

効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠	777
1-1. 効能・効果	777
1-2. 効能・効果に関連する使用上の注意	777
1-3. 設定根拠	777
2. 用法・用量の設定根拠	779
2-1. 設定根拠	779
2-1-1. 1日の投与回数について	779
2-1-2. 用量について	780
2-1-3. 国内と海外との用量の刻み数の違いについて	781
2-1-4. 前期第2相臨床試験，後期第2相臨床試験における有効性・安全性	784
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	789

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の国内臨床試験成績に基づき下記の項目を設定した。使用上の注意については、国外の添付文書、類薬の添付文書等に準拠して設定した。

1. 効能・効果及びその設定根拠

1-1. 効能・効果

手術不能又は再発乳癌

1-2. 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤の術後補助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。

1-3. 設定根拠

乳癌治療の現状

乳癌は女性の悪性腫瘍で、我が国において毎年 13 万人以上の患者が何らかの治療を受けている疾患である。初期の乳癌治療は近年著しい進歩を示したが、進行・再発乳癌に対する治療はいまだ充分ではなく、また予後が極めて悪いと言われている。

進行・再発乳癌に対する治療はホルモン剤などの内分泌療法や化学療法などの薬物療法が主流であるが一次治療にはアントラサイクリン系薬剤が、二次治療にはタキサン系薬剤が広く用いられている。これらの治療においても病勢が進行した場合には、その後の治療選択肢は乏しい。これら有効な治療法のない患者群に対しても有効であり、また毒性が比較的軽度な薬剤は、現状の乳癌治療に新たな選択肢を提供できるものと考えられる。

国内臨床試験成績

カペシタビンの乳癌を対象とした国内における開発として、 年 月より前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌を対象とした前期第2相試験が実施された。登録例 23 例中、適格と判断された 22 例における奏効率は 45.5% (10/22) であった。本成績に基づき、抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドラインに則り 2 つの後期第2相臨床試験が実施された。一方は、前期第2相臨床試験と同様に前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌を対象とした試験 (J015154)、もう一方は、進行・再発乳癌の治療における本剤の位置づけを検討することを目的とし、未だ有効な治療法がないとされるドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者を対象とした試験 (J015155) である。J015154 試験においては 50 例の登録例のうち、有効性解析対象例は 46 例で奏効率は 28.3% (13/46) であった。病勢の進行までの期間 155 日、奏効例における全奏効期間の中央値は 161 日であった。前治療別の奏効率は、アントラサイクリン系薬剤既治療例に対して 23.5% (4/17)、ドキシフルリジン (フルツロン®) 既治療例に対しても 22.2% (2/9) の奏効率が認められた。また、ドセタキセル無効例を対象とした試験 (J015155) においては、登録された 60 例中、有効性解析対象例 55 例に対する奏効率は 20.0% (11/55)、病勢の進行までの期間 84 日、奏効例における全奏効期間の中央値は 221 日であった。本試験におけるドセタキセル以外の前治療薬別の奏効率は、アントラサイクリン系薬剤既治療例に対して 16.3% (7/43)、5-FU 系薬剤治療例に対しても 19.5% (8/41) [†] の奏効率が認められた。また、乳癌の予後規定因子である、肝転移を有する症例に対する奏効率は 37.5% (6/16) [†] で、肝転移に対する有効性が高いと評価されているドセタキセルに無効となった症例に対しても本剤は奏効

することが示された。以上より、前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌において28.3～45.5%の奏効率を得られていること、及びドセタキセル無効の進行・再発乳癌についても20.0%の奏効率を得られていることから本剤は乳癌治療に有効な薬剤であると判断した。

海外臨床試験成績

米国においては 年よりパクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者における本剤の有効性を評価する目的で第2相臨床試験が実施された。162例中計測可能な病変を有する135例における奏効率は20.0%(27/135)であった。また135例中パクリタキセル及びアントラサイクリン双方に耐性であった43例における奏効率は25.6%であった。本試験成績に基づき米国においては、パクリタキセル及びアントラサイクリン無効の転移性乳癌の適応で1998年4月30日に販売承認を取得している。更にパクリタキセルまたはドセタキセル無効の進行・転移性乳癌患者を対象とした第2相試験が米国及びフランスで実施された。登録された74例中69例が計測可能な病変を有し、奏効率は24.6%(17/69)であり、タキサン系薬剤無効の進行・転移性乳癌患者に対する有効性が本試験においても示された。

その他、一次治療の進行・再発乳癌患者を対象に、CMF併用治療を対照とした無作為化比較試験が第2相臨床試験として実施された。ITT解析対象例はカペシタビン群61例、CMF群32例で奏効率はそれぞれ、29.5%及び15.6%であった。

また、アントラサイクリン系薬剤無効の二次治療の進行・再発乳癌患者を対象に、パクリタキセルを対照として無作為化比較試験が第2相臨床試験として実施された。ITT解析対象例はカペシタビン群22例、パクリタキセル投与群19例で、奏効率はそれぞれ、36.4%(95%信頼区間：17.2-59.3%)及び26.3%(95%信頼区間：9.1-51.2%)であった。

以上、海外臨床試験成績においても、進行・再発乳癌の一次治療、二次治療、三次治療としての有用性が確認されている。

上述のように、これまで得られている本剤の国内で実施された臨床試験成績より、本剤は前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌ならびに、現在有効な治療法の確立されていない患者群であるドセタキセル無効の進行・再発乳癌に対しても有効性が示され、また部分集団の解析結果からアントラサイクリン既治療例に対する有効性も示唆された。また海外においても、パクリタキセルやアントラサイクリン無効の進行・再発乳癌を対象とした試験において、国内での試験結果を支持する成績と共に、進行・再発乳癌の一次治療に対する有効性を示唆する成績も得られている。

これら臨床試験の対象は進行・再発乳癌患者であり、早期乳癌に対する有効性を示す成績はないため、試験成績に基づき「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が適切であると考えた。また、これらの患者群のうち、初回化学療法例を対象としたCMFを対象群とした試験に関しては、被験者の対象が55歳以上に限定されていること、単独療法として有効性・安全性は、アントラサイクリン無効例以降の患者群の範囲まで有効性・安全性が確認されていると判断したこと、及び海外においては既にアントラサイクリン既治療例に対する適応を併用療法によって承認を得ていることも鑑みて、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」、「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」、「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」旨を記載することとした。

2. 用法・用量の設定根拠

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

体表面積	1 回用量
1.31m ² 未満	900 mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1200 mg
1.64m ² 以上	1500 mg

2-1. 設定根拠

2-1-1. 1 日の投与回数について・・・・・・・・・・評価資料ホ-1-3，評価資料ヘ-2-2

- ヒト移植癌モデルを用いたカペシタビン連日 10 日間投与の試験において，カペシタビン 1 日 1 回或いは 2 回のいずれにおいても，総投与量が同じであれば腫瘍組織 TS 阻害の蓄積程度は同等であり，また同程度の腫瘍増殖抑制効果を示した。
- 国内における乳癌，結腸・直腸癌患者合計 5 名における，本剤 1657m²/日，1 日 2 回投与による血中動態の検討において，投与初日と投与 49 日目の未変化体ならびに代謝物の AUC を比較したところ，蓄積性は認められなかった。
- 国内臨床試験において 1 日 2 回投与 朝夕食後投与による，有効性・安全性が確認されている。

以上のことから，1 日の投与回数を 2 回と設定した。

2-1-2. 用量について

- 国内で固形癌患者を対象として実施された本剤連日投与による第1相臨床試験において、2510 mg/m²がMTDと判断され、1用量低い1657 mg/m²が第2相試験の推奨用量とされた（表1）。

表1 2510 mg/m²/日で発現したグレード3-4の副作用

発現症状／グレード	3	4
(皮膚・皮膚付属器障害) 皮膚亀裂	1	
(消化器障害) 出血性胃潰瘍		1
(肝臓・胆管系障害) 総ビリルビン上昇 直接ビリルビン上昇	1 1	
(赤血球障害) ヘマトクリット減少 [†] 赤血球減少	1 [†] 1	
(白血球・網内系障害) 好塩基球増加	1	
発現件数	6	1
解析対象例数	4	
発現例数(%)	4(100.0)	
グレード2以上の発現例数(%)	4(100.0)	
グレード3以上の発現例数(%)	4(100.0)	

- 国内第1相臨床試験の推奨用量である1657 mg/m²/日は、連日投与法により実施された米国の第1相臨床試験ではMTDである（表2）。

表2 各臨床第1相試験におけるMTD及びDLT

実施地域	投与方法	MTD	DLT
日本	連日投与	2510 mg/m ² /日	皮膚亀裂，出血性胃潰瘍
米国	連日投与	1657 mg/m ² /日	手足症候群，悪心，嘔吐，めまい，腹痛，下痢，脱水，便秘，血小板減少
欧州	2週間投与1週間休薬	3000 mg/m ² /日	低血圧，下痢，白血球減少

- 米国及び欧州の第1相臨床試験結果から、1週間の休薬期間を設定することにより、安全性が著しく向上することが明らかにされている。
- 1657 mg/m²/日投与群において、DLTの一つである皮膚毒性の初発時期を検討した結果、投与開始後4週目以降（29日目）であった。
- 国内においては、一般的に2週間毎に薬剤が処方されることから、抗悪性腫瘍剤も2の倍数週を1コースとして設定することが一般的である。海外における用法・用量は2週投与1週休薬の3週間を1コースとしており、3週毎の来院が必要となるが、2の倍数週である4週を1コースとして設定した方が、現在の国内の実状に即している。

以上の根拠に基づき、前期臨床第2相試験においては1657 m²/日の3週間投与1週間休薬が設定された。

2-1-3. 国内と海外との用量の刻み数の違いについて

海外臨床試験と国内前期第2相臨床試験においては、共に本剤 150 mg 錠と 500 mg 錠の2種類の製剤を用いて用量の調節を行った。海外においては、表3に示す9段階で、国内において表4に示す通り日本人癌患者の体表面積の分布を考慮し外国より4段階少ない5段階で用量を調節した。国内においては後期第2相臨床試験へ移行するにあたり 500 mg 錠が日本人患者には大きく服薬しづらい事を考慮し、300 mg 錠1剤型に変更して用量を調節した（表5）。前期第2相臨床試験および後期第2相臨床試験の用量の刻みについては過量投与の割合が10%の範囲内に収まる体表面積の幅を設定した。乳癌、胃癌及び結腸・直腸癌を対象とした前期第2相臨床試験に登録された77例と後期第2相臨床試験に登録された乳癌患者110例の体表面積当たりの投与量の分布を集計し図1に示した。両試験における体表面積当たりの投与量の分布に差異は認められなかった。

表3 体表面積に基づく投与量の設定（海外臨床試験）

体表面積	カペシタビン 投与量	1回投与量における錠剤の組み合わせ (錠数)	
		150 mg錠	500 mg錠
1.25m ² 未満	3000 mg/日	0	3
1.25m ² 以上 1.37m ² 未満	3300 mg/日	1	3
1.37m ² 以上 1.52m ² 未満	3600 mg/日	2	3
1.52m ² 以上 1.65m ² 未満	4000 mg/日	0	4
1.65m ² 以上 1.77m ² 未満	4300 mg/日	1	4
1.77m ² 以上 1.92m ² 未満	4600 mg/日	2	4
1.92m ² 以上 2.05m ² 未満	5000 mg/日	0	5
2.05m ² 以上 2.18m ² 未満	5300 mg/日	1	5
2.18m ² 以上	5600 mg/日	2	5

表4 体表面積に基づく投与量の設定（前期第2相臨床試験）

体表面積	カペシタビン 投与量	1回投与量における錠剤の組み合わせ (錠数)		実投与量との隔たり
		150 mg錠	500 mg錠	
1.1m ² 未満	1600 mg/日	2	1	-11.4%～
1.1m ² 以上 1.3m ² 未満	2000 mg/日	0	2	-6.4%～ 9.7%
1.3m ² 以上 1.5m ² 未満	2300 mg/日	1	2	-6.8%～ 6.8%
1.5m ² 以上 1.7m ² 未満	2600 mg/日	2	2	-7.2%～ 4.6%
1.7m ² 以上	3000 mg/日	0	3	～ 6.5%

表5 体表面積に基づく投与量の設定（後期第2相臨床試験）

体表面積	カペシタビン 投与量	1回用量にお ける 300 mg 錠数	実投与量との隔たり
1.31m ² 未満	1800 mg/日	3	-16.4%～
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	2400 mg/日	4	-11.1%～ 10.6%
1.64m ² 以上	3000 mg/日	5	～ 10.4

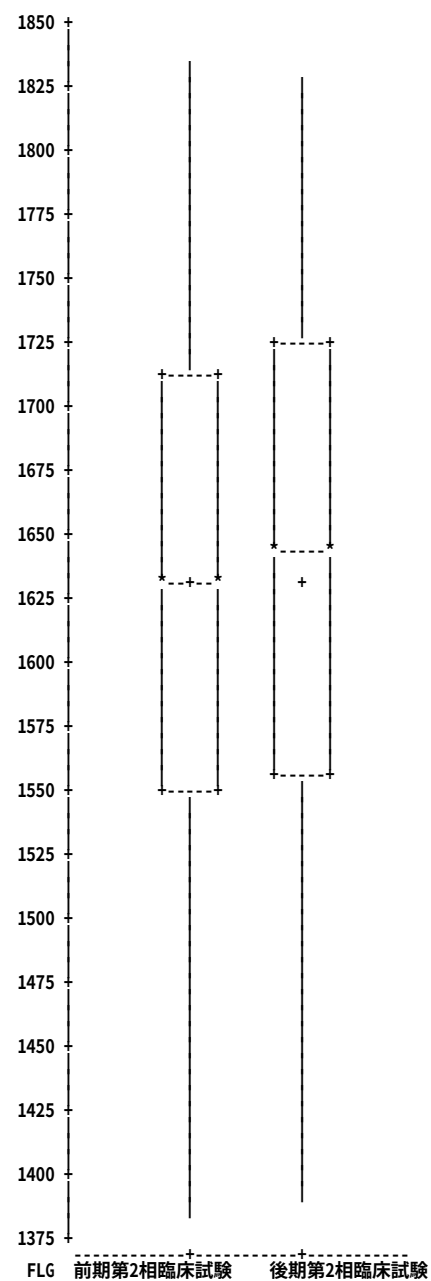


図 1 前期及び後期第 2 相臨床試験における体表面積当たりの投与量の分布

副作用発現時の減量について

海外臨床試験は表 6 に示す通り副作用の重症度及び発現回数に応じて 75%から 50%の減量を推奨している。一方、国内臨床試験においては表 7、表 8 に示す通り 1 段階もしくは 2 段階低用量への減量を規定しており、その減量の割合は前期第 2 相臨床試験においては 20.0-30.4%（表 7）、後期第 2 相臨床試験においては 20.0%～33.3%（表 8）とほぼ同様であった。海外に比較して 1 日用量が低用量であることに加え有効性の保持も考慮し減量幅は海外とは異なる 20～30%に止めた。

表 6 海外添付文書に記載された副作用発現時の用法・用量の変更規定

毒性 NCIC グレード*	治療経過	次サイクルの用量調節 (初期用量の%)
グレード 1	用量維持	用量維持
グレード 2		
-出現 1 回目	グレード 0-1 に回復するまで休薬	100%
-出現 2 回目	グレード 0-1 に回復するまで休薬	75%
-出現 3 回目	グレード 0-1 に回復するまで休薬	50%
-出現 4 回目	永久に処方中止	
グレード 3		
-出現 1 回目	グレード 0-1 に回復するまで休薬	75%
-出現 2 回目	グレード 0-1 に回復するまで休薬	50%
-出現 3 回目	永久に処方中止	
グレード 4		
-出現 1 回目	永久に中止 または 継続が患者にとって最も有益であると医師が考えた場合グレード 0-1 に回復するまで休薬	50%

*カナダ NCI 毒性評価基準

表 7 各用量における減量の割合（前期第 2 相臨床試験）

体表面積	減量の割合
1600 mg/日→休薬	-
2000 mg/日→1600 mg/日	20.0%
2300 mg/日→1600 mg/日	30.4%
2600 mg/日→2000 mg/日	23.1%
3000 mg/日→2300 mg/日	23.3%

表 8 各用量における減量の割合（後期第 2 相臨床試験）

体表面積	減量の割合
1800 mg/日→1200 mg/日	33.3%
2400 mg/日→1800 mg/日	25.0%
3000 mg/日→2400 mg/日	20.0%

国内臨床試験における休薬・減量を必要とした症例

乳癌、胃癌及び結腸・直腸癌を対象とした前期第2相臨床試験に登録された77例において休薬ならびに減量を必要とした症例は19例(24.7%)であった。そのうち減量を必要とした症例は6例(7.8%)と低率であった。一方、乳癌を対象とした後期第2相臨床試験においては、登録された110例における休薬ならびに減量を必要とした症例は22例(20.0%)であった。そのうち減量を必要とした症例は8例(7.3%)と低率であった。従って、前期並びに後期第2相臨床試験双方において、減量を必要とした症例は低率であった。

結論

前期第2相臨床試験においては150 mgと500 mgの2剤型を組み合わせる5段階の投与量を設定し、後期第2相臨床試験においては300 mg錠1剤型にて投与量の調節並びに副作用発現時の減量に対応した。両試験における体表面積当たりの投与量の分布を比較したところほぼ同様の投与量の分布を示した。

また、前述の通り300 mg錠1剤型においても前期第2相臨床試験とほぼ同様の減量幅を設定することが可能であった。これより、300 mg錠1剤型に基づき設定した3段階の投与量の設定においても150 mg錠および500 mg錠の2剤型に基づく用量の設定と同様の対応が可能であり、また、副作用発現時の減量にも十分に対応し得るものと考えられる。

2-1-4. 前期第2相臨床試験、後期第2相臨床試験における有効性・安全性

(1) 有効性

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌を対象とした前期臨床第2相試験(J015151)における奏効率は45.5%(10/22)であり、この試験成績に基づき後期第2相臨床試験への移行が決定された。続く後期第2相臨床試験において前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌を対象とした試験(J015154)、及びドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相試験(J015155)の2試験が実施された。J015154においては50例の登録例のうち、有効性解析対象例は46例で奏効率は28.3%(13/46)であった。病勢の進行までの期間155日、奏効例における全奏効期間の中央値は161日であった。また、J015155においては、登録された60例中有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%(11/55)、病勢の進行までの期間84日、奏効例における全奏効期間の中央値は221日であった。

これより、2つの進行・再発乳癌患者対象群において本剤1657 m²/日の3週間投与1週間休薬の有効性が示された。

(2) 安全性

本剤の前期第2相臨床試験及び後期第2相臨床試験における187例における副作用の発現状況を表9に示した。

国内臨床試験において本剤が投与された187例中174例(93.0%)に、因果関係が否定できないと判定された有害事象(副作用)が発現した。これらのうち、グレード2以下の副作用の発現率は50%以上であったが、グレード3以上の発現率は比較的低率であった。主たる副作用は皮膚症状であり、手足症候群の発現率は51.9%と高率であったが、グレード3以上の発現率は11.8%であった。副作用の発現により本剤投与を中止した22例(11.8%)[†]のうち、手足症候群による中止例は10例[†]であった。その他の副作用においてもグレード3以上の発現率は低率であった。消化器症状は、食欲不振1.6%、下痢1.6%、口内炎、口唇炎及びイレウスが各0.5%にグレード3の副作用が認められたが、グレード4の副作用は認められなかった。血液毒性は、リンパ球減少18.2%、赤血球減少及びヘモグロビン減少の各1.6%、ヘマトクリット値減少1.1%、顆粒球減少及び白血球減少の各0.5%にグレード3以上の副作用が認められたが、骨髄抑制は軽微であった。肝機能障害は、ビリルビン値上昇10.7%、直接ビリルビン上昇3.7%、GOT上昇2.7%、GPT上昇1.1%にグレード3以上の副作用が認められた。その他のグレード3以上の副作用として、血糖

上昇が 2.7%，LDH 上昇が 1.1%，倦怠感，浮腫，血中クレアチニン上昇，皮膚炎，握力障害，眼圧上昇，APTT 延長及び上大静脈症候群が各 0.5%に認められた。

重篤な有害事象は 187 例中 27 例（14.4%）で 47 件報告され，本剤との因果関係が否定されないと判定された重篤な有害事象は 10 例（5.3%），16 件であった。その内訳は，下痢（3 件），食欲不振（3 件），口内炎，手掌・足蹠有痛性皮膚紅斑，急性腎不全，腸閉塞，倦怠感，目眩，骨痛（背部），上大静脈症候群，嘔気及び総ビリルビン上昇であった。試験期間中及び投与終了後 28 日以内に報告された死亡例は 3 例で，2 例の死因は病勢の進行であり，本剤との因果関係はないと判断された。1 例は上大静脈症候群及び右上腕部浮腫であった。上大静脈症候群について因果関係はほとんどないと判断された。

以上より，国内における本剤 1657 mg/m²/日の 3 週間投与 1 週間休薬による間欠投与法は，安全性に関して管理可能であり，十分な忍容性を有していると考えられる。

表9 カペシタビンの国内臨床試験における重症度別副作用頻度

有害事象分類語	有害事象上位語	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	total	total(%)	G3+G4	G3+G4(%)
皮膚・皮膚付属器障害	皮膚落屑	1例				1例	0.5%		0.0%
	脱毛	8例				8例	4.3%		0.0%
	眼窩部紅斑	1例				1例	0.5%		0.0%
	紅斑	2例				2例	1.1%		0.0%
	発疹	2例				2例	1.1%		0.0%
	湿疹	3例				3例	1.6%		0.0%
	白癬	2例				2例	1.1%		0.0%
	そう痒感	4例				4例	2.1%		0.0%
	爪の変化	2例				2例	1.1%		0.0%
	皮疹	1例	2例			3例	1.6%		0.0%
	皮膚炎			1例		1例	0.5%	1例	0.5%
	色素沈着	8例				8例	4.3%		0.0%
	皮膚乾燥	3例	1例			4例	2.1%		0.0%
	手足症候群	53例	22例	22例		97例	51.9%	22例	11.8%
	皮膚剥離	1例				1例	0.5%		0.0%
	発赤	1例				1例	0.5%		0.0%
	手術創びらん	1例				1例	0.5%		0.0%
筋・骨格系障害	関節痛	2例				2例	1.1%		0.0%
	筋肉痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	背(部)痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	腰痛	4例	2例			6例	3.2%		0.0%
	頸部異和感	1例				1例	0.5%		0.0%
	骨痛	2例	1例			3例	1.6%		0.0%
	頸肩痛	2例				2例	1.1%		0.0%
	握力障害				1例	1例	0.5%	1例	0.5%
中枢・末梢神経系障害	嚔声	2例				2例	1.1%		0.0%
	肩こり	1例				1例	0.5%		0.0%
	手指のこばり	1例				1例	0.5%		0.0%
	感覚鈍麻	1例				1例	0.5%		0.0%
	神経痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	頭痛	10例				10例	5.3%		0.0%
	舌しびれ	4例				4例	2.1%		0.0%
	腓腸筋痙直		1例			1例	0.5%		0.0%
	頭皮圧痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	手指しびれ(感)	1例				1例	0.5%		0.0%
	偏頭痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	めまい	4例				4例	2.1%		0.0%
	頭のふらつき	1例				1例	0.5%		0.0%
	起立性めまい	1例				1例	0.5%		0.0%
	立ちくらみ	2例				2例	1.1%		0.0%
	ふらつき(感)	3例				3例	1.6%		0.0%
	末梢神経障害	1例	1例			2例	1.1%		0.0%
自律神経系障害	眼圧上昇			1例		1例	0.5%	1例	0.5%
	流涙	1例	1例			2例	1.1%		0.0%
視覚障害	眼のしょぼしょぼ(感)	1例				1例	0.5%		0.0%
	眼の充血	1例				1例	0.5%		0.0%
聴覚・前庭障害	耳鳴		1例			1例	0.5%		0.0%
	難聴	1例				1例	0.5%		0.0%
その他の特殊感覚障害	嗅覚障害	1例				1例	0.5%		0.0%
	味覚低下	1例				1例	0.5%		0.0%
	味覚異常	7例	1例			8例	4.3%		0.0%
	味覚変化	1例				1例	0.5%		0.0%
精神障害	眠気	1例				1例	0.5%		0.0%
	不眠(症)	5例				5例	2.7%		0.0%
消化管障害	胃炎	1例				1例	0.5%		0.0%
	糜爛性胃炎	1例				1例	0.5%		0.0%
	イレウス			1例		1例	0.5%	1例	0.5%
	嘔気	5例	1例			6例	3.2%		0.0%
	悪心	37例	16例			53例	28.3%		0.0%
	むかつき	1例				1例	0.5%		0.0%
	嘔吐	12例	9例			21例	11.2%		0.0%
	口角炎	1例				1例	0.5%		0.0%
	下痢	32例	4例	3例		39例	20.9%	3例	1.6%
	軟便	4例				4例	2.1%		0.0%
	口唇炎			1例		1例	0.5%	1例	0.5%
	口唇のあれ	1例				1例	0.5%		0.0%
	口内炎	22例	5例	1例		28例	15.0%	1例	0.5%
	口腔粘膜疼痛	1例				1例	0.5%		0.0%
	痔核		1例			1例	0.5%		0.0%
	胃もたれ感		1例			1例	0.5%		0.0%
	胸やけ	2例				2例	1.1%		0.0%
	食欲不振	38例	10例	3例		51例	27.3%	3例	1.6%
	舌荒れ	1例				1例	0.5%		0.0%

表9 カペシタビンの国内臨床試験における重症度別副作用頻度（続き）

有害事象分類語	有害事象上位語	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	total	total(%)	G3+G4	G3+G4(%)
消化管障害	舌痛	2例				2例	1.1%		0.0%
	腹痛	3例	2例			5例	2.7%		0.0%
	胃不快感	2例	1例			3例	1.6%		0.0%
	胃痛	2例	1例			3例	1.6%		0.0%
	下腹部痛	2例				2例	1.1%		0.0%
	心窩部不快感	1例	1例			2例	1.1%		0.0%
	腹部不快感	4例				4例	2.1%		0.0%
	心窩部痛（心窩部の疼痛）	3例				3例	1.6%		0.0%
	胃重感	1例				1例	0.5%		0.0%
	便秘	6例	1例			7例	3.7%		0.0%
	腹部膨満感	5例				5例	2.7%		0.0%
	血便	1例				1例	0.5%		0.0%
	口唇色素沈着	1例				1例	0.5%		0.0%
	歯肉（歯）炎	1例				1例	0.5%		0.0%
	胃酸過多症状		1例			1例	0.5%		0.0%
肝臓・胆管系障害	GOT上昇	39例	10例	5例		54例	28.9%	5例	2.7%
	GPT上昇	27例	9例	2例		38例	20.3%	2例	1.1%
	ビリルビン値上昇	1例	33例	17例	3例	54例	28.9%	20例	10.7%
	直接ビリルビン上昇		6例	7例		13例	7.0%	7例	3.7%
	ウロビリノーゲン陽性	8例				8例	4.3%		0.0%
代謝・栄養障害	ALP上昇	32例	5例			37例	19.8%		0.0%
	AG比異常		1例			1例	0.5%		0.0%
	LDH上昇	36例	6例	2例		44例	23.5%	2例	1.1%
	口渇	4例				4例	2.1%		0.0%
	血清無機リン上昇	1例				1例	0.5%		0.0%
	血清カリウム上昇	4例				5例	2.7%		0.0%
	血糖上昇	21例	5例	4例	1例	31例	16.6%	5例	2.7%
	高脂血症		1例			1例	0.5%		0.0%
	血中尿酸上昇	2例				2例	1.1%		0.0%
	体重減少	15例	7例			22例	11.8%		0.0%
	体重増加	6例	2例			8例	4.3%		0.0%
	血清カリウム低下	6例	1例			7例	3.7%		0.0%
	血清カルシウム低下	9例	3例			12例	6.4%		0.0%
	血清クロール低下	2例				2例	1.1%		0.0%
	血清総蛋白減少	6例				6例	3.2%		0.0%
	血中ナトリウム低下	11例	4例			15例	8.0%		0.0%
	尿糖	5例	5例			10例	5.3%		0.0%
	BUN上昇	7例	2例			9例	4.8%		0.0%
	浮腫	3例		1例		4例	2.1%	1例	0.5%
	血清アルブミン低下	11例				11例	5.9%		0.0%
	血清総蛋白上昇	2例				2例	1.1%		0.0%
	BUN低下	3例				3例	1.6%		0.0%
	血清クロール上昇	1例				1例	0.5%		0.0%
	ALP低下	1例				1例	0.5%		0.0%
心・血管障害（一般）	心電図異常	1例	1例			2例	1.1%		0.0%
	血圧上昇	6例				6例	3.2%		0.0%
	ST低下	1例				1例	0.5%		0.0%
呼吸器系障害	咽頭異和感	1例				1例	0.5%		0.0%
	咽頭痛	3例				3例	1.6%		0.0%
	呼吸困難	1例				1例	0.5%		0.0%
	息切れ	1例				1例	0.5%		0.0%
	上気道感染	1例				1例	0.5%		0.0%
	咳嗽	5例				5例	2.7%		0.0%
	鼻炎	1例				1例	0.5%		0.0%
	かぜ症候群	4例	2例			6例	3.2%		0.0%
赤血球障害	赤血球増加（症）	1例				1例	0.5%		0.0%
	貧血	2例				2例	1.1%		0.0%
	赤血球減少	53例	16例	3例		72例	38.5%	3例	1.6%
	ヘマトクリット値減少	20例	4例	2例		26例	13.9%	2例	1.1%
白血球・網内系障害	ヘモグロビン減少	19例	11例	3例		33例	17.6%	3例	1.6%
	顆粒球減少（症）	22例	14例	1例		37例	19.8%	1例	0.5%
	好中球減少	5例	1例			6例	3.2%		0.0%
	単球減少	2例				2例	1.1%		0.0%
	好酸球増多（症）	2例				2例	1.1%		0.0%
	単球増多（症）	15例	1例			16例	8.6%		0.0%
	白血球減少（症）	40例	22例	1例		63例	33.7%	1例	0.5%
	白血球増多（症）	7例	1例			8例	4.3%		0.0%
	好中球増多（症）	2例	1例			3例	1.6%		0.0%
	リンパ球減少	5例	22例	28例	6例	61例	32.6%	34例	18.2%
	異型リンパ球	1例				1例	0.5%		0.0%
血小板・出血凝固障害	好塩基球増多（症）	1例				1例	0.5%		0.0%
	喀血	1例				1例	0.5%		0.0%
	血痰	1例				1例	0.5%		0.0%
	血小板増加	2例				2例	1.1%		0.0%

表 9 カペシタビンの国内臨床試験における重症度別副作用頻度（続き）

有害事象分類語	有害事象上位語	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	total	total(%)	G3+G4	G3+G4(%)
血小板・出血凝血障害	血小板減少（症）	16例				16例	8.6%		0.0%
	腔出血	1例				1例	0.5%		0.0%
	プロトロンビン時間延長	11例	2例			13例	7.0%		0.0%
	A P T T 延長				1例	1例	0.5%	1例	0.5%
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	3例		1例		4例	2.1%	1例	0.5%
	急性腎不全		1例			1例	0.5%		0.0%
	尿蛋白陽性	16例	3例			19例	10.2%		0.0%
	排尿困難		1例			1例	0.5%		0.0%
	排尿障害	1例				1例	0.5%		0.0%
	膀胱炎		1例			1例	0.5%		0.0%
	血中クレアチニン低下	2例				2例	1.1%		0.0%
	頻尿	1例				1例	0.5%		0.0%
	尿沈渣異常	18例	5例			23例	12.3%		0.0%
一般的全身障害	顔面浮腫	1例				1例	0.5%		0.0%
	眼瞼浮腫	1例				1例	0.5%		0.0%
	胸痛	2例	2例			4例	2.1%		0.0%
	胸部不快感	3例				3例	1.6%		0.0%
	全身浮腫		1例			1例	0.5%		0.0%
	下肢痛	1例	1例			2例	1.1%		0.0%
	ヒリヒリ感	2例				2例	1.1%		0.0%
	ビリビリ感	1例				1例	0.5%		0.0%
	発汗		1例			1例	0.5%		0.0%
	発熱	15例	6例			21例	11.2%		0.0%
	疲労	2例				2例	1.1%		0.0%
	倦怠（感）	16例	5例	1例		22例	11.8%	1例	0.5%
	全身倦怠（感）	2例	1例			3例	1.6%		0.0%
	下肢浮腫		1例			1例	0.5%		0.0%
	熱感	1例				1例	0.5%		0.0%
	鼻腔の痛み	1例				1例	0.5%		0.0%
	顔面の痛み	1例				1例	0.5%		0.0%
	喉の圧迫感	1例				1例	0.5%		0.0%
	両手足つばり感	1例				1例	0.5%		0.0%
	手指足趾不快感	1例				1例	0.5%		0.0%
	上大静脈症候群				1例	1例	0.5%	1例	0.5%
抵抗機構障害	化膿	1例				1例	0.5%		0.0%
例数		31例	66例	66例	11例	174例	93.0%	77例	41.2%

以上の有効性ならびに安全性を考慮し、本邦における用法・用量は 1657 mg/m²/日を 21 日間投与し 7 日間休薬することと設定した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定理由
【警告】 1. 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） 2. 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ので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと（「相互作用」、【薬物動態】の項参照）。 3. 本剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意を遵守の上、投与すること。*	本剤の代謝経路を考慮し、国外の添付文書、類薬の添付文書等に基づき設定した。 2. 本剤の海外での措置情報、国外の添付文書等に基づき設定した。 3. 本剤の適性使用推進の観点から及び類薬の添付文書等に基づき設定した。[‡]
【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）	本剤の国外の添付文書、類薬の添付文書等に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定理由
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の術後補助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。	本剤の適正使用推進の観点から及び国内臨床試験成績等に基づき設定した。
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」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）	本剤の国外の添付文書、国外の臨床試験成績及び類薬の添付文書等に基づき設定した。
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、減量、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。	(1) 本剤の代謝経路を考慮し、国外の添付文書、類薬の添付文書等に基づき設定した。 (2), (3), (4) 類薬の添付文書等に基づき設定した。

使用上の注意（案）			設定理由
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。 ‡			本剤の非臨床試験成績，国外の臨床試験成績及び類薬の添付文書等に基づき設定した。‡
(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	本剤の国外の添付文書，国外の臨床試験成績及び類薬の添付文書等に基づき設定した。
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）			本剤の海外での措置情報，国外の添付文書等に基づき設定した。
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なうこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し，酵素活性が低下している可能性が考えられている。‡	
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので，フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し，酵素活性が低下している可能性が考えられている。‡	

使用上の注意（案）	設定理由
4. 副作用 承認時迄の調査203例において、副作用は187例（92.1%）に認められた。主な副作用は、手足症候群103例（50.7%）、赤血球減少77例（37.9%）、白血球減少症67例（33.0%）、リンパ球減少63例（31.0%）等であった。（承認時）	本剤の国内での臨床試験成績に基づき設定した。
(1) 重大な副作用 1) 脱水症状（頻度不明^{注2)}）：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に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）（11.3%）：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^{注2)}）：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^{注2)}）：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^{注2)}）：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し適切な処置を行うこと。 6) 骨髄抑制（頻度不明^{注2)}）：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	本剤の国外の添付文書、国内外での臨床試験成績等に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定理由
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^{注2)}）：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。	
(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) 重篤な腸炎：出血性腸炎，虚血性腸炎，壊死性腸炎等（初期症状：腹痛，頻回の軟便，下痢等）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。 2) 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）：健忘，歩行障害，知覚障害，錐体外路症状，口のもつれ，舌のもつれ，意識障害，麻痺，尿失禁，指南力低下，構音障害等があらわれることがある。また，上記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。 3) 間質性肺炎：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，このような症状が発現した場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) 溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので，定期的に検査を行な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。	類似化合物(ドキシフルリジン等)の添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）				設定理由
(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。				本剤の国外の添付文書、国内外での臨床試験成績等に基づき設定した。
	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満	
精神神経系	錯覚感，嗜眠，錯乱，脳症，運動失調，構音障害，平衡障害，協調運動異常	めまい	頭痛，味覚障害，不眠	
消化器	上腹部痛，消化不良，鼓腸放屁，食道炎，十二指腸炎，大腸炎，胃腸出血	嘔気（29.6%），食欲不振（25.6%），嘔吐（10.8%）	便秘，腹痛，軟便，口渇，胃炎	
循環器	胸痛，下肢浮腫，心筋症，心筋虚血，頻脈			
呼吸器			咳嗽，呼吸困難	
血液		リンパ球減少（28.1%），ヘモグロビン減少（18.7%），血小板減少	貧血	
皮膚	爪の異常（爪甲離床症，脆弱爪，爪ジストロフィー），紅斑性皮疹，皮膚亀裂，光線過敏症，放射線照射リコール症候群	色素沈着	脱毛，皮膚乾燥，痒痒感，皮膚剥離，落屑，皮膚炎	
眼	眼障害（結膜炎，角膜炎，眼刺激等） [‡]		流涙増加	
肝・腎		AST（GOT）上昇（26.6%），ALT（GPT）上昇（19.2%），ALP上昇（18.7%）	クレアチニン上昇	
その他	体重減少，無力症，脱力，四肢痛，電解質異常	血糖値上昇（14.8%），発熱（10.3%）	胸（部）痛，疲労，関節痛，筋（肉）痛，背（部）痛	
注2) 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。				

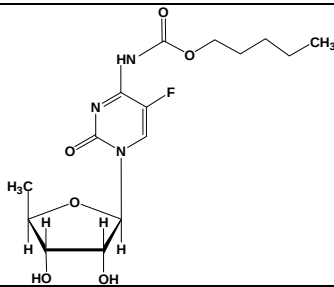
使用上の注意（案）	設定理由
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 [特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。]	薬発第607号（平成9年4月25日付）及び国外臨床試験成績に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上 反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（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。]	薬発第607号（平成9年4月25日付）及び非臨床試験成績に基づき設定した。
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。	薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。
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。	薬発第607号（平成9年4月25日付）、国外の添付文書、本剤の臨床試験成績等に基づき設定した。
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道炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	製薬協発第513号（業界自主申し合わせ）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定理由
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。 (2) 外国において、肺塞栓が発現したとの報告がある。[‡]	本剤の代謝経路を考慮し、国外の添付文書、類薬の添付文書等に基づき設定した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	797
-------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名	(+) -1-(5-デオキシ-β-D-リボフラノシル)-5-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリミジンカルバミン酸 ペンチルエステル																																																				
構造式																																																					
効能・効果	手術不能又は再発乳癌																																																				
用法・用量	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。 <table><tr><td>体表面積</td><td>1 回用量</td></tr><tr><td>1.31m² 未満</td><td>900mg</td></tr><tr><td>1.31m² 以上 1.64m² 未満</td><td>1,200mg</td></tr><tr><td>1.64m² 以上</td><td>1,500mg</td></tr></table>					体表面積	1 回用量	1.31m ² 未満	900mg	1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg	1.64m ² 以上	1,500mg																																								
体表面積	1 回用量																																																				
1.31m ² 未満	900mg																																																				
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg																																																				
1.64m ² 以上	1,500mg																																																				
劇薬等の指定	劇薬，指定医薬品，要指示医薬品 [‡]																																																				
市販名及び有効成分・分量	原体：カペシタビン 製剤：ゼロダ錠 300 （1 錠中カペシタビンとして 300mg 含有）																																																				
毒性	<u>急性</u> 概略の致死量：（経口） マウス 2000 mg/kg 以上 ラット 2000 mg/kg 以上 サル（漸増） 2000 mg/kg 以上 <u>亜急性</u> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>マウス</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>198,395,791</td><td>198</td><td>395mg/kg/日以上：小腸陰窩細胞変性・核腫大，脾臓髄外造血，791mg/kg/日：胸腺縮小</td></tr><tr><td>サル</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>35.9, 179.5, 359</td><td>35.9</td><td>179.5mg/kg/日以上：軟便・下痢，体重増加量・摂餌量↓，白血球数・骨髓有核細胞数↓，消化管退行性変性，胸腺萎縮，359mg/kg/日：2/3 例死亡，嘔吐，リンパ小節・脾小節萎縮，造血細胞低形成</td></tr><tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>198, 395, 791/593</td><td>198</td><td>395mg/kg/日以上：貧血，脾臓髄外造血，骨髓赤芽変性，雌生殖器・消化管退行性変性，791/593mg/kg/日：11/20 例死亡，体重・摂餌量↓，自発運動↓，軟便，雄生殖器の退行性変化，胸腺萎縮</td></tr><tr><td>サル</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>54, 108, 215/162</td><td>54</td><td>108mg/kg/日以上：軟便，貧血，胸腺縮小・皮質リンパ球↓，脾小節萎縮，215/162mg/kg/日：2/8 例死亡，白血球数↓，扁桃リンパ小節萎縮</td></tr></table> <u>慢性</u> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>サル</td><td>6 ヶ月</td><td>経口</td><td>18, 54, 144</td><td>54</td><td>144mg/kg/日：1/6 例死亡，軟便，リンパ球・白血球数↓，貧血，脾リンパ濾胞萎縮，胸腺萎縮（屠殺例）消化管退行性変性，骨髓細胞充実性↓</td></tr><tr><td>サル</td><td>12 ヶ月</td><td>経口</td><td>36, 72, 108</td><td>72</td><td>108mg/kg/日：白血球数↓，骨髓球核型左方移動↑</td></tr></table>					動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	4 週	経口	198,395,791	198	395mg/kg/日以上：小腸陰窩細胞変性・核腫大，脾臓髄外造血，791mg/kg/日：胸腺縮小	サル	4 週	経口	35.9, 179.5, 359	35.9	179.5mg/kg/日以上：軟便・下痢，体重増加量・摂餌量↓，白血球数・骨髓有核細胞数↓，消化管退行性変性，胸腺萎縮，359mg/kg/日：2/3 例死亡，嘔吐，リンパ小節・脾小節萎縮，造血細胞低形成	マウス	13 週	経口	198, 395, 791/593	198	395mg/kg/日以上：貧血，脾臓髄外造血，骨髓赤芽変性，雌生殖器・消化管退行性変性，791/593mg/kg/日：11/20 例死亡，体重・摂餌量↓，自発運動↓，軟便，雄生殖器の退行性変化，胸腺萎縮	サル	13 週	経口	54, 108, 215/162	54	108mg/kg/日以上：軟便，貧血，胸腺縮小・皮質リンパ球↓，脾小節萎縮，215/162mg/kg/日：2/8 例死亡，白血球数↓，扁桃リンパ小節萎縮	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	サル	6 ヶ月	経口	18, 54, 144	54	144mg/kg/日：1/6 例死亡，軟便，リンパ球・白血球数↓，貧血，脾リンパ濾胞萎縮，胸腺萎縮（屠殺例）消化管退行性変性，骨髓細胞充実性↓	サル	12 ヶ月	経口	36, 72, 108	72	108mg/kg/日：白血球数↓，骨髓球核型左方移動↑
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																
マウス	4 週	経口	198,395,791	198	395mg/kg/日以上：小腸陰窩細胞変性・核腫大，脾臓髄外造血，791mg/kg/日：胸腺縮小																																																
サル	4 週	経口	35.9, 179.5, 359	35.9	179.5mg/kg/日以上：軟便・下痢，体重増加量・摂餌量↓，白血球数・骨髓有核細胞数↓，消化管退行性変性，胸腺萎縮，359mg/kg/日：2/3 例死亡，嘔吐，リンパ小節・脾小節萎縮，造血細胞低形成																																																
マウス	13 週	経口	198, 395, 791/593	198	395mg/kg/日以上：貧血，脾臓髄外造血，骨髓赤芽変性，雌生殖器・消化管退行性変性，791/593mg/kg/日：11/20 例死亡，体重・摂餌量↓，自発運動↓，軟便，雄生殖器の退行性変化，胸腺萎縮																																																
サル	13 週	経口	54, 108, 215/162	54	108mg/kg/日以上：軟便，貧血，胸腺縮小・皮質リンパ球↓，脾小節萎縮，215/162mg/kg/日：2/8 例死亡，白血球数↓，扁桃リンパ小節萎縮																																																
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																
サル	6 ヶ月	経口	18, 54, 144	54	144mg/kg/日：1/6 例死亡，軟便，リンパ球・白血球数↓，貧血，脾リンパ濾胞萎縮，胸腺萎縮（屠殺例）消化管退行性変性，骨髓細胞充実性↓																																																
サル	12 ヶ月	経口	36, 72, 108	72	108mg/kg/日：白血球数↓，骨髓球核型左方移動↑																																																
副作用	国内総症例 203 例中 187 例（92.1%）に副作用が [‡] ，また 186 例（91.6%）に有害事象として臨床検査値異常が認められた。 <table><tr><th colspan="2">1)国内の副作用</th><th colspan="2">2)国内の臨床検査値異常</th></tr><tr><td>副作用の発現率</td><td>187/203=92.1%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>186/203=91.6%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>手足症候群</td><td>212</td><td>赤血球減少</td><td>119</td></tr><tr><td>白血球減少症</td><td>107</td><td>リンパ球減少</td><td>114</td></tr><tr><td>リンパ球減少</td><td>94</td><td>白血球減少</td><td>110</td></tr><tr><td>赤血球減少</td><td>92 等</td><td>総ビリルビン値上昇</td><td>112 等</td></tr></table>					1)国内の副作用		2)国内の臨床検査値異常		副作用の発現率	187/203=92.1%	臨床検査値異常発現率	186/203=91.6%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	手足症候群	212	赤血球減少	119	白血球減少症	107	リンパ球減少	114	リンパ球減少	94	白血球減少	110	赤血球減少	92 等	総ビリルビン値上昇	112 等																				
1)国内の副作用		2)国内の臨床検査値異常																																																			
副作用の発現率	187/203=92.1%	臨床検査値異常発現率	186/203=91.6%																																																		
副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																																		
手足症候群	212	赤血球減少	119																																																		
白血球減少症	107	リンパ球減少	114																																																		
リンパ球減少	94	白血球減少	110																																																		
赤血球減少	92 等	総ビリルビン値上昇	112 等																																																		
会社	中外製薬（株） 原体：輸入，製剤：製造																																																				