410-417
- 31) 日本人患者における薬物動態(国内後期臨床第2相試験)(ゼローダ錠：2007年12月12日承認、審査報告書)
- 32) 五味邦之他, 新薬と臨牀, 67(10), 1201(2018).
- 33) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」
- 34) Camidge, R. et al. : J. Clin. Oncol., 2005 ; 23 : 4719-4725
- 35) 肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-4)
- 36) Reigner, B. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1999 ; 43 : 309-315
- 37) 臓器、組織中濃度(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-1)
- 38) 胎児移行性(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-3)
- 39) カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 3-2)
- 40) 代謝経路(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-1)
- 41) Judson, I. R. et al. : Invest. New Drugs, 1999 ; 17 : 49-56
- 42) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(ゼローダ錠：2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-3-7)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) Cavaliere, A. et al. : Tumori., 1990 ; 76 : 179-181
- 46) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] カペシタビン錠300mg「サワイ」

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

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉碎

該当資料なし

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁶⁾

簡易懸濁法

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

| | | |
|---------|------|-----------------------|
| 懸濁状態 | 5分後 | 錠剤は完全には崩壊しなかった |
| | 10分後 | 錠剤は完全には崩壊しなかった |
| | 15分後 | 錠剤は完全には崩壊しなかった |
| | 20分後 | 錠剤は完全には崩壊しなかった |
| | 25分後 | 錠剤は崩壊し、転倒混和により懸濁液となった |
| チューブ通過性 | 通過した | |

なお、カペシタビン錠は、日本病院薬剤師会監修「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル 第3版」の抗がん薬の取扱い基準により、「危険度Ⅱ」に分類されている。

2. その他の関連資料

患者向け資料

- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(2週間服用1週間休薬)
- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(3週間服用1週間休薬)
- カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用される方へ(5日間服用2日間休薬)
- 『手足症候群』について —カペシタビン錠300mg「サワイ」を服用中の患者さんへ—
沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

