



\*\* 規制区分：劇 薬  
処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
貯 法：室温保存、吸湿注意  
\*\* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤  
**ゼロダ<sup>®</sup>錠300**  
**XELODA<sup>®</sup>**  
カペシタビン錠

承認番号	21500AMZ00400
薬価収載	2003年6月
販売開始	2003年6月
効能追加	2011年2月



Roche ロシュグループ

**【警告】**

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

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者(「相互作用」の項参照)
3. 重篤な腎障害のある患者(「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)
4. 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)

**【組成・性状】**

販 売 名	ゼロダ錠300	
成 分 (1錠中)	有効成分・含有量	カペシタビン 300mg
	添加物	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン
色 ・ 剤 形	白色フィルムコーティング錠	
識 別 コ ー ド	NR450	
外 形	平 面	側 面

長	径	約13.4mm
短	径	約7.1mm
厚	さ	約4.8mm
平 均 重 量		約385mg

**【効能・効果】**

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

1. 手術不能又は再発乳癌に対して
  - (1)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - (2)単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
  - (3)併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して  
Dukes C以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない(【臨床成績】の項参照)。
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して  
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

**【用法・用量】**

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

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

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

体表面積	1 回用量
1. 33m <sup>2</sup> 未満	1, 500mg
1. 33m <sup>2</sup> 以上1. 57m <sup>2</sup> 未満	1, 800mg
1. 57m <sup>2</sup> 以上1. 81m <sup>2</sup> 未満	2, 100mg
1. 81m <sup>2</sup> 以上	2, 400mg

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

体表面積	1 回用量
1. 36m <sup>2</sup> 未満	1, 200mg
1. 36m <sup>2</sup> 以上1. 66m <sup>2</sup> 未満	1, 500mg
1. 66m <sup>2</sup> 以上1. 96m <sup>2</sup> 未満	1, 800mg
1. 96m <sup>2</sup> 以上	2, 100mg

※ <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

A法：825mg/m<sup>2</sup>

B法：1, 250mg/m<sup>2</sup>

C法：1, 000mg/m<sup>2</sup>

2. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

3. 結腸癌における術後補助化学療法において、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤を適宜減量すること。

4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

5. 休薬・減量について

(1)B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

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

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

1, 250mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階1	減量段階2
1. 13m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1. 13m <sup>2</sup> 以上1. 21m <sup>2</sup> 未満	1, 200mg	
1. 21m <sup>2</sup> 以上1. 45m <sup>2</sup> 未満	1, 500mg	900mg
1. 45m <sup>2</sup> 以上1. 69m <sup>2</sup> 未満		1, 200mg
1. 69m <sup>2</sup> 以上1. 77m <sup>2</sup> 未満	1, 800mg	
1. 77m <sup>2</sup> 以上		

1, 000mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階1	減量段階2
1. 41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1. 41m <sup>2</sup> 以上1. 51m <sup>2</sup> 未満	1, 200mg	
1. 51m <sup>2</sup> 以上1. 81m <sup>2</sup> 未満		1, 500mg
1. 81m <sup>2</sup> 以上2. 11m <sup>2</sup> 未満	1, 200mg	
2. 11m <sup>2</sup> 以上		

(2)一旦減量した後は増量は行わないこと。

注2)B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC(Ver. 2. 0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3. 0によりGradeを判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

6. 「結腸癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎障害のある患者[副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある(「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)。]
- (2)肝障害のある患者
- (3)冠動脈疾患の既往歴のある患者[心障害があらわれるおそれがある。]
- (4)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5)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。]
- (6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
- (2)本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3)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)胃癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタピン(進行性胃癌)」等)を熟読すること。

### 3. 相互作用

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

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

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

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

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

### 4. 副作用

〈単剤療法における副作用発現状況の概要〉

承認時迄の調査298例において、副作用は277例(93.0%)に認められた。主な副作用は、手足症候群176例(59.1%)、悪心99例(33.2%)、食欲不振91例(30.5%)、赤血球数減少78例(26.2%)、下痢76例(25.5%)、白血球数減少74例(24.8%)、血中ビリルビン増加72例(24.2%)、口内炎67例(22.5%)、リンパ球数減少64例(21.5%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時)

〈他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における副作用発現状況の概要〉

承認時迄の調査64例<sup>(注3)</sup>において、副作用は64例(100%)に認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー60例(93.8%)、食欲不振57例(89.1%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群49例(76.6%)、色素沈着障害38例(59.4%)、下痢36例(56.3%)、口内炎35例(54.7%)、好中球数減少33例(51.6%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加時)  
注3)XELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)6例とXELOX+BV療法(XELOX療法とベパシズマブ併用)58例を集計した。

#### (1)重大な副作用

- 1)脱水症状(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：激しい下痢(初期症状：腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがある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、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

- 2)手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある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。

- 3)心障害(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常(心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等)等の心障害があらわれることがある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。

- 4)肝障害、黄疸(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。

- 5)腎障害(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

- 6)骨髄抑制(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがあるので定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、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。

- 7)口内炎(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 8)間質性肺炎(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、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、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

- 9)重篤な腸炎(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：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・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 10)重篤な精神神経系障害(白質脳症等)(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある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。

- 11)血栓塞栓症(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがあるので、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。

- 12)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明<sup>(注4)</sup>)：皮膚粘膜眼症候群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。

注4) 国外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

#### (2)重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類似化合物(ドキシフルリジン等)で次のような副作用が報告されている。

- 1)溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。



(3)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1)単剤療法における報告

	頻度不明 <sup>注4)</sup>	10%以上 <sup>注5)</sup>	10%未満 <sup>注5)</sup>
精神神経系	不眠症、うつ病、錯感覚		味覚異常、頭痛、浮動性めまい
消化器	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感	悪心(33.2%)、食欲不振(30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎
循環器	胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		咳嗽
血液	貧血	赤血球数減少(26.2%)、白血球数減少(24.8%)、リンパ球数減少(21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少
皮膚	爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎	色素沈着障害	発疹、脱毛症
眼	眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加		
肝臓・腎臓	肝機能異常、血中クレアチニン増加	血中ビリルビン増加(24.2%)、AST(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性
** その他	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇

注5)A法若しくはB法で実施した国内臨床試験の集計

2)他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	頻度不明 <sup>注4)</sup>	10%以上 <sup>注5)</sup>	10%未満 <sup>注5)</sup>
精神神経系	不眠症、錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)(93.8%)、味覚異常(39.1%)、神経痛(34.4%)、頭痛	浮動性めまい

	頻度不明 <sup>注4)</sup>	10%以上 <sup>注6)</sup>	10%未満 <sup>注6)</sup>
消化器	消化不良、口内乾燥	食欲不振(89.1%)、悪心(76.6%)、嘔吐(42.2%)、便秘、腹痛、歯肉炎	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齦歯
呼吸器	呼吸困難、咽喉痛	鼻出血(37.5%)、しゃっくり	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害
血液	貧血、発熱性好中球減少症	好中球数減少(51.6%)、血小板数減少、白血球数減少	ヘモグロビン減少
皮膚	皮膚乾燥、そう痒症	色素沈着障害(59.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹
眼	流涙増加		
肝臓・腎臓		蛋白尿、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加	血尿
** その他	四肢痛、無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、浮腫、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、関節痛、筋肉痛、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症	疲労(81.3%)、注射部位反応(疼痛等)、高血圧、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)、過敏症	背部痛、倦怠感、体重減少、胸部不快感、潮紅、膀胱炎

注6)C法で実施した国内臨床試験(XELOX療法6例とXELOX+BV療法58例)の集計

5. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているので、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。[マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延(198mg/kg/日以上 反復投与)、サルにおいて、流産、胚死亡(90mg/kg/日以上 反復投与)が報告されている。]
- (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(マウス)において、乳汁への移行(198mg/kg 単回投与)が報告されている。]

7. 小児等への投与

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。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、嘔気、嘔吐、下痢、粘膜炎、消化管刺激・出血、骨髄抑制等があらわれることがある。このような場合には、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

9. 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。]

10. その他の注意

(1)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。

【薬物動態】

1. 吸収

(1)A法で投与した場合の血中濃度<sup>9)</sup>

固形癌患者12名にカベシタピン829mg/m<sup>2</sup>を、食後に単回経口投与したとき、カベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1~1.3時間でCmaxに到達し、半減期0.4~0.8時間で減少した。5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/20であった。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較(n=12)

化合物	tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-8</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
カベシタピン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251~1,255mg/m<sup>2</sup>の投与量で、カベシタピン及び各代謝物のCmax、AUCは投与量に比例して増加し、初回投与後のカベシタピン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

注7)承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法では1回900~1,500mg、B法では1回1,500~2,400mgを、C法では1回1,200~2,100mgを1日2回である。

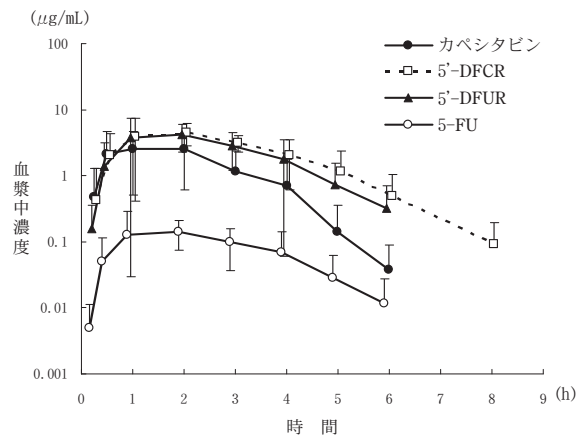
(2)B法で投与した場合の血中濃度<sup>9)</sup>

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を、食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目<sup>10)</sup>のカベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7~2.3時間でCmaxに到達し、半減期0.55~0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった。

注8)投与1日目は1,250mg/m<sup>2</sup>を朝食後に1日1回経口投与した。

図 カベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>経口投与1日目の血漿中濃度推移(n=20)

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	Cmax (μg/mL)		AUC <sub>0-14</sub> (μg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カベシタピン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

(3)腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(外国人における成績)<sup>10)</sup>

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常(>80mL/分)、腎機能障害軽度(51~80mL/分)、中等度(30~50mL/分)及び高度(<30mL/分)に分類し、カベシタピン1,255mg/m<sup>2</sup>を経口投与した際のカベシタピンとその代謝物のAUCは以下のとおりであった。

腎機能障害度別のカベシタピン及び代謝物のAUC (μg·h/mL)

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

mean±SD

2. 分布(参考 動物実験の結果)

(1)組織内移行性

マウス及びサルに<sup>14</sup>C標識カベシタピンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった。<sup>4,9)</sup>妊娠マウスに<sup>14</sup>C標識カベシタピン(198mg/kg)を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた。<sup>9)</sup>

(2)腫瘍選択的5-FUの生成<sup>9)</sup>

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株(カベシタピン感受性)担癌ヌードマウスに本薬(経口投与)、ドキシルリジン(5'-DFUR、経口投与)及び5-FU(腹腔内投与)を等毒性用量(長期投与時の最大耐量)投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114~209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21~34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6~4.3倍及び16~35倍高い値を示した。

3. 代謝<sup>9)</sup>

カベシタピンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)(ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与)により5-FUに変換される。

4. 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69~80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した。<sup>2)</sup>

(外国人における成績)<sup>9)</sup>

固形癌患者6名に<sup>14</sup>Cで標識したカベシタピン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分(平均84%)が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカベシタピンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された。

5. 相互作用

ヒト肝マイクロゾーム画分を用いてカベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カベシタピンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度(約0.007mM、2.5μg/mL)の14倍に相当する濃度(0.1mM、約36μg/mL)では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度(2mM、約700μg/mL)においてCYP2C9、CYP2E1を50%阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった。<sup>10,11)</sup>

(1)ワルファリン(外国人における成績)<sup>12)</sup>

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

(2)制酸剤との相互作用(外国人における成績)<sup>13)</sup>

固形癌患者12名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カベシタピン及び5'-DFCRのCmaxは単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった。

\*【臨床成績】

1. 手術不能又は再発乳癌

(日本人における成績)

(1)進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験(825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)<sup>14)</sup>  
前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者22例に対する奏効率は45.5%(10/22)であった。

(2)進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)<sup>15)</sup>  
前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者46例に対する奏効率は28.3%(13/46)であった。

(3)ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)<sup>16)</sup>  
ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者55例に対する奏効率は20.0%(11/55)であった。

(4)タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験(1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)<sup>17)</sup>  
パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者32例に対する奏効率は21.9%(7/32)であった。

(外国人における成績)

(1)パクリタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験(1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)<sup>18)</sup>  
パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者135例に対する奏効率は20.0%(27/135)であった。

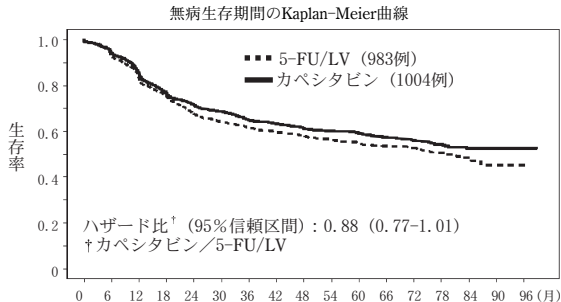
(2)パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験(1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)<sup>19)</sup>  
パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者69例に対する奏効率は24.6%(17/69)であった。



2. 結腸癌における術後補助化学療法  
(外国人における成績)

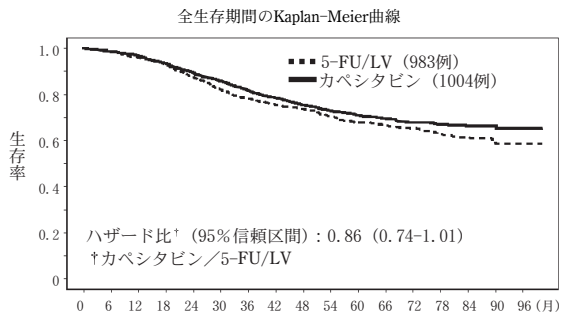
(1)Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験(1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休業)<sup>20,21)</sup>  
外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者(1,987例)を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法(5-FU/LV療法、Mayoレジメン<sup>23)</sup>)又は本剤を単独投与する第3相臨床試験を実施した。その結果、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された。

注9)本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。



<リスク数>	983	902	801	720	640	596	562	492	453	378	301	227	136	73	10	2	
5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	492	453	378	301	227	136	73	10	2	
カペシタビン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	322	228	137	66	8	3

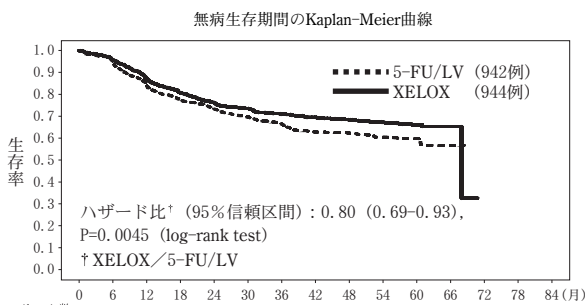
カットオフ日: 2007年6月4日



<リスク数>	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

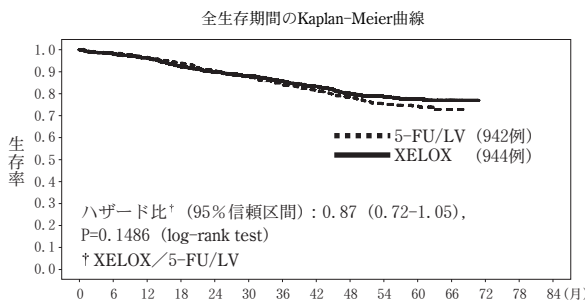
カットオフ日: 2007年6月4日

(2)Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験(1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休業)<sup>22)</sup>  
外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者(1,886例)を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法(5-FU/LV療法、Mayoレジメン<sup>23)</sup>)又はRoswell Parkレジメン)又はXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)を行う第3相臨床試験を実施した。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された。



<リスク数>	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0	0
5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0	0
XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0	0	0	0

カットオフ日: 2009年4月30日



<リスク数>	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0	0
5-FU/LV	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0	0
XELOX	944	898	873	832	804	787	764	733	679	543	284	28	0	0	0	0

カットオフ日: 2009年4月30日

3. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
(日本人における成績)

(1)進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験(1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休業)<sup>23)</sup>  
進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)の奏効率は66.7%(4/6)であり、XELOX+BV療法(XELOX療法とペバシズマブ併用)の奏効率は71.9%(41/57)であった。また、XELOX+BV療法の無増悪生存期間(PFS)の中央値は336.0日(95%信頼区間: 293-380日)であった。

(外国人における成績)

(1)転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験(1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休業)<sup>24)</sup>  
転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法(FOLFOX4療法)、FOLFOX4療法+プラセボ(P)、FOLFOX4+ペバシズマブ(BV)療法、XELOX療法、XELOX療法+P、XELOX+BV療法を行う第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価項目 <sup>(10)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV (N=937)	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (N=967)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値(日)		
PFS	259.0	241.0	1.05 (0.94 ; 1.18)
OS	594.0 <sup>(11)</sup>	600.0	1.00 (0.88 ; 1.13)
副次的解析			
評価項目 <sup>(10)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P (N=620)	XELOX/XELOX+P (N=630)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値(日)		
PFS	241.0	220.0	1.06 (0.92 ; 1.22)
OS	565.0 <sup>(12)</sup>	572.0	1.01 (0.87 ; 1.17)

注10)PFSカットオフ日: 2006年1月31日, OSカットオフ日: 2007年1月31日

注11)解析対象集団の例数は939例

注12)解析対象集団の例数は622例

また、化学療法(FOLFOX4+P/XELOX+P)に対する化学療法+BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

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

主要解析			
評価項目 <sup>(10)</sup>	FOLFOX4+P/XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+BV/XELOX+BV (N=699)	ハザード比 P値
	中央値(日)		
PFS	244.0	285.0	0.83 P=0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P=0.0769
副次的解析			
評価項目 <sup>(10)</sup>	XELOX+P (N=350)	XELOX+BV (N=350)	ハザード比 P値
	中央値(日)		
PFS	225.0	282.0	0.77 P=0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P=0.0698

(2)イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験(1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休業)<sup>25)</sup>

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法(FOLFOX4療法)とXELOX療法を比較する第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価項目 <sup>(13)</sup>	FOLFOX4 (N=252)	XELOX (N=251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値(日)		
PFS	168.0	154.0	1.03 (0.87 ; 1.24)
OS	402.0	393.0 <sup>(14)</sup>	1.05 (0.88 ; 1.27)

注13)PFSカットオフ日: 2006年8月31日, OSカットオフ日: 2007年2月28日

注14)解析対象集団の例数は252例

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果<sup>(6,27)</sup>

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

## 2. 作用機序<sup>※29)</sup>

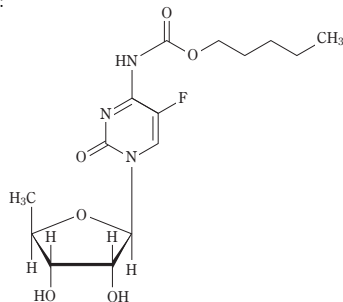
本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カベシタピン (Capecitabine) (JAN)

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

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：359.35

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

融点：約120℃(分解)

## 【承認条件】

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

## 【包装】

ゼローダ錠300：14錠(PTP)×10シート

ゼローダ錠300：14錠(PTP)×4シート

## 【主要文献】

- 社内資料：血中濃度
- Hyodo, I, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 36 : 410, 2006
- 社内資料：腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態
- 社内資料：組織内移行性(マウス)
- 社内資料：組織内移行性(サル)
- 社内資料：胎児移行(マウス)
- 社内資料：腫瘍選択的5-FUの生成、カベシタピンの耐性機構
- 社内資料：代謝
- Judson, I. R., et al. : Investigational New Drugs, 17 : 49, 1999
- 社内資料：相互作用(代謝酵素)
- 社内資料：相互作用(代謝酵素)
- Camidge, R., et al. : J. Clin. Oncol., 23 : 4719, 2005
- Reigner, B., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 43 : 309, 1999
- Saeki, T., et al. : Breast Cancer, 13 : 49, 2006
- 社内資料：進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験
- 社内資料：ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験
- 社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
- Blum, J. L., et al. : J. Clin. Oncol., 17 : 485, 1999
- 社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
- Twelves, C., et al. : N Engl J Med., 352 : 2696, 2005
- 社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験(単剤投与)
- \*22) 社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験(併用投与)
- 社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
- 社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 社内資料：抗腫瘍効果
- Yanagisawa M., et al. : Oncol. Rep., 22 : 241, 2009
- 社内資料：作用部位・作用機序
- Pinedo, H. M., et al. : J. Clin. Oncol., 6 : 1653, 1988

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84010230/84010231