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

カペシタビン錠 300mg「JG」

Capecitabine Tablets

剤形	錠剤（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　300.0mg　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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日：2019 年 12 月 13 日 販売開始年月日：2019 年 12 月 13 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室 TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 5 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－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
(1)承認条件……1
(2)流通・使用上の制限事項……1
6．RMPの概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2
1．販売名……2
(1)和名……2
(2)洋名……2
(3)名称の由来……2
2．一般名……2
(1)和名（命名法）……2
(2)洋名（命名法）……2
(3)ステム（ｓｔｅｍ）……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3
1．物理化学的性質……3
(1)外観・性状……3
(2)溶解性……3
(3)吸湿性……3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点……3
(5)酸塩基解離定数……3
(6)分配係数……3
(7)その他の主な示性値……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4
1．剤形……4
(1)剤形の区別……4
(2)製剤の外観及び性状……4
(3)識別コード……4
(4)製剤の物性……4
(5)その他……4
2．製剤の組成……4
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……4
(2)電解質等の濃度……4
(3)熱量……4
3．添付溶解液の組成及び容量……4
4．力価……4
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……5
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
10．容器・包装……9
(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……9
(2)包装……9
(3)予備容量……9
(4)容器の材質……9
11．別途提供される資材類……10
12．その他……10

Ⅴ．治療に関する項目……11
1．効能又は効果……11
2．効能又は効果に関連する注意……11
3．用法及び用量……11
(1)用法及び用量の解説……11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……12
4．用法及び用量に関連する注意……13
5．臨床成績……15
(1)臨床データパッケージ……15
(2)臨床薬理試験……15
(3)用量反応探索試験……15
(4)検証的試験……15
1)有効性検証試験……15
2)安全性試験……19
(5)患者・病態別試験……19
(6)治療的使用……20
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……20
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……20
(7)その他……20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21
(1)作用部位・作用機序……21
(2)薬効を裏付ける試験成績……21
(3)作用発現時間・持続時間……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……22
1．血中濃度の推移……22
(1)治療上有効な血中濃度……22
(2)臨床試験で確認された血中濃度……22
(3)中毒域……24
(4)食事・併用薬の影響……24
2．薬物速度論的パラメータ……24
(1)解析方法……24
(2)吸収速度定数……24
(3)消失速度定数……24

(4)クリアランス……24
(5)分布容積……24
(6)その他……24
3. 母集団（ポピュレーション）解析……24
(1)解析方法……24
(2)パラメータ変動要因……24
4. 吸収……24
5. 分布……24
(1)血液－脳関門通過性……24
(2)血液－胎盤関門通過性……25
(3)乳汁への移行性……25
(4)髄液への移行性……25
(5)その他の組織への移行性……25
(6)血漿蛋白結合率……25
6. 代謝……25
(1)代謝部位及び代謝経路……25
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……25
(3)初回通過効果の有無及びその割合……25
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……25
7. 排泄……26
8. トランスポーターに関する情報……26
9. 透析等による除去率……26
10. 特定の背景を有する患者……26
11. その他……27

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……28
1. 警告内容とその理由……28
2. 禁忌内容とその理由……28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……28
5. 重要な基本的注意とその理由……29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……29
(1)合併症・既往歴等のある患者……29
(2)腎機能障害患者……29
(3)肝機能障害患者……29
(4)生殖能を有する者……29
(5)妊婦……30
(6)授乳婦……30
(7)小児等……30
(8)高齢者……30
7. 相互作用……30
(1)併用禁忌とその理由……30
(2)併用注意とその理由……31
8. 副作用……31
(1)重大な副作用と初期症状……31
(2)その他の副作用……33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……35
10. 過量投与……35
11. 適用上の注意……35
12. その他の注意……35
(1)臨床使用に基づく情報……35
(2)非臨床試験に基づく情報……35

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……36
1. 薬理試験……36
(1)薬効薬理試験……36
(2)安全性薬理試験……36
(3)その他の薬理試験……36
2. 毒性試験……36
(1)単回投与毒性試験……36
(2)反復投与毒性試験……36
(3)遺伝毒性試験……36
(4)がん原性試験……36
(5)生殖発生毒性試験……36
(6)局所刺激性試験……36
(7)その他の特殊毒性……36

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……37
1. 規制区分……37
2. 有効期間……37
3. 包装状態での貯法……37
4. 取扱い上の注意……37
5. 患者向け資材……37
6. 同一成分・同効薬……37
7. 国際誕生年月日……37
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……37
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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……38
11. 再審査期間……38
12. 投薬期間制限に関する情報……38
13. 各種コード……38
14. 保険給付上の注意……38

ⅩⅠ. 文献……39
1. 引用文献……39
2. その他の参考文献……40

ⅩⅡ. 参考資料……41
1. 主な外国での発売状況……41
2. 海外における臨床支援情報……41

ⅩⅢ. 備考……42
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
(1)粉砕……42
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……42
2. その他の関連資料……42

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline Phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 （Area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{0-3}	投与 3 時間後までの AUC （AUC from zero to 3 hours）
AUC_{inf}	無限大時間までの AUC （AUC from zero to infinity）
AUC_{last}	最終定量時点までの AUC （AUC from zero to last）
BUN	血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum plasma concentration）
CRP	C 反応性蛋白（C-reactive protein）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Commom Terminology Criteria for Adverse Events）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
5'-DFCR	5'-デオキシ-5-フルオロシチジン（5'-Deoxy-5-fluorocytidine）
5'-DFUR	5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（5'-Deoxy-5-fluorouridine）
FBAL	α-フルオロ-β-アラニン（α-Fluoro-Beta-alanine）
FdUMP	5-フルオロ-2'-デオキシウリジン一リン酸 （5-Fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate）
5-FU	5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil）
FUH_2	5,6-ジヒドロ-5-フルオロウラシル（5,6-Dihydro-5-fluorouracil）
FUPA	α-フルオロ-β-ウレイドプロピオン酸（α-Fluoro-β-ureidopropionic acid）
FUTP	フルオロウリジン三リン酸（Fluorouridine triphosphate）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-Glutamyl transpeptidase）
INR	国際標準比（International normalized ratio ）
k_{el}	消失速度定数（Elimination rate constant）

略語	略語内容
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
NCI-CTC	National Cancer Institute-Commom Toxicity Criteria
RH	相対湿度（Relative humidity）
S.D.	標準偏差（Standard deviation）
$T_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum plasma concentration）
UTP	ウリジン三リン酸（Uridine triphosphate）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

カペシタビン錠 300mg「JG」はカペシタビンを含有する抗悪性腫瘍剤である。
本邦でカペシタビン錠は 2003 年に発売されている。
本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日　薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、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 8 月に製造販売承認を得て、2019 年 12 月に販売を開始した。
2021 年 4 月に「手術不能又は再発乳癌にラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合、結腸・直腸癌における補助化学療法でオキサリプラチンと併用する場合、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合」の用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8. 副作用、（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤本体の両面に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤型、（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
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

（2021 年 4 月 28 日現在）

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「JG」

(2) 洋名

・Capecitabine tablets 300mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カペシタビン（JAN）

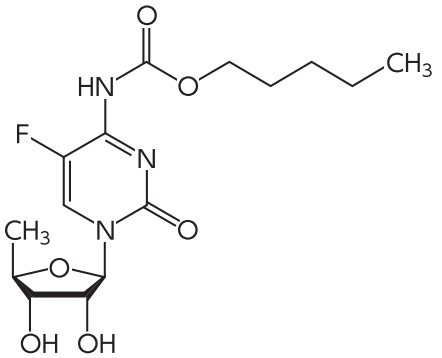
(2) 洋名（命名法）

Capecitabine（JAN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

ヌクレオシド系の抗ウイルス又は抗悪性腫瘍薬（シタラビン又は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～灰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）又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、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

有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法
(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
(3) 液体クロマトグラフィー

有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（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「JG」
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外　　形	表・裏　 側面
大 き さ（ mm ）	長径：13.4　短径：7.1　厚さ：4.8
重 量（ mg ）	377

(3) 識別コード

錠剤本体に記載：カペシタビン 300 JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

1 錠中　カペシタビン　300.0mg　含有

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、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

◎加速試験[1)]

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヵ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験		純度試験	水分	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験(%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.5
2 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	―	適合	100.8
4 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	―	適合	100.4
6 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.9

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 302～306nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法：波長 3520cm^{-1}、2960cm^{-1}、2930cm^{-1}、2870cm^{-1}、1719cm^{-1} 及び 1689cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(4) 類縁物質：RRT※約 0.17 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 0.19 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 1.17 の類縁物質は 0.2%以下、その他の個々の類縁物質は 0.10%以下、その他の個々の類縁物質の総量は 0.3%以下、類縁物質の総量は 1.5%以下。

(5) 2.0%以下である。

(6) 質量偏差試験：判定値が 15.0%を超えない。

(7) 45 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(8) 表示量の 95.0～105.0%

※RRT：カペシタビンに対する相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎アルミピロー開封後の安定性試験[2)]

包装形態：PTP シート

試験条件：25℃、成り行き湿度、照度 1000lx 程度

保存期間：3 ヵ月

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	純度試験	水分	溶出試験	定量試験(%)	硬度（N）
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	96.9	118
1ヵ月後	適合	適合	適合	適合	98.0	115
3ヵ月後	適合	適合	適合	適合	96.2	109

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。
(2) 類縁物質：RRT※約 0.17 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 0.19 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 1.17 の類縁物質は 0.2%以下、その他の個々の類縁物質は 0.10%以下、その他の個々の類縁物質の総量は 0.3%以下、類縁物質の総量は 1.5%以下。
(3) 2.0%以下である。
(4) 45 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
(5) 表示量の 95.0～105.0%
(6) 参考値
※RRT：カペシタビンに対する相対保持時間

◎無包装状態での安定性試験 3)

試験条件：①温度に対する安定性試験：50±1℃、3ヵ月（遮光・開放）
②湿度に対する安定性試験：30±1℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（3000lx・開放）

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験（%）				
			RRT※ 約 0.17	RRT※ 約 0.19	RRT※ 約 1.17	その他の個々の類縁物質	その他の個々の類縁物質の総量
規格		(1)	(2)				
試験開始時		適合	0.02	0.02	0.02	0.03	0.07
①温度	3ヵ月後	適合	0.35	0.04	0.03	0.03	0.11
②湿度	3ヵ月後	適合	0.10	0.06	0.02	0.02	0.06
③光	120 万 lx・hr	適合	0.02	0.02	0.02	0.03	0.07

試験項目		純度試験(%) 類縁物質の総量	水分	溶出試験	定量試験(%)	硬度（N）
規格		(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		0.13	適合	適合	96.9	118
①温度	3ヵ月後	0.53	適合	適合	96.1	127
②湿度	3ヵ月後	0.25	適合	適合	96.5	116
③光	120 万 lx・hr	0.13	適合	適合	96.6	110

※RRT：カペシタビンに対する相対保持時間

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：RRT※約 0.17 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 0.19 の類縁物質は 0.4%以下、RRT 約 1.17 の類縁物質は 0.2%以下、その他の個々の類縁物質は 0.10%以下、その他の個々の類縁物質の総量は 0.3%以下、類縁物質の総量は 1.5%以下。

(3) 2.0%以下である。

(4) 45 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の類似性】[4)]

「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）」に従う。

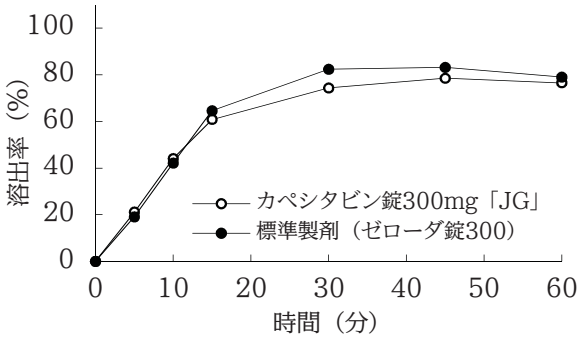
<table>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="4">日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">試験条件</td><td rowspan="5">回転数/試験液</td><td rowspan="4">50rpm</td><td>pH1.2</td><td>日本薬局方　溶出試験第 1 液</td></tr>
<tr><td>pH4.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td><td>日本薬局方　溶出試験第 2 液</td></tr>
<tr><td>水</td><td>日本薬局方　精製水</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH4.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td colspan="4">試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td colspan="4">紫外可視吸光度測定法</td></tr>
</table>

・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	
	水	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
100	pH4.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

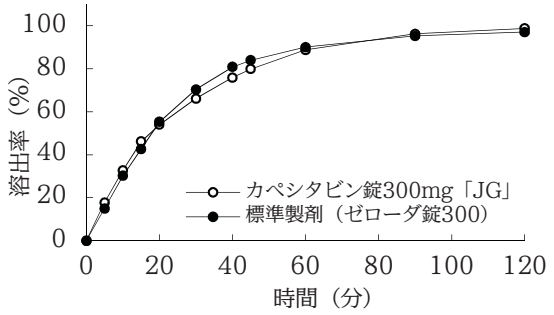
・試験結果

（50rpm、pH1.2）



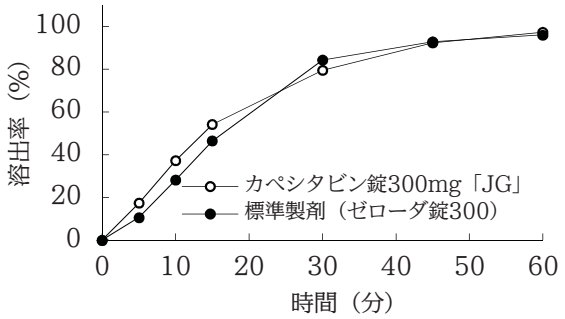
判定時点である 10 分及び 45 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH4.0）



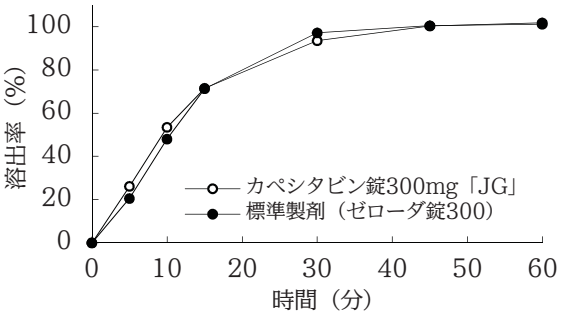
判定時点である 15 分及び 45 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH6.8）

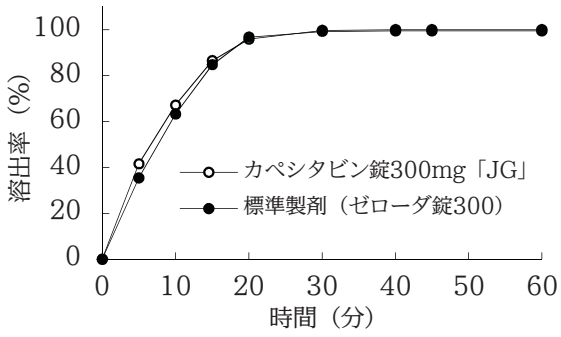


判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、水）



標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出したため、f2 関数の値を算出した結果、42 以上であり判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（ゼローダ錠 300）	試験製剤（カペシタビン錠 300mg「JG」）	
50	pH1.2	10	42.1	44.1	適合
		45	83.2	78.5	
	pH4.0	15	42.7	46.2	適合
		45	84.0	79.9	
	pH6.8	15	46.5	54.2	適合
		30	84.2	79.5	
	水	f2 関数　81.3			適合
100	pH	15	84.7	86.5	適合

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

140 錠［14 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルフイルム/アルミニウム箔（PTP）、乾燥剤（シリカゲル）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈手術不能又は再発乳がん〉
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

該当資料なし

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/m^2
・B 法：1,250mg/m^2
・C 法：1,000mg/m^2
・D 法：825mg/m^2
・E 法：800mg/m^2

7.2 休薬・減量について

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

休薬・減量の規定

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

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を 参考にすること。

・1,250mg/m^2 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

<table>
<tr><th rowspan="2">体表面積</th><th colspan="2">1 回用量</th></tr>
<tr><th>減量段階 1</th><th>減量段階 2</th></tr>
<tr><td>1.13m^2 未満</td><td>900mg</td><td rowspan="2">600mg</td></tr>
<tr><td>1.13m^2 以上 1.21m^2 未満</td><td rowspan="2">1,200mg</td></tr>
<tr><td>1.21m^2 以上 1.45m^2 未満</td><td rowspan="2">900mg</td></tr>
<tr><td>1.45m^2 以上 1.69m^2 未満</td><td rowspan="2">1,500mg</td></tr>
<tr><td>1.69m^2 以上 1.77m^2 未満</td><td rowspan="2">1,200mg</td></tr>
<tr><td>1.77m^2 以上</td><td>1,800mg</td></tr>
</table>

・1,000mg/m^2 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

<table>
<tr><th rowspan="2">体表面積</th><th colspan="2">1 回用量</th></tr>
<tr><th>減量段階 1</th><th>減量段階 2</th></tr>
<tr><td>1.41m^2 未満</td><td>900mg</td><td rowspan="2">600mg</td></tr>
<tr><td>1.41m^2 以上 1.51m^2 未満</td><td rowspan="2">1,200mg</td></tr>
<tr><td>1.51m^2 以上 1.81m^2 未満</td><td rowspan="2">900mg</td></tr>
<tr><td>1.81m^2 以上 2.11m^2 未満</td><td rowspan="2">1,500mg</td></tr>
<tr><td>2.11m^2 以上</td><td>1,200mg</td></tr>
</table>

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 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。

〈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/m^2 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・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,657mg/m^2 1日2回分割、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[5)]。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)]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 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。[6, 7)]

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）。

【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/m^2 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[8, 9)]。

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。

＜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/m^2 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	1.01（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（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/m^2 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

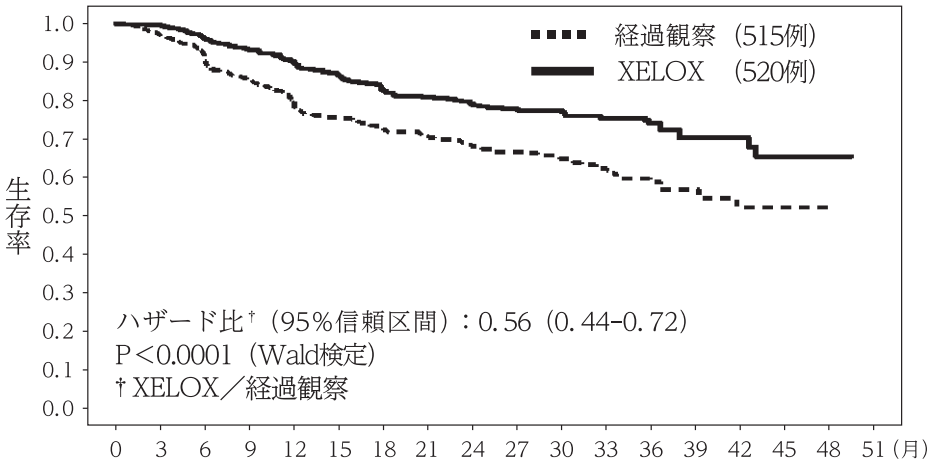
副作用は XELOX 療法では 302/311 例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心 181 例（58.2%）、下痢 169 例（54.3%）、嘔吐 131 例（42.1%）、疲労 113 例（36.3%）、錯感覚 103 例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006 年 8 月 31 日）。［7.3 参照］

＜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 StageⅡ/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/m^2 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[10, 11)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

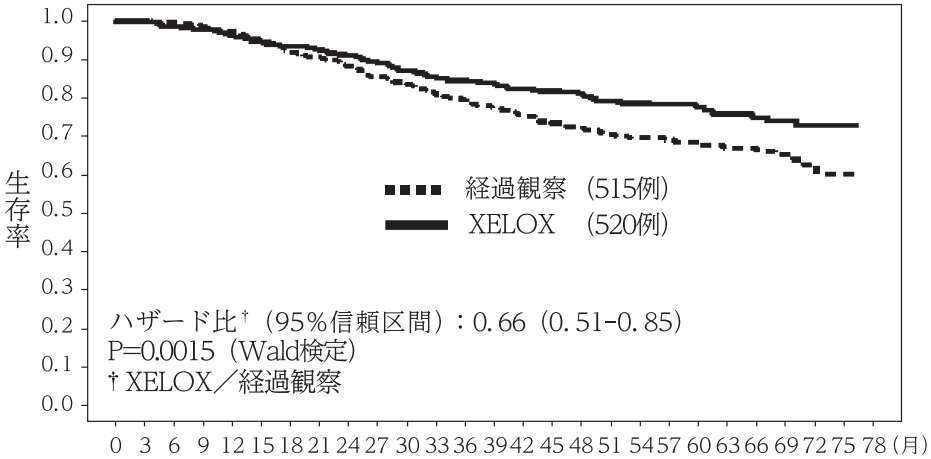


＜リスク集合の大きさ＞

経過観察	515	442	415	388	353	332	289	255	211	188	148	120	58	25	22	20	6	0
XELOX	520	462	442	425	409	379	332	295	246	218	166	147	73	31	30	25	10	0

カットオフ日：2010年 9 月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

経過観察	515	473	460	453	443	431	415	407	395	379	369	352	344	329	316	284	247	222	194	163	137	107	81	60	33	8	0
XELOX	520	481	468	461	452	439	434	426	418	405	392	382	376	369	361	333	294	246	220	200	169	126	92	67	42	11	0

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・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,657mg/m^2 1日2回分割、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[12)]。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・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,657mg/m^2 1日2回分割、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[13)]。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・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（2,500mg/m^2 1日2回分割、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[14)]。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・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（2,510mg/m^2 1日2回分割、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[15,16)]。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。

【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（2,510mg/m^2 1日2回分割、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[17)]。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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フルオロウラシル、テガフール、カルモフール、テガフール・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

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[18]。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 に取り込まれることにより、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[19]。

(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[20]。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[21, 22]。

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[23]。

(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/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 [24]。

A 法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
カペシタビン	1.1 ± 0.7	4.85 ± 3.74	4.77 ± 2.51	0.42 ± 0.70
5'-DFCR	1.3 ± 0.7	5.35 ± 3.04	9.63 ± 4.25	0.79 ± 0.19
5'-DFUR	1.3 ± 0.7	4.33 ± 2.09	6.96 ± 1.66	0.67 ± 0.11
5-FU	1.3 ± 0.7	0.25 ± 0.18	0.39 ± 0.20	0.69 ± 0.17

(Mean ± S.D.,n=12)

また固形癌患者 16 名に 251～1,255mg/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 [25]。

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/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 [26, 27]。

注 2) 投与 1 日目は 1,250mg/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

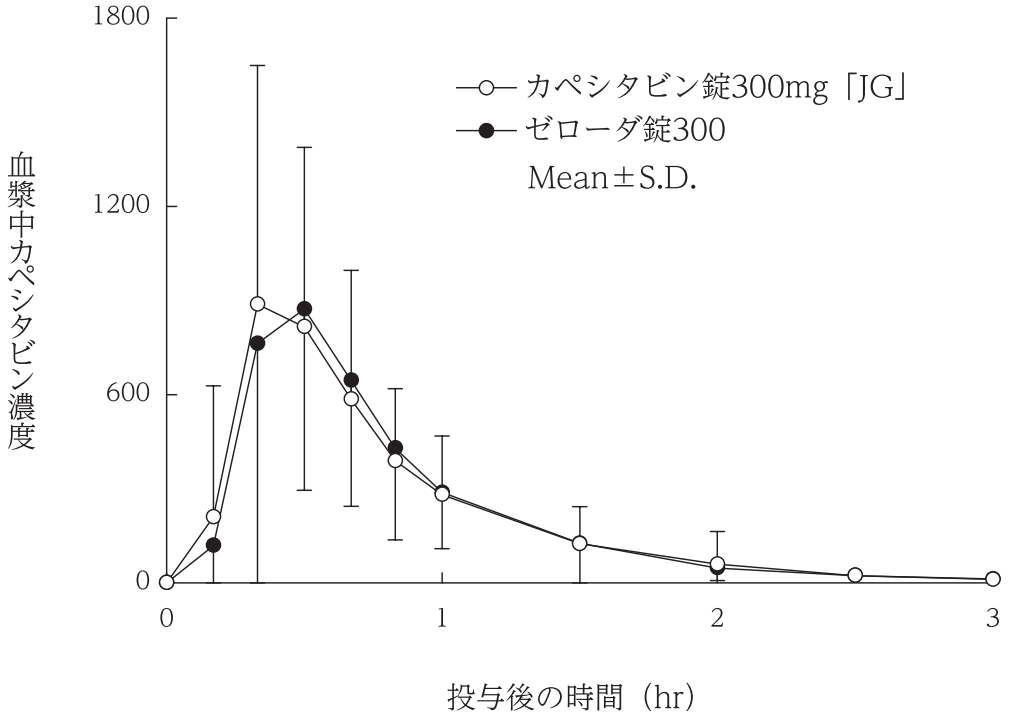
化合物	C_{max} (μg/mL)		AUC_{last} (μg・h/mL)		n	
	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目
カペシタビン	4.80 ± 1.75	4.19 ± 2.55	6.91 ± 2.40	6.14 ± 1.92	20	19
5'-DFCR	5.95 ± 2.50	5.20 ± 1.90	15.1 ± 4.31	14.1 ± 4.58	20	19
5'-DFUR	6.02 ± 2.49	6.59 ± 2.83	12.8 ± 3.74	13.0 ± 3.31	20	19
5-FU	0.22 ± 0.12	0.38 ± 0.21	0.45 ±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

(Mean ± S.D.)

3) **生物学的同等性試験** [28)]

「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)」に準ずる。

結腸・直腸癌患者 34 名にカペシタビン錠 300mg「JG」とゼローダ錠 300mg を、2 剤 4 期クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カペシタビンとして 300mg）空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）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）～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。



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}3}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
カペシタビン錠 300mg「JG」	681±203	1270±714	0.59±0.365	0.45±0.0990
ゼローダ錠 300	669±172	1320±746	0.58±0.283	0.73±2.35

（Mean±S.D.）

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}3}$	C_{max}
2 製剤の平均値の差	log（1.01）	log（0.966）
90%信頼区間	log（0.970）～log（1.06）	log（0.851）～log（1.10）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「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、 - 7. 相互作用」の項参照

＜外国人データ＞

固形癌患者 12 名にカペシタビン 1,250mg/m^2 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 [29)]

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

結腸・直腸癌患者

薬剤名	投与量	投与方法	k_{el}（hr^{-1}）
カペシタビン錠 300mg「JG」	1 錠 （カペシタビンとして 300mg）	空腹時単回 経口投与	1.61±0.334

（Mean±S.D.）

(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

(2) 血液－胎盤関門通過性

「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、(5) 妊婦」の項参照

＜参考＞

妊娠マウスに ^{14}C 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[30]。

(3) 乳汁への移行性

「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、(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

＜参考＞

マウス及びサルに ^{14}C 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、排泄に関与する消化管、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[31]。

(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

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[32]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への影響を *in vitro* で検討した。その結果、カペシタビンは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[33]。

(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/m^2 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[26, 27]。

＜外国人データ＞

固形癌患者 6 名に ^{14}C 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、FUH_2、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、FUH_2 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[34]。

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＞

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/m^2 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（外国人データ）[35]。

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。

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

化合物	クレアチニン・クリアランス（mL/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 ± S.D.）

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 テガフール・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 ヵ月以内の期間に発現しているので、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

＜外国人データ＞

固形癌患者 4 名にカペシタビン 2,500mg/m^2/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 [36]。［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 テガフール・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 - 2．効能又は効果に関連する注意」の項参照

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 - 4．用法及び用量に関連する注意」の項参照

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 テガフール・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」[37,38] 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ので、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
テガフール・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ので、テガフール・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］

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］

(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、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少（66.5%）、血小板数減少（35.4%）、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害（35.4%）、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST 増加、肝機能異常	血尿、ALT 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加、γ-GTP 増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労（57.9%）、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）（40.9%）、過敏症、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

該当しない

10. 過量投与

該当しない

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[39]。［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

「Ⅵ. 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

「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、(5) 妊婦」の項参照

(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

製　　剤	カペシタビン錠 300mg「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
有 効 成 分	カペシタビン	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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

分解・処理方法：焼却により分解する。[40)]

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り
・くすりのしおり：有り
・患者様用指導箋：有り
カペシタビン錠 300mg「JG」服用される患者さまへ
https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/medicine/CAPEC_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼローダ錠 300）
同 効 薬：フルオロウラシル、テガフール、カルモフール、テガフール・ウラシル、ドキシフルリジン 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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「JG」	2019 年 8 月 15 日	30100AMX00209000	2019 年 12 月 13 日	2019 年 12 月 13 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

内容
承　認　年　月　日：2021 年 4 月 28 日 用法・用量の内容：「手術不能又は再発乳癌にラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合、結腸・直腸癌における補助化学療法でオキサリプラチンと併用する場合、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合」の用法・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

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「JG」	4223005F1073	4223005F1073	127001301	622700101

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) 社内資料：加速試験
2) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験
3) 社内資料：無包装状態の安定性試験
4) 社内資料：溶出試験
5) 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 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 ト.1-2-1）
6) Twelves, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 352 : 2696-2704
7) Dukes C の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第 3 相臨床試験 （単剤投与）（ゼローダ錠 300：2007 年 12 月 12 日承認、審査報告書）
8) Hallar, D.G. et al. : J. Clin. Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471
9) Schmoll, H.J. et al. : J. Clin. Oncol. 2007 ; 25 : 102-109
10) Bang, Y.J. et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321
11) Noh SH, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1389-96.
12) 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 300、2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
13) 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 300、2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
14) 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 300、2007 年 12 月 12 日承認、審査報告書）
15) Blum, J.L. et al. : J. Clin. Oncol. 1999 ; 17 : 485-493
16) 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 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 ト.3-2-1）
17) 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 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資 料概要 ト.3-2-2）
18) 作用部位・作用機序（ゼローダ錠 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請 資料概要 ホ-1.1-1）
19) Pinedo, H.M. et al. : J. Clin. Oncol. 1988 ; 6 : 1653-1664
20) 抗腫瘍効果（ゼローダ錠 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 ホ-1.4-1）
21) Yanagisawa, M. et al. : Oncol. Rep. 2009 ; 22 : 241-247
22) Sawada, N. et al. : Oncol. Rep. 2007 ; 18 : 775-778
23) カペシタビンの 5-FU への腫瘍選択的変換（ゼローダ錠 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 ホ-1.3-2）
24) 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 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.3-2）
25) 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 300：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.3-1）
26) Hyodo, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2006 ; 36 : 410-417
27) 進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした国内後期第 2 相臨床試験（ゼローダ錠 300：2007 年 12 月 12 日承認、審査報告書）
28) 社内資料：生物学的同等性試験

29) Reigner, B. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1999 ; 43 : 309-315
30) 胎児移行性（ゼローダ錠 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.2-2-3）
31) 臓器、組織中濃度（ゼローダ錠 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資 料概要 へ.2-2-1）
32) 代謝経路（ゼローダ錠 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.2-3-1）
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 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.2-3-4）
34) Judson, I.R. et al. : Invest. New Drugs. 1999 ; 17 : 49-56
35) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（ゼローダ錠 300 : 2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 へ.3-3-7）
36) Camidge, R. et al. : J. Clin. Oncol. 2005 ; 23 : 4719-4725
37) 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）
38) 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）
39) Cavaliere, A. et al. : Tumori. 1990 ; 76 : 179-181
40) 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）じほう 2014 ; 336

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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) 粉砕

個別に照会すること

日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室

TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 4 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

本製剤では、上記方法で錠剤が完全に崩壊・懸濁しなかったため、ディスペンサーの振幅を 40cm、2 往復/秒の速度で 15 秒間振盪した。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
カペシタビン錠 300mg「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。 （40cm の振幅、2 往復/秒、15 秒間振盪）

通過性試験結果

品目名	通過性
カペシタビン錠 300mg「JG」	8Fr.チューブを通過した。 洗浄後、ディスペンサー、チューブ内に製剤の残存はなかった。

8Fr.：8 フレンチ　約 2.7mm ＜外径＞

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo