

審査報告書

平成 27 年 10 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ゼローダ錠 300
[一 般 名]	カペシタビン
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にカペシタビン 300mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 10 月 13 日

[販 売 名] ゼローダ錠 300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、胃癌における術後補助化学療法に対するカペシタビンの有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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~~
(取消線部削除)

[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 ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg
1.64m ² 以上	1,500mg

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

体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg
1.81m ² 以上	2,400mg

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

体表面積	1 回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

(取消線部削除)

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 13 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] ゼローダ錠 300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 19 日
[剤形・含量] 1 錠中にカペシタビン 300mg を含有する錠剤

[申請時効能・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

(取消線部削除)

[申請時用法・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 ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg
1.64m ² 以上	1,500mg

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

体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg
1.81m ² 以上	2,400mg

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

体表面積	1 回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

(取消線部削除)

- ② [販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
- [一 般 名] オキサリプラチン
- [申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社
- [申請年月日] 平成 26 年 12 月 19 日
- [剤形・含量] 1 バイアル(10mL、20mL 又は 40mL) 中にオキサリプラチン 50mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果]
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な膵癌
胃癌における術後補助化学療法
- (下線部追加)

[申請時用法・用量]

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、胃癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
 - B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。
(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績、並びに「臨床に関する資料」のうち臨床薬理試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 品目の概要

本承認申請では、胃癌に対する術後補助化学療法としてのカペシタビンとオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「XELOX」）に関する申請がなされた。

カペシタビンは、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）誘導体であり、未変化体として消化管より吸収された後に、5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) を経て、ドキシフルリジン (5'-DFUR) に代謝され、腫瘍組織においてチミジンホスホリラーゼにより 5-FU へと変換されて腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

L-OHP は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane 基を有する白金錯体であり、DNA と白金付加体を形成し、DNA 合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

本邦では、申請品目は以下の効能・効果で承認されている。

- カペシタビン：
「手術不能又は再発乳癌」（2003 年 4 月）、「結腸癌における術後補助化学療法」（2007

年 12 月)、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」(2009 年 9 月)及び「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」(2011 年 2 月)。

- L-OHP :

「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」(2005 年 3 月)、「結腸癌における術後補助化学療法」(2009 年 8 月)、「治癒切除不能な膵癌」(2013 年 12 月)及び「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」* (2015 年 3 月)。

* : 本承認申請後の 2015 年 3 月 20 日に追加承認された。

(2) 開発の経緯等

海外では、スイス Roche 社及びフランス Sanofi 社により、2006 年 6 月から、胃癌の術後患者を対象とした XELOX に関する第Ⅲ相試験 (MO17527/L9570 試験、以下「CLASSIC 試験」) が実施された。

なお、2015 年 6 月時点において、カペシタビン及び L-OHP は胃癌の術後補助化学療法に関する効能・効果で、それぞれ 3 及び 1 カ国において承認されている。

本邦では、申請者により、2012 年 7 月から、胃癌の術後患者を対象とした XELOX に関する第Ⅱ相試験 (MO28223/LOHP-PⅡ-06 試験、以下「06 試験」) が実施された。

今般、CLASSIC 試験及び 06 試験成績に基づき、胃癌の術後補助化学療法としての XELOX に関する承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

以下の (1) 及び (2) の試験成績に加えて、ヒト胃癌由来 GXF97 腫瘍株の腫瘍組織片を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) において、カペシタビンとオキサリプラチン (以下、「L-OHP」) の併用投与 (以下、「XELOX」) により、カペシタビン又は L-OHP 単独投与時と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した旨が報告されていること (Oncol Rep 2007; 18: 775-8) から、胃癌に対する XELOX の有効性は期待できる、と申請者は説明している。

効力を裏付ける試験

(1) カペシタビン (報告書 GCR J-146'550)

ヒト胃癌由来 MKN45 細胞株、MKN28 細胞株及び GXF97 腫瘍株を皮下移植したヌードマウスを用いて、カペシタビンの腫瘍増殖抑制作用が検討された (MKN28 細胞株及び GXF97 腫瘍株については、腫瘍組織片として移植された)。平均腫瘍体積が 174~219mm³ となった移植後第 11~27 日目から、カペシタビン 10.5mmol/kg/週を下表の投与頻度及び投与期間で経口投与し、投与終了日に腫瘍体積が算出された。なお、対照として 5%アラビアゴムを含むクエン酸緩衝液が用いられた。

その結果、細胞株又は腫瘍組織片を移植したすべてのヌードマウスにおいて、カペシタビンの腫瘍増殖抑制作用が認められた (下表)。

カペシタビンの腫瘍増殖抑制作用

細胞株又は腫瘍株	投与頻度	投与期間	腫瘍体積増加量 (mm ³)		腫瘍増殖抑制率*4 (%)
			対照	カペシタビン	
MKN45	週 5 回	3 週間	881±106	-16±43*1	102
MKN28	週 5 回	4 週間	1,252±484	353±117*2	72
GXF97	週 7 回	3 週間	613±293	40±73*3	94

平均値±標準偏差、n=6~14、*1 : 対照群に対して p=0.0022、*2 : 対照群に対して p<0.0001、*3 : 対照群に対して p=0.0013 (いずれも Wilcoxon 検定)、*4 : 腫瘍増殖抑制率 = (1 - カペシタビン投与群の平均腫瘍体積増加量 / 対照群の平均腫瘍体積増加量) × 100

(2) L-OHP

1) *in vitro* (報告書 P110751)

ヒト胃癌由来 AGS、MKN1、MKN74、MKN45 及び NCI-N87 細胞株に対する L-OHP の 50%細胞増殖阻害濃度 (以下、「GI₅₀ 値」) が酸化還元色素を用いた吸光度を指標に検討され (下表)、検討したすべての細胞株に対して L-OHP は細胞増殖抑制作用を示した。

L-OHP の増殖抑制作用

細胞株	GI ₅₀ 値 (μmol/L)
AGS	5.34±2.53
MKN1	9.67±4.84
MKN74	76.1、61.5
MKN45	2.69±1.09
NCI-N87	2.60±0.94

平均値±標準誤差 (n=2 の場合は、個別値)、n=2~3

2) *in vivo* (報告書 P110914 [参考資料])

MKN45 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、L-OHP の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 79.5mm³ に達した移植 7 日後に 5 群に群分け (5 例/群) し、L-OHP (1 回 1.7、3.3、6.7 及び 13.3mg/kg/日) が群分け翌日及び 8 日後の計 2 回静脈内投与され、群分け 15 日後に腫瘍重量が測定された。なお、対照として溶媒 (5% グルコース) が群分け翌日及び 8 日後の計 2 回静脈内投与された。

その結果、L-OHP 13.3mg 投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.01、Dunnett 型多重比較検定)。

<審査の概略>

機構は、提出された資料において胃癌に対するカペシタビン及びL-OHPの有効性が示されたこと等から、胃癌に対するXELOXの有効性は期待できると判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請において、新たな臨床薬理試験成績は提出されていない。なお、カペシタビンとオキサリプラチン (以下、「L-OHP」) との薬物動態学的相互作用については、両薬剤の既承認の効能・効果に係る承認審査時に検討済みである (「平成 21 年 8 月 21 日付け審査報告書 ゼロダ錠 300」及び「平成 21 年 8 月 21 日付け審査報告書 エルプラット注射用 50mg、同注射用 100mg」参照)。

<審査の概略>

胃癌の術後患者におけるカペシタビン及び L-OHP の薬物動態の国内外差について

機構は、胃癌の術後患者における①日本人と②韓国、台湾及び中国人 (以下、「アジア人」) との間でのカペシタビン及び L-OHP の薬物動態 (以下、「PK」) の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、胃癌術後患者において、日本人とアジア人との間でカペシタビン及び L-OHP の PK に差異が生じる可能性は低いと考える。

- カペシタビンについて、結腸・直腸癌患者の日本人と外国人の間でカペシタビンの PK に明確な差異はないと考えられたこと (「平成 19 年 11 月 13 日付け審査報告書 ゼロダ錠 300」参照)。加えて、日本人の胃癌患者と結腸・直腸癌患者との間で体表面積あたりの用量で補正したカペシタビン及び代謝物の PK パラメータに明確な差異は認められていないこと (下表)。なお、初回承認申請時に提出した資料において、カペシタビン及び代謝物の PK に用量比例性が認められている。

初回投与時におけるカペシタビン及び代謝物のPKパラメータ*

対象患者	投与量 (mg/m ²)	N	化合物	C _{max} (ng/mL/mg/m ²)	AUC _{last} (ng·h/mL/mg/m ²)
胃癌患者 (JO15793 試験)	829	7	カペシタビン	6.1±5.9	7.2±4.3
			5 ^l -DFCR	3.9±3.3	8.7±7.4
			5 ^l -DFUR	5.1±2.4	10.8±5.1
			5-FU	0.2±0.1	0.4±0.1
			FBAL	3.3±0.7	16.6±5.8
結腸・直腸癌患者 (JO15951 試験)	1,250	20	カペシタビン	3.8±1.4	6.0±2.0
			5 ^l -DFCR	4.8±2.0	12.5±3.6
			5 ^l -DFUR	4.8±2.0	10.6±3.1
			5-FU	0.2±0.1	0.4±0.1
			FBAL	3.6±0.8	17.5±4.8

平均値±標準偏差、*：体表面積あたりの用量で補正した PK パラメータ、5^l-DFCR：5^l-deoxy-5-fluorocytidine、5^l-DFUR：ドキシフルリジン、5-FU：フルオロウラシル、FBAL：α-fluoro-β-alanine

- L-OHP について、L-OHP は静脈内投与された後、非酵素的に生体内変換されることから (Clin Cancer Res 2000; 6:1205-18)、L-OHP の吸収、分布及び代謝の過程で民族差が生じる可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胃癌の術後患者における、日本人とアジア人との間でのカペシタビン及び L-OHP の PK を比較した試験成績は得られておらず、当該 PK の差異に関する評価には限界があるものの、日本人とアジア人との間でのカペシタビン及び L-OHP の PK が明らかに異なる可能性は低いと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験1試験及び海外で実施された第Ⅲ相試験1試験の計2試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MO28223/LOHP-PⅡ-06	Ⅱ	StageⅡ及びⅢの胃癌術後患者	100	XELOX	安全性
	海外	MO17527/L9570 (CLASSIC)	Ⅲ	StageⅡ及びⅢの胃癌術後患者	1,035 ①520 ②515	①XELOX ②経過観察	有効性 安全性

XELOX：カペシタビンと L-OHP の併用投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験におけるカペシタビンと L-OHP の併用投与（以下、「XELOX」）の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、L-OHP 130mg/m²を第1日目に2時間かけて点滴静注し、カペシタビン1回 1,000mg/m²を1日2回（2,000mg/m²/日）2週間経口投与し、1週間休薬すると設定された。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : MO28223/LOHP-PII-06 試験<2012年7月～■■■年■月>)

StageⅡ及びⅢの胃癌術後患者*1 (目標症例数: 100例) を対象に、XELOXの安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内12施設で実施された。

投与期間は、24週間 (3週間で1サイクルとして最大8サイクルまで) とされた。

*1: 胃癌取扱い規約第14版日本胃癌学会編 (金原出版株式会社、2010年) に基づく StageⅡ (ただし、病理学的に T1 及び T3N0 と診断された患者を除く) 又は StageⅢ (ただし、病理学的に T4bN1/N2/N3 と診断された患者を除く) の胃癌と診断され、胃癌治療ガイドライン医師用 2010年10月改訂 第3版 (金原出版株式会社、2010年) に基づく D2 リンパ節郭清が施行された胃癌治癒切除後患者。

本試験に登録された100例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目と設定された、カペシタビン及びL-OHPのDose intensity*2の平均値 [95%信頼区間] (%) は、それぞれ 67.17 [61.88, 72.47] 及び 73.41 [68.42, 78.41] であった。

*2: 各薬剤の休薬・減量を実施せずに8サイクル完遂した場合の累積投与量 (mg) に対する実際に投与された累積投与量 (mg) の割合 (%) 。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与28日後までの死亡は、1例に認められた。死因は腸間膜動脈血栓症であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : MO17527/L9570 (CLASSIC) 試験<2006年6月～■■■年■月>)

StageⅡ及びⅢの胃癌術後患者* (目標症例数: 1,024例) を対象に、XELOXの有効性及び安全性を経過観察と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外37施設で実施された。

*: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第6版及び Union International Contre le Cancer (UICC) 第6版に基づく StageⅡ (T1N2、T2N1、T3N0)、StageⅢA (T2N2、T3N1、T4N0) 又は StageⅢB (T3N2) の胃癌と診断され、Korean Classification of Gastric Cancer (韓国胃癌学会編、2002年) に基づく D2 リンパ節郭清が施行された胃癌治癒切除後患者。

XELOX群において、投与期間は、24週間 (3週間で1サイクルとして最大8サイクルまで) とされた。

本試験に登録された1,035例 (XELOX群520例、経過観察群515例) 全例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が1回以上投与され (XELOX群のみ)、割付け後の安全性情報が得られた974例 (XELOX群496例、経過観察群478例) が安全性の解析対象とされた。なお、経過観察群に割付けられた1例にXELOXが施行され、安全性の解析において、当該患者はXELOX群として取り扱われた。

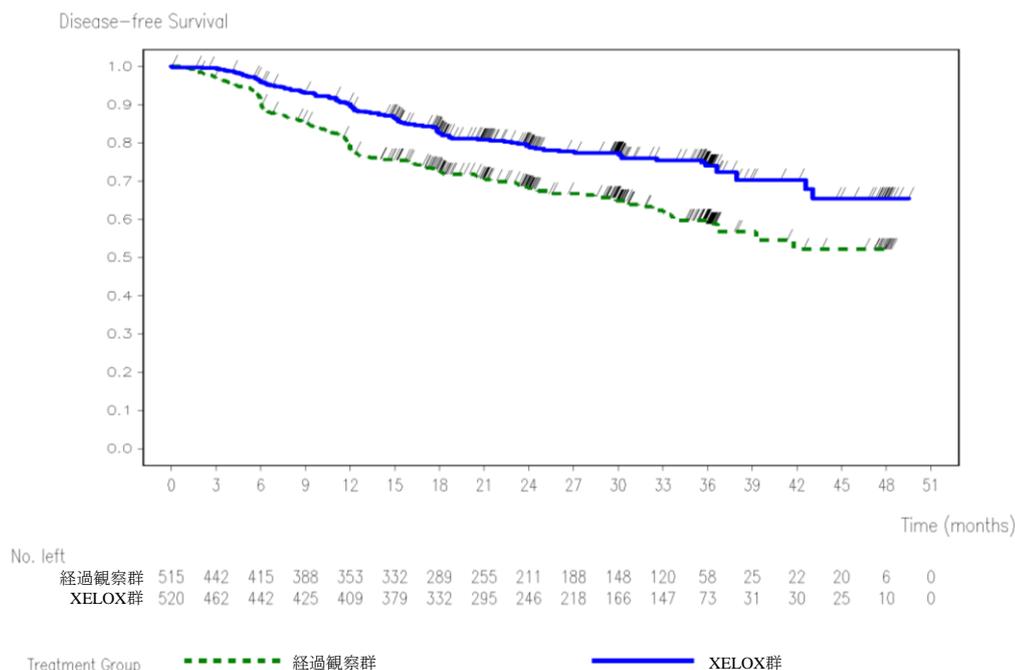
本試験の主要評価項目は、主治医判定による無病生存期間 (以下、「DFS」) と設定された。DFSについて、257件のイベントが発生した時点で有効性の評価を目的とした中間解析を実施することが計画され、DFSの中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を使用することとされた。

中間解析のためにデータベースを固定した時点で269件のイベントが収集され、DFSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、■■■年■月■日に開催された独立データモニタリング委員会 (IDMC) により試験の早期終了が提言された。

DFS の中間解析結果 (ITT、主治医判定、2010 年 9 月 24 日データカットオフ)

	XELOX 群	経過観察群
例数	520	515
イベント数 (%)	106 (20.4)	163 (31.7)
3 年 DFS 率 [95%CI] (%)	74 [69, 79]	59 [53, 64]
ハザード比 [95%CI] *1	0.56 [0.44, 0.72]	
p 値 (両側) *1,2	<0.0001	

*1: 国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量 Cox 比例ハザードモデル、*2: Wald 検定、有意水準両側 0.0141



DFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、主治医判定、2010 年 9 月 24 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内（経過観察群は割付け日から 190 日後まで）の死亡は、XELOX 群 2 例、経過観察群 1 例に認められた。死因は、XELOX 群では転移性胃癌及び敗血症各 1 例、経過観察群では心不全 1 例であり、このうち XELOX 群の敗血症 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、胃癌における XELOX の術後補助化学療法としての有効性を示す試験成績は海外第Ⅲ相試験 (MO17527/L9570 試験、以下「CLASSIC 試験」) であり、日本人患者における有効性に関する臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す検討の結果、CLASSIC 試験成績を本邦において利用することは可能であると判断した。

また、安全性については、CLASSIC 試験及び国内第Ⅱ相試験 (MO28223/LOHP-PⅡ-06 試験、以下「06 試験」) に基づき評価した。

CLASSIC 試験の利用可能性について

機構は、日本人の胃癌患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性及び安全性について、CLASSIC 試験成績を基に評価することが可能か否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等から、日本人の胃癌患者に対する術後補助化学療法としての XELOX の有効性及び安全性について、CLASSIC 試験成績を基に評価することは可能と考える。

- 日本人患者と CLASSIC 試験の対象とされたアジア人患者との間でカペシタビン及び L-OHP の PK に国内外差が生じる可能性は低いと考えること（「(i) <審査の概略> 胃癌の術後患者におけるカペシタビン及び L-OHP の薬物動態の国内外差について」の項参照）。
- 本邦では、標準術式として D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術が施行された、T1 及び T3N0 を除く Stage II 又は Stage III の患者が術後補助化学療法の対象とされている（胃癌治療ガイドライン医師用 2014 年 5 月改訂 第 4 版（金原出版株式会社、2014 年））。CLASSIC 試験では American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第 6 版及び Union International Contre le Cancer (UICC) 第 6 版に基づく Stage II (T1N2、T2N1、T3N0)、Stage IIIA (T2N2、T3N1、T4N0) 又は Stage IIIB (T3N2) の胃癌と診断され、Korean Classification of Gastric Cancer（韓国胃癌学会編、2002 年）に基づく D2 リンパ節郭清が施行された胃癌治療切除後患者が対象とされており、本邦における術後補助化学療法の対象患者と CLASSIC 試験において対象とされた患者との間で予後に明らかな差異はないと考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、Stage II 及び III の胃癌術後患者に対して、XELOX の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、CLASSIC 試験における対照群として経過観察を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は、CLASSIC 試験の計画時点（ 年）において、CLASSIC 試験の対象とされた胃癌術後患者に対する標準的な治療法はなかったことから、当該試験における対照群として経過観察を設定したことは適切であったと考える旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

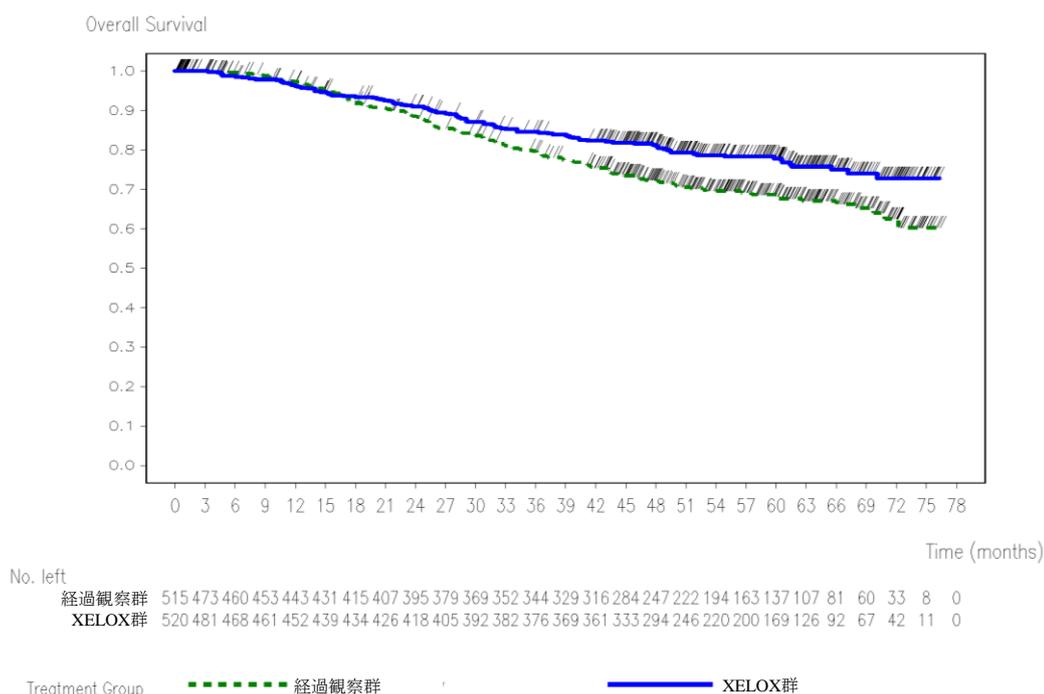
申請者は、CLASSIC 試験の主要評価項目として DFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

胃癌の術後の再発時には、その随伴症状として腹部膨満感、便秘、腹背部痛、食欲不振、黄疸等、様々な臨床症状を認めることが多いため、胃癌の再発までの期間を延長することは臨床的に意義があると考えられる。したがって、胃癌術後患者を対象とした CLASSIC 試験の主要評価項目として DFS を設定したことは適切であったと考える。なお、副次評価項目の一つとされた OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の最終解析結果 (ITT、2012 年 11 月 22 日データカットオフ)

	XELOX 群	経過観察群
例数	520	515
死亡数 (%)	103 (19.8)	140 (27.2)
5 年生存率 [95%CI] (%)	78 [74, 82]	69 [64, 73]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.51, 0.85]	
p 値 (両側) *1,2	0.0015	

*1：国及び病期分類を層別因子、年齢、性別及びリンパ節転移の程度を共変量とした層別多変量 Cox 比例ハザードモデル、*2：Wald 検定



OS の最終解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、2012 年 11 月 22 日データカットオフ)

機構は、CLASSIC 試験の主要評価項目と設定された DFS が主治医による病変評価に基づいていることから、DFS の結果の頑健性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CLASSIC 試験において、DFS の評価は主治医による病変評価に基づいているが、客観性を担保するために、原則、画像診断による病変評価は予め規定した時点で実施することとした。なお、胃癌の再発又は残胃癌の出現の可能性を示す兆候や症状がある場合には、主治医の判断により追加の病変評価を行うことが許容されたが、規定された時点以外でイベントと評価された患者のイベント発現日を直前の規定評価時点及び直後の規定評価時点とした DFS の解析におけるハザード比 [95%信頼区間] は、それぞれは 0.57 [0.45, 0.73] 及び 0.57 [0.44, 0.73] であり、いずれも主解析と同様の結果であった。以上より、CLASSIC 試験における DFS 評価の結果は頑健であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胃癌術後患者における主な治療目的は再発予防による延命であることから、XELOX の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。また、CLASSIC 試験は非盲検下で実施されており、主治医判定による DFS の評価にはバイアスが生じる可能性があると考えられる。しかしながら、下記の点を考慮し、CLASSIC 試験の対象とされた Stage II 又は III の胃癌術後患者に対して、XELOX の有効性は示されたと判断した。

- 胃癌の再発までの期間を延長することに臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であること。
- 主要評価項目とされた DFS について、経過観察群に対する XELOX 群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外臨床試験」の項参照) ことに加えて、規定評価時点以外の時点においてイベントと評価された症例を考慮した感度解析でも、主解析と同様の結果であったこと。
- 副次評価項目である OS の結果について、経過観察群と比較して XELOX 群で劣る傾向は認められていないこと。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討を行った結果、06 試験及び CLASSIC 試験において、Stage II 又は III の胃癌術後患者に対して XELOX 時に認められた有害事象は、既承認の効能・効果の対象患者における XELOX 時に認められている有害事象と同様であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

したがって、機構は、既承認の効能・効果の対象患者における XELOX 時に認められている有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、XELOX は日本人の Stage II 又は III の胃癌術後患者において忍容可能であると判断した。

1) XELOX の安全性プロファイルについて

申請者は、Stage II 又は III の胃癌術後患者における XELOX の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

06 試験及び CLASSIC 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要		
	06 試験 100 例	例数 (%)	
		CLASSIC 試験	
		XELOX 群 496 例	経過観察群 478 例
全有害事象	100 (100)	490 (98.8)	253 (52.9)
Grade 3 以上の有害事象	71 (71.0)	268 (54.0)	28 (5.9)
重篤な有害事象	16 (16.0)	68 (13.7)	34 (7.1)
死亡に至った有害事象	1 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象	31 (31.0)	82 (16.5)	-*
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象	92 (92.0)	446 (89.9)	-*

*: 該当なし

CLASSIC 試験において、経過観察群と比較して XELOX 群で 10% 以上発現率が高かった有害事象は、悪心 (XELOX 群: 65.7% (326/496 例)、経過観察群: 4.2% (20/478 例)、以下、同順)、好中球減少症 (60.5% (300/496 例)、0.8% (4/478 例))、食欲減退 (59.3% (294/496 例)、3.8% (18/478 例))、末梢性ニューロパチー (55.8% (277/496 例)、0 例)、下痢 (47.6% (236/496 例)、10.9% (52/478 例))、嘔吐 (38.5% (191/496 例)、3.3% (16/478 例))、疲労 (31.5% (156/496 例)、2.3% (11/478 例))、血小板減少症 (26.2% (130/496 例)、0 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (18.8% (93/496 例)、0 例)、無力症 (17.5% (87/496 例)、1.0% (5/478 例))、口内炎* (11.9% (59/496 例)、0 例) 及び末梢性感覚ニューロパチー (10.1% (50/496 例)、0 例) であり、XELOX 群で経過観察群よりも 5% 以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (21.6% (107/496 例)、0.2% (1/478 例))、血小板減少症 (8.1% (40/496 例)、0 例)、悪心 (7.9% (39/496 例)、0 例) 及び嘔吐 (7.5% (37/496 例)、0%) であった。経過観察群と比較して XELOX 群で 1% 以上発現率が高かった重篤な有害事象は、嘔吐 (1.4% (7/496 例)、0.2% (1/478 例))、悪心 (1.4% (7/496 例)、0 例) 及び無力症 (1.0% (5/496 例)、0 例) であった。

*: 口内炎に関連する事象として、MUCOSAL、STOMATITIS 又は MOUTH ULC から始まる MedDRA 基本語 (以下「PT」) を纏めて集計された。

CLASSIC 試験において、XELOX 群で 1% 以上の発現率が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 5.2% (26/496 例)、悪心 2.0% (10/496 例)、血小板減少症及び末梢性ニューロパチー各 1.4% (7/496 例) 並びに嘔吐 1.2% (6/496 例) であつ

た。XELOX の安全性の国内外差について、日本人患者を対象とした 06 試験と外国人患者を対象とした CLASSIC 試験の XELOX 群との比較を行い、両試験間で 10%以上発現率に差異が認められた有害事象は下表のとおりであった。

日本人患者と外国人患者で 10%以上発現率に差が認められた有害事象

基本語*1	例数 (%)			
	日本人患者 06 試験 100 例		外国人患者 CLASSIC 試験 496 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚ニューロパチー	94 (94.0)	14 (14.0)	50 (10.1)	3 (0.6)
悪心	87 (87.0)	10 (10.0)	326 (65.7)	39 (7.9)
好中球数減少	76 (76.0)	33 (33.0)	2 (0.4)	0
下痢	67 (67.0)	2 (2.0)	236 (47.6)	9 (1.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	48 (48.0)	0	93 (18.8)	5 (1.0)
注入部位疼痛	45 (45.0)	1 (1.0)	1 (0.2)	0
疲労	43 (43.0)	6 (6.0)	156 (31.5)	23 (4.6)
血小板数減少	43 (43.0)	6 (6.0)	5 (1.0)	1 (0.2)
白血球数減少	31 (31.0)	1 (1.0)	0	0
味覚異常	28 (28.0)	0	5 (1.0)	0
倦怠感	28 (28.0)	2 (2.0)	0	0
口内炎	26 (26.0)	0	—*2	—*2
便秘	25 (25.0)	0	63 (12.7)	1 (0.2)
肝機能異常	21 (21.0)	0	1 (0.2)	0
末梢性浮腫	12 (12.0)	0	5 (1.0)	0
薬物過敏症	11 (11.0)	1 (1.0)	2 (0.4)	0
好中球減少症	0	0	300 (60.5)	107 (21.6)
末梢性ニューロパチー	0	0	277 (55.8)	12 (2.4)
血小板減少症	0	0	130 (26.2)	40 (8.1)
無力症	0	0	87 (17.5)	10 (2.0)

*1：06 試験は MedDRA ver.15.0、CLASSIC 試験は MedDRA ver.14.0、*2：CLASSIC 試験では、口内炎に関連する事象（MUCOSAL、STOMATITIS 又は MOUTH ULC から始まる MedDRA PT）を纏めて集計されており、発現例数（発現率 (%)）は、全 Grade では 59/496 例 (11.9%)、Grade 3 以上では 3/496 例 (0.6%) であった。

日本人患者において複数例に認められ、日本人患者と外国人患者との間で 1%以上発現率に差が認められた重篤な有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、食欲減退 (2.0% (2/100 例)、0.6% (3/496 例))、5%以上発現率に差が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (10.0% (10/100 例)、0.4% (2/496 例))、好中球数減少 (9.0% (9/100 例)、0 例)、薬物過敏症 (5.0% (5/100 例)、0 例) 及び好中球減少症 (0 例、5.2% (26/496 例))、5%以上発現率に差が認められた減量、投与延期又は休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (70.0% (70/100 例)、0.2% (1/496 例))、食欲減退 (26.0% (26/100 例)、20.2% (100/496 例))、血小板数減少 (23.0% (23/100 例)、0.6% (3/496 例))、末梢性感覚ニューロパチー (10.0% (10/100 例)、1.8% (9/496 例))、嘔吐 (8.0% (8/100 例)、23.4% (116/496 例))、倦怠感 (7.0% (7/100 例)、0 例)、好中球減少症 (0 例、55.4% (275/496 例))、血小板減少症 (0 例、20.4% (101/496 例))、無力症 (0 例、9.1% (45/496 例))、末梢性ニューロパチー (0 例、8.7% (43/496 例)) であった。06 試験及び CLASSIC 試験における投与完遂割合は、76.0% (76/100 例) 及び 66.5% (346/520 例) であった。

また、申請者は、海外臨床試験成績に基づき、胃癌術後患者 (CLASSIC 試験の XELOX 群) と結腸癌術後患者 (NO16968 試験の XELOX 群) 及び進行結腸・直腸癌患者 (NO16966

試験の XELOX/XELOX+プラセボ群及び NO16967 試験の XELOX 群)における XELOX の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

各試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

胃癌又は結腸癌術後患者、及び進行結腸・直腸癌患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	胃癌術後患者	結腸癌術後患者	進行結腸・直腸癌患者	
	CLASSIC 試験 496 例	NO16968 試験 938 例	NO16966 試験 655 例	NO16967 試験 311 例
全有害事象	490 (98.8)	926 (98.7)	649 (99.1)	307 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	268 (54.0)	562 (59.9)	468 (71.5)	187 (60.1)
重篤な有害事象	68 (13.7)	208 (22.2)	237 (36.2)	94 (30.2)
死亡に至った有害事象	2 (0.4)	16 (1.7)	29 (4.4)	4 (1.3)
投与中止に至った有害事象	82 (16.5)	201 (21.4)	170 (26.0)	64 (20.6)

結腸癌術後患者及び進行結腸・直腸癌患者と比較して、胃癌術後患者では好中球減少症、血小板減少症、食欲減退及び末梢性ニューロパチーの発現率が 10%以上高く、Grade 3 以上の好中球減少症の発現率が 5%以上高かったが、XELOX 時に胃癌術後患者と結腸癌術後患者及び進行結腸・直腸癌患者で認められた事象は同様であり、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLASSIC 試験において、経過観察群と比較して XELOX 群で発現率が高い有害事象については、胃癌術後患者において XELOX を行う際に注意が必要と考える。しかしながら、CLASSIC 試験において認められた有害事象は、既承認の効能・効果の対象患者における XELOX 時に認められている有害事象と同様であり、また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に明らかな違いが認められていないことを考慮すると、引き続き、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、カペシタビン及び L-OHP の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、胃癌術後患者においても XELOX は忍容可能と考える。

安全性の国内外差について、外国人患者と比較し、日本人患者において発現率の高い有害事象が認められており、特に末梢性感覚ニューロパチー及び好中球数減少については Grade 3 以上の有害事象の発現率が日本人患者において高く、用量調節の割合も高いことから、日本人患者では特に注意が必要な有害事象と考える。しかしながら、両試験において認められた有害事象は同様であり、また、国内外で投与完遂割合が同程度であること等を考慮すると、日本人の胃癌術後患者においても、XELOX は忍容可能と考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

カペシタビン及び L-OHP の申請効能・効果は「胃癌」と設定されていた*。

*: L-OHP について、承認申請時における効能・効果は「胃癌における術後補助化学療法」であったが、本承認申請後の 2015 年 3 月 20 日に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果について追加承認されたことを受け、当該効能・効果と併せて、申請効能・効果を「胃癌」に変更する旨が、申請者より説明された。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本承認申請に係る申請品目の効能・効果を、申請者の説明のとおり、「胃癌」と設定することは適切であると判断した。

投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における XELOX の記載については、以下の内容であった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, (v.3.2015) : D2 リンパ節郭清を受けた胃癌患者に対する術後補助化学療法として、カペシタビンと L-OHP の投与を推奨する (Category 2A)。
Category 2A : Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) : CLASSIC 試験では、D2 リンパ節郭清が行われた Stage II ~ III B の胃癌患者が XELOX 群又は経過観察群に割付けられ、3年無病生存率は、XELOX 群で 74%、経過観察群で 59% (HR [95%CI] : 0.56 [0.44, 0.72]、 $p < 0.0001$) であった。
- ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi57-vi63) : CLASSIC 試験において OS 及び DFS が有意に改善された。
- 胃癌治療ガイドライン第 4 版 日本胃癌学会編 (金原出版株式会社、2014 年) (以下、「国内ガイドライン」) : CLASSIC 試験において XELOX の有用性 (無再発生存期間の延長) が示された。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) : CLASSIC 試験において、D2 リンパ節郭清が行われた Stage II ~ III B の胃癌患者が XELOX 群 (6 カ月、8 サイクル) 又は手術単独群に割付けられ、本試験は主要評価項目を達成した。
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編 (南光堂、2012 年) : CLASSIC 試験において、3年無再発生存率は、XELOX 群で 74%、経過観察群で 60% (HR [95%CI] : 0.56 [0.44, 0.72]、 $p < 0.0001$) であった。

申請者は、胃癌術後患者における XELOX の臨床的位置付け等について、以下のように説明している。

CLASSIC 試験の結果 (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照) から、XELOX は Stage II 又は III の胃癌術後患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。また、カペシタビン及び L-OHP はいずれも「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で既に承認されていることから、当該効能・効果と本承認申請で追加する効能・効果を併せて、カペシタビン及び L-OHP の効能・効果を「胃癌」と設定した。

なお、Stage II 又は III の胃癌術後患者に対する標準的治療として国内ガイドラインに記載されているテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (1 年間投与) と XELOX との使い分けについては、両治療法の安全性、患者の状態等を考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本承認申請において、胃癌に対するカペシタビン及び L-OHP の申請用法・用量は以下のように設定されていた。また、カペシタビン及び L-OHP の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果に対して注意喚起されている内容に加えて、胃癌に対して以下の注意喚起が新たに設定されていた。

<用法・用量>

カペシタビン：

体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口

投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

L-OHP：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクル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。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項における新たな注意喚起>

カペシタビン：

- 胃癌における術後補助化学療法において、Grade 2 の非血液毒性が発現した場合には、Grade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を行う旨

L-OHP：

- 胃癌における術後補助化学療法において、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない旨

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本承認申請に係るカペシタビン及びL-OHPの用法・用量を、申請どおり設定することは適切であると判断した。また、カペシタビン及びL-OHPの用法・用量に関連する使用上の注意の項において、申請者の提示した注意喚起を設定することは適切であると判断した。

用法・用量、投与期間及び用量調節基準について

申請者は、CLASSIC 試験及び06 試験におけるカペシタビン及びL-OHPの用法・用量、投与期間及び用量調節基準、並びに用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起の設定について、以下のように説明している。

CLASSIC 試験及び06 試験におけるカペシタビン及びL-OHPの用法・用量及び投与期間は、進行結腸・直腸癌患者においてXELOXの安全性が確認された用法・用量及び投与期間とした。また、カペシタビン及びL-OHPの用量調節基準については、進行結腸・直腸癌患者及び結腸癌術後患者を対象にXELOXの有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（NO16968 試験、NO16966 試験及びNO16967 試験）における用量調節基準を参考に設定した。胃癌術後患者では、胃切除に伴う有害事象の発現により、既承認の効能・効果の対象患者と比較して、カペシタビンによる消化器毒性の発現率の増加及び重症度の悪化が懸念されたことから、CLASSIC 試験及び06 試験では、非血液毒性（悪心、嘔吐及び非致死的事象（脱毛、味覚異常等）を除く）について、Grade 2 の事象が発現した場合には、Grade 3 の事象が発現した場合と同様に初回発現時よりカペシタビンを休薬・減量する規定とした。なお、悪心及び嘔吐については、予防投与を含む適切な制吐療法により管理できると考え、発現時に早期から減量を行う規定は設けなかった。

CLASSIC 試験において胃癌術後患者におけるXELOXの有効性及び安全性が示され、06 試験において日本人の胃癌術後患者におけるXELOXの安全性が確認されたことから、カペシタビン及びL-OHPの用法・用量は、CLASSIC 試験及び06 試験における用法・用量に基づき設定した。用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起については、CLASSIC 試験及び06 試験における用法・用量、投与期間及び用量調節基準に基づいた設

定とするために、既承認の効能・効果に対して注意喚起されている内容を胃癌術後患者に対しても注意喚起するための記載の変更、及び新たな注意喚起の設定を行った。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本承認申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では胃癌術後患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- CLASSIC 試験及び 06 試験の結果、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い有害事象が認められるものの、忍容不能な有害事象は認められなかったこと。
- 胃癌術後患者における安全性プロファイルと結腸癌術後患者又は進行・再発の結腸・直腸癌患者における安全性プロファイルを比較した結果、明らかな差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の理由から、胃癌術後患者を対象とした製造販売後調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、製造販売後は通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 胃癌術後患者に対して XELOX 時に認められた有害事象は、既承認の効能・効果の対象患者における XELOX 時に認められている有害事象と同様であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと考えること。
- 進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する XELOX 時の製造販売後調査が実施されており、XELOX 時の日本人患者における安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (MO28223/LOHP-PⅡ-06 試験)

有害事象は 100/100 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100/100 例 (100%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	100 (100)	71 (71.0)
胃腸障害		
悪心	87 (87.0)	10 (10.0)
下痢	67 (67.0)	2 (2.0)
嘔吐	46 (46.0)	5 (5.0)
口内炎	26 (26.0)	0
便秘	25 (25.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注入部位疼痛	45 (45.0)	1 (1.0)
疲労	43 (43.0)	6 (6.0)
倦怠感	28 (28.0)	2 (2.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	12 (12.0)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	14 (14.0)	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	94 (94.0)	14 (14.0)
味覚異常	28 (28.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	66 (66.0)	17 (17.0)
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	48 (48.0)	0
色素沈着障害	12 (12.0)	0
免疫系障害		
薬物過敏症	11 (11.0)	1 (1.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	21 (21.0)	0
臨床検査		
好中球数減少	76 (76.0)	33 (33.0)
血小板数減少	43 (43.0)	6 (6.0)
白血球数減少	31 (31.0)	1 (1.0)
体重減少	20 (20.0)	1 (1.0)

重篤な有害事象は、16/100例（16.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、嘔吐及び食欲減退各2例（2.0%）、悪心、下部消化管出血、腸間膜動脈血栓症、腹痛、鎖骨骨折、大腿骨頸部骨折、吻合合併症、薬物性肝障害、急性胆嚢炎、記憶障害、浮動性めまい、倦怠感、菌血症、起立性低血圧、水腎症及び薬物過敏症各1例（1.0%）であった（重複有り）。このうち、嘔吐及び食欲減退各2例、悪心、下部消化管出血、腸間膜動脈血栓症、薬物性肝障害、記憶障害、倦怠感、菌血症、起立性低血圧及び薬物過敏症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、31/100例（31.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー10例（10.0%）、好中球数減少9例（9.0%）、薬物過敏症5例（5.0%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2例（2.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中リン減少、末梢性運動ニューロパチー、腸間膜動脈血栓症、注入部位反応及び食欲減退各1例（1.0%）であり（重複有り）、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (MO17527/L9570 試験 (CLASSIC 試験))

有害事象は、XELOX 群で 490/496 例（98.8%）、経過観察群で 253/478 例（52.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は XELOX 群で 488/496 例（98.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.14.0)	例数 (%)			
	XELOX 群 496 例		経過観察群 478 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	490 (98.8)	268 (54.0)	253 (52.9)	28 (5.9)
胃腸障害				
悪心	326 (65.7)	39 (7.9)	20 (4.2)	0
下痢	236 (47.6)	9 (1.8)	52 (10.9)	1 (0.2)
嘔吐	191 (38.5)	37 (7.5)	16 (3.3)	0
腹痛	85 (17.1)	8 (1.6)	42 (8.8)	2 (0.4)
便秘	63 (12.7)	1 (0.2)	17 (3.6)	0
口内炎*	59 (11.9)	3 (0.6)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	156 (31.5)	23 (4.6)	11 (2.3)	0
無力症	87 (17.5)	10 (2.0)	5 (1.0)	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	277 (55.8)	12 (2.4)	0	0
浮動性めまい	64 (12.9)	3 (0.6)	25 (5.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	50 (10.1)	3 (0.6)	0	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	294 (59.3)	23 (4.6)	18 (3.8)	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	93 (18.8)	5 (1.0)	0	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	300 (60.5)	107 (21.6)	4 (0.8)	1 (0.2)
血小板減少症	130 (26.2)	40 (8.1)	0	0
臨床検査				
体重減少	59 (11.9)	1 (0.2)	13 (2.7)	2 (0.4)

*: 口内炎に関連する事象として、MUCOSAL、STOMATITIS 又は MOUTH ULC から始まる MedDRAPT が集計された。

重篤な有害事象は、XELOX 群では 68/496 例 (13.7%)、経過観察群では 34/478 例 (7.1%) に認められた。2 例以上認められた重篤な有害事象は、XELOX 群ではイレウス、嘔吐及び悪心各 7 例 (1.4%)、肺炎及び無力症各 5 例 (1.0%)、腹痛及び血小板減少症各 4 例 (0.8%)、腸閉塞及び食欲減退各 3 例 (0.6%)、感染、敗血症、浮動性めまい及び好中球減少症各 2 例 (0.4%)、経過観察群ではイレウス 5 例 (1.0%)、腹痛 3 例 (0.6%)、嚥下障害 2 例 (0.4%)、であった (重複有り)。このうち、XELOX 群の嘔吐及び悪心各 7 例、無力症 5 例、イレウス及び血小板減少症各 4 例、腹痛及び肺炎各 3 例、腸閉塞、感染、敗血症、好中球減少症及び食欲減退各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、XELOX 群の 82/496 例 (16.5%) に認められ、2 例以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 26 例 (5.2%)、悪心 10 例 (2.0%)、血小板減少症及び末梢性ニューロパチー各 7 例 (1.4%)、嘔吐 6 例 (1.2%)、無力症 4 例 (0.8%)、浮動性めまい、食欲減退及び過敏症各 3 例 (0.6%)、イレウス、末梢性感覚ニューロパチー、呼吸困難及び AST 増加各 2 例 (0.4%) であった (重複有り)。このうち、好中球減少症 26 例、悪心 10 例、血小板減少症及び末梢性ニューロパチー各 7 例、嘔吐 5 例、無力症 4 例、浮動性めまい、食欲減退及び過敏症各 3 例、イレウス、末梢性感覚ニューロパチー及び呼吸困難各 2 例、AST 増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、胃癌の術後補助化学療法に対するカペシタビンとオキサリプラチンの併用投与（以下、「XELOX」）の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。XELOX は、胃癌の術後補助化学療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は有効性、臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本承認申請に係る申請品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 10 月 7 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] ゼローダ錠 300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 19 日
- ② [販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、Stage II 及び III の胃癌の術後患者を対象とした海外第 III 相試験 (MO17527/L9570 試験、以下、「CLASSIC 試験」) の中間解析において、主要評価項目とされた主治医判定による無病生存期間（以下、「DFS」）について、経過観察群に対するカペシタビンとオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「XELOX」）群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する XELOX の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、Stage II 又は III の胃癌術後患者において XELOX 時に認められた有害事象は、既承認の効能・効果で認められた有害事象と同様であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないことから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の Stage II 又は III の胃癌術後患者においても XELOX は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、XELOX は Stage II 又は III の胃癌術後患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられることから、既承認の効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と併せて、カペシタビン及び L-OHP の効能・効果を「胃癌」と変更することが適切であると判断した。

また、機構は、Stage II 又は III の胃癌術後患者に対する標準的な治療であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤と XELOX との使い分けについては、両治療法の安全性、患者の状態等を考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、カペシタビン及び L-OHP の効能・効果をいずれも「胃癌」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本承認申請に係るカペシタビン及び L-OHP の用法・用量については、既承認の用法・用量と同一の用法・用量を設定することが適切であり、また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、胃癌に対して以下の旨を新たに注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

カペシタビン：

- 胃癌における術後補助化学療法において Grade 2 の非血液毒性が発現した場合には、Grade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を行う旨

L-OHP：

- 胃癌における術後補助化学療法において、カペシタビンとの併用では 8 サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない旨

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

- カペシタビン：
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。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。
 - A 法：記載省略
 - B 法：記載省略
 - C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

- **L-OHP :**
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を、胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - A 法：記載省略
 - B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

カペシタビン：

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法において、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。
- B 法及び C 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法において Grade 2 の非血液毒性が発現した場合には、以下の Grade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。
- 「結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が 8 コースを越えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

L-OHP：

- 胃癌における術後補助化学療法において、カペシタビンとの併用では 8 サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、胃癌術後患者に対する XELOX 時に新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないこと等から、胃癌術後患者を対象とした製造販売後調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、製造販売後は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論に基づき、本承認申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動は現時点では不要と判断した。また、「(2) 安全性について」の項における検討結果等を踏まえ、追加のリスク最小化活動についても現時点では不要と判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、カペシタビン及びオキサリプラチンとの併用投与にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

(ゼローダ錠 300)

[効能・効果] (取消線部削除)

- 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

[用法・用量] (取消線部削除)

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 ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg
1.64m ² 以上	1,500mg

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

体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg
1.81m ² 以上	2,400mg

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

体表面積	1 回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

[警告] (変更なし)

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。
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カ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。

[禁忌] (変更なし)

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
3. 重篤な腎障害のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (取消線部削除)

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。
- ~~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・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 各用法の開始用量(1回用量)は以下の体表面積あたりの用量から算出している。
A法：825mg/m²
B法：1,250mg/m²
C法：1,000mg/m²
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法において、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。なお、胃癌における術後補助化学療法において Grade 2 の非血液毒性が発現した場合には、以下の Grade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCI による毒性の Grade 判定 ^{注2)}	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 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 —
Grade 3 初回発現 2 回目発現 3 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 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 —
Grade 4 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、Grade 0-1 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事。

1,250mg/m² 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.13m ² 未満	900mg	600mg
1.13m ² 以上 1.21m ² 未満	1,200mg	
1.21m ² 以上 1.45m ² 未満		900mg
1.45m ² 以上 1.69m ² 未満	1,500mg	1,200mg
1.69m ² 以上 1.77m ² 未満		
1.77m ² 以上		

1,000mg/m² 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.41m ² 未満	900mg	600mg
1.41m ² 以上 1.51m ² 未満	1,200mg	
1.51m ² 以上 1.81m ² 未満		900mg
1.81m ² 以上 2.11m ² 未満	1,500mg	1,200mg
2.11m ² 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 又は CTCAE v4.03 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. 「結腸癌及び胃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。

(エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg)

[効能・効果]

(取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成27年3月20日付けで追加)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌における術後補助化学療法

治癒切除不能な膵癌

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]

(取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成27年3月20日付けで追加)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を、治癒切除不能な進行・再発の胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

[警告] (変更なし)

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. 本剤投与後数分以内の発疹、瘙痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[禁忌] (変更なし)

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 3 月 20 日付けで追加)

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、*UGT1A1*^{注)} 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。
- (4) 治癒切除不能な膵癌に対して、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。
- (5) 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・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 胃癌の術後補助化学療法において、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (4) 国内臨床第 I 相試験において、単剤では130mg/m² (体表面積) の耐受性が認められているが、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない。
- (5) 国内臨床第 I / II 相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐受性が認められているが、その有用性は確立していない。
- (6) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
 - ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
 - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
 - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
 - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器 (注射針等) は使用しないこと。
- (7) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール (FOLFOX4法) を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2 サイクル目以降の投与可能条件

(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を 65mg/m ² ^{注4)} 又は 75mg/m ² ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを 20%減量 (300mg/m ² の急速静脈内投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注)
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象 (予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 ^{注3)} 以上	

注 1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注 2) レボホリナート 100mg/m² に相当する。

注 3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0 (1998 年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1 (1982 年)。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(8) カペシタビンとの併用療法 (XELOX 法) を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件

(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 ^{注6)} 以上	1 回目発現時：本剤を 100mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85mg/m ² に減量

注 6) CTCAE version 3.0 (2003 年)。

(9) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法 (FOLFIRINOX 法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件

(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」

を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 ^{注7)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未滿が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未滿 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未滿	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下 3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注7) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注8) CTCAE version 4.0 (2009年)。

減量時の投与量

(本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止