

審査報告書の修正表

[販売名] ゼローダ錠 300  
[一般名] カペシタビン  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年12月6日

令和2年10月12日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
17	34	結腸・直腸癌における補助化学療法	結腸・直腸癌における <u>術後</u> 補助化学療法
20	5	本薬の結腸・直腸癌における補助化学療法に係る用法・用量	本薬の結腸・直腸癌における <u>術後</u> 補助化学療法に係る用法・用量
20	6	結腸・直腸癌における補助化学療法	結腸・直腸癌における <u>術後</u> 補助化学療法
20	7	結腸・直腸癌における補助化学療法	結腸・直腸癌における <u>術後</u> 補助化学療法
23	11	結腸・直腸癌における補助化学療法	結腸・直腸癌における <u>術後</u> 補助化学療法

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和2年10月12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] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年12月6日  
[剤形・含量] 1錠中にカペシタビン 300 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、以下に係る内容については医学薬学上公知であると判断する。

- 手術不能又は再発乳癌に対するカペシタビンとラパチニブトシル酸塩水和物の併用投与
- 結腸・直腸癌におけ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の併用投与 (CAPOX 療法)
- Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法でのカペシタビンの有効性及び安全性並びにカペシタビンの国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するカペシタビンとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与 (CAPIRI 療法)

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

手術不能又は再発乳癌

結腸・直腸癌

胃癌

(変更なし)

[用法及び用量]

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

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

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

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
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33 m <sup>2</sup> 以上 1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

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
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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

<u>体表面積</u>	<u>1回用量</u>
<u>1.31 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>900 mg</u>
<u>1.31 m<sup>2</sup> 以上 1.69 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>1,200 mg</u>
<u>1.69 m<sup>2</sup> 以上 2.07 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>1,500 mg</u>
<u>2.07 m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>1,800 mg</u>

(下線部追加)

## 審査報告(1)

令和2年9月10日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ゼローダ錠 300  
[一般名] カペシタビン  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年12月6日  
[剤形・含量] 1錠中にカペシタビン 300 mg を含有する錠剤  
[申請時の効能・効果] 手術不能又は再発乳癌  
結腸・直腸癌  
胃癌

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法又は E 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

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

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

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
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33 m <sup>2</sup> 以上 1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

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
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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

体表面積	1 回用量
<u>1.31 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>900 mg</u>
<u>1.31 m<sup>2</sup> 以上 1.69 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>1,200 mg</u>
<u>1.69 m<sup>2</sup> 以上 2.07 m<sup>2</sup> 未満</u>	<u>1,500 mg</u>
<u>2.07 m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>1,800 mg</u>

(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 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.....	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、日本ロシュ株式会社（現 中外製薬株式会社）により創製されたフルオロシチジン誘導体であり、未変化体として消化管より吸収された後に、5'-deoxy-5-fluorocytidine を経て、ドキシフルリジンに代謝され、腫瘍組織においてチミジンホスホリラーゼによりフルオロウラシル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。

本邦において、本薬は 2003 年 4 月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果にて承認されて以降、2007 年 12 月に「結腸癌における術後補助化学療法」、2009 年 9 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2011 年 2 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果が承認され、2015 年 11 月に胃癌における術後補助化学療法、2016 年 8 月に直腸癌における補助化学療法の適応追加に伴い、それぞれ効能・効果が「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」に、「結腸癌における術後補助化学療法」及び「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」から「結腸・直腸癌」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

#### 1.2.1 手術不能又は再発乳癌に対する用法・用量について

本邦において、本薬は、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験の結果に基づき「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として、A 法及び B 法の用法・用量にて承認された（「平成 15 年 1 月 31 日付け衛研発第 2140 号審査報告書 ゼローダ錠 300」及び「平成 19 年 11 月 13 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300」参照）。その後、EGF100151 試験（7.1.1.1.1 参照）の結果等に基づき、ラパチニブが本薬との併用において承認され（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250 mg」参照）、その際にラパチニブの添付文書の臨床成績の項には本薬の C 法の用法・用量が記載されたことから、本薬の「手術不能又は再発乳癌」に係る用法・用量との間に乖離が生じた。

今般、申請者により、EGF100151 試験に関する公表論文、国内外の診療ガイドライン等を根拠として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、手術不能又は再発乳癌に対してラパチニブと併用する場合には C 法を使用する旨を本薬の用法・用量に追加する一変申請が行われた。

#### 1.2.2 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての用法・用量について

本邦において、本薬は、Stage III（Dukes C）の結腸癌の術後患者を対象とした臨床試験の結果に基づき「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果として、B 法の用法・用量にて承認された（「平成 19 年 11 月 13 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300」参照）。その後、NO16968 試験（7.2.1.1.1 参照）の結果等に基づき、L-OHP が本薬との併用において承認され（「平成 23 年 10 月 14 日付け審査報告書 ①エルプラット注射用 50 mg、同 100 mg、②エルプラット点滴静注液 50 mg、同 100 mg」参照）、その際に L-OHP の添付文書の臨床成績の項には本薬の C 法の用法・用量が記載されたことから、本薬の「結腸癌における術後補助化学療法」に係る用法・用量との間に乖離が生じた。なお、本薬は、その後さらに、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有用性が医学薬学上公知と判断され、効能・効果について「結腸癌における術後補助化学療法」及び「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に「直腸癌における補助化学療法」を加えた「結腸・直腸癌」に変更する一変申請が承認されている（「平成 28 年 7 月 13 日付け審査報告書 ゼローダ錠 300」参照）。

今般、申請者により、NO16968 試験に関する公表論文、国内外の診療ガイドライン等を根拠として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、結腸・直腸癌における術後補助化学療法として L-OHP と併用する場合には本薬の C 法を使用する旨を本薬の用法・用量に追加する一変申請が行われた。なお、効能・効果に関連する注意の項において、結腸癌における術後補助化学療法に係る注意喚起として設定されている、「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。」について、公表論文、国内外の診療ガイドライン等を根拠として削除する旨も、本一変申請において併せて申請者より提示された。

### 1.2.3 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する用法・用量について

本邦において、本薬は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験の結果に基づき「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法の用法・用量にて承認された（「平成 21 年 8 月 21 日付け審査報告書 ゼロダ錠 300」参照）。その後、L-OHP を含む一次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、本薬/CPT-11 投与（CAPIRI 療法）及び CAPIRI/BV 療法が検討された AXEPT 試験（7.2.2 参照）の結果が報告された。

申請者は、AXEPT 試験に関する公表論文、国内外の診療ガイドライン等を基に検討を行った結果、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬の用法・用量として新たに E 法を設定するとともに、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 E 法を使用する旨を本薬の用法・用量に追加する一変申請が行われた。なお、EU では CPT-11 との併用投与に関して、本薬は「In combination treatment, the recommended starting dose of capecitabine should be reduced to 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup> when administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, or to 625 mg/m<sup>2</sup> twice daily when administered continuously. For combination with irinotecan, the recommended starting dose is 800 mg/m<sup>2</sup> when administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period combined with irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> on day 1.」の用法・用量で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

### 7.1 乳癌に係る資料

本申請において、評価資料の提出はなく、手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与の有用性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、ラパチニブの初回承認時（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250 mg」参照）に提出され、評価済みの臨床試験（7.1.1 参照）及び申請者が実施した国内外の診療ガイドラインを用いたエビデンス調査結果（7.1.2 参照）が提出された。

#### 7.1.1 臨床試験成績

##### 7.1.1.1 海外臨床試験

###### 7.1.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD2.7.6.1.1：EGF100151 試験＜2004 年 3 月～2006 年 4 月 [データカットオフ日：2005 年 11 月 15 日] >）（N Engl J Med 2006; 355: 2733-43）

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる治療歴を有する HER2 陽性<sup>1)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：528 例）を対象に、本薬/ラパチニブ投与と本薬単独投与の有効性及び安全性を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 141 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬/ラパチニブ群は、第 1～14 日目に本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与（C 法）及び第 1～21 日目にラパチニブ 1,250 mg を QD で経口投与、本薬単独群は、第 1～14 日目に本薬 1,250 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与（B 法）し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた TTP<sup>2)</sup> の中間解析（2005 年 11 月 15 日データカットオフ）は 324 例（本薬/ラパチニブ群：163 例、本薬単独群：161 例）を対象（ITT 集団）に実施された。中間解析時の TTP の中央値（カ月）は、本薬/ラパチニブ群及び本薬単独群でそれぞれ 8.4 及び 4.4 であり、本薬単独群に対する本薬/ラパチニブ群の優越性が検証された（ハザード比 [95%CI]：0.49 [0.34, 0.71]、 $p < 0.001$ （片側）；層別 log-rank 検定）。

安全性について、安全性解析対象集団（本薬/ラパチニブ群：164 例、本薬単独群：152 例）において、死亡に至った有害事象は本薬/ラパチニブ群で 2 例（1.2%）、本薬単独群で 3 例（2.0%）に認められた。このうち、本薬単独群の 1 例（下痢、嘔吐及び小腸閉塞）は本薬との因果関係ありと判定された。

<sup>1)</sup> IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH）法陽性と定義された。

<sup>2)</sup> 無作為化から疾患進行又は乳癌による死亡のいずれか早い日までと定義された。

## 7.1.2 診療ガイドラインを用いたエビデンス調査

### 7.1.2.1 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与に関する記載

以下の診療ガイドラインにおいて、手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与について、下記のように記載されている。

- NCCNガイドライン（乳癌）（v.3.2019）：  
HER2陽性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/ラパチニブ投与が推奨される。本薬/ラパチニブ投与の用法・用量は、EGF100151試験に基づき、3週間を1サイクルとして、第1～14日目に本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与及び第1～21日目にラパチニブ1,250 mgをQDで経口投与である。
- 国内診療ガイドライン（乳癌）（2018年版）：  
HER2陽性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者に対して、三次治療以降もHER2標的療法（トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）、本薬とトラスツズマブとの併用投与、本薬/ラパチニブ投与等）を継続することが推奨される。

## 7.2 結腸・直腸癌に係る資料

本申請において、評価資料の提出はなく、結腸・直腸癌に対する本薬投与について、以下の（i）～（iv）が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、L-OHPの他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る承認時（「平成23年10月14日付け審査報告書 ①エルプラット注射用50 mg、同100 mg、②エルプラット点滴静注液50 mg、同100 mg」参照）に提出され、評価済みの臨床試験（7.2.1参照）、公表論文（7.2.2参照）及び申請者が実施した国内外の診療ガイドラインを用いたエビデンス調査結果（7.2.3参照）が提出された。

- （i）結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての本薬/L-OHP投与（CAPOX療法）の有用性及びその用法・用量
- （ii）Dukes C以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性
- （iii）本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績
- （iv）治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本薬/CPT-11投与（CAPIRI療法）の有用性及びその用法・用量

### 7.2.1 臨床試験成績

#### 7.2.1.1 海外臨床試験

##### 7.2.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD2.7.6.1.2：NO16968試験＜2003年4月～2009年4月〔データカットオフ日：2009年4月30日〕＞）（J Clin Oncol 2011; 29: 1465-71等）

StageⅢ（Dukes C）の結腸癌の術後患者（目標症例数：1,850例）を対象に、術後補助化学療法としてのCAPOXと5-FU/LV投与の有効性及び安全性を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226施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

- CAPOX：3週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、及び第1～14日目に本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与、その後7日間休薬する（C法）。これを最大8サイクル継続する。

- 5-FU/LV<sup>3)</sup> :

- Mayo Clinic レジメン : 4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に LV 20 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与するとともに、第 1~5 日目に 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後 23 日間休薬する。これを 6 サイクル繰り返す。
- mRPMI レジメン : 8 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に LV 500 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与するとともに、第 1、8、15、22、29 及び 36 日目に 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与する。これを最大 4 サイクル継続する。

有効性について、主要評価項目とされた DFS<sup>4)</sup> の主要解析 (2009 年 4 月 30 日データカットオフ) は 1,886 例 (CAPOX 群 : 944 例、5-FU/LV 群 : 942 例) を対象 (ITT 集団) に実施され、5-FU/LV 群に対する CAPOX 群の優越性が検証された (ハザード比 [95%CI] : 0.80 [0.69, 0.93]、p=0.0045 (両側) ; 層別 log-rank 検定)。なお、主要解析時の 3 年 DFS 率 (%) [95%CI] は、CAPOX 群及び 5-FU/LV 群でそれぞれ 70.9 [67.9, 73.9] 及び 66.5 [63.4, 69.6] であった。

安全性について、安全性解析対象集団 1,864 例 (CAPOX 群 : 938 例、5-FU/LV 群 : 926 例) において、治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は、CAPOX 群で 13/938 例 (1.4%)、5-FU/LV 群で 8/926 例 (0.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (CAPOX 群 : 3 例) を除く患者の死因は、CAPOX 群で肺炎 2 例、気管支肺炎、心停止、低血圧、血液量減少性ショック、腸管虚血、敗血症、敗血症性ショック及び上部消化管出血各 1 例、5-FU/LV 群で肺炎、好中球減少性敗血症、肺水腫、クロストリジウム感染、出血性脳梗塞、心筋虚血、好中球減少性大腸炎及び敗血症症候群各 1 例であった。このうち、CAPOX 群の肺炎 2 例、低血圧、血液量減少性ショック、腸管虚血、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、5-FU/LV 群の肺炎、好中球減少性敗血症、クロストリジウム感染、心筋虚血、好中球減少性大腸炎及び敗血症症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2.2 公表論文

申請者が本一変申請に関連すると判断した 6 の公表論文が以下のとおり提出された。

- Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文 (①及び②)
- 本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績が確認できる公表論文 (③~⑤)
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本薬/CPT-11 投与 (CAPIRI 療法) の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文 (⑥)

なお、各論文において記載されていた抗悪性腫瘍剤の併用療法に関する用法・用量は表 1 のとおりであった。

<sup>3)</sup> Mayo Clinic レジメン又は mRPMI レジメンが治験実施施設ごとに予め選択され、同一施設では同一レジメンで投与された。

<sup>4)</sup> 無作為化から死亡、再発又は新たな結腸・直腸癌の発症のいずれか早い日までと定義された。

表1 各公表論文において記載されていた抗悪性腫瘍剤の併用療法に関する用法・用量の一覧

	用法・用量
CAPOX	3週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 130 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び第1～14日目に本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> を BID で経口投与、その後7日間休薬 (C法)
CAPIRI	3週間を1サイクルとして、第1日目にCPT-11 200 mg/m <sup>2</sup> を90分かけて静脈内投与、及び第1～14日目に本薬 800 mg/m <sup>2</sup> を BID で経口投与、その後7日間休薬 (E法)
FOLFOX	2週間を1サイクルとして、第1日目に①L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> 、②LV 350 mg/m <sup>2</sup> 又はL-LV 175 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び③5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を46時間以上かけて静脈内投与
FOLFOX4	2週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、第1及び2日目に①LV 100 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び②5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与した後、5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> を22時間以上かけて静脈内投与
mFOLFOX6	2週間を1サイクルとして、第1日目に①L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> 、②L-LV 200 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び③5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を46時間以上かけて静脈内投与
FOLFIRI	2週間を1サイクルとして、第1日目に①CPT-11 180 mg/m <sup>2</sup> を90分かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m <sup>2</sup> 又はL-LV 200 mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び③5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を46時間以上かけて静脈内投与

<海外研究>

① Lancet Oncol 2018; 19: 562-78 (SCOT 試験) :

StageⅢ又は再発高リスク因子<sup>5)</sup>を有する StageⅡの結腸・直腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての FOLFOX 又は CAPOX 療法の3カ月投与 (FOLFOX 療法を最大6サイクル又は CAPOX 療法を最大4サイクル) と6カ月投与 (FOLFOX 療法を最大12サイクル又は CAPOX 療法を最大8サイクル) が比較された。

有効性解析対象とされた6,065例 (3カ月投与群: 3,035例 (FOLFOX: 986例、CAPOX: 2,049例)、6カ月投与群: 3,030例 (FOLFOX: 987例、CAPOX: 2,043例)) において、主要評価項目とされたDFS<sup>4)</sup>について、3年DFS率 (%) [95%CI] は3カ月投与群及び6カ月投与群でそれぞれ76.7 [75.1, 78.2] 及び77.1 [75.6, 78.6]、6カ月投与群に対する3カ月投与群のハザード比 [95%CI] は1.006 [0.909, 1.114] であり、95%CIの上限が事前に規定した非劣性マージン (1.13) を下回り、6カ月投与群に対する3カ月投与群の非劣性が示された。なお、再発高リスク因子を有する StageⅡの患者集団 (3カ月投与群: 551例、6カ月投与群: 543例) におけるハザード比 [95%CI] は0.992 [0.749, 1.315] であった。

② J Clin Oncol 2018; 36: 1478-85 (TOSCA 試験) :

StageⅢ又は再発高リスク因子<sup>6)</sup>を有する StageⅡの結腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての FOLFOX4 又は CAPOX 療法の3カ月投与 (FOLFOX4 療法を最大6サイクル又は CAPOX 療法を最大4サイクル) と6カ月投与 (FOLFOX4 療法を最大12サイクル又は CAPOX 療法を最大8サイクル) が比較された。

有効性解析対象とされた3,614例 (3カ月投与群: 1,775例 (FOLFOX4: 1,141例、CAPOX: 634例)、6カ月投与群: 1,839例 (FOLFOX4: 1,177例、CAPOX: 662例)) において、主要評価項目とされたRFS<sup>7)</sup>について、3年RFS率 (%) は3カ月投与群及び6カ月投与群でそれぞれ81.1及び83.0、6カ月投与群に対する3カ月投与群のハザード比 [95%CI] は1.14 [0.99, 1.32] であり、95%CIの上限が事前に規定

<sup>5)</sup> ①壁深達度 T4、②腸閉塞、③検索リンパ節 10個未満、④低分化な組織型、⑤神経侵襲、⑥脈管侵襲のうち、1つ以上の因子を有する患者が組み入れられた。

<sup>6)</sup> ①壁深達度 T4、②組織 Grade 3 (低分化な組織型)、③腸閉塞又は穿孔、④脈管侵襲又は神経侵襲、⑤検索リンパ節 12個未満のうち、1つ以上の因子を有する患者が組み入れられた。

<sup>7)</sup> 無作為化から死亡又は再発のいずれか早い日までと定義された。

した非劣性マージン (1.2) を上回り、6 カ月投与群に対する 3 カ月投与群の非劣性は検証されなかった。なお、再発高リスク因子を有する Stage II の患者集団 (3 カ月投与群 : 621 例、6 カ月投与群 : 633 例) におけるハザード比 [95%CI] は 1.41 [1.05, 1.89] であった。

#### <国内研究>

##### ③ Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 47-56 (JCOG0910 試験) :

Stage III の結腸・直腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての S-1 投与と本薬投与 (B 法、最大 8 サイクル) が比較された。

有効性解析対象とされた 1,564 例 (S-1 群 : 782 例、本薬群 : 782 例) において、主要評価項目とされた DFS<sup>8)</sup> について、3 年 DFS 率 (%) [95%CI] は S-1 群及び本薬群でそれぞれ 77.9 [74.1, 81.1] 及び 82.0 [78.5, 85.0]、本薬群に対する S-1 群のハザード比 [99.05%CI] は 1.23 [0.89, 1.70] であり、95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージン (1.24) を上回った。

##### ④ Br J Cancer 2019; 120: 689-96 (JFMC37-0801 試験) :

Stage III の結腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての本薬 (B 法) の 12 カ月投与 (最大 16 サイクル) と 6 カ月投与 (最大 8 サイクル) が比較された。

主要な有効性解析対象とされた 1,304 例 (12 カ月投与群 : 650 例、6 カ月投与群 : 654 例) において、主要評価項目とされた DFS<sup>8)</sup> について、5 年 DFS 率 (%) [95%CI] は 12 カ月投与群及び 6 カ月投与群でそれぞれ 68.7 [64.92, 72.10] 及び 65.3 [61.45, 68.79] であり、6 カ月投与群に対する 12 カ月投与群の優越性は示されなかった (ハザード比 [90%CI] : 0.858 [0.732, 1.004]、 $p=0.0549$  (片側) ; 層別 log-rank 検定)。

##### ⑤ JAMA Oncol 2019; 5: 1574-81 (ACHIEVE 試験) :

Stage III の結腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての mFOLFOX6 又は CAPOX 療法の 3 カ月投与 (mFOLFOX6 療法を最大 6 サイクル又は CAPOX 療法を最大 4 サイクル) と 6 カ月投与 (mFOLFOX6 療法を最大 12 サイクル又は CAPOX 療法を最大 8 サイクル) が比較された。

有効性解析対象とされた 1,291 例 (3 カ月投与群 : 650 例 (mFOLFOX6 : 163 例、CAPOX : 487 例)、6 カ月投与群 : 641 例 (mFOLFOX6 : 159 例、CAPOX : 482 例)) において、主要評価項目とされた DFS<sup>4)</sup> について、3 年 DFS 率 (%) [95%CI] は 3 カ月投与群及び 6 カ月投与群でそれぞれ 79.5 [76.2, 82.4] 及び 77.9 [74.4, 80.9]、ハザード比 [95%CI] は 0.95 [0.76, 1.20] であった<sup>9)</sup>。

#### <日中韓共同研究>

<sup>8)</sup> 無作為化から死亡、再発又は二次癌の発症のいずれか早い日までと定義された。

<sup>9)</sup> 国内外の第 III 相試験の統合解析プロジェクト (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy : IDEA) における統合解析を目的としたため、ACHIEVE 試験における非劣性マージン、有意水準等は設定されなかった。

⑥ Lancet Oncol 2018; 19: 660-71 (AXEPT 試験) :

L-OHP を含む一次治療後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療としての CAPIRI 療法<sup>10)</sup> と FOLFIRI 療法<sup>10)</sup> が比較された<sup>11)</sup>。

有効性解析対象とされた 650 例 (CAPIRI 群: 326 例、FOLFIRI 群: 324 例) において、主要評価項目とされた OS の中央値 (カ月) [95%CI] は CAPIRI 群及び FOLFIRI 群でそれぞれ 16.8 [15.3, 19.1] 及び 15.4 [13.0, 17.7]、FOLFIRI 群に対する CAPIRI 群のハザード比 [95%CI] は 0.85 [0.71, 1.02] であり、95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージン (1.25) を下回り、FOLFIRI 群に対する CAPIRI 群の非劣性が示された。

上記の公表論文のうち、①、②、③及び⑥において、それぞれ以下の死亡例が報告されている。その他の公表論文において、死亡例の記載は確認されなかった。

- ① 治療に関連する死亡は3カ月投与群及び6カ月投与群のそれぞれ16例で認められ、死因は3カ月投与群で肺塞栓症4例、好中球減少性敗血症/多臓器不全及び心筋梗塞各2例、敗血症性ショック/多臓器不全、心停止、虚血性心疾患、心停止/冠血管攣縮、門脈塞栓症、多臓器不全、腸管虚血及び死因不明各1例、6カ月投与群で心筋梗塞2例、好中球減少症に起因する敗血症性ショック、肺塞栓症/深部静脈血栓症、死因不明、肺線維症、下痢/好中球減少症/多臓器不全、心筋機能不全、頭蓋内出血、不整脈、動脈血栓症に起因する多臓器不全、多臓器不全、誤嚥性肺炎/2型糖尿病、穿孔、肺塞栓症及び下痢各1例であった。
- ② 本薬の最終投与30日以内の死亡は3カ月投与群の3例、6カ月投与群の7例で認められ、死因及び死亡と治療との因果関係に関する記載はなかった。
- ③ 治療に関連する死亡は本薬群及びS-1群のそれぞれ1例で認められ、死因の詳細は不明であった。
- ⑥ 治療に関連する死亡はCAPIRI群の2例、FOLFIRI群の1例で認められ、死因はCAPIRI群で肺臓炎及び肺感染症各1例、FOLFIRI群で肺感染症1例であった。

## 7.2.3 診療ガイドラインを用いたエビデンス調査

### 7.2.3.1 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての本薬投与に関する記載

以下の診療ガイドラインにおいて、結腸・直腸癌に対する術後補助化学療法としての本薬投与について、下記のように記載されている。

- NCCNガイドライン (結腸癌) (v.2.2020) :

Stage II の結腸癌の術後患者のうち、

- MSS/pMMRかつ再発高リスク因子<sup>12)</sup> を有しないT3N0M0の患者に対する術後補助化学療法として、本薬単独投与が治療選択肢の一つとして推奨される。
- 再発高リスク因子<sup>12)</sup> を有するT3N0M0の患者又はMSS/pMMRかつT4N0M0の患者に対する術後補助化学療法として、本薬単独投与、CAPOX療法等が推奨される。

<sup>10)</sup> UGT1A1 遺伝子多型検査が行われ、UGT1A1\*6 若しくは UGT1A1\*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1\*6 及び UGT1A1\*28 のヘテロ接合体を有する患者では、CPT-11 の開始用量は 150 mg/m<sup>2</sup> とされた。

<sup>11)</sup> CAPIRI 又は FOLFIRI 療法ともに、治験担当医師の判断による BV との併用が許容され、BV 併用の有無が層別因子の一つとされた。

<sup>12)</sup> ①低分化又は未分化な組織型、②脈管侵襲、③腸閉塞、④検索リンパ節 12 個未満、⑤神経侵襲、⑥限局性の穿孔、⑦切除断端が腫瘍と近接・不確定又は陽性のうち、1 つ以上の因子を有する患者。ただし、MSI-High を有する患者は除く。

Stage III (Dukes C) の結腸癌の術後患者のうち、

- 再発低リスク (T1-3N1M0) の患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX療法 (3カ月間) が推奨される。また、治療選択肢の一つとして本薬単独投与 (6カ月間) が推奨される。
- 再発高リスク (T4N1-2M0又はanyTN2M0) の患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX療法 (3~6カ月間) が推奨される。また、治療選択肢の一つとして本薬単独投与 (6カ月間) が推奨される。

なお、本薬単独投与の用法・用量は、X-ACT試験<sup>13)</sup>に基づき、3週間を1サイクルとして、第1~14日目に本薬1,000~1,250 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与する。CAPOX療法の用法・用量は、NO16968試験 (7.2.1.1.1参照)に基づき、3週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与及び第1~14日目に本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与する。

• NCCNガイドライン (直腸癌) (v.2.2020) :

- Stage II の直腸癌の術後患者のうち、T3N0M0の患者に対する術後補助化学療法として、本薬単独投与と放射線療法の併用の後に本薬単独投与を継続し、周術期療法として合計6カ月間実施することが推奨される。また、切除断端陰性の上部直腸癌の場合、治療選択肢の一つとしてCAPOX療法が推奨される。
- Stage II の直腸癌の術後患者のうち T4N0M0 の患者、又は Stage III の直腸癌の術後患者のうち T1-4N1-2 の患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX 療法、本薬単独投与、本薬単独投与と放射線療法の併用等を、周術期療法として合計 6 カ月間実施することが推奨される。

なお、本薬単独投与の用法・用量は、X-ACT 試験<sup>13)</sup>に基づき、3週間を1サイクルとして、第1~14日目に本薬1,000~1,250 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与する。CAPOX療法の用法・用量は、NO16968試験 (7.2.1.1.1参照)等に基づき、3週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与及び第1~14日目に本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与する。放射線療法と併用する場合の本薬の用法・用量は、NSABP R-04 試験<sup>14)</sup>、MARGIT 試験<sup>15)</sup>等に基づき、本薬 825 mg/m<sup>2</sup>をBIDで週に5日間経口投与で、5週間実施する。

• ESMOガイドライン (結腸癌) (2019年9月23日付けeUPDATE版) :

- Stage II の結腸癌の術後患者のうち、再発高リスク因子<sup>16)</sup>を有する患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX療法 (3又は6カ月間) が推奨される。
- Stage III の結腸癌の術後患者のうち、再発低リスク (T1-3N1M0) の患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX療法 (3カ月間) が推奨される。再発高リスク (T4N1-2M0又はanyTN2M0) の患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX療法 (3~6カ月間) が推奨される。L-OHPの適応とならない患者に対しては、本薬単独投与 (6カ月間) が推奨される。

<sup>13)</sup> Stage III (Dukes C) の結腸癌の術後患者を対象に、術後補助化学療法としての本薬単独投与と 5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較する海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2005; 352: 2696-704)。

<sup>14)</sup> 治癒切除可能な Stage II 又はⅢの直腸癌患者を対象に、術前補助 CRT に用いる化学療法としての 5-FU 単独投与、5-FU と L-OHP の併用投与、本薬単独投与及び CAPOX 療法の有効性及び安全性を比較する海外第Ⅲ相試験 (J Clin Oncol 2014; 32: 1927-34 等)。

<sup>15)</sup> 治癒切除可能な Stage II 又はⅢの直腸癌患者を対象に、術前又は術後補助 CRT 及び術後補助化学療法に用いる化学療法としての本薬と 5-FU の有効性及び安全性を比較する海外第Ⅲ相試験 (Lancet Oncol 2012; 13: 579-88)。

<sup>16)</sup> ①壁深達度 T4、②検索リンパ節 12 個未満、③穿孔又は腸閉塞、④組織 Grade 3 (低分化又は未分化な組織型) のうち、1つ以上の因子を有する患者。ただし、MSI-High を有する患者は除く。

- 国内診療ガイドライン（結腸・直腸癌）（2019年版）：
  - Stage II の結腸・直腸癌の術後患者に対して、再発リスクを考慮せず、一律に術後補助化学療法を行うことは推奨されない。再発高リスクの患者では、治療選択肢の一つとして、術後補助化学療法を行うことが推奨される。なお、Stage III の結腸癌と同様の治療レジメン及び投与期間が推奨される。
  - Stage III の結腸・直腸癌の術後患者に対する術後補助化学療法として、CAPOX 療法、本薬単独投与等が推奨される。術後補助化学療法の治療期間は 6 カ月間が推奨される。ただし、CAPOX 療法を再発低リスク（T1-3N1M0）の Stage III の患者に用いる場合は、3 カ月間も治療選択肢となる。

### 7.2.3.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法に関する記載

以下の診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法について、下記のように記載されている。

- Pan-Asia ESMO コンセンサスガイドライン（結腸・直腸癌）（2018年版）：
 

L-OHP を含む化学療法に不応・不耐となった場合の二次治療として、CAPIRI 又は CAPIRI/BV 療法が推奨されている。CAPIRI 療法の用法・用量は、AXEPT 試験（7.2.2 参照）の結果に基づき、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CPT-11 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与及び第 1～14 日目に本薬 800 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与する。
- 国内診療ガイドライン（結腸・直腸癌）（2019年版）：
 

L-OHP を含む化学療法に不応・不耐となった場合の二次治療として、CAPIRI/BV 療法が推奨される。CAPIRI 療法の用法・用量は、AXEPT 試験（7.2.2 参照）の結果に基づき、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CPT-11 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与及び第 1～14 日目に本薬 800 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与する。ただし、UGT1A1\*6 若しくは UGT1A1\*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1\*6 及び UGT1A1\*28 のヘテロ接合体を有する患者では、CPT-11 の開始用量は 150 mg/m<sup>2</sup> とする。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 公知性について

#### 7.R.1.1 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与の公知性について

申請者は、手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与の公知性について、以下のように説明している。

下記の点から、手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与の有用性及びその用法・用量については、医学薬学上公知であると考える。

- EGF100151 試験（7.1.1.1.1 参照）の結果等に基づき、ラパチニブが本薬との併用において承認されていること（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250 mg」参照）。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、手術不能又は再発乳癌に対して本薬/ラパチニブ投与が推奨されていること。また、当該ガイドラインにおいて、ラパチニブと併用する際の本薬の用法・用量は、EGF100151 試験に基づき、1,000 mg/m<sup>2</sup> を BID で 14 日間経口投与し、その後 7 日間休薬（本薬の用法・用量のうちの C 法）である旨が記載されていること（7.1.2.1 参照）。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての本薬投与の公知性について

#### 7.R.1.2.1 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法の公知性について

申請者は、結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法の公知性について、以下のように説明している。

下記の点等から、結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法の有用性及びその用法・用量については、医学薬学上公知であると考ええる。

- NO16968 試験（7.2.1.1.1 参照）の結果等に基づいて、L-OHP が本薬との併用において承認されていること（「平成 23 年 10 月 14 日付け審査報告書 ①エルプラット注射用 50 mg、同 100 mg、②エルプラット点滴静注液 50 mg、同 100 mg」参照）。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、結腸・直腸癌における術後補助化学療法として、CAPOX 療法が推奨されていること。また、当該ガイドラインにおいて、L-OHP と併用する際の本薬の用法・用量は、NO16968 試験に基づき、 $1,000 \text{ mg/m}^2$  を BID で 14 日間経口投与し、その後 7 日間休薬（本薬の用法・用量のうちの C 法）である旨が記載されていること（7.2.3.1 参照）。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

#### 7.R.1.2.2 Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性の公知性について

申請者は、Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法としての本薬投与の公知性について、以下のように説明している。

Dukes C (Stage III) 以外の結腸癌の術後患者を対象とした、術後補助化学療法としての本薬投与の有効性及び安全性に関する検証的試験の成績は得られていない。しかしながら、国内外の診療ガイドラインにおいて、(i) Stage II の結腸癌の術後患者に対しては、個々の患者の再発リスクを踏まえ術後補助化学療法の実施を検討することが標準的な治療方針として記載されていること、及び (ii) 下記の臨床試験の結果等を踏まえ、主に再発高リスク因子を有する Stage II の結腸癌に対する術後補助化学療法の治療選択肢として本薬単独投与又は CAPOX 療法（3 又は 6 カ月投与）が推奨されていること（7.2.3.1 参照）等から、Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性については、医学薬学上公知であると考ええる。

- Stage II 又は III の結腸癌の術後患者を対象に、5-FU/LV 投与と 5-FU/LV と L-OHP との併用投与（FOLFOX 療法）の有効性及び安全性を比較した海外第 III 相試験（MOSAIC 試験）の部分集団解析において、再発高リスク因子<sup>17)</sup>を有する Stage II の患者集団における 5-FU/LV 群に対する FOLFOX 群の DFS<sup>4)</sup> のハザード比 [95%CI] は 0.72 [0.50, 1.02] であり（J Clin Oncol 2009; 27: 3109-16）、当該患者における FOLFOX 療法の有用性が示唆されたこと。また、MOSAIC 試験及び NO16968 試験（7.2.1.1.1 参照）の結果を踏まえ、結腸癌における術後補助化学療法としての FOLFOX 療法と CAPOX 療法は、国内外の診療ガイドラインにおいて同様の臨床的位置付けとみなされていること。

<sup>17)</sup> ①壁深達度 T4、②穿孔、③腸閉塞、④低分化な組織型、⑤脈管侵襲、⑥検索リンパ節 10 個未満のうち、1 つ以上の因子を有する患者と定義された。

- SCOT 試験及び TOSCA 試験では、Stage III 及び再発高リスク因子を有する Stage II の結腸癌の術後患者が組み入れられ、標準治療とされている FOLFOX 又は CAPOX 療法の 6 カ月投与と 3 カ月投与の有効性及び安全性を比較した結果、6 カ月投与群と 3 カ月投与群の DFS<sup>4)</sup> はほぼ同様であり (7.2.2 参照)、L-OHP の特徴的な有害事象である末梢性感覚ニューロパチーの発現率は 6 カ月投与群と比較して 3 カ月投与群で低かったこと。

以上を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項に設定されている、「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。」については削除することが可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Dukes C (Stage III) 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は、いずれも Stage II 及び III の患者を纏めて対象とした臨床試験の部分集団解析の結果であり、当該患者を対象とした検証的試験の成績は得られていないことから、当該試験成績に基づいて Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性が確立されたと判断することは適切ではない。しかしながら、(i) Stage II の結腸癌患者を含む複数の第 III 相試験が実施され、これらの試験成績を基に本薬の有効性、安全性等が総合的に検討された結果、国内外の診療ガイドラインにおいて、再発高リスク因子を有する Stage II の結腸癌における術後補助療法として CAPOX 療法 (3 又は 6 カ月投与) 又は本薬単独投与が治療選択肢として推奨されていること、(ii) Stage II の結腸癌患者を含む複数の第 III 相試験において、CAPOX 療法 (6 カ月投与) が対照群として設定されていること (7.2.2 参照) 等から、Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性については、がん化学療法に精通した医師により一定の評価がなされ、国内外の医療現場において相当の使用実績があると考える。したがって、Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であり、効能・効果に関連する注意の項に設定されている、「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。」については削除することが適切と判断した。

#### 7.R.1.2.3 本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績の公知性について

申請者は、本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績の公知性について、以下のように説明している。

本薬の結腸癌における術後補助化学療法としての投与について、本邦においても複数の無作為化比較試験が実施され、当該試験の成績について、国際的に信頼できる学術雑誌に科学的根拠となり得る論文として掲載されていることから (7.2.2 参照)、国内での本薬の結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績については、医学薬学上公知であると考ええる。

以上を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項に設定されている、「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。」については削除することが可能と考える。

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て下記の点を考慮すると、国内での本薬の結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績については、医学薬学上公知であると考ええる。したがって、効能・効果に関連する

注意の項に設定されている、「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。」については削除することが適切と判断した。

- JCOG0910 試験、JFMC37-0801 試験及び ACHIEVE 試験の結果について、国内診療ガイドライン（結腸・直腸癌）（2019 年版）に記載されていること。

### 7.R.1.3 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法の公知性について

申請者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法の公知性について、以下のように説明している。

下記の点等から、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法の有用性及びその用法・用量については、医学薬学上公知であると考えます。

- 国際共同第Ⅲ相試験（AXEPT 試験）において、CAPIRI 療法に関する以下の結果が得られていること。また、当該結果について、国際的に信頼できる学術雑誌に科学的根拠となり得る論文として掲載されていること（7.2.2 参照）。
  - 日本人を含む治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、L-OHP を含む一次治療後の二次治療として、標準治療である FOLFIRI 群に対する CAPIRI 群の非劣性が検証されたこと。
  - AXEPT 試験の対象患者において、CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、L-OHP を含む一次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する二次治療として、CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法が推奨されていること。また、当該ガイドラインにおいて、CPT-11 と併用する際の本薬の用法・用量は、AXEPT 試験に基づき、800 mg/m<sup>2</sup> を BID で 14 日間経口投与し、その後 7 日間休薬（本薬の用法・用量として本一変申請で新たに設定される E 法（7.R.3.1 参照））である旨が記載されていること（7.2.3.2 参照）。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、以下の（i）～（iii）に係る新たに注意すべき安全性の懸念等について、下記のように説明している。

（i）手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与：

EGF100151 試験の本薬/ラパチニブ群で認められた主な有害事象は、下痢、手足症候群、悪心、発疹、嘔吐等であった。本薬単独群と比較して本薬/ラパチニブ群で発現率が高い有害事象（下痢、発疹、消化不良等）が認められたものの、多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、休薬・減量等により管理可能であった（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250 mg」参照）。

（ii）結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法及び本薬単独投与：

NO16968 試験の CAPOX 群で認められた主な有害事象は、悪心、下痢、嘔吐、錯感覚、疲労、手足症候群、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、食欲不振、口内炎、腹痛、便秘等であった。5-FU/LV 群と比較して CAPOX 群で発現率が高い有害事象（錯感覚、末梢性ニューロパチー、手足症候群等）が認められたものの、既承認の効能・効果（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）に対する CAPOX 療

法時と安全性プロファイルに明確な差異は認められず、忍容可能であった（「平成 23 年 10 月 14 日付け審査報告書 ①エルプラット注射用 50 mg、同 100 mg、②エルプラット点滴静注液 50 mg、同 100 mg」参照）。

また、SCOT 試験及び TOSCA 試験において、再発高リスク因子を有する Stage II の結腸癌患者のみを対象とした安全性の結果は示されていないものの、Stage III の結腸癌患者を含む全体集団において認められた有害事象と、既知の CAPOX の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められず、忍容可能であった。

加えて、国内において Stage III の結腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法又は本薬単独投与を検討した JCOG0910 試験、JFMC37-0801 試験及び ACHIEVE 試験において認められた有害事象と、X-ACT 試験<sup>13)</sup>、NO16968 試験等の海外臨床試験で認められた有害事象との間に明確な差異は認められず、忍容可能であった。

(iii) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法：

AXEPT 試験の CAPIRI 群で認められた主な有害事象は、貧血、脱毛症、悪心、白血球減少症、下痢、食欲不振、好中球減少症、疲労、タンパク尿、血小板減少症、手足症候群等であった。CAPIRI 群では FOLFIRI 群と比較して手足症候群等の発現率が高く、Grade 3 以上の好中球減少の発現率が低い傾向が認められた。重篤な有害事象の発現は認められたものの、本薬及び CPT-11 で既知の有害事象であり、休薬・減量等の適切な対応により忍容可能と考えられた。

以上より、上記の (i) ~ (iii) に係る本薬投与の際の有害事象は、いずれも既知の有害事象の範囲内であり、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと考える。

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を了承し、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、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、上記の (i) ~ (iii) に係る本薬投与は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3 用法・用量について

今般の一変申請において、申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量>（既承認の内容から下線部追加）

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を利用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法又は E 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

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

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

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
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33 m <sup>2</sup> 以上 1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

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
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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

体表面積	1 回用量
1.31 m <sup>2</sup> 未満	900 mg
1.31 m <sup>2</sup> 以上 1.69 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.69 m <sup>2</sup> 以上 2.07 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
2.07 m <sup>2</sup> 以上	1,800 mg

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

【効能共通】

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

A 法：825 mg/m<sup>2</sup>

B 法：1,250 mg/m<sup>2</sup>

C 法 : 1,000 mg/m<sup>2</sup>

D 法 : 825 mg/m<sup>2</sup>

E 法 : 800 mg/m<sup>2</sup>

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量の目安について。

#### 【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】

- 本薬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。

#### ~~【結腸癌における術後補助化学療法】~~

- ~~• 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、本薬を適宜減量すること。~~

#### 【結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法】

- 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。

機構は、「7.R.1.1 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与の公知性について」、「7.R.1.2.1 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法の公知性について」及び「7.R.1.3 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法の公知性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量については申請どおり設定することが適切であると判断した。ただし、用法・用量に関連する注意の項において設定されている、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤に関する注意喚起については以下のように変更することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容から下線部追加)

#### 【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

- 本薬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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

#### 7.R.3.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

##### ① 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与に係る用法・用量について：

(i) 国内外の診療ガイドラインにおいて、手術不能又は再発乳癌に対して本薬/ラパチニブ投与が推奨されていること、及び (ii) 当該ガイドラインにおいて、ラパチニブと併用する際の本薬の用法・用量は、EGF100151 試験に基づき、1,000 mg/m<sup>2</sup>を 14 日間 BID で経口投与、その後 7 日間休薬 (C 法) である旨が記載されていること (7.1.2.1 参照) から、本薬の切除不能又は再発乳癌に係る用法・用量を既承認の「手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。」から「手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。」に変更する。

② 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法に係る用法・用量について：

(i) 国内外の診療ガイドラインにおいて、結腸・直腸癌における術後補助化学療法として CAPOX 療法が推奨されていること、及び(ii) 当該ガイドラインにおいて、L-OHP と併用する際の本薬の用法・用量は、NO16968 試験に基づき、1,000 mg/m<sup>2</sup>を 14 日間 BID で経口投与、その後 7 日間休薬 (C 法) である旨が記載されていること (7.2.3.1 参照) から、本薬の結腸・直腸癌における術後補助化学療法に係る用法・用量を既承認の「結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、(以下略)」から「結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を利用する。」に変更する。

なお、用法・用量に関連する注意の項に記載されている、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薬を適宜減量する旨の記載については、上記の用法・用量の変更に併せて削除する。

③ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法に係る用法・用量について：

(i) 国内外の診療ガイドラインにおいて、L-OHP を含む一次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する二次治療として、CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法が推奨されていること、及び(ii) 当該ガイドラインにおいて、CPT-11 と併用する際の本薬の用法・用量は、AXEPT 試験に基づき、800 mg/m<sup>2</sup>を 14 日間 BID で経口投与、その後 7 日間休薬である旨が記載されていること (7.2.3.2 参照) から、本薬の用法・用量として新たに E 法 (体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。) を設定するとともに、本薬の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る用法・用量を既承認の「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。」から「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法又は E 法を使用する。」に変更する。

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を概ね了承した。ただし、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、下記のように国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることを用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容から下線部追加)

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

- 本薬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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

#### 7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

(i) 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与、(ii) 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法又は本薬単独投与、(iii) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法において認められた有害事象は、本薬又は併用薬の既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと (7.R.2 参照) から、上記の投与に係る製造販売

後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

#### 8. 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

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

#### 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、以下に係る内容については医学薬学上公知であると判断する。

- 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与
- 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法
- Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性並びに本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 12 日

### 申請品目

[販 売 名]           ゼローダ錠 300  
[一 般 名]           カペシタビン  
[申 請 者]           中外製薬株式会社  
[申請年月日]        令和元年 12 月 6 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

#### 1.1 公知性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 公知性について」の項における検討の結果、本薬に関する①手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与、②結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法、及び③治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 療法の有用性及びそれらの本薬の用法・用量について、医学薬学上公知であると判断した。

また、機構は、Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での本薬の有効性及び安全性並びに本薬の国内での結腸癌における術後補助化学療法としての使用実績については、医学薬学上公知であると判断した。したがって、本薬の効能・効果に関連する注意の項において、結腸癌における術後補助化学療法に係る注意喚起として設定されている、「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。」は削除することが適切であると判断した。

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。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、以下の投与において認められた有害事象は、いずれも既知の有害事象の範囲内であり、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に関する十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、以下に係る本薬投与は忍容可能であると判断した。

- 手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ラパチニブ投与
- 結腸・直腸癌における術後補助化学療法としての CAPOX 療法及び本薬単独投与

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する CAPIRI 及び CAPIRI/BV 療法

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。

### 1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量> (既承認の内容から下線部追加)

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を利用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法又は E 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

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

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

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
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33 m <sup>2</sup> 以上 1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

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
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

D 法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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

体表面積	1 回用量
1.31 m <sup>2</sup> 未満	900 mg
1.31 m <sup>2</sup> 以上 1.69 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.69 m <sup>2</sup> 以上 2.07 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
2.07 m <sup>2</sup> 以上	1,800 mg

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

**【効能共通】**

- 各用法の開始用量（1 回用量）は以下の対表面積あたりの用量から算出している。
  - A 法：825 mg/m<sup>2</sup>
  - B 法：1,250 mg/m<sup>2</sup>
  - C 法：1,000 mg/m<sup>2</sup>
  - D 法：825 mg/m<sup>2</sup>
  - E 法：800 mg/m<sup>2</sup>
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量の目安について。

**【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】**

- 本薬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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

**【胃癌における術後補助化学療法】**

- 本薬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。

~~【結腸癌における術後補助化学療法】~~

- ~~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、本薬を適宜減量すること。~~

**【結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法】**

- 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。

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、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 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、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、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。

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. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、本薬の使用にあたっては、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・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、機構は、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する。

[効能・効果]（変更なし）

手術不能又は再発乳癌

結腸・直腸癌

胃癌

[用法・用量]（下線部追加）

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には C 法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法には B 法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合には C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法又は E 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

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

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

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
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.33 m <sup>2</sup> 以上 1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.57 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg

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
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

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

体表面積	1 回用量
1.31 m <sup>2</sup> 未満	900 mg
1.31 m <sup>2</sup> 以上 1.69 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.69 m <sup>2</sup> 以上 2.07 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
2.07 m <sup>2</sup> 以上	1,800 mg

[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 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。

[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女性

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

<手術不能又は再発乳癌>

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。

<結腸癌における術後補助化学療法>

4. ~~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。~~

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

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: 825 mg/m<sup>2</sup>
  - B法: 1,250 mg/m<sup>2</sup>
  - C法: 1,000 mg/m<sup>2</sup>
  - D法: 825 mg/m<sup>2</sup>
  - E法: 800 mg/m<sup>2</sup>
2. 休薬・減量について
  - 2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法において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 <sup>注)</sup>	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こと。

1,250 mg/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
1.13 m <sup>2</sup> 未満	900 mg	600 mg
1.13 m <sup>2</sup> 以上 1.21 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	
1.21 m <sup>2</sup> 以上 1.45 m <sup>2</sup> 未満		1,500 mg
1.45 m <sup>2</sup> 以上 1.69 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1,200 mg
1.69 m <sup>2</sup> 以上 1.77 m <sup>2</sup> 未満		
1.77 m <sup>2</sup> 以上		

1,000 mg/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
1.41 m <sup>2</sup> 未満	900 mg	600 mg
1.41 m <sup>2</sup> 以上 1.51 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	
1.51 m <sup>2</sup> 以上 1.81 m <sup>2</sup> 未満		1,500 mg
1.81 m <sup>2</sup> 以上 2.11 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1,200 mg
2.11 m <sup>2</sup> 以上		

2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC (Ver.2.0) により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0 又はCTCAE v4.03 により Grade を判定した。

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

< 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法 >

3. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

< 胃癌における術後補助化学療法 >

4. 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。

< 結腸癌における術後補助化学療法 >

4. 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。

< 結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法 >

5. 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
BID	bis in die	1日2回
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CAPIRI		本薬と CPT-11 の併用
CAPIRI/BV		CAPIRI と BV の併用
CAPOX		本薬と L-OHP の併用
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
DFS	disease free survival	無病生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン (結腸癌)	Early colon cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FOLFIRI		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
5-FU/LV		5-FU と LV の併用
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ITT	intention-to-treat	
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JFMC	Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer	公益財団法人がん集学的治療研究財団
<i>l</i> -LV	levofolinate calcium	レボホリナートカルシウム
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
mFOLFOX6	modified FOLFOX6	FOLFOX6 の変法
mRPMI	modified Roswell Park Memorial Institute	
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSS/pMMR	microsatellite stable/mismatch repair proficient	マイクロサテライト安定性又はミスマッチ修復機構に欠損のない
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCCN ガイドライン (乳癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	

OS	overall survival	全生存期間
Pan-Asia ESMO コンセンサスガイドライン (結腸・直腸癌)	Pan-Asia adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer	
QD	quaque die	1日1回
RFS	relapse free survival	無再発生存期間
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TTP	time to progression	無増悪期間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (結腸・直腸癌)		大腸癌治療ガイドライン 医師用 大腸癌研究会編
国内診療ガイドライン (乳癌)		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
MOSAIC 試験		EFC3313 試験
X-ACT 試験		M66001 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ラパチニブ		ラパチニブトシル酸塩水和物
本薬		カペシタビン
本薬/ラパチニブ		本薬とラパチニブの併用