

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「日医工」****Capecitabine 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	1錠中カペシタビン 300mg 含有
一般名	和名：カペシタビン 洋名：Capecitabine
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：2019年 2月 15日 薬価基準収載：2019年 6月 14日 販売開始：2019年 6月 14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2021年4月改訂（第1版，用法及び用量変更）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—

(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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 臨床成績	13
1. 開発の経緯	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
2. 製品の治療学的特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	19
3. 製品の製剤学的特性	1	2. 薬理作用	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 血中濃度の推移	20
6. RMP の概要	2	2. 薬物速度論的パラメータ	22
II. 名称に関する項目	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
1. 販売名	3	4. 吸収	22
2. 一般名	3	5. 分布	22
3. 構造式又は示性式	3	6. 代謝	23
4. 分子式及び分子量	3	7. 排泄	23
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. トランスポーターに関する情報	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 透析等による除去率	23
III. 有効成分に関する項目	4	10. 特定の背景を有する患者	23
1. 物理化学的性質	4	11. その他	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	25
3. 有効成分の確認試験法，定量法	4	1. 警告内容とその理由	25
IV. 製剤に関する項目	5	2. 禁忌内容とその理由	25
1. 剤形	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	25
2. 製剤の組成	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 重要な基本的注意とその理由	26
4. 力価	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 相互作用	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 過量投与	30
9. 溶出性	8	11. 適用上の注意	30
10. 容器・包装	9	12. その他の注意	31
11. 別途提供される資材類	9	IX. 非臨床試験に関する項目	32
12. その他	9	1. 薬理試験	32
V. 治療に関する項目	10	2. 毒性試験	32
1. 効能又は効果	10	X. 管理的事項に関する項目	33
2. 効能又は効果に関連する注意	10	1. 規制区分	33
3. 用法及び用量	10	2. 有効期間	33
4. 用法及び用量に関連する注意	12	3. 包装状態での貯法	33

4. 取扱い上の注意点	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	33
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	34
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
X III. 備考	38
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ った参考情報	38
2. その他の関連資料	41

略語表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC _{last}	最終定量可能時点までの 血中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	最終サンプリング時間 t までの 血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	0~無限大までの 血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血中濃度
t _{max}	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、カペシタビンを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。

「カペシタビン錠 300mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2019年2月15日に承認を取得、2019年6月14日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2021年4月28日付けで、用法及び用量における「ラパチニブトシル酸塩水和物又はオキサリプラチンと併用する場合」及び「E法」の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、カペシタビンを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。
- (2) 5-FU(5-フルオロウラシル)のプロドラッグである。
- (3) 重大な副作用(頻度不明)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) 識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名をインクジェット印字した。
- (2) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名、2錠ごとにGS1データバーを表示した。
- (3) 個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。

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料、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料	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	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<2020年3月承認条件削除>

本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、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

カペシタビン錠 300mg「日医工」

(2) 洋名

Capecitabine Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カペシタビン (JAN)

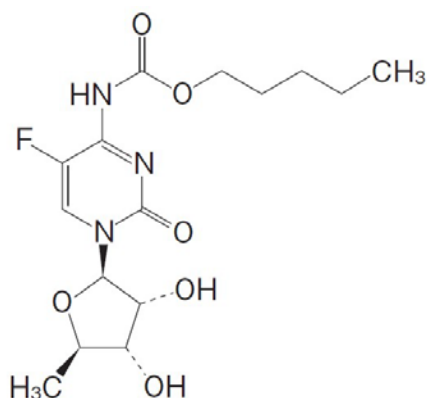
(2) 洋名 (命名法)

Capecitabine (JAN)

(3) ステム (stem)

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) : -citabine

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

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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルとカペシタビン標準物質のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルとカペシタビン標準物質のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：酢酸，メタノール，アセトニトリル混液

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

販売名	カペシタビン錠 300mg「日医工」
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	
長径 (mm)	13.5
短径 (mm)	7.2
厚さ (mm)	4.8
質量 (mg)	385
本体表示	カペシタビン 300 日医工
包装コード	㊤ 263

(3) 識別コード

(「IV - 1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV - 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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

販売名	カペシタビン錠 300mg「日医工」
有効成分	1錠中 カペシタビン 300mg
添加物	無水乳糖，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，タルク

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2017/7/26～2018/11/16

◇カペシタビン錠 300mg「日医工」 加速試験 (40°C, 75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色のフィルム コーティング錠>	6272005 6272006 6272007	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法, 赤外 吸収スペクトル法)	6272005 6272006 6272007	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	6272005 6272006 6272007	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=3 <1.5%以下>	6272005 6272006 6272007	1.27～1.32 1.21～1.26 1.24～1.31	1.13～1.17 1.11～1.21 1.07～1.24	1.01～1.11 1.06～1.09 1.04～1.22	1.02～1.16 1.02～1.19 0.93～1.04
製剤均一性 (%) n=3 (質量偏差試験) <15.0%以下>	6272005 6272006 6272007	1.9～2.8 2.6～3.6 2.9～3.9	—	—	0.7～1.7 1.7～2.6 1.7
溶出性 (%) n=18 <45 分, 80%以上>	6272005 6272006 6272007	87～ 99 89～100 91～100	86～100 92～102 90～ 99	87～100 88～100 91～101	85～100 89～101 93～ 99
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	6272005 6272006 6272007	98.0～98.6 98.9～99.3 97.0～99.6	97.8～98.4 98.4～99.1 98.4～98.8	98.2～98.8 98.9～99.6 98.1～99.0	98.5～98.6 98.8～99.2 98.8～99.2

※1：RRT 約 0.18 の類縁物質 0.4%以下, RRT 約 0.19・RRT 約 1.11 の類縁物質 0.3%以下, 上記以外の個々の類縁物質 0.1%以下, 上記以外の個々のピーク面積合計 0.5%以下, 総類縁物質 1.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

(2) 無包装状態の安定性

試験期間：2018/10/10～2019/2/13

◇カペシタビン錠 300mg「日医工」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3 <白色のフィルムコーティング錠>	4206804	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合
水分 n=1 <1.5%以下>	4206804	0.62	0.63	0.69	0.56
溶出性 (%) n=6 <45 分, 80%以上>	4206804	93～99	93～97	91～100	93～98
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4206804	99.1	98.3	99.6	99.3
(参考値) 硬度 (N) n=5	4206804	91.6	92.9	94.5	95.7

※1：RRT 約 0.18 の類縁物質 0.4%以下, RRT 約 0.19, 約 1.11 の類縁物質 0.3%以下, 上記以外の個々の類縁物質 0.1%以下, 上記以外の個々のピーク面積合計 0.5%以下, 総類縁物質 1.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇カペシタビン錠 300mg「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3 <白色のフィルムコーティング錠>	4206804	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合
水分 n=1 <1.5%以下>	4206804	0.62	2.20	2.00	1.90
溶出性 (%) n=6 <45 分, 80%以上>	4206804	93~99	92~97	96~101	92~100
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4206804	99.1	99.0	99.5	99.4
(参考値) 硬度 (N) n=5	4206804	91.6	77.7	81.4	86.2

※1 : RRT 約 0.18 の類縁物質 0.4%以下, RRT 約 0.19, 約 1.11 の類縁物質 0.3%以下, 上記以外の個々の類縁物質 0.1%以下, 上記以外の個々のピーク面積合計 0.5%以下, 総類縁物質 1.2%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)
太字 : 規格外

◇カペシタビン錠 300mg「日医工」 無包装 25°C・45%RH, 曝光 [D65 光源 (2500Lx), 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=3 <白色のフィルムコーティング錠>	4206804	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合
水分 n=1 <1.5%以下>	4206804	0.62	1.05	1.02	0.95
溶出性 (%) n=6 <45 分, 80%以上>	4206804	93~99	92~100	94~99	93~100
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4206804	99.1	98.1	98.9	98.7
(参考値) 硬度 (N) n=5	4206804	91.6	91.3	83.7	85.2

※1 : RRT 約 0.18 の類縁物質 0.4%以下, RRT 約 0.19, 約 1.11 の類縁物質 0.3%以下, 上記以外の個々の類縁物質 0.1%以下, 上記以外の個々のピーク面積合計 0.5%以下, 総類縁物質 1.2%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

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²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

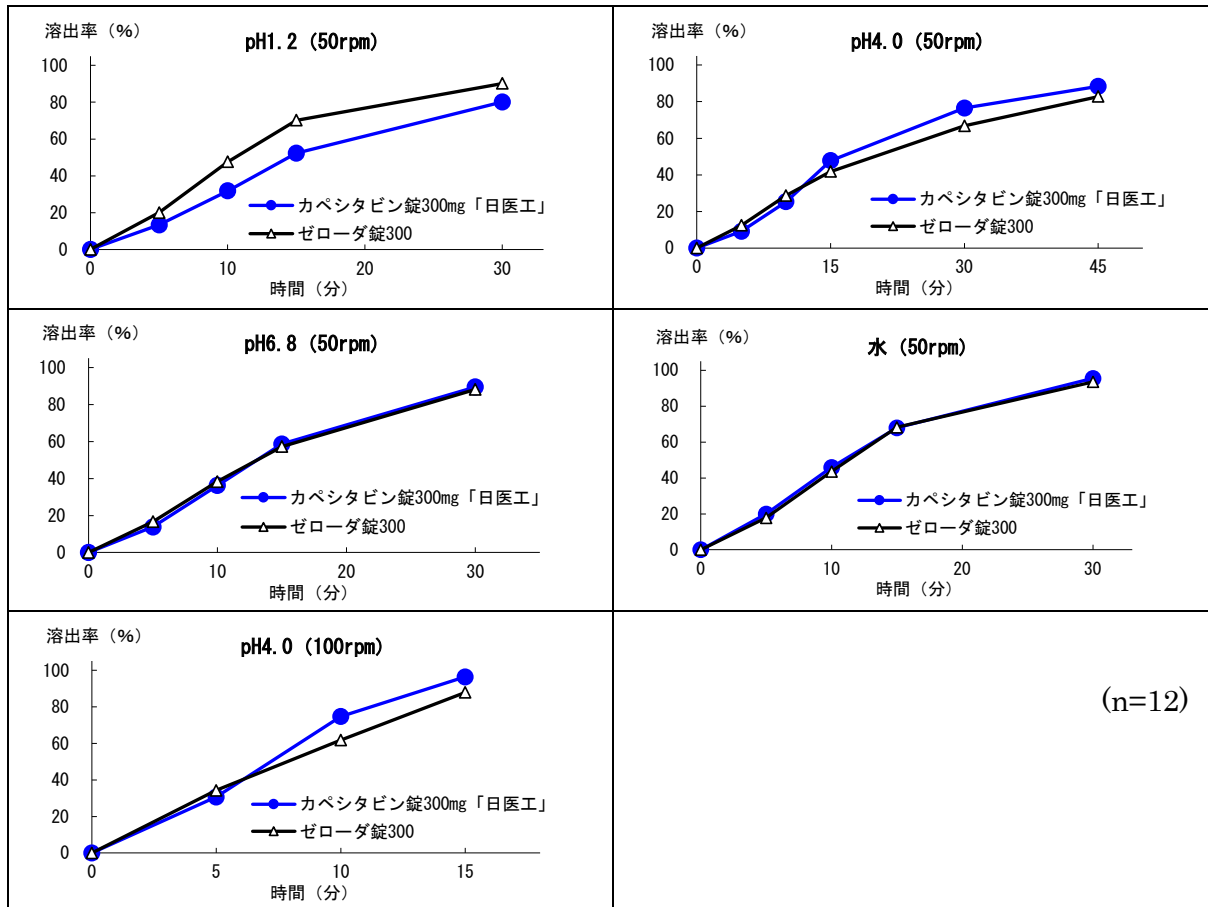
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ゼローダ[®]錠 300）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

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

PTP 包装 56 錠 (14 錠×4 : 乾燥剤入り), 140 錠 (14 錠×10 : 乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔

アルミピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

乾燥剤 : シリカゲル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

- 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

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

直腸癌における補助化学療法については、「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・再発の胃癌については、「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）」を参照すること。

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1)}	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 投与中止・再投与不可	減量段階 1 減量段階 2 —
Grade4 初回発現	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、次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	900mg
1.45m ² 以上 1.69m ² 未満		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	1,500mg	900mg
1.81m ² 以上 2.11m ² 未満		1,200mg
2.11m ² 以上		

続き

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

国内第 I / II 相臨床試験

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。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]

(3) 用量反応探索試験

<手術不能又は再発乳癌>

国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した(1,657mg/m²/日, 1日2回分割投与, 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³⁾。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>

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)})又はカペシタビン錠を単独投与する試験を実施した(カペシタビン錠: 2,500mg/m²/日, 1日2回分割投与, 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, カペシタビン錠の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された^{4), 5)}。

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。副作用はカペシタビン錠群では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)。

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(カペシタビン錠とオキサリプラチン併用)を行う試験を実施した(カペシタビン錠: 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⁶⁾。

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⁷⁾。

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

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。

FOLFOX4 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	FOLFOX4/FOLFOX4 +P/FOLFOX4+BV (N=937)	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (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 ^{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)	中央値 (日)	
PFS	241.0	220.0	1.06 (0.92 ; 1.22)
OS	565.0 ^{注4)}	572.0	1.00 (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（FOLFOX4+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	FOLFOX4+P/ XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+BV/ XELOX+BV (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 ^{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)	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]

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（FOLFOX4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，FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価 ^{注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 ^{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

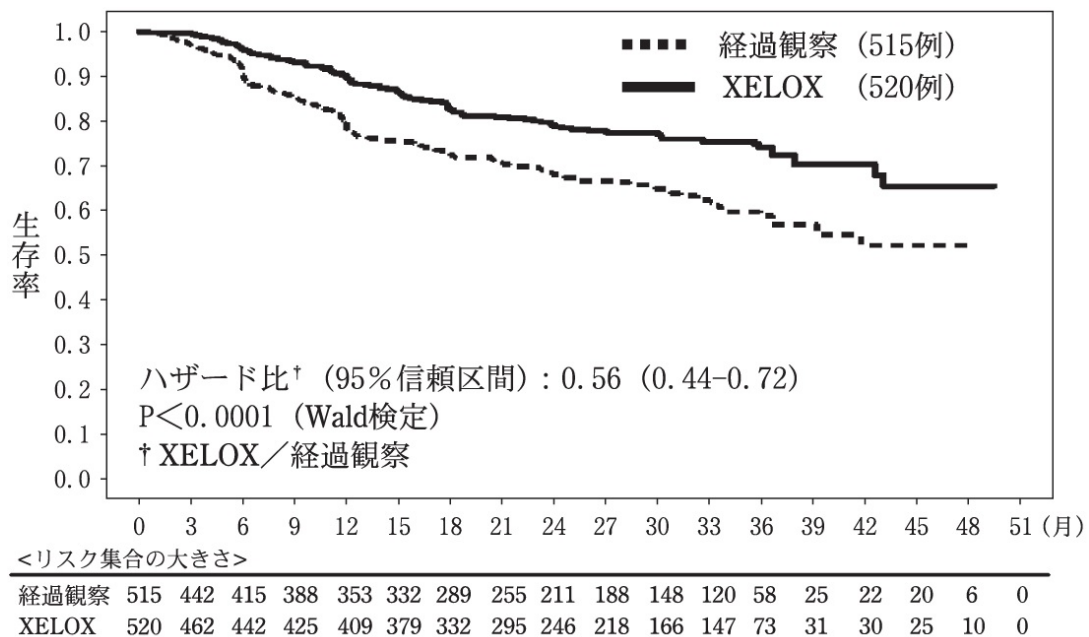
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は，悪心181例（58.2%），下痢169例（54.3%），嘔吐131例（42.1%），疲労113例（36.3%），錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。〔7.3 参照〕

<胃癌における術後補助化学療法>

海外第Ⅲ相臨床試験

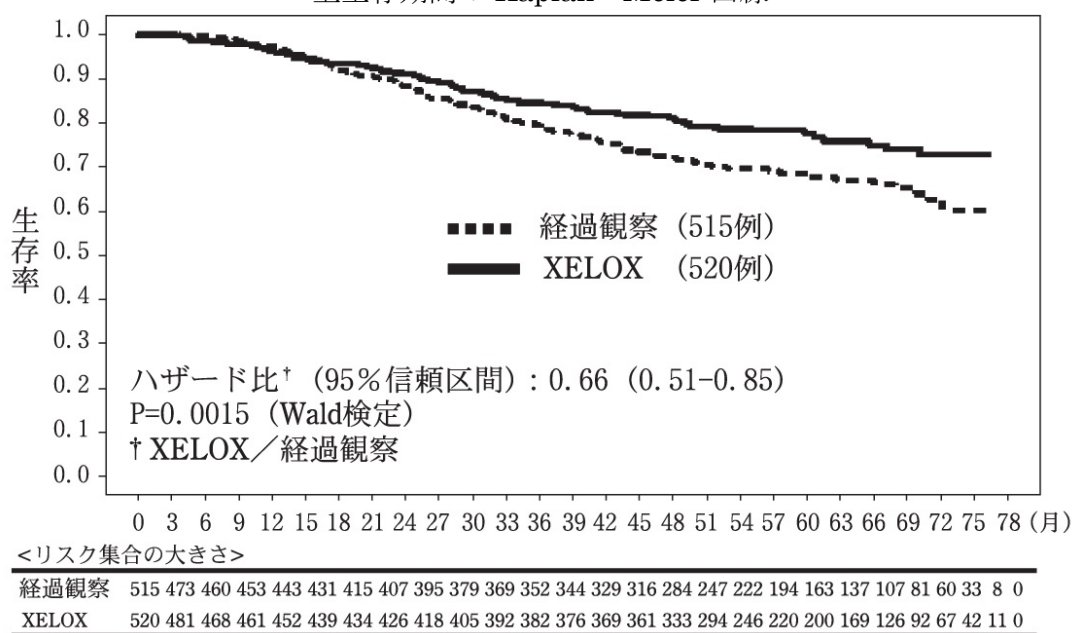
外科的切除が実施されたStage II/IIIの胃癌患者（1,035例）を対象に，経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m² 1日2回，14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目，全生存期間を副次的評価項目とした。その結果，経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた^{8), 9)}。

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]

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>

国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した（1,657mg/m²/日，1日2回分割投与，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¹⁰⁾。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。

国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した（1,657mg/m²/日，1日2回分割投与，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¹¹⁾。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。

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・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した（2,500mg/m²/日，1日2回分割投与，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¹²⁾。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。

海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した（2,510mg/m²/日，1日2回分割投与，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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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・再発乳癌患者にカペシタビン錠を投与する試験を実施した（2,510mg/m²/日，1日2回分割投与，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¹⁵⁾。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・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

カペシタビン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' - DFUR 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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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¹⁸⁾。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^{19), 20)}。

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カペシタビン (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。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。腫瘍組織 5 - FU AUC は筋肉及び血漿中の 5 - FU AUC に比べカペシタビン投与でそれぞれ 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。カペシタビン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²¹⁾。

(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漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m² (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²²⁾。

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} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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251～1,255mg/m² (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²³⁾。

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。

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1,250mg/m²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^{24), 25)}。

注2) 投与1日目は1,250mg/m²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} (μg/mL)		AUC _{last} (μg·hr/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) 生物学的同等性試験

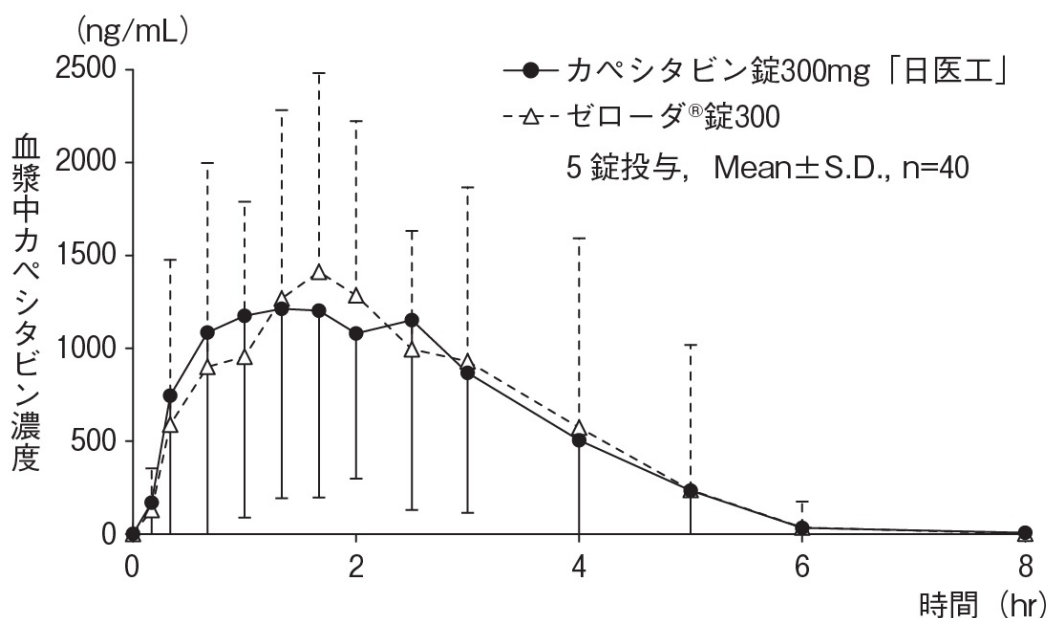
カペシタビン錠300mg「日医工」及びゼローダ®錠300を、クロスオーバー法によりそれぞれ5錠（カペシタビンとして1,500mg）日本人癌患者に食後単回経口投与して血漿中カペシタビン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁶⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カペシタビン錠 300mg「日医工」	3868±1475	2645±1102	1.9±1.2	0.5±0.2
ゼローダ®錠300	3968±1807	2645±1260	2.0±1.2	0.4±0.1

(5錠投与, Mean±S.D., n=40)

単回投与後の血漿中薬物濃度推移



血漿中濃度並びに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

<外国人データ>²⁷⁾

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 Cmax 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。

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

該当資料なし

(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

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

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

該当資料なし

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>²⁸⁾

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。カペシタビンの吸収、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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>²⁹⁾

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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(「VIII - 6.(6) 授乳婦」の項参照)

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：サル>³⁰⁾

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより 5' - DFUR 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。

(2) 代謝に関与する酵素 (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

該当資料なし

7. 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^{24), 25)}。

<外国人データ>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' - DFUR, 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' - DFUR, 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。

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

腎機能障害患者

<外国人データ>³²⁾

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。 [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} (μg・hr/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]

[解説]

1.3 ワルファリンカリウムとの併用

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、カペシタビンは臨床上で推定される血漿中非結合型薬物濃度(約0.015mM, 5.4 μ g/mL)の7倍に相当する濃度(0.1mM, 約36 μ g/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700 μ g/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³³⁾。

<外国人データ>³⁴⁾

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。[1.3, 10.2 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. 治療に関する項目」を参照)

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）

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」³⁵⁾，³⁶⁾等）を熟読すること。

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。

（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ので、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。

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]

続き

11.1.7 口内炎（頻度不明^{注1)}）

口内炎（粘膜炎，粘膜炎潰瘍，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]

(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

続き

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	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], Stage II及びIIIの胃癌の治療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

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。

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³⁷⁾。[9.4.3 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VII. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(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

該当資料なし

(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

製 剤	カペシタビン錠 300mg「日医工」	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）
有効成分	カペシタビン	劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼローダ錠 300

7. 国際誕生年月日

不明

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
カペシタビン錠 300mg「日医工」	2019年2月15日	23100AMX00214000	2019年6月14日	2019年6月14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

用法及び用量追加年月日：2021年4月28日

販売名：カペシタビン錠 300mg「日医工」

内容：

	新	旧
効能 又は 効果	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌
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～E 法の詳細は「V. 治療に関する項目」参照)	手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。 結腸・直腸癌における補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。 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～D 法の詳細は「V. 治療に関する項目」参照)

(__：用法及び用量追加に伴う変更箇所)

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

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
カペシタビン錠 300mg「日医工」	4223005F1057	4223005F1057	622674301	126743301

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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 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）
- 4) Twelves C., et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 352 : 2696-2704
- 5) 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（ゼローダ錠：2007 年 12 月 12 日承認，審査報告書）
- 6) Schmoll H., et al. : J. Clin. Oncol. 2015 ; 33 : 3733-3740
- 7) Schmoll H., et al. : J. Clin. Oncol. 2007 ; 25 : 102-109
- 8) Bang YJ., et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321
- 9) Noh SH., et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-1396
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) Blum JL., et al. : J. Clin. Oncol. 1999 ; 17 : 485-493
- 14) パクリタキセル無効の進行・転移性乳癌に対する第 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）
- 15) 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：2007 年 12 月 12 日承認，審査報告書）
- 16) 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）
- 17) Pinedo HM., et al. : J. Clin. Oncol. 1988 ; 6 : 1653-1664
- 18) 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）
- 19) Yanagisawa M., et al. : Oncol. Rep. 2009 ; 22 : 241-247
- 20) Sawada N., et al. : Oncol. Rep. 2007 ; 18 : 775-778
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) Hyodo I., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2006 ; 36 : 410-417
- 25) 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）
- 26) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 27) Reigner B., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1999 ; 43 : 309-315
- 28) 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）

- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) Judson IR., et al. : Invest. New Drugs. 1999 ; 17 : 49-56
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) Camidge R., et al. : J. Clin. Oncol. 2005 ; 23 : 4719-4725
- 35) 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）
- 36) 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）
- 37) Cavaliere A., et al. : Tumori. 1990 ; 76 : 179-181

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】	【用法及び用量】
○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	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～E 法の詳細は「V. 治療に関する項目」参照)

<DAILYMED(USA), 2021 年 4 月検索>

国名	米国
会社名	Genentech USA, Inc. A Member of the Roche Group
販売名	XELODA - capecitabine tablet, film coated
剤形・規格	Tablets: 150 mg and 500 mg
INDICATIONS AND USAGE	
XELODA (capecitabine) is a nucleoside metabolic inhibitor with antineoplastic activity indicated for:	
<ul style="list-style-type: none"> •Adjuvant Colon Cancer (1.1) <ul style="list-style-type: none"> –Patients with Dukes' C colon cancer •Metastatic Colorectal Cancer (1.1) <ul style="list-style-type: none"> –First-line as monotherapy when treatment with fluoropyrimidine therapy alone is preferred •Metastatic Breast Cancer (1.2) <ul style="list-style-type: none"> –In combination with docetaxel after failure of prior anthracycline-containing therapy –As monotherapy in patients resistant to both paclitaxel and an anthracycline-containing regimen 	
DOSAGE AND ADMINISTRATION	
<ul style="list-style-type: none"> •Take XELODA with water within 30 min after a meal (2) •Monotherapy: 1250 mg/m twice daily orally for 2 weeks followed by a one week rest period in 3-week cycles (2.1) •Adjuvant treatment is recommended for a total of 6 months (8 cycles) (2.1) •In combination with docetaxel, the recommended dose of XELODA is 1250 mg/m twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75 mg/m as a 1-hour IV infusion every 3 weeks (2.1) •XELODA dosage may need to be individualized to optimize patient management (2.2) •Reduce the dose of XELODA by 25% in patients with moderate renal impairment (2.3) 	

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

粉碎物の安定性試験

カペシタビン錠 300mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 40℃及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色のフィルムコーティング片を含む粉末であり、純度、水分及び含量は規格内であった。

25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色のフィルムコーティング片を含む粉末であり、純度及び含量は規格内であった。水分は 7 日後規格外であった。

検体作成方法：試験製剤をミキサーミルで粉碎した。

試験実施期間：2018/10/10～2019/2/13

● 粉碎物 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	7 日	14 日	30 日	3 ヶ月
性状 n=1	4206804	白色のフィルムコーティング片を含む粉末	白色のフィルムコーティング片を含む粉末	白色のフィルムコーティング片を含む粉末	白色のフィルムコーティング片を含む粉末	白色のフィルムコーティング片を含む粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=1 <1.5%以下>	4206804	0.70	0.67	0.64	0.63	0.66
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4206804	98.9	98.9	98.8	98.3	98.3

※1：RRT 約 0.18 の類縁物質；0.4%以下，RRT 約 0.19，約 1.11 の類縁物質；0.3%以下，

上記以外の個々の類縁物質；0.1%以下，上記以外の個々のピーク面積合計；0.5%以下，総類縁物質：1.2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25°C・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	7日	14日	30日	3ヵ月
性状 n=1	4206804	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=1 <1.5%以下>	4206804	0.70	2.17	2.21	2.24	1.98
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4206804	98.9	97.3	97.3	97.0	97.7

※1：RRT 約 0.18 の類縁物質；0.4%以下，RRT 約 0.19，約 1.11 の類縁物質；0.3%以下，

上記以外の個々の類縁物質；0.1%以下，上記以外の個々のピーク面積合計；0.5%以下，総類縁物質：1.2%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

規格外：太字

● 粉碎物 25°C・45%RH, 曝光 [D65 光源 (約 2500Lx), 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=1	4206804	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末	白色のフィルム コーティング片 を含む粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	4206804	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=1 <1.5%以下>	4206804	0.70	1.19	1.18	1.09
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4206804	98.9	98.7	98.3	97.9

※1：RRT 約 0.18 の類縁物質；0.4%以下，RRT 約 0.19，約 1.11 の類縁物質；0.3%以下，

上記以外の個々の類縁物質；0.1%以下，上記以外の個々のピーク面積合計；0.5%以下，総類縁物質：1.2%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

【注意】

本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

カペシタビン錠 300mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2018/10/30

ロット番号：4206804

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カペシタビン錠 300mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

2. その他の関連資料 患者向け資料

<p>カペシタビン錠 300mg「日医工」を服用される方へ</p> <p>カペシタビン錠「日医工」を服用される方へ</p>  <p>大切な注意です。お薬を服用される前に必ずお読みください。 必ず主治医または薬剤師の指示どおりに下記のおあなたの服用スケジュールにしたがって服用してください。自己判断で服用を中止したり、お薬の量を増やしたり減らしたりしないでください。</p> <p>あなたの服用スケジュール</p> <p>あなたの服用スケジュールに印が付けられます。</p> <p>1日2回（朝夕の食後30分以内）を21日間（3週間）続けて服用し、その後7日間休薬します。これを1コースとして、繰り返して服用します。</p> <p>21日間（3週間） 7日間（1週間） 毎日服用 休薬</p> <p>1日2回（朝夕の食後30分以内）を14日間（2週間）続けて服用し、その後7日間休薬します。これを1コースとして、繰り返して服用します。</p> <p>14日間（2週間） 7日間（1週間） 毎日服用 休薬</p> <p>1日2回（朝夕の食後30分以内）を5日間続けて服用し、その後2日間休薬します。これを1コースとして、繰り返して服用します。</p> <p>5日間 2日間 毎日服用 休薬</p>	<p>カペシタビン錠 300mg「日医工」を服用される方へ（手足症候群について）</p> <p>手足症候群について カペシタビン錠「日医工」を服用される方へ</p> <p>お薬を服用すると副作用が生じることがありますが、予防や早めに対応することで症状を軽くする可能性があります。手足症候群について、以下のことに注意し、カペシタビン錠「日医工」を服用してください。</p> <p>■ 手足症候群とは？</p> <p>カペシタビンによって起こりやすい副作用の1つです。手のひらや足の裏にしびれ、チクチクまたはビリビリするような感覚、やけどした時のような痛み、赤い腫れ、水ぶくれなどが起こります。治療を始めてから16週くらいまでに起こることが多い副作用です。</p>  <p>■ 症状の程度</p> <p>手足症候群は症状が軽い初期段階のうちに対処すれば、改善する場合があります。治療が始まったら自分の手のひらや足の裏をよく観察してください。以下のような症状に気づいたら、主治医にご連絡ください。</p> <p>日常生活に影響が小さいしびれ、物に当たったときに不快感がある、ビリビリ・チクチク感、腫れ、赤み、爪の変形</p> <p>痛みを帯び日常生活に影響がある腫みのある肌、痒みのある赤み、皮膚表面が硬く、厚くなりガサガサする・ひびわれ、爪が大きく変形する・はがれる</p> <p>強い痛みがあり日常生活を送ることが困難なぶくれ、より強く皮膚表面が硬く、厚くなりガサガサする・ひびわれ、手や足の強いしびれ、変形がひどい状態</p>	<p>カペシタビン錠 300mg「日医工」による治療を受ける方へ</p> <p>カペシタビン錠「日医工」による治療を受ける方へ</p>  <p>【監修】 日本医科大学薬学部 薬学 東京大学大学院 薬学 大阪大学大学院 薬学 徳島大学 薬学 徳島大学 薬学</p>
<p>カペシタビン錠 300mg「日医工」服用日誌</p> <p>カペシタビン錠「日医工」服用日誌</p>  <p>受診の際は、この日誌を主治医にお渡しください。</p>	<p>大腸がんにおける CAPOX 療法</p> <p>大腸がんにおける CAPOX療法</p> <p>カボックス</p>  <p>【監修】 新方独立行政法人 病院 岡山県立病院 徳島大学 岡山がんセンター 消化器外科 部長 塩澤 学 先生</p>	<p>カペシタビン錠 300mg「日医工」と白金（プラチナ）製剤の併用療法を受けられる方へ</p> <p>胃がんにおけるカペシタビン錠「日医工」と白金（プラチナ）製剤の併用療法を受けられる方へ</p>  <p>【編集】 国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院 腫瘍内科 科長/消化器内科 部長 加藤 健 先生</p>