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2008に準拠して作成

代謝拮抗剤
劇薬、処方せん医薬品

ティーエスワン®配合カプセルT20
ティーエスワン®配合カプセルT25
ティーエスワン®配合顆粒T20
ティーエスワン®配合顆粒T25
TS-1 combination capsule T20・T25
TS-1 combination granule T20・T25

<table>
<tr><td>剤形</td><td>ティーエスワン配合カプセルT20：硬カプセル剤
ティーエスワン配合カプセルT25：硬カプセル剤
ティーエスワン配合顆粒T20　　：顆粒剤
ティーエスワン配合顆粒T25　　：顆粒剤</td></tr>
<tr><td>製剤の規制区分</td><td>劇薬、処方せん医薬品(注意－医師等の処方せんにより使用すること)</td></tr>
<tr><td>規格・含量</td><td>
<table>
<tr><th>成分</th><th>ティーエスワン配合カプセルT20
1カプセル中の含量</th><th>ティーエスワン配合カプセルT25
1カプセル中の含量</th></tr>
<tr><td>テガフール</td><td>20mg</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>ギメラシル</td><td>5.8mg</td><td>7.25mg</td></tr>
<tr><td>オテラシルカリウム</td><td>19.6mg</td><td>24.5mg</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>成分</th><th>ティーエスワン配合顆粒T20
1包(0.2g)中の含量</th><th>ティーエスワン配合顆粒T25
1包(0.25g)中の含量</th></tr>
<tr><td>テガフール</td><td>20mg</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>ギメラシル</td><td>5.8mg</td><td>7.25mg</td></tr>
<tr><td>オテラシルカリウム</td><td>19.6mg</td><td>24.5mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>和名：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム
洋名：Tegafur・gimeracil・oteracil potassium</td></tr>
<tr><td>製造販売承認年月日
薬価基準収載・
発売年月日</td><td>製造販売承認年月日：ティーエスワン配合カプセルT20　2009年6月12日(販売名変更による)
ティーエスワン配合カプセルT25　2009年6月12日(販売名変更による)
ティーエスワン配合顆粒T20　2009年1月14日
ティーエスワン配合顆粒T25　2009年1月14日
薬価基準収載年月日：ティーエスワン配合カプセルT20　2009年9月25日(販売名変更による)
ティーエスワン配合カプセルT25　2009年9月25日(販売名変更による)
ティーエスワン配合顆粒T20　2009年5月15日
ティーエスワン配合顆粒T25　2009年5月15日
発売年月日：ティーエスワン配合カプセルT20　1999年3月23日
ティーエスワン配合カプセルT25　1999年3月23日
ティーエスワン配合顆粒T20　2009年6月11日
ティーエスワン配合顆粒T25　2009年6月11日</td></tr>
<tr><td>開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名</td><td>製造販売元：大鵬薬品工業株式会社</td></tr>
<tr><td>医薬情報担当者の連絡先</td><td></td></tr>
<tr><td>問い合わせ窓口</td><td>大鵬薬品工業株式会社　製品情報部　医薬品情報室
TEL　0120-20-4527　FAX　03-3293-2451
受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝祭日を除く)
医薬関係者向けホームページ　http://www.taiho.co.jp/</td></tr>
</table>

本IFは2010年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たなＩＦ記載要領が策定された。

2. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式］

① 規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
② ＩＦ記載要項に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［ＩＦの作成］

① ＩＦは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
② ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。
③ 添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「ＩＦ記載要領 2008」と略す）により作成されたＩＦは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(ＰＤＦ)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［ＩＦの発行］

① 「ＩＦ記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「ＩＦ記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

3. ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領 2008」においては、従来の主にＭＲによる紙媒体での提供に替え、ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じてＭＲに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のＩＦについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであるから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年 9 月）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯…… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…… 1

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名…… 3
   (1) 和　名…… 3
   (2) 洋　名…… 3
   (3) 名称の由来…… 3
2. 一般名…… 3
   (1) 和名(命名法)…… 3
   (2) 洋名(命名法)…… 3
   (3) ステム…… 3
3. 構造式又は示性式…… 3
4. 分子式及び分子量…… 3
5. 化学名(命名法)…… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…… 4
7. CAS 登録番号…… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…… 5
   (1) 外観・性状…… 5
   (2) 溶解性…… 5
   (3) 吸湿性…… 5
   (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…… 6
   (5) 酸塩基解離定数…… 6
   (6) 分配係数…… 6
   (7) その他の主な示性値…… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…… 7
3. 有効成分の確認試験法…… 8
4. 有効成分の定量法…… 9

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤　形…… 10
   (1) 剤形の区別、規格及び性状…… 10
   (2) 製剤の物性…… 10
   (3) 識別コード…… 10
   (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…… 10
2. 製剤の組成…… 10
   (1) 有効成分(活性成分)の含量…… 10
   (2) 添加物…… 11
   (3) その他…… 11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…… 11
5. 調製法及び溶解後の安定性…… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…… 12
7. 溶出性…… 12
8. 生物学的試験法…… 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…… 12
10. 製剤中の有効成分の定量法…… 13
11. 力　価…… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物…… 13
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…… 13
14. その他…… 13

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果…… 14
2. 用法及び用量…… 15
3. 臨床成績…… 16
   (1) 臨床データパッケージ…… 16
   (2) 臨床効果…… 16
   (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…… 21
   (4) 探索的試験：用量反応探索試験…… 23
   (5) 検証的試験…… 26
      1) 無作為化並行用量反応試験…… 49
      2) 比較試験…… 49
      3) 安全性試験…… 50
      4) 患者・病態別試験…… 62
   (6) 治療的使用…… 62
      1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…… 62

2）承認条件として実施予定の内容
又は実施した試験の概要····· 62

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 ··· 70
2. 薬理作用····· 70
(1) 作用部位・作用機序····· 70
(2) 薬効を裏付ける試験成績····· 86
(3) 作用発現時間・持続時間····· 93

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法····· 94
(1) 治療上有効な血中濃度····· 94
(2) 最高血中濃度到達時間····· 94
(3) 臨床試験で確認された血中濃度··· 94
(4) 中毒域····· 98
(5) 食事・併用薬の影響····· 98
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により
判明した薬物体内動態変動要因 ····· 99
2. 薬物速度論的パラメータ····· 99
(1) コンパートメントモデル····· 99
(2) 吸収速度定数····· 99
(3) バイオアベイラビリティ····· 99
(4) 消失速度定数····· 99
(5) クリアランス····· 100
(6) 分布容積····· 100
(7) 血漿蛋白結合率····· 100
3. 吸　収····· 100
(1) 吸収部位····· 100
(2) 吸収経路····· 100
(3) 吸収率····· 100
(4) 腸肝循環····· 101
4. 分　布····· 101
(1) 血液－脳関門通過性····· 101
(2) 血液－胎盤関門通過性····· 101
(3) 乳汁への移行性····· 102
(4) 髄液への移行性····· 102
(5) その他の組織への移行性····· 103
5. 代　謝····· 105
(1) 代謝部位及び代謝経路····· 105
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)
の分子種····· 106
(3) 初回通過効果の有無及びその割合··· 107
(4) 代謝物の活性の有無及び比率···· 107
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ··· 107
6. 排　泄····· 108
(1) 排泄部位及び経路····· 108
(2) 排泄率····· 108
(3) 排泄速度····· 108
7. 透析等による除去率····· 109

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····· 110
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)··· 111
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意
とその理由····· 111
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意
とその理由····· 111
5. 慎重投与内容とその理由····· 112
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法····· 113
7. 相互作用····· 114
(1) 併用禁忌とその理由····· 114
(2) 併用注意とその理由····· 115
8. 副作用····· 116
(1) 副作用の概要····· 116
(2) 重大な副作用と初期症状····· 118
(3) その他の副作用····· 120
(4) 項目別副作用発現頻度及び
臨床検査値異常一覧····· 121
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の
有無等背景別の副作用発現頻度 ···· 126
(6) 薬物アレルギーに対する注意
及び試験法····· 127
9. 高齢者への投与····· 127
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与····· 128

11. 小児等への投与…… 128
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 128
13. 過量投与…… 128
14. 適用上の注意…… 129
15. その他の注意…… 129
16. その他…… 130

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験…… 131
(1) 薬効薬理試験…… 131
(2) 副次的薬理試験…… 131
(3) 安全性薬理試験…… 131
(4) その他の薬理試験…… 132
2. 毒性試験…… 133
(1) 単回投与毒性試験…… 133
(2) 反復投与毒性試験…… 133
(3) 生殖発生毒性試験…… 135
(4) その他の特殊毒性…… 137

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分…… 140
2. 有効期間又は使用期限…… 140
3. 貯法・保存条件…… 140
4. 薬剤取扱い上の注意点…… 140
(1) 薬局での取り扱いについて…… 140
(2) 薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき必須事項等)… 140
5. 承認条件等…… 140
6. 包　装…… 141
7. 容器の材質…… 141
8. 同一成分・同効薬…… 141
9. 国際誕生年月日…… 141
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…… 141
11. 薬価基準収載年月日…… 142
12. 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…… 142
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…… 142
14. 再審査期間…… 142
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…… 142
16. 各種コード…… 142
17. 保険給付上の注意…… 143

ⅩⅠ. 文　献
1. 引用文献…… 144
2. その他の参考文献…… 149

ⅩⅡ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況…… 150
2. 海外における臨床支援情報…… 150

ⅩⅢ. 備　考
その他の関連資料…… 151

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ティーエスワンはバイオケミカルモジュレーションを利用した経口抗悪性腫瘍剤として大鵬薬品工業株式会社で創薬された。効果及び毒性発現のメカニズムが生化学的に解明されている薬剤としてフルオロウラシル(5-FU)に着目し、血中 5-FU 濃度を上げて抗腫瘍効果を高め、付随して増大する消化器毒性を軽減するという目的を達成するために、二つのモジュレーターを用いることを見いだした。一つめのギメラシル(CDHP)は 5-FU の分解経路における律速酵素の可逆的な拮抗阻害剤である。もう一つのオテラシルカリウム(Oxo)は消化管に高濃度に分布し、5-FU のリン酸化酵素を可逆的に拮抗阻害して消化器毒性を抑制する。本剤は 5-FU のプロドラッグであるテガフール(FT)に、これら二つのモジュレーターをモル比で FT：CDHP：Oxo=1：0.4：1 にて配合した経口抗悪性腫瘍剤である。

本剤は 1991 年に基礎的検討を開始し、配合比、ティーエスワン及び各成分の安全性及び各種実験腫瘍における腫瘍増殖抑制効果が確認された。本剤は 1993 年 1 月から臨床第Ⅰ相試験が開始された。引続き 1994 年 3 月から開始された臨床第Ⅱ相試験により、本剤の胃癌に対する有効性及び安全性が確認され、1999 年 1 月にカプセル(ティーエスワンカプセル 20 及び同 25)の製造承認を取得した。また、頭頸部癌(2001 年 4 月)、結腸・直腸癌(2003 年 12 月)、非小細胞肺癌(2004 年 12 月)、手術不能又は再発乳癌(2005 年 11 月)、膵癌(2006 年 8 月)及び胆道癌(2007 年 8 月)に対しても、本剤の有効性及び安全性が確認され、効能・効果の追加が承認された。

また、2009 年 1 月に顆粒剤(ティーエスワン配合顆粒 T20 及び同 T25)の剤形追加が承認された。2009 年 6 月 12 日にカプセル剤(ティーエスワン配合カプセル T20 及び同 T25)の販売名変更が代替承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) ティーエスワンはフルオロウラシル(5-FU)のプロドラッグであるテガフール(FT)に 5-FU の分解阻害剤ギメラシル(CDHP)とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム(Oxo)を配合した経口抗悪性腫瘍剤である。
   - CDHP は 5-FU の分解経路における律速酵素(dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD))を強力に阻害する。その結果、血中及び腫瘍組織内 5-FU が高濃度で長時間持続する。(ラット)(P71, P72 参照)
   - Oxo は消化管に高濃度に分布して 5-FU のリン酸化酵素(orotate phosphoribosyltransferase(OPRT))を阻害する。(ラット)(P74, P75 参照)

2) 胃癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 46.5%(60/129 例)で、原発巣に対して 32.6%(30/92 例)であった。結腸・直腸癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 32.6%(42/129 例)で、原発巣に対しては 34.8%(8/23 例)であった。頭頸部癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 34.1%(29/85 例)で、原発巣に対しては 48.1%(25/52 例)であった。非小細胞肺癌(未治療例)を対象としたシスプラチンとの併用臨床試験の成績は奏効率 47.3%(26/55 例)で、原発巣に対しては 43.1%(22/51 例)であった。タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例の手術不能又は再発乳癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 21.8%(12/55 例)、膵癌に対する奏効率は 32.2%(19/59 例)であった。また、胆道癌に対する奏効率は 30.5%(18/59 例)で、原発巣に対しては 24.1%(7/29 例)であった。(P16～P20 参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性（つづき）

3) 単独投与による臨床試験（下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く）において、副作用評価可能症例は 578 例であり、副作用発現率は 87.2%（504 例）であった。（P115 参照）

また、前治療（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を有する手術不能又は再発乳癌（前治療有乳癌と略す）、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ 96.4%、98.3%及び 94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。（P115 参照）

非小細胞肺癌に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60mg/m^2 を第 8 日目に投与）において、副作用評価可能症例は 55 例であり、全例に何らかの副作用が発現した。臨床上重要と考えられる副作用はⅧ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用の項に示した。（P116, P117 参照）

なお、重大な副作用として以下のものが認められている。

本剤で認められた重大な副作用	骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失
テガフールで認められた重大な副作用	肝硬変、狭心症、心筋梗塞、不整脈（心室性頻拍等を含む）、ネフローゼ症候群

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

ティーエスワン配合カプセル T20
ティーエスワン配合カプセル T25
ティーエスワン配合顆粒 T20
ティーエスワン配合顆粒 T25

（2）洋名

TS-1　combination capsule　T20
TS-1　combination capsule　T25
TS-1　combination granule　T20
TS-1　combination granule　T25

（3）名称の由来

大鵬薬品工業(T)の創薬センター(S)の一番目に開発を手がけた薬剤。
なお、S-1 が治験コード

2. 一般名

（1）和名(命名法)

テガフール(JAN)
ギメラシル(JAN)
オテラシルカリウム(JAN)

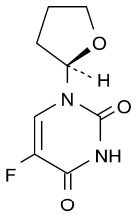
（2）洋名(命名法)

Tegafur(JAN, INN)
Gimeracil(JAN, INN)
Oteracil potassium(JAN)、Oteracil(INN)

（3）ステム

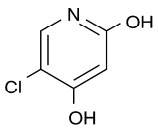
不明

3. 構造式又は示性式

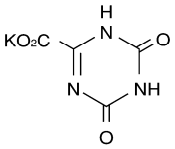


及び鏡像異性体

テガフール



ギメラシル



オテラシルカリウム

4. 分子式及び分子量

	テガフール	ギメラシル	オテラシルカリウム
分子式	$C_8H_9FN_2O_3$	$C_5H_4ClNO_2$	$C_4H_2KN_3O_4$
分子量	200.17	145.54	195.17

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)	・ テガフール：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl] uracil ・ ギメラシル：5-Chloro-2, 4-dihydroxypyridine ・ オテラシルカリウム：Monopotassium 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2, 4-dioxo-1, 3, 5-triazine-6-carboxylate (命名法：IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	・ 記号番号：S-1(治験コード) ・ 別名・略号： ギメラシル　：CDHP、ギメスタット(Gimestat)(旧一般名) オテラシルカリウム：オキソン酸カリウム(Oxo)、オタスタットカリウム(Otastat potassium)(旧一般名)
7. CAS 登録番号	・ 150863-82-4 (S-1) ・ 17902-23-7 (テガフール) ・ 103766-25-2 (ギメラシル) ・ 2207-75-2 (オテラシルカリウム)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

・ テガフール　　：白色の結晶性の粉末である。
・ ギメラシル　　：白色の結晶性の粉末である。
・ オテラシルカリウム：白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

・ テガフール　　：メタノール又はアセトンにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
・ ギメラシル　　：水酸化ナトリウム試液又は *N*, *N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
・ オテラシルカリウム：pH 8.0 リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール(99.5)又はメタノールにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解度(W/V%、20℃)

テガフール	
溶　媒	溶解度
メタノール	4.07
アセトン	6.04
水	1.68
エタノール(95)	1.19
0.1mol/L NaOH	3.51

ギメラシル	
溶　　媒	溶解度
水酸化ナトリウム試液	8.67
N,*N*-ジメチルホルムアミド	9.25
メタノール	1.16
エタノール(99.5)	5.72×10^{-1}
水	1.74×10^{-1}
ジエチルエーテル	5.90×10^{-4}

オテラシルカリウム	
溶　　媒	溶解度
pH 8.0 リン酸塩緩衝液	9.20×10^{-1}
水	7.42×10^{-1}
エタノール(99.5)	7.54×10^{-5}
ジエチルエーテル	1.27×10^{-7}以下

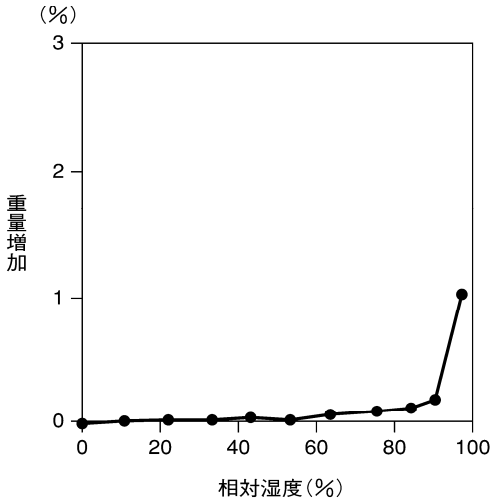
2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

・ テガフール　　：相対湿度 91%(40℃、3 ヵ月)で保存するとき、吸湿性を示さなかった。
・ ギメラシル　　：温度 25℃、相対湿度 0～97%で 14 日間保存した結果、重量変化はほとんど示さず、吸湿性は認められなかった。
・ オテラシルカリウム：温度 25℃、相対湿度 0～97%で経時的に重量変化を測定した結果、臨界相対湿度は 89%RH であり、それ以下の相対湿度ではほとんど吸湿しなかった。

(3) 吸湿性(つづき)



オテラシルカリウムの吸湿性試験結果

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

- テガフール　　：166～171℃
- ギメラシル　　：約 262℃(分解)
- オテラシルカリウム：300℃まで融解は認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

- テガフール：pKa＝7.65±0.05(0.1mol/L NaOH による滴定)
- ギメラシル：pKa＝1.6(ギメラシルの共役酸のプロトン解離)(滴定法)
  pKa＝4.1(ギメラシルからのプロトン解離)(滴定法)
- オテラシルカリウム：pKa＝6.6 及び 11.8(イミノ基由来)(滴定法)
  pKa＝1.1(カルボキシル基由来)(吸光度法)

(6) 分配係数

テガフールの分配係数(クロロホルム相/水相)

pH	分配係数	pH	分配係数	pH	分配係数
2	0.835	6	0.801	10	0.007
4	0.835	8	0.108	12	0.000

ギメラシル及びオテラシルカリウムの分配係数(1-オクタノール相/水相)

pH	分配係数		pH	分配係数	
	ギメラシル	オテラシルカリウム		ギメラシル	オテラシルカリウム
2	4.93	1.02×10^{-4}以下	7	5.40×10^{-2}	8.06×10^{-5}以下
3	－	8.22×10^{-5}以下	8	1.34×10^{-2}	8.06×10^{-5}以下
4	3.82	8.09×10^{-5}以下	10	1.13×10^{-3}	7.96×10^{-5}以下
6	4.39×10^{-1}	1.07×10^{-4}	12	8.64×10^{-4}	7.90×10^{-5}以下

（7）その他の主な示性値

・ テガフール

紫外吸収（極大）：267～271nm（0.01mol/L 水酸化ナトリウム液）

・ ギメラシル

紫外吸収（極大）：289～293nm（メタノール溶液（1→50000））

吸光度　$E^{1\%}_{1cm}$（291nm）：226.3（メタノール溶液）

・ オテラシルカリウム

紫外吸収（極大）：252～256nm（pH 8.0 リン酸塩緩衝液（1→50000））

吸光度　$E^{1\%}_{1cm}$（254nm）：351.7（乾燥後、0.02g、pH 8.0 リン酸塩緩衝液、1000mL）

2．有効成分の各種条件下における安定性

テガフールの安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結果[*1)]
苛酷	熱	100℃	10 時間	無色アンプル（密封）	変化なし。
	光	戸外直射日光下	3 ヵ月	無色アンプル（密封）	60 日目頃淡褐色変化。
		室内散乱光下	3 ヵ月	無色アンプル（密封）	変化なし。
	湿度	40℃、91%RH	3 ヵ月	無色ガラス瓶（開封）	変化なし。
		40℃、75%RH	3 ヵ月	無色ガラス瓶（開封）	変化なし。
		40℃、59%RH	3 ヵ月	無色ガラス瓶（開封）	変化なし。
長期		室温	36 ヵ月	無色ガラス瓶（密封）	変化なし。

＊1）測定項目：外観、UV スペクトル、TLC、含量

ギメラシルの安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結果[*1)]
長期		25℃、60%RH	36 ヵ月	ポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし。
加速		40℃、75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし。
苛酷	熱	50℃	6 ヵ月	ガラス瓶＋プラスチック蓋	3 ヵ月目で一部凝集。他は変化なし。
		60℃	3 ヵ月	ガラス瓶＋プラスチック蓋	3 ヵ月目で一部凝集。他は変化なし。
	湿度	40℃、75%RH	6 ヵ月	ガラス瓶（開放）	3 ヵ月目で一部凝集。他は変化なし。
	光	25℃、D_{65} ランプ	約 33 日[*2)]	ガラスシャーレ	変化なし。
	対照	25℃、D_{65} ランプ	約 33 日[*2)]	ガラスシャーレ（遮光）	変化なし。

＊1）測定項目：性状、確認試験（UV、IR）、吸光度、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、含量
＊2）1500lx D_{65} ランプで 120 万 lx･hrs 照射。

オテラシルカリウムの安定性

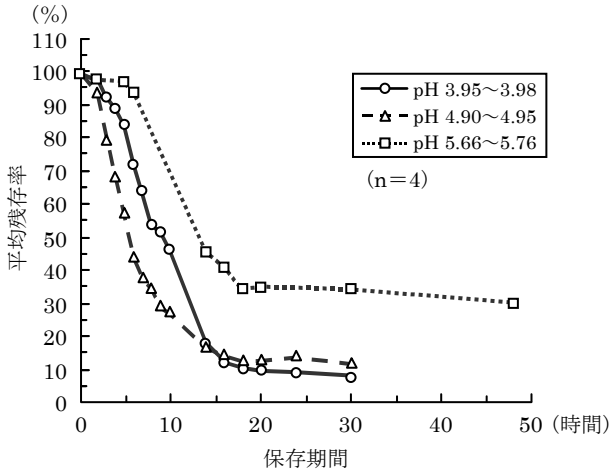
保存条件			保存期間	保存形態	結果[*1)]
長期		25℃、60%RH	36 ヵ月	多層フィルム袋[*2)]＋ファイバードラム	変化なし。
加速		40℃、75%RH	6 ヵ月	多層フィルム袋[*2)]＋ファイバードラム	変化なし。
苛酷	熱	50℃	6 ヵ月	ガラス瓶＋プラスチック蓋	変化なし。
		60℃	3 ヵ月	ガラス瓶＋プラスチック蓋	変化なし。
	湿度	40℃、75%RH	6 ヵ月	ガラス瓶（開放）	変化なし。
	光	D_{65} ランプ	約 33 日[*3)]	ガラスシャーレ	変化なし。
	対照	D_{65} ランプ	約 33 日[*3)]	ガラスシャーレ（遮光）	変化なし。

＊1）測定項目：性状、確認試験（UV、IR、カリウム塩）、吸光度、純度試験（溶状、類縁物質）、乾燥重量、含量
＊2）多層フィルム袋（最内層：ポリエチレン）　＊3）1500lx D_{65} ランプで 120 万 lx･hrs 照射。

2. 有効成分の各種条件下における安定性（つづき）

・ ギメラシルの溶液状態の安定性

水溶液中のギメラシルは窒素置換下ではいずれの pH でも安定であった。また、酸素置換下 70℃では pH 2～6 の範囲で残存率が低下し、pH 4～5 で最も不安定であった。

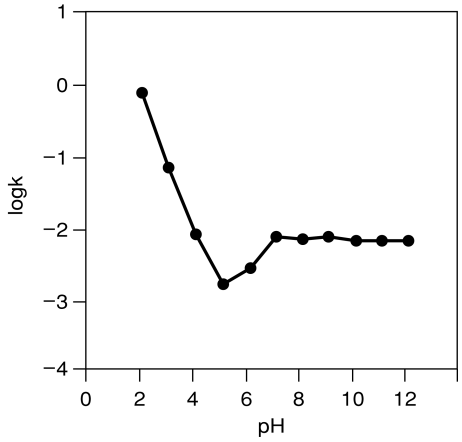


ギメラシルの水溶液の安定性－酸素の影響(pH 4, 5 及び 6)

(図中の pH は溶液調製時の実測値を示す)

・ オテラシルカリウム(Oxo)の溶液状態の安定性

40℃における 0.025%Oxo の Britton-Robinson 緩衝液(pH 2～12)溶液の安定性を検討し、分解速度定数を求めた結果、pH5 で最も安定であった。



オテラシルカリウムの分解 pH プロファイル

3. 有効成分の確認試験法

・ テガフール

日本薬局方「テガフール」による。

・ ギメラシル

① 紫外可視吸光度測定法

② 赤外吸収スペクトル測定法

3．有効成分の確認試験法（つづき）

・ オテラシルカリウム

① 紫外可視吸光度測定法

② 赤外吸収スペクトル測定法

③ カリウム塩の定性反応

4．有効成分の定量法

・ テガフール

日本薬局方「テガフール」による。

・ ギメラシル

次の条件で日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフィーにより測定する。

試験条件

検　出　器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

カ　ラ　ム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35℃付近の一定温度

・ オテラシルカリウム

次の条件で日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフィーにより測定する。

試験条件

検　出　器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カ　ラ　ム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

・ティーエスワン配合カプセル T20、ティーエスワン配合カプセル T25

販　売　名	ティーエスワン配合カプセル T20				ティーエスワン配合カプセル T25			
剤形の区別	硬カプセル				硬カプセル			
性　　状	白色の粉末及び粒を含む白色の不透明硬カプセル剤である。				白色の粉末及び粒を含むキャップがだいだい色、ボディが白色の不透明硬カプセル剤である。			
外　　形	4 号カプセル TC442 TC442				4 号カプセル TC443 TC443			
サ　イ　ズ	全長	長径	短径	重量	全長	長径	短径	重量
	14.5mm	5.2mm	5.0mm	約 179mg	14.5mm	5.2mm	5.0mm	約 214mg

・ティーエスワン配合顆粒 T20、ティーエスワン配合顆粒 T25

区分：顆粒剤

性状：白色の顆粒剤の分包品である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ティーエスワン配合カプセル T20：TC442

ティーエスワン配合カプセル T25：TC443

ティーエスワン配合顆粒 T20　　：TC451

ティーエスワン配合顆粒 T25　　：TC452

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

	ティーエスワン配合カプセル T20	ティーエスワン配合カプセル T25
有効成分の含量	1 カプセル中 テガフール　20mg ギメラシル　5.8mg オテラシルカリウム　19.6mg	1 カプセル中 テガフール　25mg ギメラシル　7.25mg オテラシルカリウム　24.5mg

	ティーエスワン配合顆粒 T20	ティーエスワン配合顆粒 T25
有効成分の含量	1 包(0.2g)中 テガフール　20mg ギメラシル　5.8mg オテラシルカリウム　19.6mg	1 包(0.25g)中 テガフール　25mg ギメラシル　7.25mg オテラシルカリウム　24.5mg

（2）添加物

・ ティーエスワン配合カプセル T20
乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、
ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン
・ ティーエスワン配合カプセル T25
乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、
ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色 5 号
・ ティーエスワン配合顆粒 T20
乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、
ステアリン酸マグネシウム
・ ティーエスワン配合顆粒 T25
乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、
ステアリン酸マグネシウム

（3）その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

4. 製剤の各種条件下における安定性

ティーエスワン配合カプセル T20 及び T25 の安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結　　果*1)
長期		25℃、60%RH	36 ヵ月	PTP＋アルミ袋＋紙箱	変化なし（規格の範囲内）
		25℃、60%RH	36 ヵ月	ポリエチレン袋＋プラスチック容器	変化なし（規格の範囲内）
加速		30℃、60%RH	12 ヵ月	ポリエチレン袋＋プラスチック容器	変化なし（規格の範囲内）
		40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP＋アルミ袋＋紙箱	変化なし（規格の範囲内）
		40℃、75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン袋＋プラスチック容器	変化なし（規格の範囲内）
苛酷	熱	50℃	6 ヵ月	ガラスシャーレ	類縁物質のわずかな増加。他は変化なし。
	熱	60℃	3 ヵ月	ガラスシャーレ	類縁物質のわずかな増加。他は変化なし。
	湿度	40℃、75%RH	6 ヵ月	ガラスシャーレ	類縁物質のわずかな増加。他は変化なし。
	光	25℃、D_{65} ランプ	約 33 日*2)	ガラスシャーレ	変化なし。
	対照	25℃、D_{65} ランプ	約 33 日*2)	ガラスシャーレ（遮光）	変化なし。

＊1）測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、溶出性、含量
＊2）1500lx D_{65} ランプで 120 万 lx･hrs 照射。

Ⅳ. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性(つづき)

ティーエスワン配合顆粒 T20 及び T25 の安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結　果*1)
長期		25℃、60%RH	36 ヵ月	ポリセロ分包＋乾燥剤 2g＋アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
加速		40℃、75%RH	6 ヵ月	ポリセロ分包＋乾燥剤 2g＋アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
苛酷	熱	60℃	3 ヵ月	ガラスシャーレ(開放)	類縁物質のわずかな増加。他は変化なし。
	湿度	40℃、75%RH	6 ヵ月	ガラスシャーレ(開放)	類縁物質のわずかな増加。他は変化なし。
	光	25℃、D_{65} ランプ	約 55 日*2)	ガラスシャーレ(開放)	変化なし。
	対照	25℃、D_{65} ランプ	約 55 日*2)	ガラスシャーレ(遮光)	変化なし。

＊1) 測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、溶出性、粒度、含量
＊2) 1000lx、D_{65} ランプで 120 万 lx・hrs 照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

・ティーエスワン配合カプセル T20 及び T25
[試験方法]
日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。
　条件：回転数　　50rpm
　　試験液　　水 900mL
[結果]
いずれのカプセルにおいても 15 分で 85%以上の速やかな溶出を示す。

・ティーエスワン配合顆粒 T20 及び T25
[試験方法]
日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。
　条件：回転数　　50rpm
　　試験液　　水 900mL
[結果]
いずれの顆粒においても 15 分で 85%以上の速やかな溶出を示す。

8. 生物学的試験法

該当しない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

次の条件で日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフィーにより測定し、Rf 値の比較により確認する。
　展開溶媒：アセトニトリル/0.2mol/L 炭酸アンモニウム溶液/アンモニア水(28)混液
　薄 層 板：薄層クロマトグラフィー用セルロース

10．製剤中の有効成分の定量法

次の条件で日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフィーにより測定する。

試験条件

検　出　器：紫外吸光光度計(測定波長：235nm)

カ　ラ　ム：内径 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

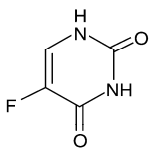
カラム温度：35℃付近の一定温度

11．力価

本剤は力価表示に該当しない。

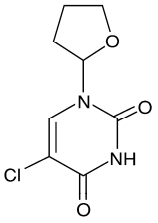
12．混入する可能性のある夾雑物

FT由来の類縁物質



5-FU

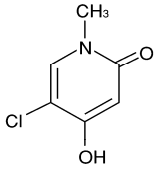
（分解生成物と不純物）



Cl-FT

（不純物）

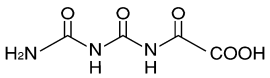
CDHP由来の類縁物質



N-Me-CDHP

（不純物）

Oxo由来の類縁物質



CCB

（分解生成物と不純物）

製剤の分解生成物

「Ⅳ-4．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

13．治療上注意が必要な容器に関する情報

該当なし

14．その他

該当なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合
   術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 非小細胞肺癌の場合
   非小細胞肺癌における本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。
3. 手術不能又は再発乳癌の場合
   (1)術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
   (2)本剤の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及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
   (3)初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

〈理由〉

1. 1.及び 3. (1) 術後補助化学療法(手術不能又は再発乳癌では術前補助化学療法も含む)としての結果が得られていない、あるいは臨床試験を実施していないため。
   胃癌術後補助化学療法に関しては、「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績、(6)治療的使用」の項を参照。
2. 非小細胞肺癌において本剤が単剤で使用される可能性のある高齢者、PS 不良症例での有効性及び安全性の確認が十分でない。
3. (2) 臨床試験の結果から進行乳癌に対する本剤の使用は、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とされたため。
   (3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については検討しておらず、その有効性及び安全性は確立していないため。

2．用法及び用量

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

体　表　面　積	初回基準量(テガフール相当量)
1.25 m^2 未満	40mg/回
1.25 m^2 以上～ 1.5 m^2 未満	50mg/回
1.5 m^2 以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を 40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は 40mg/回とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 通常、患者の状態に合せ増減する場合、次の用量を参考とする。

減　　量	初回基準量	増　　量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、**増量する場合は 1 クール毎**とし、一段階の増量にとどめること。

2. 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも 7 日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない(使用経験はない)。
3. 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために**各クール開始前及び投与期間中は 2 週間に 1 回以上、臨床検査(血液検査、肝・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。異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。**特に 1 クール目及び増量時には頻回に**臨床検査を実施すること(「臨床成績」の項参照)。
4. 基礎的検討(ラット)において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので**食後投与**とすること。
5. 非小細胞肺癌においては、後期臨床第Ⅱ相試験(本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60mg/m^2 を第 8 日目に投与)で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。
6. 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

2．用法及び用量（つづき）

〈理由〉

1. 投与量範囲は体表面積より設定した初回基準量 40～60mg/回×2 回/日を原則とし、最大投与量 75mg/回×2 回/日及び最低投与量 40mg/回×2 回/日である。40mg/回×2 回/日以下では有効性が確認されていない。用量の増減は一段階ずつ行う。
2. 治療上やむを得ず休薬期間の短縮を必要とする場合は、安全性に問題がないことを十分に確認する。少なくとも 7 日間は休薬する。なお、転移性乳癌患者を対象としたタキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する後期臨床第Ⅱ相 B 試験では休薬期間を短縮した経験がないため、休薬期間の短縮（14 日未満）を行った場合の安全性は確立していない。
3. 重篤な骨髄抑制、肝障害は投与早期に発現しており、副作用の早期発見及び重篤化の防止には各クール開始前及び投与期間中は 2 週間に 1 回以上の臨床検査を行う。特に 1 クール目及び増量時には頻回に行うことが必要である。
4. ラットでのオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティは非絶食時投与 3%、絶食時 25%である[56]。
5. 非小細胞肺癌における本剤と併用されるシスプラチンの推奨用量等に関する臨床試験の結果が得られていない。
6. 非小細胞肺癌及び膵癌等では胸部又は腹部放射線療法と併用される可能性が高いが、これに関する有効性及び安全性のデータがない。

3．臨床成績

（1）臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

（2）臨床効果[1～18]

1）各癌腫別、部位別、背景因子別臨床効果（腫瘍縮小効果）

① 単独投与時

ティーエスワン（TS-1、テガフール（FT）量として 80～150mg 相当量/日）、1 日 2 回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌で 46.5%（60/129 例）、結腸・直腸癌で 32.6%（42/129 例）、頭頸部癌で 34.1%（29/85 例）、非小細胞肺癌（未治療例）で 18.2%（18/99 例）、手術不能又は再発乳癌で 21.8%（12/55 例）、膵癌で 32.2%（19/59 例）、胆道癌（乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例）で 30.5%（18/59 例）であった。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例 16 例（化学療法は 9 例、その他は手術あるいは放射線治療）では奏効例は認められなかった。

② 併用投与時

非小細胞肺癌（未治療例）に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン（CDDP）60mg/m^2 を第 8 日目に投与）における臨床成績を集計した結果、奏効率は 47.3%（26/55 例）であった。

(2) 臨床効果 [1〜18)]

(つづき)

癌腫別抗腫瘍効果

癌腫	臨床試験		適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率[*1)]
胃　癌	前期第Ⅱ相		28	0	15	−	4	6	3	53.6%
	後期第Ⅱ相 T グループ		51	1	24	−	11	13	2	49.0%
	後期第Ⅱ相 K グループ		50	0	20	−	16	13	1	40.0%
	胃癌の合計		129	1	59	−	31	32	6	46.5%
結腸・直腸癌	前期第Ⅱ相		30	0	5	3	10	7	5	16.7%[注 1)]
	後期第Ⅱ相 A 試験		61	0	22	3	24	8	4	36.1%
	後期第Ⅱ相 B 試験		38	0	15	5	14	4	0	39.5%
	結腸・直腸癌の合計		129	0	42	11	48	19	9	32.6%
頭　頸部　癌	前期第Ⅱ相		26	1	11	0	10	2	2	46.2%
	後期第Ⅱ相		59	4	13	2	21	15	4	28.8%[注 2)]
	頭頸部癌の合計		85	5	24	2	31	17	6	34.1%
非小細胞肺癌(未治療例)	単剤投与	前期第Ⅱ相	40	0	5	0	19	13	3	12.5%[注 3)]
		後期第Ⅱ相	59	0	13	1	22	18	5	22.0%
		非小細胞肺癌の合計	99	0	18	1	41	31	8	18.2%
	併用投与	後期第Ⅱ相 (CDDP 併用)	55[*2)]	1	25	4	19	6	0	47.3%
手術不能又は再発乳癌	後期第Ⅱ相 B 試験[*3)]		55[*2)]	0	12	−	22[*4)]	20	1	21.8%
膵　癌	前期第Ⅱ相		19	0	4	2	8	5	0	21.1%
	後期第Ⅱ相		40[*2)]	0	15	2	9	13	1	37.5%
	膵癌の合計		59	0	19	4	17	18	1	32.2%
胆道癌	前期第Ⅱ相		19	0	4	1	8	5	1	21.1%
	後期第Ⅱ相		40[*2)]	0	14	5	12	7	2	35.0%
	胆道癌の合計		59	0	18	6	20	12	3	30.5%

＊1) 奏効率(%)＝{(CR＋PR)/適格例数又は FAS}×100
＊2) FAS：full analysis set
＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、RECIST 基準で判定
＊4) SD
注 1： 前期臨床第Ⅱ相試験は探索的に既治療例も含めて実施したが、適格例 30 例のうち初回化学療法例に対する奏効率は 25.0%(4/16)であった。
注 2： 肺転移例が前期第Ⅱ相試験 4 例に比べて後期第Ⅱ相試験 22 例と多く含まれている。
注 3： 前期臨床第Ⅱ相試験における体表面積あたりの初回投与量別奏効率は
<66.7mg/m²/day：4.8%(1/21)、66.7〜80.0mg/m²/day：23.1%(3/13)、
>80.0mg/m²/day：16.7%(1/6)であった。
なお、既治療例 16 例(化学療法は 9 例、その他は手術あるいは放射線治療)では奏効例は認められなかった。
ＮＥ：評価不能
－：該当しない

(2) 臨床効果[1~18)]

(つづき)

部位別の抗腫瘍効果

癌腫	部位		適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率[*1)]
胃癌	原発巣	a 病変	22	0	8	0	8	5	1	36.4%
		b 病変	46	1	16	2	18	9	0	37.0%
		c 病変	24	0	5	2	13	1	3	20.8%
		原発巣(計)	92	1	29	4	39	15	4	32.6%
	転移巣	肺	9	0	2	0	3	4	0	22.2%
		肝	57	1	19	3	13	19	2	35.1%
		腹部リンパ節	59	0	29	6	15	5	4	49.2%
		頸部リンパ節	19	3	10	1	2	2	1	68.4%
結腸・直腸癌	原発巣	結　腸	15	0	5	2	6	1	1	33.3%
		直　腸	8	0	3	0	4	0	1	37.5%
		原発巣(計)	23	0	8	2	10	1	2	34.8%
	転移巣	肺	54	1	15	8	25	4	1	29.6%
		肝	82	2	21	7	34	11	7	28.0%
		腹部リンパ節	20	0	5	2	5	3	5	25.0%
頭頸部癌	原発巣	口　腔	12	1	6	1	3	0	1	58.3%
		上咽頭	5	1	1	0	3	0	0	40.0%
		中咽頭	8	2	2	0	2	1	1	50.0%
		下咽頭	3	0	1	0	2	0	0	33.3%
		喉　頭	7	1	3	0	3	0	0	57.1%
		鼻・副鼻腔	13	2	4	0	2	3	2	46.2%
		唾液腺	3	0	1	0	2	0	0	33.3%
		聴　器	1	0	0	0	1	0	0	0%
		原発巣(計)	52	7	18	1	18	4	4	48.1%
	転移巣	肺	26	0	1	1	15	8	1	3.8%
		肝	2	0	1	0	0	1	0	50.0%
		皮　膚	1	0	1	0	0	0	0	100.0%
		頸部リンパ節	29	1	7	5	11	2	3	27.6%
		縦隔リンパ節	3	0	0	0	0	3	0	0%
		骨	3	0	0	0	2	1	0	0%
		耳下腺リンパ節	1	0	0	0	0	0	1	0%
		顔面頸部	1	0	0	0	0	1	0	0%
非小細胞肺癌[*2)]	原発巣		54	0	11	3	29	6	5	20.4%
	転移巣	リンパ節	31	0	4	3	16	5	3	12.9%
		肝	2	1	0	1	0	0	0	50.0%
		肺	12	0	0	2	5	3	2	0%
		脳	6	0	0	0	1	4	1	0%
		副　腎	1	0	0	0	0	1	0	0%
		胸膜播種	1	0	0	0	1	0	0	0%
手術又は再発不能乳癌	原発乳房及び対側乳房		5	1	0	－	3	1	0	20.0%
	転移巣	皮膚及び皮下リンパ節[*3)]	12	0	4	－	5	3	0	33.3%
			26	1	10	－	14	1	0	42.3%
		肺	7	0	1	－	5	0	1	14.3%
		肝	26	0	4	－	16	5	1	15.4%
		脳	1	0	0	－	1	0	0	0%
膵癌	原発巣[*4)]		25	0	1	2	12	8	2	4.0%
	転移巣	肝	51	1	16	3	15	13	3	33.3%
		腹部リンパ節	11	0	2	2	4	2	1	18.2%
		肺	7	0	1	0	5	0	1	14.3%
		腹　膜	2	0	0	0	2	0	0	0%
		腰　椎	1	0	0	0	0	1	0	0%
		腹　水	1	0	0	0	0	1[*5)]	0	0%
		腹　壁	1	0	0	0	1	0	0	0%
		胸　壁	1	0	0	0	1	0	0	0%
		頸部リンパ節	1	0	1	0	0	0	0	100.0%
		左鎖骨上窩リンパ節	1	0	0	0	1	0	0	0%
		局所再発	1	0	1	0	0	0	0	100.0%

＊1) 奏効率(%)＝｛(CR＋PR)/適格例数｝×100
＊2) 後期臨床第Ⅱ相試験のみ
＊3) 局所領域及び遠隔
＊4) 膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。
＊5) 無効例
a 病変：測定可能胃病変、b 病変：測定困難であるが、評価可能である胃病変、
c 病変：びまん浸潤性胃病変
(胃癌、結腸・直腸癌の転移巣は主なものを抜粋)
－：該当しない

(2) 臨床効果[1~18)]

(つづき)

部位別の抗腫瘍効果(つづき)

癌腫	部位		適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率[*1)]
胆道癌	原発巣	胆　嚢	27	1	5	1	15	3	2	22.2%
		乳頭部	2	0	1	1	0	0	0	50.0%
		原発巣(計)	29	1	6	2	15	3	2	24.1%
	転移巣	肝	40	2	10	4	13	9	2	30.0%
		腹部リンパ節	33	0	8	3	15	3	4	24.2%
		頸部リンパ節	2	0	1	0	1	0	0	50.0%
		腹　膜	6	0	1	2	1	1	1	16.7%
		肺	5	0	1	0	4	0	0	20.0%
		脊　椎	1	0	0	0	0	1	0	0%
		左卵巣	1	0	0	0	0	0	1	0%
		皮下(腹壁)	1	0	0	0	0	1	0	0%
		腹　水	1	0	0	0	0	3[*5)]	3	0%

＊1) 奏効率(%)＝｛(CR＋PR)/適格例数｝×100
＊5) 無効例
－：該当しない

背景因子別の抗腫瘍効果

				CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率
胃癌	組織型	乳頭腺癌		0	4	－	3	4	0	11	36.4%
		管状腺癌		0	23	－	12	14	2	51	45.1%
		低分化腺癌		0	26	－	12	11	3	52	50.0%
		印環細胞癌		1	5	－	4	2	1	13	46.2%
		粘液癌		0	1	－	0	1	0	2	50.0%
	前治療	手術	なし	1	29	－	20	24	2	76	39.5%
			あり	0	30	－	11	8	4	53	56.6%
		化学療法	なし	1	56	－	30	31	6	124	46.0%
			あり	0	3	－	1	1	0	5	60.0%
		補助化学療法	なし	1	50	－	30	31	5	117	43.6%
			あり	0	9	－	1	1	1	12	75.0%
結腸・直腸癌	臨床診断名		結腸癌	0	27	6	30	12	4	79	34.2%
			直腸癌	0	15	5	18	7	5	50	30.0%
	化学療法(前治療)		なし	0	41	9	45	14	6	115	35.7%
			あり	0	1	2	3	5	3	14	7.1%
	補助化学療法(前治療)		なし	0	34	9	43	15	6	107	31.8%
			あり	0	8	2	5	4	3	22	36.4%
頭頸部癌	臨床診断名	口腔癌		0	8	0	4	4	1	17	47.1%
		上咽頭癌		0	3	0	4	0	0	7	42.9%
		中咽頭癌		2	4	1	5	1	1	14	42.9%
		下咽頭癌		0	1	1	4	3	1	10	10.0%
		喉頭癌		1	3	0	5	6	0	15	26.7%
		鼻・副鼻腔癌		2	4	0	2	3	3	14	42.9%
		唾液腺癌		0	1	0	4	0	0	5	20.0%
		気管癌		0	0	0	1	0	0	1	0%
		聴器癌		0	0	0	2	0	0	2	0%
	組織型	扁平上皮癌		5	20	2	22	16	6	71	35.2%
		腺様嚢胞癌		0	1	0	6	1	0	8	12.5%
		腺　癌		0	1	0	1	0	0	2	50.0%
		未分化癌		0	1	0	1	0	0	2	50.0%
		粘表皮癌		0	1	0	1	0	0	2	50.0%
	前治療	前治療なし		0	8	0	5	3	0	16	50.0%
		手術のみ		0	0	0	2	0	0	2	0%
		手術＋放射線		1	0	0	1	1	0	3	33.3%
		手術＋化学療法		0	1	0	4	1	0	6	16.7%
		手術＋放射線＋化学療法		2	7	0	12	12	1	34	26.5%
		放射線のみ		0	2	0	2	0	1	5	40.0%
		放射線＋化学療法		2	6	2	5	0	3	18	44.4%
		化学療法のみ		0	0	0	0	0	1	1	0%
	前化療	前化学療法なし		1	10	0	10	4	1	26	42.3%
		白金製剤＋FU 系		2	7	2	16	5	4	36	25.0%
		白金製剤		1	4	0	3	5	0	13	38.5%
		FU 系		1	1	0	2	3	0	7	28.6%
		その他		0	2	0	0	0	1	3	66.7%

－：該当しない

(2) 臨床効果[1～18)]

(つづき)

背景因子別の抗腫瘍効果(つづき)

				CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率
非小細胞肺癌	臨床診断名	非小細胞肺癌		0	18	1	41	31	8	99	18.2%
	臨床病期	ⅢB		0	6	0	17	11	0	34	17.6%
		Ⅳ		0	12	1	24	20	8	65	18.5%
	組織型	腺癌		0	13	1	28	18	4	64	20.3%
		腺扁平上皮癌		0	0	0	1	0	0	1	0.0%
		扁平上皮癌		0	3	0	10	13	4	30	10.0%
		大細胞癌		0	2	0	2	0	0	4	50.0%
手術不能又は再発乳癌[*1)]	組織型	乳頭腺管癌		0	4	—	6[*2)]	1	1	12	33.3%
		充実腺管癌		0	2	—	6[*2)]	11	0	19	10.5%
		浸潤性乳管癌		0	1	—	0[*2)]	1	0	2	50.0%
		硬　癌		0	3	—	8[*2)]	5	0	16	18.8%
		その他		0	2	—	2[*2)]	2	0	6	33.3%
	前治療	手　術	なし	0	2	—	3[*2)]	2	0	7	28.6%
			あり	0	10	—	19[*2)]	18	1	48	20.8%
		放射線	なし	0	9	—	16[*2)]	15	1	41	22.0%
			あり	0	3	—	6[*2)]	5	0	14	21.4%
		化学療法	なし	0	0	—	1[*2)]	1	0	2[*3)]	0.0%
			あり	0	12	—	21[*2)]	19	1	53	22.6%
		補助化学療法	なし	0	9	—	11[*2)]	5	0	25	36.0%
			あり	0	3	—	11[*2)]	15	1	30	10.0%
膵癌	組織型	腺癌(不明)		0	3	2	5	4	0	14	21.4%
		管状腺癌		0	1	0	0	1	0	2	50.0%
		管状腺癌(高・中分化型)		0	0	0	1	0	0	1	0.0%
		管状腺癌(高分化型)		0	2	0	2	1	0	5	40.0%
		管状腺癌(中分化型)		0	7	1	4	4	1	17	41.2%
		管状腺癌(低分化型)		0	1	1	1	4	0	7	14.3%
		管状腺癌(中・低分化型)		0	0	0	0	2	0	2	0.0%
		乳頭腺癌・管状腺癌		0	0	0	2	0	0	2	0.0%
		退形成性膵管癌		0	0	0	0	1	0	1	0.0%
		不　明		0	5	0	2	1	0	8	62.5%
	前治療	手　術	なし	0	15	4	16	17	1	53	28.3%
			あり	0	4	0	1	1	0	6	66.7%
		放射線	なし	0	18	4	17	18	1	58	31.0%
			あり	0	1	0	0	0	0	1	100.0%
		化学療法	なし	0	19	4	17	18	1	59	32.2%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—
		補助化学療法	なし	0	19	4	17	18	1	59	32.2%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—
胆道癌	組織型	乳頭腺癌		0	2	2	0	0	0	4	50.0%
		管状腺癌(高分化型)		0	2	1	2	1	0	6	33.3%
		管状腺癌(中分化型)		0	6	2	5	4	1	18	33.3%
		管状腺癌(中・低分化型)		0	0	0	2	0	0	2	0.0%
		管状腺癌(低分化型)		0	2	0	4	2	0	8	25.0%
		管状腺癌(不明)		0	1	0	1	0	0	2	50.0%
		腺　癌		0	2	1	5	3	1	12	16.7%
		腺癌(高・中分化型)		0	1	0	0	0	0	1	100.0%
		腺癌(中分化型)		0	0	0	1	0	0	1	0.0%
		腺癌(低分化型)		0	1	0	0	2	0	3	33.3%
		腺扁平上皮癌		0	1	0	0	0	0	1	100.0%
		不　明		0	0	0	0	0	1	1	0.0%
	前治療	手　術	なし	0	7	3	13	7	3	33	21.2%
			あり	0	11	3	7	5	0	26	42.3%
		放射線	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—
		化学療法	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—
		補助化学療法	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—

＊1)RECIST 基準で判定

＊2)SD

＊3)術後補助療法としてタキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が使用された。

－：該当しない

(2) 臨床効果[1~18)]
(つづき)

2) 効果発現時期

効果発現時期を検討した結果、奏効例のうち全ての癌腫において2クール以内ではじめて80%以上の縮小が認められた。

効果発現時期

	50%以上の縮小に到達したと認めたクール	1クール	2クール	3クール	4クール
胃癌	症例数	36	20	3	1
	累積頻度(%)	60.0% (36/60)	93.3% (56/60)	98.3% (59/60)	100.0% (60/60)
結腸・直腸癌	症例数	23	14	5	
	累積頻度(%)	54.8% (23/42)	88.1% (37/42)	100.0% (42/42)	
頭頸部癌	症例数	22	4	3	
	累積頻度(%)	75.9% (22/29)	89.7% (26/29)	100.0% (29/29)	
非小細胞肺癌	症例数	22	20	2	
	累積頻度(%)	50.0% (22/44)	95.5% (42/44)	100.0% (44/44)	
手術不能又は再発乳癌	症例数*	5	5	2	
	累積頻度(%)*	41.7% (5/12)	83.3% (10/12)	100.0% (12/12)	
膵癌	症例数	11	5	2	1
	累積頻度(%)	57.9% (11/19)	84.2% (16/19)	94.7% (18/19)	100.0% (19/19)
胆道癌	症例数	14	3	1	
	累積頻度(%)	77.8% (14/18)	94.4% (17/18)	100.0% (18/18)	

＊ RECIST基準に従い、30%以上の腫瘍縮小とした。

(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験[19)]

＜臨床第Ⅰ相試験＞

1) 単回投与試験[19)]

TS-1をFT量として25mg/bodyより200mg/bodyまで投与した。ヘモグロビン減少2例、食欲不振2例、下痢1例、血圧低下2例が認められたが、重篤なものはなく、最大許容量を決定するには至らなかった。

副作用発現状況(臨床第Ⅰ相、単回投与)

投与量(mg)	25	50	100	150	200
評価例数	2	4	4	4	3
副作用発現例数	0	0	2	1	2

グレード	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
ヘモグロビン減少			1		1
食欲不振					1 1
下痢					1
血圧低下			1	1	

2) 28日間連日投与試験(1日1回投与法及び1日2回投与法)[19)]

1日1回投与法では初回投与量25mg/bodyより増量し検討を行った結果、最大許容量は150mg/body/day以上200mg/body/day未満であると推定された。1日2回投与法では初回投与量50mg/body×2/dayより増量し検討を行った結果、最大許容量は75mg/body×2/day以上100mg/body×2/day未満であると推定された。

用量制限因子は1日1回投与及び1日2回投与ともに白血球減少を主とする骨髄抑制であった。発現した骨髄抑制等の副作用の多くは投与中止とともに軽快し約2週間以内に回復した。骨髄抑制の他に投与中止の要因となった副作用は発疹、嘔吐であった。その他の主な副作用は食欲不振、全身倦怠感、下痢、口内炎であった。下痢、口内炎は高用量(200mg/body/day)投与での発現例を除くといずれも軽度(グレード1)であり、投与継続可能であった。

副作用発現状況（臨床第Ⅰ相、28 日間連日投与）

	1日1回連日投与					1日2回連日投与		
投与量(mg)	25	50	100	150	200	50×2	75×2	100×2
評価例数	2	3	6	9	1	3	6	2
副作用発現例数	1	2	6	8	1	3	6	2

	グレード	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
臨床検査値	白血球減少					1				1	3				2	1					1					1			1		
	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少									2	2			2	1	1			1			1	1	1					
	血小板減少									1									1										
	好中球減少														1														
	好酸球増多													1															
	総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇																		2										
	ALT(GPT)上昇																	1											
	Al-P 上昇																		1										
	LDH 上昇													1					1	1						1	1		
	総蛋白低下																		1										
	アルブミン低下																			1									
	A/G 比上昇																		1	1									
	尿蛋白陽性	1												1															
	尿糖陽性														1				1										
臨床症状	食欲不振						1			1	3			1	2	1				1						1	1		
	悪心・嘔吐					1				2				1	2											1		2	
	口内炎																				1					2		1	
	口角炎																	1											
	下　痢					1				1				1				1			1								
	胸やけ																	1											
	心窩部痛									1																			
	発　疹									1				2														2	
	色素沈着							1										1				1							
	脱　毛									1																			
	全身倦怠感									1	3				1	1					1					1		1	
	ふらつき																				1								
	血圧低下									1																			
	心電図異常																		1										
	発作性頻拍症																	1											
	発　熱																			1								1	

副作用用語は J-ART（医薬品副作用用語集, 1996 年版）により分類した。

連日投与評価可能症例の 32 例のうち、副作用による投与中止例は 8 例であった。投与完遂状況を次に示した。

投与完遂状況（臨床第Ⅰ相、28 日間連日投与）

1日投与量	25mg×1	50mg×1	100mg×1	150mg×1	200mg×1	50mg×2	75mg×2	100mg×2
投与完遂率	1/1*	3/3	5/6	5/8*	0/1	3/3	4/5*	0/2

（＊：病状悪化による投与中止例を分母より除く）

本剤の治療効果の観察において、1 日 1 回投与では 50mg/body/day 以上の投与量で 19 例中 4 例に、1 日 2 回投与では 1 回 50mg/body×2/day 以上の投与量で 11 例中 6 例に腫瘍縮小効果（MR を含む）が認められた。

(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験[19]
(つづき)

3) 薬物動態[19]

単回投与において血漿中 FT、CDHP 及び Oxo 濃度は線形性を示し、活性代謝物である 5-FU も投与量の増加に伴い、AUC 及び C_{max} ともに増加した。5-FU の血漿中濃度はいずれの投与量においても、投与後 4 時間付近に最高血中濃度(150mg 投与では平均 530ng/mL)となった後、2～3 時間の半減期で消失したが、12 時間後においても高濃度(150mg 投与では平均 120ng/mL)を示した。

平均の尿中排泄率は投与量に対して、FT 4～12%、5-FU 4～20%、CDHP 38～62%、Oxo 1.3～2.8%であった。

また、本剤 150mg 1 日 1 回投与後と 75mg 1 日 2 回投与後の 5-FU の平均血漿中濃度[注1)]を用いて、シミュレーションにより求めた定常状態における 5-FU 濃度推移を検討した結果、1 日 1 回投与法では 5-FU の C_{max} が約 530ng/mL を示した後漸減し、1 日 2 回投与法では 5-FU の C_{max} が約 230ng/mL を示した後緩やかに減少した。このことから血中 5-FU の C_{max} を上昇させずに 24 時間高濃度維持させるには、1 日 2 回投与法が適していると考えられた。

更に、骨髄抑制等の副作用の回復状況と長期に反復投与を行うことを考慮し、2 週間の休薬期間を設けることとし、前期臨床第Ⅱ相試験の推奨用法・用量は 1 回 75mg/body[注2)]を 1 日 2 回 28 日間連日投与、14 日間休薬(1 クール)とした。

注1) 承認された用法・用量で行った薬物動態試験の結果は「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照
注2) 投与量は後期臨床第Ⅱ相試験では変更された。

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験[1,6,8,11,12,13)]

＜前期臨床第Ⅱ相試験＞

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、進行・再発乳癌、膵癌及び胆道癌における前期臨床第Ⅱ相試験を実施し、有効性及び安全性を検討し、後期臨床第Ⅱ相試験への移行の可否について確認した。

1) 奏効率

① 胃　癌

登録例 31 例の内、適格例における奏効率は 53.6%(15/28)で 90%信頼区間は 38.4～68.1%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

② 結腸・直腸癌

登録例 31 例の内、適格例における奏効率は 16.7%(5/30)で 90%信頼区間は 8.4～30.5%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

③ 頭頸部癌

登録例 27 例の内、適格例における奏効率は 46.2%(12/26)で 90%信頼区間は 31.2～61.8%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

（4）探索的試験：
用量反応探索試験[1,6,8,11,12,13]
（つづき）

④ 非小細胞肺癌

登録例 58 例の内、適格例（未治療例）における奏効率は 12.5%（5/40）で 90%信頼区間は 6.2～23.5%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、かつ上限が 20%を超えているため、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

⑤ 進行・再発乳癌（承認外「効能・効果」を含む）

登録例 28 例の内、適格例における奏効率は 40.7%（11/27）で 90%信頼区間は 26.7～56.4%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

⑥ 膵　癌

登録例 19 例の内、適格例における奏効率は 21.1%（4/19）で 90%信頼区間は 7.5～41.9%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

⑦ 胆道癌

登録例 19 例の内、適格例における奏効率は 21.1%（4/19）で 90%信頼区間は 7.5～41.9%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第Ⅱ相試験へ移行した。

2）部位別・背景因子別抗腫瘍効果

			CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率（%）
胃癌（適格28例）	原発巣	a 病変	0	1	0	1	0	0	2	50.0
		b 病変	0	3	1	0	2	0	6	50.0
		c 病変	0	1	1	5	1	2	10	10.0
		原発巣合計	0	5	2	6	3	2	18	27.8
	転移巣	肺	0	1	0	1	1	0	3	33.3
		肝	0	4	1	3	4	1	13	30.8
		頸部リンパ節	0	0	1	0	0	0	1	0
		腹部リンパ節	0	9	1	0	0	2	12	75.0
		その他	0	3	1	1	1	1	7	42.9
結腸・直腸癌（適格30例）	原発巣	結　腸	0	1	0	1	0	0	2	50.0
		直　腸	0	0	0	1	0	0	1	0
		原発巣合計	0	1	0	2	0	0	3	33.3
	転移巣	肺	0	1	3	5	2	0	11	9.1
		肝	0	4	1	6	4	4	19	21.1
		頸部リンパ節	0	0	0	2	1	0	3	0
		腹部リンパ節	0	0	1	0	2	2	5	0
		その他	0	0	0	3	2	1	6	0

－：該当しない

（4）探索的試験：
用量反応探索試験[1,6,8,11,12,13]
（つづき）

2）部位別・背景因子別抗腫瘍効果（つづき）

				CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率（%）
頭頸部癌（適格26例）	合　計			1	11	－	10	2	2	26	46.2
	組織型	扁平上皮癌		1	10	－	9	2	2	24	45.8
		腺様嚢胞癌		0	0	－	1	0	0	1	0
		未分化癌		0	1	－	0	0	0	1	100
	部位	原発巣		2	8	－	8	1	1	20	50.0
		転移巣		0	5	－	6	2	1	14	35.7
		頸部リンパ節		0	3	－	3	0	0	6	50.0
		耳下腺内リンパ節		0	0	－	0	0	1	1	0
		肺・縦隔		0	0	－	3	1	0	4	0
		肝		0	1	－	0	0	0	1	100
		皮　膚		0	1	－	0	0	0	1	100
		その他		0	0	－	0	1	0	1	0
非小細胞肺癌	（適　格56例）	未治療		0	5	0	19	13	3	40	12.5
		既治療		0	0	2	5	5	4	16	0
	（未治療適　格40例）	臨床病期	ⅢB	0	1	－	6	5	0	12	8.3
			Ⅳ	0	4	－	13	8	3	28	14.3
		組織型	腺　癌	0	3	－	15	7	1	26	11.5
			腺扁平上皮癌	0	0	－	1	0	0	1	0
			扁平上皮癌	0	1	－	1	6	2	10	10.0
			大細胞癌	0	1	－	2	0	0	3	33.3
[*1)]進行・再発乳癌（適格27例）	原発巣			0	2	0	0	0	0	2	100.0
	転移巣	皮　膚		4	3	2	3	0	0	12	58.3
		リンパ節		3	3	1	6	2	0	15	40.0
		骨		0	3	0	2	3	0	8	37.5
		肺		2	1	0	6	1	0	10	30.0
		胸　膜		0	1	0	2	0	0	3	33.3
		肝　臓		0	3	0	0	0	0	3	100.0
膵癌（適格19例）	原発巣[*2)]			0	1	2	12	2	1	18	5.6
	転移巣	肺		0	1	0	2	0	0	3	33.3
		胸　壁		0	0	0	1	0	0	1	0
		肝		0	3	1	6	4	1	15	20.0
		腹　膜		0	0	0	1	0	0	1	0
		腹部リンパ節		0	1	0	1	0	0	2	50.0
		局所再発		0	1	0	0	0	0	1	100.0
		左鎖骨上窩リンパ節		0	0	0	1	0	0	1	0
胆道癌（適格19例）	原発巣	胆　嚢		0	0	1	9	1	1	12	0
		乳頭部		0	1	0	0	0	0	1	100.0
		原発巣合計		0	1	1	9	1	1	13	7.7
	転移巣	肝		0	3	1	5	4	1	14	21.4
		腹部リンパ節		0	1	1	6	1	1	10	10.0
		頸部リンパ節		0	0	0	1	0	0	1	0
		腹　膜		0	0	1	0	0	0	1	0
		肺		0	0	0	3	0	0	3	0
		脊　椎		0	0	0	0	1	0	1	0
		皮下（腹壁）		0	0	0	0	1	0	1	0
		腹　水		0	0	0	0	1[*3)]	0	1	0

＊1）承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
＊2）膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。
＊3）無効例

(5) 検証的

試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌における後期臨床第Ⅱ相試験を実施し、有効性及び安全性の評価に関する再現性を確認した。

1 日投与量は 80mg/m²/day を基準投与量として、体表面積 1.25m² 未満では 80mg/day、1.25m² 以上 1.5m² 未満では 100mg/day、1.5m² 以上では 120mg/day とした。1 日 2 回に分割して食後に投与し、28 日間連日投与と 14 日間休薬をもって 1 クールとした。

1) 症例の構成

各試験毎の登録例、適格例、完全例数及び不適格・不完全理由を記した。

		登録例	適格例	完全例	不適格・不完全例(理由)
胃癌	T グループ	51	51	49	不完全例 2 例(病状悪化)
	K グループ	51	50	50	不適格例 1 例 (登録後腎癌合併が判明)
結腸・直腸癌	A 試験	63	61	有効性 57	不適格例 1 例 (登録後病態悪化で服薬不可) 完全除外例 1 例 (GCP 適合性調査不適合)
				安全性 60	不完全例 4 例 (受診拒否 1、副作用で中止 3)
	B 試験	38	38	38	なし
頭頸部癌		60	59	有効性 55	不適格例 1 例(登録後未投与) 不完全例 4 例 (副作用で中止 3、患者希望で中止 1)
				安全性 56	不適格例 1 例(登録後未投与) 不完全例 3 例 (病状悪化で総投与日数不足、患者希望で中止、病状悪化で中止)
非小細胞肺癌	単剤試験	62	59	有効性 54	不適格例 3 例 (未投与、重複癌、適格条件違反) 不完全例 5 例 (副作用で中止 4、患者希望で脱落 1)
				安全性 58	不適格例 3 例 (未投与、重複癌、適格条件違反) 不完全例 1 例(患者希望で脱落)
	併用試験[*1)]	57	56	55	不適格例 1 例(前治療違反) 適格未投与例 1 例 (入院管理都合)
手術不能又は再発乳癌[*2)]	A 試験	83	81	有効性 73	不適格例 2 例 (放射線併用、前治療違反) 不完全例 8 例 (副作用で中止 4、観測不備 3、患者希望で脱落 1)
				安全性 81	なし
	B 試験[*3)]	56	56	55	適格未投与例 1 例(患者の判断)
膵癌[*4)]		41	41	40	適格未投与例 1 例(内服困難)
胆道癌[*4)]		41	41	40	適格未投与例 1 例(γ-GTP 高)

＊1) CDDP との併用、FAS(Full Analysis Set)

＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

＊4) FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験[2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

2) 各クールの完遂率

① 胃　癌

クール	Tグループ		Kグループ		後期第Ⅱ相の合計	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1クール	51	46 (90.2%)	50	46 (92.0%)	101	92 (91.1%)
2クール	45	44 (97.8%)	41	33 (80.5%)	86	77 (89.5%)
3クール	34	26 (76.5%)	30	25 (83.3%)	64	51 (79.7%)
4クール	23	20 (87.0%)	20	19 (95.0%)	43	39 (90.7%)

② 結腸・直腸癌

クール	A　試　験		B　試　験		後期第Ⅱ相の合計	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1クール	61	46 (75.4%)	38	34 (89.5%)	99	80 (80.8%)
2クール	52	47 (90.4%)	32	27 (84.4%)	84	74 (88.1%)
3クール	42	35 (83.3%)	27	20 (74.1%)	69	55 (79.7%)
4クール	35	29 (82.9%)	19	18 (94.7%)	54	47 (87.0%)

③ 頭頸部癌

クール	投与例数	完遂例数(完遂率)
1クール	59	50(84.7%)
2クール	44	36(81.8%)
3クール	30	26(86.7%)
4クール	13	10(76.9%)

④ 非小細胞肺癌

クール	単　剤　試　験		併　用　試　験*	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1クール	59	44 (74.6%)	55	49 (89.1%)
2クール	31	26 (83.9%)	49	40 (81.6%)
3クール	16	12 (75.0%)	31	29 (93.5%)
4クール	10	10 (100.0%)	26	22 (84.6%)
5クール	−	−	14	7 (50.0%)
6クール	−	−	10	7 (70.0%)
7クール	−	−	5	0 (0%)
8クール	−	−	2	0 (0%)
9クール	−	−	2	0 (0%)
10クール	−	−	1	0 (0%)
11クール	−	−	1	0 (0%)
12クール	−	−	1	0 (0%)

＊ 併用試験はCDDPの蓄積性を考慮して5クール以降は投与しなくてもよいと規定

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

クール	A　試　験		B　試　験*	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1クール	81	59 (72.8%)	55	32 (58.2%)
2クール	68	53 (77.9%)	47	28 (59.3%)
3クール	52	43 (82.7%)	34	22 (64.7%)
4クール	39	27 (69.2%)	23	17 (73.9%)
5クール	31	24 (77.4%)	14	12 (85.7%)
6クール	23	21 (91.3%)	8	5 (62.5%)
7クール	1	0 (0%)	5	2 (40.0%)
8クール	−	−	2	1 (50.0%)

＊タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

2) 各クールの完遂率(つづき)

⑥ 膵　癌

クール	投与例数	完遂例数(完遂率)
1クール	40	29(72.5%)
2クール	28	25(89.3%)
3クール	21	18(85.7%)
4クール	17	13(76.5%)

⑦ 胆道癌

クール	投与例数	完遂例数(完遂率)
1クール	40	35(87.5%)
2クール	30	26(86.7%)
3クール	24	19(79.2%)
4クール	16	16(100%)

3) 入院・外来の状況

投与期間中の入院・外来の状況について表に示した。外来日数を全日数で割った外来率は、手術不能又は再発乳癌、結腸・直腸癌で高く、非小細胞肺癌では低かった。

		入院のみ	外来のみ	入院及び外来	外来率(全体)
胃　癌	Tグループ	13例(25.5%)	5例(9.8%)	33例(64.7%)	53.7%
	Kグループ	20例(40.0%)	2例(4.0%)	28例(56.0%)	37.8%
	合　計	33例(32.7%)	7例(6.9%)	61例(60.4%)	−
結腸・直腸癌	A試験	9例(14.8%)	21例(34.4%)	31例(50.8%)	74.5%
	B試験	4例(10.5%)	5例(13.2%)	29例(76.3%)	68.9%
	合　計	13例(13.1%)	26例(26.3%)	60例(60.6%)	−
頭頸部癌		16例(27.1%)	32例(54.2%)	11例(18.6%)	66.0%
非小細胞肺癌	単剤試験	37例(62.7%)	3例(5.1%)	19例(32.2%)	21.6%
	併用試験[*1)]	19例(34.5%)	0例(0.0%)	36例(65.5%)	29.2%
手術不能又は再発乳癌[*2)]	A試験	4例(4.9%)	71例(87.7%)	6例(7.4%)	93.0%
	B試験[*3)]	0例(0.0%)	37例(67.3%)	18例(32.7%)	93.2%
膵　癌[*4)]		9例(22.5%)	6例(15.0%)	25例(62.5%)	62.9%
胆道癌[*4)]		3例(7.5%)	4例(10.0%)	33例(82.5%)	74.3%

＊1) CDDPとの併用、FAS(Full Analysis Set)

＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

＊4) FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験[2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

4) 有効性

適格例における奏効率、95%信頼区間を表に示した。胃癌と結腸・直腸癌については2つの試験の集計結果も示した。

		適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率(%)	95%信頼区間
胃癌	Tグループ	51	1	24	−	11	13	2	49.0	35.9〜62.3
	Kグループ	50	0	20	−	16	13	1	40.0	27.6〜53.8
	合計	101	1	44	−	27	26	3	44.6	35.2〜54.3
結腸・直腸癌	A試験	61	0	22	3	24	8	4	36.1	24.2〜49.4
	B試験	38	0	15	5	14	4	0	39.5	24.0〜56.6
	合計	99	0	37	8	38	12	4	37.4	27.9〜47.7
頭頸部癌		59	4	13	2	21	15	4	28.8	17.8〜42.1
非小細胞肺癌	単剤試験	59	0	13	1	22	18	5	22.0	12.3〜34.7
	併用試験*1)	55	1	25	4	19	6	−	47.3	33.7〜61.2
手術不能又は再発乳癌*2)	A試験	81	6	28	4	23*4)	12	8	42.0	31.1〜53.5
	B試験*3)	55	0	12	−	22*5)	20	1	21.8	11.8〜35.0
膵癌*6)		40	0	15	2	9	13	1	37.5	22.7〜54.2
胆道癌*7)		40	0	14	5	12	7	2	35.0	20.6〜51.7

＊1) CDDPとの併用、FAS(Full Analysis Set)

＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)、RECIST基準で判定

＊4) L-NC(4例)を含む。

＊5) SD

＊6) FAS 40例のうち症状緩和効果評価対象例は10例で、そのうち4例が癌性疼痛「改善」とKPS「不変」を示し「有効」と判定された。

＊7) FAS(Full Analysis Set)

−：該当しない

5) 部位別奏効率

原発巣及び転移巣別の奏効率を癌腫別に示した。

① 胃　癌

		Tグループ								Kグループ							
		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣	a病変	0	3	0	2	2	1	8	37.5	0	4	0	5	3	0	12	33.3
	b病変	1	8	0	9	4	0	22	40.9	0	5	1	9	3	0	18	27.8
	c病変	0	2	0	4	0	0	6	33.3	0	2	1	4	0	1	8	25.0
原発巣合計		1	13	0	15	6	1	36	38.9	0	11	2	18	6	1	38	28.9
転移巣	肺	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	2	2	0	5	20.0
	肝	0	4	1	4	6	1	16	25.0	1	11	1	6	9	0	28	42.9
	卵巣	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	皮膚	0	0	0	1	0	1	2	0								
	頸部リンパ節	2	5	0	1	0	1	9	77.8	1	5	0	1	2	0	9	66.7
	縦隔リンパ節	0	1	0	0	0	0	1	100.0								
	腹部リンパ節	0	13	3	7	2	2	27	48.1	0	7	2	8	3	0	20	35.0
	骨	0	1	0	1	0	0	2	50.0	0	0	0	2	0	0	2	0
	ダグラス窩	0	1	0	1	0	0	2	50.0								
	副腎	1	0	0	0	0	0	1	100.0	0	3	0	0	0	0	3	100.0
	その他*	0	1	0	0	0	0	1	100.0	0	1	0	0	0	1	2	50.0

＊：左横隔膜下局所再発、食道−小腸吻合部、大腸播種性転移

(5) 検証的

試験[2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

5) 部位別奏効率(つづき)

② 結腸・直腸癌

		A試験								B試験							
		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣	結腸	0	1	1	3	1	1	7	14.3	0	3	1	2	0	0	6	50.0
	直腸	0	3	0	2	0	1	6	50.0	0	0	0	1	0	0	1	0
原発巣合計		0	4	1	5	1	2	13	30.8	0	3	1	3	0	0	7	42.9
転移巣	肺	0	11	2	13	1	1	28	39.3	1	3	3	7	1	0	15	26.7
	肝	1	10	2	17	6	3	39	28.2	1	7	4	11	1	0	24	33.3
	頸部リンパ節	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	1	3	66.7
	縦隔リンパ節									0	1	0	0	0	0	1	100.0
	腹部リンパ節	0	4	0	1	0	3	8	50.0	0	1	1	4	1	0	7	14.3
	鼠径リンパ節	1	0	0	0	0	0	1	100.0	0	1	0	0	0	0	1	100.0
	ダグラス窩	0	0	0	1	1	0	2	0								
	局所再発									0	0	0	1	0	1	2	0
	腹部腫瘤	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	2	50.0
	副腎									0	0	0	1	0	0	1	0
	骨									0	0	0	0	0	1	1	0
	卵巣									0	0	0	1	0	0	1	0

③ 頭頸部癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣	口腔	0	4	1	1	0	1	7	57.1
	上咽頭	1	0	0	2	0	0	3	33.3
	中咽頭	2	2	0	1	1	1	7	57.1
	下咽頭	0	0	0	1	0	0	1	0
	喉頭	1	1	0	1	0	0	3	66.7
	鼻・副鼻腔	1	2	0	1	2	1	7	42.9
	唾液腺	0	1	0	2	0	0	3	33.3
	聴器	0	0	0	1	0	0	1	0
原発巣合計		5	10	1	10	3	3	32	46.9
転移巣	肺	0	1	1	12	7	1	22	4.5
	肝	0	0	0	0	1	0	1	0
	頸部リンパ節	1	4	5	8	2	3	23	21.7
	縦隔リンパ節	0	0	0	0	3	0	3	0
	骨	0	0	0	2	1	0	3	0

④ 非小細胞肺癌

		単剤試験								併用試験*							
		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣		0	11	3	29	6	5	54	20.4	2	20	9	18	1	1	51	43.1
転移巣	リンパ節	0	4	3	16	5	3	31	12.9	2	10	3	12	1	0	28	42.9
	肝	1	0	1	0	0	0	2	50.0	0	1	1	3	0	0	5	20.0
	肺	0	0	2	5	3	2	12	0	0	2	0	4	1	0	7	28.6
	脳	0	0	0	1	4	1	6	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	副腎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	3	0
	胸膜播種	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	胸壁									0	0	0	1	0	0	1	0
	心嚢液									0	0	0	0	1	0	1	0

＊ CDDPとの併用、FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験[2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

5) 部位別奏効率(つづき)

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

		A 試験								B 試験[*1]							
		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発乳房及び対側乳房										1	0	−	3	1	0	5	20.0
転移巣	肺	1	8	3	8[*4]	5	3	28	32.1	0	1	−	5	0	1	7	14.3
	皮膚[*2]	7	6	1	5	2	4	25	52.0	0	4	−	5	3	0	12	33.3
	リンパ節[*3]	8	17	8	11	3	2	49	51.0	1	10	−	14	1	0	26	42.3
	肝	0	1	0	2	1	2	6	16.7	0	4	−	16	5	1	26	15.4
	骨	0	4	0	6[*4]	0	5	15	26.7			−					
	胸膜	0	1	0	1	2	1	5	20.0			−					
	脳									0	0	−	1	0	0	1	0.0

＊1) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)
＊2) B 試験は皮膚及び皮下
＊3) 局所領域及び遠隔
＊4) L-NC(2 例)を含む。
－: 該当しない

⑥ 膵 癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣[*1]		−	−	−	−	6	1	7	0
転移巣	肝	1	13	2	9	9	2	36	38.9
	腹部リンパ節	0	1	2	3	2	1	9	11.1
	肺	0	0	0	3	0	1	4	0
	腰椎	0	0	0	0	1	0	1	0
	腹水	0	0	0	0	1[*2]	0	1	0
	腹壁	0	0	0	1	0	0	1	0
	腹膜	0	0	0	1	0	0	1	0
	頸部リンパ節	0	1	0	0	0	0	1	100.0

＊1) PD のみ評価
膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。
＊2) 無効例

⑦ 胆道癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣	胆嚢	1	5	0	6	2	1	15	40.0
	乳頭部	0	0	1	0	0	0	1	0
転移巣	肝	2	7	3	8	5	1	26	34.6
	腹部リンパ節	0	7	2	9	2	3	23	30.4
	頸部リンパ節	0	1	0	0	0	0	1	100.0
	腹膜	0	1	1	1	1	1	5	20.0
	肺	0	1	0	1	0	0	2	50.0
	左卵巣	0	0	0	0	0	1	1	0
	腹水	0	0	0	0	2[*1]	3	5	0

＊1) 無効例

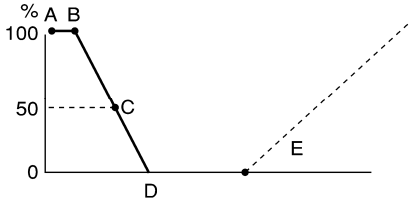
(5) 検証的
試験[2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]
＜後期臨床第Ⅱ相試験＞
(つづき)

6) 奏効期間

固形がん化学療法効果判定基準及び各癌腫別奏効例における奏効期間を次に示した。

A：治療開始年月日
B：初めて、明らかな腫瘍縮小を認めた年月日
C：50%以上の縮小に到達したと認めた年月日
D：完全消失と認めた年月日
E：一度縮小した病変について、初めて明らかな増大、または新病変の出現を認めた年月日

奏効期間：著効(CR)の期間：D-E
有効(PR)の期間：C-E
全奏効期間：A-E



(固形がん化学療法直接効果判定基準より)

			中央値	平均値	最小値	最大値
胃癌	T グループ (奏効例：25 例)	初めての縮小まで	30	30.5	14	64
		50%縮小まで	48	56.9	28	123
		奏効期間	68	110.8	29	330
		全奏効期間	158	166.7	64	372
	K グループ (奏効例：20 例)	初めての縮小まで	28	26.8	4	42
		50%縮小まで	32	37.7	15	66
		奏効期間	116	132.8	42	449
		全奏効期間	161	169.5	65	490
結腸・直腸癌	A 試験 (奏効例：22 例)	初めての縮小まで	32	32.0	12	72
		50%縮小まで	36.5	45.3	23	85
		奏効期間	130	141.9	47	358
		全奏効期間	170.5	186.1	78	389
	B 試験 (奏効例：15 例)	初めての縮小まで	35	45.9	27	126
		50%縮小まで	68	65.6	29	130
		奏効期間	153	184.9	59	612
		全奏効期間	232	249.5	96	679
頭頸部癌 (奏効例：17 例)		初めての縮小まで	28	33.9	6	130
		50%縮小まで	32	49.2	14	143
		奏効期間	102	123.4	33	470
		全奏効期間	145	171.6	69	496
非小細胞肺癌	単剤試験 (奏効例：13 例)	初めての縮小まで	25	23.5	8	37
		50%縮小まで	36	40.6	15	79
		奏効期間	103	225.1	34	757
		全奏効期間	127	264.7	57	792
	併用試験[*1)] (奏効例：26 例)	初めての縮小まで	28	27.6	22	47
		50%縮小まで	55	47.8	23	91
		奏効期間	128.5	143.1	54	439
		全奏効期間	166.5	189.9	82	466
手術不能又は再発乳癌[*2)]	A 試験 (奏効例：34 例)	初めての縮小まで	24	31.4	2	177
		50%縮小まで	50	57.8	7	177
		奏効期間	139.5	227.7	36	891
		全奏効期間	196.5	284.5	49	926
	B 試験[*3)] (奏効例：12 例)	初めての縮小まで	−	−	−	−
		30%縮小まで	77	65.5	14	121
		奏効期間	−	−	−	−
		全奏効期間	95	112.2	71	183
膵癌[*4)]	(奏効例：15 例)	初めての縮小まで	34	33.7	28	49
		50%縮小まで	35	52.7	29	133
		奏効期間	149	168.3	64	302
		全奏効期間	211	220.0	122	378
胆道癌[*4)]	(奏効例：14 例)	初めての縮小まで	30.5	32.0	24	48
		50%縮小まで	32.5	37.8	24	75
		奏効期間	137.5	162.6	71	393
		全奏効期間	182	199.4	98	428

単位：日
＊1) CDDP との併用、FAS(Full Analysis Set)
＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)、RECIST 基準で判定
＊4) FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

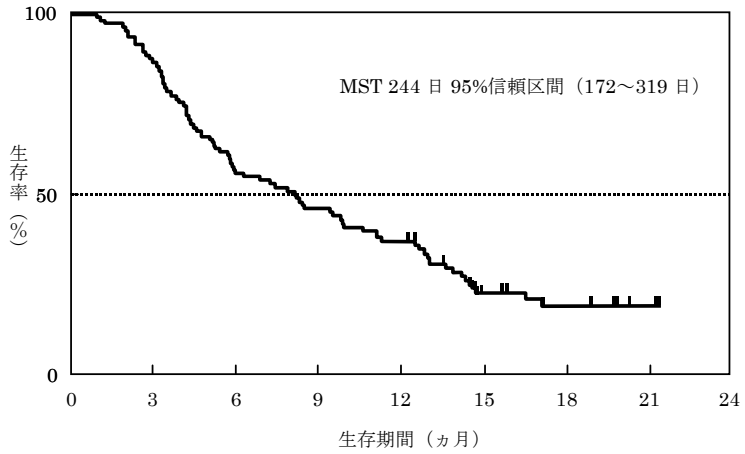
＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

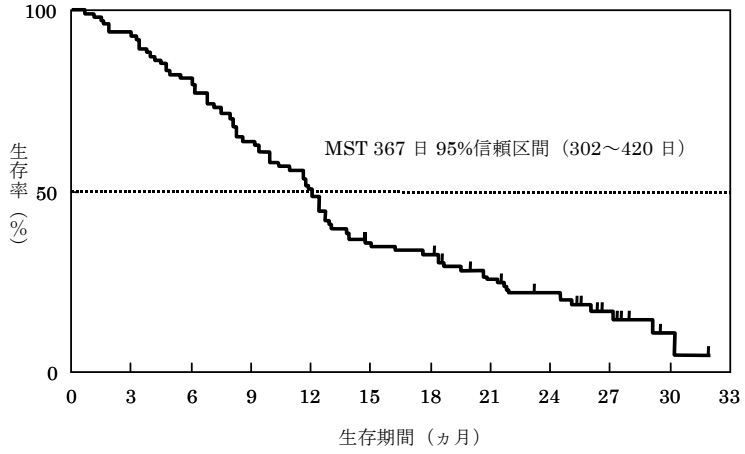
7) 生存期間

適格例における生存期間の中央値(MST)と 95%信頼区間を記載した生存曲線を下図に示した。

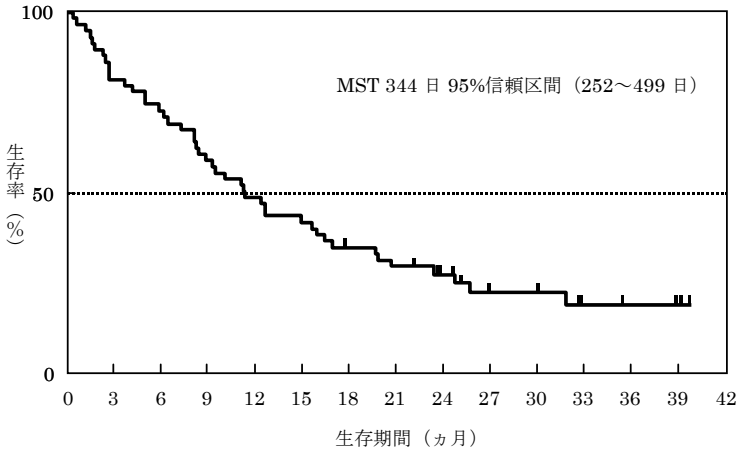
① 胃　癌



② 結腸・直腸癌



③ 頭頸部癌



(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

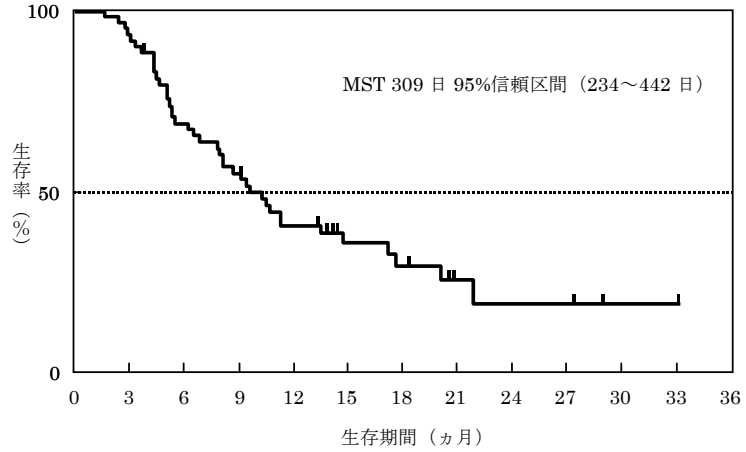
＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

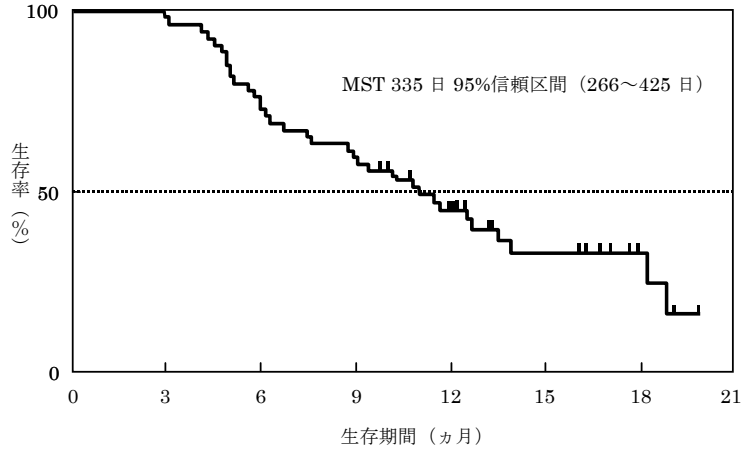
7) 生存期間(つづき)

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

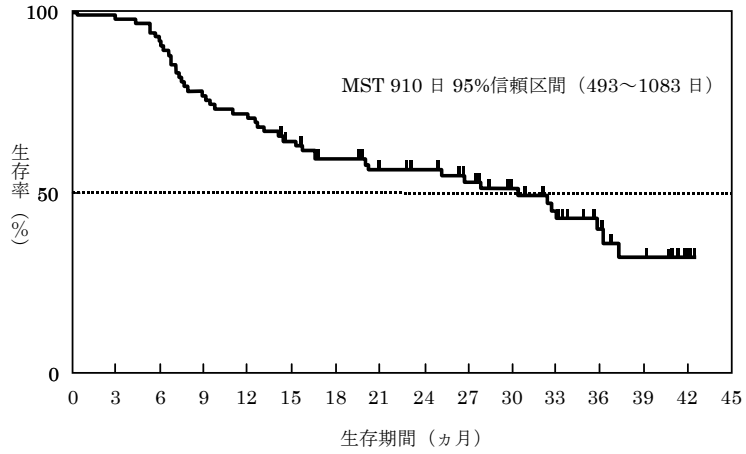


ii. 併用試験(CDDP との併用)



⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

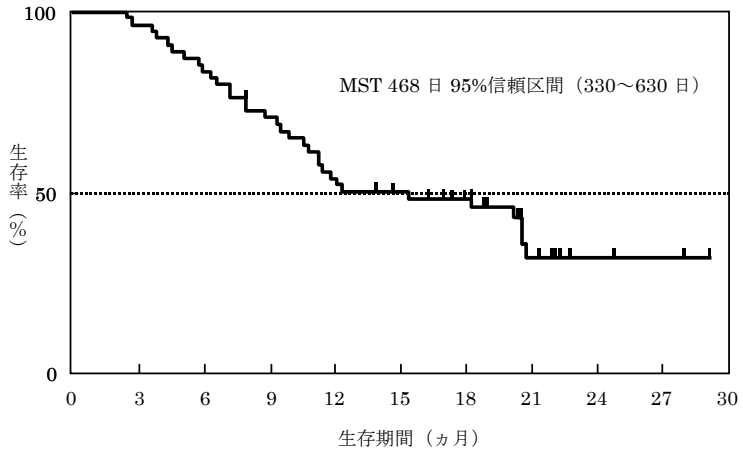
i. A 試験



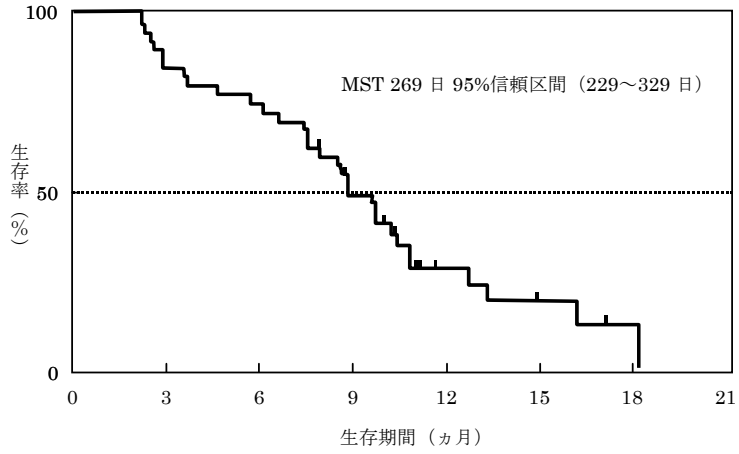
(5) 検証的
試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]
＜後期臨床第Ⅱ相試験＞
(つづき)

7) 生存期間(つづき)

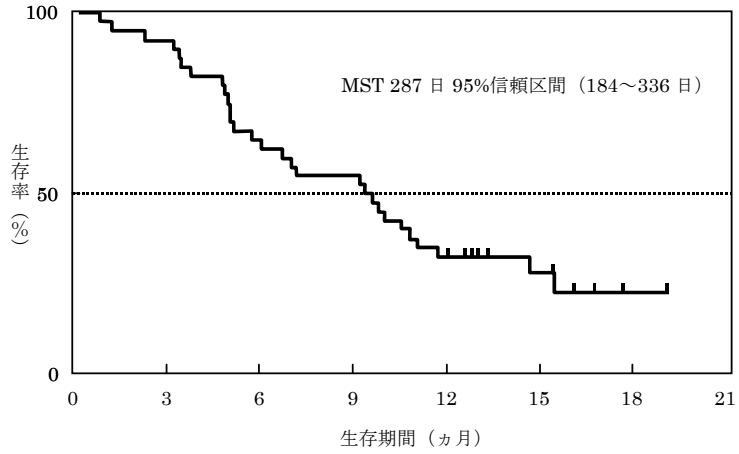
ii. B 試験(タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験)



⑥ 膵　癌



⑦ 胆道癌



(5) 検証的

試験[2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

8) 初回投与量別抗腫瘍効果

投与量と奏効率の関係を検討するため、投与開始時の体表面積あたりの1日投与量別の抗腫瘍効果を下表に示した。

		体表面積あたり1日投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
胃癌	Tグループ	＜70	0	8	−	2	5	0	15	53.3
		70≦ ＜75	1	5	−	6	3	0	15	40.0
		75≦	0	11	−	3	5	2	21	52.4
	Kグループ	＜70	0	6	−	4	7	0	17	35.3
		70≦ ＜75	0	8	−	7	4	0	19	42.1
		75≦	0	6	−	5	2	1	14	42.9
結腸・直腸癌	A試験	＜70	0	7	0	6	2	1	16	43.8
		70≦ ＜75	0	7	1	12	1	2	23	30.4
		75≦	0	8	2	6	5	1	22	36.4
	B試験	＜70	0	3	2	5	0	0	10	30.0
		70≦ ＜75	0	4	0	4	3	0	11	36.4
		75≦	0	8	3	5	1	0	17	47.1
頭頸部癌		＜70	1	5	1	9	4	1	21	28.6
		70≦ ＜75	2	4	0	6	7	1	20	30.0
		75≦	1	4	1	6	4	2	18	27.8
非小細胞肺癌	単剤試験	＜70	0	2	0	5	3	0	10	20.0
		70≦ ＜75	0	6	0	6	10	2	24	25.0
		75≦	0	5	1	11	5	3	25	20.0
	併用試験[*1)]	＜70	1	7	0	5	2	0	15	53.3
		70≦ ＜75	0	11	2	10	3	0	26	42.3
		75≦	0	7	2	4	1	0	14	50.0
手術不能又は再発乳癌[*2)]	A試験	＜70	1	14	4	8[*4)]	3	4	34	44.1
		70≦ ＜75	1	8	0	8	5	4	26	34.6
		75≦	4	6	0	7[*5)]	4	0	21	47.6
	B試験[*3)]	＜70	0	1	−	7[*6)]	6	0	14	7.1
		70≦ ＜75	0	1	−	3[*6)]	10	0	14	7.1
		75≦	0	10	−	12[*6)]	4	1	27	37.0
膵癌		＜70	0	7	0	5	5	0	17	41.2
		70≦ ＜75	0	4	1	1	4	1	11	36.4
		75≦	0	4	1	3	4	0	12	33.3
胆道癌		＜70	0	3	2	4	3	0	12	25.0
		70≦ ＜75	0	6	2	5	3	0	16	37.5
		75≦	0	5	1	3	1	2	12	41.7

＊1) CDDP との併用、FAS(Full Analysis Set)

＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)、RECIST 基準で判定

＊4) L-NC を 1 例含む　＊5) L-NC を 3 例含む

＊6) SD

−：該当しない

(5) 検証的

試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

9) 安全性(副作用最高グレードの分析)

症例毎の副作用最高グレード

		最高グレード	適格例数	%
胃癌	T グループ	副作用なし	11	21.6
		1	14	27.5
		2	16	31.4
		3	9	17.6
		4	1	2.0
	K グループ	副作用なし	14	28.0
		1	14	28.0
		2	17	34.0
		3	5	10.0
		4	0	0.0
結腸・直腸癌	A 試験	副作用なし	8	13.1
		1	9	14.8
		2	25	41.0
		3	14	23.0
		4	5	8.2
	B 試験	副作用なし	1	2.6
		1	5	13.2
		2	23	60.5
		3	9	23.7
		4	0	0.0
頭頸部癌		副作用なし	11	18.6
		1	18	30.5
		2	21	35.6
		3	8	13.6
		4	1	1.7
非小細胞肺癌	単剤試験	副作用なし	4	6.8
		1	14	23.7
		2	26	44.1
		3	14	23.7
		4	1	1.7
	併用試験[*1)]	副作用なし	0	0.0
		1	6	10.9
		2	15	27.3
		3	29	52.7
		4	5	9.1
手術不能又は再発乳癌[*2)]	A 試験	副作用なし	5	6.2
		1	24	29.6
		2	39	48.1
		3	11	13.6
		4	2	2.5
	B 試験[*3)]	副作用なし	2	3.6
		1	6	10.9
		2	31	56.4
		3	16	29.1
		4	0	0.0
膵癌		副作用なし	1	2.5
		1	4	10.0
		2	19	47.5
		3	13	32.5
		4	3	7.5
胆道癌		副作用なし	2	5.0
		1	3	7.5
		2	22	55.0
		3	11	27.5
		4	2	5.0

＊1) CDDP との併用、FAS(Full Analysis Set)

＊2) 承認外「効能・効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

＊3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード

① 胃　癌

項目毎の最高グレード		Tグループ(評価例数 51 例)							Kグループ(評価例数 50 例)						
		グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3	1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	赤血球減少	12	9			41.2	17.6		16	4	2		44.0	12.0	4.0
	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	5	8	3		31.4	21.6	5.9	7	8	2		34.0	20.0	4.0
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	13	8			41.2	15.7		18	2	2		44.0	8.0	4.0
	白血球減少	15	4	1		39.2	9.8	2.0	13	9	1		46.0	20.0	2.0
	白血球増多	1				2.0									
	好中球減少	6	9	3		35.3	23.5	5.9	9	14	1		48.0	30.0	2.0
	好中球増多								1				2.0		
	好酸球増多	1	1			3.9	2.0								
	リンパ球減少								1				2.0		
	血小板減少	3	1			7.8	2.0		2	1			6.0	2.0	
	総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇	1				2.0			4	2			12.0	4.0	
	AST(GOT)上昇		2			3.9	3.9		1				2.0		
	ALT(GPT)上昇		2			3.9	3.9		1				2.0		
	Al-P 上昇	2				3.9			1				2.0		
	LDH 上昇	1	2			5.9	3.9		2				4.0		
	総蛋白低下	1	2			5.9	3.9		1				2.0		
	ｱﾙﾌﾞﾐﾝ低下	1	2			5.9	3.9		1				2.0		
	A/G 比上昇								1				2.0		
	BUN 上昇	1				2.0									
	Na 低下	1				2.0			1				2.0		
	K 低下	1				2.0									
	Ca 低下	1				2.0									
	尿蛋白陽性				1	2.0	2.0	2.0							
	ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ陽性								1				2.0		
臨床症状	口内炎	4				7.8			6				12.0		
	舌のあれ	1				2.0									
	下　痢	5		1		11.8	2.0	2.0	2	1	1		8.0	4.0	2.0
	食欲不振	10	2			23.5	3.9		4	2			12.0	4.0	
	悪心・嘔吐	6				11.8			2				4.0		
	胃　痛									1			2.0	2.0	
	腹　痛		1			2.0	2.0								
	腹部膨満感		1			2.0	2.0								
	腹　鳴	1				2.0									
	味覚障害	2	1			5.9	2.0		2	1			6.0	2.0	
	皮膚症状	5	3			15.7	5.9		3	1			8.0	2.0	
	瘙痒感	1				2.0			1				2.0		
	色素沈着	11				21.6			9				18.0		
	手指のあれ	1				2.0									
	全身倦怠感	4	1	1		11.8	3.9	2.0	5				10.0		
	手指しびれ感		1			2.0	2.0								
	頭　痛	1				2.0			1				2.0		
	心電図異常		1			2.0	2.0		1				2.0		
	結膜炎								1				2.0		
	流　涙		1			2.0	2.0		1				2.0		
	発　熱		2			3.9	3.9		1				2.0		
	咽頭痛								1				2.0		
	痰	1				2.0									

G：グレード

副作用用語は J-ART(医薬品副作用用語集, 1996 年版)により分類した。

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

② 結腸・直腸癌

項目毎の最高グレード		A 試験(評価例数 61 例)							B 試験(評価例数 38 例)						
		グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3	1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	5	11	4		32.8	24.6	6.6	7	7	2		42.1	23.7	5.3
	赤血球減少	26	7	3		59.0	16.4	4.9	14	10			63.2	26.3	
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	22	6	3		50.8	14.8	4.9	13	7			52.6	18.4	
	白血球減少	17	10	1	2	49.2	21.3	4.9	6	8			36.8	21.1	
	好中球減少	4	11	7	1	37.7	31.1	13.1	4	8	2		36.8	26.3	5.3
	血小板減少*	6	2		5	21.3	11.5	8.2	3	1			10.5	2.6	
	リンパ球減少								2				5.3		
	好酸球増多	4	1			8.2	1.6		1				2.6		
	AST(GOT)上昇	2	2			6.6	3.3		8				21.1		
	ALT(GPT)上昇	2	2			6.6	3.3		6	2			21.1	5.3	
	Al-P 上昇								3				7.9		
	LDH 上昇	3	1			6.6	1.6		4				10.5		
	総蛋白低下	2				3.3			10				26.3		
	ｱﾙﾌﾞﾐﾝ低下	2				3.3			4				10.5		
	A/G 比低下	2				3.3									
	血清ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇	5	1			9.8	1.6			13	3		42.1	42.1	7.9
	血清ﾅﾄﾘｳﾑ低下									2			5.3	5.3	
	血清ｶﾘｳﾑ低下									1			2.6	2.6	
	血清ｸﾛｰﾙ低下								1				2.6		
	ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ陽性								1				2.6		
	ｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ低下										1		2.6	2.6	2.6
	尿糖陽性	1				1.6									
臨床症状	食欲不振	7	11	3		34.4	23.0	4.9	16	3			50.0	7.9	
	悪心・嘔吐	7	4	1		19.7	8.2	1.6	9	6			39.5	15.8	
	下　痢	2	6	1		14.8	11.5	1.6	6	7	1		36.8	21.1	2.6
	腹　痛	2				3.3				1			2.6	2.6	
	腹部膨満感								1				2.6		
	胃重感		1			1.6	1.6		1				2.6		
	胸やけ								1				2.6		
	口内炎	8	2			16.4	3.3		9	3			31.6	7.9	
	皮膚(局所)								2				5.3		
	皮膚(手足)								1				2.6		
	発　疹	2	1			4.9	1.6		8	4			31.6	10.5	
	潮　紅								1				2.6		
	落　屑		1			1.6	1.6								
	水　疱		1			1.6	1.6								
	手足症候群		1			1.6	1.6		2				5.3		
	手足のこわばり								1				2.6		
	蕁麻疹	1				1.6									
	脱　毛	1	1			3.3	1.6								
	ひび、あかぎれ								1				2.6		
	皮膚障害								1				2.6		
	色素沈着	11				18.0			13				34.2		
	爪囲炎								1				2.6		
	しびれ感	1				1.6			1				2.6		
	舌しびれ								1				2.6		
	頭　痛								1				2.6		
	めまい								2				5.3		
	全身倦怠感	9	2	1		19.7	4.9	1.6	16	2			47.4	5.3	
	発　熱		1			1.6	1.6			2			5.3	5.3	

G：グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

結腸・直腸癌(つづき)

		A 試験(評価例数 61 例)							B 試験(評価例数 38 例)						
		グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3	1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨	体重減少								2	1			7.9	2.6	
	浮　腫								1				2.6		
	鼻出血								1				2.6		
床	流　涙	1				1.6			3				7.9		
	霧　視								1				2.6		
症	味覚異常	4		1		8.2	1.6	1.6	4				10.5		
	おくび								1				2.6		
	口唇腫脹								1				2.6		
状	血行障害									1			2.6	2.6	

G：グレード

③ 頭頸部癌(評価例数 59 例)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨	赤血球減少	19	8	2		49.2	16.9	3.4
	ヘモグロビン減少	12	11	3	1	45.8	25.4	6.8
	ヘマトクリット値減少	17	8	2		45.8	16.9	3.4
	白血球減少	14	12	1		45.8	22.0	1.7
	好中球減少	6	12	3		35.6	25.4	5.1
	好酸球増多	5				8.5		
	血小板減少	3	2			8.5	3.4	
床	血清ビリルビン上昇	5				8.5		
	AST(GOT)上昇	3				5.1		
	ALT(GPT)上昇	2	1			5.1	1.7	
検	ALT(GPT)低下	1				1.7		
	Al-P 上昇		1			1.7	1.7	
	LDH 上昇	10	2			20.3	3.4	
査	総蛋白低下	9				15.3		
	アルブミン低下	4				6.8		
	A/G 比低下	1				1.7		
値	血清ナトリウム低下	2				3.4		
	血清カリウム上昇	1				1.7		
	血清カルシウム低下	2				3.4		
	蛋白尿	1				1.7		
	ウロビリノーゲン陽性		1			1.7	1.7	
臨	食欲不振	10	3	1		23.7	6.8	1.7
	悪心・嘔吐	6		1		11.9	1.7	1.7
	下　痢	6				10.2		
	口内炎	5		1		10.2	1.7	1.7
	口角炎	1				1.7		
床	腹　痛	1				1.7		
	便　秘	1				1.7		
	味覚異常	1				1.7		
症	色素沈着	6				10.2		
	発　疹	5	2			11.9	3.4	
	落　屑		1			1.7	1.7	
状	全身倦怠感	12		1		22.0	1.7	1.7
	血圧低下	1				1.7		

G：グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

(5) 検証的
試験[2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]
＜後期臨床第Ⅱ相試験＞
(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験(評価例数 59 例)

	項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少	8	10	1		32.2	18.6	1.7
	赤血球減少	31	3	1		59.3	6.8	1.7
	ヘマトクリット値減少	31	2	1		57.6	5.1	1.7
	白血球減少	12	7			32.2	11.9	
	好中球減少	11	5	3	1	33.9	15.3	6.8
	血小板減少	5	1	1		11.9	3.4	1.7
	白血球増多	1				1.7		
	好中球増多	1				1.7		
	好酸球増多	7				11.9		
	リンパ球増多	1				1.7		
	AST(GOT)上昇	6	2			13.6	3.4	
	ALT(GPT)上昇	3	3			10.2	5.1	
	LDH 上昇	7				11.9		
	総蛋白低下	13				22.0		
	アルブミン低下	9				15.3		
	A/G 低下	2				3.4		
	A/G 上昇	1				1.7		
	血清ビリルビン上昇	3	1			6.8	1.7	
	BUN 上昇	2				3.4		
	血清ナトリウム低下	1				1.7		
	血清カリウム低下	2				3.4		
	血清クロール低下	1				1.7		
	血清カルシウム低下	4				6.8		
	尿糖陽性	1	2			5.1	3.4	
	蛋白尿	2		1		5.1	1.7	1.7
	ウロビリノーゲン陽性	4				6.8		
	血糖値上昇	1	1			3.4	1.7	
	PaO_2 低下	1	1			3.4	1.7	
臨床症状	食欲不振	13	7	6		44.1	22.0	10.2
	悪心・嘔吐	17	6			39.0	10.2	
	下　痢	7	3	5		25.4	13.6	8.5
	胃部不快感	1				1.7		
	口内炎	10	3	1		23.7	6.8	1.7
	口唇炎	1				1.7		
	発　疹	5	3			13.6	5.1	
	脱　毛	1				1.7		
	色素沈着	10	3			22.0	5.1	
	頭　痛	1				1.7		
	全身倦怠感	5	5	4		23.7	15.3	6.8
	発　熱	2	2			6.8	3.4	
	体重減少	1				1.7		
	血圧低下	1				1.7		
	血圧上昇	1				1.7		
	鼻出血	1				1.7		
	胸部圧迫感		1			1.7	1.7	
	間質性肺炎	1				1.7		
	呼吸困難		1			1.7	1.7	
	肺水腫		1			1.7	1.7	

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

(5) 検証的

試験[2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

ii. 併用試験(CDDP との併用、評価例数 55 例)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少	14	24	10	2	90.9	65.5	21.8
	赤血球減少	12	14	16	1	78.2	56.4	30.9
	ヘマトクリット値減少	9	16	11	1	67.3	50.9	21.8
	白血球減少	8	18	2	1	52.7	38.2	5.5
	好中球減少	7	13	13	3	65.5	52.7	29.1
	血小板減少	28	4	1		60.0	9.1	1.8
	リンパ球減少		8	3		20.0	20.0	5.5
	単球増多	1				1.8		
	AST(GOT)上昇	7		1		14.5	1.8	1.8
	ALT(GPT)上昇	6	1	1		14.5	3.6	1.8
	Al-P 上昇	5	1			10.9	1.8	
	LDH 上昇	4				7.3		
	総蛋白低下	25				45.5		
	アルブミン低下	16	6			40.0	10.9	
	血清ビリルビン上昇	9	7			29.1	12.7	
	BUN 上昇	12				21.8		
	血中クレアチニン上昇	9	1	1		20.0	3.6	1.8
	血清ナトリウム上昇	2				3.6		
	血清カリウム上昇	7	1			14.5	1.8	
	血清クロール上昇	2				3.6		
	血清ナトリウム低下	12		4		29.1	7.3	7.3
	血清カリウム低下	3		2		9.1	3.6	3.6
	血清クロール低下	11	1	1		23.6	3.6	1.8
	血清カルシウム低下	1				1.8		
	尿糖陽性	4	2			10.9	3.6	
	蛋白尿	11	1			21.8	1.8	
	ウロビリノーゲン陽性	2				3.6		
	血糖値上昇			1		1.8	1.8	1.8
	CCr 低下	4	1	1		10.9	3.6	1.8
臨床症状	食欲不振	21	15	7		78.2	40.0	12.7
	悪　心	22	8	6		65.5	25.5	10.9
	嘔　吐	14	3	4		38.2	12.7	7.3
	下　痢	12	3	4		34.5	12.7	7.3
	腹　痛	2	1			5.5	1.8	
	腹部不快感	1				1.8		
	心窩部痛		1			1.8	1.8	
	胸やけ	1				1.8		
	しゃっくり	1	3			7.3	5.5	
	便　秘	2	1	2		9.1	5.5	3.6
	胃潰瘍			1		1.8	1.8	1.8
	口内炎	12	2			25.5	3.6	
	口角炎	1				1.8		
	発　疹	3	2			9.1	3.6	
	落　屑	3	1			7.3	1.8	
	顔面潮紅	1				1.8		
	瘙　痒	3				5.5		
	脱　毛	5				9.1		
	色素沈着	13				23.6		
	爪の変色	1	1			3.6	1.8	
	爪の変形		1			1.8	1.8	

G：グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

ii. 併用試験(つづき)

		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床症状	爪の隆起	1				1.8		
	頭　痛	1				1.8		
	頭重感	1				1.8		
	不　眠	1				1.8		
	失神発作			2		3.6	3.6	3.6
	全身倦怠感	5	1			10.9	1.8	
	疲　労	17	8			45.5	14.5	
	発　熱	4	1			9.1	1.8	
	体重減少	7	2			16.4	3.6	
	血圧上昇			1		1.8	1.8	1.8
	下肢浮腫	1				1.8		
	尿　閉			1		1.8	1.8	1.8
	鼻出血	1				1.8		
	気道感染	1				1.8		
	流　涙	3				5.5		
	結膜炎	1				1.8		
	角膜炎			1		1.8	1.8	1.8
	鼻　汁	1				1.8		
	難　聴	1				1.8		
	耳　鳴	1				1.8		
	味覚異常	1				1.8		
	咽頭炎	2				3.6		
	胸　水		1			1.8	1.8	

G：グレード

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

i. A 試験(評価例数 81 例)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少	18	6			29.6	7.4	
	赤血球減少	47	4			63.0	4.9	
	ヘマトクリット値減少	30	3			40.7	3.7	
	白血球減少	23	17			49.4	21.0	
	好中球減少	21	16	6	1	54.3	28.4	8.6
	血小板減少	4	2			7.4	2.5	
	好酸球増多	2				2.5		
	AST(GOT)上昇	14	4			22.2	4.9	
	ALT(GPT)上昇	14	8			27.2	9.9	
	Al-P 上昇	5	1			7.4	1.2	
	LDH 上昇	14	1			18.5	1.2	
	総蛋白低下	8				9.9		
	アルブミン低下	4				4.9		
	A/G 低下	1				1.2		
	血清ビリルビン上昇	12	1			16.0	1.2	
	血清カリウム上昇	1				1.2		
	血清クロール上昇	1				1.2		
	血清カリウム低下	3				3.7		

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

(5) 検証的

試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

i. A 試験(つづき)

		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床症状	食欲不振	19	4	4		33.3	9.9	4.9
	悪心・嘔吐	27	9	1		45.7	12.3	1.2
	下　痢	12	6	1		23.5	8.6	1.2
	腹　痛	6				7.4		
	腹部膨満感	1				1.2		
	胃もたれ感		1			1.2	1.2	
	心窩部痛	1	1			2.5	1.2	
	口内炎	12		1		16.0	1.2	1.2
	口角炎	1				1.2		
	発　疹	3				3.7		
	落　屑		1			1.2	1.2	
	脱　毛	1				1.2		
	口内乾燥	1				1.2		
	色素沈着	30	1			38.3	1.2	
	しびれ感	1				1.2		
	全身倦怠感	8	4	2	1	18.5	8.6	3.7
	発　熱	2				2.5		
	体重減少	1				1.2		
	血圧低下	1				1.2		
	浮　腫	1	1			2.5	1.2	
	鼻出血	1				1.2		
	筋肉痛	1				1.2		
	流　涙	1				1.2		
	角膜炎	1				1.2		
	眼の異物感	1				1.2		
	味覚異常	3				3.7		
	咽頭炎	1				1.2		

G：グレード

ii. B 試験(タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、評価例数 55 例)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	11	4			27.3	7.3	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	4	1		32.7	9.1	1.8
	血中アルブミン減少	3	2			9.1	3.6	
	血中ビリルビン増加	18	5			41.8	9.1	
	血中カルシウム減少	1				1.8		
	血中カルシウム増加	1				1.8		
	血中塩化物減少	1				1.8		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1				1.8		
	血中クレアチニン増加	1				1.8		
	血中乳酸脱水素酵素増加	9	2			20.0	3.6	
	血中カリウム減少	1		1		3.6	1.8	1.8
	血中ナトリウム減少	1		1		3.6	1.8	1.8
	血中尿素減少	1				1.8		
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1				1.8		
	ヘマトクリット減少	18	6	1		45.5	12.7	1.8
	ヘマトクリット増加	1				1.8		
	ヘモグロビン減少	15	8	2		45.5	18.1	3.6
	ヘモグロビン増加	1				1.8		

G：グレード

副作用用語は MedDRA/J の Ver6.1 により分類した。

(5) 検証的

試験[2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18)]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

ii. B 試験(つづき)

		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	リンパ球数減少		11	5		29.1	29.1	9.1
	平均赤血球ヘモグロビン増加	1				1.8		
	平均赤血球容積増加	1				1.8		
	好中球数減少	19	16	5		72.7	38.2	9.1
	血小板数減少	20		1		38.2	1.8	1.8
	総蛋白減少	6	1			12.7	1.8	
	赤血球数減少	20	7	1		50.9	14.5	1.8
	体重減少	4	2			10.9	3.6	
	白血球数減少	19	14	5		69.1	34.5	9.1
	血小板数増加	1				1.8		
	血中アルカリホスファターゼ増加	7	2			16.4	3.6	
臨床症状	結膜炎	1				1.8		
	アレルギー性結膜炎		1			1.8	1.8	
	眼　脂	1				1.8		
	流涙増加	5	1			10.9	1.8	
	網膜血管血栓症		1			1.8	1.8	
	腹　痛	1				1.8		
	上腹部痛	3	1			7.3	1.8	
	口唇炎	3				5.5		
	便　秘		1			1.8	1.8	
	下　痢	11	6	3		36.4	16.4	5.5
	消化不良	1				1.8		
	消化器不調	1				1.8		
	悪　心	22	3			45.5	5.5	
	胃不快感	1				1.8		
	口内炎	16	7			41.8	12.7	
	嘔　吐	13	4			30.9	7.3	
	疲　労	16	4	2		40.0	10.9	3.6
	倦怠感	15	4	2		38.2	10.9	3.6
	浮　腫		1			1.8	1.8	
	口　渇	1				1.8		
	咽頭炎	4	1			9.1	1.8	
	食欲不振	22	5	2		52.7	12.7	3.6
	関節痛	1				1.8		
	骨　痛	1				1.8		
	筋　痛		1			1.8	1.8	
	浮動性めまい		1			1.8	1.8	
	味覚異常	4	1			9.1	1.8	
	頭　痛	3				5.5		
	末梢性ニューロパシー	1				1.8		
	排尿困難		1			1.8	1.8	
	蛋白尿	1				1.8		
	咳　嗽		1			1.8	1.8	
	鼻　炎	1				1.8		
	脱毛症	2	2			7.3	3.6	
	皮膚炎	1				1.8		
	爪の障害	2	1			5.5	1.8	
	皮膚疼痛	1				1.8		
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	9	3			21.8	5.5	
	そう痒症	1				1.8		
	発　疹	4	4	1		16.4	9.1	1.8
	皮膚落屑	6				10.9		
	爪色素沈着	1				1.8		
	手皮膚炎	2				3.6		
	色素沈着障害	24	1			45.5	1.8	
	鼻出血	2				3.6		
	高血圧		1			1.8	1.8	
	ほてり	1				1.8		

G：グレード

(5) 検証的

試験 [2～5, 7, 9, 10, 14, 16～18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膵　癌

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1		17.5	10.0	2.5
	アスパラギン酸アミノ酸トランスフェラーゼ増加	4	3	1		20.0	10.0	2.5
	好塩基球数増加	1				2.5	0	0
	血中アルブミン減少	5	3			20.0	7.5	0
	血中ビリルビン増加	4	8		1	32.5	22.5	2.5
	血中カルシウム減少	1				2.5	0	0
	血中カルシウム増加	1				2.5	0	0
	血中クロール減少	3	1			10.0	2.5	0
	血中クレアチニン増加	1	1			5.0	2.5	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	1			10.0	2.5	0
	血中カリウム減少			1		2.5	2.5	2.5
	血中カリウム増加	2				5.0	0	0
	血圧低下			1		2.5	2.5	2.5
	血中ナトリウム減少	3		1		10.0	2.5	2.5
	血中ナトリウム増加	1				2.5	0	0
	血中尿素増加	2				5.0	0	0
	好酸球数増加	1				2.5	0	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1		2.5	2.5	2.5
	尿中ブドウ糖陽性	1	1			5.0	2.5	0
	ヘマトクリット減少	14	9	1		60.0	25.0	2.5
	ヘモグロビン減少	9	12	1	1	57.5	35.0	5.0
	リンパ球数減少		5	1		15.0	15.0	2.5
	単球数増加	2				5.0	0	0
	好中球数減少	4	6	3		32.5	22.5	7.5
	好中球数増加	1				2.5	0	0
	血小板数減少	12	1	1		35.0	5.0	2.5
	総蛋白減少	6	2			20.0	5.0	0
	赤血球数減少	17	9	1		67.5	25.0	2.5
	体重減少	6	1			17.5	2.5	0
	体重増加		2			5.0	5.0	0
	白血球数減少	12	5			42.5	12.5	0
	白血球数増加	1				2.5	0	0
	尿潜血陽性		1			2.5	2.5	0
	尿中蛋白陽性	1	1			5.0	2.5	0
	尿中ウロビリン陽性	4				10.0	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	1			7.5	2.5	0

G：グレード
副作用用語は MedDRA/J の Ver 7.1 により分類した。

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膵　癌(つづき)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床症状	凝血異常			1		2.5	2.5	2.5
	播種性血管内凝固			2		5.0	5.0	5.0
	角膜びらん	1				2.5	0	0
	眼　脂	1				2.5	0	0
	角膜炎	1				2.5	0	0
	流涙増加	3				7.5	0	0
	腹部膨満		1			2.5	2.5	0
	腹　痛	3				7.5	0	0
	口唇炎	1				2.5	0	0
	下　痢	12	3	3		45.0	15.0	7.5
	消化不良	2				5.0	0	0
	腸　炎			1		2.5	2.5	2.5
	歯肉出血	1				2.5	0	0
	舌　痛	1				2.5	0	0
	悪　心	11	6	3		50.0	22.5	7.5
	胃不快感	2				5.0	0	0
	口内炎	9	1			25.0	2.5	0
	嘔　吐	7	6	2		37.5	20.0	5.0
	疲　労	14	9			57.5	22.5	0
	浮　腫		1			2.5	2.5	0
	末梢性浮腫		1			2.5	2.5	0
	発　熱	3	1			10.0	2.5	0
	口　渇	2				5.0	0	0
	肝機能異常			1		2.5	2.5	2.5
	黄　疸			1		2.5	2.5	2.5
	帯状疱疹		1			2.5	2.5	0
	咽頭炎	1				2.5	0	0
	食欲不振	10	10	4	1	62.5	37.5	12.5
	味覚異常	2	1			7.5	2.5	0
	頭　痛	1				2.5	0	0
	不眠症	1				2.5	0	0
	咽頭不快感	1				2.5	0	0
	皮膚乾燥	1				2.5	0	0
	局所性皮膚反応	3				7.5	0	0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1				2.5	0	0
	そう痒症	1				2.5	0	0
	発　疹	6	4			25.0	10.0	0
	皮膚落屑	3				7.5	0	0
	色素沈着障害	19				47.5	0	0
	鼻出血	1				2.5	0	0

G：グレード

(5) 検証的

試験 [2〜5, 7, 9, 10, 14, 16〜18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑦ 胆道癌

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	5	1		25.0	15.0	2.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	6	1		40.0	17.5	2.5
	血中アルブミン減少	8	9			42.5	22.5	
	血中ビリルビン増加	6	10	2		45.0	30.0	5.0
	血中クロール減少	4	1			12.5	2.5	
	血中クレアチニン増加	1	2			7.5	5.0	
	血中乳酸脱水素酵素増加	8	1			22.5	2.5	
	血中カリウム減少	5		1		15.0	2.5	2.5
	血中カリウム増加	1				2.5		
	血中ナトリウム減少	4		2		15.0	5.0	5.0
	血中尿素増加	2	1	1		10.0	5.0	2.5
	好酸球数減少	1				2.5		
	好酸球数増加	1				2.5		
	尿中ブドウ糖陽性	1	3			10.0	7.5	
	ヘマトクリット減少	13	9	1		57.5	25.0	2.5
	尿中血陽性	2	1			7.5	2.5	
	ヘモグロビン減少	9	10	2	1	55.0	32.5	7.5
	リンパ球数減少	2	5	7		35.0	30.0	17.5
	単球数減少	1				2.5		
	単球数増加	3				7.5		
	好中球数減少	13	3	2		45.0	12.5	5.0
	血小板数減少	6	6			30.0	15.0	
	総蛋白減少	12	3			37.5	7.5	
	総蛋白増加	1				2.5		
	赤血球数減少	16	11	1		70.0	30.0	2.5
	体重減少	1	4			12.5	10.0	
	白血球数減少	17	2	1	1	52.5	10.0	5.0
	白血球数増加	1				2.5		
	尿中ビリルビン増加		1			2.5	2.5	
	血小板数増加	1				2.5		
	尿中蛋白陽性	4	3			17.5	7.5	
	尿中ウロビリン陽性	4	3			17.5	7.5	
	血中アルカリホスファターゼ増加	4				10.0		
	尿量減少			1		2.5	2.5	2.5
臨床症状	播種性血管内凝固				1	2.5	2.5	2.5
	眼の異常感	1				2.5		
	白内障		1			2.5	2.5	
	結膜炎	1	2			7.5	5.0	
	眼乾燥	2				5.0		
	眼　脂	4				10.0		
	眼瞼浮腫	2				5.0		
	緑内障	1				2.5		
	流涙増加	3	1			10.0	2.5	
	霧　視		2			5.0	5.0	
	腹部膨満		1			2.5	2.5	
	腹　痛	3				7.5		
	腹　水	1				2.5		
	口唇炎	5				12.5		
	便　秘	1	1			5.0	2.5	
	下　痢	5	3			20.0	7.5	
	消化不良	2				5.0		
	腸　炎	1	1			5.0	2.5	
	胃腸出血				1	2.5	2.5	2.5
	悪　心	9	2	1		30.0	7.5	2.5

G：グレード
副作用用語は MedDRA/J の Ver 7.1 により分類した。

(5) 検証的

試験 [2~5, 7, 9, 10, 14, 16~18]

＜後期臨床第Ⅱ相試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑦ 胆道癌(つづき)

項目毎の最高グレード		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床症状	胃不快感	2				5.0		
	口内炎	11	1			30.0	2.5	
	上部消化管出血			1		2.5	2.5	2.5
	嘔　吐	5	2	1		20.0	7.5	2.5
	腹腔内出血				1	2.5	2.5	2.5
	疲　労	11	5	3		47.5	20.0	7.5
	浮　腫	1		1		5.0	2.5	2.5
	発　熱	2	3	1		15.0	10.0	2.5
	胆管炎		1			2.5	2.5	
	肝膿瘍			1		2.5	2.5	2.5
	咽頭炎		1			2.5	2.5	
	敗血症ショック				1	2.5	2.5	2.5
	食欲不振	8	5	2		37.5	17.5	5.0
	脱　水		1	1		5.0	5.0	2.5
	関節痛	1				2.5		
	背部痛	2				5.0		
	結節性変形性関節炎	1				2.5		
	四肢不快感	1				2.5		
	味覚異常	7				17.5		
	頭　痛	2	1			7.5	2.5	
	頻　尿	1				2.5		
	咽喉頭疼痛	1				2.5		
	脱毛症	2				5.0		
	皮膚乾燥	2				5.0		
	爪変色	1				2.5		
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1				2.5		
	そう痒症	1				2.5		
	発　疹	6	6			30.0	15.0	
	皮膚剥脱	5	3			20.0	7.5	
	皮膚反応	1	2			7.5	5.0	
	色素沈着障害	22				55.0		

G：グレード

1) 無作為化並行用量反応試験

・ 無作為化並行用量反応試験(多施設二重盲検群間比較試験による用量設定試験)は実施していない。

2) 比較試験

・ 比較試験(二重盲検等)は実施していない。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

・ 薬物依存性試験は実施していない。
・ 長期投与試験は十分な評価例数ではないが次のように実施した。

＜長期投与試験＞

臨床第Ⅱ相試験登録例のうち投与継続条件を満たして 5 クール以降も投与が継続された長期投与例について、各クールにおける投与完遂率、入院外来状況、副作用最高グレード、新たに出現した副作用、グレードの上がった副作用等について解析した。

胃癌では登録例 101 例中 30 例が登録され、最長 12 クールまで投与された。73.3%が外来のみであった。

結腸・直腸癌では登録例 101 例中 33 例が登録され、最長 20 クールまで投与された。87.9%が外来のみであった。

頭頸部癌では登録例 60 例中 4 例が登録され、最長 12 クールまで投与された。75.0%が外来のみであった。

非小細胞肺癌（単剤試験）では登録例 62 例中 7 例が登録され、最長 20 クールまで投与された。全例が外来のみであった。

手術不能又は再発乳癌（承認外「効能・効果」を含む）では登録例 81 例中 15 例が登録され、最長 28 クールまで投与された。全例が外来のみであった。

膵癌では登録例 19 例中 4 例が登録され、最長 12 クールまで投与された。全例が外来のみであった。

胆道癌では登録例 19 例中 3 例が登録され、最長 12 クールまで投与された。

副作用項目毎の最高グレード

① 胃　癌

項目毎の最高グレード		T グループ（評価例数 17 例）							K グループ（評価例数 13 例）						
		グレード				発現率（%）			グレード				発現率（%）		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3	1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	赤血球減少	10	1			64.7	5.9		6	1			53.8	7.7	
	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	4	1	1		35.3	11.8	5.9	2	1			23.1	7.7	
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	8	1			52.9	5.9		6	1			53.8	7.7	
	白血球減少	2	2			23.5	11.8		2	2			30.8	15.4	
	好中球減少	4	1	1		35.3	11.8	5.9	1	1	1		23.1	15.4	7.7
	血小板減少								1	1			15.4	7.7	
	総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇								1	1			15.4	7.7	
	ALT（GPT）上昇	1				5.9									
	LDH 上昇	1				5.9									
臨床症状	口内炎		1			5.9	5.9								
	下　痢								1				7.7		
	食欲不振	1	1			11.8	5.9		1	1			15.4	7.7	
	悪心・嘔吐									1			7.7	7.7	
	味覚障害	3				17.6			1				7.7		
	皮膚症状	2	1			17.6	5.9			1	1		15.4	15.4	7.7
	色素沈着	4				23.5			4				30.8		
	全身倦怠感								1				7.7		
	手指しびれ感		1			5.9	5.9								
	心電図異常		1			5.9	5.9								
	レイノー症状								1				7.7		

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

② 結腸・直腸癌

項目毎の最高グレード		A 試験(評価例数 19 例)							B 試験(評価例数 14 例)						
		グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3	1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	4	1			26.3	5.3		2	2	1		35.7	21.4	7.1
	赤血球減少	10	1			57.9	5.3		7	3	1		78.6	28.6	7.1
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	8	1			47.4	5.3		5	1	1		50.0	14.3	7.1
	白血球減少	1	6			36.8	31.6		3	3			42.9	21.4	
	好中球減少		5	2		36.8	36.8	10.5	1	4			35.7	28.6	
	血小板減少	1	1			10.5	5.3		1				7.1		
	リンパ球減少								1				7.1		
	好酸球増多									1			7.1	7.1	
	AST(GOT)上昇	1				5.3			3				21.4		
	ALT(GPT)上昇	1				5.3			4				28.6		
	Al-P 上昇								3				21.4		
	LDH 上昇	1				5.3				1			7.1	7.1	
	総蛋白低下								2				14.3		
	アルブミン低下								1				7.1		
	血清ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇	1				5.3				5	2		50.0	50.0	14.3
	BUN 上昇								1				7.1		
	ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ陽性								1				7.1		
臨床症状	食欲不振	3	1			21.1	5.3		6	1			50.0	7.1	
	悪心・嘔吐	3				15.8			3	2			35.7	14.3	
	下　痢	1				5.3				1			7.1	7.1	
	腹　痛									1			7.1	7.1	
	口内炎	1	1			10.5	5.3		4				28.6		
	皮膚(局所)								2				14.3		
	発　疹	1				5.3			5				35.7		
	手足のこわばり								1				7.1		
	瘙　痒								1				7.1		
	手足症候群		1			5.3	5.3								
	脱　毛	1	1			10.5	5.3		1				7.1		
	皮膚乾燥	1				5.3			1				7.1		
	色素沈着	8				42.1			7				50.0		
	全身倦怠感	3				15.8			5				35.7		
	発　熱									1			7.1	7.1	
	体重減少								1	1			14.3	7.1	
	流　涙		1			5.3	5.3		1				7.1		
	視力障害								1				7.1		
	眼の乾燥感								1				7.1		
	結膜炎								1				7.1		
	味覚異常	1	1			10.5	5.3		4				28.6		
	おくび								1				7.1		
	粘膜障害								1				7.1		

G：グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

③ 頭頸部癌

項目毎の最高グレード		評価例数 4 例						
		グレード				発現率(%)		
		1	2	3	4	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少			1		25.0	25.0	25.0
	赤血球減少	1	1			50.0	25.0	
	ヘマトクリット値減少	1	1			50.0	25.0	
	白血球減少		1			25.0	25.0	
	好中球減少		1			25.0	25.0	
	AL-P 上昇	1				25.0		
	LDH 上昇	1				25.0		
	総蛋白低下	1				25.0		
	血清カリウム上昇	1				25.0		
	血清カルシウム低下	1				25.0		
臨床症状	悪心・嘔吐	1				25.0		
	色素沈着	1				25.0		

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

④ 非小細胞肺癌

項目毎の最高グレード		単剤試験(評価例数 7 例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少	2	1		42.9	14.3	
	赤血球減少	5	1		85.7	14.3	
	ヘマトクリット値減少	3	1		57.1	14.3	
	白血球減少	4	1		71.4	14.3	
	好中球減少	2	4		85.7	57.1	
	血小板減少	2			28.6		
	好酸球増多	2			28.6		
	AST(GOT)上昇	4			57.1		
	ALT(GPT)上昇	2			28.6		
	AL-P 上昇	2			28.6		
	LDH 上昇	1			14.3		
	A/G 上昇	1			14.3		
	血清ビリルビン上昇	1	1		28.6	14.3	
	ウロビリノーゲン陽性		1		14.3	14.3	
臨床症状	食欲不振	2	1		42.9	14.3	
	下　痢		1	1	28.6	28.6	14.3
	胃潰瘍	1			14.3		
	口内炎		1		14.3	14.3	
	発　疹	1			14.3		
	色素沈着	3			42.9		
	頭　痛	1			14.3		
	全身倦怠感	3			42.9		
	体重減少		1		14.3	14.3	

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

項目毎の最高グレード		A 試験(評価例数 15 例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	血色素減少	3	1		26.7	6.7	
	赤血球減少	11			73.3		
	ヘマトクリット値減少	4			26.7		
	白血球減少	7	2	1	66.7	20.0	6.7
	好中球減少	9	2	1	80.0	20.0	6.7
	血小板減少	1			6.7		
	AST(GOT)上昇	2	1		20.0	6.7	
	ALT(GPT)上昇	4			26.7		
	AL-P 上昇	2			13.3		
	LDH 上昇	5	1		40.0	6.7	
	総蛋白低下	1			6.7		
	血清ビリルビン上昇	7			46.7		
臨床症状	食欲不振		1		6.7	6.7	
	悪心・嘔吐		3		20.0	20.0	
	下　痢	3			20.0		
	腹　痛	1			6.7		
	口内炎	3			20.0		
	発　疹	1			6.7		
	脱　毛	1			6.7		
	色素沈着	6			40.0		
	全身倦怠感	1			6.7		
	味覚異常	1			6.7		

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膵　癌

項目毎の最高グレード		膵癌前期第Ⅱ相試験(評価例数 4 例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	アルブミン・グロブリン比減少	1			25.0		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1			25.0		
	血中アルブミン減少		1		25.0	25.0	
	血中ビリルビン増加		1		25.0	25.0	
	血中コリンエステラーゼ減少	2			50.0		
	血中ブドウ糖増加			1	25.0	25.0	25.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1			25.0		
	好酸球数増加	1			25.0		
	尿中ブドウ糖陽性		1		25.0	25.0	
	ヘマトクリット減少	2	1		75.0	25.0	
	ヘモグロビン減少		3		75.0	75.0	
	好中球数減少	1		1	50.0	25.0	25.0
	血小板数減少	1			25.0		
	総蛋白減少	1			25.0		
	赤血球数減少	1	1	2	100.0	75.0	50.0
	体重減少	1			25.0		
	白血球数減少	1	1		50.0	25.0	
臨床症状	食欲不振	1			25.0		
	そう痒症	1			25.0		
	発　疹		1		25.0	25.0	
	色素沈着障害	1	2		75.0	50.0	
	眼　脂	1			25.0		
	便　秘			1	25.0	25.0	25.0
	イレウス			1	25.0	25.0	25.0
	悪　心	1			25.0		
	疲　労	1			25.0		

G：グレード
副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

⑦ 胆道癌

項目毎の最高グレード		胆道癌前期第Ⅱ相試験(評価例数 3 例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≧G1	≧G2	≧G3
臨床検査値	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1		33.3	33.3	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1		33.3	33.3	
	血中乳酸脱水素酵素増加	1			33.3		
	ヘマトクリット減少		2		66.7	66.7	
	ヘモグロビン減少		1	1	66.7	66.7	33.3
	好中球数減少	1			33.3		
	血小板数減少	1			33.3		
	赤血球数減少		1	1	66.7	66.7	33.3
	白血球数減少		1		33.3	33.3	
	尿中蛋白陽性	1			33.3		
臨床症状	悪　心	1			33.3		

G：グレード
副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

新たに出現した副作用

① 胃　癌

	1クール開始投与量	発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
Tグループ	60mg×2	6、7、8	75mg×2	ヘモグロビン減少	3
	50mg×2	5、6	60mg×2	好中球減少	1
		6	60mg×2	白血球減少	2
	40mg×2	6	40mg×2	口内炎	2
	60mg×2	5、7	60mg×2	好中球減少	1
	60mg×2	7	60mg×2	食欲不振	1
		6、7	60mg×2	味覚障害	1
	60mg×2	5、6	60mg×2	ヘモグロビン減少	1
Kグループ	50mg×2	11	40mg×2	レイノー症状	1
		6	50mg×2	皮膚症状(G3 皮膚潰瘍、G2 皮膚落屑)	3
		9、11	40mg×2		
		11	40mg×2	味覚障害	1
	50mg×2	8	50mg×2	悪心・嘔吐	2
		7、8	50mg×2	食欲不振	2
	60mg×2	12	60mg×2	白血球減少	2
	60mg×2	7	60mg×2	血小板減少	1

G：グレード
副作用用語はJ-ARTにより分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

（つづき）

新たに出現した副作用（つづき）

② 結腸・直腸癌

	1クール開始投与量	発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
A試験	60mg×2	5,6,7,8	60mg×2	血小板減少	2
	60mg×2	7,8	60mg×2	赤血球減少	1
	60mg×2	7	60mg×2	発　疹	1
	60mg×2	5	60mg×2	血小板減少	1
	50mg×2	6	50mg×2	悪心・嘔吐	1
	60mg×2	5	60mg×2	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	1
	60mg×2	5	60mg×2	悪心・嘔吐	1
	40mg×2	10	40mg×2	白血球減少	2
		6,7	40mg×2	好中球減少	3
		5,6,7,8,9	40mg×2	LDH 上昇	1
	60mg×2	5	50mg×2	皮膚乾燥	1
	60mg×2	17,18,19,20	60mg×2	ヘモグロビン減少	1
		18,19,20	60mg×2	色素沈着	1
B試験	60mg×2	5	75mg×1	LDH 上昇	2
		5	75mg×1	口内炎	1
	50mg×2	6	50mg×1	赤血球減少	1
		6	50mg×1	血小板減少	1
		8	40mg×1		
		7,12,14	40mg×1	皮膚（局所）	1
		6,16,17	50mg×1	全身倦怠感	1
		15	40mg×1		
		5,16,17	50mg×1	味覚異常	1
		7,14,15	40mg×1		
	50mg×2	8	50mg×2	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	1
		5,7,8,9	50mg×2	好中球減少	1
		9	50mg×2	皮膚乾燥	1
		9	50mg×2	色素沈着	1
		5,6,7,9	50mg×2	視力障害	1
		8,9	50mg×2	眼の乾燥感	1
		5,6	50mg×2	結膜炎	1
		9	50mg×2	味覚異常	1
		9	50mg×2	粘膜障害	1
	60mg×2	5,6,7,8,9,10	60mg×2	Al-P 上昇	1
		6,7,8,9,10	60mg×2	ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ陽性	1
		5	60mg×2	瘙　痒	1
	50mg×2	5,6	50mg×2	血清ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ上昇	2
		6	50mg×2	味覚異常	1
	50mg×2	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
		6	50mg×2	総蛋白低下	1
		6	50mg×2	アルブミン低下	1
		6	50mg×2	BUN 上昇	1
		6	50mg×2	腹　痛	2
		5,6	50mg×2	口内炎	1
		6	50mg×2	発　熱	2
		6	50mg×2	体重減少	1
	60mg×2	5,6	60mg×2	白血球減少	1
		6,7	60mg×2	脱　毛	1
	60mg×2	6,7	60mg×2	白血球減少	2
		5,6,7	60mg×2	好中球減少	2
		7	60mg×2	リンパ球減少	1
	60mg×2	5,6,7	60mg×2	発　疹	1
	50mg×2	8,9,11	60mg×2	白血球減少	2
		5,6	60mg×2	色素沈着	1

副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

③ 頭頸部癌

1クール開始投与量	発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
50mg×2	5,6(G2),7(G3)	50mg×2	血色素減少	3
	7	50mg×2	赤血球減少	2
	7	50mg×2	ヘマトクリット値減少	2
50mg×2	11	50mg×2	Al-P 上昇	1
	11	50mg×2	血清カルシウム低下	1
60mg×2	5	60mg×2	血清カリウム上昇	1

G：グレード
副作用用語は J-ART により分類した。

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

1クール開始投与量	発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
60mg×2	9	50mg×2	Al-P 上昇	1
	6	50mg×2	AST(GOT)上昇	1
	6	50mg×2	ALT(GPT)上昇	1
	9	50mg×2	好酸球増多	1
	9	50mg×2	ウロビリノーゲン陽性	2
50mg×2	8	40mg×2	胃潰瘍	1
60mg×2	16	60mg×2	血小板減少	1
	20	60mg×2	体重減少	2
	20	60mg×2	赤血球減少	1
	16	60mg×2	血色素減少	1
60mg×2	5	60mg×2	血清ビリルビン上昇	1
	7	60mg×2	血色素減少	1
	6	60mg×2	全身倦怠感	1
50mg×2	10	40mg×2	Al-P 上昇	1
50mg×2	6	50mg×2	LDH 上昇	1
	6	50mg×2	AST(GOT)上昇	1
	6	50mg×2	好酸球増多	1
	6	50mg×2	赤血球減少	1
	6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1
	5	60mg×2	A/G 比上昇	1

副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

ii. 併用試験(CDDP との併用)

1クール開始投与量	発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
50mg×2	6	50mg×2	血清ビリルビン上昇	1
			血清カリウム上昇	1
			悪　心	1
			腹部不快感	1
60mg×2	11	60mg×2	AST(GOT)上昇	1
60mg×2	5	60mg×2	発　熱	1
50mg×2	5	50mg×2	血小板減少	1
	6	50mg×2	鼻　汁	1
	7	50mg×2	爪の変色	1
			爪の隆起	1
			鼻　汁	1
60mg×2	6	50 mg×2	血清クロール上昇	1
60mg×2	6	60 mg×2	白血球減少	1
			血小板減少	1
	7	60mg×2	白血球減少	2
			血小板減少	1
	9	60mg×2	血小板減少	1
60mg×2	6	60mg×2	ALT(GPT)上昇	1
60mg×2	5	60mg×2	血色素減少	1
			赤血球減少	1
			好中球減少	1
	6	60 mg×2	好中球減少	2
			色素沈着	1
	7	60 mg×2	血色素減少	1
			赤血球減少	1
			色素沈着	1
50mg×2	6	50mg×2	血色素減少	3
			食欲不振	1
			悪　心	1
			疲　労	1

副作用用語は J-ART により分類した。

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
50mg×2	9	50mg×2	ALT(GPT)上昇	1
50mg×2	11	50mg×2	Al-P 上昇	1
	11	50mg×2	血清ビリルビン上昇	1
50mg×2	11	50mg×2	口内炎	1
	21	50mg×2	全身倦怠感	1
60mg×2	11	60mg×2	好中球減少	1
	7	60mg×2	白血球減少	1
	24	60mg×2	血色素減少	1
50mg×2	7	50mg×2	下　痢	1
	11	50mg×2	口内炎	1
	17	50mg×2	発　疹	1
60mg×2	7	50mg×2	白血球減少	1
60mg×2	8	60mg×2	Al-P 上昇	1
	12	60mg×2	好中球減少	1
	10	60mg×2	白血球減少	2
	9	60mg×2	血清ビリルビン上昇	1
50mg×2	8	50mg×2	口内炎	1
	10	50mg×2	腹　痛	1

副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

⑥ 膵　癌

1クール開始投与量	発　現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
50mg×2	5	50mg×2	色素沈着障害	2
	6	50mg×2	色素沈着障害	2
	7	50mg×2	色素沈着障害	2
	8	50mg×2	色素沈着障害	2
	9	50mg×2	色素沈着障害	2
	10	50mg×2	疲　労	1
			色素沈着障害	2
	11	50mg×2	疲　労	1
			色素沈着障害	2
	12	50mg×2	疲　労	1
			色素沈着障害	2
50mg×2	6	50mg×2	アルブミン・グロブリン比減少	1
			血中アルブミン減少	2
			血中コリンエステラーゼ減少	1
			便　秘	3
			イレウス	3
			総蛋白減少	1
			色素沈着障害	2

副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

⑦ 胆道癌

1クール開始投与量	発　現クール	発現クール開始投与量	副作用名	長期投与における最高グレード
50mg×2	5	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	7	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	8	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	9	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	10	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	11	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
			尿中蛋白陽性	1
	12	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
50mg×2	5	50mg×2	好中球数減少	1

副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

グレードの上がった副作用

① 胃　癌

	1クール開始投与量	発　現クール	発現クール開始投与量	副作用名	後期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
Tグループ	60mg×2	6、7、8	75mg×2	赤血球減少	1	2
		6、7、8	75mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
	40mg×2	6	40mg×2	食欲不振	1	2
	50mg×2	5	40mg×2	好中球減少	1	2
Kグループ	60mg×2	12	60mg×2	好中球減少	1	3
	50mg×2	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	1	2
		6	50mg×2	赤血球減少	1	2
		6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2

副作用用語は J-ART により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

グレードの上がった副作用(つづき)

② 結腸・直腸癌

	1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	後期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
A試験	50mg×2	5	50mg×2	流　涙	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	食欲不振	1	2
	50mg×2	7	50mg×2	白血球減少	1	2
		7	50mg×2	好中球減少	1	2
	60mg×2	5	50mg×2	味覚異常	1	2
	60mg×2	6	60mg×2	白血球減少	1	2
B試験	50mg×2	6	50mg×2	食欲不振	1	2
		6	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2
		6	50mg×2	下　痢	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	好中球減少	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	好酸球増多	1	2
	60mg×2	7	60mg×2	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	2	3
		7	60mg×2	赤血球減少	2	3
		7	60mg×2	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値減少	2	3

副作用用語はJ-ARTにより分類した。

③ 頭頸部癌

頭頸部癌の長期投与試験において後期臨床第Ⅱ相試験よりグレードが上がった副作用項目は認められなかった。

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	後期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
60mg×2	10	50mg×2	好中球減少	1	2
50mg×2	5	40mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
60mg×2	11	60mg×2	白血球減少	1	2
60mg×2	7	60mg×2	好中球減少	1	2
	7	60mg×2	食欲不振	1	2

副作用用語はJ-ARTにより分類した。

3) 安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

グレードの上がった副作用(つづき)

ii. 併用試験(CDDP との併用)

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	後期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
60mg×2	6	60mg×2	白血球減少	1	2
	5	60mg×2	好中球減少	1	2
	6	60mg×2	好中球減少	1	3
50mg×2	6	50mg×2	食欲不振	1	2
50mg×2	5	50mg×2	赤血球減少	2	3
	6	50mg×2	赤血球減少	2	3
	5	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	3
	6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	3
	7	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
50mg×2	5	40mg×2	体重減少	1	2
	5	40mg×2	角膜炎	2	3
60mg×2	7	60mg×2	血色素減少	1	2
	7	60mg×2	赤血球減少	2	3
	6	60mg×2	好中球減少	1	2
	7	60mg×2	好中球減少	1	2
	9	60mg×2	好中球減少	1	2
60mg×2	6	60mg×2	血小板減少	1	2
	7	60mg×2	血糖値上昇	2	3

副作用用語は J-ART により分類した。

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能・効果」を含む)

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	後期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
60mg×2	7	60mg×2	好中球減少	1	2
50mg×2	11	50mg×2	AST(GOT)上昇	1	2
	10	50mg×2	白血球減少	2	3
50mg×2	7	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2
60mg×2	7	60mg×2	悪心・嘔吐	1	2
50mg×2	9	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2

副作用用語は J-ART により分類した。

⑥ 膵　癌

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	前期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
50mg×2	5	50mg×2	血中ビリルビン増加	1	2
	7	50mg×2	血中ブドウ糖増加	2	3
	8	50mg×2	発　疹	1	2
	5	50mg×2	赤血球数減少	2	3
50mg×2	6	50mg×2	好中球数減少	2	3

副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

3）安全性

試験[4,5,7,9,10,12,14,15,20,21]

＜長期投与試験＞

(つづき)

⑦ 胆道癌

1クール開始投与量	最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ発現クール	発現クール開始投与量	副作用名	前期試験における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ	長期投与における最高ｸﾞﾚｰﾄﾞ
50mg×2	8	50mg×2	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2
	10	50mg×2	ヘマトクリット減少	1	2
50mg×2	5	50mg×2	ヘマトクリット減少	1	2
	5	50mg×2	ヘモグロビン減少	2	3
	6	50mg×2	白血球数減少	1	2

副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

長期投与試験に移行後に後期臨床第Ⅱ相試験における抗腫瘍効果判定が変化した症例は、胃癌の K グループの 40.0%から 42.0%だけで、その他には認められなかった。

4）患者・病態別試験

高齢者及び様々な病態を対象に実施される臨床試験は実施していない。

(6) 治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

〔使用成績調査〕

① 胃　癌

1999 年 3 月の発売開始直後から 1 年間ほぼ全例の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 3808 例における副作用発現率は 74.3%(2831/3808 例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード 3 以上副作用発現率
白血球数減少	26.0%(991/3808)	2.6%(99/3808)
好中球数減少	21.3%(810/3808)	6.1%(231/3808)
貧　血	15.8%(600/3808)	4.6%(177/3808)
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	9.0%(343/3808)	1.6%(60/3808)
血小板数減少	8.3%(317/3808)	1.5%(59/3808)
食欲不振	26.4%(1004/3808)	5.9%(226/3808)
悪心・嘔吐	19.3%(734/3808)	2.2%(85/3808)
下　痢	16.5%(629/3808)	2.0%(77/3808)
倦怠感	17.5%(666/3808)	3.5%(132/3808)
色素沈着障害	14.6%(557/3808)	1.1%(43/3808)
口内炎	12.5%(476/3808)	1.2%(46/3808)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式[注)]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr 推定値)別に副作用発現率を集計した結果、Ccr 推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重篤化していた。また、減量(主に 1 段階)して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。

(6) 治療的使用

(つづき)

Ccr 推定値 (mL/min)	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高　度 (グレード 3) 以上副作用発現率	副作用発現率	高　度 (グレード 3) 以上副作用発現率
＜30	85.0% (17/20)	65.0% (13/20)	82.4% (14/17)	35.3% (6/17)
30≦　＜50	84.1% (307/365)	36.4% (133/365)	76.0% (117/154)	29.9% (46/154)
50≦　＜80	77.1% (1037/1345)	25.9% (349/1345)	66.1% (285/431)	20.9% (90/431)
80≦	72.5% (764/1054)	20.4% (215/1054)	64.7% (205/317)	19.9% (63/317)

注) Cockcroft-Gault 式
Ccr 推定値＝((140－年齢)×体重(kg))/(72×血清クレアチニン(mg/dL))
(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

② 頭頸部癌

2001 年 4 月の効能追加に伴い、3 年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 375 例における副作用発現率は 73.3%(275/375 例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード 3 以上副作用発現率
白血球数減少	24.5%(　92/375)	5.1%(　19/375)
好中球数減少	14.7%(　55/375)	4.5%(　17/375)
貧　血	2.9%(　11/375)	0.5%(　2/375)
ヘモグロビン減少	15.5%(　58/375)	1.9%(　7/375)
血小板数減少	8.5%(　32/375)	0.8%(　3/375)
食欲不振	32.3%(　121/375)	3.2%(　12/375)
悪心・嘔吐	12.8%(　48/375)	1.1%(　4/375)
下　痢	8.3%(　31/375)	1.1%(　4/375)
倦怠感	20.3%(　76/375)	2.9%(　11/375)
色素沈着障害	6.4%(　24/375)	－　(　0/375)
口内炎	14.9%(　56/375)	2.7%(　10/375)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

③ 非小細胞肺癌

2004 年 12 月の効能追加に伴い、2 年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 1669 例における副作用発現率は 67.9%(1134/1669 例)であり、TS-1 単剤及び TS-1＋CDDP 併用における主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	TS-1 単剤(1046 例)		TS-1＋CDDP 併用(403 例)	
	副作用発現率	グレード 3 以上副作用発現率	副作用発現率	グレード 3 以上副作用発現率
白血球数減少	11.5%(120/1046)	1.8%(19/1046)	31.5%(127/403)	7.2%(29/403)
好中球数減少	7.7%(81/1046)	2.7%(28/1046)	22.1%(89/403)	9.7%(39/403)
貧血	8.7%(91/1046)	2.0%(21/1046)	19.6%(79/403)	6.2%(25/403)
ヘモグロビン減少	7.9%(83/1046)	2.0%(21/1046)	20.8%(84/403)	6.5%(26/403)
血小板数減少	10.9%(114/1046)	1.9%(20/1046)	25.1%(101/403)	8.2%(33/403)
食欲不振	14.0%(146/1046)	2.4%(25/1046)	18.9%(76/403)	3.7%(15/403)
悪心	8.2%(86/1046)	0.9%(　9/1046)	16.9%(68/403)	3.2%(13/403)
嘔吐	3.8%(40/1046)	0.4%(　4/1046)	9.4%(38/403)	1.7%(　7/403)
下痢	6.2%(65/1046)	0.6%(　6/1046)	11.2%(45/403)	2.2%(　9/403)
倦怠感	3.1%(32/1046)	0.4%(　4/1046)	2.5%(10/403)	－　(　0/403)
色素沈着障害	3.7%(39/1046)	0.1%(　1/1046)	2.5%(10/403)	－　(　0/403)
口内炎	3.4%(35/1046)	0.4%(　4/1046)	5.7%(23/403)	1.2%(　5/403)

(6) 治療的使用
(つづき)

④ 手術不能又は再発乳癌

2005 年 11 月の効能追加に伴い、2 年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 1361 例における副作用発現率は 63.0%(858/1361 例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード 3 以上副作用発現率
白血球数減少	16.7%(227/1361)	3.4%(46/1361)
好中球数減少	11.7%(159/1361)	4.2%(57/1361)
貧　血	7.6%(103/1361)	2.4%(33/1361)
ヘモグロビン減少	5.6%(76/1361)	1.0%(14/1361)
血小板数減少	10.1%(138/1361)	1.4%(19/1361)
食欲不振	6.3%(85/1361)	0.7%(10/1361)
悪　心	6.6%(90/1361)	0.5%(7/1361)
嘔　吐	3.5%(48/1361)	0.7%(9/1361)
下　痢	10.2%(139/1361)	1.5%(21/1361)
倦怠感	2.3%(31/1361)	0.2%(3/1361)
色素沈着障害	3.8%(51/1361)	－　(0/1361)
口内炎	4.7%(64/1361)	0.4%(5/1361)

⑤ 膵癌

2006 年 8 月の効能追加に伴い、登録期間 2 年間の予定で使用成績調査を実施中である。

⑥ 胆道癌

2007 年 8 月の効能追加に伴い、登録期間 2 年間の予定で使用成績調査を実施中である。

［特定使用成績調査］

① 長期使用に関する調査

胃癌使用成績調査(2 クール)に登録された症例の中で、使用成績調査票回収時点で投与継続(予定)と報告された全症例を対象に、投与開始 6 ヵ月後より 6 ヵ月毎に最長 2 年間追跡調査を実施した。使用成績調査と合算後の主な副作用(初発)の発現クールを以下に示した。

副作用名	計	発現クール												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12<
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
白血球数減少	1130	865	126	72	25	14	9	11	4		1	1		2
好中球数減少	945	689	121	65	29	17	12	3	3		1	1		4
貧　血	741	454	146	80	23	15	8	3	3	4	3		1	1
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	440	281	62	44	18	11	10	7	2	1		1	1	2
血小板数減少	373	247	70	19	17	5	2	2	4	1	3		1	2
食欲不振	1241	789	215	96	61	24	11	14	11	4	6	2	3	5
悪心・嘔吐	885	585	149	63	33	18	10	8	6	6	1	2	2	2
下　痢	774	501	128	64	33	22	6	3	5	3	3	1		5
倦怠感	843	500	166	77	36	19	17	8	6	4	2	2	1	5
色素沈着障害	669	398	159	54	23	14	7	6	3	2		1	1	1
口内炎	558	376	100	32	22	10	5	5	1	2	2			3

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

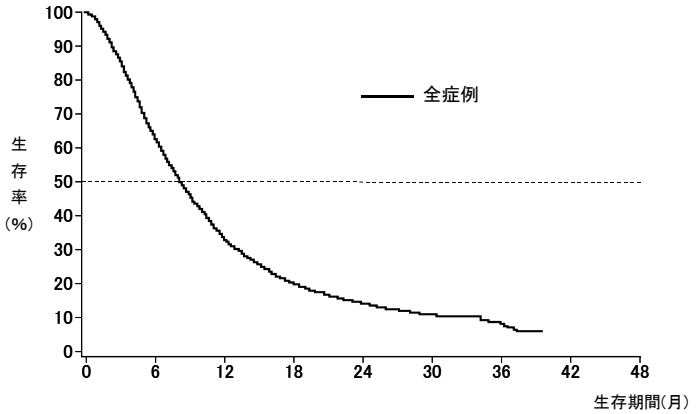
各症例の中で最も早く認められた副作用のクール数を集計したところ、84.2%(2534/3808)が 1 クールで発現していた。

クール数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12<
投薬症例数	3808	2788	1636	1204	842	643	481	380	271	214	179	150	108
副作用初発発現例数	2534	297	96	42	20	7	6	3	1	2	0	0	2
副作用初発発現構成比(発現例数 3010 例を母数)	84.2 %	9.9 %	3.2 %	1.4 %	0.7 %	0.2 %	0.2 %	0.1 %	0.03 %	0.1 %			0.1 %

(6) 治療的使用
（つづき）

② 胃癌の生存疫学調査[22)]

胃癌使用成績調査に登録された症例の中で、投与開始1年以内に投与が中止された症例を対象に、その後の転帰を追跡調査した。生存期間の中央値(MST)は8.3ヵ月(95%信頼区間：8.0～8.6ヵ月)、1年生存率は33.3%であり、後期臨床第Ⅱ相試験の中央値244日(8.0ヵ月)、1年生存率36.6%と同様な結果であった。



③ 術後の安全性に及ぼす影響に関する調査

頭頸部癌使用成績調査に登録された症例の中で、投薬後切除手術を実施した症例を対象に、術後合併症を調査した。安全性評価症例41例における術後合併症発現率は12.2%(5/41例)であり、その内訳は創感染2例、瘻孔2例、気管部分壊死1例であった。

［製造販売後臨床試験］

① 進行胃癌を対象とするTS-1とCDDP併用Phase Ⅰ/Ⅱ試験[23)]

進行(切除不能又は再発)胃癌患者に対するTS-1とCDDP併用療法について、CDDPの最大耐用量及び推奨用量を推定し、推奨用量における奏効率を推定することを目的とした市販後臨床試験を実施した。本併用療法(本剤21日間連日経口投与に、CDDPを第8日目に投与)におけるCDDPの最大耐用量は70mg/m^{2}であり、推奨用量は60mg/m^{2}と判断された。CDDPの推奨用量における本併用療法の奏効率は73.7%(14/19)であり、95%信頼区間は48.8%～90.9%であった。

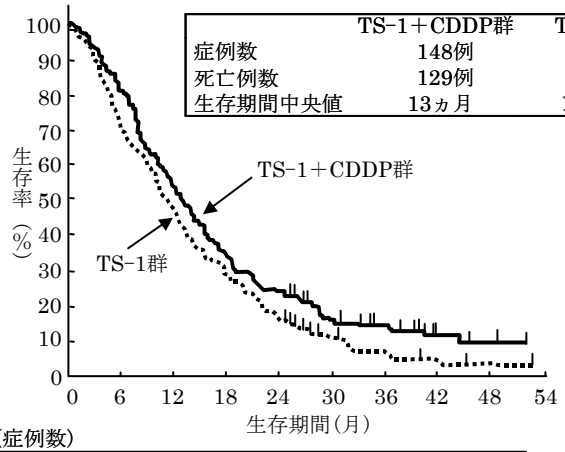
② 頭頸部癌を対象とするTS-1とCDDP併用Phase Ⅰ/Ⅱ試験

頭頸部癌患者に対するTS-1とCDDP併用療法について、CDDPの最大耐用量及び推奨用量を推定し、推奨用量における奏効率を推定することを目的とした市販後臨床試験を実施した。本併用療法(本剤14日間連日経口投与に、CDDPを第8日目に投与)においてCDDP 70mg/m^{2}が最大耐用量に至らなかったため、推奨用量を70mg/m^{2}と決定した。CDDPの推奨用量における本併用療法の奏効率は39.3%(11/28)であり、95%信頼区間は21.5～59.4%であった。

(6) 治療的使用
(つづき)

③ 進行胃癌における TS-1 の延命効果の評価試験[24)]

切除不能又は再発胃癌症例(未治療例)を対象とし、TS-1＋CDDP 併用群(本剤 21 日間連日経口投与(その後休薬 14 日間)に、CDDP 60mg/m²を第 8 日目に投与)(148 例)と TS-1 単独群(本剤 28 日間連日経口投与、その後休薬 14 日間)(150 例)を比較検討した結果(観察期間の中央値 34.6 ヵ月)、生存期間中央値は TS-1＋CDDP 併用群 13 ヵ月、TS-1 単独群 11 ヵ月であった。生存期間のハザード比は 0.774(95%信頼区間：0.610-0.982、ログランク検定 p=0.0366)で、TS-1＋CDDP 併用群は TS-1 単独群と比較して死亡リスクを 23%低下させた(図)。両群で認められた主な副作用発現率(TS-1＋CDDP 併用群においては投与期間中のクレアチニン上昇発現(グレード 1 以上)の有無別に集計した)は次表のとおりであった。



	TS-1＋CDDP群	TS-1群
症例数	148例	150例
死亡例数	129例	139例
生存期間中央値	13ヵ月	11ヵ月

リスク集合(症例数)

TS-1＋CDDP群	148	121	80	51	35	21	15	5	2
TS-1群	150	107	71	43	23	10	6	2	1

副作用	副作用発現率		
	TS-1 単独群 (150 例)	TS-1＋CDDP 併用群	
		クレアチニン上昇非発現例 (116 例)	クレアチニン上昇発現例 (32 例)
副作用発現率(グレード 3 以上)[注)]	92.7%(24.7%)	96.6%(60.3%)	100.0%(90.6%)
白血球減少(2000/mm³未満)	38.0%(2.0%)	66.4%(9.5%)	84.4%(18.8%)
好中球減少(1000/mm³未満)	42.0%(10.7%)	71.6%(37.9%)	84.4%(46.9%)
ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)	32.7%(4.0%)	61.2%(19.0%)	90.6%(50.0%)
血小板減少(5×10⁴/mm³未満)	18.0%(0.0%)	44.0%(3.4%)	65.6%(12.5%)
ビリルビン上昇(グレード 3 以上)	20.0%(1.3%)	18.1%(0.0%)	46.9%(3.1%)
食欲不振(グレード 3 以上)	36.7%(6.0%)	66.4%(24.1%)	93.8%(53.1%)
悪心(グレード 3 以上)	26.0%(1.3%)	58.6%(11.2%)	96.9%(12.5%)
下痢(グレード 3 以上)	22.7%(3.3%)	29.3%(1.7%)	53.1%(12.5%)

注)：グレード分類は NCI-CTC で集計

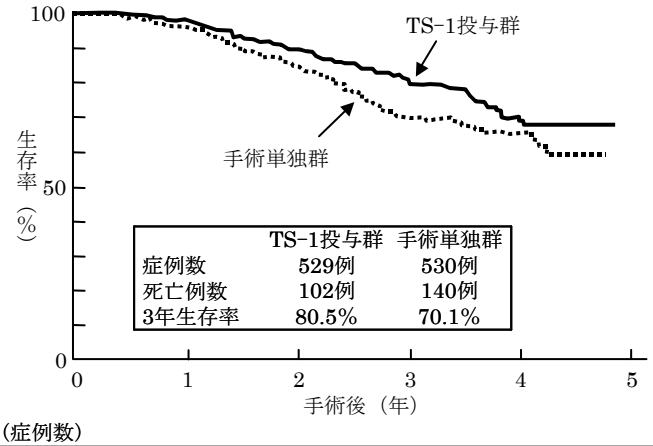
(6) 治療的使用
（つづき）

④ 胃癌術後投与の安全性に関する試験[25)]

後述の手術後の補助化学療法試験の pilot 試験として、承認を受けた用法用量で術後 2-4 週目より投与開始した場合の安全性について検討した。根治度 B として評価可能であった症例は 35 例であり、うちプロトコール中止例は 16 例であった。術後 1 年間の投与完遂性については、再発による投与中止 7 例を除くと 2 コース以降の中止は 4 例であり、各コース毎の服薬日数、服薬量も規定の 90%程度のコンプライアンスが保たれていることから、投与初期の安全性対策に留意すればTS-1の用法用量に沿った1年間の投与は問題なく行えると判断した。

⑤ 胃癌術後補助化学療法の臨床比較試験[26)]

Stage Ⅱ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1 投与(手術後 1 年間)群(529 例)と手術単独群(530 例)を比較検討した結果(観察期間の中央値：手術後 3.0 年)、生存期間のハザード比は 0.675(95%信頼区間:0.523-0.871、ログランク検定 p＝0.0024)で、TS-1 投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを 32%低下させた。手術後 3 年の生存率は、手術単独群 70.1%、TS-1 投与群 80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は 0.622(95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定 p＜0.0001)で、TS-1 投与群は手術単独群と比較して再発リスクを 38%低下させた。3 年無再発生存率は、手術単独群 60.1%、TS-1 投与群 72.2%であった(図)。なお、割付後の 3 年生存率は、手術単独群 70.1%、TS-1 投与群 80.1%であり、3 年無再発生存率は手術単独群 59.6%、TS-1 投与群 72.2%であった。また臨床上重要と考えられる有害事象を次表に示した。

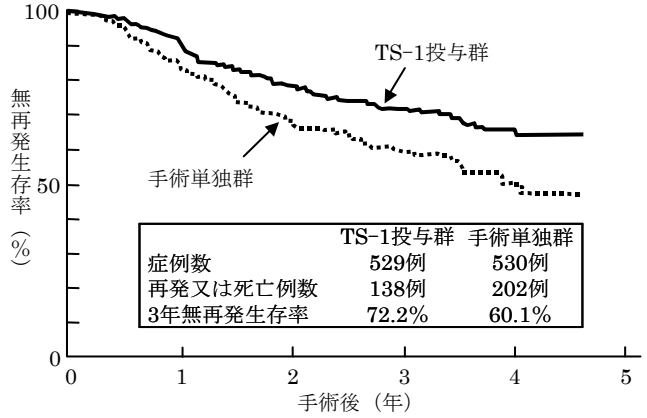


	TS-1投与群	手術単独群
症例数	529例	530例
死亡例数	102例	140例
3年生存率	80.5%	70.1%

リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	518	390	207	55
手術単独群	530	508	372	176	53

(6) 治療的使用
(つづき)



	TS-1投与群	手術単独群
症例数	529例	530例
再発又は死亡例数	138例	202例
3年無再発生存率	72.2%	60.1%

リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

有害事象	発現率	
	TS-1 投与群 (517 例)	手術単独群 (526 例)
白血球減少(2000/mm^3 未満)	59.4%(1.2%)	24.1%(0.4%)
ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)	90.1%(1.2%)	72.1%(0.8%)
血小板減少(5×10^4/mm^3 未満)	25.9%(0.2%)	6.8%(0.4%)
AST(GOT)上昇(グレード 3 以上)注)	44.9%(1.7%)	42.8%(3.4%)
ALT(GPT)上昇(グレード 3 以上)	43.3%(1.2%)	43.0%(3.2%)
食欲不振(グレード 3 以上)	61.1%(6.0%)	15.8%(2.1%)
悪心(グレード 3 以上)	39.1%(3.7%)	10.1%(1.1%)
嘔吐(グレード 3 以上)	22.6%(1.2%)	11.0%(1.9%)
下痢(グレード 3 以上)	59.8%(3.1%)	18.4%(0.2%)
疲労	59.0%	18.1%
口内炎	32.1%	3.4%
色素沈着	46.6%	0.4%
発疹	32.5%	2.3%

注)：グレード分類は NCI-CTC で集計

⑥ 切除不能進行膵癌を対象とする GEM 療法、TS-1 療法と TS-1＋GEM 併用療法の評価試験(現在実施中)

切除不能進行膵癌を対象に、全生存期間を主要評価項目として、GEM 療法、TS-1 療法、TS-1＋GEM 併用療法の 3 群比較による評価試験を実施中である。

⑦ 切除不能大腸癌の 1 次治療例に対し、FOLFOX＋bevacizumab 療法を対照とした SOX＋bevacizumab 療法の評価試験(現在実施中)

切除不能大腸癌の 1 次治療例を対象に、無増悪生存期間を主要評価項目として、FOLFOX(5-FU/*l*-LV/oxaliplatin)＋bevacizumab 療法を対照に SOX(TS-1/oxaliplatin)＋bevacizumab 療法の非劣性を検証する無作為化試験を実施中である。

⑧ 転移・再発乳癌に対し、タキサン療法を対照とした TS-1 療法の評価試験(現在進行中)

転移・再発乳癌に対する 1 次治療例を対象に、全生存期間を主要評価項目として、タキサン療法(Docetaxel、Paclitaxel)を対照に TS-1 療法の非劣性を検証する無作為化試験を実施中である。

⑨ 非小細胞肺癌プラチナ既治療例に対し、Docetaxel 療法を対照とした TS-1 療法の評価試験（現在実施中）

プラチナ既治療の非小細胞肺癌を対象に、全生存期間を主要評価項目として、Docetaxel 療法を対照に TS-1 療法の非劣性を検証する無作為化比較試験を実施中である。

⑩ 非小細胞肺癌 StageⅢB/Ⅳおよび術後再発例に対し、Cisplatin＋Docetaxel 療法を対照とした Cisplatin＋TS-1 療法の評価試験（現在実施中）

非小細胞肺癌 StageⅢB/Ⅳおよび術後再発の 1 次治療例を対象に、全生存期間を主要評価項目として、Cisplatin＋Docetaxel 療法を対照に Cisplatin＋TS-1 療法の非劣性を検証する無作為化試験を実施中である。

⑪ 非小細胞肺癌 StageⅢB/Ⅳおよび術後再発例に対し、Carboplatin＋Paclitaxel 療法を対照とした Carboplatin＋TS-1 療法の評価試験（現在実施中）

非小細胞肺癌 StageⅢB/Ⅳの 1 次治療例を対象に、全生存期間を主要評価項目として、Carboplatin＋Paclitaxel 療法を対照に Carboplatin＋TS-1 療法の非劣性を検証する無作為化試験を実施中である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

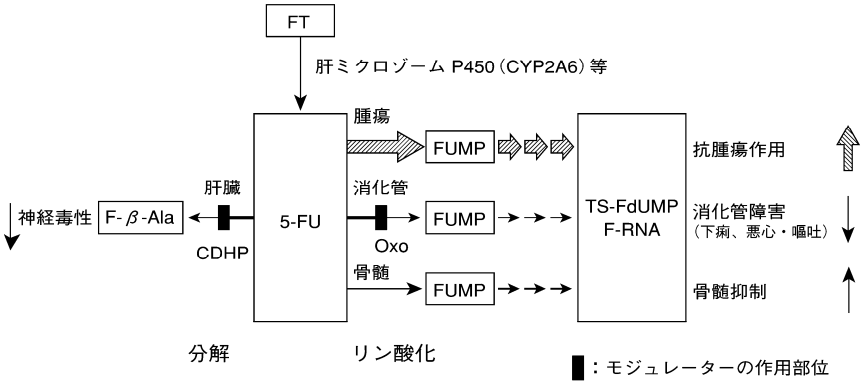
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フルオロウラシル、テガフール・ウラシル、テガフール、カルモフール、ドキシフルリジン、カペシタビン、フルオロウラシル系化合物、フッ化ピリミジン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[27～40)]

本剤の推定される作用機序の概略を次に示した。図では本剤の配合成分及び主要な代謝物ならびに主な作用点とそれらにより発現すると考えられる薬理作用を簡略化して示した。



TS-1 の作用機序に関するモデル図

本剤中の FT は吸収された後血中に比較的長時間持続し、主として肝臓の P450(主に CYP2A6)により徐々に 5-FU に変換されるが、同時に主として肝の dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)によって分解を受け、不活性化される。CDHP はこの肝 DPD による 5-FU の分解を強力かつ可逆的に阻害し、血中及び組織内 5-FU を高濃度・長時間持続させる。また、5-FU の分解阻害により、分解物に由来する中枢神経毒性の発生頻度を減少させる。組織に到達した 5-FU はリン酸化による活性化を受け、FdUMP による TS 阻害、あるいは RNA への取り込みによる RNA 機能障害などにより腫瘍では抗腫瘍効果を、消化管では消化管障害を、骨髄では骨髄抑制を示す。本剤に配合されている Oxo は経口投与後消化管に高濃度に分布し、この部位で 5-FU のリン酸化酵素 orotate phosphoribosyltransferase (OPRT)を拮抗的に阻害し、消化管障害を軽減する。

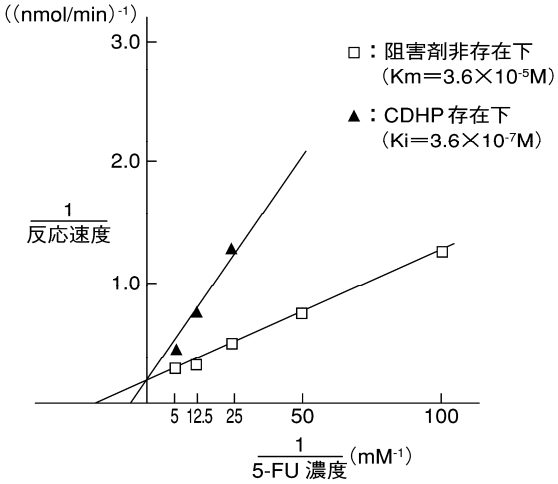
以上のように本剤は、配合成分の FT と CDHP の作用により血中及び腫瘍組織内 5-FU を高濃度にかつ長時間持続させることによる抗腫瘍効果の増強と、Oxo による消化管障害の軽減を一つの薬剤で同時に達成した薬剤である。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

1) 配合理由

① CDHP の *in vitro* での DPD 阻害作用とその特異性[27,28]

CDHP は 1987 年に Tatsumi らにより見出された 5-FU の分解酵素 DPD(EC 1.3.1.2)の強力な阻害剤である。CDHP は DPD による 5-FU の分解を拮抗的(可逆的)に阻害し、その阻害定数(Ki)は 3.6×10^{-7}M と報告されている。また、DPD 阻害の強さは Uracil に比べて約 200 倍強い化合物である。



CDHP による DPD 活性の阻害型式(Lineweaver-Burk プロット)

ラット肝より抽出した酵素液を使用。反応時間：5 分

この CDHP の 5-FU の代謝に関与する様々な酵素に対する選択性を調べた結果、CDHP は DPD のみを特異的に阻害し、他の酵素即ち OPRT(EC 2.4.2.10)、uridine phosphorylase(EC 2.4.2.3；UP)及び thymidine phosphorylase(EC 2.4.2.4；TP)をほとんど阻害しなかった。

5-FU の代謝に関与する酵素に対する CDHP の阻害効果

酵素	阻害率 (%)					IC_{50} (M)
CDHP 濃度(M)	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
DPD[a]	1.4	58.3	93.4	98.6	99.0	9.5×10^{-8}
OPRT[b]	2.6	0.0	2.3	0.0	0.0	$>1.0\times10^{-4}$
UP[b]	0.0	0.0	5.0	11.7	1.0	$>1.0\times10^{-4}$
TP[c]	2.4	2.0	0.0	9.9	1.8	$>1.0\times10^{-4}$

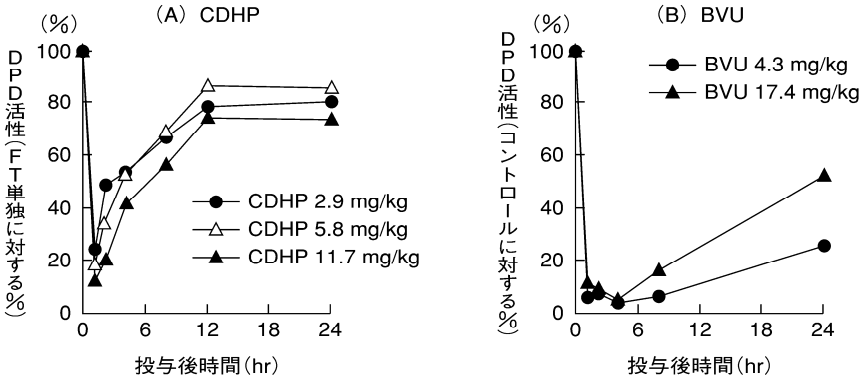
a：ラット肝より抽出した酵素液を使用。b：吉田肉腫細胞より抽出した酵素液を使用。
c：ヒト TP 遺伝子導入 KB 細胞より抽出した酵素液を使用。
5-FU 基質濃度：1×10^{-5}M

(1) 作用部位・作用機序[27～40]
(つづき)

② CDHP の *in vivo* での DPD 阻害作用(ラット)[29,30]

CDHP 及びソリブジンの代謝物である 5-ブロモビニルウラシル(BVU)をラットに単回経口投与し、肝の DPD 活性の変動及びその時間的推移を調べた。

2.9、5.8 及び 11.7mg/kg の CDHP を投与(FT 20mg/kg との併用)すると、投与 1 時間後にはすでに約 80%の最大阻害効果を示し、この DPD 阻害効果は投与後の時間的経過と共に低下し、投与 4 時間後には投与前の活性の約 50%にまで、8 時間後には 60%前後にまで、そして 12 時間～24 時間にかけては 80%前後にまで回復した。これに対し、BVU 4.3 及び 17.4mg/kg を投与すると、投与 1 時間後には既に DPD 活性の 90%が阻害され、その阻害効果は CDHP に比較して更に持続し、24 時間後でも 50～80%の阻害が観察され、BVU 投与 48 時間後に DPD 活性がほぼ元に回復した。



FT＋CDHP 又は BVU 経口投与後のラット肝 DPD 活性の変動

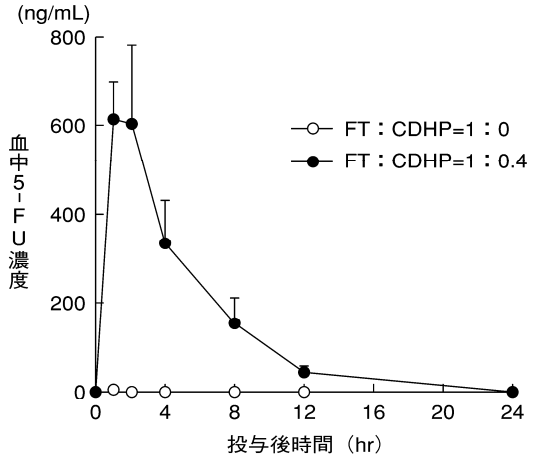
(A) : FT 20mg/kg と併用。
(B) : BVU 4.3、17.4mg/kg はそれぞれ CDHP 2.9、11.7mg/kg と等モル量に相当。

③ FT と CDHP の併用投与後の血中 5-FU 濃度推移(ラット)[29]

担癌ラットに FT 単独あるいは FT＋CDHP(FT に対するモル比 1：0.4)を FT として 20mg/kg 経口投与し、血中 5-FU 濃度を測定した。

その結果、FT 単独では血中 5-FU はほとんど検出されなかったが、FT＋CDHP では 5-FU 濃度が著明に上昇し、1～2 時間後に約 600ng/mL の最高濃度を示した。このことより明らかに DPD の阻害によって FT から放出される 5-FU の分解が抑制され高い血中濃度が得られることが確認された。DPD 活性がほぼ元に回復する 12 時間後には血中 5-FU はほぼ消失した。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40)]
(つづき)



FT と CDHP 併用投与後の担癌ラットにおける血中 5-FU 濃度

Mean±S.D.、n＝3、投与量はいずれも FT として 20mg/kg
FT に対する CDHP のモル比は 1：0(○)、1：0.4(●)

④ 血中 FT、5-FU 及び F-β-Ala 濃度(イヌ)[31)]

ビーグル犬に FT 及び FT＋CDHP(モル比 1：0.4)を経口投与し、血中の 5-FU 及び主要代謝物の F-β-アラニン(F-β-Ala)を測定した。

その結果、FT 7.5mg/kg を投与した時には血中 5-FU 及び F-β-Ala の AUC は 36.6ng・hr/mL、9540.6ng・hr/mL であったのに対し、FT に CDHP を加えて投与した時にはそれぞれ 5330.6、5649.9ng・hr/mL となり、5-FU 濃度が有意(P<0.01)に上昇し、分解物の F-β-Ala が有意(P<0.01)に減少した。

FT 及び FT＋CDHP 経口投与後の血中 FT、5-FU 及び F-β-Ala 濃度(イヌ)

薬　剤	投与量[a] (mg/kg)	匹数 (n)	ﾊﾟﾗﾒｰﾀ	Mean±S.D.		
				FT	5-FU	F-β-Ala
FT	7.5	6	C_{max}[b]	15513±3186	8.9±3.0	1133.0±176.9
			AUC[c]	114933±18314	36.6±6.5	9540.6±800.3
FT＋CDHP	7.5	6	C_{max}	14469±2100	1335.7±322.8**	536.8±138.1**
			AUC	113016±16667	5330.6±975.0**	5649.9±574.6**

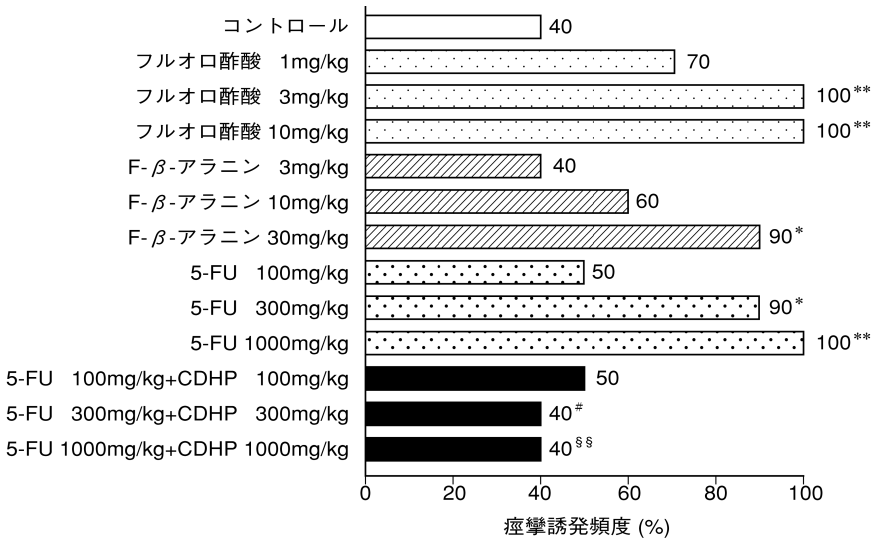
a：FT としての用量、b：ng/mL、c：ng･hr/mL
**：P＜0.01(FT vs FT＋CDHP、t-検定)

(1) 作用部位・作用機序[27～40]（つづき）

⑤ CDHP の 5-FU 由来の中枢神経毒性に対する作用(マウス)[32]

5-FU による中枢神経毒性は、主として 5-FU の分解物である F-β-Ala が更に代謝されて生じるフルオロクエン酸又はフルオロ酢酸によって引き起こされると推定されている。そこで、マウスのペンテトラゾール誘発痙攣モデルを用いて CDHP による 5-FU 由来痙攣作用の防止効果を検討した。

フルオロ酢酸及び F-β-Ala は低用量の投与でペンテトラゾール誘発痙攣作用を増強し、5-FU も同様に痙攣作用を増強した。一方、5-FU に CDHP を併用することによって、5-FU の痙攣増強作用は対照群と同レベルにまで抑制された。



5-FU 及びその分解物によるマウスのペンテトラゾール誘発痙攣増強作用と CDHP による抑制効果

＊ ：p＜0.05、＊＊ ：p＜0.01(対コントロール群)、
＃ ：p＜0.05(対 5-FU 300mg/kg 投与群)、
§§ ：p＜0.01(対 5-FU 1000mg/kg 投与群)、χ^2-検定

⑥ Oxo の *in vitro* での OPRT 阻害作用[28]

Oxo の 5-FU 代謝に関与する酵素に対する阻害作用を調べた結果、Oxo は OPRT を選択的に阻害し、他の DPD、UP 及び TP を阻害しなかった。

5-FU の代謝に関与する酵素に対する Oxo の阻害効果

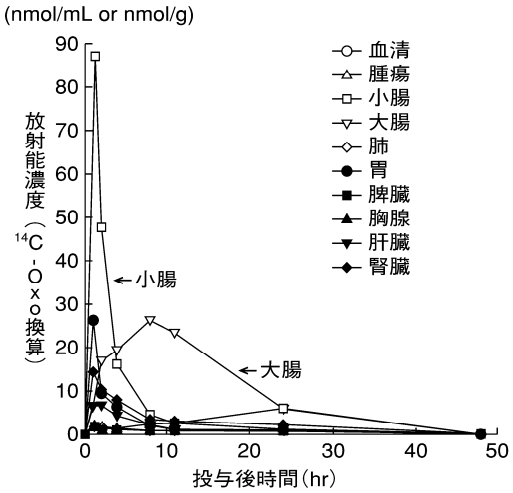
酵素	阻害率 (%)					IC_{50} (M)
Oxo 濃度 (M)	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
DPD[a]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	$>1.0\times10^{-4}$
OPRT[b]	5.2	3.7	20.4	71.8	89.3	4.2×10^{-6}
UP[b]	12.4	12.9	5.0	8.7	19.0	$>1.0\times10^{-4}$
TP[c]	3.2	3.0	3.1	3.1	4.7	$>1.0\times10^{-4}$

a：ラット肝より調製、b：吉田肉腫細胞より調製、
c：ヒト TP 遺伝子導入 KB 細胞より調製。
5-FU 基質濃度：1×10^{-5}M

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

⑦ Oxo の分布特異性(ラット)[33]

Oxo が消化管組織の OPRT を阻害して fluoronucleotides(F-nuc)量を減少させるためには Oxo の生体内での分布特異性が重要となる。そこで 9.75mg/kg の ^{14}C-Oxo を吉田肉腫移植ラットに経口投与した後の各組織の放射能の分布量を観察した。小腸及び大腸に高濃度に分布し、その分布時間は長時間にわたり、他の組織中の放射能がほぼ消失する 24 時間後も放射能が認められた。血清及び、5-FU の抗腫瘍効果に影響を及ぼすと考えられる腫瘍組織への分布は非常に低濃度であった。



吉田肉腫移植ラットにおける ^{14}C-Oxo 経口投与後の全放射能の分布と推移

3.7MBq/kg の ^{14}C-Oxo を含有する Oxo の 9.75mg/kg を吉田肉腫移植ラットに経口投与し、経時的に血清及び組織の放射能を測定した。各組織の放射能量は ^{14}C-Oxo に相当するモル濃度で示した。n＝3

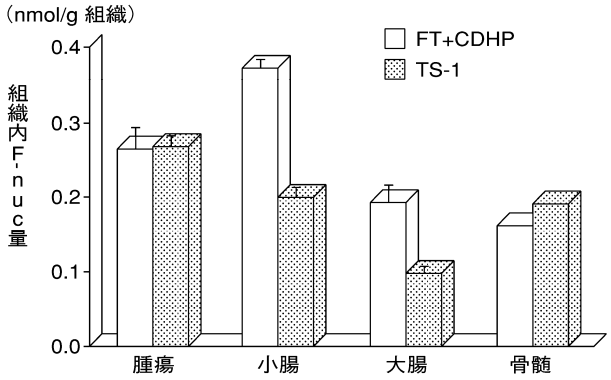
⑧ Oxo の *in vivo* での 5-FU リン酸化阻害作用(ラット、イヌ)[34, 35]

[6-^{3}H]FT を含む 5.7mg/kg の FT＋CDHP と、同じく[6-^{3}H]FT を含む同用量の TS-1 を吉田肉腫移植ラットに経口投与し、腫瘍、小腸、大腸及び骨髄組織中の 5-FU のリン酸化代謝物である fluoronucleotides (F-nuc)量を測定した。

その結果、腫瘍及び骨髄では FT＋CDHP 群、TS-1 群ともほぼ同程度の F-nuc 量が生成されていたが、小腸と大腸では TS-1 を投与することによって明らかに FT＋CDHP 群に比べて F-nuc 生成量が減少した。

この結果から、Oxo が消化管組織での 5-FU リン酸化を阻害すると共に、FT＋CDHP に Oxo を配合することによって抗腫瘍効果を減弱することなく消化器毒性が抑制されることが示された。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

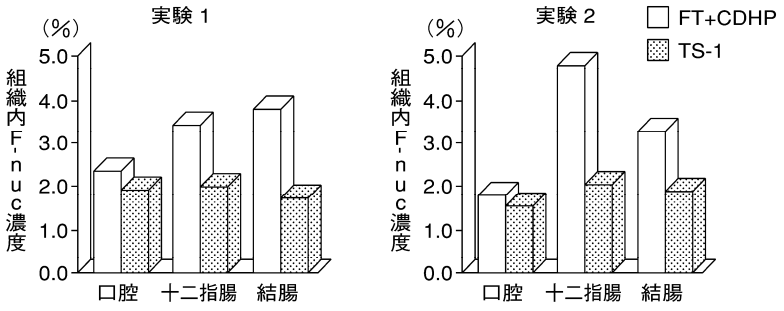


吉田肉腫移植ラットにおける FT＋CDHP 及び TS-1 投与後の組織内 F-nuc 量

吉田肉腫移植ラットに 5.7mg/kg(6.4MBq/kg の[6-^{3}H]FT を含む)の FT＋CDHP 又は TS-1 を経口投与し、2 時間後に抽出した組織より ^{3}H 標識された F-nuc を測定した。腫瘍、小腸及び大腸組織は各 3 匹の Mean±S.D. を示し、骨髄は 3 匹分を集めて一つずつのサンプルとした。

Oxo を ^{14}C-FT を含む FT＋CDHP と共にビーグル犬に経口投与し、消化管組織での F-nuc 量を測定し、FT＋CDHP のみを投与した時の F-nuc 量と比較したところ、Oxo の併用によって消化管部位での F-nuc 量は、Oxo を併用しない場合よりも減少していた。

この結果から Oxo は消化器毒性の原因となる 5-FU のリン酸化物の生成を減少させ消化器毒性を抑制する作用を有すると示唆された。



^{14}C-FT＋CDHP 及び ^{14}C-TS-1 経口投与後の口腔及び消化管組織内 F-nuc 濃度(イヌ)

ビーグル犬に 6mg/kg の ^{14}C-FT を含む FT＋CDHP 及び ^{14}C-FT を含む TS-1 を強制経口投与し、2 時間後にイヌを屠殺して消化管組織を抽出し、^{14}C ラベル化された F-nuc 量を測定した。各実験ともそれぞれ 1 匹のイヌを用いて行い、各組織から 2 箇所サンプリングして測定した。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

⑨ FT＋CDHP の消化器毒性発現に及ぼす Oxo の配合効果(イヌ)[36]

ビーグル犬に FT 量として 6mg/kg に相当する FT＋CDHP 及び TS-1(FT＋CDHP＋Oxo)を 1 日 1 回 5 日間経口投与する実験(実験 1)と、5mg/kg の FT＋CDHP 及び TS-1 を 7 日間経口投与する実験(実験 2)を行った。

その結果、FT＋CDHP 投与群では両実験とも 5 例全例に下痢が観察されたのに対し、TS-1 投与群では下痢が実験 1 で 1 例にのみ認められ、実験 2 では 1 例も認められなかった。また、FT＋CDHP 投与群では各 5 例中 4 及び 5 例に嘔吐が発現したが、Oxo 併用により実験 1 ではその抑制効果が、実験 2 ではその発現回数を減少させる効果がみられた。FT＋CDHP 投与群で 7 日目から 15 日目にかけて全例にグレード(＋＋)～(＋＋＋)の口内炎がみられたが、TS-1 投与群では明らかに口内炎のグレードが軽度になった。また、Oxo の併用により消化器毒性の抑制と共に摂餌量の減少及び著しい体重減少の改善がみられた。

FT＋CDHP 連日投与による消化器系副作用発現に及ぼす Oxo 併用効果(イヌ)

実験 1

薬剤	投与量[a] (mg/kg)	投与期間 (day)	n	下痢[b] (n)	嘔吐[c] (n)	摂食不良[d] (n)	口内炎[e]					体重変化[f] (kg, Mean)
							－	±	＋	＋＋	＋＋＋	
FT＋CDHP	6.0	5	5	5	4	4	0	0	0	3	2	－1.25
TS-1	6.0	5	5	1	1	3	0	0	2	2	1	－0.54

a ：FT＋CDHP 及び TS-1 の投与量は含まれる FT の量として表示した。
b、c、d：day 1 から day 12 までの期間中に各々の症状発現を記録した個体数を示す。
e ：day 7 から 12 の間で各々の個体で記録した最も重篤な症状を表示した(－：症状無し、±：紅斑、＋：びらん、＋＋：潰瘍、＋＋＋：出血を伴う潰瘍)。
f ：day 12 と day 1 の体重変化の平均

実験 2

薬剤	投与量[a] (mg/kg)	投与期間 (day)	n	下痢[b] (n)	嘔吐[c] (n)	摂食不良[d] (n)	口内炎[e]					体重変化[f] (kg, Mean)
							－	±	＋	＋＋	＋＋＋	
FT＋CDHP	5.0	7	5	5	5 (4.0)	5	0	0	0	1	4	－0.91
TS-1	5.0	7	5	0	5 (1.6)	0	0	0	3	2	0	－0.04

a ：FT＋CDHP 及び TS-1 の投与量は含まれる FT の量として表示した。
b、d：day 1 から day 15 までの期間中に各々の症状発現を記録した個体数を示す。
c ：day 1 から day 15 までの期間中に嘔吐の症状発現を記録した個体数を示し、括弧内は嘔吐を発現した回数(日数)の平均を示す。
e ：day 7 から 15 の間で各々の個体で記録した最も重篤な症状を表示した(－：症状無し、±：紅斑、＋：びらん、＋＋：潰瘍、＋＋＋：出血を伴う潰瘍)。
＋＋以上の症状発現個体の初発時期：FT＋CDHP 投与群 day 7、TS-1 投与群 day 11
f ：day 8 と day 1 の体重変化の平均

(1) 作用部位・作用機序[27～40]
(つづき)

⑩ ヒト結腸癌株 KM12C 同所移植モデルにおける FT＋CDHP の抗腫瘍効果及び毒性に及ぼす Oxo の作用[37]

ヌードラットの結腸漿膜下にヒト結腸癌株である KM12C 細胞を移植した大腸癌の原発巣モデルを用いて、TS-1 及び FT＋CDHP を FT 量として 15mg/kg/day を 1 日 1 回 8 日間及び 20mg/kg/day を 7 日間連日経口投与し、抗腫瘍効果及び毒性を比較した。

ヒト結腸癌株 KM12C 同所移植モデルにおける FT＋CDHP の抗腫瘍効果及び毒性に及ぼす Oxo の作用

薬剤	投与量[a] (mg/kg/day)	投与経路	投与期間	試験成績				
				TGI[b] (%)	Tumor free[c]	下痢[d]	体重変化[e] (%, Mean)	白血球数[f] (T/C, %)
TS-1	15	経口	8 日間	64.1	1/8	0/8	－4.1	37
FT＋CDHP	15			69.0	0/8	0/8	－13.6	15
TS-1	20	経口	7 日間	88.7	5/8	0/8	－3.7	27
FT＋CDHP	20			85.0	1/8	1/8	－17.9	9

a：FT＋CDHP 及び TS-1 の投与量は含まれる FT の量として表示した。
b：tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
c：肉眼的に腫瘍が確認されなかった個体数/全個体数
d：下痢発症個体数/全個体数
e：各固体の体重変化量の、day 0 での体重に対する比率(%、平均値)
f：各コントロール群の血液中白血球の平均値に対する投与群の平均値の比率(%)
腫瘍移植部位：結腸漿膜下

抗腫瘍効果は、いずれの用量においてもほぼ同程度であり、Oxo は FT＋CDHP の抗腫瘍効果に対してほとんど影響しないことが示唆された。

一方、体重変化及び下痢の発現などの消化器毒性を比較すると、20mg/kg/day の FT＋CDHP 投与群で見られた下痢は TS-1 投与群では認められず、また 15 及び 20mg/kg/day のいずれの用量においても TS-1 投与群の体重減少は FT＋CDHP 投与群に比べて有意に軽度であり、Oxo 併用による消化器毒性の軽減効果が確認された。また、骨髄毒性の指標とした末梢血中の白血球数を TS-1 及び FT＋CDHP 投与群間で比較したところ、Oxo は FT＋CDHP による白血球数減少を有意に改善することが確認された。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

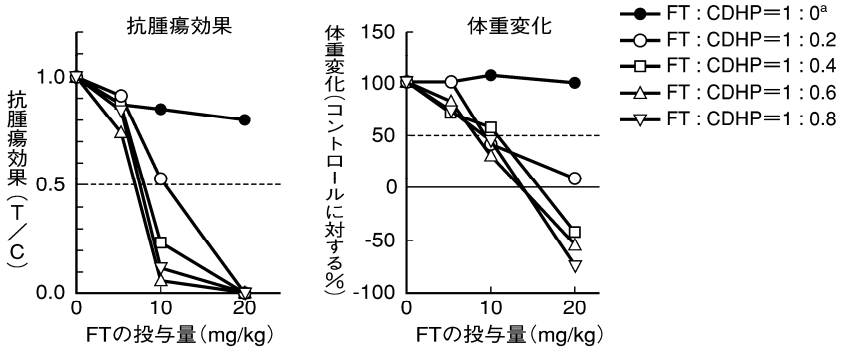
2) 配合比

① FT と CDHP の配合比率の検討(吉田肉腫移植ラット)[29]

FT に CDHP をモル比で 1：0.2、1：0.4、1：0.6 及び 1：0.8 の割合で配合し、FT 量として 5、10 及び 20mg/kg を吉田肉腫皮下移植ラットに 1 日 1 回、7 日間連日経口投与し抗腫瘍効果を判定した。

その結果、FT 5mg/kg 投与では CDHP の配合による抗腫瘍効果の増強は認められなかった。FT 10mg/kg 投与では 0.2 モル比の CDHP 配合で 47%の腫瘍増殖抑制率しか得られず、更に強い抗腫瘍効果を達成するためには 0.4 モル比以上の配合が必要であった。一方、FT 20mg/kg 投与では 0.2 モル比以上の CDHP 配合によりほぼ 99%以上の腫瘍増殖阻害効果が得られた。

毒性の指標としての体重変化は、FT 10mg/kg 以上投与で CDHP 配合により対照群の体重増加が約 50%抑制されたが、CDHP の配合比による差はあまりみられなかった。しかし、FT 20mg/kg 投与では CDHP の配合比の上昇に伴って体重増加抑制が強くなった。FT 10 及び 20mg/kg の抗腫瘍効果を増強させるためには 0.4 モル比以上の CDHP を配合する必要があるが、体重減少を考慮すると CDHP の配合モル比は少ない方が望ましく 0.4 が至適とされた。



吉田肉腫に対する FT と CDHP の配合による抗腫瘍効果と毒性

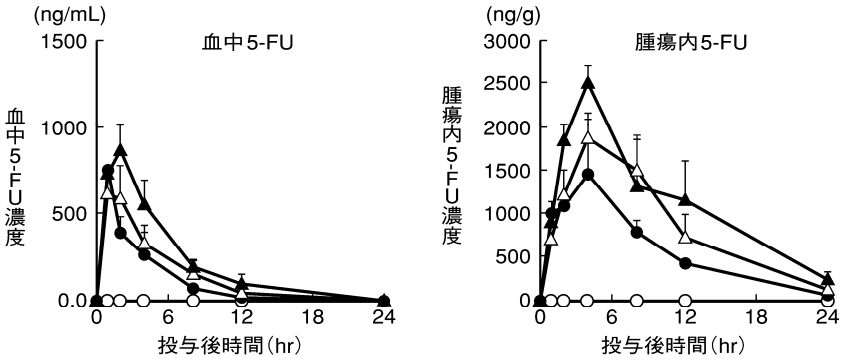
a：FT と CDHP の配合モル比　n＝7

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

② FT 投与後の血中及び腫瘍内 5-FU 濃度に対する CDHP の配合効果(担癌ラット)[29]

FT(20mg/kg)単独及び CDHP を 0.2、0.4 及び 0.8 モル比で配合した組成物を担癌ラットに単回経口投与し、血中及び腫瘍内 5-FU 濃度を測定し CDHP の配合効果を検討した。

その結果、FT 20mg/kg 単独投与では血中及び腫瘍内 5-FU はほとんど検出されなかったが、0.2 モル比以上の CDHP 配合により血中及び腫瘍内 5-FU 濃度は著明に上昇し、その AUC は CDHP の用量に依存して上昇した。また、血中 5-FU の T_{max} も CDHP の配合比に依存して長くなる傾向がみられ、0.2 モル比の CDHP 配合では 1 時間以内、0.4 モル比では 1～2 時間、0.8 モル比では 2 時間であった。腫瘍内 5-FU 濃度の T_{max} は CDHP の配合比に関係なく 4 時間であった。



併用モル比 (FT：CDHP)	血中 5-FU 濃度の AUC (ng･hr/mL)	腫瘍内 5-FU 濃度の AUC (ng･hr/g)
1：0	—[a]	—
1：0.2	2556	14013
1：0.4	3526	20891
1：0.8	5327	27304

FT＋CDHP 配合投与後の担癌ラットにおける血中及び腫瘍内 5-FU 濃度

Mean±S.D.、n＝3、投与量はいずれも FT として 20mg/kg、FT に対する CDHP のモル比は 1：0；(○)、1：0.2；(●)、1：0.4；(△)、1：0.8；(▲)。
a：検出限界以下のため計算せず。

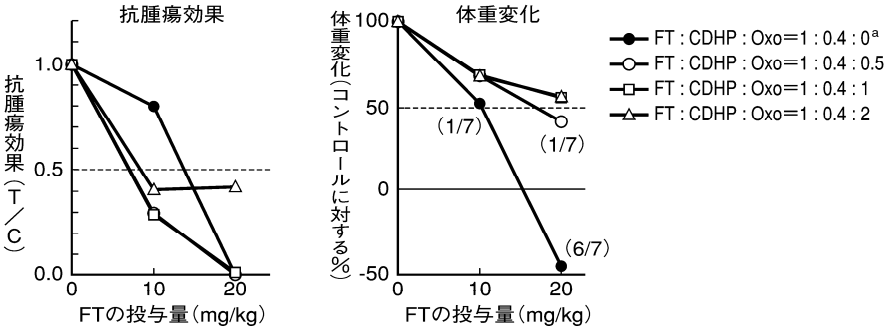
(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

③ 吉田肉腫移植ラットにおける Oxo の配合比[29]

FT と CDHP の配合比をモル比 1 : 0.4 に固定し、Oxo をモル比で 0、0.5、1 及び 2 の割合で配合して吉田肉腫皮下移植ラットに 7 日間連日経口投与し、抗腫瘍効果、体重変化、肛門周囲の汚れによる下痢症状及び消化管障害度を調べた。

その結果、FT(10mg/kg)＋CDHP に Oxo を配合した時、どの配合比においても FT＋CDHP の抗腫瘍効果に影響を与えなかったが、FT(20mg/kg)＋CDHP 投与では 0.5 及び 1 モル比の Oxo 配合では FT＋CDHP の強い抗腫瘍効果はほぼ維持されたのに対し、2 モル比の Oxo 配合は腫瘍増殖抑制率は 100%から 60%にまで低下した。

一方、毒性に関しては FT(20mg/kg)＋CDHP 投与で観察された肛門周囲の汚れ(下痢症状)は 0.5 モル比の Oxo 配合により 6/7 例から 1/7 例に抑制され、特に 1 モル比以上の Oxo 配合により下痢症状は完全に消失した(0/7 例)。また、FT(20mg/kg)＋CDHP 投与で下痢症状と並行してみられた著しい体重減少は 0.5 モル比以上の Oxo 配合によって大幅に回復した。



吉田肉腫移植ラットにおける FT＋CDHP の抗腫瘍効果と毒性に対する Oxo の配合効果

抗腫瘍効果は薬剤投与群の平均腫瘍重量のコントロール群に対する比率(T/C)を示した。
体重変化は薬剤投与群の平均体重変化量のコントロール群に対する比率(% control)で表示した。
各群 n＝7(ただし、コントロール群は n＝13)
a : FT、CDHP と Oxo の配合モル比を示す。
( )内の数字は下痢発症動物数/全動物数を示す。

次に Oxo の配合効果を体重変化、肉眼的下痢症状と共に消化管組織の病理学的立場からも判定した。FT(20mg/kg)＋CDHP を投与した時の消化管損傷に対する Oxo の配合効果を病理組織学的に検討した結果、FT＋CDHP 投与によって体重減少と一致してみられた空腸、回腸、盲腸、結腸部位の(±)～(＋＋)の損傷度は 0.5～1 モル比の Oxo 配合により軽度となり、改善される傾向がみられた。更に 2 モル比の Oxo 配合により抗腫瘍効果は減弱するものの消化管部位の損傷は病理組織学的に見てもほぼ完全に抑制された。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40)]
(つづき)

消化器毒性に対する Oxo の配合効果－病理組織学的検討－(ラット)

FT : CDHP : Oxo (モル比)	投与量[a] (mg/kg)	n	組織損傷度			
			空腸	回腸	盲腸	結腸
			－[b] ± ＋ ＋＋	－ ± ＋ ＋＋	－ ± ＋ ＋＋	－ ± ＋ ＋＋
コントロール	－	7	7[c]	7	7	7
1 : 0.4 : 0	20	7	3　4	0　2　5	0　　2　5	0　2　2　3
1 : 0.4 : 0.5	20	7	7	6　1	0　4　2　1	6　　1
1 : 0.4 : 1	20	7	6　1	3　2　2	3　3　1	4　3
1 : 0.4 : 2	20	7	7	7	6　　1	7

a : FT としての用量、b : 鏡検による組織損傷度、－ : 変化なし、± : 極めて軽度、
＋: 軽度、＋＋ : 中等度、c : 組織学的に組織損傷の見られた個体数。

④ FT に対する CDHP、Oxo の併用時期(吉田肉腫移植ラット)[29, 38)]

CDHP(5.84mg/kg、FT に対するモル比 0.4)を、FT(20mg/kg)投与の 6 時間前、3 時間前、3 時間後又は 6 時間後に吉田肉腫皮下移植ラットに 7 日間連日経口投与し、抗腫瘍効果と体重変化を同時投与と比較した。

FT 投与前に CDHP を投与した場合は、腫瘍増殖抑制率が 3 時間前で 93%、6 時間前で 84%となり、Tumor-free のラットも同時投与に比べて減少した。一方、FT 投与後に CDHP を投与した場合、腫瘍増殖抑制率は 3 時間後で 95%、6 時間後で 59%と CDHP の投与時期が遅くなるに従って低下する傾向がみられ、Tumor-free ラットも減少した。毒性の発現を伴うものの強い抗腫瘍効果を得るためには FT と CDHP の投与は同時が好ましいと考えられた。

FT と CDHP の併用時期の検討(吉田肉腫移植ラット)

投与時間[a] 10 : 00	13 : 00	16 : 00	n	腫瘍重量 (g, Mean±S.D.)	IR[b] (%)	Tumor-free[c] (n)	体重変化[d] (g)
コントロール(0.5%HPMC)			14	1.309±0.287	－	0	＋65.5
CDHP ⟶		FT	7	0.210±0.102	84	0	＋38.5
	CDHP ⟶	FT	7	0.097±0.089	93	1	＋21.1
		FT＋CDHP	7	0.000±0.000	100	7	－10.9
FT＋CDHP[e]			7	0.000±0.000	100	7	－21.6
FT ⟶	CDHP		7	0.071±0.068	95	1	＋12.5
FT ⟶		CDHP	7	0.536±0.372	59	0	＋41.0

a : 1 日の中での投与スケジュール。
b : 腫瘍増殖抑制率(Inhibition rate of tumor growth)
＝(1－薬剤投与群の平均腫瘍重量/コントロール群の平均腫瘍重量)×100
c : 肉眼的に腫瘍が認められなかった個体数。
d : 各個体の判定日(day 8)の体重と群分け日(day 0)の体重の差の群内の平均値を示す。
e : FT 及び CDHP の用量は全て固定用量とし、それぞれ 20.0 及び 5.84mg/kg を投与した。

(1) 作用部位・作用機序[27～40)] (つづき)

Oxo(19.5mg/kg、モル比 1)を、FT＋CDHP(モル比 1：0.4、FT として 20mg/kg)投与の 6 時間前、3 時間前、3 時間後又は 6 時間後に吉田肉腫皮下移植ラットに 7 日間連日経口投与し、抗腫瘍効果と毒性を同時投与と比較した。

その結果、Oxo を FT＋CDHP と同時に投与した場合と比較して、前投与及び後投与した場合には 100%の腫瘍増殖抑制効果が得られるものの、ラットの体重が著明に減少し、また、8 匹中 3～6 匹に下痢が発生した。このことから高い抗腫瘍効果を維持しつつ、消化器毒性や体重減少を抑制するためには FT＋CDHP と Oxo を同時に投与することが必要であると示唆された。

FT＋CDHP と Oxo の併用時期の検討(吉田肉腫移植ラット)

投与時間 10：00	13：00	16：00	n	腫瘍重量 (g, Mean±S.D.)	IR[a] (%)	下痢 (n)	体重変化[b] (% control)
		HPMC[c]	8	2.328±0.514	－	0	(100.0)
Oxo[d] ⟶		FT[e]＋CDHP[f]	8	0.000±0.000	100	4	－26.1
	Oxo ⟶	FT＋CDHP	8	0.000±0.000	100	4	－10.7
		FT＋CDHP＋Oxo	8	0.280±0.196	88	0	31.1
HPMC			8	1.913±0.571	－	0	(100.0)
FT＋CDHP＋Oxo			8	0.026±0.030	99	0	26.0
FT＋CDHP⟶ Oxo			8	0.000±0.000	100	6	－22.1
FT＋CDHP⟶ Oxo			8	0.000±0.000	100	3	－27.0

a：腫瘍増殖抑制率
b：体重変化は薬剤投与群の体重変化(判定日と試験開始日の体重差)の、コントロール群の体重変化値に対する比率を示す。
c：コントロール群のラットには 0.5% HPMC を投与した。
d：Oxo の用量は 19.5m/kg で一定とした。
e：FT の用量は 20.0mg/kg で一定とした。
f：CDHP の用量は 5.84mg/kg で一定とした。

3) 作用機序の検討

① 血漿中及び腫瘍組織中 5-FU 濃度、TS 阻害率及び F-RNA 量(吉田肉腫皮下移植担癌ラット)[39)]

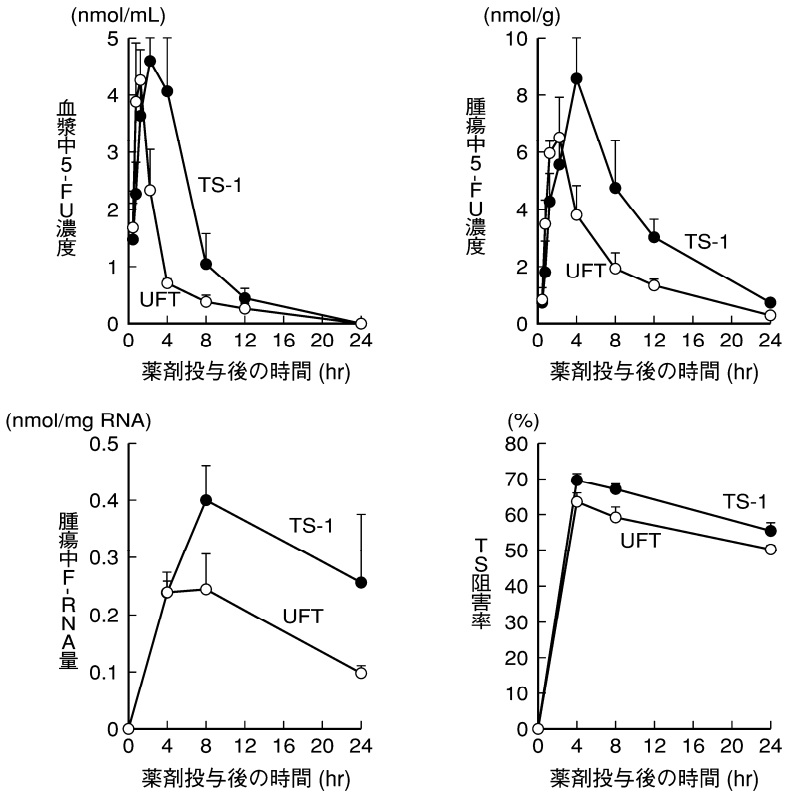
［方法］

吉田肉腫細胞皮下移植担癌ラット(2×10⁴cells/rat 移植後 8 日目)に、等毒性用量の TS-1 及び UFT を単回経口投与し、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に血漿及び腫瘍組織を採取し(腫瘍内 TS 阻害率、F-RNA 量測定の際は 4、8 及び 24 時間後に採取)、5-FU 濃度、TS 阻害率及び F-RNA 量を測定した。

［結果］

TS-1 投与群の血漿中及び腫瘍組織中 5-FU 濃度の $AUC_{0-\infty}$は 30nmol・hr/mL 及び 95nmol・hr/g tumor で UFT 投与群のそれぞれ 2.0 倍及び 1.8 倍と高く、TS-1 投与群では UFT 投与群に比べ高濃度で長時間持続した。一方、腫瘍組織中 TS 阻害率はいずれの測定ポイントにおいても TS-1 投与群が UFT 投与群に比べ 5 から 8%高い値で推移した。また、腫瘍中 F-RNA 量の AUC_{0-24hr}は 7.0nmol・hr/mg RNA で UFT 投与群の 1.6 倍であった。

(1) 作用部位・
作用機序[27～40)]
(つづき)



血漿中、腫瘍中 5-FU 濃度、F-RNA 量及び TS 阻害率
(吉田肉腫皮下移植ラット)

Mean±S.D.、n=5、●：TS-1 15mg/kg、○：UFT 30mg/kg(いずれも FT 量として)

② KM12C ヒト大腸癌大腸壁移植モデルでの検討[40)]

[方法]

腫瘍細胞はヌードラットをエーテル麻酔下開腹し、肛門から約 5cm の腸管の漿膜下に移植した。移植後 31 日目に等毒性用量の TS-1 又は UFT を単回経口投与し経時的に血中 5-FU 濃度ならびに腫瘍及びその周辺正常腸管組織中の TS 阻害率及び F-RNA 量を測定した。

[結果]

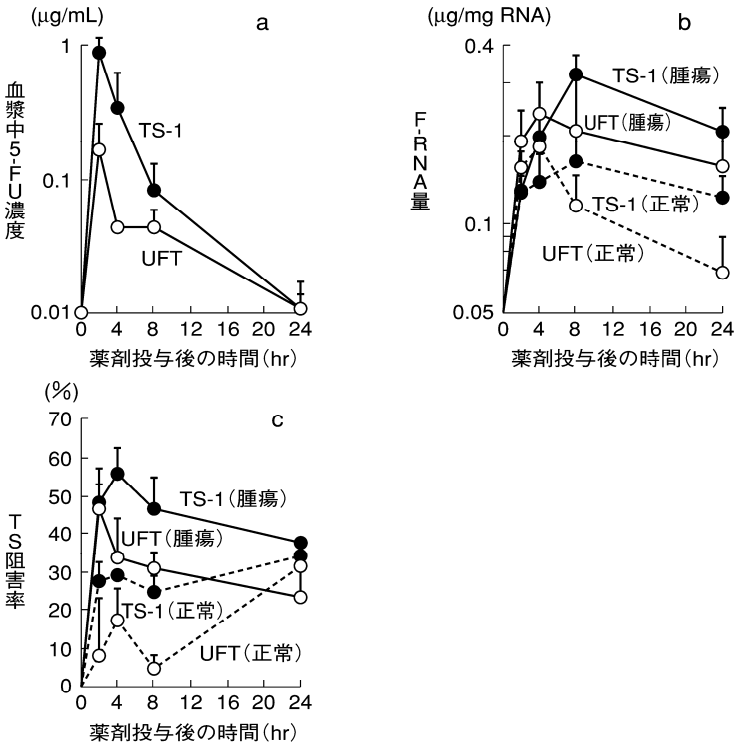
血漿中 5-FU 濃度は TS-1 投与群では UFT 投与群に比べていずれのポイントも高濃度で推移し、TS-1 投与群の AUC_{0-24hr} は 2.89 μg・hr/mL で UFT 投与群の約 3.5 倍であった。

一方、腫瘍中の F-RNA 量については、TS-1 投与群の AUC_{0-24hr} は 5.74 μg・hr/mg RNA で、UFT 投与群(4.41 μg・hr/mg RNA)より高かった。また、正常腸管組織中の F-RNA 量は TS-1 投与群が 3.28 μg・hr/mg RNA、UFT 投与群が 2.56 μg・hr/mg RNA であり、腫瘍組織では正常組織に比較して TS-1、UFT 共に約 1.8 倍となり、腫瘍選択的により多くの 5-FU が RNA に取り込まれていることが明らかとなった。この傾向は TS 阻害作用についても

(1) 作用部位・
作用機序[27～40]
(つづき)

同様であり、TS-1 投与群では UFT 投与群に比べ腫瘍中 TS 阻害率が高い値で推移し、TS-1 投与群及び UFT 投与群共に正常腸管組織では腫瘍中に比べ阻害率が低い傾向が認められた。

これらの結果より、TS-1 の高い腫瘍増殖抑制効果は、等毒性用量の UFT に比べ 5-FU の腫瘍組織 RNA への選択的分布と TS 阻害作用によることが示唆された。



血漿中 5-FU 濃度及び腫瘍、正常腸管組織中 F-RNA 量、TS 阻害率(KM12C ヒト大腸癌ヌードラット大腸壁移植モデル)

Mean±S.D.、n＝3(図 c、TS-1、正常組織、4 時間値は操作ミスにつき n＝2)
●：TS-1(15mg/kg)投与群、○：UFT(30mg/kg)投与群(いずれも FT 量として)
破線は正常組織を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [39～51)]

1) 動物腫瘍に対する腫瘍増殖抑制効果(ラット、マウス)[39, 41)]

［方法］

ラット又はマウスの実験腫瘍を背部皮下に移植し、翌日より TS-1 及び 5-FU 系抗悪性腫瘍剤を 1 日 1 回 7 又は 9 日間連日経口投与した。腫瘍重量及び体重を測定し、薬剤無投与対照群に対する 50%腫瘍増殖抑制用量(ED_{50})及び 50%体重増加抑制用量(BWC_{50})を、log(用量)と、logit(TGI)又は logit(BWC)のプロットより最小 2 乗法を用いて近似した回帰直線式より算出した。

［結果］

ラット実験腫瘍吉田肉腫、AH-130 及び SLC に対する TS-1 の ED_{50} 値はそれぞれ 5、8 及び 10mg/kg/day で、UFT の約 1/3 から 1/4、FT の約 1/16、5-FU の約 1/4 であり、TS-1 は他の 5-FU 系抗悪性腫瘍剤に比べ低用量より腫瘍増殖抑制効果を示した。

また、BWC_{50} を ED_{50} で除した値を治療係数として他の薬剤と比較したところ、TS-1 はいずれの腫瘍に対しても高い値を示した。

一方、マウス実験腫瘍 S-180、Lewis Lung Carcinoma(LLC)及び Colon 26 に対する TS-1 の ED_{50} 値はそれぞれ 19.3、9.3 及び 10.2mg/kg/day で、UFT の約 1/2 から 1/3、FT の約 1/7、5-FU の約 1/2 であり、TS-1 はマウス実験腫瘍に対しても低用量より腫瘍増殖抑制効果を示した。

腫瘍増殖抑制効果及び治療係数

試験系	投与経路	投与期間	試験成績				
			評価項目	TS-1	UFT	FT	5-FU
ラット腫瘍吉田肉腫 皮下移植系	経口	7 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	5	22	82	19
			治療係数	4.5	1.4	1.8	1.4
ラット腫瘍 AH-130 腹水肝癌　皮下移植系	経口	7 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	8	25	－	－
			治療係数	2.7	1.5		
ラット腫瘍 SLC (佐藤肺癌) 皮下移植系	経口	7 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	10	29	－	－
			治療係数	6.0	1.2		
マウス腫瘍 S-180 皮下移植系	経口	9 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	19.3	34.8	138.4	42.1
マウス腫瘍 Lewis lung ca.皮下移植系	経口	9 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	9.3	24.7	－	－
マウス腫瘍 Colon 26 皮下移植系	経口	9 日間	ED_{50} (mg/kg/day)	10.2	24.1	－	－

ED_{50}：50%腫瘍増殖抑制用量、－：試験非実施
治療係数：BWC_{50}/ED_{50}(BWC_{50} はコントロール群の体重増加量を 50%抑制する用量)

(2) 薬効を裏付ける試験成績[39～51]
(つづき)

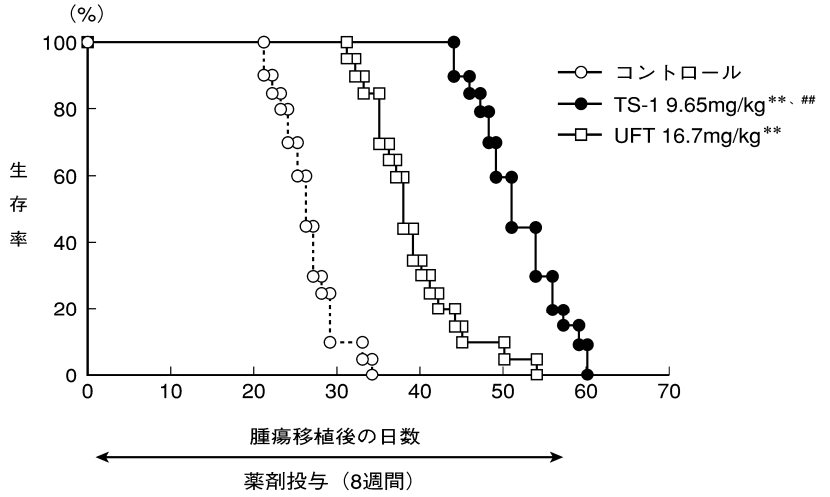
2) 実験肺転移モデルにおける延命効果(マウス)[41]

[方法]

マウスにLLC細胞を尾静脈内より移植し、翌日より長期間投与において体重減少が見られず、安全に投与可能な投与量のTS-1及びUFTを1日1回8週間連日経口投与した。

[結果]

TS-1投与群の生存日数は51.9±5.1(day)であり、UFT投与群の39.1±5.8(day)に比べて有意な生存日数の延長が認められた。この時のTS-1投与群の延命率は97%であり、UFT投与群の49%の約2倍の延命率を示した。



LLC尾静脈内移植系における有効性(生存曲線)

**：p<0.001(対コントロール群)、##：p<0.001(対UFT投与群)
(両側Wilcoxonの順位和検定－Bonferroni調整)
投与量はFT量として示した。

3) 実験肝転移モデルにおける延命効果(マウス)[41]

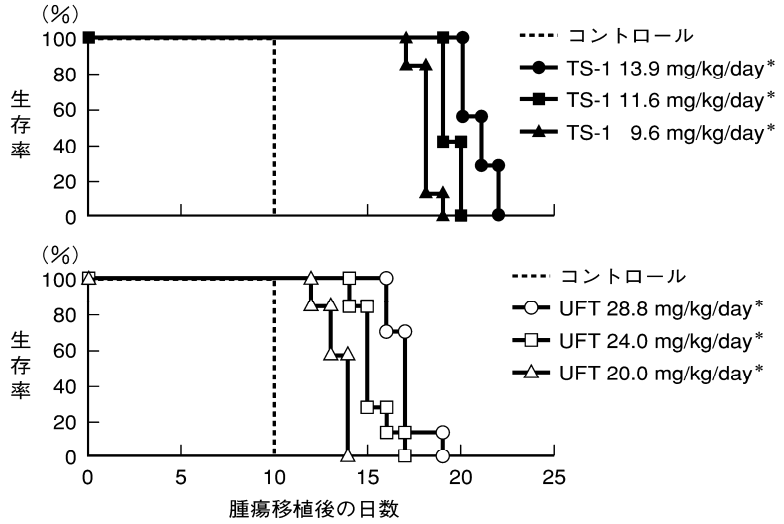
[方法]

マウスにL5178Y-HM細胞を尾静脈内より移植し、翌日よりTS-1及びUFTを1日1回9日間連日経口投与し、コントロール群と薬剤投与群の平均生存日数(mean survival time ; MST)より延命率(increase of life span ; ILS)を算出し、延命効果を比較した。また、最大延命率を示す用量(ILS_{max})と 30%の延命率を示す用量(ILS_{30})の比率(ILS_{max}/ILS_{30})を求めて効力域を比較した。

[結果]

最大延命率はTS-1で109%、UFTが70%であり、TS-1はUFTに比べて高い延命効果を示した。一方、効力域をILS_{max}/ILS_{30}の値で比較したところ、TS-1で3.7、UFTで2.1であり、TS-1は広い用量域で延命効果を示すことが確認された。

（2）薬効を裏付ける試験成績[39～51]
（つづき）



L5178Y-HM 静脈内移植肝転移モデルにおける有効性（生存曲線）

TS-1 及び UFT は腫瘍移植翌日より 1 日 1 回 9 日間連日経口投与し、生存日数を観察した。試験は 1 群 7 匹にて実施した。
＊：$p<0.05$（対コントロール群、両側 Wilcoxon の順位和検定－Bonferroni 調整）
投与量は FT 量として示した。

4）ヒト腫瘍株に対する腫瘍増殖抑制効果（ヌードラット）[42～45]

［方法］

腫瘍フラグメント（約 2mm 角）をヌードラットの背部皮下に移植し、推定腫瘍体積（V；V=（短径）^{2}×（長径）/2）が約 200～800mm^3 になった時点で平均腫瘍体積が均等になるように群分けした（Day 0）。翌日より等毒性用量の TS-1 及び UFT を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与した。投与終了翌日（Day 15）に RTV（相対腫瘍体積）を計算し、次式より腫瘍増殖抑制率（TGI；%）を求めた。

TGI（%）＝［1－（薬剤投与群の平均RTV/コントロール群の平均RTV）］×100

有効性の判定は TGI が 50%以上で、かつ統計学的有意差が認められた場合に有効と判断した。

［結果］

TS-1投与群では実施した17株中15株において増殖抑制率が 50%以上であり、かつコントロール群に対して有意差が認められ、有効と評価される抗腫瘍効果を示した。比較対照の等毒性用量の UFT は 17 株中 10 株で有効と評価された。胃癌 5 株中 3 株、乳癌 2 株中 1 株で TS-1 投与群は UFT 投与群に比較して高い抗腫瘍効果を示した。また、胃癌 5 株、大腸癌 2 株、乳癌 2 株及び頭頸部癌 1 株（計 10 株）において TS-1 投与群では腫瘍の縮小（RTV 1.0 未満）を示した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [39～51)]

(つづき)

ヒト腫瘍・ヌードラット皮下移植系における有効性

腫瘍株	由来	薬剤	投与量 (mg/kg/day)	n[a]	RTV[b] (Mean±S.D.)	TGI[c] (%)
H-81	胃　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	7	1.9±0.3	－
		TS-1	15	7	0.5±0.2**##	75
		UFT	30	7	1.1±0.2**	41
OCUM-2MD3	胃　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	7.9±2.7	－
		TS-1	15	8	0.4±0.2**	95
		UFT	30	8	1.3±0.6**	84
NUGC-4	胃　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	2.4±1.6	－
		TS-1	15	8	0.7±0.1**	69
		UFT	30	8	1.2±0.3	51
SC-2	胃　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	3.0±0.5	－
		TS-1	15	8	0.7±0.2**##	78
		UFT	30	8	1.3±0.3**	57
St-40	胃　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	2.0±0.2	－
		TS-1	15	8	0.5±0.1**##	73
		UFT	30	8	0.9±0.2**	54
KM12C	大腸癌 (結腸癌)	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	6	2.3±0.9	－
		TS-1	15	6	0.4±0.1**	83
		UFT	30	6	1.2±0.3*	48
KM20C	大腸癌 (結腸癌)	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	6	8.6±4.7	－
		TS-1	15	6	0.7±0.2**	92
		UFT	30	6	1.5±0.5**	83
H-31	乳　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	7	3.4±2.3	－
		TS-1	15	6	0.3±0.3**	91
		UFT	30	7	1.6±1.2	52
LC-11	肺　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	10	11.0±2.8	－
		TS-1	15	7	3.1±2.5**	72
		UFT	30	7	3.3±1.4**	70
BxPC-3	膵臓癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	10	3.8±1.9	－
		TS-1	15	10	1.1±0.5**	71
		UFT	30	9	2.4±0.9	37
JRC-11	腎臓癌※	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	7	6.4±1.8	－
		TS-1	15	7	1.8±1.7**	72
		UFT	30	7	1.8±2.0**	71
Nagashima	腎臓癌※	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	7.5±2.3	－
		TS-1	15	8	3.8±2.5**	50
		UFT	30	8	3.1±1.7**	59
MC-2	乳　癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	4.3±0.9	－
		TS-1	15	8	0.7±0.3**#	85
		UFT	30	8	1.3±0.5**	70
PNC-1	頭頸部癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	5.1±2.3	－
		TS-1	15	8	0.9±0.7**	82
		UFT	30	8	1.7±0.8**	67
PHA-1	頭頸部癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	7	3.4±1.3	－
		TS-1	15	7	2.1±0.9	37
		UFT	30	7	2.1±0.8	39
SAS	頭頸部癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	12.9±4.5	－
		TS-1	15	8	5.4±1.3**	58
		UFT	30	8	6.1±2.1**	53
HEp-2	頭頸部癌	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	－	8	9.6±5.4	－
		TS-1	15	8	5.4±1.6	44
		UFT	30	8	6.6±2.5	31

薬剤投与：群分け日(Day 0)の翌日より 1 日 1 回 14 日間連日経口投与
判 定 日：Day 15(投与終了翌日)
投与量は FT 量として示した。
a：1 群中の動物数
b：Relative tumor volume(効果判定日の推定腫瘍体積の群分け日の値に対する比率)
c：Tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$(対コントロール群、Bonferroni の t-検定又は Welch 検定)
＃：$p<0.05$、＃＃：$p<0.01$(対 UFT 投与群、Bonferroni の t-検定又は Welch 検定)
※：承認外「効能・効果」

(2) 薬効を裏付ける試験成績[39～51]
(つづき)

5) ヒト胃癌株同所移植モデルにおける腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)[46]

［方法］

ヌードラットをエーテル麻酔下開腹し、胃壁の体表側の漿膜にヒト胃癌株 OCUM-2MD3 の腫瘍フラグメント(3mm 角)を移植し、移植後3日目に体重が均一になるよう群分けした(Day 0)。翌日より等毒性用量の TS-1 及び UFT を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与した。Day15 に腫瘍重量及び体重を測定し、コントロール群と薬剤投与群の平均腫瘍重量より増殖抑制率を算出し、Day15 における体重変化量の、Day 0 の体重に対する比率を算出した。

［結果］

TS-1 投与群は 89%とコントロール群に対して有意な、UFT 投与群とほぼ同程度の腫瘍増殖抑制率を示した。

ヒト胃癌株 OCUM-2MD3 ヌードラット胃壁移植モデルにおけるティーエスワンの腫瘍増殖抑制効果

薬　剤	投与量 (mg/kg/day)	BWC[a] (変化率%)	腫瘍重量 (g, Mean±S.D.)	TGI[b] (%)
コントロール	－	6.8	0.440±0.238	－
TS-1	15	－1.7	0.049±0.013**	89
UFT	30	－1.9	0.085±0.042**	81

TS-1、UFT の投与量は FT 量として表記した。
**：p＜0.01(対コントロール群、Bonferroni の t-検定)
a：Body weight change(体重変化量の群分け日の体重に対する比率)
b：Tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
各群 n＝12

6) ヒト大腸(結腸)癌株同所移植モデルにおける腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)[40]

［方法］

ヌードラットをエーテル麻酔下で開腹し、肛門から約 5cm の腸管(結腸)の漿膜下にヒト結腸癌由来 KM12C 細胞(1×10^6cells/rat)を移植した(Day 0)。Day 7 より等毒性用量の TS-1 及び UFT を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与した。Day 21 に腫瘍重量及び体重を測定し、コントロール群と薬剤投与群の平均腫瘍重量及び平均体重よりそれぞれの抑制率を算出した。

［結果］

UFT 投与群の 18%に対して TS-1 投与群で 57%の高い増殖抑制率が得られ、TS-1 投与群はコントロール群に対し有意な抗腫瘍効果が認められた。

ヒト結腸癌株 KM12C ヌードラット結腸壁移植モデルにおけるティーエスワンの腫瘍増殖抑制効果

薬　剤	投与量 (mg/kg/day)	BWS[a] (抑制率%)	腫瘍重量 (g, Mean±S.D.)	TGI[b] (%)
コントロール	－	－	0.36±0.27	－
TS-1	15	5	0.15±0.07*	57
UFT	30	5	0.29±0.23	18

投与量は FT 量として示した。
a ：Body weight suppression(21 日目におけるコントロール群に対する比率)
b ：Tumor growth inhibition(21 日目における腫瘍増殖抑制率)
＊：p＜0.05(対コントロール群、Dunnett の t-検定)
各群 n＝10

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [39～51]
(つづき)

7) ヒト乳癌由来 MDA-MB-435S-HM 株に対する腫瘍増殖抑制及び転移抑制効果(SCID マウス)[47]

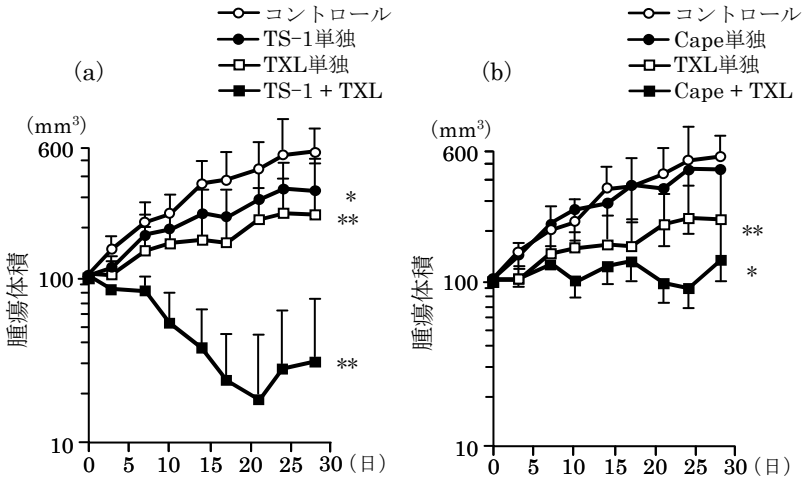
[方法]

MDA-MB-435S-HM 腫瘍フラグメント(約 2mm 角)を SCID マウスの乳腺部(mfp)に同所移植し、11 日目に移植した腫瘍体積がほぼ均等になるよう 8 匹ずつ群分けした(Day 0)。TS-1 は 8.3mg/kg 及びカペシタビン(Cape)は 360mg/kg を Day 0-4, 7-11, 14-18, 21-25 に経口投与した。パクリタキセル(TXL)は 50mg/kg を Day 0, 7, 14, 21 に 1 日 1 回静脈内投与した。Day 28 に TGI を求めた。

また、転移抑制効果をみるため、腫瘍移植後 4 週目に原発巣を外科的に摘出し、術後 10 日目に摘出時の腫瘍重量がほぼ均等になるよう 9 匹ずつ割付した(Day 0)。上記と同じスケジュールで TS-1、Cape 及び TXL を投与した。Day 39 に解剖し肺を観察するとともに重量を測定した。

[結果]

原発巣では、TS-1 及び TXL の単独投与は有意な抗腫瘍効果を示し、腫瘍増殖抑制率は各 41.1%、57.4%であったが、Cape 単独投与は有意差を示さなかった。TS-1、Cape に TXL を併用した場合の併用効果はいずれも認められた。肺転移モデルでは、TS-1、TXL の単独投与、TS-1、Cape に TXL をそれぞれ併用した場合ではほぼ完全に転移抑制効果を示した。



＊ p<0.05, ＊＊ p<0.01（対コントロール群、Dunnettの検定）

ヒト乳癌由来株に対する腫瘍増殖抑制効果

(2) 薬効を裏付ける試験成績[39～51]
(つづき)

8) ヒト結腸癌由来パクリタキセル(TXL)低感受性株に対する腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)[48]

［方法］

腫瘍フラグメント(約2mm角)をヌードラットの胸部皮下に移植し、TV(tumor volume)が 249～434mm^{3}になった時点で移植した腫瘍体積がほぼ均等になるよう6匹ずつ群分けした(Day 0)。TS-1はDay 1より1日1回14日間連日経口投与した。TXLはDay 1及びDay 8に1日1回静脈内投与した。投与終了翌日(Day 15)にRTV(相対腫瘍体積)を計算し、TGI(腫瘍増殖抑制率)を求めた。

［結果］

TS-1 投与群は用量に依存した抗腫瘍効果を示し、20mg/kg 群のRTV 値はTXL 群に比べ有意に低値を示し、TXL に比べて高い抗腫瘍性が認められたことから、p-糖タンパク質の発現によりTXL に対して抵抗性を示す腫瘍に対する有効性が示唆された。

ヌードラット皮下移植 TXL 低感受性株に対する抗腫瘍効果

腫瘍株	薬　剤	投与量 (mg/kg/day)	RTV[a] (Mean±SD)	TGI[b] (%)
HCT-15	コントロール	－	7.94±1.64	
	TS-1	11.3	5.27±1.52**	33.6
	TS-1	15.0	4.12±1.36**	48.1
	TS-1	20.0	2.99±0.92**, §§	62.4
	TXL	9.0	5.37±0.90##	32.4

a ：Relative tumor volume(相対腫瘍体積)
b ：Tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
** ：コントロール群との間に1%未満の危険率で有意差有り(Dunnett's test)。
：コントロール群との間に1%未満の危険率で有意差有り(Student's *t*-test)。
§§：TXL 投与群との間に1%未満の危険率で有意差有り(Student's *t*-test)。
各群 n=6

9) ヒト膵癌由来H-48株に対する腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)[49]

［方法］

H-48腫瘍フラグメント(約2mm角)をヌードラットの胸部皮下に移植し、TV(Tumor Volume)が 199～270mm^{3}になった時点で移植した腫瘍体積がほぼ均等になるよう 6 匹ずつ群分けした(Day 0)。TS-1はDay 1より1日1回14日間連日経口投与した。ゲムシタビン(GEM)はDay 1及びDay 8に1日1回静脈内投与した。最終投与終了翌日(Day 15)にRTV(相対腫瘍体積)を計算し、TGI(腫瘍増殖抑制率)を求めた。

［結果］

TS-1投与群は用量に依存した抗腫瘍効果を示し、RTV値はいずれの投与群においてもGEM群同様、コントロール群に対して有意に低値を示し、TS-1はヒト膵癌モデルに対しても有効であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[39～51)]
(つづき)

ヒト膵癌由来 H-48 株(ヌードラット皮下移植モデル)に対する抗腫瘍効果

薬　剤	投与量 (mg/kg/day)	RTV[a] (Mean±SD)	TGI[b] (%)
コントロール	−	5.10±0.84	−
TS-1	11.3	1.93±0.24**	62.1
TS-1	15.0	1.81±0.20**	64.5
TS-1	20.0	1.49±0.20**	70.9
GEM	25.0	1.69±0.24##	66.9

a : Relative tumor volume(相対腫瘍体積)
b : Tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
** : コントロール群との間に 1%未満の危険率で有意差あり(Dunnett's test)。
: コントロール群との間に 1%未満の危険率で有意差あり(Student's *t*-test)。
各群 n=6

10) ヒト胆道癌株 BD-01、BD-02 に対する腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)[50, 51)]

[方法]

BD-01、BD-02 腫瘍フラグメント(約 2mm 角)をヌードラットの背部皮下に移植し、TV(Tumor Volume)が 100～400mm^3 になった時点で移植した腫瘍体積がほぼ均等になるよう群分けした(Day 0)。TS-1 と UFT は Day 1 より 1 日 1 回 14 日間連日経口投与した。ドキソルビシン塩酸塩(ADR)は Day 1 に単回静脈内投与した。最終投与終了翌日(Day 15)に RTV(相対腫瘍体積)を計算し、TGI(腫瘍増殖抑制率)を求めた。

[結果]

TS-1 投与群の RTV 値は UFT、ADR のそれよりも有意に低く、ヒト胆道癌株モデルに対しても有効であった。

ヌードラット皮下移植ヒト胆道癌株に対する抗腫瘍効果

腫瘍株	薬　剤	投与量 (mg/kg/day)	RTV[a] (Mean±SD)	TGI[b] (%)
BD-01	コントロール	−	30.82±12.78	−
	TS-1	15.0	2.82±1.42**	90.8
	UFT	30.0	5.84±3.05**#	81.1
	ADR	5.0	4.88±1.71**#	84.2
BD-02	コントロール	−	4.85±1.22	−
	TS-1	15.0	2.17±0.35**	55.1
	UFT	30.0	3.16±0.54**##	34.8
	ADR	5.0	2.81±0.34**##	42.0

a : Relative tumor volume(相対腫瘍体積)
b : Tumor growth inhibition(腫瘍増殖抑制率)
** : コントロール群との間に 1%未満の危険率で有意差あり(Student's *t*-test 又は Aspin-Welch's test)。
# ## : TS-1 投与群との間に 2.5%及び 1%未満の危険率で有意差あり(Student's *t*-test)。
各群 n=8

(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・測定法[52～55)]

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間[52, 53)]

最高血中濃度到達時間(臨床用量投与)

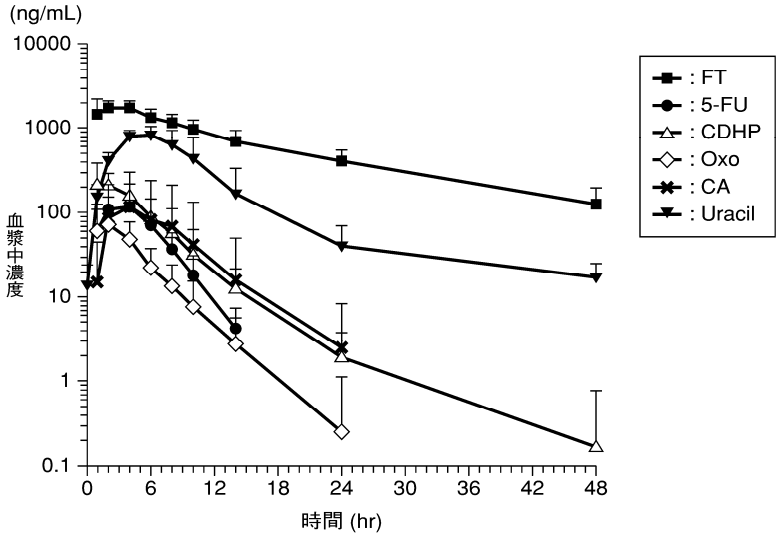
	FT	5-FU	CDHP	Oxo	CA
T_{max}(hr)	2.4±1.2	3.5±1.7	2.1±1.2	2.3±1.1	3.4±1.0

(Mean±S.D.、n=12、TS-1 投与量：FT として体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[52～55, 65, 66)]

1) 単回経口投与[19, 52, 53)]

12 名の癌患者にティーエスワン(TS-1)を臨床用量［体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg(25mg カプセル×2 個)、1.5m² 以上が 60mg(20mg カプセル×3 個)、以下同様］で食後単回経口投与した後の各配合成分［テガフール(FT)、ギメラシル(CDHP)、オテラシルカリウム(Oxo)］と FT の代謝物［フルオロウラシル(5-FU)］、Oxo の代謝物［シアヌル酸(CA)］及び生体成分ウラシルの平均血漿中濃度推移を次の図に示した。



単回経口投与後の血漿中濃度推移

(Mean±S.D.、n=12、TS-1 投与量：FT として体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg)

単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-48hr)}$ (ng·hr/mL)	$MRT_{(0-48hr)}$ (hr)	Vdss/F (L/kg)	Cl_{total}/F (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.2±1.7	0.5±0.1	0.6±0.2	13.1±3.1
5-FU	128.5±41.5	3.5±1.7	723.9±272.7	4.5±0.9	N.C.	N.C.	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2±573.7	4.7±1.1	1.1±0.4	4.2±1.8	3.0±0.5
Oxo	78.0±58.2	2.3±1.1	365.7±248.6	4.2±1.0	13.8±8.8	62.6±33.9	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	6.0±1.0	N.C.	N.C.	3.8±1.6

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、MRT：平均滞留時間、Vdss：定常状態での分布容積、Cl_{total}：全身クリアランス、F：吸収率、$T_{1/2}$：半減期、N.C.：算出不能
(Mean±S.D.、n=12、TS-1 投与量：FT として、体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg)

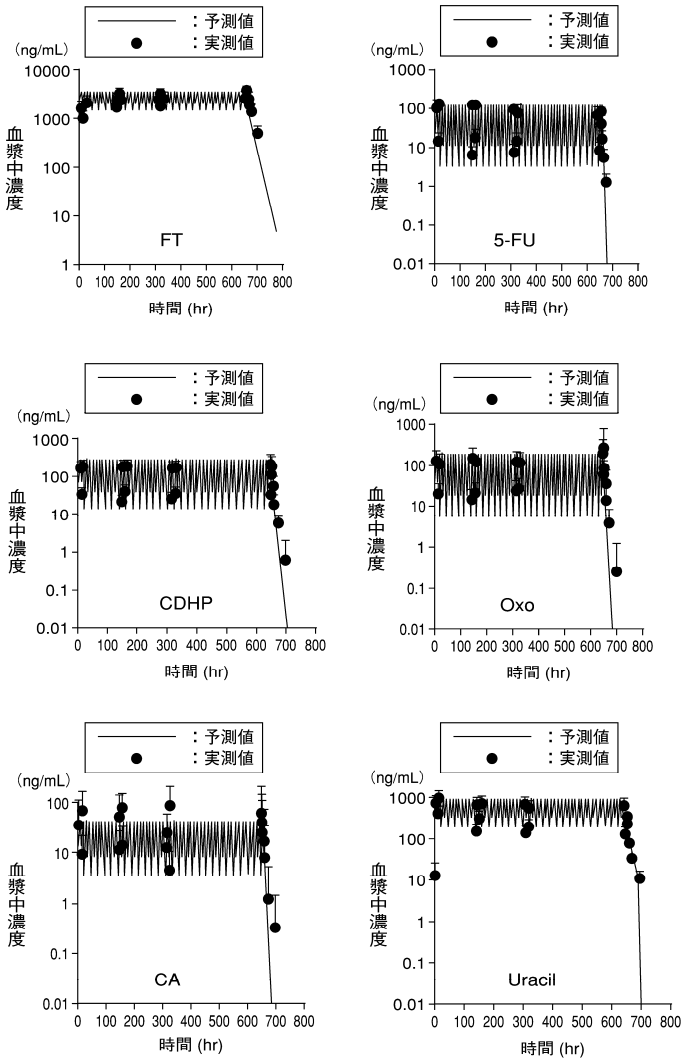
(3) 臨床試験で確認された血中濃度[52～55, 65, 66]
(つづき)

2)連日経口投与[52, 53]

癌患者にTS-1を臨床用量で1日2回(朝食後と夕食後30分以内)28日間連日投与期間中(1、7、14日目の各投与直前と4時間後)及び最終投与後(28日目は朝1回のみ投与後0、1、2、4、6、8、10、14、24、48時間)の血漿中濃度の1、7、14、28日目の実測値を、単回投与の結果からのシミュレーションカーブにプロットしたものを示した。

FT、5-FU、CDHP、Oxo及びCAともに単回投与からの予測にほぼ一致した値を示し、連日投与によりTS-1の体内動態は影響を受けないことが示唆された。また、定常状態に達するまでの日数はFTで約4日、CDHP、Oxo及び代謝物5-FU、CAともに約2日であり、速やかであった。予期し得ない蓄積性や、薬物代謝酵素の誘導を示唆するような変化は認められなかった。

なお、28日間連日投与後においてもDPD酵素阻害の指標と考えられる内因性ウラシルの減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった。



連日経口投与後の血漿中濃度及び単回投与結果からのシミュレーションカーブ

(Mean±S.D.、n＝10、TS-1投与量：FTとして体表面積1.25m²以上～1.5m²未満が50mg、1.5m²以上が60mg×2回/day×28日)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[52～55, 65, 66]
(つづき)

連日経口投与後の血漿中濃度から算出した薬物速度論的パラメータ

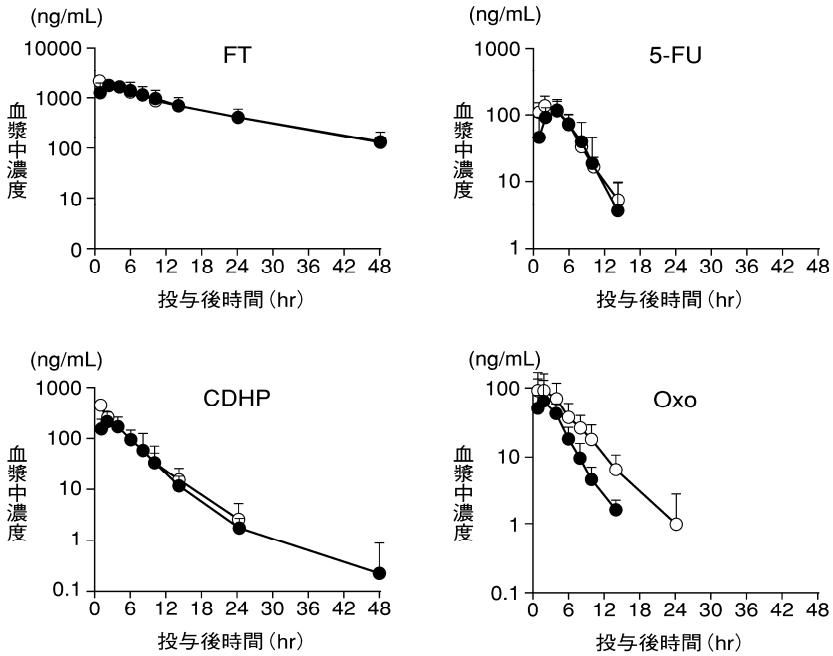
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-48hr)}$ (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	定常に達するまでの日数*
FT	4166.2±833.9	3.0±1.8	80031.5±20993.2	16.2±2.4	3.9±0.6
5-FU	113.7±40.5	3.4±1.3	609.0±170.2	2.9±1.1	1.9±0.3
CDHP	276.0±141.8	2.6±1.8	1364.0±351.6	4.2±1.4	2.0±0.0
Oxo	129.5±190.0	2.6±2.1	549.9±499.5	5.0±2.5	2.0±0.5
CA	149.0±185.0	3.0±2.0	1033.4±1475.8	3.8±0.8	2.0±0.0
Uracil	701.3±179.5	5.4±1.3	6085.8±2079.7	2.8±0.6	2.9±0.3

(Mean±S.D.、n＝10、TS-1 投与量：FT として、体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg×2 回/day×28 日)
＊：単回投与の結果からシミュレーションし、各日の 0 時間値が一定になった値の 95%に達した日を示した。

3) 胃切除患者での体内動態[52, 53]

TS-1 の臨床用量での単回経口投与後の血漿中濃度を胃切除症例とそれ以外の症例に分け比較した結果、5-FU の濃度には胃切除の影響はみられなかったが、Oxo の血中濃度は胃切除症例で若干高かった(胃切除を行っていない患者に比べて C_{max} で 1.3 倍、AUC で 1.9 倍)。

また、胃切除症例では血漿の CA(Oxo の分解物)は N.D.又は微量検出されたのみであり、今回胃切除により胃酸による分解を免れた Oxo が吸収に上乗せされたものと考えられた。



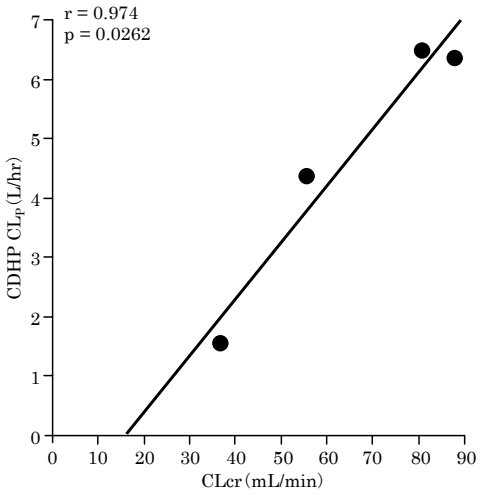
単回経口投与後の胃切除患者及び非胃切除患者における血漿中濃度

(Mean±S.D.、○：胃切除患者 n＝3、●：非胃切除患者 n＝9、TS-1 投与量：FT として体表面積 1.25 m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[52~55, 65, 66] (つづき)

4) 腎障害患者での体内動態[54, 55]

① 軽度に腎機能の低下した患者にTS-1を単回または5日間連続投与した時のPKパラメータを、正常な腎機能を示す患者のそれと比較した。正常腎機能患者では単回投与と連続投与でほぼ同様なPKパラメータを示したのに対し、腎機能低下患者では単回投与に比べ、連続投与でのCDHPと5-FUのC_{max}、AUC、$T_{1/2}$がそれぞれ増加した。
連続投与時のCDHPの血漿クリアランス(CDHP CL_p)とクレアチニンクリアランス(CLcr)には有意な相関関係が認められた(r=0.974, p=0.0262)[54]。



CDHPの血漿クリアランス(CDHP CL_p)と
クレアチニンクリアランス(CLcr)との相関関係

② 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例(臨床薬理試験、膵癌、胆道癌)について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注)]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr推定値)に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す。5-FU、CDHP、OxoのAUCは正常群に比べて軽度障害群で高値を示した[55]。

	AUC(0-8hr)	
(Ccr推定値)	>80mL/min	50-80mL/min
FT	10060±1842	11320±2717
5-FU	541.2±174.8	812.4±244.9
CDHP	977.8±327.9	1278.0±306.6
Oxo	155.7± 97.5	458.2±239.7

(n=17(Ccr>80mL/min)、n=11(Ccr:50-80mL/min)、mean±S.D.)

注)Cockcroft-Gault式

Ccr推定値=((140−年齢)×体重(kg))/(72×血清クレアチニン(mg/dL))
(女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する)

<参考>

腎障害モデル(ウサギ)にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示すことから、副作用が強くあらわれるおそれがある[65]。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[52～55, 65, 66] (つづき)

5) 生物学的同等性試験[66]

ティーエスワン配合顆粒 T20 とその既承認のティーエスワンカプセル 20 の生物学的同等性試験を実施した。

FT、5-FU、Oxo 及び CDHP の AUC_{0-t} 及び C_{max} は共に『剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』に従った生物学的同等性の許容範囲内であり、両製剤の同等性が確認された。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞[56, 59, 60]

TS-1 における食餌の影響(ラット)

Oxo の吸収は食餌により影響され、顕著な吸収低下がみられた(絶食時の AUC の 11.7%)。CDHP の吸収も食餌により影響され、軽度な吸収低下がみられた(絶食時の AUC の 61.7%)。一方、FT の吸収に対する食餌の影響は胃内容物排泄遅延により吸収速度(C_{max}、T_{max})の低下が若干みられたが、吸収量(AUC)の低下は認められなかった。

経口投与した後の AUC(ラット)

	$AUC_{(0-24hr)}$ (μg·hr/mL)	
	絶　食	非絶食
FT	47.895	53.468
5-FU	1.948	0.800
CDHP	1.163	0.718
Oxo	1.791	0.210
CA	0.576	0.333

(Mean、n＝4、TS-1 投与量:FT として 5mg/kg)

CDHP 及び Oxo でみられた食餌による吸収低下について検討した結果、CDHP は胃内容物排泄速度が非絶食により遅くなることが、Oxo は胃内容物排泄速度の遅延と食餌中の無機成分(ミネラル)により影響を受けることが、主な低下要因であると考えられた。[注)]

非絶食下ラットに TS-1(FT として 5mg/kg)を経口投与した後の Oxo の標的部位である消化管濃度を測定した。各消化管組織の Cmax は胃 3122.7ng/g、十二指腸 2459.6ng/g、空腸 10399.9ng/g、回腸 8798.3ng/g、大腸 2000.8ng/g であった。これらの Oxo 濃度は 5-FU 代謝酵素の一つである Orotate phosphoribosyltransferase(OPRT)阻害の IC_{50}(4.2×10^{-6}M、820ng/mL)よりも高濃度を示し、非絶食下でも消化管には十分な Oxo の分布がみられた。

注)ティーエスワンの臨床試験において Mg^{2+}(酸化マグネシウム(カマ)、マーロックス等)、Ca^{2+}(SM 散、カルチコール等)等の金属を含有する薬剤を併用した症例数は、初回申請時 280 例中 63 例であった。併用群のグレード 2 以上の下痢の発現頻度は 7.9%(5/63)、非併用群では 6.0%(13/217)であった。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ [19,52,53,56,57]

(1) コンパートメントモデル

TS-1 経口投与後の患者から 7～10 時点の血漿中濃度測定データを収集し、ノン・コンパートメントモデル(モデルによらない解析)で、バリデートされた Nonlin プログラムにより解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ [56]

該当資料なし

＜参考＞[56]

バイオアベイラビリティ(ラット)

	バイオアベイラビリティ(%)		
	FT	CDHP	Oxo
絶 食 時	102	58	25
非絶食時	114	36	3

TS-1 を経口あるいは静脈内投与後の血漿中濃度を測定し、次式で算出する。
バイオアベイラビリティ(%)＝$AUC_{po}/AUC_{iv}\times100$
(Mean、n＝4、TS-1 投与量：FT として 5mg/kg)

(4) 消失速度定数

1) 単回経口投与 [19,52,53]

投与量	症例数		消失速度定数(hr^{-1})			
			FT	5-FU	CDHP	Oxo
25mg/body	2	平均値	0.052	0.325	0.260	0.221
50mg/body	4	平均値	0.048	0.289	0.125	0.173
		標準偏差	±0.007	±0.140	±0.036	±0.069
100mg/body	6	平均値	0.060	0.251	0.165	0.178
		標準偏差	±0.010	±0.024	±0.017	±0.069
150mg/body	6	平均値	0.061	0.247	0.166	0.241
		標準偏差	±0.018	±0.033	±0.020	±0.129
200mg/body	3	平均値	0.055	0.205	0.127	0.157
		標準偏差	±0.024	±0.069	±0.025	±0.011
40mg/m²	12	平均値	0.056	0.387	0.241	0.269
		標準偏差	±0.016	±0.077	±0.041	±0.111

なお、40mg/m²：FT として、体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg 投与された。

2) 連日経口投与 [52,53]

投与量	症例数		消失速度定数(hr^{-1})			
			FT	5-FU	CDHP	Oxo
40mg/m²	10	平均値	0.044	0.257	0.182	0.180
		標準偏差	±0.007	±0.069	±0.058	±0.095

なお、TS-1 投与量は、体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg×2 回/day×28 日間投与された。

(5) クリアランス

CL_{total}/F (mL/min/kg)

FT : 0.6 ± 0.2

CDHP : 4.2 ± 1.8

Oxo : 62.6 ± 33.9

(6) 分布容積

Vdss/F (L/kg)

FT : 0.5 ± 0.1

CDHP : 1.1 ± 0.4

Oxo : 13.8 ± 8.8

(7) 血漿蛋白結合率[57)]

ヒト血清たん白結合率(*in vitro*)

測定化合物	FT	5-FU	CDHP	Oxo
蛋白結合率(%)	48.9±2.3(11.8)	16.7±1.8(0.8)	31.7±5.5(0.9)	9.6±4.8(1.0)
	55.7±1.4(1.2)	20.0±1.4(0.1)	32.7±2.5(0.1)	7.2±3.8(0.1)

( )内は薬剤濃度(μg/mL)、限外濾過法、Mean±S.D.、n=3

3. 吸 収[56, 58~60)]

(1) 吸収部位

経口投与後、消化管(主に小腸)から速やかに吸収されると考えられる。

<参考>[58)]

次の結果から、ラットでは FT および Oxo は小腸全域、CDHP は小腸上部が主な吸収部位と考えられた。

ラット消化管ループにおける FT、CDHP、Oxo の吸収率(*in situ*)

	十二指腸	空腸	回腸	結腸	吸収部位
FT	96.0±0.4	96.2±0.1	91.4±2.1	67.8±4.7	小腸全域
CDHP	18.2±9.3	20.2±3.7	12.1±2.6	4.0±1.3	小腸上部(空腸、十二指腸)
Oxo	20.4±1.0	37.6±18.0	18.6±4.7	6.8±0.6	小腸全域

吸収率=100−[ループ内残存率(%)+組織内残存率(%)]
TS-1 投与量 : FT として 0.5mg/ループ(Mean±S.D.、n=3、30min)

(2) 吸収経路

該当資料なし。

(3) 吸収率

該当資料なし。

<参考>[58)]

排泄率から推定した吸収率(非絶食ラット)

	排泄率		推定した吸収率
	尿中	呼気中	
FT	70.9%	13.1%	84.0%以上
CDHP	59.1%	−	59.1%以上
Oxo	39.3%	8.3%	47.6%以上

^{14}C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を用いて排泄量を測定し、吸収率を推定した。(Mean、n=3)
− : 呼気中排泄は認められなかった。TS-1 投与量 : FT として 5mg/kg

(4) 腸肝循環

該当資料なし

＜参考＞[58)]

ラットにおいて ^{14}C-TS-1 を用いて放射能の胆汁中への排泄率を求めた結果、^{14}C-FT で 4.3%、^{14}C-CDHP で 1.3%、^{14}C-Oxo で 1.0%といずれも低かったことから、動物においても腸肝循環の検討は行っていない。

4. 分　布[57,61,62)]

(1) 血液－脳関門通過性

本剤では該当資料はないが、FT が(転移性)脳腫瘍患者で髄液内に移行することから、FT は血液-脳関門を通過するものと考えられる。CDHP、Oxo については不明である。

(2) 血液－胎盤関門通過性[61)]

該当資料なし

＜参考＞[61)]

妊娠 12、18 日目の非絶食ラットに ^{14}C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を経口投与した後の組織内濃度を測定した。妊娠 18 日目の胎児 1 匹当たりの分布率は、^{14}C-FT の場合、投与後 1、6、24 及び 48 時間でそれぞれ投与量の 0.38、0.34、0.09 及び 0.08%と低かった。^{14}C-CDHP の場合は投与後 1、6 時間で投与量の 0.01、0.02%であり、^{14}C-Oxo の場合は投与後 24 時間まで投与量の 0.01%であった。

ラットにおいて FT、CDHP、Oxo の胎児への移行が認められたが、その移行性は低いものと考えられた。

胎盤、胎児への移行性(ラット)

			放射能濃度(ng eq. of FT、CDHP or Oxo/g or mL)											
			FT				CDHP				Oxo			
			1hr	6hr	24hr	48hr	1hr	6hr	24hr	48hr	1hr	6hr	24hr	48hr
妊娠18日目	母動物	血漿	7336	5503	720	210	622	51	N.D.	N.D.	900	96	87	N.D.
		子宮	4464	3649	586	353	327	46	7	N.D.	634	122	150	19
		卵巣	3959	3365	812	472	232	26	6	N.D.	433	93	101	33
		胎盤	4014	3331	593	313	202	37	5	N.D.	395	97	94	19
		羊水	3914	3199	261	74	19	25	17	6	27	47	110	14
		羊膜	3306	2827	578	257	79	39	12	6	94	79	111	30
	胎児		3983	3359	570	323	49	40	5	2	71	72	70	15
	胎児	血液	4119	3060	441	278	62	44	5	N.D.	101	94	88	17
		脳	3568	2883	344	167	14	21	3	N.D.	27	68	72	11
		心臓	3770	3157	513	320	44	31	3	N.D.	83	82	69	13
		肺	3644	3297	659	361	39	32	4	N.D.	81	84	78	16
		肝臓	4028	3834	965	569	59	43	10	9	96	95	104	33
		腎臓	3750	3356	648	395	51	58	7	N.D.	96	117	96	18
	分布率*		0.38	0.34	0.09	0.08	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00
12日目	母動物血漿		7734	4202	406	165	483	39	N.D.	N.D.	475	112	77	23
	胎児		4633	2806	552	262	26	22	2	N.D.	58	96	74	19
	分布率*		0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

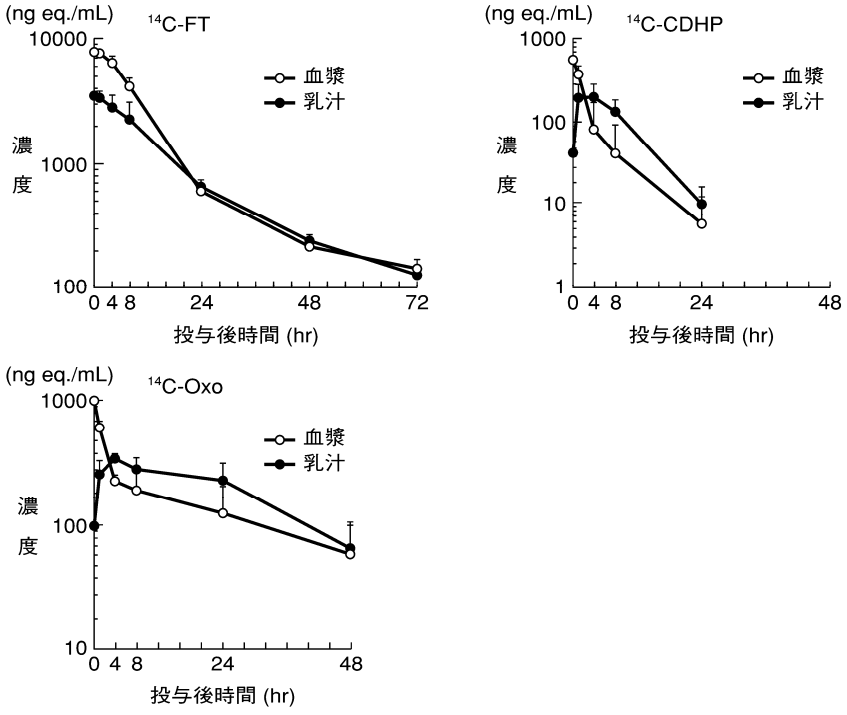
＊：胎児の放射能分布率(投与量に対する%)、N.D.：検出不能
(Mean、n＝3、TS-1 投与量：FT として 5mg/kg)

(3) 乳汁への移行性[61)]

該当資料なし

＜参考＞[61)]

^{14}C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を授乳非絶食ラットに経口投与した後の母動物血漿中及び乳汁中放射能濃度を測定した。FT を ^{14}C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は C_{max} 3328ng eq./mL(15 分値)で、投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度の 43～55%、24 時間から 72 時間までは血漿とほぼ同濃度で推移した。CDHP を ^{14}C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は投与後 15 分では血漿中放射能濃度の 7%、1 時間では 51%(C_{max} 194ng eq./mL)、4 時間から 24 時間までは 1.7～3.2 倍を示した。Oxo を ^{14}C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間まで血漿中放射能濃度の 43%以下、4 時間(C_{max}350ng eq./mL)から 24 時間まで 1.5～1.8 倍、48 時間では血漿とほぼ同程度であった。



^{14}C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 非絶食ラット経口投与後の乳汁中濃度

(Mean±S.D.、n＝3、TS-1 投与量：FT として 5mg/kg)

(4) 髄液への移行性

本剤では該当資料はないが、FT が(転移性)脳腫瘍患者で髄液内に移行[*1, *2)]することから、本剤でも FT は髄液へ移行するものと考えられる。

CDHP、Oxo については不明である。

参考 ＊1) 河野　武　他：癌と化学療法, **3**(4), 729-734(1976).
＊2) 原田　廉　他：Neurologia medico-chirurgica, **23**(8), 619-624 (1983).

(5) その他の組織への移行性[57,62)]

該当資料なし

＜参考＞

標的組織への移行性(ラット)[62)]

吉田肉腫を背部皮下に移植した非絶食雄ラットに TS-1 を経口投与した後の血漿、腫瘍及び小腸中の FT、5-FU、CDHP 及び Oxo の濃度推移から算出した薬物速度論的パラメータを示した。5-FU の濃度は、標的組織として抗腫瘍効果を期待する腫瘍中で最も高くかつ持続性がみられた。また、消化管障害の副作用防止のために配合している Oxo は、その標的とする小腸組織中で高濃度を示した。なお、腫瘍組織中の Oxo 濃度は低く、5-FU の抗腫瘍効果を減弱しないと考えられた。

経口投与した後の薬物速度論的パラメータ(担癌非絶食ラット)

	血　漿				腫　瘍				小　腸			
	$AUC_{(0-48)}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-48)}$ (ng·hr/g)	C_{max} (ng/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-48)}$ (ng·hr/g)	C_{max} (ng/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	48501	5505	2.00	2.60	32347	3863	2.00	2.42	20838	2442	2.00	3.39
5-FU	677	155	2.00	3.00	5661	436	6.00	9.56	2379	177	3.00	10.37
CDHP	671	299	0.50	2.61	424	156	1.00	2.19	3479	2339	0.50	1.02
Oxo	217	86	0.50	3.26	34	8	0.50	6.37	9928	7057	0.50	1.01

(Mean、n＝4、TS-1 投与量：FT として 5mg/kg)

(5) その他の組織への移行性[57,62]
(つづき)

＜参考＞

組織内濃度(ラット)[57]

^{14}C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を絶食下雄ラットに単回経口投与した後の組織内濃度を測定した。血漿中濃度が最も高い濃度を示した投与後 1 時間値で比較すると、FT を ^{14}C ラベルした場合は腎臓が最も高く、血漿中放射能濃度の 1.4 倍を示した。CDHP を ^{14}C ラベルした場合は小腸に最も高く、血漿中放射能濃度の 7.3 倍を示した。ついで腎臓、膀胱、腸間膜リンパ節、食道及び胃に高く、血漿と同程度以上の濃度が認められた。Oxo を ^{14}C ラベルした場合は膀胱、腎臓及び小腸が高く、ついで肝臓、大腸、食道及び腸間膜リンパ節への分布が認められ、血漿中放射能濃度の 7.0～1.3 倍を示した。

組織内濃度(雄ラット)

組　織	放射能濃度 (ng eq. of FT, CDHP or Oxo/g or mL)								
	^{14}C-FT			^{14}C-CDHP			^{14}C-Oxo		
	1hr	24hr	72hr	1hr	24hr	72hr	1hr	24hr	72hr
血　漿	8767	124	48	512	N.D.	N.D.	310	42	N.D.
血　液	6512	103	58	388	N.D.	N.D.	260	45	N.D.
脳	3562	108	64	10	N.D.	N.D.	16	27	N.D.
脳下垂体	4026	353	136	149	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼　球	4222	168	70	91	N.D.	N.D.	58	29	N.D.
ハーダー氏腺	4308	1220	385	128	7	N.D.	97	141	33
甲状腺	3924	249	139	173	N.D.	N.D.	115	N.D.	N.D.
気　管	3404	398	197	129	N.D.	N.D.	241	58	N.D.
顎下腺	5049	480	230	173	9	N.D.	134	57	12
舌下腺	4984	336	125	154	6	N.D.	124	55	N.D.
食　道	4377	308	158	635	7	N.D.	409	56	N.D.
胸　腺	4685	1137	648	155	N.D.	N.D.	126	58	17
心　臓	4687	137	89	191	N.D.	N.D.	129	33	N.D.
肺	4589	352	173	229	N.D.	N.D.	183	56	11
肝　臓	6536	1272	559	420	27	N.D.	566	148	37
腎　臓	12632	1697	597	1827	38	4	1715	157	23
副　腎	5435	397	212	223	16	N.D.	256	57	N.D.
脾　臓	5113	798	324	169	N.D.	N.D.	148	73	25
膵　臓	4699	896	503	147	N.D.	N.D.	144	89	20
白色脂肪	915	135	131	46	N.D.	N.D.	37	26	23
褐色脂肪	2985	237	199	130	3	N.D.	90	80	46
骨格筋	4052	86	55	83	N.D.	N.D.	79	29	N.D.
皮　膚	4411	458	197	233	3	N.D.	170	47	22
腸間膜リンパ節	5218	610	256	711	N.D.	N.D.	406	65	N.D.
骨　髄	5069	1119	289	182	N.D.	N.D.	142	81	N.D.
大腿骨	979	128	61	79	N.D.	N.D.	245	108	42
精　巣	4705	297	122	92	4	N.D.	53	39	N.D.
精巣上体	4861	189	107	227	N.D.	N.D.	139	42	10
前立腺	3862	262	163	127	N.D.	N.D.	144	60	13
膀　胱	6347	482	223	1747	16	N.D.	2164	143	N.D.
胃	4019	313	167	496	N.D.	N.D.	367	62	12
小腸(空腸上部)	1982	530	148	3739	7	N.D.	1067	43	N.D.
大　腸	2826	383	153	213	49	N.D.	484	139	18
胃内容物*	0.94	0.19	0.00	7.08	1.21	0.00	1.13	1.39	0.00
小腸内容物*	2.39	5.88	1.06	44.61	0.51	0.00	73.99	0.35	0.00
大腸内容物*	1.76	1.58	0.27	0.13	3.21	0.00	1.03	1.88	0.00

Mean、n＝3、＊：投与量に対する%、N.D.：検出不能
投与量：［(^{14}C-)FT 5mg＋(^{14}C-)CDHP 1.45mg＋(^{14}C-)Oxo 4.9mg］/1.85MBq/kg、単回経口投与

5. 代　謝[28, 63, 64)]

(1) 代謝部位及び代謝経路[63)]

1) 代謝部位

＜参考＞

ラットの組織における *in vitro* 代謝[63)]

FT　：肝臓で 5-FU を経由して F-ウレイドプロピオン酸(FUPA)や F-β-アラニン(F-β-Ala)への代謝がみられた。

CDHP：肝臓、小腸、腫瘍、血漿のいずれにおいても代謝されなかった。

Oxo　：胃液(酸性 pH)により 5-アザウラシル(5-AZU)に分解された。また、盲腸内容物(滅菌により代謝されないことから腸内細菌の関与が示唆)により CA に代謝された。

2) 代謝経路

＜参考＞

ラットでの推定代謝経路[63)]

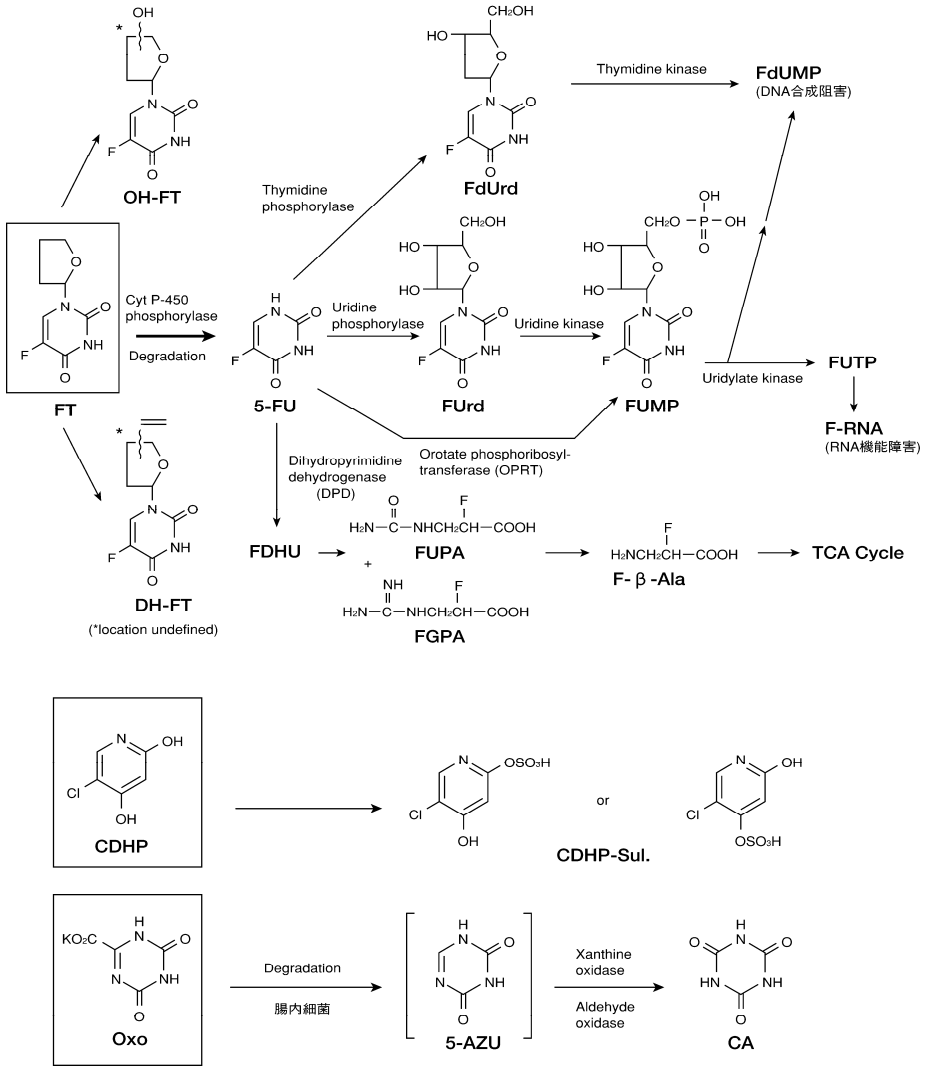
TS-1 の各配合成分 FT、CDHP 及び Oxo の代謝経路を次の図に示した。

FT は主にテトラヒドロフラン環が脱離した 5-FU に代謝された後、uridine phosphorylase により ribose が付加された FUrd、thymidine phosphorylase により deoxyribose が付加された FdUrd を経て FdUMP などへ、また orotate phosphoribosyltransferase により直接リン酸化を受け代謝されるものと考えられた。また、FT からはそのテトラヒドロフラン環の水酸化体への代謝、5-FU からは dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)により水素が付加し F-ジヒドロウラシル(FDHU)に代謝された後、FUPA、F-グアニドプロピオン酸(FGPA)を経て F-β-Ala へ代謝される経路も存在した。

CDHP は主に未変化体として存在し、一部が CDHP 硫酸抱合体(CDHP-Sul.)に代謝された。

Oxo は未変化体のまま吸収される以外に、その一部は主な吸収部位である小腸上部まで消化管内を移動する間に胃液の酸性 pH で分解を受けた 5-AZU として吸収された後、速やかに xanthine oxidase 及び aldehyde oxidase で酸化を受けた CA へと代謝されるものと考えられた。この 5-AZU から CA に至る代謝経路は、5-AZU をイヌに経口投与した後の尿中に、ほとんどが代謝物 CA として排泄された(60.1%)ことからも裏付けられた。また、腸内細菌により Oxo から CA に至る経路も存在するものと考えられた。

(1) 代謝部位及び代謝経路[63]
(つづき)

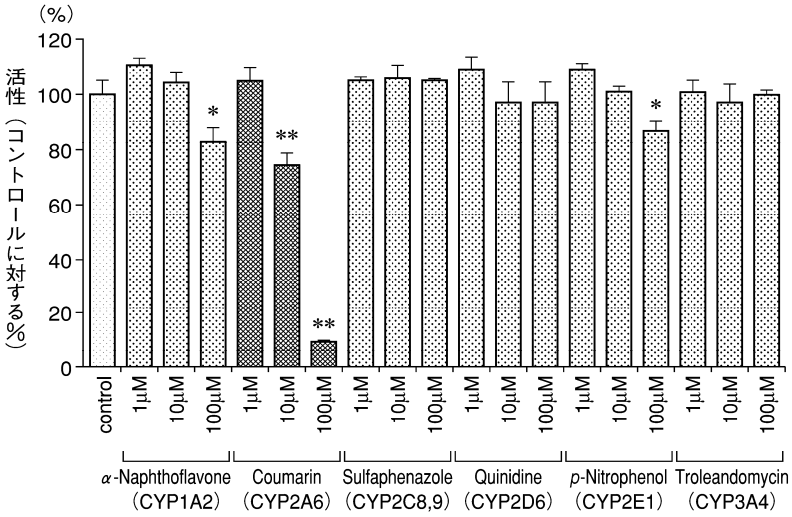


TS-1 の配合成分 FT、CDHP、Oxo の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種[64]

ヒト肝ミクロゾームを用い各分子種に特異的な阻害剤による FT の代謝に及ぼす影響を調べた結果、CYP2A6 の阻害剤である coumarin に濃度依存的に顕著な阻害が確認された。CYP1A2 の阻害剤αnaphthoflavone と CYP2E1 の阻害剤である p-nitrophenol においては、高濃度で若干の阻害が確認される程度であり、その他の分子種に対する阻害剤の影響はみられなかった。以上の結果から、FT から 5-FU への代謝に関与するチトクローム P-450 の分子種は CYP2A6 が主であることが判明した。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種[64]
(つづき)



*：P＜0.01、**：P＜0.001

FT の代謝に関する CYP 分子種に特異的な阻害剤の影響

(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比率[28]

1) テガフールの代謝物

FT は 5-FU に変換され、さらにリン酸化され FdUMP、FUTP に変換されて効果を発揮する。

抗腫瘍活性あり：5-FU　　FdUMP　　FUTP

2) オテラシルカリウムの代謝物[28]

Oxo の代謝物 5-AZU 及び CA は 5-FU 代謝関連酵素にはほとんど作用しなかった。

5-AZU 及び CA の 5-FU 代謝酵素に対する阻害効果

酵素	薬剤	阻害率(%)				
		1×10^{-7}M	1×10^{-6}M	1×10^{-5}M	1×10^{-4}M	1×10^{-3}M
DPD[a]	5-AZU	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	CA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
OPRT[b]	5-AZU	0.5	8.2	15.2	12.3	53.6
	CA	7.0	4.3	0.0	36.1	74.6
UP[b]	5-AZU	19.1	5.4	0.0	12.6	26.9
	CA	0.0	17.2	7.2	0.0	12.6
TP[c]	5-AZU	1.3	1.1	4.2	3.6	－
	CA	2.3	7.1	2.3	5.3	－

a：ラット肝より調製、b：吉田肉腫細胞より調製、c：ヒト TP 遺伝子導入 KB 細胞より調製
5-FU 基質濃度：1×10^{-5}M、－：実験を実施していない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照。

6. 排　泄[52,53,58]

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞[58]

1) 絶食雄ラットに ^{14}C-FT を含む S-1 を FT として 5mg/kg 経口投与した後の投与後 72 時間までの排泄率は尿中に投与量の 74.7%、糞中に 1.6%、呼気中に 15.5%であった。

2) 絶食雄ラットに ^{14}C-CDHP を含む S-1 を FT として 5mg/kg 経口投与した後の投与後 72 時間までの排泄率は尿中に投与量の 74.8%、糞中に 22.5%であった。

3) 絶食雄ラットに ^{14}C-Oxo を含む S-1 を FT として 5mg/kg 経口投与した後の投与後 72 時間までの排泄率は尿中に投与量の 70.7%、糞中に 27.0%、呼気中に 3.0%であった。

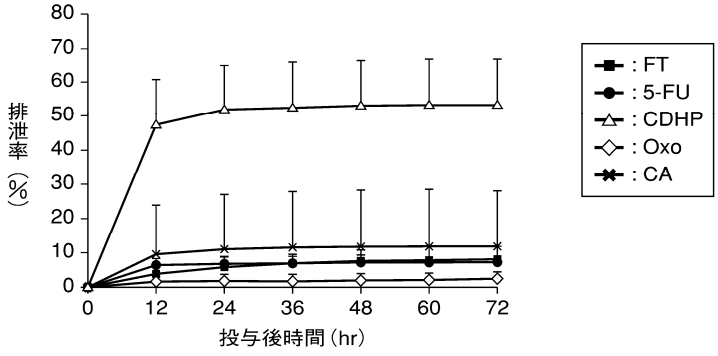
(2) 排泄率

(3) 排泄速度

1) 単回投与後の尿中排泄[52,53]

TS-1 の臨床用量を単回経口投与した後の尿中排泄を測定した。

尿中には 72 時間までに、CDHP が 52.8%、CA が 11.4%、FT が 7.8%、5-FU が 7.4%、Oxo が 2.2%排泄された。この結果から、CDHP は未変化体での腎排泄率が高く、腎排泄機能低下時に血漿中濃度が上昇する可能性が示唆された。各未変化体及び代謝物ともに尿中への排泄は 12 時間までにほぼ終了しており、速やかであった。

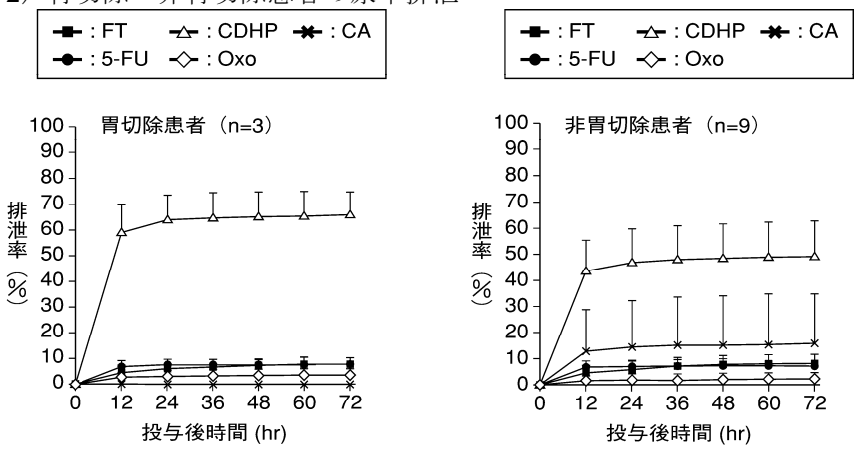


単回経口投与後の尿中排泄

（Mean±S.D.、n＝12、TS-1 投与量：FT として体表面積 1.25m^2 以上～1.5m^2 未満が 50mg、1.5m^2 以上が 60mg）

(3) 排泄速度(つづき)

2) 胃切除・非胃切除患者の尿中排泄[53)]



胃切除患者及び非胃切除患者における単回経口投与後の尿中排泄
(Mean±S.D.、TS-1 投与量：FT として体表面積 1.25m² 以上～1.5m² 未満が 50mg、1.5m² 以上が 60mg)

7. 透析等による除去率[67)]

・ 血液透析

TS-1 を慢性腎不全維持透析患者に 50mg/day の投与量で投与した場合の血中濃度より算出した除去率は、FT 66.1%、5-FU 87.6%、CDHP 54.5%、Oxo 77.4%であった[67)]。

＜参考＞

類薬での報告

薬剤名	投与量 (FT 量)	除去率	
		FT	5-FU
テガフール製剤[*1)]	600mg/日、p.o.	約 60%	約 45%
テガフール・ウラシル製剤[*2)]	300mg/日、p.o.	48.2%	41.6%

参考 ＊1) 杉本 健 他：日本化学療法学会雑誌, **37**(5), 684(1989).
＊2) 坂本 薫 他：癌と化学療法, **22**(2), 239-244(1995).

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. 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**本療法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、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。
2. 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは**投与制限毒性**(Dose Limiting Toxicity, DLT)**が骨髄抑制**という点で異なり(「副作用」の項参照)、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。**頻回に臨床検査**を実施すること。
3. **劇症肝炎等の重篤な肝障害**が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4. **他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法(ホリナート・テガフール・ウラシル療法等)**、あるいは抗真菌剤**フルシトシン**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(「相互作用」の項参照)。
5. 本剤使用にあたっては添付文書を熟読し、**用法・用量を厳守して**投与すること。

〈理由〉

1. 本剤を含むがん化学療法は安全性に、特に留意する必要があるため。
2. 本剤の投与制限毒性が骨髄抑制であることから、投与後は頻回の臨床検査の実施が必要である(「副作用」の項参照)。
3. 承認時までは重篤な肝障害は認められなかったが、市販後に劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現している。
4. 「相互作用」の項参照。
5. 本剤は用法・用量を厳守して投与されなければならない。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)[65)]

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］
3. 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。］
4. 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］
5. 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(これらの薬剤との併用療法を含む)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
6. フルシトシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〈理由〉

1. さらに重篤な過敏症があらわれることがある。
2. 本剤の投与制限毒性は骨髄抑制であり、骨髄抑制が増強するおそれがある。
3. 「Ⅶ. 薬物動態　1. 血中濃度の推移・測定法　(3)臨床試験で確認された血中濃度　4)腎障害患者での体内動態」の項参照。
4. 市販後において劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現している。
5. 及び6.「相互作用」の項参照。
7. テガフール・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が認められた。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由[56)]

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。］

(3) 肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］

(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。］

(5) 耐糖能異常のある患者［耐糖能異常が悪化するおそれがある。］

(6) 間質性肺炎又はその既往歴のある患者［間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。］

(7) 心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

(8) 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。］

(9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

〈理由〉

(1)～(3) 禁忌と同様。

(4) 骨髄抑制(白血球減少、好中球減少等)により感染症が悪化するおそれがある。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」参照)

(5) 本剤で耐糖能異常の発現及び糖尿病の悪化の報告がある。

(6) 本剤で間質性肺炎の発現及び悪化の報告がある。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(5)」参照)

(7) 本剤で心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全等の報告がある。

(8) 本剤で消化管潰瘍、消化管出血及び消化管穿孔の報告がある。

(9) 「高齢者への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤投与中止後、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン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(「相互作用」の項参照)。
(2) 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること(「相互作用」の項参照)。
(3) 骨髄抑制に起因する重篤な感染症(敗血症等)から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、**感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
(4) 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。
(5) 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。間質性肺炎の発現又は増悪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。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい(「副作用」の項参照)。

〈理由〉

(1)～(2)「相互作用」の項参照。
(3) 本剤の骨髄抑制(白血球減少、血小板減少等)により感染症、出血傾向の併発又は悪化に注意する必要がある。(敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されている)
(4) フルオロウラシル系薬剤は精巣等の性腺に影響を及ぼすおそれがある。
(5) 非小細胞肺癌において間質性肺炎の増悪により死亡した報告がある。非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい可能性があるため注意が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由[68)]

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
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル (5-FU 等) テガフール・ウラシル配合剤 (ユーエフティ等) テガフール (フトラフール等) ドキシフルリジン (フルツロン) カペシタビン (ゼローダ) カルモフール (ミフロール) ホリナート・テガフール・ウラシル療法 (ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法 (アイソボリン・5-FU 等) **フッ化ピリミジン系抗真菌剤** フルシトシン (アンコチル)	併用により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。 なお、本剤投与中止後においても少なくとも 7 日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。

〈理由〉

1. 併用禁忌の理由

本剤の配合成分であるギメラシル(CDHP)により、併用されたフッ化ピリミジン系薬剤から生成されたフルオロウラシル(5-FU)の異化代謝が阻害され、血中 5-FU 濃度が著しく上昇し、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

本剤単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤と併用し、7 日間反復投与した際の最終投与 2 時間後の血漿中 5-FU 濃度は、本剤単独に比較し 5-FU で 4.1 倍、テガフール・ウラシル配合剤(UFT)で 2.8 倍、テガフール(FT)で 8.1 倍、ドキシフルリジンで 6.9 倍、カルモフールで 5.7 倍およびフルシトシンで 2.3 倍を示し、相乗的な増加が認められた(ラット)[68)]。

2. 本剤投与中止後に他のフッ化ピリミジン系薬剤の投与を行う場合

CDHP の体内動態及び DPD 阻害作用から、3 日間の休薬を設ければ相互作用の危険性はほぼ回避できると考えるが、CDHP は腎排泄されるため、腎機能の状態によっては 3 日間より長い休薬を必要とする場合もある。また、骨髄抑制の回復までの期間を考慮し、本剤投与中止後は 7 日間以上の休薬期間を設ける必要がある。

(1) CDHP の体内動態

ヒトに本剤を 28 日間反復投与した場合の CDHP の最大半減期は 7.25 時間であり、その 10 倍時間(72.5 時間、約 3 日)が経過すれば、血漿中濃度は約 1/1000[$(1/2)^{10}=0.000976563$]に低下する。最も血漿中濃度の高い症例(606.3ng/mL)の 10 倍時間(72.5 時間)での CDHP の血漿中濃度は 606.3ng/mL×0.000976563=0.59ng/mL になる。

(1) 併用禁忌とその理由[68]
(つづき)

(2) CDHP の DPD 阻害作用

CDHP の DPD 阻害作用は可逆性であり、12～24 時間後には約 80%回復した(ラット)。また、臨床では、DPD 阻害の指標と考えられる内因性ウラシル濃度が 48 時間後に本剤投与前レベルまで戻り、CDHP による DPD 阻害作用の可逆性が確認された。CDHP の DPD に対する IC_{50} は 9.5×10^{-8}M(換算：13.8ng/mL)であり、CDHP 濃度 1×10^{-8}M(1.45ng/mL)での DPD 阻害率は 1.4%であることから、(1)での血中濃度(0.59ng/mL)は、*in vitro* で殆ど DPD 阻害を示さない濃度と考えられた。

(3) 骨髄抑制の回復時期

臨床試験において、白血球減少(3000/mm^3 未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)または血小板減少(7.5×10^4/mm^3 未満)が最低値から回復するのに要した日数の中央値は 5～7 日間であった。

3. 他のフッ化ピリミジン系薬剤投与中止後に本剤を投与する場合

他のフッ化ピリミジン系薬剤から生成した 5-FU が血中に残存し、その代謝が CDHP により阻害されることにより、血中 5-FU 濃度が上昇し重篤な副作用を発現するおそれがある。また、前治療による副作用が遅延して生じる可能性があるため、これら前治療の薬剤の影響を考慮し、適切な間隔(目安として 7 日間以上)をあけることが必要である。

(1) 他のフッ化ピリミジン系薬剤の消失半減期

他のフッ化ピリミジン系薬剤のうち、FT 製剤は消失半減期が最も長く、16.2 時間である。その半減期の 10 倍時間経過後は血漿中濃度は約 1/1000 まで低下するため、162 時間(約 6.8 日)後には、FT は血漿からほとんど消失していると考えられる。

(2) 前治療の他のフッ化ピリミジン系薬剤の影響

FT 以外のフッ化ピリミジン系薬剤の半減期はより短く、早期に血中から消失するものの、肝・腎機能の状態や代謝酵素の個人差により、半減期が大きく異なる可能性があるため、休薬期間を十分にとる必要がある。

(2) 併用注意とその理由[69]

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
フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

〈理由〉

(1) 本剤とフェニトインとの併用により、フェニトイン中毒を発現したとの報告がある。なお、テガフールにおいてフェニトイン中毒の報告がある[69]。

(2) 併用注意とその理由[69)]
(つづき)

(2) 本剤とワルファリンカリウムの併用により、出血傾向を発現した報告がある。
(3) 本剤と抗悪性腫瘍剤や放射線照射との併用により、副作用の相加的(あるいは相乗的)増強のおそれがあるため注意が必要である。なお、本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(単独投与時)

単独投与による臨床試験(下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く)において、副作用評価可能症例は 578 例であり、副作用発現率は 87.2%(504 例)であった。また、前治療(タキサン系抗悪性腫瘍剤)を有する手術不能又は再発乳癌(前治療有乳癌と略す)、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ 96.4%、98.3%及び 94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった(効能追加時)。また、臨床上重要と考えられる副作用の発現時期及び回復期間に関する解析の結果は後述のごとくであった(「臨床成績」の項参照)。

副作用	単独投与時発現率			
	全体[注1] (578 例)	前治療有乳癌 (55 例)	膵癌 (59 例)	胆道癌 (59 例)
副作用発現率 (グレード3以上)[注2]	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)
白血球減少 ($2000/mm^3$未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 ($1000/mm^3$未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)
血小板減少 ($5\times10^4/mm^3$未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST(GOT)上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT(GPT)上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振 (グレード3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心 (グレード3以上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐 (グレード3以上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢 (グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
全身倦怠感[注3]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

注1:前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く
注2:グレード分類は、NCI-CTC あるいは日本癌治療学会基準で集計
注3:疲労を含む

(1) 副作用の概要
(つづき)

(併用投与時)

非小細胞肺癌に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験(本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60mg/m² を第 8 日目に投与)において、副作用評価可能症例は 55 例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。(効能追加時)

副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌(55 例)
副作用発現率(グレード 3 以上)[注4]	100.0%(61.8%)
白血球減少(2000/mm³ 未満)	52.7%(5.5%)
好中球減少(1000/mm³ 未満)	65.5%(29.1%)
ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)	90.9%(21.8%)
血小板減少(5×10⁴/mm³ 未満)	60.0%(1.8%)
AST(GOT)上昇	14.5%
ALT(GPT)上昇	14.5%
食欲不振(グレード 3 以上)	78.2%(12.7%)
悪心(グレード 3 以上)	65.5%(10.9%)
嘔吐(グレード 3 以上)	38.2%(7.3%)
下痢(グレード 3 以上)	34.5%(7.3%)
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

注 4:グレード分類は、NCI-CTC で集計

(非小細胞肺癌使用成績調査における間質性肺炎・肺障害の発現頻度)

製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は 0.7%(11/1669 例)、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は 0.7%(12/1669 例)であった。

〈主な副作用の発現時期及び回復期間〉

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌(単独投与)、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の 453 例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。

白血球数 3000/mm³ 未満、ヘモグロビン 8g/dL 未満又は血小板数 7.5×10⁴/mm³ 未満の基準に至った中で最も低下した臨床検査異常値において、当該クール開始から最低値に至るまでの期間を検討した結果、それぞれの中央値は 27 日、25 日、24 日であった。一方、そのうち上記基準以上へ回復したことを確認できた症例の最低値から回復までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は 7 日、5.5 日、6 日であった。

臨床検査項目	発現例数	最低値までの期間:中央値(範囲)	回復確認例数*	回復までの期間:中央値(範囲)
白血球減少	92 例	27 日(4～43 日)	85 例	7 日(1～93 日)
ヘモグロビン減少	29 例	25 日(5～43 日)	24 例	5.5 日(1～21 日)
血小板減少	28 例	24 日(9～51 日)	25 例	6 日(1～46 日)

(*:未回復例は癌死等により確認できず。)

(1) 副作用の概要
(つづき)

また、臨床所見において薬剤との関連性を重視し、副作用と判定された下痢、発疹、口内炎で初回投与開始から初発までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は 24.5 日、21 日、28 日であった。一方、各症状の最高グレードから消失までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は 9 日、14 日、13.5 日であった。

臨床所見	発現例数	初発までの期間： 中央値(範囲)	回復確認 例　数*	消失までの期間： 中央値(範囲)
下　痢	100 例	24.5 日（2～189 日）	95 例	9 日（1～ 62 日）
発　疹	67 例	21 日（2～248 日）	63 例	14 日（2～254 日）
口内炎	100 例	28 日（3～262 日）	94 例	13.5 日（2～ 99 日）

（＊：未回復例は癌死等により確認できず。）

(2) 重大な副作用と
初期症状

(1) 重大な副作用

1) **骨髄抑制、溶血性貧血**：**汎血球減少、無顆粒球症(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制**(頻度上記)、**溶血性貧血**(頻度不明)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。

2) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**：**播種性血管内凝固症候群(DIC)**(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常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。

3) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**(頻度不明)(「警告」の項参照)。

4) **脱水症状**：激しい下痢があらわれ、**脱水症状**(頻度不明)まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

5) **重篤な腸炎(0.5%)**：**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ので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。

6) **間質性肺炎**：**間質性肺炎**(0.3%)**(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し、胸部 X 線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

7) **心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全**：**心筋梗塞、狭心症、不整脈(心室頻拍等を含む)、心不全**(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ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。

(2) 重大な副作用と初期症状(つづき)

8) **重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔**：**重篤な口内炎**(頻度不明)、**消化管潰瘍**(0.5%)、**消化管出血**(0.3%)、**消化管穿孔**(頻度不明)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し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。

9) **急性腎不全**：**急性腎不全等の重篤な腎障害**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

10) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)**：**皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

11) **白質脳症等を含む精神神経障害**：**白質脳症(意識障害、小脳失調、痴呆様症状等を主症状とする)**や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害(いずれも頻度不明)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

12) **急性膵炎**：**急性膵炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

13) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする**横紋筋融解症**(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

14) **嗅覚脱失**：嗅覚障害(0.1%)があらわれ、**嗅覚脱失**(頻度不明)まで至ることがあるので、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。

(2) 重大な副作用(類薬)

次の副作用はテガフールにおいて報告があるので、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) **肝硬変**［プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等］

2) **ネフローゼ症候群**

(3) その他の副作用

(3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、過敏症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。

前治療有乳癌においては、手足症候群 21.8%と副作用発現率が高かった。

製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験の TS-1 単独投与においては、流涙 16.0%と副作用発現率が高かった。

分類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE 様皮疹
過敏症	発疹	瘙痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ感、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、涙道閉塞
その他	LDH 上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK(CPK)上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

(4) その他の副作用(類薬)

次の副作用はテガフールにおいて報告があるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

脂肪肝、嚥下困難、耳鳴、興奮、血清尿酸値上昇、女性型乳房

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(1)

区別 / 副作用の種類		全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)							前治療有乳癌(55例)							膵癌(59例)							胆道癌(59例)						
		発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4		
副作用発現例数		504(87.2)	131*	243	112	18	64.5	22.5	53(96.4)	6	30	17		85.5	30.9	58(98.3)	9	24	20	5	83.1	42.4	56(94.9)	8	30	16	2	81.4	30.5
胃腸障害	悪心	129(22.3)	128	1			0.2	0.0	26(47.3)	22	4			7.3	0.0	33(55.9)	21	6	6		20.3	10.2	19(32.2)	13	4	2		10.2	3.4
	下痢	108(18.7)	59	32	15	2	8.5	2.9	21(38.2)	12	6	3		16.4	5.5	22(37.3)	14	4	4		13.6	6.8	13(22.0)	7	5	1		10.2	1.7
	口内炎	99(17.1)	74	18	7		4.3	1.2	23(41.8)	16	7			12.7	0.0	15(25.4)	14	1			1.7	0.0	16(27.1)	14	1	1		3.4	1.7
	嘔吐	45(7.8)		42	3		7.8	0.5	17(30.9)	13	4			7.3	0.0	21(35.6)	11	7	3		16.9	5.1	12(20.3)	9	2	1		5.1	1.7
	腹痛	12(2.1)	8	4			0.7	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	5(8.5)	3		1	1	3.4	3.4	3(5.1)	3				0.0	0.0
	口唇炎	5(0.9)	5				0.0	0.0	4(7.3)	4				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0	6(10.2)	6				0.0	0.0
	上腹部痛	8(1.4)	5	3			0.5	0.0	4(7.3)	3	1			1.8	0.0	1(1.7)			1		1.7	1.7							
	腹部膨満	4(0.7)	3	1			0.2	0.0								6(10.2)	3	1	2		5.1	3.4	1(1.7)		1			1.7	0.0
	胃不快感	4(0.7)	2	2			0.3	0.0	2(3.6)	2				0.0	0.0	3(5.1)	3				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0
	便秘	1(0.2)	1				0.0	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	0.0	3(5.1)			3		5.1	5.1	2(3.4)	1	1			1.7	0.0
	消化不良	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0
	腸炎	1(0.2)				1	0.2	0.2								2(3.4)			2		3.4	3.4	2(3.4)	1	1			1.7	0.0
	胃潰瘍	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)		1			1.7	0.0							
	舌痛	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0							
	イレウス															2(3.4)			2		3.4	3.4							
	舌障害	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0							
	腹部不快感																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	下腹部痛															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	腹水																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	腸雑音異常	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	大腸炎															1(1.7)			1		1.7	1.7							
	口内乾燥	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	十二指腸潰瘍															1(1.7)			1		1.7	1.7							
	おくび	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	白色便	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	胃炎	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	胃十二指腸潰瘍	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	胃腸出血																						1(1.7)				1	1.7	1.7
	歯肉出血															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	血便排泄															1(1.7)		1			1.7	0.0							
	腸管閉塞															1(1.7)			1		1.7	1.7							
	上部消化管出血																						1(1.7)			1		1.7	1.7
	口の感覚鈍麻	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	腹腔内出血																						1(1.7)				1	1.7	1.7
代謝および栄養障害	食欲不振	195(33.7)	108	67	20		15.1	3.5	30(54.5)	22	5	3		14.5	5.5	36(61.0)	16	12	6	2	33.9	13.6	20(33.9)	11	5	4		15.3	6.8
	脱水																						2(3.4)		1	1		3.4	1.7
	食欲減退	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
全身障害および投与局所様態	倦怠感	129(22.3)	86	26	14	3	7.4	2.9	21(38.2)	15	4	2		10.9	3.6														
	疲労								22(40.0)	16	4	2		10.9	3.6	28(47.5)	17	10	1		18.6	1.7	21(35.6)	11	5	5		16.9	8.5
	発熱	22(3.8)	10	12			2.1	0.0								5(8.5)	4	1			1.7	0.0	7(11.9)	2	3	2		8.5	3.4
	浮腫	2(0.3)	1	1			0.2	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	0.0	1(1.7)		1			1.7	0.0	2(3.4)	1		1		1.7	1.7
	口渇								1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0							
	状態悪化	2(0.3)		1		1	0.3	0.2																					
	胸部不快感	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	顔面浮腫	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	熱感	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	粘膜障害	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	末梢性浮腫															1(1.7)		1			1.7	0.0							

副作用のグレード分類:前治療有乳癌、膵癌、胆道癌は NCI-CTC 基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行なった。
＊グレード0を1例含む
副作用用語:MedDRA/J の Ver8.0 により分類した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(2)

副作用の種類	区別	全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く) 発現例数 発現率(%)	グレード(G) 1	2	3	4	≧G2(%)	≧G3(%)	前治療有乳癌(55例) 発現例数 発現率(%)	グレード(G) 1	2	3	4	≧G2(%)	≧G3(%)	膵癌(59例) 発現例数 発現率(%)	グレード(G) 1	2	3	4	≧G2(%)	≧G3(%)	胆道癌(59例) 発現例数 発現率(%)	グレード(G) 1	2	3	4	≧G2(%)	≧G3(%)
臨床検査	赤血球数減少	302(52.2)	220*	68	14		14.2	2.4	28(50.9)	20	7	1		14.5	1.8	35(59.3)	19	10	6		27.1	10.2	39(66.1)	21	16	2		30.5	3.4
	白血球数減少	265(45.8)	138	111	11	5	22.0	2.8	38(69.1)	19	14	5		34.5	9.1	19(32.2)	13	6			10.2	0.0	29(49.2)	22	5	1	1	11.9	3.4
	ヘマトクリット減少	255(44.1)	184	57	14		12.3	2.4	25(45.5)	17	7	1		14.5	1.8	31(52.5)	18	11	2		22.0	3.4	29(49.2)	15	13	1		23.7	1.7
	好中球数減少	254(43.9)	95	110	42	7	27.5	8.5	40(72.7)	19	15	6		38.2	10.9	16(27.1)	5	7	4		18.6	6.8	25(42.4)	17	5	3		13.6	5.1
	ヘモグロビン減少	220(38.1)	86*	101	31	2	23.2	5.7	25(45.5)	15	8	2		18.2	3.6	30(50.8)	10	17	2	1	33.9	5.1	30(50.8)	12	14	3	1	30.5	6.8
	血中ビリルビン増加	70(12.1)	49*	19	2		3.6	0.3	23(41.8)	18	5			9.1	0.0	14(23.7)	4	9		1	16.9	1.7	20(33.9)	7	11	2		22.0	3.4
	血小板数減少	63(10.9)	40*	14	3	6	4.0	1.6	21(38.2)	20		1		1.8	1.8	20(33.9)	18	1	1		3.4	1.7	14(23.7)	8	6			10.2	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64(11.1)	53	11			1.9	0.0	19(34.5)	12	6	1		12.7	1.8	11(18.6)	7	3	1		6.8	1.7	22(37.3)	13	8	1		15.3	1.7
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	64(11.1)	43	21			3.6	0.0	16(29.1)	11	5			9.1	0.0	10(16.9)	4	5	1		10.2	1.7	16(27.1)	6	9	1		16.9	1.7
	血中乳酸脱水素酵素増加	79(13.7)	67	11	1		2.1	0.2	11(20.0)	9	2			3.6	0.0	5(8.5)	4	1			1.7	0.0	10(16.9)	9	1			1.7	0.0
	総蛋白減少	60(10.4)	56	4			0.7	0.0	7(12.7)	6	1			1.8	0.0	12(20.3)	9	3			5.1	0.0	16(27.1)	13	3			5.1	0.0
	血中アルブミン減少	38(6.6)	35	3			0.5	0.0	5(9.1)	3	2			3.6	0.0	13(22.0)	8	5			8.5	0.0	19(32.2)	9	10			16.9	0.0
	リンパ球数減少	4(0.7)	4				0.0	0.0	16(29.1)		11	5		29.1	9.1	8(13.6)		6	2		13.6	3.4	17(28.8)	2	8	7		25.4	11.9
	血中アルカリホスファターゼ増加	25(4.3)	21	4			0.7	0.0	9(16.4)	7	2			3.6	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0	6(10.2)	4	2			3.4	0.0
	好酸球数増加	29(5.0)	24	4	1		0.9	0.2								5(8.5)	5				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0
	体重減少	8(1.4)	6	2			0.3	0.0	6(10.9)	4	2			3.6	0.0	10(16.9)	8	2			3.4	0.0	5(8.5)	1	4			6.8	0.0
	血中ナトリウム減少	8(1.4)	6	2			0.3	0.0	2(3.6)	1		1		1.8	1.8	6(10.2)	4		2		3.4	3.4	8(13.6)	5		3		5.1	5.1
	尿中ウロビリン陽性	11(1.9)	9	2			0.3	0.0								5(8.5)	5				0.0	0.0	7(11.9)	4	3			5.1	0.0
	血中カリウム減少	11(1.9)	10	1			0.2	0.0	2(3.6)	1		1		1.8	1.8	2(3.4)	1		1		1.7	1.7	6(10.2)	5		1		1.7	1.7
	尿中蛋白陽性	9(1.6)	4	2	2	1	0.9	0.5								3(5.1)	2	1			1.7	0.0	8(13.6)	5	3			5.1	0.0
	血中カルシウム減少	13(2.2)	13				0.0	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	0.0	2(3.4)	1	1			1.7	0.0							
	血中クロール減少	3(0.5)	3				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	6(10.2)	4	2			3.4	0.0	6(10.2)	5	1			1.7	0.0
	血中尿素増加	9(1.6)	6	3			0.5	0.0								2(3.4)	2				0.0	0.0	4(6.8)	2	1	1		3.4	1.7
	尿中ブドウ糖陽性	6(1.0)	3	3			0.5	0.0								3(5.1)	1	2			3.4	0.0	4(6.8)	1	3			5.1	0.0
	アルブミン・グロブリン比減少	8(1.4)	7	1			0.2	0.0								3(5.1)	3				0.0	0.0							
	血中クレアチニン増加	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	1	1			1.7	0.0	3(5.1)	1	2			3.4	0.0
	血中カリウム増加	4(0.7)	4				0.0	0.0								2(3.4)	2				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0
	血中コリンエステラーゼ減少	1(0.2)			1		0.2	0.2								4(6.8)	3	1			1.7	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0
	尿中血陽性															2(3.4)	1	1			1.7	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0
	単球数増加															3(5.1)	2		1		1.7	1.7	3(5.1)	3				0.0	0.0
	白血球数増加	3(0.5)	3				0.0	0.0								2(3.4)	1		1		1.7	1.7	1(1.7)	1				0.0	0.0
	血圧低下	4(0.7)	1	2	1		0.5	0.2								1(1.7)			1		1.7	1.7							
	アルブミン・グロブリン比増加	4(0.7)	4				0.0	0.0																					
	血中コレステロール減少															4(6.8)	3	1			1.7	0.0							
	血中ブドウ糖増加	2(0.3)	1	1			0.2	0.0								2(3.4)		1	1		3.4	1.7							
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加								1(1.8)	1				0.0	0.0	1(1.7)			1		1.7	1.7	2(3.4)		1	1		3.4	1.7
	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇																						4(6.8)	3	1			1.7	0.0
	好中球数増加	2(0.3)	2				0.0	0.0								2(3.4)	1		1		1.7	1.7							
	血中クロール増加	3(0.5)	3				0.0	0.0																					
	最高血圧低下	3(0.5)	2	1			0.2	0.0																					
	体温上昇	3(0.5)	2	1			0.2	0.0																					
	心電図異常	3(0.5)	1	2			0.3	0.0																					
	血中カルシウム増加								1(1.8)	1				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0							
	血圧上昇	2(0.3)	2				0.0	0.0																					
	血中尿素減少	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0														
	リンパ球数増加	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)		1			1.7	0.0							
	PO2 低下	2(0.3)	1	1			0.2	0.0																					
	体重増加															2(3.4)		2			3.4	0.0							

副作用のグレード分類:前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行なった。
＊グレード0を1例含む
副作用用語:MedDRA/JのVer8.0により分類した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(3)

区別 / 副作用の種類		全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)							前治療有乳癌(55例)							膵癌(59例)							胆道癌(59例)						
		発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4		
臨床検査	血小板数増加								1(1.8)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	好塩基球数増加															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	血中ナトリウム増加															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	血中尿酸減少															1(1.7)		1			1.7	0.0							
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	好酸球数減少																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	ヘマトクリット増加								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	ヘモグロビン増加								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	平均赤血球ヘモグロビン増加								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	平均赤血球容積増加								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	単球数減少																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	総蛋白増加																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	尿中ビリルビン増加																						1(1.7)		1			1.7	0.0
	尿中ケトン体陽性															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	尿量減少																						1(1.7)			1		1.7	1.7
血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固															2(3.4)			2		3.4	3.4	1(1.7)				1	1.7	1.7
	凝血異常															1(1.7)			1		1.7	1.7							
	凝固因子異常	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
血管障害	鼻出血	4(0.7)	4				0.0	0.0	2(3.6)	2				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0							
	潮紅	2(0.3)	1	1			0.2	0.0																					
	高血圧								1(1.8)		1			1.8	0.0														
	静脈炎	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	レイノー現象	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	血行不全	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	ほてり								1(1.8)	1				0.0	0.0														
皮膚および皮下組織障害	色素沈着障害	123(21.3)	117	6			1.0	0.0	26(47.3)	25	1			1.8	0.0	23(39.0)	21	2			3.4	0.0	25(42.4)	25				0.0	0.0
	発疹	68(11.8)	55	13			2.2	0.0	9(16.4)	4	4	1		9.1	1.8	13(22.0)	8	5			8.5	0.0	13(22.0)	7	6			10.2	0.0
	皮膚剥脱	7(1.2)		7			1.2	0.0	7(12.7)	7				0.0	0.0	3(5.1)	3				0.0	0.0	8(13.6)	5	3			5.1	0.0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4(0.7)	2	2			0.3	0.0	12(21.8)	9	3			5.5	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0
	脱毛症	9(1.6)	7	2			0.3	0.0	5(9.1)	3	2			3.6	0.0								2(3.4)	2				0.0	0.0
	瘙痒症	9(1.6)	6	3			0.5	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	4(6.8)	4				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0
	皮膚乾燥	4(0.7)	4				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0
	皮膚反応															3(5.1)	3				0.0	0.0	3(5.1)	1	2			3.4	0.0
	紅斑	4(0.7)	3	1			0.2	0.0																					
	皮膚病変	4(0.7)	4				0.0	0.0																					
	爪の障害								3(5.5)	2	1			1.8	0.0														
	皮膚炎	1(0.2)		1			0.2	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0														
	瘙痒性皮疹	2(0.3)	2				0.0	0.0																					
	皮膚潰瘍	2(0.3)		1	1		0.3	0.2																					
	爪色素沈着	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0														
	手皮膚炎								2(3.6)	2				0.0	0.0														
	水疱	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	水疱性皮膚炎	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	湿疹	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	皮下出血	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	爪変色																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	皮膚疼痛								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	紅斑性皮疹	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	ひび・あかぎれ	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	皮膚障害	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	顔面腫脹	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	蕁麻疹	1(0.2)	1				0.0	0.0																					

副作用のグレード分類:前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行なった。
＊グレード0を1例含む
副作用用語:MedDRA/JのVer8.0により分類した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(4)

区別 / 副作用の種類		全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)							前治療有乳癌(55例)							膵癌(59例)							胆道癌(59例)						
		発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4		
神経系障害	味覚異常	25(4.3)	22	2	1		0.5	0.2	6(10.9)	5	1			1.8	0.0	3(5.1)	2	1			1.7	0.0	7(11.9)	7				0.0	0.0
	頭痛	5(0.9)	5				0.0	0.0	3(5.5)	3				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0	3(5.1)	2	1			1.7	0.0
	感覚減退	7(1.2)	5	2			0.3	0.0																					
	味覚消失	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	灼熱感	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	浮動性めまい								1(1.8)		1			1.8	0.0													
	味覚減退	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	末梢性ニューロパシー								1(1.8)	1				0.0	0.0													
	嗅覚錯誤																						1(1.7)	1				0.0	0.0
精神障害	不眠症															1(1.7)	1				0.0	0.0							
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	4(0.7)		3	1		0.7	0.2																					
	黄疸	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)			1		1.7	1.7							
	胆管炎																						1(1.7)		1			1.7	0.0
	肝機能異常															1(1.7)			1		1.7	1.7							
腎尿路障害および縦隔障害	蛋白尿	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0													
	排尿困難								1(1.8)		1			1.8	0.0													
	頻尿																						1(1.7)	1				0.0	0.0
呼吸器、胸郭障害	間質性肺疾患	2(0.3)	1		1		0.2	0.2																					
	咽喉頭疼痛	1(0.2)	1				0.0	0.0															1(1.7)	1				0.0	0.0
	咽頭不快感	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0							
	咳嗽								1(1.8)		1			1.8	0.0													
	呼吸困難	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
	湿性咳嗽	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	肺水腫	1(0.2)		1			0.2	0.0																					
耳迷路障害および	回転性眩暈	2(0.3)	2				0.0	0.0																					
眼障害	流涙増加	8(1.4)	6	2			0.3	0.0	6(10.9)	5	1			1.8	0.0	3(5.1)	3				0.0	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0
	眼脂								1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0	4(6.8)	4				0.0	0.0
	結膜炎	2(0.3)	2				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0								3(5.1)	1	2			3.4	0.0
	白内障	1(0.2)	1				0.0	0.0															1(1.7)		1			1.7	0.0
	眼乾燥																						2(3.4)	2				0.0	0.0
	眼瞼浮腫																						2(3.4)	2				0.0	0.0
	角膜炎	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0							
	霧視																						2(3.4)		2			3.4	0.0
	眼の異常感																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	調節障害	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	アレルギー性結膜炎								1(1.8)		1			1.8	0.0													
	角膜びらん															1(1.7)	1				0.0	0.0							
	眼痛	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	緑内障																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	眼充血	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	眼球乾燥	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	眼の異物感	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	眼そう痒症	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	網膜血管血栓症								1(1.8)		1			1.8	0.0													

副作用のグレード分類:前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行なった。
＊グレード0を1例含む
副作用用語:MedDRA/JのVer8.0により分類した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(5)

区別 / 副作用の種類		全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)							前治療有乳癌(55例)							膵癌(59例)							胆道癌(59例)						
		発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)	発現例数 発現率(%)	グレード(G)				≧G2(%)	≧G3(%)
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4		
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1(0.2)	1				0.0	0.0	6(10.9)	5	1			1.8	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0	1(1.7)		1			1.7	0.0
	鼻炎	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0														
	単純ヘルペス	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	帯状疱疹															1(1.7)		1			1.7	0.0							
	肝膿瘍																						1(1.7)			1		1.7	1.7
	爪囲炎	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	敗血症性ショック																						1(1.7)				1	1.7	1.7
筋骨格系および結合組織障害	関節痛								2(3.6)	1	1			1.8	0.0								1(1.7)	1				0.0	0.0
	背部痛																						2(3.4)	2				0.0	0.0
	筋痛	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)		1			1.8	0.0														
	骨痛								1(1.8)	1				0.0	0.0														
	結節性変形性関節炎																						1(1.7)	1				0.0	0.0
	筋骨格硬直	1(0.2)	1				0.0	0.0																					
	四肢不快感																						1(1.7)	1				0.0	0.0

副作用のグレード分類:前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行なった。
＊グレード0を1例含む
副作用用語:MedDRA/JのVer8.0により分類した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子別副作用発現状況

背景	症状		例数	副作用発現率(%) Hb減少	WBC減少	PLT減少	食欲不振	悪心	嘔吐	下痢	口内炎	発疹	色素沈着障害
合計			751	40.6	46.7	15.7	37.4	27.6	12.6	21.8	20.4	13.7	26.2
臨床診断名	胃癌		134	38.8	48.5	9.0	22.4	11.2	2.2	12.7	11.2	8.2	18.7
	結腸・直腸癌		133	39.1	48.9	17.3	39.1	26.3	11.3	24.8	23.3	18.0	25.6
	頭頸部癌		85	49.4	47.1	10.6	25.9	14.1	3.5	10.6	12.9	12.9	9.4
	非小細胞肺癌		115	33.0	30.4	10.4	40.9	23.5	7.8	20.9	18.3	13.9	16.5
	乳癌[*1)]		166	36.7	59.0	16.9	44.6	39.8	19.3	27.7	26.5	9.0	38.0
	膵癌		59	50.8	32.2	33.9	61.0	55.9	35.6	37.3	25.4	22.0	39.0
	胆道癌		59	50.8	49.2	23.7	33.9	32.2	20.3	22.0	27.1	22.0	42.4
性	男		376	37.0	37.2	15.7	33.2	20.5	6.9	17.0	15.4	16.2	15.4
	女		375	44.3	56.3	15.7	41.6	34.7	18.4	26.7	25.3	11.2	37.1
年齢(歳)	26～39		31	25.8	51.6	9.7	19.4	19.4	6.5	22.6	25.8	9.7	22.6
	40～49		113	39.8	54.0	8.0	37.2	32.7	14.2	23.0	24.8	9.7	35.4
	50～64		343	37.0	43.7	15.7	35.9	30.6	14.6	24.5	20.4	14.6	26.5
	65～74		250	47.2	46.4	19.6	41.2	22.8	10.8	17.6	17.6	15.2	23.2
	75～78		14	50.0	57.1	21.4	50.0	14.3	0.0	21.4	21.4	7.1	7.1
体表面積区分(m^2)	1.01≦	＜1.25	36	61.1	58.3	16.7	22.2	22.2	5.6	22.2	22.2	11.1	25.0
	1.25≦	＜1.30	45	68.9	66.7	26.7	55.6	26.7	22.2	26.7	28.9	11.1	31.1
	1.30≦	＜1.40	113	43.4	54.9	14.2	37.2	21.2	11.5	21.2	15.9	8.8	17.7
	1.40≦	＜1.50	200	41.0	48.0	13.0	39.0	27.5	15.5	23.0	19.5	14.0	32.5
	1.50≦	＜1.60	193	40.9	43.0	16.6	32.6	31.1	13.5	22.3	20.2	13.5	26.4
	1.60≦	＜1.70	112	26.8	35.7	17.0	43.8	31.3	9.8	18.8	22.3	19.6	24.1
	1.70≦	≦1.95	52	23.1	36.5	13.5	30.8	25.0	3.8	19.2	21.2	15.4	21.2
初回投与量(mg/m^2/day)	53＜	≦ 70	270	34.8	43.0	10.7	35.2	27.0	11.1	18.1	15.6	13.7	26.3
	70＜	≦ 80	446	43.0	48.0	18.6	38.8	27.6	14.1	24.0	22.4	12.8	26.9
	80＜	≦ 90	13	76.9	69.2	23.1	15.4	15.4	0.0	7.7	30.8	15.4	23.1
	90＜	≦100	11	36.4	36.4	9.1	63.6	63.6	9.1	45.5	54.5	54.5	18.2
	100＜	≦110	6	33.3	66.7	16.7	0.0	0.0	0.0	16.7	0.0	16.7	0.0
	110＜	≦120	5	60.0	80.0	20.0	80.0	40.0	20.0	20.0	20.0	0.0	20.0
最終投与クール	1 ～ 2		345	35.1	32.2	12.8	35.9	25.2	13.6	14.8	16.8	11.6	11.3
	3 ～ 4		252	45.2	55.2	18.3	38.1	29.8	11.9	26.6	22.6	16.3	34.5
	5 ～ 8		110	44.5	66.4	19.1	38.2	30.9	7.3	26.4	23.6	12.7	44.5
	9 ～ 12		25	44.0	52.0	12.0	32.0	20.0	16.0	36.0	16.0	12.0	40.0
	13 ～ 20		11	54.5	81.8	36.4	54.5	27.3	18.2	36.4	36.4	27.3	54.5
	21 ～ 82		8	50.0	75.0	0.0	62.5	37.5	50.0	50.0	50.0	25.0	75.0
転移	無		80	37.5	37.5	11.3	28.8	15.0	6.3	16.3	8.8	3.8	16.3
	有		671	41.0	47.8	16.2	38.5	29.1	13.4	22.5	21.8	14.9	27.4
PS[*2)]	0		459	41.8	51.2	16.1	40.5	31.4	13.1	24.4	22.2	15.9	30.9
	1		244	38.1	39.8	14.8	33.2	23.4	12.7	18.9	18.0	10.7	20.1
	2		47	40.4	38.3	17.0	29.8	12.8	8.5	12.8	14.9	8.5	12.8
	3		1	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合併症	無		418	36.6	45.9	12.0	37.6	25.6	11.2	19.9	21.1	11.7	24.6
	有		333	45.6	47.7	20.4	37.2	30.0	14.4	24.3	19.5	16.2	28.2
前治療	手術	無	344	40.7	39.0	15.7	34.6	24.7	12.8	19.2	17.7	14.5	22.4
		有	407	40.5	53.3	15.7	39.8	30.0	12.5	24.1	22.6	13.0	29.5
	放射線	無	647	39.6	45.6	15.9	36.8	27.2	12.2	21.2	20.2	13.8	26.3
		有	104	47.1	53.8	14.4	41.3	29.8	15.4	26.0	21.2	13.5	26.0
	化学療法	無	579	40.2	43.5	15.2	35.2	26.3	11.6	20.9	19.2	13.6	27.1
		有	172	41.9	57.6	17.4	44.8	32.0	16.3	25.0	24.4	14.0	23.3
併用薬剤	無		197	31.5	47.2	11.7	35.0	27.9	8.1	20.8	16.8	12.7	23.4
	有		554	43.9	46.6	17.1	38.3	27.4	14.3	22.2	21.7	14.1	27.3

(化学療法は補助化学療法を除く。)　(効能追加時までの臨床試験の集計)

＊1) 承認外「効能・効果」を含む

＊2) : Performance Status(一般状態)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〈注意事項〉

1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

2) 過敏症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。

〈試験方法〉

特になし。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下している場合が多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〈解説〉

結腸・直腸癌の治験および胃癌の市販後使用成績調査において、副作用による試験終了・投与中止の発現頻度が高齢者で高かったことから、高齢者への投与に関する注意を喚起するため、高齢者への投与の項を設定した。

結腸・直腸癌の後期臨床第Ⅱ相試験において、65 歳未満の症例では 63 例中の 7 例が副作用により試験を終了し、その発現頻度は 11.1%であった。また、65 歳以上の症例では 36 例中の 8 例が副作用により試験を終了し、その発現頻度は 22.2%であった。

副作用による試験終了の発現頻度(後期臨床第Ⅱ相、結腸・直腸癌) n=99

年齢区分(歳)	副作用による終了例数/症例数	副作用による終了発現頻度
＜65	7/63	11.1%
≧65	8/36	22.2%

胃癌での使用成績調査において、65 歳未満の症例では調査症例数 2158 例中の 318 例が副作用により投与を中止し、その発現頻度は 14.7%であった。また、65 歳以上の症例では調査症例数 1650 例中の 342 例が副作用により投与を中止し、その発現頻度は 20.7%であった。

副作用による投与中止の発現頻度(使用成績調査、胃癌) n=3808

年齢区分(歳)	副作用による中止例数/症例数	副作用による中止発現頻度
＜65	318/2158	14.7%
≧65	342/1650	20.7%

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［テガフール・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラット及びウサギ(テガフール相当量 7mg/kg、1.5mg/kg)の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている)がある。］

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［使用経験がない。動物実験(ラット)で乳汁中移行が報告されている。］

〈解説〉

(1)「Ⅸ-2. 毒性(3)生殖発生毒性試験」の項参照。

(2) ラットでテガフール等の乳汁への移行が認められている。「Ⅶ-4. 分布(3)乳汁への移行性」の項参照。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。小児等に投与する必要がある場合は性腺に対する影響を考慮し、副作用の発現に特に注意すること。］

〈解説〉

小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないので、投与は推奨できない。小児等に対する用法・用量はなく、適正な投与法は確立していない。

小児等では性腺に対する影響を考慮する必要があり、また、一般に解毒機構が未発達な小児等では成人とは代謝が異る可能性も考えられるので、副作用の発現に特に注意する必要がある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定していない。

13. 過量投与

設定していない。

〈解説〉

過量投与の具体的事例がないので設定していない。

本剤の投与制限毒性(DLT)が骨髄抑制であることから、過量投与した場合には重篤な骨髄抑制、消化器障害を発現するおそれがある。

特別な処置法はなく、胃洗浄、G-CSF 投与、成分輸血、抗生物質投与、輸液等の適切な処置を行う。

なお、テガフールや 5-FU は透析により除去される(「Ⅶ-7. 透析等による除去率(2)血液透析」の項参照)。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。］

〈お願い事項〉

本剤服用中に飲み残した他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤をまちがえて併用し、重篤な骨髄抑制等を発現した報告がありますので、薬剤交付時には併用禁忌薬の説明及び注意を十分行ってください。

15. その他の注意 [70)]

(1) 本剤を投与した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(2) 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。

(3) 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

(4) オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく(イヌ)、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する(ラット)ことから、高度の胃内 pH 低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

(5) イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

〈解説〉

(1) 本剤を投与した症例において本剤との関連が否定できない急性白血病等の報告がある。なお本剤との因果関係は明確でない。

(2) フルオロウラシル系薬剤に共通な事項である。DPD 欠損については主に外国で報告されていたが、その後国内でも報告されている。

(3) 本剤投与中あるいは投与後に本剤との関連が否定できない脳梗塞の報告がある。なお、悪性腫瘍患者においては血液凝固能が亢進した状態であり、また、高齢、糖尿病・高血圧の合併、脳梗塞の既往などの要因も考えられ、本剤との因果関係は明確でない。

15. その他の注意 [70)]
（つづき）

(4) オテラシルカリウム(Oxo)は酸性水溶液中で代謝物(5-AZU)に分解する。ビーグル犬において胃内 pH が低い状態では Oxo の AUC が低下することが報告されている [70)]。

摂食下のビーグル犬に投与した時の Oxo の AUC

AUC(μg·hr/mL)(高 pH に対する比率：%)		
高 pH(6～7)[n＝5]	中 pH(3～6)[n＝5]	低 pH(1～2)[n＝12]
10.4±3.0(100%)	7.4±2.0(71%)	5.3±1.5(51%)

高 pH：シメチジン処置、中 pH：無処置、低 pH：テトラガストリン処置

(5)「IX-2. 毒性試験　(2)反復投与毒性試験」の項参照。また、臨床において流涙、結膜炎、角膜炎、眼痛、視力低下、眼乾燥、角膜びらん、角膜潰瘍、涙道閉塞等を発現した報告がある。

16. その他

該当なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験[71～73)]

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ティーエスワン(TS-1)及びその配合成分であるギメラシル(CDHP)、オテラシルカリウム(Oxo)の一般薬理試験を実施した。

TS-1 はテガフール(FT)量として(以下同様)30mg/kg 以上の用量から尿中 K^+排泄の増加、また、90mg/kg 以上の用量から血圧低下、心電図異常、体温低下、尿量及び尿中電解質排泄増加が観察されたがいずれも薬効量より 1.5～15 倍高い用量での作用であった。イヌにおいて概略の致死量(53mg/kg)に近い 30mg/kg より催吐作用がみられた。

また、TS-1 では 4.2×10^{-5}M、CDHP 及び Oxo では 1.0×10^{-4}M でモルモット摘出回腸のバリウム収縮に対して収縮高の抑制が認められ、軽度ではあるが筋直接作用を有することが示唆された。しかし、TS-1、CDHP 及び Oxo のいずれもモルモット摘出回腸での単独作用においては影響は認められず、また、マウスにおける胃腸管内輸送能に対しても影響は認められなかった。

Oxo では 263mg/kg の用量で尿中 K^+排泄の増加と尿の軽度な白濁が観察された。この作用に関しては Oxo のカリウム塩によるものと考えられたが、これらの作用の発現用量は TS-1 の薬効用量(ラット 6～20mg/kg/day(p.o.))の Oxo より 13～45 倍高い用量であった。CDHP と Oxo については上記以外特記すべき作用は観察されなかった。

CDHP 及び Oxo のモルモット摘出回腸のバリウム収縮に対する作用及び Oxo の水及び電解質代謝に及ぼす作用は軽度であった。TS-1 の心電図に対する作用、催吐作用、尿量及び尿中電解質排泄に対する作用は FT[*1, *2)]に由来するものと考えられた。

以上の結果より、FT に CDHP 及び Oxo が配合されることにより新たな作用が出現する可能性は少ないことが示唆された。

参考 ＊1)藪内洋一 他：応用薬理, **5**, 569-584(1971).
＊2)Yamamoto, J. et al.：Arzneim-Forsch., **31**, 1268-1278(1981).

(3) 安全性薬理試験
(つづき)

ティーエスワンの一般薬理作用

試験項目		動物種(n)	適用経路	投与量(mg/kg)及び濃度(M)*	試験成績
一般症状・中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	自発運動量に及ぼす影響	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	麻酔作用 1) 協力作用 2) 拮抗作用	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	電撃痙攣	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	Pentetrazol 誘発痙攣 1) 協力作用 2) 拮抗作用	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	鎮痛(酢酸 Writhing 法)	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	作用なし。
	正常体温	ラット(10)	p.o.	30, 90 270	影響なし。 60 分後低下(3 時間後に回復)。
自律神経系	摘出回腸 1) 単独作用 2) ACh 収縮 3) Hist 収縮 4) 5-HT 収縮 5) $BaCl_2$ 収縮	ﾓﾙﾓｯﾄ(5)	*in vitro*	4.2×10^{-7}M 4.2×10^{-6}M 4.2×10^{-5}M	影響なし。 影響なし。 $BaCl_2$ 収縮のみ軽度抑制。(5 例中 4 例で 15～40%抑制。)
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響	麻酔下イヌ(5)	i.d.	30 90 270	影響なし。 血圧低下(2 時間後平均 8mmHg)。 血圧低下(0.5～2 時間後平均 5～10mmHg)、2 例に心電図の R 波電位低下、T 波電位上昇。
消化器系	胃腸管内輸送能	マウス(10)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
水及び電解質代謝	尿量及び尿中電解質排泄	ラット(6)	p.o.	30 90, 270	尿中 K^+の増加(50%)。 尿量増加(51 と 102%)及び尿中 Na^+、K^+、Cl^-の増加(61 と 104、86 と 166、38 と 54%)
その他の作用	催吐作用	イヌ(3)	p.o.	30 90 270	1 例で 24 時間内に嘔吐。 2 例で 24 時間内に嘔吐(投与後 7～10 日に死亡)。 3 例全てに 24 時間内に嘔吐(投与後 2～4 日に死亡)。
	血糖値に及ぼす影響 1) 単独作用	ラット(8)	p.o.	30, 90, 270	影響なし。
	2) Glybenclamide との併用	ラット(8)	p.o.	270	影響なし。

*：TS-1 の投与量及び濃度は FT 量として表示。

(4) その他の薬理試験　なし

2. 毒性試験[74~89)]

(1) 単回投与毒性試験[74)]

LD_{50} 又は概略の致死量(mg/kg)

			TS-1	CDHP	Oxo	FT+CDHP	FT(参考)[*1)]
経口投与	マウス	雄	549	−	−	−	1420
	ラット	雄	441～551	2000 以上	2000 以上	220～441	1410
		雌	441～551	2000 以上	2000 以上	−	1475
	イ　ヌ※	雄	53	2000 以上	2000 以上	−	34

TS-1 及び FT＋CDHP は FT 量で表示、※：概略の致死量、－：実施せず

参考：＊1)國宗義雄 他：応用薬理, **20**, 1009-1025(1980).

中毒症状

1) TS-1

マウス：顔面浮腫、脱毛等(死亡例：削痩、貧血色、呼吸困難等)

ラット：顔面浮腫、脱毛、下痢便等(死亡例：削痩、貧血色、呼吸緩徐等)

イ　ヌ：嘔吐、下痢便、粘液便あるいは軟便(死亡例：自発運動の減少、ふらつき歩行)

病理学的検査において、マウス、ラット及びイヌの死亡例で肺の鬱血及び水腫、胸腺、リンパ節などリンパ系器官の萎縮に加え、肺、肝あるいは脾などには細菌塊がみられた。

これら動物の死因は循環機能障害に基づく肺の鬱血、水腫による呼吸困難、造血系及びリンパ系障害に基づく宿主抵抗性の低下による細菌感染と考えられた。

2) CDHP 及び Oxo

ラット：軟便、下痢便等

イ　ヌ：軟便、下痢便、嘔吐等

3) FT＋CDHP

ラット：TS-1 より低い用量から下痢便等の消化器症状出現。

(2) 反復投与毒性試験[75~79)]

1) ラット 13 週間反復投与毒性試験[75)]

(雌雄ラット、TS-1 を FT として 1.5、5、15mg/kg、13 週間経口投与、5 週間休薬)

15mg/kg では手掌・足底部・尾の角化・壊死、貧血、リンパ・造血系器官・精巣の萎縮、尿蛋白・遊離コレステロール・尿酸・尿素窒素の増加、腎の尿細管変性・硝子円柱などがみられた。投与 2～4 週に 11 匹、12～13 週に 2 匹の雄が死亡した。削痩、全身諸器官に炎症・壊死・感染性変化が認められたことから、死因はリンパ・造血系器官の機能低下による貧血及び細菌感染と考えられた。リンパ・造血系器官及び腎への影響は 5mg/kg でも軽度ながら確認されたが、1.5mg/kg ではみられなかった。上述の諸変化は 5 週間の休薬により回復もしくは回復傾向が認められた。以上の結果から無毒性量は雌雄とも 1.5mg/kg と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験[75~79] (つづき)

2) ラット 26 週間反復投与毒性試験[76]

(雌雄ラット、TS-1 を FT として 1、5、10mg/kg、26 週間経口投与、5 週間休薬)

10mg/kg では皮膚、リンパ・造血系器官、雄性生殖器及び腎に 13 週間反復投与毒性試験の 15mg/kg と同様の変化がみられたが、死亡例はなかった。また、投与期間の延長による新たな毒性の発現はなかったが、腎病変は強くなった。リンパ・造血系器官及び腎への影響は 5mg/kg でも軽度ながら確認されたが、1mg/kg ではみられなかった。上述の諸変化は 5 週間の休薬により回復もしくは回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は雌雄とも 1mg/kg と考えられた。

3) イヌ 13 週間反復投与毒性試験[77]

(雌雄イヌ、TS-1 を FT として 0.5、1、3、6mg/kg、13 週間経口投与)

3mg/kg 以上で投与 2 週から眼強膜部にメラニン色素沈着が、投与 3 週から角膜の炎症や萎縮によると考えられた角膜の混濁がみられたのに加え、腋窩・鼠径部の皮膚にメラニン色素沈着、口内炎、消化管粘膜・リンパ系器官・生殖器の萎縮性変化などがみられた。死亡例では更に、自発運動の減少、肺の細菌巣・炎症性細胞の浸潤、造血系器官の萎縮性変化などがみられたことから、死因は免疫機能低下に起因した感染及び一般状態の悪化による衰弱死と考えられた。また、眼球の色素沈着及びリンパ系器官の萎縮は低用量の 0.5mg/kg においても認められた。以上の結果から無毒性量は雌雄とも 0.5mg/kg 未満と考えられた。

〈追加試験：眼に対する影響の回復性試験〉

TS-1 を FT として 3mg/kg を雄イヌに 2 及び 5 週間経口投与し、眼強膜部の色素沈着及び角膜の白濁について、休薬による回復性を検討した。色素沈着は投与 1 週より、白濁は投与 3 週よりそれぞれ発現した。なお、シルマー涙液検査、瞳孔径検査、対光反応検査、スリットランプを用いた前眼房・瞳孔検査、眼圧検査、眼底検査には影響はみられなかったが、眼粘膜の感染菌検査において *Staphylococcus chromogenes* が高率に分離された。しかし、休薬により色素沈着は 2 週後より、白濁は 1 週後よりそれぞれ軽減した。

4) イヌ 52 週間反復投与毒性試験[78]

(雌雄イヌ、TS-1 を FT として 0.1、0.5、2.5mg/kg、52 週間経口投与、13 週間休薬；追加試験として 0.004、0.02mg/kg　52 週間経口投与)

2.5mg/kg では 13 週間反復投与毒性試験と同様の眼球・皮膚の色素沈着、角膜の白濁がみられたが、消化管粘膜・リンパ系器官・生殖器の萎縮性変化は認められなかった。その他に、投与期間の延長による新たな毒性は発現しなかったが、皮膚病変は強くなり、全身性に皮膚炎が観察され、これに起因する臨床検査値の変動もみられた。死亡した例では皮膚炎が重度であったことから、死因は皮膚炎に起因した全身状態の悪化による衰弱死と考えられた。眼球・皮膚の色素沈着は 0.1mg/kg でも観

(2) 反復投与毒性試験[75～79] (つづき)

察された。上述の諸変化は13週間の休薬により眼球・皮膚の色素沈着、角膜の混濁を除いて回復もしくは回復傾向が認められた。

0.02mg/kg以下ではいずれも眼球・皮膚に色素沈着が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも0.02mg/kgと考えられた。

5) サル13週間反復投与毒性試験[79]

(雄サル、TS-1をFTとして2、4、8mg/kg、13週間経口投与)

8mg/kgで赤血球・白血球・リンパ球の減少、胸腺の萎縮、腸管粘膜の炎症性細胞浸潤などがみられた。胸腺及び消化管の変化は4mg/kgでもみられたが、2mg/kgではみられなかったことから、無毒性量は2mg/kgと考えられた。

〈追加試験〉

(雄サル、TS-1をFTとして16mg/kg、4週間経口投与)

13週間反復投与毒性試験と同様な変化に加え、軟便・水様便、骨髄の萎縮性変化が認められた。死亡例では、更に貧血、体温低下、体重・摂餌量減少、胃腸管に広範な炎症性変化などがみられ、死因は消化管障害に加え、摂餌量の減少に起因した栄養不良による衰弱死と考えられた。しかし、生存例及び死亡例とも、イヌでみられた眼球及び皮膚の変化は全く認められなかった。

TS-1、CDHP、Oxoの反復投与毒性試験の無毒性量の比較

		無毒性量(mg/kg/日)		
		TS-1	CDHP	Oxo
ラット(雌雄)	13週間、経口	1.5	125	125
	26週間、経口	1	200	40
イヌ(雌雄)	13週間、経口	0.5未満	125	60
	52(26)週間、経口	0.02	40 (26週間)	40 (26週間)
サル(雄)	13週間、経口	2	−	−
毒性症状		(上記)	尿中薬物性結晶析出、尿蛋白増加、副腎皮質球状帯細胞肥大、軟便・水様便等	赤血球減少、尿蛋白増加、尿中薬物性結晶析出及び腎・膀胱の変化、電解質変動(カリウム尿排泄増加)、副腎皮質球状帯細胞肥大、軟便・水様便、血清ビリルビン増加等

TS-1はFT量として表示。

(3) 生殖発生毒性試験[80～83]

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(Segment Ⅰ)[80]

[雌雄ラット(各群雌雄24匹)、TS-1をFTとして1、4、7mg/kg、強制経口投与(雄:交配前9週間及び交配期間を含め解剖日まで約13週間、雌:交配前2週間及び交配期間を含め妊娠7日)]

雄で体重増加抑制、摂餌量の減少ならびに胸腺、精巣及び精巣上体重量の低下、雌で腎臓重量の増加が7mg/kgでみられたことから、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雌雄とも4mg/kgと考えられた。しかし、7mg/kgでも受胎能に影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は7mg/kg以上と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験[80～83] (つづき)

一方、胎児体重の低下及び骨化遅延が 7mg/kg でみられたことから、胎児に対する無毒性量は 4mg/kg と考えられた。

2) 胎児の器官形成期投与試験(ラット)(Segment Ⅱ)[81]

[雌ラット(各群 32～36 匹)、TS-1 を FT として 1、3、5、7mg/kg、11 日間(妊娠 7～17 日)強制経口投与]

母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が 7mg/kg でみられたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg と考えられた。しかし、7mg/kg でも生殖に及ぼす影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は 7mg/kg 以上と考えられた。

一方、胎児体重の低下が 5mg/kg 以上で、内臓異常(水頭症)及び骨格変異の増加が 7mg/kg でみられたことから、胎児に対する無毒性量は 3mg/kg と考えられた。出生児の外表異常(水頭症)及び体重増加抑制が 7mg/kg でみられたことから、出生児に対する無毒性量は 5mg/kg と考えられた。

3) 胎児の器官形成期投与試験(ウサギ)(Segment Ⅱ)[82]

[雌ウサギ(各群 13～15 匹)、TS-1 を FT として 0.5、1、1.5mg/kg、13 日間(妊娠 6～18 日)強制経口投与]

母動物の死亡が 1.5mg/kg で発現したことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg と考えられた。一方、胎児の骨格異常(肋軟骨癒合)が 1.5mg/kg で増加したことから、胎児に対する無毒性量は 1mg/kg と考えられた。

〈追加試験〉

投与期間を妊娠 8 と 9 日、10 と 11 日、12 と 13 日及び 14 と 15 日に 4 分割して、TS-1(FT として)3、6mg/kg を雌ウサギに投与した。

器官形成期の早い時期では、3mg/kg 投与により催奇形作用(骨格異常、内臓異常)が、6mg/kg 投与により胚致死作用が明らかであった。器官形成期の遅い時期では、3mg/kg 投与で影響は認められず、6mg/kg 投与により催奇形作用が明らかであった。

4) 周産期及び授乳期投与試験(Segment Ⅲ)[83]

[雌ラット(各群 21～24 匹)、TS-1 を FT として 1、4、7mg/kg、約 28 日間(妊娠 17 日～分娩後 21 日)強制経口投与]

母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が 7mg/kg でみられたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 4mg/kg と考えられた。しかし、7mg/kg でも生殖に及ぼす影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は 7mg/kg 以上と考えられた。

一方、出生児の体重増加抑制及び腎重量の低下が 4mg/kg 以上でみられたことから、出生児に対する無毒性量は 1mg/kg と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験[80～83)] (つづき)

5) TS-1、CDHP、Oxo の生殖試験のまとめ

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、TS-1 及び Oxo に胎児の発育抑制作用がみられた。また、Oxo の雌への妊娠初期投与により胚致死及び催奇形作用が認められた。胎児の器官形成期投与試験において、ラットで TS-1 及び Oxo に胎児の発育抑制作用及び出生児の体重増加抑制がみられ、催奇形作用も示された。ウサギでも同様に TS-1 及び Oxo に胎児の発育抑制がみられ、催奇形作用も示された。ラットの周産期及び授乳期投与試験において、TS-1 及び Oxo 投与により出生児の体重増加抑制が認められた。一方、CDHP はいずれの試験においても次世代動物に影響を及ぼさなかった。

以上のごとく、TS-1 と Oxo は次世代動物に対して類似の影響を及ぼしたが、その影響量を比較すると、TS-1 の 1.5～7mg/kg に対して Oxo では 400～2000mg/kg であり、TS-1 で影響がみられた投与量に配合されている Oxo の量(1.5～7mg/kg)を考慮すると、TS-1 の毒性発現に Oxo の毒性が関与している可能性は低いと考えられた。一方、5-FU にも TS-1 と同様の胚・胎児に対する影響が認められている[*1)]。したがって、TS-1 投与で認められた毒性は TS-1 に配合されている FT の活性本体である 5-FU の毒性に依存していると考えられた。

参考：＊1)宮崎英治　他：基礎と臨床, **8**, 2593-2640(1974).

TS-1、CDHP、Oxo の生殖試験

		無毒性量(mg/kg/日)		
		TS-1	CDHP	Oxo
Seg. Ⅰ ラット	親の一般毒性	4 (雌雄)	400 (雌雄)	80(雄)、400(雌)
	親の生殖能	7 以上	2000 以上	2000 以上
	胎児	4	2000 以上	80
Seg. Ⅱ ラット	親の一般毒性	5	400	100
	親の生殖能	7 以上	2000 以上	500 以上
	胎児	3	2000 以上	20
	出生児	5	2000 以上	100
Seg. Ⅱ ウサギ	親の一般毒性	1	400	100
	胎児	1	800 以上	200
Seg. Ⅲ ラット	親の一般毒性	4	400	500
	親の生殖能	7 以上	2000 以上	2000 以上
	出生児	1	2000 以上	500

TS-1 は FT 量として表示

(4) その他の特殊毒性[84～89)]

1) 抗原性[84)]

マウスーラット系での異種受動的皮膚アナフィラキシー反応及びモルモットでの同種受動的皮膚アナフィラキシー反応、能動的全身性アナフィラキシー反応及び間接赤血球凝集反応のいずれの試験においても、TS-1、CDHP 及び Oxo に抗原性は認められなかった。また、TS-1 には細胞性免疫による遅延型皮膚反応誘発作用も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性[84～89]（つづき）

2) 変異原性[85,86]

TS-1、CDHP 及び Oxo に遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったが、TS-1 及び Oxo には *in vitro* での染色体異常誘発作用がみられた。また、TS-1 に弱い *in vivo* 小核誘発作用がみられたが、Oxo 及び CDHP には同作用は認められなかった。

変異原性試験

	動物種等	投与(処置)方法		投与量又は処置濃度	結　果
復帰突然変異	サルモネラ菌、大腸菌*	ブレインキュベーション法（直接法及び代謝活性化法）		TS-1 ：1.02～520 μg/plate	陰　性
				CDHP：39.1～5000 μg/plate	陰　性
				Oxo ：78.1～5000 μg/plate	陰　性
染色体異常	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	直接法（24 or 48hr 処理）代謝活性化法（6hr 処理し、18hr 培養）		TS-1 ：6.88～220 μg/mL（直接法）110～880 μg/mL（代謝活性化法）	直接法、代謝活性化法とも構造異常誘発能を示した。数的異常は陰性。
				CDHP：365～1460 μg/mL	陰　性
				Oxo ：122～1950 μg/mL	直接法のみ構造異常誘発能を示した。数的異常は陰性。
小核	マウス	経口(2 回)	末梢血	TS-1 ：13.8～220mg/kg	小核誘発率の有意な増加がみられた。
			骨　髄	TS-1 ：1.72～27.5mg/kg	陰　性
			骨　髄	CDHP：500～2000mg/kg	陰　性
			骨　髄	Oxo ：500～2000mg/kg	陰　性

＊）*S.typhinurium* TA100, TA98, TA1535, TA1537 株及び *E.coli* WP2*uvrA* 株
TS-1 は FT 量として表示。

なお、TS-1 の薬効成分である FT は復帰突然変異誘発能を示さないが、染色体異常誘発能及び小核誘発能を有する[*1)]。TS-1 でみられた染色体異常誘発能は TS-1 と Oxo の染色体異常の出現用量からみて、Oxo に起因するのではなく、FT あるいはその代謝物である 5-FU に起因していると考えられる。

参考　＊1) Yajima, N. et al. : Mutation Res., **88**, 241-254(1981).

3) がん原性[87,88]

マウス及びラットを用いたがん原性試験において、TS-1 にがん原性は認められなかった。

がん原性試験

動物種	$B6C3F_1$ マウス	F344 ラット
TS-1 濃度	9, 26, 79ppm	13, 44, 145ppm
投与方法	24 カ月、混餌投与	24 カ月、混餌投与
結　果	対照群を含む雌雄各群において、腫瘍は主に、肝、肺、リンパ、造血器やハーダー腺などにみられたが、これら腫瘍は本系統マウスに自然発生することが知られており、これら腫瘍を含め、いずれの腫瘍も用量増加に伴う腫瘍の発生率の上昇もなく、結果は陰性であった。	対照群を含む雌雄各群において、腫瘍は主に、脾、肝、下垂体、甲状腺及び生殖器などにみられたが、これら腫瘍は本系統ラットに自然発生することが知られているものであった。また、いずれの腫瘍も用量増加に伴う腫瘍の発生率の上昇もなく、結果は陰性であった。

TS-1 は FT 量として表示。

(4) その他の特殊毒性[84～89]（つづき）

4) 免疫能に及ぼす影響[89]

マウスを用いた試験において TS-1 の免疫能に及ぼす影響は UFT 及び 5-FU と比較して質的及び量的に大きな差は認められなかった。

免疫能に及ぼす影響（マウス）

		n	TS-1 の結　果	UFT、5-FU との比較
胸腺・脾臓重量		6	8.8mg/kg 以上で胸腺・脾臓重量の有意な減少がみられた。	高用量群の 2 用量では減少の程度に差はみられなかった。
末梢血球数	白血球数	6	8.8mg/kg 以上で白血球の有意な減少がみられた。	減少の程度は TS-1 が他の 2 薬剤と比較して弱かった。
	赤血球数	6	3.9、13.2mg/kg で赤血球の有意な減少がみられた。	減少の程度は薬剤間に差がなかった。
体液性免疫能	PFC 反応	6	8.8mg/kg 以上で抗体産生の有意な減少がみられた。	高用量群の 2 用量では抑制の程度に薬剤間で差はみられなかった。
細胞性免疫能	DTH 反応	6	13.2mg/kg で細胞性免疫反応の有意な抑制がみられた。	抑制の程度に薬剤間で差はみられなかった。
骨髄前駆細胞への影響	CFU-GM コロニーアッセイ	5	8.8mg/kg 以上で CFU-GM コロニー数の有意な減少がみられた。	TS-1 ではより低用量でもコロニー数の有意な減少がみられた。

用量（mg/kg/日）：TS-1 ： 3.9、 5.9、 8.8、13.2
UFT ：11.0、16.5、24.7、37.0
5-FU ： 17.8、26.7、40.0
TS-1 及び UFT の用量は FT 量として表示。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

・ 製剤：劇薬、処方せん医薬品
　注意－医師等の処方せんにより使用すること
・ 有効成分：テガフール：劇薬
　　ギメラシル：なし
　　オテラシルカリウム：なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限
ティーエスワン配合カプセル T20・T25：3 年(安定性試験結果に基づく)
ティーエスワン配合顆粒 T20・T25　　：3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

貯法
ティーエスワン配合カプセル T20・T25：室温保存、気密容器
ティーエスワン配合顆粒 T20・T25　　：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

・ 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　14. 適用上の注意」を参照。
・ 刺激性等はないが、内容物を取り扱う場合は手袋等を着用することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

・ 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　14. 適用上の注意」を参照。
・ 患者使用説明書：患者指導用小冊子(ティーエスワンカプセル服用のてびき)及び患者指導箋(ティーエスワンカプセルを服用される患者様へ)を用意している。
・ 患者向け情報ホームページ　http://ts-1.jp/

5. 承認条件等

1) 提出された実施計画に基づき、適切な市販後調査(特別調査及び市販後臨床試験)を実施して本剤の血液中濃度変動の要因とその程度に関する情報及び安全性等に関してデータの収集を行い、その結果を速やかに提出すること。
2) 結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を実施すること。
3) 非小細胞肺癌に対する本剤と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び、安全性並びに当該併用療法の臨床的位置付けを明確にするため、非小細胞肺癌未治療例に対する標準的抗癌剤併用療法を比較対照群として、生存期間を主要評価項目とした第Ⅲ相無作為化比較試験を実施すること。

6．包　装	・ティーエスワン配合カプセル T20 PTP 包装： 56 カプセル（14 カプセル×4）、 84 カプセル（14 カプセル×6）、 140 カプセル（14 カプセル×10） ・ティーエスワン配合カプセル T25 PTP 包装： 56 カプセル（14 カプセル×4）、 140 カプセル（14 カプセル×10） ・ティーエスワン配合顆粒 T20 スティック包装(0.2g)：56 包(28 包×2) ・ティーエスワン配合顆粒 T25 スティック包装(0.25g)：56 包(28 包×2)
7．容器の材質	・ティーエスワン配合カプセル T20 及び T25 ポリプロピレンーアルミニウム（PTP シート） ポリエチレンーアルミニウム　（ピローー(袋)） ・ティーエスワン配合顆粒 T20 及び T25 ポリエチレンーセロハン(スティック包装)、 ポリエチレンーアルミニウムーポリエチレンテレフタレート(アルミ袋)
8．同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同　効　薬：テガフール、テガフール・ウラシル、フルオロウラシル、 カルモフール、ドキシフルリジン、カペシタビン
9．国際誕生年月日	1999 年 1 月 25 日 国内開発
10．製造販売承認年月日及び承認番号	・ ティーエスワン配合カプセル T20(販売名変更による)[注 1] 承認年月日：2009 年 6 月 12 日 承 認 番 号：22100AMX00886000 ［注 1］旧 販 売 名：ティーエスワンカプセル 20 承認年月日：1999 年 1 月 25 日 ・ ティーエスワン配合カプセル T25(販売名変更による)[注 2] 承認年月日：2009 年 6 月 12 日 承 認 番 号：22100AMX00887000 ［注 2］旧 販 売 名：ティーエスワンカプセル 25 承認年月日：1999 年 1 月 25 日 ・ ティーエスワン配合顆粒 T20 承認年月日：2009 年 1 月 14 日 承 認 番 号：22100AMX00111000 ・ ティーエスワン配合顆粒 T25 承認年月日：2009 年 1 月 14 日 承 認 番 号：22100AMX00112000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

・ ティーエスワン配合カプセル T20 ：2009 年 9 月 25 日（販売名変更による）[注 1]

［注 1］ティーエスワンカプセル 20：1999 年 3 月 19 日

・ ティーエスワン配合カプセル T25 ：2009 年 9 月 25 日（販売名変更による）[注 2]

［注 2］ティーエスワンカプセル 25：1999 年 3 月 19 日

・ ティーエスワン配合顆粒 T20 ：2009 年 5 月 15 日

・ ティーエスワン配合顆粒 T25 ：2009 年 5 月 15 日

12. 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

1）効能・効果追加の年月日：2001 年 4 月 4 日
　効能・効果追加の内容：頭頸部癌
2）効能・効果追加の年月日：2003 年 12 月 17 日
　効能・効果追加の内容：結腸・直腸癌
3）効能・効果追加の年月日：2004 年 12 月 14 日
　効能・効果追加の内容：非小細胞肺癌
4）効能・効果追加の年月日：2005 年 11 月 14 日
　効能・効果追加の内容：手術不能又は再発乳癌
5）効能・効果追加の年月日：2006 年 8 月 10 日
　効能・効果追加の内容：膵癌
6）効能・効果追加の年月日：2007 年 8 月 23 日
　効能・効果追加の内容：胆道癌

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査申請中

14. 再審査期間

6 年（1999 年 1 月 25 日～2005 年 1 月 24 日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ティーエスワン配合カプセル T20	109155701	4229101M1033	620915501
ティーエスワン配合カプセル T25	109156401	4229101M2030	620915601
ティーエスワン配合顆粒 T20	119001401	4229101D1025	620009353
ティーエスワン配合顆粒 T25	119002101	4229101D2021	620009354

17．保険給付上の注意	保険適用上の取り扱い 本製剤は、頻回に臨床検査が実施でき、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、用法・用量を遵守して本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定するものであること。 （保険発第 23 号、平成 11 年 3 月 19 日付及び 保医発第 0515002 号、平成 21 年 5 月 15 日付より）

XI. 文　献

1. 引用文献

1) Sugimachi, K. et al. : An Early Phase Ⅱ Study of Oral S-1, A Newly Developed 5-Fluorouracil Derivative for Advanced and Recurrent Gastrointestinal Cancers. Oncology, **57**, 202-210(1999).

2) Sakata, Y. et al.: Late Phase Ⅱ Study of Novel Oral Fluoropyrimidine Anticancer Drug S-1(1M Tegafur-0.4M Gimestat-1M Otastat potassium)in Advanced Gastric Cancer Patients. Eur. J. Cancer, **34**(11), 1715-1720(1998).

3) Koizumi, W. et al. : Phase Ⅱ Study of S-1, a Novel Oral Derivative of 5-Fluorouracil, in Advanced Gastric Cancer. Oncology, **58**(3), 191- 197(2000).

4) Ohtsu, A. et al. : Phase Ⅱ study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. Br. J. Cancer, **83**(2), 141-145(2000).

5) Shirao, K. et al. : Phase Ⅱ Study of Oral S-1 for Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma.Cancer,**100**(11),2355-2361(2004).

6) 犬山征夫 他 : 頭頸部癌に対する S-1 の前期第Ⅱ相臨床試験. 癌と化学療法, **25**(8), 1151-1158(1998).

7) 犬山征夫 他 : 進行・再発頭頸部癌患者に対する S-1 の後期臨床第Ⅱ相試験 －多施設共同研究－. 癌と化学療法, **28**(10), 1381-1390(2001).

8) Furuse, K. et al. : Early phase Ⅱ study of S-1, a new oral fluoropyrimidine, for advanced non-small-cell lung cancer. Int. J. Clin. Oncol., **6**(5), 236-241(2001).

9) Kawahara, M. et al. : Phase Ⅱ study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. Br. J. Cancer, **85**(7), 939-943(2001).

10) Ichinose, Y. et al. : S-1 Plus Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer : A Multi-Institutional Phase Ⅱ Trial, Clin. Cancer Res., **10**(23), 7860-7864 (2004)

11) 田口鐵男 他 : 進行・再発乳癌患者に対する S-1 の前期臨床第Ⅱ相試験. 癌と化学療法, **25**(7), 1035-1043(1998).

12) Ueno, H. et al. : An Early Phase Ⅱ Study of S-1 in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. Oncology, **68**, 171-178 (2005)

13) Ueno, H. et al. : Phase Ⅱ study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. Br. J. Cancer, **91**(10), 1769-1774 (2004)

14) 佐伯俊昭 他 : 進行・再発乳癌に対する S-1 の後期臨床第Ⅱ相試験. 癌と化学療法, **31**(4), 539-547(2004).

15) Saeki, T. et al. : A Phase Ⅱ Study of S-1 in Patients with Metastatic Breast Cancer－A Japanese Trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. Breast Cancer, **11**(2), 194-202(2004).

16) 転移性乳癌患者を対象とした Taxane 系抗悪性腫瘍剤無効例に対する S-1 後期臨床第Ⅱ相試験. 社内資料. 研究報告書 No.235(2005).

1．引用文献（つづき）

17）Okusaka, T. et al. : A late phase Ⅱ study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol., **61**, 615-621 (2008).

18）進行胆道癌患者における S-1 後期臨床第Ⅱ相試験．社内資料．研究報告書 No.254(2007).

19）田口鐵男 他：S-1 の臨床第Ⅰ相試験．癌と化学療法, **24**(15), 2253-2264(1997).

20）田口鐵男 他：進行胃癌を対象とした S-1 長期投与試験．社内資料, 研究報告書 No. 144(1999).

21）栗原　稔 他：進行胃癌を対象とした S-1 長期投与試験．社内資料, 研究報告書 No. 143(1999).

22）Nagashima, F. et al. : Japanese nationwide post-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer, **8**, 6-11(2005).

23）Koizumi, W. et al.: Phase Ⅰ/Ⅱ study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br. J. Cancer, **89**(12), 2207-2212(2003).

24）Koizumi, W. et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase Ⅲ trial. Lancet Oncol., **9**, 215-221 (2008).

25）Kinoshita, T. et al. : Feasibility sutdy of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1 ; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer. Gastric Cancer, **7**(2), 104-109(2004).

26）Sakuramoto, S. et al. : Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. N. Engl. J. Med., **357**, 1810-1820 (2007)

27）Tatsumi, K. et al. : Inhibitory Effects of Pyrimidine, Barbituric Acid and Pyridine Derivatives on 5-Fluorouracil Degradation in Rat Liver Extracts. Jpn. J. Cancer Res.(Gann), **78**, 748-755(1987).

28）福島正和:5-Fluorouracil の代謝に関与する酵素に対する CDHP, Oxo, 5-Azauracil および Cyanuric acid の阻害効果．社内資料, 研究報告書 No. 145(1999).

29）福島正和 他：Tegafur(FT)に 2 つの Biochemical Modulator を配合した新規 5-Fluorouracil 系抗癌剤 S-1 の配合比に関する研究. 社内資料, 研究報告書 No. 149(1999).

30）福島正和 他：(*E*)-5-(2-Bromovinyl)uracil 経口投与後のラット肝 Dihydropyrimidine dehydrogenase 活性の変動．社内資料, 研究報告書 No. 154(1999).

31）鬼頭　秀 他：CDHP のイヌにおける fluoro-β-alanine 生成に与える影響の確認試験．社内資料, 研究報告書 No. 160(1999).

XI．文献

1．引用文献（つづき）

32）鈴木義裕 他：5-FU の神経毒性に対する CDHP の併用効果に関する試験．社内資料，研究報告書 No. 150（1999）．

33）福島正和 他：吉田肉腫移植ラットに於ける［2,4-^{14}C］Potassium oxonate 経口投与後の血中および組織中総放射活性の測定．社内資料，研究報告書 No. 153（1999）．

34）Shirasaka, T. et al.：Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative（S-1）directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. Anti-Cancer Drugs **7**（5），548-557（1996）

35）内田淳二 他：ビーグル犬における S-1 または FT＋CDHP（FCD）投与後の口腔及び消化管組織内 F-nucleotide 量の比較．社内資料，研究報告書 No. 155（1999）．

36）福島正和 他：イヌにおける FT＋CDHP 連日投与による消化器系副作用発現に及ぼす Oxo の配合効果．社内資料，研究報告書 No. 151（1999）．

37）内田淳二 他：ヒト結腸癌株 KM12C のヌードラット同所移植モデルにおける FT＋CDHP（FCD）投与による抗腫瘍効果及び副作用に及ぼす Oxo の作用検討．社内資料，研究報告書 No. 218（2003）．

38）福島正和 他：吉田肉腫担癌ラットにおける CDHP 併用による FT の抗腫瘍効果及び毒性に及ぼす影響－併用時期の検討－．社内資料，研究報告書 No. 147（1999）．

39）Takechi, T. et al.：Antitumor activity and low intestinal toxicity of S-1, a new formulation of oral tegafur, in experimental tumor models in rats. Cancer Chemother. Pharmacol., **39**, 205-211（1997）．

40）Shirasaka, T. et al.：Antitumor Activity of 1M Tegafur-0.4M 5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine-1M Potassium Oxonate（S-1）against Human Colon Carcinoma Orthotopically Implanted into Nude Rats. Cancer Res., **56**, 2602-2606（1996）．

41）岡部博之 他：マウス実験腫瘍に対する新規 5-FU 系抗癌剤 S-1 の有効性． 社内資料，研究報告書 No. 152（1999）．

42）Fukushima, M. et al.：Preclinical antitumor efficacy of S-1：a new oral formulation of 5-fluorouracil on human tumor xenografts. Int.J. Oncol., **13**, 693-698（1998）．

43）内田淳二 他：ヒト乳癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の有効性検討．社内資料，研究報告書 No. 172（2001）．

44）内田淳二 他：ヒト頭頸部癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の抗腫瘍効果．社内資料，研究報告書 No. 173（2001）．

45）内田淳二 他：ヒト頭頸部癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の有効性検討．社内資料，研究報告書 No. 174（2001）．

46）内田淳二 他：ヒト胃癌株ヌードラット移植モデルにおける S-1 の抗腫瘍効果．社内資料，研究報告書 No. 146（1999）．

1．引用文献（つづき）

47）Nukatsuka, M. et al.：Antimetastatic and anticancer activity of S-1, a new oral dihydropyrimidine-dehydrogenase-inhibiting fluoro-pyrimidine, alone and in combination with paclitaxel in an orthotopically implanted human breast cancer model. Int. J. Oncology., **25**(6), 1531-1536(2004)

48）坂本一樹 他：S-1 のパクリタキセル低感受性腫瘍に対する有用性の検討－ヒト結腸癌株 HCT-15 のヌードラット皮下移植モデルを用いた抗腫瘍効果の検討－．社内資料，研究報告書 No. 233(2005)．

49）内田淳二 他：S-1 のヒト膵癌株 H-48 のヌードラット皮下移植腫瘍に対する抗腫瘍効果．社内資料，研究報告書 No. 238(2006)．

50）内田淳二 他：ヒト胆道癌株 BD-01 のヌードラット皮下移植腫瘍に対する S-1 の抗腫瘍効果．社内資料，研究報告書 No. 250(2007)．

51）内田淳二 他：ヒト胆道癌株 BD-02 のヌードラット皮下移植腫瘍に対する S-1 の抗腫瘍効果．社内資料，研究報告書 No. 251(2007)．

52）Hirata, K. et al.：Pharmacokinetic Study of S-1：a Novel oral Fluorouracil Antitumor Drug. Clin. Cancer Res., **5**, 2000-2005(1999)．

53）田口鐵男 他：進行癌患者を対象とした S-1 臨床薬理試験．社内資料，研究報告書 No. 148(1999)．

54）Ikeda, M. et al.：Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and inpatients with impaired renal function. Cancer Chemother. Pharmacol., **50**, 25-32(2002)．

55）池田和正：S-1 の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較．社内資料，研究報告書 No. 253(2007)．

56）増田啓年 他：ラットにおける S-1 の動態試験．社内資料，研究報告書 No. 136(1999)．

57）増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態（第 2 報）：ラットにおける S-1 単回投与時の各配合成分の分布および蛋白結合．薬物動態，**12**(4)，301-321(1997)．

58）増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態（第 1 報）：ラットにおける S-1 単回投与時の各配合成分の吸収および排泄．薬物動態，**12**(4)，289-300(1997)．

59）吉末訓弘 他：ラットにおける S-1 の吸収に影響を与える要因の解明．社内資料，研究報告書 No. 163(1999)．

60）永山績夫 他：ラットにおける S-1 投与後の Oxo の消化管組織内濃度測定．社内資料，研究報告書 No. 140(1999)．

61）増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態（第 5 報）：ラットにおける S-1 の各配合成分の胎児および乳汁移行性．薬物動態，**12**(4)，355-386(1997)．

1．引用文献（つづき）

62）Nagayama, S. et al. : Disposition of Components of New Anti-cancer Drug S-1(7) : Metabolism of Components of S-1 after Administration to Tumor bearing Rats. 薬物動態, **12**(6), 645-655(1997).
63）山本佳男 他:新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態(第 6 報):ラットにおける S-1 の各配合成分の代謝. 薬物動態, **12**(6), 630-644(1997).
64）Ikeda, K. et al. : Bioactivation of Tegafur to 5-Fluorouracil Is Catalyzed by Cytochrome P-450 2A6 in Human Liver Microsomes *in Vitro*. Clin. Cancer Res., **6**, 4409-4415(2000).
65）池田和正 他:腎障害モデルにおける S-1 動態変化の検討. 社内資料, 研究報告書 No. 138(1999).
66）吉末 訓弘 他：固形癌患者における S-1 顆粒剤と S-1 カプセル剤の PK 比較試験. 社内資料, 研究報告書 No. 275(2009).
67）Tominaga, K. et al. : Safety and Efficacy of S-1, a Novel Oral Fluorouracil Antitumor Drug, for a Chronic Renal Failure Patient Maintained on Hemodialysis. Oncology, **66**, 358-364(2004).
68）吉末 訓弘 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のソリブジンあるいはその他の 5-FU 系薬剤との相互作用に関する検討. 社内資料, 研究報告書 No. 135(1999).
69）原　富英 他：制癌剤テガフールによる急性フェニトイン中毒の一例, 九州神経精神医学, **38**(1), 36-41(1992).
70）馬場 一彦 他：ビーグル犬における S-1 のバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH の影響. 社内資料, 研究報告書 No. 137(1999).
71）西森司雄 他：抗腫瘍薬 Tegafur/5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine・Potassium oxonate 配合剤(S-1)の一般薬理作用. 応用薬理, **53**, 395-405(1997).
72）桐本　吏 他 : S-1 の正常ラットにおける血糖値に対する影響に関する資料. 社内資料, 研究報告書, No. 220(1997).
73）桐本　吏 他 : Glybenclamide(経口血糖降下剤)の血糖降下作用に対する S-1 の影響に関する資料. 社内資料, 研究報告書, No. 221(1997).
74）林　泰司 他:新規抗悪性腫瘍薬 S-1 ならびに、その新規配合成分 CDHP および Oxo の単回経口投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21**（Suppl.Ⅲ), 495-504(1996).
75）林　泰司 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のラット経口投与による 13 週間反復投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 505-526(1996).
76）箱井加津男 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のラット経口投与による 26 週間反復投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 545-560(1996).
77）林　泰司 他:新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のイヌ経口投与による反復投与毒性試験. Ⅰ. 13 週間反復投与毒性試験. Ⅱ. 眼に対する影響の回復性試験. J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 527-544(1996).

1．引用文献（つづき）

78）北島省吾 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のイヌ経口投与による 52 週間反復投与毒性試験．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 561-588(1996).
79）野村岳之 他：S-1 のサル経口投与による反復投与毒性試験．社内資料, 研究報告書 No. 159(1999).
80）四宮充普 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験（第 1 報）－ラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験－. J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 589-602(1996).
81）柚木山史郎 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験（第 2 報）－ラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験－．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 603-618(1996).
82）四宮充普 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験（第 3 報）－ウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験－．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 619-641(1996).
83）古橋忠和 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験（第 4 報）－ラット経口投与による周産期および授乳期投与試験－．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 643-659(1996).
84）前田泰宏 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の抗原性試験. J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 661-673(1996).
85）大内田昭信 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 ならびに、その新規配合成分 CDHP および Oxo の変異原性試験．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 675-689(1996).
86）大内田昭信 他：S-1, CDHP および Oxo の小核試験．社内資料, 研究報告書 No. 156(1999).
87）井上博之 他：S-1 のマウスがん原性試験. 社内資料, 研究報告書 No. 157(1999).
88）井上博之 他：S-1 のラットがん原性試験. 社内資料, 研究報告書 No. 158(1999).
89）河内泰英 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のマウスにおける免疫毒性作用－S-1, UFT および 5-FU との比較試験－．J. Toxicol. Sci., **21**(Suppl.Ⅲ), 691-701(1996).

2．その他の参考文献

・ 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店(2006).
・ 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準, 日本癌治療学会誌, **21**(5), 943-953(1986).
・ 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について, 日本癌治療学会誌, **32**(1), 61-65(1997).

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	韓国 承認年月日：2003年7月29日(胃癌、頭頸部癌) 中華人民共和国 承認年月日：2009年1月9日(胃癌) シンガポール 承認年月日：2009年7月13日(胃癌)
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII. 備　考

その他の関連資料	特になし。

MEMO

製造販売元 TAIHO 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

10.07.62G10A-KM