

手術不能又は再発乳癌に用いる際に

# 適正使用ガイド

**監修** 洛和会音羽病院 腫瘍内科 部長  
がん・感染症センター都立駒込病院 院長  
京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科学 名誉教授

佐々木 康綱 先生  
戸井 雅和 先生  
田口 哲也 先生

日本標準商品分類番号 874223

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

薬価基準収載

**ゼローダ<sup>®</sup>錠300**

Xeloda<sup>®</sup>

カペシタビン錠

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1.警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[2.2、8.1、10.1参照]
- 1.3 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。[10.2、16.7.1参照]

## 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
- 2.2 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[1.2、8.1、10.1参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者[9.2.1、16.6.1参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]





# CONTENTS

	はじめに.....4
	治療スケジュールと注意事項.....5
	製品特性.....6~7
<b>投与前</b>	効能又は効果.....8 用法及び用量.....9~10 投与患者の選択について.....11~12 投与にあたっての注意.....13 患者への説明.....14
<b>投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1回/回)</b>	用法及び用量.....15 休薬・再開について.....16 投与中の観察項目.....17 重大な副作用.....18 主な副作用とその対策.....19~23 副作用発現状況.....24~28
<b>投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1回/回)</b>	用法及び用量.....29 休薬・減量・再開について.....30 休薬・減量・再開の例.....31~32 投与中の観察項目.....33 重大な副作用.....34 主な副作用とその対策.....35~39 副作用発現状況.....40~43
<b>投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1回/回)</b>	用法及び用量.....44 休薬・減量・再開について.....45 投与中の観察項目.....46
<b>Q &amp; A</b>	ゼローダ錠に関するQ&A.....47~55 <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の対応について</li> <li>・注意を要する患者への投与について</li> <li>・効能又は効果について</li> <li>・投与方法について</li> <li>・ゼローダの服用について</li> <li>・前治療からの休薬期間について</li> <li>・その他</li> </ul>
<b>臨床成績</b>	臨床成績に関する情報.....56~61 <ul style="list-style-type: none"> <li>・国内第Ⅱ相臨床成績 (J015155試験)</li> <li>・国内第Ⅱ相臨床成績 (J016526試験)</li> <li>・海外第Ⅲ相臨床成績 (EGF100151試験)</li> </ul>
<b>参考</b>	体表面積換算表.....62~64 クレアチニンクリアランス推定値.....65 主要文献.....66



## はじめに

ゼローダ(一般名:カペシタビン)は、中外製薬株式会社(旧 日本ロシユ鎌倉研究所)で創製されたフルオロシチジン誘導体です。段階的にフルオロウラシル(5-FU)に変換されることにより、骨髄や消化管では活性体になりやすく、全身の曝露を抑え、高用量の5-FUを腫瘍選択的に供給することを目的としてデザインされた経口の抗悪性腫瘍剤です。本剤は、服薬後、未変化体として消化管から吸収され、大部分が肝臓に局在する酵素カルボキシルエステラーゼ(CE)によって5'-deoxy-5-fluorocytidine(5'-DFCR)に代謝された後、肝臓及び腫瘍組織で活性の高いシチジンデアミナーゼ(CD)により5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR)に変換されます。さらに、腫瘍組織で活性の高いチミジンホスホリラーゼ(TP)により活性体である5-FUへと変換されるため、腫瘍組織で高い5-FU濃度を得ることが可能であると考えられています\*1-3。

本邦においては、2003年4月に「**手術不能又は再発乳癌**」を効能又は効果として、A法の用法及び用量が承認されました。

その後、2007年12月には「**結腸癌における術後補助化学療法**」を効能又は効果として、B法の用法及び用量が追加承認されました。

2009年9月には、「**治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**」を効能又は効果として、抗悪性腫瘍剤との併用療法としてC法の用法及び用量が追加承認されました。

2011年2月には、「**治癒切除不能な進行・再発の胃癌**」に対して白金製剤との併用療法としてC法が追加承認され、2015年11月には「**胃癌における術後補助化学療法**」の適応追加に伴い、「**胃癌**」への効能又は効果の変更が承認されました。

2016年8月には「**直腸癌における補助化学療法**」に対する用法及び用量として放射線照射との併用によるD法及びB法が適応追加されたことにより、「**結腸・直腸癌**」への効能又は効果の変更が承認されました。

さらに、2020年11月には、手術不能又は再発乳癌に対してラパチニブトシル酸塩水和物との併用によるC法、結腸・直腸癌における補助化学療法に対してオキサリプラチンと併用する場合のC法、また治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用による用法及び用量としてE法が承認されました(A法からE法については、電子化された添付文書をご参照ください)。

2024年2月、本邦における製造販売承認が中外製薬株式会社からチェプラファーム株式会社へ承継されました。

本使用ガイドは、ゼローダを適正に使用して頂くため、注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。内容を確認頂き、ゼローダを適正にご使用ください。

\*1 石塚 秀夫他: 薬学雑誌 119(12): 881-897, 1999

\*2 Ishitsuka H: Invest New Drugs 18(4): 343-354, 2000

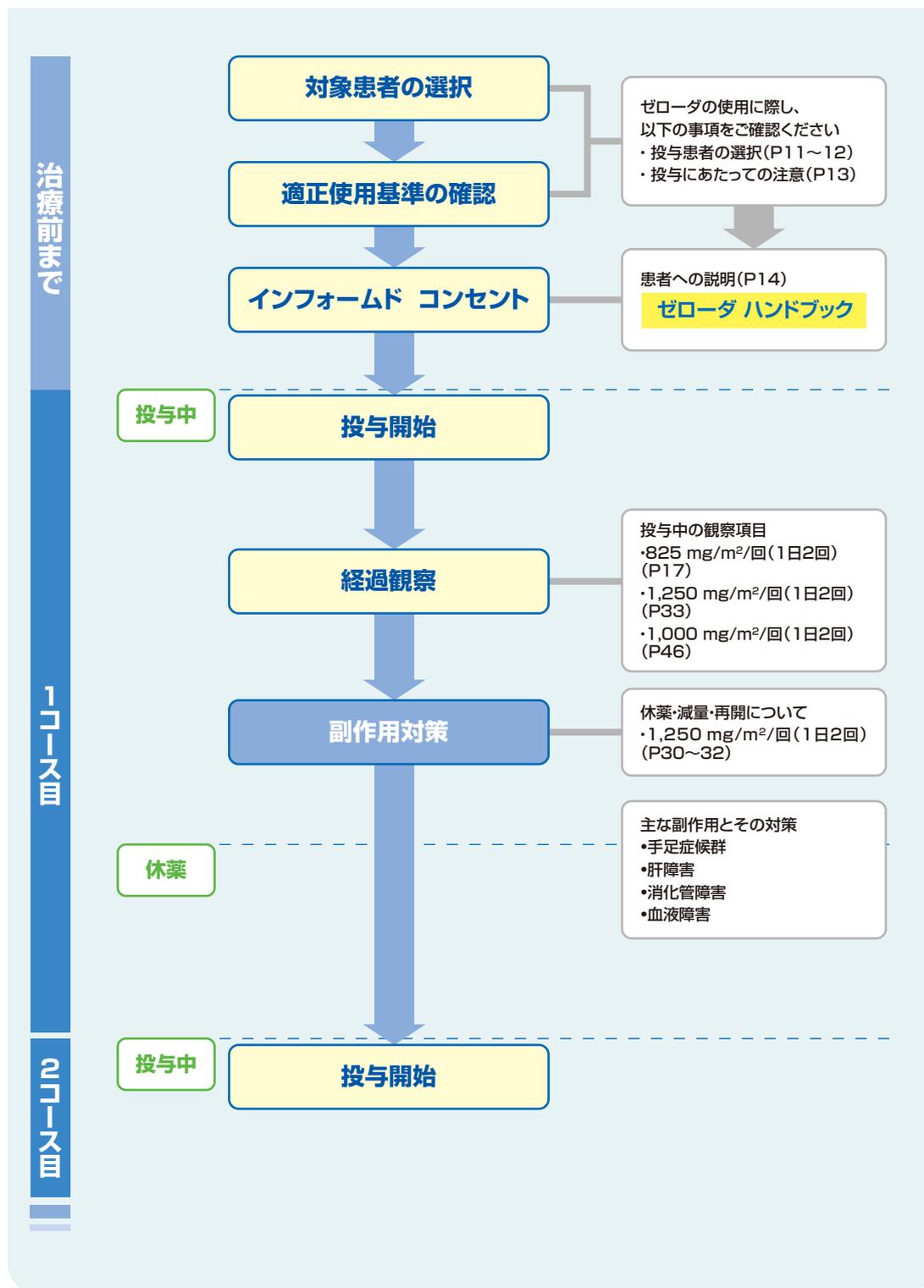
\*3 Shimma N, et al.: Bioorg Med Chem 8(7): 1697-1706, 2000

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」等の詳細は最新の電子化された添付文書をご参照ください。



# 治療スケジュールと注意事項

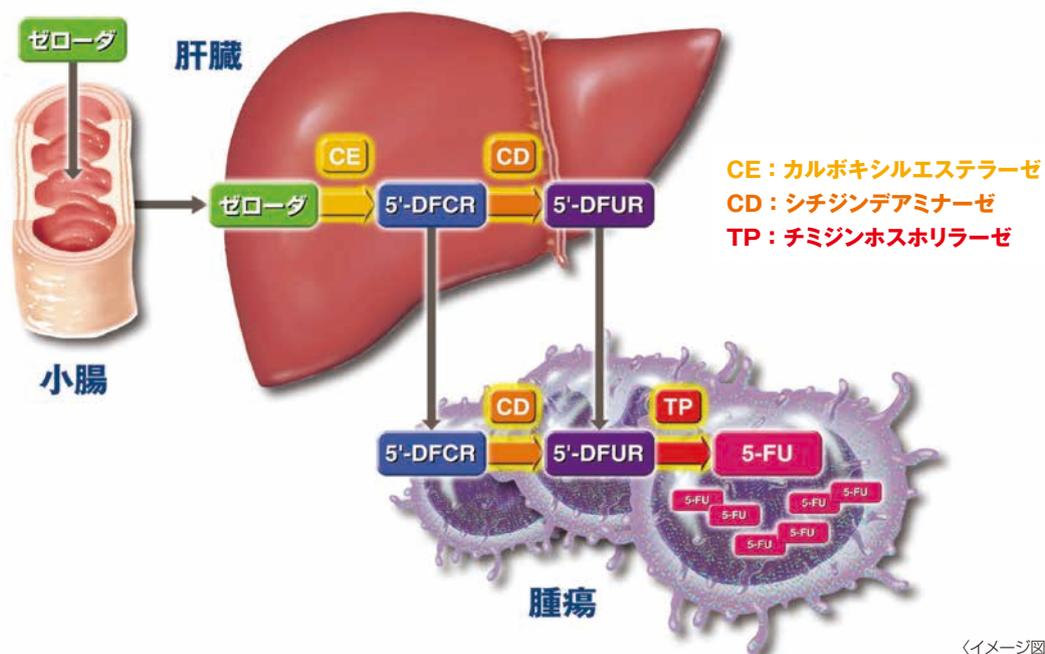
本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。ゼローダの適応患者に該当しない場合、適切な併用療法でない場合は、他の治療法をご検討ください。





# 製品特性

- 1** ゼローダは、代謝酵素の分布に着目することで、腫瘍組織内において5-FU濃度を選択的に高めることを目的にデザインされた経口抗悪性腫瘍剤です。



石塚 秀夫他：薬学雑誌 119(12)：881-897, 1999  
 Ishitsuka H: Invest New Drugs 18(4)：343-354, 2000  
 Shimma N, et al.: Bioorg Med Chem 8(7)：1697-1706, 2000

**2** 手術不能又は再発乳癌<sup>注</sup>)におけるゼローダの有効性

- ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者において、主要評価項目である奏効率は、ゼローダ単剤で20.0%(55例中11例)で認められました。(JO15155試験、国内第Ⅱ相試験)

〈825 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、21日間投与・7日間休薬〉

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2) [承認時評価資料]

→P56を参照

- アントラサイクリン系薬剤既治療でタキサン系薬剤無効の進行・再発乳癌患者において、主要評価項目である奏効率は、ゼローダ単剤で21.9%(32例中7例)で認められました。(JO16526試験、国内第Ⅱ相試験)

〈1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬〉

社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験 [承認時評価資料]

→P58を参照



- アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴のあるHER2陽性進行・再発乳癌患者では、主要評価項目である無増悪期間においてゼローダ+ラパチニブ併用療法のゼローダ単独療法に対する優越性が検証されました(ハザード比 0.51、95%信頼区間 0.35-0.74、 $p < 0.001$ 、層別log-rank検定\*)。(EGF100151試験、海外ランダム化第Ⅲ相比較試験、海外データ)

〈1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬〉

\*層別因子は、病期、内臓転移の有無とした。

Geyer CE, et al.: N Engl J Med 355(26): 2733-2743, 2006

**→P60を参照**

注)ゼローダは効能又は効果として、「結腸・直腸癌」「胃癌」も有しています。詳細は巻末のD.IIをご参照ください。

### 3 副作用

#### ＜重大な副作用＞

脱水症状、手足症候群(Hand-foot syndrome)、心障害、肝障害、黄疸、腎障害、骨髄抑制、口内炎、間質性肺炎、重篤な腸炎、重篤な精神神経系障害(白質脳症等)、血栓塞栓症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、溶血性貧血が報告されています。

#### ＜その他の副作用＞

##### ①単剤療法における報告

発現割合10%以上<sup>注)</sup>の副作用として、悪心、食欲不振、嘔吐、赤血球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、色素沈着障害、血中ビリルビン増加、AST増加、LDH増加、ALT増加、AI-P増加、倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加が報告されています。

注)A法若しくはB法で実施した国内臨床試験(固形癌に対する国内第I相臨床試験[J014865試験]、進行・再発乳癌に対する国内第II相臨床試験[J015151試験、J015154試験、J015155試験、J016526試験]、進行・再発胃癌に対する国内第II相臨床試験[J015152試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第II相臨床試験[J015153試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第II相臨床試験[J015951試験])の集計

##### ②他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

発現割合10%以上<sup>注)</sup>の副作用として、神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)、味覚異常、神経痛、悪心、食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、鼻出血、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、色素沈着障害、発疹、蛋白尿、AST増加、肝機能異常、疲労、注射部位反応(疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等)、過敏症、倦怠感、体重減少が報告されています。

注)C法で実施した国内臨床試験(進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第I/II相臨床試験[J019380試験]、StageII及びIIIの胃癌の治療切除施行後の患者に対する国内第II相臨床試験[M028223試験])の集計

詳細は、電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。



# 効能又は効果(乳癌のみを抜粋)

## 手術不能又は再発乳癌\*

投与前

投与前(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1回)

投与前(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1回)

投与前(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1回)

Q & A

臨床成績

参考

### 5.効能又は効果に関連する注意

#### <手術不能又は再発乳癌>

**Q9**  
P52

- 5.1 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。
- 5.2 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。

**Q16**  
P55

- 5.3 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。

\* 効能又は効果として、「結腸・直腸癌」「胃癌」も有しています。詳細は巻末のD.I.をご参照ください。

# 用法及び用量 (乳癌のみを抜粋)

◎手術不能又は再発乳癌には825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)、1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)のいずれも使用可能です。

## 【825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.31 m <sup>2</sup> 未満	900 mg (3錠)
1.31 m <sup>2</sup> 以上1.64 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg (4錠)
1.64 m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg (5錠)



朝・夕  
2回

1日用量
1,800 mg (6錠)
2,400 mg (8錠)
3,000 mg (10錠)

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

## 【1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg (5錠)
1.33 m <sup>2</sup> 以上1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg (6錠)
1.57 m <sup>2</sup> 以上1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg (7錠)
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg (8錠)



朝・夕  
2回

1日用量
3,000 mg (10錠)
3,600 mg (12錠)
4,200 mg (14錠)
4,800 mg (16錠)

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の1日用量と825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の用法が誤って組み合わせられた場合、過量投与となり副作用の発現割合の増加や重篤化の可能性があります。

Q10

Q11

Q13

P52

P53

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q12

P53

Q  
&  
A

臨床成績

参考



## 用法及び用量(乳癌のみを抜粋)

◎手術不能又は再発乳癌で、ラパチニプトシル酸塩水和物と併用する場合には、1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)を使用します。

Q11

Q13

P53

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考

### 【1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg(4錠)
1.36 m <sup>2</sup> 以上1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg(5錠)
1.66 m <sup>2</sup> 以上1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg(6錠)
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg(7錠)



朝・夕  
2回

1日用量
2,400 mg (8錠)
3,000 mg(10錠)
3,600 mg(12錠)
4,200 mg(14錠)

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

ラパチニプトシル酸塩水和物 1,250 mg 1日1回連日経口投与

※ゼローダとラパチニプトシル酸塩水和物との併用においては、併用薬剤の最新の電子化された添付文書、適正使用ガイドなども併せてご参照ください。



# 投与患者の選択について

## 【投与禁忌の患者】

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

- **Q15**  
P54
- **Q5**  
P50
- **Q7**  
P51

## 【特定の背景を有する患者に関する注意】

- (1) 合併症・既往歴等のある患者
  - ・冠動脈疾患の既往歴のある患者
  - ・骨髄抑制のある患者
  - ・消化管潰瘍又は出血のある患者
- (2) 腎機能障害患者
  - ・重篤な腎障害のある患者
  - ・腎障害のある患者(重篤な腎障害のある患者を除く)
- (3) 肝機能障害患者
- (4) 生殖能を有する者
- (5) 妊婦
- (6) 授乳婦
- (7) 小児等
- (8) 高齢者

- **Q5**  
P50
- **Q6**  
P51
- **Q8**  
P51

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考



# 投与患者の選択について

## ◎ 一般状態 (PS : Performance Status) が0~2の患者

### ■ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) のPS

スコア	患者の状態
0	無症状で社会的活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽作業はできないが、日中50%以上は起居している
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

## ◎ 主要臓器機能が十分保持されている患者

	検査項目	目安 <sup>注1)</sup>
血液一般検査	白血球数	≥3,000 /mm <sup>3</sup>
	または好中球数	または≥1,500 /mm <sup>3</sup>
	血小板数	≥100,000 /mm <sup>3</sup>
	ヘモグロビン量	≥9.0 g/dL
肝機能検査	血清AST (GOT)、血清ALT (GPT)	各施設の正常値上限の2.5倍以下
	血清総ビリルビン	各施設の正常値上限の1.5倍未満
腎機能検査	血清クレアチニン <sup>注2)</sup>	各施設の正常値上限の1.5倍未満
	BUN	≤25 mg/dL <sup>1)</sup>

注 1) 検査値の目安については、測定法や施設により異なるためあくまでも参考です。

注 2) 参考：腎障害の目安と対処法 (B 法の場合)

EU の SmPC (Summary of Product Characteristics : 製品情報概要) では、腎障害の目安、ならびにゼロータ錠の投与量について、以下のように記載されています。

#### 【重篤な腎障害のある患者】

投与開始前のクレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者 → **投与禁忌**

#### 【腎障害のある患者】

中等度：投与開始前のクレアチンクリアランスが 30-50 mL/min の患者 → 75% 用量 (減量段階 1)

軽度：投与開始前のクレアチンクリアランスが 51-80 mL/min の患者 → 減量不要

#### クレアチンクリアランス (Ccr) 推定値 (Cockcroft - Gault 式)

$$\text{女性 Ccr 推定値 (mL/min)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \times 0.85$$

(P65 参照)

1) 臨床検査ガイド 2015年改訂版, 文光堂, 2015

## ◎ 感染症又はその疑いのない患者



# 投与にあたっての注意 (乳癌のみを抜粋)

## ◎ 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

**Q15**  
P54

## ◎ 相互作用

### ■ 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン)	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ので、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。

### ■ 併用注意(併用に注意すること)

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

## ◎ その他の注意

### ● 臨床使用に基づく情報

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。

### ● 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている<sup>2)</sup>。

2) Cavaliere A, et al.: Tumori 76(2): 179-181, 1990

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 用法及び用量

◎手術不能又は再発乳癌には825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)、1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)のいずれも使用可能です。\*

## 【825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.31 m <sup>2</sup> 未満	900 mg(3錠)
1.31 m <sup>2</sup> 以上1.64 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg(4錠)
1.64 m <sup>2</sup> 以上	1,500 mg(5錠)



朝・夕  
2回

1日用量
1,800 mg (6錠)
2,400 mg (8錠)
3,000 mg(10錠)

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

\* 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)を使用する場合は、P29をご参照ください。

Q10

Q11

Q13

P52

P53

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



## 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 休薬・再開について

- ◎ 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)において、重篤な副作用が認められた場合には休薬し、患者の状態を十分に観察してください。  
また、重篤な副作用が軽快した後の投与再開については、治療上の有益性が危険性を上回ることを評価した上で行ってください。

Q1

Q2

P48

P49

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 投与中の観察項目

## ◎ 臨床症状の観察

ゼローダの投与期間中は、特に下記の臨床症状に注意し、患者を観察してください。

**皮膚症状:** 手足症候群 (P19参照)、色素沈着等  
**消化器症状** (P22参照) : 下痢、悪心・嘔吐、口内炎、腹痛、食欲不振等  
**感染症:** 発熱

## ◎ 臨床検査値

ゼローダの投与期間中は、定期的に血液検査を行い全身状態を確認してください。

**【血液障害(P23参照)】**  
 好中球数、白血球数、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン量  
**【肝障害(P21参照)】**  
 総ビリルビン値、AST(GOT)、ALT(GPT)

### ■ 手足症候群の判定基準<sup>3)</sup>

グレード	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

該当する症状のグレードが両基準(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グレードを採用する。  
 この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

<sup>3)</sup>Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2) : 485-493, 1999

### ■ その他の主な副作用の判定基準

副作用	グレード			
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;<24時間の静脈内輸液を要する	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加;便失禁;≥24時間の静脈内輸液を要する;入院を要する	生命を脅かす(例:循環動態の虚脱)
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少;<24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐;<24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐;≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
白血球	<LLN-3,000 /mm <sup>3</sup>	<3,000-2,000 /mm <sup>3</sup>	<2,000-1,000 /mm <sup>3</sup>	<1,000 /mm <sup>3</sup>
口内炎	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	生命を脅かす症状がある
好中球	<LLN-1,500 /mm <sup>3</sup> <LLN-1.5×10 <sup>9</sup> /L	<1,500-1,000 /mm <sup>3</sup> <1.5-1.0×10 <sup>9</sup> /L	<1,000-500 /mm <sup>3</sup> <1.0-0.5×10 <sup>9</sup> /L	<500 /mm <sup>3</sup> <0.5×10 <sup>9</sup> /L
血小板	<LLN-75,000 /mm <sup>3</sup> <LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000 /mm <sup>3</sup> <75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000 /mm <sup>3</sup> <50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000 /mm <sup>3</sup> <25.0×10 <sup>9</sup> /L

CTCAE v.3.0

投与前  
 投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 Q2A  
 臨床成績  
 参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 重大な副作用

## ◎ 重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### Q4 ● 脱水症状(頻度不明<sup>注</sup>)

P49 激しい下痢(初期症状:腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがある。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。

### Q3 ● 手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明<sup>注</sup>)

P49 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。

#### ● 心障害(頻度不明<sup>注</sup>)

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

### Q6 ● 肝障害、黄疸(頻度不明<sup>注</sup>)

P51 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。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。

### Q5 ● 腎障害(頻度不明)

P50 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。

#### ● 骨髄抑制(頻度不明<sup>注</sup>)

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。

#### ● 口内炎(頻度不明<sup>注</sup>)

口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがある。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。

#### ● 間質性肺炎(頻度不明)

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。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

#### ● 重篤な腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### ● 重篤な精神神経系障害(白質脳症等)(頻度不明)

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

#### ● 血栓塞栓症(頻度不明)

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

#### ● 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

#### ● 溶血性貧血(頻度不明)

注)国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策



## ①手足症候群 (Hand-foot syndrome : HFS)

手足症候群は、5-FU持続静注、ドキソルビシン、シタラビンの注射等の副作用として国内外で報告されています<sup>4-8)</sup>。

- 4)がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(第3版)、先端医学社、2003
- 5)Nagore E. et al.: Am J Clin Dermatol 1(4) : 225-234, 2000
- 6)Meta-Analysis Group in Cancer.: J Clin Oncol 16(11): 3537-3541, 1998
- 7)Sakata Y. et al.: Eur J Cancer 34(11) : 1715-1720, 1998
- 8)Douillard JY. et al.: J Clin Oncol 20(17) : 3605-3616, 2002

### ● 主な症状

好発部位は、手、足、爪の四肢末端部です。軽度のものでは、紅斑、色素沈着に終わります。高度のものでは、疼痛を伴って発赤・腫脹し、水疱、びらんを形成することもあります。手掌・足底は角化、落屑が著明になり、亀裂を生じるようになり、知覚過敏、歩行困難、物がつかめない等の機能障害を伴った症状がみられることもあります。

グレード1



皮膚の発赤と腫脹硬化感がみられるが疼痛機能障害はなし

グレード3



強い痛みを伴う皮膚亀裂が発現し歩行困難となる

### ● 発現状況

825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験における手足症候群の発現状況は以下のとおりでした。

#### ①発現割合<sup>9)</sup>

発現割合は51.9%(97/187例)であり、そのうちグレード3の発現割合は11.8%(22/187例)でした。

グレード	グレード1	グレード2	グレード3	合計
発現割合	28.3%(53/187例)	11.8%(22/187例)	11.8%(22/187例)	51.9%(97/187例)

#### ②発現時期<sup>9)</sup>

発現時期及び発現までの累積投与量は、以下のとおりでした。

項目	中央値(範囲)
発現までの日数	43.0日(4-284日)
コース数	2.0コース(1-10コース)
累積投与量	84.0 g(9.1-504.0 g)

9)社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験および後期第Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況(手足症候群)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
Q&A  
臨床成績  
参考

### ③ 症状回復までの期間<sup>9)</sup>

グレード3に至る症例では、消失・軽快までにより長期間を必要とすると考えられました。発現した200件のうち155件(77.5%)で、症状の消失もしくは軽快が確認されています。

転帰	最高時グレード	発現件数	消失・軽快までの日数 中央値(範囲)
症状消失	グレード1-3	125	29.0日( 2-546日)
	グレード3	17	57.0日(11-295日)
症状消失には至らず軽快	グレード1-3	30	198.0日(15-401日)
	グレード3	14	208.5日(26-401日)

9) 社内資料：国内前期第II相臨床試験および後期第II相臨床試験における副作用発現状況(手足症候群)

### ● 発現機序

現在のところ明確な発現機序は不明ですが、皮膚基底細胞の増殖能の阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌等が原因として考えられています。

### ● 異常が認められた場合の対応

手足症候群が認められた場合は、薬剤の有効性と副作用の状況を考慮して、場合によっては休薬等の対応も行ってください。

特にグレード2以上の手足症候群が認められた場合は、ゼローダの投与を中断してください<sup>10)</sup>。グレード3に至る症例においては、症状の消失・軽快までにより長時間を必要とすることから、症状悪化の前に休薬等の適切な処置が必要です。手足症候群のグレードは以下の基準を参考にしてください。

### ■ 手足症候群の判定基準<sup>3)</sup>

グレード	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

該当する症状のグレードが両基準(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グレードを採用する。この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

3) Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2) : 485-493, 1999  
10) 山崎直也, 田口哲也 : 医学のあゆみ 216(3) : 257-260, 2006

### Q3 ● 対処法

P49

発現機序が不明で、確実な予防法・治療法はありません。したがって、経験的な処置法が主体となりますが、局所の治療に関しては、保湿剤やステロイド外用剤を塗る等の対処法が一般的です<sup>10)</sup>。また、ピリドキシン塩酸塩(ビタミンB<sub>6</sub>)の投与で、症状が軽減することが報告されています<sup>11)</sup>。国内第II相臨床試験ではステロイド外用剤(ベタメタゾン等、薬効が中程度のものから強いものまで)、尿素軟膏及びビタミンA軟膏が単独または併用で、手足症候群に対する治療薬として最も多く使用されました。手足症候群の症状別対処法等については、「Hand-Foot Syndrome Atlas<sup>12)</sup>」をご参照ください。

10) 山崎直也, 田口哲也 : 医学のあゆみ 216(3) : 257-260, 2006  
11) 山崎直也 : 癌治療と宿主 16 : 137-141, 2004  
12) Hand-Foot Syndrome Atlas 第4版



## ②肝障害

動物実験(マウス、ラット、サル)において、本剤の直接的な肝毒性は認められていませんが、他のフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と同様、本剤においても国内外で重篤な肝障害が発現したとの報告があります。

Q6  
P51

### ●発現状況

825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験における肝障害、黄疸の発現状況は以下のとおりでした。

#### ①発現割合<sup>13)</sup>

AST(GOT)、ALT(GPT)及びビリルビン値上昇の発現割合は以下のとおりでした。

項目	全グレードの発現割合	グレード3/4の発現割合
AST(GOT)上昇	28.9%(54/187例)	2.7%( 5/187例)*
ALT(GPT)上昇	20.3%(38/187例)	1.1%( 2/187例)*
ビリルビン値上昇	28.9%(54/187例)	10.7%(20/187例)**

\* グレード4の発現はなし    \*\* グレード4の発現割合は1.6%(3/187例)

#### ②発現時期<sup>13)</sup>

AST(GOT)、ALT(GPT)及びビリルビン値上昇の発現時期は以下のとおりでした。

項目	発現までの日数 中央値(範囲)	累積投与量 中央値(範囲)
AST(GOT)上昇	44.5日(8-398日)	91.2 g(18.4-516.0 g)
ALT(GPT)上昇	43.0日(8-196日)	82.2 g(18.4-352.8 g)
ビリルビン値上昇	56.5日(8-384日)	104.3 g(19.5-554.4 g)

#### ③回復までの期間<sup>13)</sup>

回復までの期間は以下のとおりでした。

項目	回復までの日数 中央値(範囲)
AST(GOT)上昇	28.5日(7-252日)
ALT(GPT)上昇	35.5日(1-294日)
ビリルビン値上昇	42.0日(7-204日)

13)社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験および後期第Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況(肝障害)

### ●発現機序

ゼローダは経口投与後、肝臓で代謝されることから本剤によるものと考えられていますが、現在のところ海外も含め肝障害、黄疸の発現機序については明らかになっておりません。

### ●異常が認められた場合の対応

頻回にモニタリングを実施してください。

グレード3に至る症例においては消失・軽快までにより長時間を必要とすることから、症状の悪化の前に休薬等の適切な処置が必要です。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
Q&A  
臨床成績  
参考

## ③ 消化管障害(悪心・嘔吐、口内炎、下痢)

### ● 発現状況

825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験における発現状況は以下のとおりでした。

#### ① 発現割合<sup>14)</sup>

主な消化管障害の発現割合は以下のとおりでした。グレード3/4の重度の消化管障害の発現は低頻度でした。

項目	全グレードの発現割合	グレード3/4の発現割合
悪心	28.3%(53/187例)	なし
嘔吐	11.2%(21/187例)	なし
口内炎	15.0%(28/187例)	0.5%(1/187例)
下痢	20.9%(39/187例)	1.6%(3/187例)

#### ② 発現時期<sup>14)</sup>

悪心・嘔吐、口内炎、下痢の発現時期(中央値)は以下のとおりでした。

項目	発現までの日数 中央値(範囲)	累積投与量 中央値(範囲)
悪心	32.0日(1-599日)	63.0 g(1.2-969.5 g)
嘔吐	27.0日(1-599日)	56.9 g(2.4-969.5 g)
口内炎	57.0日(1-576日)	124.5 g(1.3-928.1 g)
下痢	50.0日(7-599日)	103.1 g(1.2-969.5 g)

#### ③ 症状消失までの期間<sup>14)</sup>

悪心・嘔吐、口内炎、下痢の全ての事象における消失までの期間の中央値は、15 日以内と比較的早期でした。

14) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験および後期第Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況(消化器障害)

### ● 異常が認められた場合の対応

重度の症状が認められた場合は、本剤を休薬し適切な処置を行ってください。

### ● 対処法

**嘔吐**：症状が重度の場合は、国内外の臨床試験において、ベンザミド類(メトクロプラミド)、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(グラニセトロン塩酸塩等)等の制吐剤の投与、輸液等の対症療法が実施されました。

**Q4** ● **下痢**：症状が重度の場合は、国内外の臨床試験において、止瀉薬(ロペラミド塩酸塩等)の投与、輸液等の対症療法が実施されました。  
P49



## ④血液障害(赤血球減少、白血球減少等)

### ●発現状況<sup>15)</sup>

825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験における血液障害の発現割合は、赤血球減少症72例(38.5%)、白血球減少症63例(33.7%)及びリンパ球減少症61例(32.6%)でした。

また、グレード3以上の血液障害の発現割合は以下のとおりでした。

リンパ球減少症に関しては、もともとリンパ球の値が低い症例が多く、投与開始前後でグレードに3段階の変動(グレード0から3もしくはグレード1から4)が認められた症例は5例報告されていましたが、血液障害による臨床的に重篤な症例は認められませんでした。また、顆粒球減少症と白血球減少症により減量を必要とした症例が1例あり、この症例はリンパ球減少症も伴うものでした。発現した症例の68.5%で消失又は軽快が確認され、消失までの日数(中央値)は29日でした。

項目	全グレードの発現割合	グレード3/4の発現割合
血小板減少症	8.6%(16/187例)	なし
赤血球減少症	38.5%(72/187例)	1.6%( 3/187例)
ヘモグロビン減少症	17.6%(33/187例)	1.6%( 3/187例)
ヘマトクリット値減少症	13.9%(26/187例)	1.1%( 2/187例)
白血球減少症	33.7%(63/187例)	0.5%( 1/187例)
顆粒球減少症	19.8%(37/187例)	0.5%( 1/187例)
リンパ球減少症	32.6%(61/187例)	18.2%(34/187例)

15) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験および後期第Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況(血液障害)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 副作用発現状況

## ◎ 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) における副作用発現状況

承認時までの調査203例(第I相臨床試験16例、第II相臨床試験187例)において、副作用は187例(92.1%)に認められました。

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%)等でした。

副作用発現状況一覧表\* 825 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、21日間投与・7日間休業にて実施された第I相臨床試験(16例)、第II相臨床試験(187例)の併合集計結果(203例)

器官分類	副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
				グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>								
	手足症候群	103	50.7	55	25	23		23(11.3)
	色素沈着	13	6.4	13				
	脱毛	9	4.4	8	1			
	皮膚乾燥	4	2.0	3	1			
	癢痒感	4	2.0	4				
	湿疹	3	1.5	3				
	皮疹	3	1.5	1	2			
	発疹	2	1.0	2				
	紅斑	2	1.0	2				
	皮膚落屑	2	1.0	2				
	爪の変化	2	1.0	2				
	皮膚剥離	2	1.0	1	1			
	白癬	2	1.0	2				
	皮膚炎	1	0.5			1		1(0.5)
	眼窩部紅斑	1	0.5	1				
	発赤	1	0.5	1				
	手術創びらん	1	0.5	1				
<b>筋・骨格系障害</b>								
	腰痛	6	3.0	4	2			
	骨痛	3	1.5	2	1			
	頸肩痛	2	1.0	2				
	関節痛	2	1.0	2				
	握力障害	1	0.5			1		1(0.5)
	筋肉痛	1	0.5	1				
	背(部)痛	1	0.5	1				
	頸部異和感	1	0.5	1				
<b>中枢・末梢神経系障害</b>								
	頭痛	10	4.9	10				
	舌しびれ	4	2.0	4				
	めまい	4	2.0	4				
	ふらつき(感)	3	1.5	3				
	嘔声	2	1.0	2				
	立ちくらみ	2	1.0	2				
	末梢神経障害	2	1.0	1	1			

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
Q & A  
臨床成績  
参考



器官分類 副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
			グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
腓腸筋痙直	1	0.5		1			
肩こり	1	0.5	1				
手指のこわばり	1	0.5	1				
感覚鈍麻	1	0.5	1				
神経痛	1	0.5	1				
頭皮圧痛	1	0.5	1				
手指しびれ(感)	1	0.5	1				
偏頭痛	1	0.5	1				
頭のふらつき	1	0.5	1				
起立性めまい	1	0.5	1				
<b>自律神経系障害</b>							
流涙	2	1.0	1	1			
眼圧上昇	1	0.5			1		1(0.5)
<b>視覚障害</b>							
眼のしょぼしょぼ(感)	1	0.5	1				
眼の充血	1	0.5	1				
<b>聴覚・前庭障害</b>							
耳鳴	1	0.5		1			
難聴	1	0.5	1				
<b>その他の特殊感覚障害</b>							
味覚異常	8	3.9	7	1			
味覚低下	1	0.5	1				
味覚変化	1	0.5	1				
嗅覚障害	1	0.5	1				
<b>精神障害</b>							
不眠(症)	5	2.5	5				
眠気	1	0.5	1				
<b>消化管障害</b>							
悪心	53	26.1	37	16			
食欲不振	52	25.6	38	11	3		3(1.5)
下痢	41	20.2	34	4	3		3(1.5)
口内炎	30	14.8	24	5	1		1(0.5)
嘔吐	22	10.8	12	10			
便秘	9	4.4	7	2			
嘔気	6	3.0	5	1			
腹部膨満感	5	2.5	5				
腹痛	5	2.5	3	2			
軟便	4	2.0	4				
腹部不快感	4	2.0	4				
胃不快感	4	2.0	3	1			
心窩部痛(心窩部の疼痛)	3	1.5	3				
胃痛	3	1.5	2	1			
下腹部痛	2	1.0	2				
舌痛	2	1.0	2				
胸やけ	2	1.0	2				
心窩部不快感	2	1.0	1	1			

\*副作用判定基準はNCIC-CTC(1991年版)を使用(手足症候群を除く)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 副作用発現状況

副作用発現状況一覧表\*のつづき

器官分類 副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
			グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
胃もたれ感	2	1.0	1	1			
胃潰瘍	1	0.5				1	1(0.5)
イレウス	1	0.5			1		1(0.5)
口唇炎	1	0.5			1		1(0.5)
口唇のあれ	1	0.5	1				
痔核	1	0.5		1			
胃酸過多症状	1	0.5		1			
歯肉(齦)炎	1	0.5	1				
胃炎	1	0.5	1				
糜爛性胃炎	1	0.5	1				
むかつき	1	0.5	1				
口角炎	1	0.5	1				
口腔粘膜疼痛	1	0.5	1				
舌荒れ	1	0.5	1				
胃重感	1	0.5	1				
血便	1	0.5	1				
口唇色素沈着	1	0.5	1				
<b>肝臓・胆管系障害</b>							
ビリルビン値上昇	58	28.6	1	35	19	3	22(10.8)
AST(GOT)上昇	54	26.6	39	10	5		5(2.5)
ALT(GPT)上昇	39	19.2	28	9	2		2(1.0)
直接ビリルビン上昇	14	6.9		6	8		8(3.9)
ウロビリノーゲン陽性	8	3.9	8				
<b>代謝・栄養障害</b>							
LDH上昇	45	22.2	37	6	2		2(1.0)
Al-P上昇	38	18.7	33	5			
血糖上昇	31	15.3	21	5	4	1	5(2.5)
体重減少	22	10.8	15	7			
血中ナトリウム低下	16	7.9	12	4			
血清カルシウム低下	12	5.9	9	3			
血清アルブミン低下	11	5.4	11				
BUN上昇	11	5.4	9	2			
体重増加	10	4.9	8	2			
尿糖	10	4.9	5	5			
血清カリウム低下	8	3.9	7	1			
血清総蛋白減少	6	3.0	6				
血清カリウム上昇	5	2.5	4	1			
血中尿酸上昇	4	2.0	4				
口渇	4	2.0	4				
浮腫	4	2.0	3		1		1(0.5)
血清クロール低下	3	1.5	3				
BUN低下	3	1.5	3				
血清総蛋白上昇	2	1.0	2				
高脂血症	1	0.5		1			
血清無機リン上昇	1	0.5	1				

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
A

臨床成績

参考



器官分類 副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
			グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
AG比異常	1	0.5		1			
血清クロール上昇	1	0.5	1				
Al-P低下	1	0.5	1				
<b>心・血管障害(一般)</b>							
血圧上昇	6	3.0	6				
心電図異常	2	1.0	1	1			
ST低下	1	0.5	1				
<b>呼吸器系障害</b>							
かぜ症候群	6	3.0	4	2			
咳嗽	5	2.5	5				
咽頭痛	3	1.5	3				
咽頭異和感	1	0.5	1				
呼吸困難	1	0.5	1				
息切れ	1	0.5	1				
上気道感染	1	0.5	1				
鼻炎	1	0.5	1				
<b>赤血球障害</b>							
赤血球減少	77	37.9	56	17	4		4(2.0)
ヘモグロビン減少	38	18.7	20	14	4		4(2.0)
ヘマトクリット値減少	29	14.3	21	5	3		3(1.5)
貧血	2	1.0	2				
赤血球増加(症)	1	0.5	1				
<b>白血球・網内系障害</b>							
白血球減少(症)	67	33.0	43	23	1		1(0.5)
リンパ球減少	63	31.0	5	22	30	6	36(17.7)
顆粒球減少(症)	37	18.2	22	14	1		1(0.5)
単球増多(症)	16	7.9	15	1			
白血球増多(症)	8	3.9	7	1			
好中球減少	7	3.4	6	1			
単球減少	3	1.5	3				
好中球増多(症)	3	1.5	2	1			
好酸球増多(症)	2	1.0	2				
好塩基球増多(症)	2	1.0	1		1		1(0.5)
好酸球減少	1	0.5	1				
異型リンパ球	1	0.5	1				
<b>血小板・出血凝血障害</b>							
血小板減少(症)	17	8.4	17				
プロトロンビン時間延長	13	6.4	11	2			
血小板増加	3	1.5	3				
APTT延長	1	0.5				1	1(0.5)
喀血	1	0.5	1				
血痰	1	0.5	1				
腔出血	1	0.5	1				

\*副作用判定基準はNCIC-CTC(1991年版)を使用(手足症候群を除く)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 副作用発現状況

副作用発現状況一覧表\*のつづき

器官分類	副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
				グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>泌尿器系障害</b>								
	尿沈渣異常	23	11.3	18	5			
	尿蛋白陽性	19	9.4	16	3			
	血中クレアチニン上昇	7	3.4	4	1	1	1	2(1.0)
	血中クレアチニン低下	2	1.0	2				
	急性腎不全	1	0.5		1			
	膀胱炎	1	0.5		1			
	排尿困難	1	0.5		1			
	排尿障害	1	0.5	1				
	頻尿	1	0.5	1				
<b>一般的全身障害</b>								
	胸痛	4	2.0	2	2			
	胸部不快感	3	1.5	3				
	ヒリヒリ感	2	1.0	2				
	下肢痛	2	1.0	1	1			
	全身浮腫	1	0.5		1			
	顔面浮腫	1	0.5	1				
	眼瞼浮腫	1	0.5	1				
	ピリピリ感	1	0.5	1				

\*副作用判定基準はNCIC-CTC(1991年版)を使用(手足症候群を除く)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考

# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 用法及び用量

◎手術不能又は再発乳癌には、825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)、1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)のいずれも使用可能です\*。

## 【1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg(5錠)
1.33 m <sup>2</sup> 以上1.57 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg(6錠)
1.57 m <sup>2</sup> 以上1.81 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg(7錠)
1.81 m <sup>2</sup> 以上	2,400 mg(8錠)



朝・夕  
2回

1日用量
3,000 mg(10錠)
3,600 mg(12錠)
4,200 mg(14錠)
4,800 mg(16錠)

Q10  
Q11  
Q12  
Q13  
P52  
P53

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

\* 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)を使用する場合は、P15をご参照ください。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 休薬・減量・再開について

◎ 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) において、副作用が発現した場合には、下記のチャートに基づいて休薬・減量・再開を行ってください。

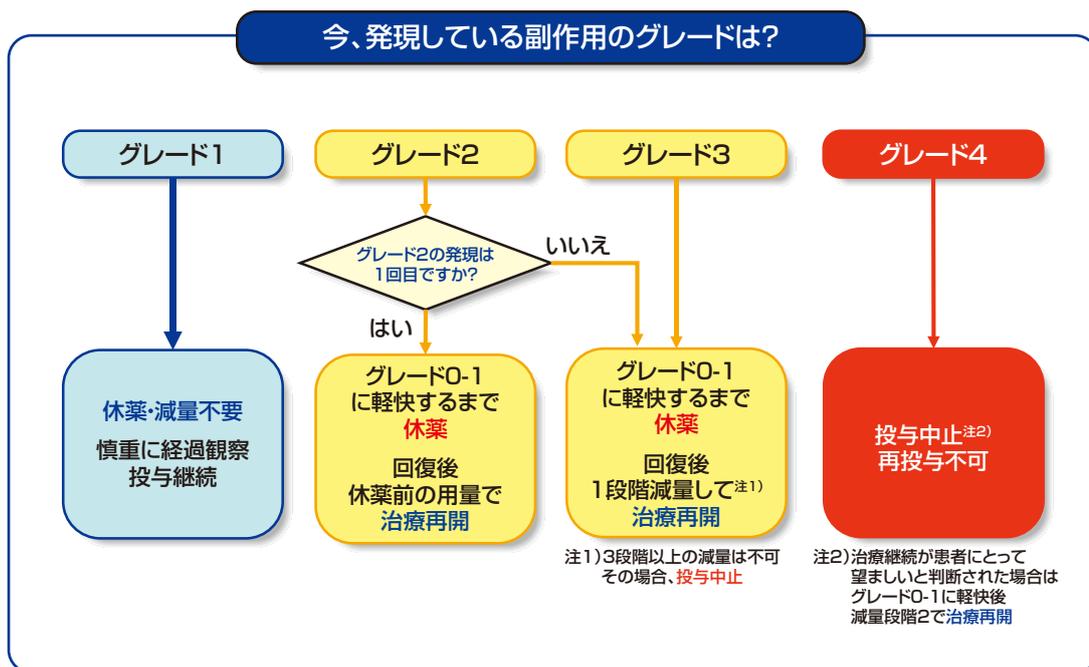
Q1

Q2

P48

P49

- グレード2の副作用が発現した場合は、直ちに休薬する。  
その後グレード0-1に軽快後、休薬前の用量もしくは減量して治療を再開する。
- グレード3の副作用が発現した場合は、直ちに休薬する。  
その後グレード0-1に軽快後、減量して治療を再開する。
- 発現回数は、同グレードにおける発現回数とする(副作用の種類に関わらずカウントする)。
- 一旦減量した後は増量は行わない。
- グレード2またはグレード3の副作用が繰り返し発現した場合は、P31～32の「休薬・減量・再開の例」を参考にしてください。



## 減量時の1回投与量

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.13 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg(5錠)	900 mg(3錠)	600 mg(2錠)
1.13 m <sup>2</sup> 以上1.21 m <sup>2</sup> 未満		1,200 mg(4錠)	
1.21 m <sup>2</sup> 以上1.33 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg(6錠)		900 mg(3錠)
1.33 m <sup>2</sup> 以上1.45 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg(7錠)	1,500 mg(5錠)	
1.45 m <sup>2</sup> 以上1.57 m <sup>2</sup> 未満			1,800 mg(6錠)
1.57 m <sup>2</sup> 以上1.69 m <sup>2</sup> 未満	2,400 mg(8錠)		
1.69 m <sup>2</sup> 以上1.77 m <sup>2</sup> 未満	2,400 mg(8錠)	1,800 mg(6錠)	1,200 mg(4錠)
1.77 m <sup>2</sup> 以上1.81 m <sup>2</sup> 未満			
1.81 m <sup>2</sup> 以上			

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q&A

臨床成績

参考



# 休薬・減量・再開の例

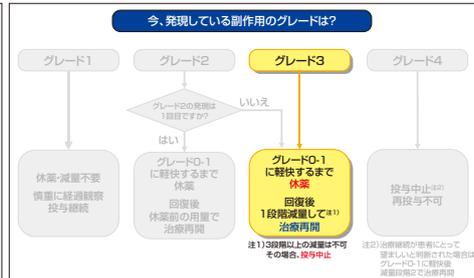
◎ 休薬・減量・再開の例です(参考例であり、実際の症例ではありません)。

## 症例①

- 身長:162 cm、体重:65 kg(体表面積:1.693 m<sup>2</sup>)
- 初回投与量:1回用量2,100 mg(7錠)、1日用量4,200 mg(14錠)
- グレード3の下痢 → グレード2の手足症候群(HFS) → グレード2の嘔吐の順に副作用が発現

### グレード3の下痢発現時の休薬・減量・再開

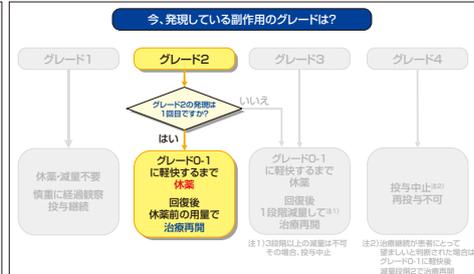
#### ●当初のスケジュール



3コース9日目にグレード3の下痢が発現したため、直ちに休薬を行いました。3コース16日目に軽快(グレード1以下)したので、4コース1日目から、休薬前の投与量より1段階減量(減量段階1)し、1回1,500 mg(5錠)で治療を再開しました。

### グレード2のHFS発現時の休薬・減量・再開

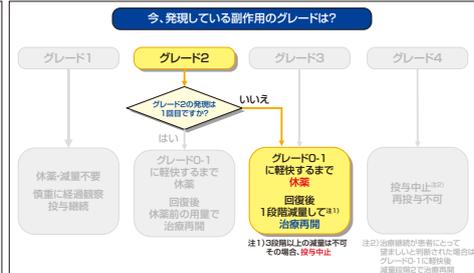
#### ●当初のスケジュール



4コース12日目にグレード2のHFSが発現したため、直ちに休薬を行いました。4コース19日目に軽快(グレード1以下)したので、5コース1日目から、減量を行わず、休薬前の用量(減量段階1)である1回1,500 mg(5錠)で治療を再開しました。

### グレード2の嘔吐発現時の休薬・減量・再開

#### ●当初のスケジュール



7コース5日目にグレード2の嘔吐が発現したため、直ちに休薬を行いました。7コース8日目に軽快(グレード1以下)したので、7コース9日目から、休薬前の投与量より1段階減量(減量段階2)し、1回1,200 mg(4錠)で治療を再開しました。8コース目は当初のスケジュールどおりに開始しました。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(11回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(11回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(11回)

Q & A

臨床成績

参考



# 休薬・減量・再開の例

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

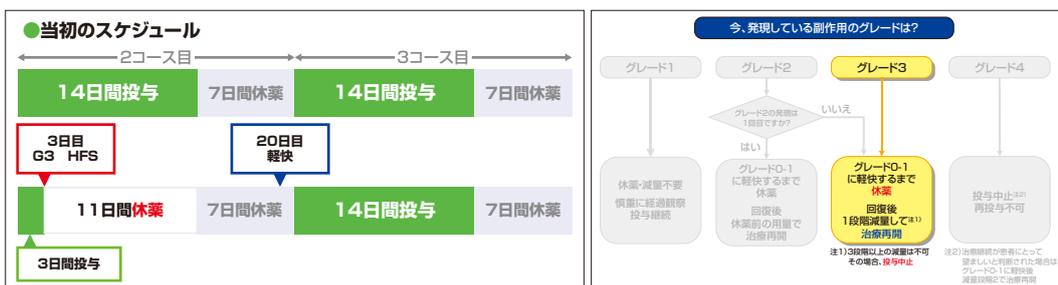
臨床成績

参考

## 症例②

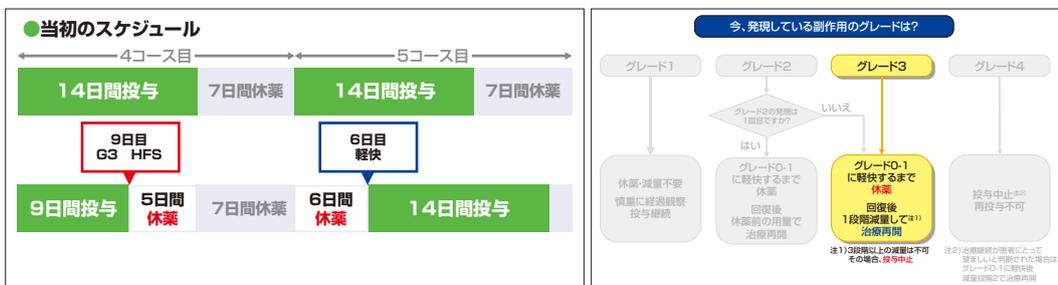
- 身長:159 cm、体重:50 kg(体表面積:1.494 m<sup>2</sup>)
- 初回投与量:1回用量1,800 mg(6錠)、1日用量3,600 mg(12錠)
- グレード3の手足症候群(HFS)→グレード3のHFS→グレード3の下痢の順に副作用が発現

### グレード3のHFS発現時の休薬・減量・再開



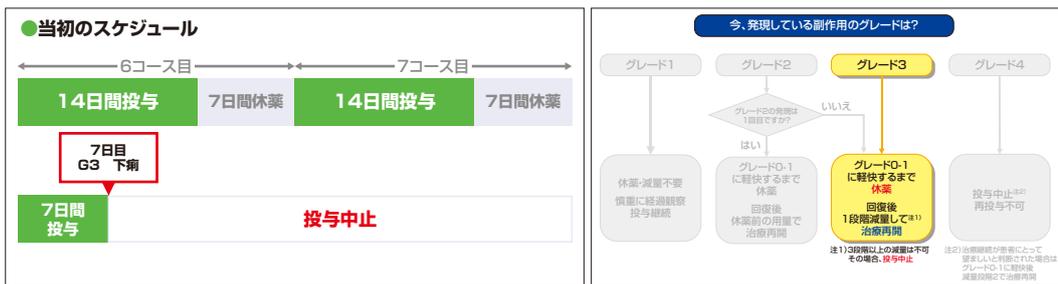
2コース3日目にグレード3のHFSが発現したため、直ちに休薬を行いました。2コース20日目に軽快(グレード1以下)したので、3コース1日目から、休薬前の投与量より1段階減量(減量段階1)し、1回1,500 mg(5錠)で治療を再開しました。

### グレード3のHFS発現時の休薬・減量・再開



4コース9日目にグレード3のHFSが発現したため、直ちに休薬を行いました。5コース開始時に軽快(グレード1以下)していなかったので、治療を延期しました。6日間の追加の休薬後、軽快したので、休薬前の投与量より1段階減量(減量段階2)し、1回900 mg(3錠)で5コース目の治療を再開しました。

### グレード3の下痢発現時の休薬・減量・再開



6コース7日目にグレード3の下痢が発現しました。3段階以上の減量はできないため、投与を中止しました。

# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 投与中の観察項目

## ◎ 臨床症状の観察

ゼローダの投与期間中は、特に下記の臨床症状に注意し、患者を観察してください。

**皮膚症状:** 手足症候群 (P35参照)、色素沈着等  
**消化器症状** (P38参照) : 下痢、悪心・嘔吐、口内炎、腹痛、食欲不振等  
**感染症:** 発熱

## ◎ 臨床検査値

ゼローダの投与期間中は、定期的に血液検査を行い全身状態を確認してください。

**【血液障害(P39参照)】**  
 好中球数、白血球数、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン量  
**【肝障害(P37参照)】**  
 総ビリルビン値、AST(GOT)、ALT(GPT)

### ■ 手足症候群の判定基準<sup>3)</sup>

グレード	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

該当する症状のグレードが両基準(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グレードを採用する。  
 この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

3) Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2) : 485-493, 1999

### ■ その他の主な副作用の判定基準

副作用	グレード			
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;<24時間の静脈内輸液を要する	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加;便失禁;≥24時間の静脈内輸液を要する;入院を要する	生命を脅かす(例:循環動態の虚脱)
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少;<24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐;<24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐;≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
白血球	<LLN-3,000 /mm <sup>3</sup>	<3,000-2,000 /mm <sup>3</sup>	<2,000-1,000 /mm <sup>3</sup>	<1,000 /mm <sup>3</sup>
口内炎	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	生命を脅かす症状がある
好中球	<LLN-1,500 /mm <sup>3</sup> <LLN-1.5×10 <sup>9</sup> /L	<1,500-1,000 /mm <sup>3</sup> <1.5-1.0×10 <sup>9</sup> /L	<1,000-500 /mm <sup>3</sup> <1.0-0.5×10 <sup>9</sup> /L	<500 /mm <sup>3</sup> <0.5×10 <sup>9</sup> /L
血小板	<LLN-75,000 /mm <sup>3</sup> <LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000 /mm <sup>3</sup> <75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000 /mm <sup>3</sup> <50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000 /mm <sup>3</sup> <25.0×10 <sup>9</sup> /L

CTCAE v.3.0

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 重大な副作用

## ◎ 重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### Q4 ● 脱水症状(頻度不明<sup>注</sup>)

P49 激しい下痢(初期症状:腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがある。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。

### Q3 ● 手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明<sup>注</sup>)

P49 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。

#### ● 心障害(頻度不明<sup>注</sup>)

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

### Q6 ● 肝障害、黄疸(頻度不明<sup>注</sup>)

P51 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。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。

### Q5 ● 腎障害(頻度不明)

P50 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。

#### ● 骨髄抑制(頻度不明<sup>注</sup>)

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。

#### ● 口内炎(頻度不明<sup>注</sup>)

口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがある。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。

#### ● 間質性肺炎(頻度不明)

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。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

#### ● 重篤な腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### ● 重篤な精神神経系障害(白質脳症等)(頻度不明)

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

#### ● 血栓塞栓症(頻度不明)

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

#### ● 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

#### ● 溶血性貧血(頻度不明)

注)国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

A R D

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策

## ①手足症候群 (Hand-foot syndrome : HFS)

手足症候群は、5-FU 持続静注、ドキソルビシン、シタラビンの注射等の副作用として国内外で報告されています<sup>4-8)</sup>。

- 4)がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(第3版), 先端医学社, 2003
- 5)Nagore E. et al.: Am J Clin Dermatol 1(4) : 225-234, 2000
- 6)Meta-Analysis Group in Cancer.: J Clin Oncol 16(11): 3537-3541, 1998
- 7)Sakata Y. et al.: Eur J Cancer 34(11) : 1715-1720, 1998
- 8)Douillard JY. et al.: J Clin Oncol 20(17) : 3605-3616, 2002

### ● 主な症状

好発部位は、手、足、爪の四肢末端部です。軽度のものであれば、紅斑、色素沈着に終わります。高度のものでは、疼痛を伴って発赤・腫脹し、水疱、びらんを形成することもあります。手掌・足底は角化、落屑が著明になり、亀裂を生じるようになり、知覚過敏、歩行困難、物がつかめない等の機能障害を伴った症状がみられることもあります。

グレード1



皮膚の発赤と腫脹硬化感がみられるが疼痛機能障害はなし

グレード3



強い痛みを伴う皮膚亀裂が発現し歩行困難となる

### ● 発現状況

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験\*における手足症候群の発現状況は以下のとおりでした。

\* 進行・再発乳癌患者35例を対象としたJ016526試験、及び進行・転移性結腸・直腸癌患者60例を対象としたJ015951試験

#### ①発現割合<sup>16)</sup>

発現割合は76.8%(73/95例)であり、そのうちグレード3の発現割合は13.7%(13/95例)でした。

グレード	グレード1	グレード2	グレード3	合計
発現割合	30.5%(29/95例)	32.6%(31/95例)	13.7%(13/95例)	76.8%(73/95例)

#### ②発現時期<sup>16)</sup>

発現時期及び発現までの累積投与量は、以下のとおりでした。

項目	中央値(範囲)
発現までの日数	30.0日(5-122日)
累積投与量	81.0 g(18.0-348.6 g)

16)社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)副作用発現状況(手足症候群)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
臨床成績  
参考

### ③症状回復までの期間<sup>16)</sup>

症状回復までの期間は、以下のとおりでした。

転帰	最高時グレード	発現件数	回復までの期間 中央値(範囲)
症状消失	グレード1-3	53	32.0日( 2-189日)
	グレード3	4	83.5日(49-120日)

16) 社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)副作用発現状況(手足症候群)

### ●発現機序

現在のところ明確な発現機序は不明ですが、皮膚基底細胞の増殖能の阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌等が原因として考えられています。

### ●異常が認められた場合の対応

手足症候群が認められた場合は、「休薬・減量・再開について」「休薬・減量・再開の例」(P30～32参照)に従い、適切な処置を行ってください。

特にグレード2以上の場合、ゼロータを休薬してください<sup>10)</sup>。グレード3に至った症例においては、症状の消失・軽快までに、より長時間を必要とすることから、注意深い経過観察と症状悪化の前に休薬等の適切な処置が必要です。手足症候群のグレードは以下の基準を参考にしてください。

### ■手足症候群の判定基準<sup>3)</sup>

グレード	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

該当する症状のグレードが両基準(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グレードを採用する。この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

3) Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2) : 485-493, 1999  
10) 山崎直也, 田口哲也 : 医学のあゆみ 216(3) : 257-260, 2006

### Q3 ●対処法

P49

発現機序が不明で、確実な予防法・治療法はありません。したがって、経験的な処置法が主体となりますが、局所の治療に関しては、保湿剤やステロイド外用剤を塗る等の対処法が一般的です<sup>10)</sup>。また、ピリドキシン塩酸塩(ビタミンB<sub>6</sub>)の投与で、症状が軽減することが報告されています<sup>11)</sup>。国内第Ⅱ相臨床試験ではステロイド外用剤(ベタメタゾン等、薬効が中程度のものから強いものまで)、尿素軟膏及びビタミンA軟膏が単独または併用で、手足症候群に対する治療薬として最も多く使用されました。手足症候群の症状別対処法等については、「Hand-Foot Syndrome Atlas<sup>12)</sup>」をご参照ください。

10) 山崎直也, 田口哲也 : 医学のあゆみ 216(3) : 257-260, 2006  
11) 山崎直也 : 癌治療と宿主 16 : 137-141, 2004  
12) Hand-Foot Syndrome Atlas 第4版



## ②肝障害

動物実験(マウス、ラット、サル)において、本剤の直接的な肝毒性は認められていませんが、他のフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と同様、本剤においても国内外で重篤な肝障害が発現したとの報告があります。

Q6  
P51

### ●発現状況<sup>17)</sup>

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験\*におけるAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン値上昇の発現状況は以下のとおりでした。

項目	グレード悪化が認められた症例の割合**	3グレード以上の悪化が認められた症例の割合***
AST(GOT)上昇	47.4%(45/95例)	3.2%(3/95例)
ALT(GPT)上昇	34.7%(33/95例)	1.1%(1/95例)
総ビリルビン値上昇	56.8%(54/95例)	7.4%(7/95例)

\* 進行・再発乳癌患者35例を対象としたJO16526試験、及び進行・転移性結腸・直腸癌患者60例を対象としたJO15951試験

\*\* ゼローダ投与前後でNCI-CTC(Ver. 2.0)のグレードが悪化した症例の割合

\*\*\*ゼローダ投与前後でNCI-CTC(Ver. 2.0)のグレードが3段階以上悪化した症例の割合

JO16526試験、JO15951試験では、下記の4つの定義に該当する場合に臨床検査値を副作用として取り扱いました。副作用としての発現割合はP42をご参照ください。

- 1) 重篤な有害事象に該当した場合
- 2) 治験薬の減量、休薬もしくは中止を必要とした場合
- 3) 治療を必要とした場合
- 4) 臨床的に問題があると判断された場合

17)社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)副作用発現状況(肝障害)

### ●発現機序

ゼローダは経口投与後、肝臓で代謝されることから本剤によるものと考えられていますが、現在のところ海外も含め肝障害、黄疸の発現機序については明らかになっておりません。

### ●異常が認められた場合の対応

頻回にモニタリングを実施してください。

異常が認められた場合には、「休薬・減量・再開について」「休薬・減量・再開の例」(P30～32参照)に従い、適切な処置を行ってください。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 主な副作用とその対策

投与前

投与中 (単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

Q & A

臨床成績

参考

## ③ 消化器障害 (悪心・嘔吐、口内炎、下痢)

### ● 発現状況

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験\*における発現状況は以下のとおりでした。

#### ① 発現割合<sup>18)</sup>

主な消化器障害の発現割合は以下のとおりでした。グレード3/4の重度の消化器障害の発現は低頻度でした。

項目	全グレードの発現割合	グレード3/4の発現割合
悪心	42.1% (40/95例)	1.1% (1/95例)
嘔吐	21.1% (20/95例)	なし
口内炎	38.9% (37/95例)	なし
下痢	36.8% (35/95例)	2.1% (2/95例)

#### ② 発現時期<sup>18)</sup>

主な消化器障害の発現時期及び発現までの累積投与量は以下のとおりでした。

項目	発現までの日数 中央値 (範囲)	発現までの累積投与量 中央値 (範囲)
悪心	13.0日 (1-166日)	48.5 g ( 1.8-449.4 g)
嘔吐	30.5日 (1-184日)	78.3 g ( 3.0-449.4 g)
口内炎	32.0日 (4-197日)	84.6 g (10.8-520.8 g)
下痢	22.0日 (1-194日)	63.0 g ( 2.1-486.9 g)

#### ③ 症状回復までの期間<sup>18)</sup>

主な消化器障害の回復までの期間は以下のとおりでした。各事象とも比較的早期に回復が認められました。

項目	回復までの日数 中央値 (範囲)
悪心	5.0日 (2-90日)
嘔吐	2.0日 (2-15日)
口内炎	8.5日 (2-41日)
下痢	3.0日 (2-52日)

\*進行・再発乳癌患者35例を対象としたJO16526試験、及び進行・転移性結腸・直腸癌患者60例を対象としたJO15951試験

<sup>18)</sup>社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) 副作用発現状況 (消化器障害)

### ● 異常が認められた場合の対応

症状が認められた場合は、「休薬・減量・再開について」「休薬・減量・再開の例」(P30～32 参照)に従い、適切な処置を行ってください。

### ● 対処法

**嘔吐**：症状が重度の場合は、国内外の臨床試験において、ベンザミド類 (メトクロプラミド)、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 (グラニセトロン塩酸塩等) 等の制吐剤の投与、輸液等の対症療法が実施されました。

**Q4** ● **下痢**：症状が重度の場合は、国内外の臨床試験において、止瀉薬 (ロペラミド塩酸塩等) の投与、輸液等の対症療法が実施されました。  
P49



## ④血液障害(赤血球数減少、白血球数減少等)

### ●発現状況<sup>19)</sup>

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)にて実施した国内第Ⅱ相臨床試験\*における主な血液障害の発現割合は以下のとおりでした。

項目	グレード悪化が認められた症例の割合**	3グレード以上の悪化が認められた症例の割合***
白血球数減少	46.3%(44/95例)	2.1%(2/95例)
好中球数減少	45.3%(43/95例)	5.3%(5/95例)
リンパ球数減少	43.2%(41/95例)	2.1%(2/95例)
血小板数減少	18.9%(18/95例)	3.2%(3/95例)
ヘモグロビン減少	42.1%(40/95例)	1.1%(1/95例)

\* 進行・再発乳癌患者35例を対象としたJO16526試験、及び進行・転移性結腸・直腸癌患者60例を対象としたJO15951試験

\*\* ゼロータ投与前後でNCI-CTC(Ver. 2.0)のグレードが悪化した症例の割合

\*\*\* ゼロータ投与前後でNCI-CTC(Ver. 2.0)のグレードが3段階以上悪化した症例の割合

JO16526試験、JO15951試験では、下記の4つの定義に該当する場合に臨床検査値を副作用として取り扱いました。副作用としての発現割合はP42をご参照ください。

- 1) 重篤な有害事象に該当した場合
- 2) 治験薬の減量、休薬もしくは中止を必要とした場合
- 3) 治療を必要とした場合
- 4) 臨床的に問題があると判断された場合

19)社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)副作用発現状況(血液障害)

### ●異常が認められた場合の対応

症状が認められた場合は、「休薬・減量・再開について」「休薬・減量・再開の例」(P30～32参照)に従い、適切な処置を行ってください。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 副作用発現状況

## ◎ 単剤療法における副作用発現状況<sup>20)</sup>

承認時まで、1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬にて実施された2つの国内第II相臨床試験(進行・再発乳癌患者35例を対象としたJO16526試験、及び進行・転移性結腸・直腸癌患者60例を対象としたJO15951試験)において、副作用は95例中90例(94.7%)に認められました。

主な副作用は、手足症候群73例(76.8%)、悪心40例(42.1%)、食欲不振38例(40.0%)、口内炎37例(38.9%)、下痢35例(36.8%)、色素沈着障害27例(28.4%)、嘔吐20例(21.1%)等でした。

20) 社内資料：1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)副作用発現状況(承認時までの調査)

副作用発現状況一覧表\* 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬にて実施された国内第II相臨床試験の併合集計結果(95例)

器官分類	副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
				グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>胃腸障害</b>								
	悪心	40	42.1	34	5	1		1(1.1)
	口内炎	37	38.9	33	4			
	下痢	35	36.8	29	4	2		2(2.1)
	嘔吐	20	21.1	14	6			
	腹痛	9	9.5	4	3	2		2(2.1)
	便秘	8	8.4	7	1			
	口唇炎	7	7.4	7				
	上腹部痛	7	7.4	7				
	胃不快感	4	4.2	4				
	消化器不調	3	3.2	3				
	メレナ	2	2.1	2				
	歯肉炎	2	2.1	1	1			
	痔核	2	2.1	2				
	腹部膨満	2	2.1	2				
	イレウス	1	1.1				1	1(1.1)
	鼓腸	1	1.1	1				
	口の感覚鈍麻	1	1.1	1				
	口唇のひび割れ	1	1.1	1				
	口唇乾燥	1	1.1	1				
	歯痛	1	1.1	1				
	消化管びらん	1	1.1			1		1(1.1)
	消化不良	1	1.1		1			
	食道炎	1	1.1	1				
	心窩部不快感	1	1.1	1				
	舌炎	1	1.1	1				
	軟便	1	1.1	1				
	排便障害	1	1.1		1			
	腹水	1	1.1		1			
	腹部不快感	1	1.1	1				
	肛門出血	1	1.1	1				

投与前  
 投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 Q&A  
 臨床成績  
 参考



器官分類 副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
			グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
手足症候群	73	76.8	29	31	13		13(13.7)
色素沈着障害	27	28.4	27				
発疹	9	9.5	8	1			
爪の障害	6	6.3	5	1			
そう痒症	2	2.1	2				
発疹	2	2.1	2				
顔面浮腫	1	1.1	1				
丘疹	1	1.1	1				
湿疹	1	1.1	1				
接触性皮膚炎	1	1.1	1				
全身性そう痒症	1	1.1	1				
爪炎	1	1.1	1				
皮膚の炎症	1	1.1	1				
皮膚炎	1	1.1	1				
<b>全身障害および投与局所様態</b>							
倦怠感	16	16.8	11	4	1		1(1.1)
発熱	12	12.6	9	3			
疲労	11	11.6	8	3			
胸痛	2	2.1	2				
胸部不快感	2	2.1	2				
浮腫	2	2.1	2				
末梢性浮腫	2	2.1	1	1			
口渇	1	1.1	1				
粘膜障害	1	1.1	1				
疼痛	1	1.1	1				
<b>代謝および栄養障害</b>							
食欲不振	38	40.0	30	4	3	1	4(4.2)
脱水	2	2.1		1	1		1(1.1)
食欲減退	1	1.1	1				
低アルブミン血症	1	1.1		1			
低カリウム血症	1	1.1			1		1(1.1)
<b>神経系障害</b>							
味覚異常	10	10.5	9	1			
頭痛	8	8.4	8				
浮動性めまい	4	4.2	4				
感覚減退	2	2.1		2			
傾眠	2	2.1	2				
異常感覚	1	1.1	1				
感覚障害	1	1.1	1				
顔面麻痺	1	1.1			1		1(1.1)
記憶障害	1	1.1			1		1(1.1)
口の錯感覚	1	1.1	1				
錯感覚	1	1.1	1				
神経毒性	1	1.1	1				

\*副作用の重症度の評価基準は、NCI-CTC(Ver.2.0)を使用(手足症候群を除く)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 副作用発現状況

副作用発現状況一覧表\*のつづき

器官分類	副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
				グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>								
	好中球減少症	10	10.5	1	4	3	2	5(5.3)
	白血球減少症	7	7.4	1	5		1	1(1.1)
	血小板減少症	4	4.2		1	3		3(3.2)
	貧血	4	4.2		2	1	1	2(2.1)
	リンパ球減少症	1	1.1			1		1(1.1)
	発熱性好中球減少症	1	1.1			1		1(1.1)
<b>臨床検査</b>								
	体重減少	15	15.8	13	2			
	体重増加	3	3.2	3				
	プロトロンビン時間延長	1	1.1		1			
	血圧上昇	1	1.1	1				
	血中クレアチニン	1	1.1				1	1(1.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>								
	関節痛	7	7.4	5	2			
	背部痛	6	6.3	5	1			
	筋痛	2	2.1	2				
	関節周囲炎	1	1.1	1				
	胸壁痛	1	1.1	1				
	筋硬直	1	1.1	1				
	筋骨格硬直	1	1.1	1				
	筋脱力	1	1.1		1			
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>								
	咳嗽	6	6.3	6				
	咽喉頭疼痛	3	3.2	3				
	呼吸困難	2	2.1	1		1		1(1.1)
	胸水	1	1.1	1				
	好酸球性肺炎	1	1.1	1				
	上気道の炎症	1	1.1	1				
	低酸素症	1	1.1			1		1(1.1)
	肺塞栓症	1	1.1			1		1(1.1)
	鼻出血	1	1.1	1				
	鼻漏	1	1.1	1				
	咯血	1	1.1	1				
<b>肝胆道系障害</b>								
	高ビリルビン血症	12	12.6	1	6	5		5(5.3)
	肝機能異常	4	4.2		3	1		1(1.1)
	黄疸	1	1.1			1		1(1.1)
	脂肪肝	1	1.1	1				
<b>感染症および寄生虫症</b>								
	鼻咽頭炎	11	11.6	9	2			
	感染	2	2.1			2		2(2.1)
	急性気管支炎	1	1.1		1			
	足部白癬	1	1.1		1			
	尿路感染	1	1.1			1		1(1.1)

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
Q2A  
臨床成績  
参考



器官分類	副作用	発現例数	発現割合(%)	グレードごとの発現例数				
				グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード3/4(%)
<b>眼障害</b>								
	結膜炎	3	3.2	3				
	流涙増加	3	3.2	3				
	眼脂	2	2.1	2				
	眼乾燥	1	1.1	1				
	眼瞼炎	1	1.1	1				
	光視症	1	1.1	1				
	白内障	1	1.1	1				
<b>血管障害</b>								
	高血圧	8	8.4	7	1			
	低血圧	2	2.1	2				
	リンパ管炎	1	1.1	1				
	深部静脈血栓症	1	1.1			1		1(1.1)
<b>心臓障害</b>								
	頻脈	4	4.2	3		1		1(1.1)
	動悸	1	1.1	1				
<b>腎および尿路障害</b>								
	血尿	1	1.1		1			
	排尿困難	1	1.1	1				
	頻尿	1	1.1	1				
	膀胱炎	1	1.1	1				
	膀胱炎様症状	1	1.1	1				
<b>精神障害</b>								
	不眠症	2	2.1	2				
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>								
	水疱	1	1.1	1				
<b>生殖系および乳房障害</b>								
	膣出血	1	1.1	1				

\*副作用の重症度の評価基準は、NCI-CTC(Ver.2.0)を使用(手足症候群を除く)

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回):用法及び用量

◎手術不能又は再発乳癌で、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合には、1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)を使用します。

### 【1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合】

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。

### ■用量

体表面積	1回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg(4錠)
1.36 m <sup>2</sup> 以上1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg(5錠)
1.66 m <sup>2</sup> 以上1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg(6錠)
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg(7錠)

朝・夕  
2回

1日用量
2,400 mg (8錠)
3,000 mg(10錠)
3,600 mg(12錠)
4,200 mg(14錠)

### ■投与スケジュール



担当医の判断で  
可能な限り継続

ラパチニブトシル酸塩水和物 1,250 mg 1日1回連日経口投与

※ゼローダとラパチニブトシル酸塩水和物との併用においては、併用薬剤の最新の電子化された添付文書、適正使用ガイドなども併せてご参照ください。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考

# 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 休薬・減量・再開について



◎ 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) において、副作用が発現した場合には、下記の記載に基づいて休薬・減量・再開を行ってください。

- グレード2の副作用が発現した場合は、直ちに休薬する。  
その後グレード0-1に軽快後、休薬前の用量もしくは減量して治療を再開する。
- グレード3の副作用が発現した場合は、直ちに休薬する。  
その後グレード0-1に軽快後、減量して治療を再開する。
- 発現回数は、同グレードにおける発現回数とする(副作用の種類に関わらずカウントする)。
- 一旦減量した後は増量は行わない。

## ■ 海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151 試験)<sup>21)</sup> におけるゼロダの休薬・減量・中止基準

有害事象	処置
グレード2 以下に規定する事象以外	休薬(グレード1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目:減量せず又は1段階減量して再開 2回目:1段階減量して再開 3回目:2段階減量して再開 4回目:中止
グレード2、3 500/mm <sup>3</sup> ≤ Neu < 1,000/mm <sup>3</sup> 25,000/mm <sup>3</sup> ≤ Pt < 75,000/mm <sup>3</sup> 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL <sup>注1)</sup> 1.5mg/dL < Cre ≤ 6×ULN Ccr < 40mL/min	休薬(グレード1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目:減量せず又は1段階減量して再開 2回目:1段階減量して再開 3回目:2段階減量して再開 4回目:中止
グレード3 上記に規定する事象以外	休薬(グレード1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目:1段階減量して再開 2回目:2段階減量して再開 3回目:中止
グレード4	休薬(グレード1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注1) 輸血時は輸血後の数値  
グレードはNCI CTCAE (ver3.0)による。  
ULN: 施設基準値上限

## ■ 減量時の1回投与量

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg (4錠)	900 mg (3錠)	600 mg (2錠)
1.36 m <sup>2</sup> 以上1.41 m <sup>2</sup> 未満			
1.41 m <sup>2</sup> 以上1.51 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg (5錠)	1,200 mg (4錠)	900 mg (3錠)
1.51 m <sup>2</sup> 以上1.66 m <sup>2</sup> 未満			
1.66 m <sup>2</sup> 以上1.81 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg (6錠)	1,500 mg (5錠)	900 mg (3錠)
1.81 m <sup>2</sup> 以上1.96 m <sup>2</sup> 未満			
1.96 m <sup>2</sup> 以上2.11 m <sup>2</sup> 未満	2,100 mg (7錠)	1,500 mg (5錠)	900 mg (3錠)
2.11 m <sup>2</sup> 以上			
			1,200 mg (4錠)

※ゼロダとラパチニブトシル酸塩水和物との併用においては、併用薬剤の最新の電子化された添付文書、適正使用ガイドなども併せてご参照ください。



# 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 投与中の観察項目

## ◎ 臨床症状の観察

ゼローダの投与期間中は、特に下記の臨床症状に注意し、患者を観察してください。

- 皮膚症状：手足症候群、色素沈着等
- 消化器症状：下痢、悪心・嘔吐、口内炎、腹痛、食欲不振等
- 感染症：発熱

## ◎ 臨床検査値

ゼローダの投与期間中は、定期的に血液検査を行い全身状態を確認してください。

- 【血液障害】  
好中球数、白血球数、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン量
- 【肝障害】  
総ビリルビン値、AST (GOT)、ALT (GPT)

### ■ 手足症候群の判定基準<sup>3)</sup>

グレード	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

該当する症状のグレードが両基準（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グレードを採用する。  
この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

3) Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2) : 485-493, 1999

### ■ その他の主な副作用の判定基準

副作用	グレード			
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;<24時間の静脈内輸液を要する	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加;便失禁;≥24時間の静脈内輸液を要する;入院を要する	生命を脅かす (例:循環動態の虚脱)
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少;<24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐;<24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐;≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
白血球	<LLN-3,000 /mm <sup>3</sup>	<3,000-2,000 /mm <sup>3</sup>	<2,000-1,000 /mm <sup>3</sup>	<1,000 /mm <sup>3</sup>
口内炎	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嘔下することはできる	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	生命を脅かす症状がある
好中球	<LLN-1,500 /mm <sup>3</sup> <LLN-1.5×10 <sup>9</sup> /L	<1,500-1,000 /mm <sup>3</sup> <1.5-1.0×10 <sup>9</sup> /L	<1,000-500 /mm <sup>3</sup> <1.0-0.5×10 <sup>9</sup> /L	<500 /mm <sup>3</sup> <0.5×10 <sup>9</sup> /L
血小板	<LLN-75,000 /mm <sup>3</sup> <LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000 /mm <sup>3</sup> <75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000 /mm <sup>3</sup> <50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000 /mm <sup>3</sup> <25.0×10 <sup>9</sup> /L

投与前  
 投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(単剤) 1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
 Q  
 R  
 A  
 臨床成績  
 参考

# ゼローダ錠に関するQ&A

## Q&A INDEX

### 副作用の対応について

- Q1** 副作用発現時の、休薬・減量の方法に規定はありますか？
- Q2** 副作用のグレードまたは種類によって休薬せずに、減量にて対処することがありますか？
- Q3** 手足症候群が発現した場合、どのように対処すればよいですか？
- Q4** 下痢が発現した場合、どのように対処すればよいですか？

### 注意を要する患者への投与について

- Q5** 腎機能障害のある患者にゼローダを投与してもよいですか？  
また、薬物動態に影響はありますか？
- Q6** 肝機能障害のある患者にゼローダを投与してもよいですか？
- Q7** 妊婦・授乳婦にゼローダを投与してもよいですか？ また避妊期間はありますか？
- Q8** ゼローダは高齢者に投与しても大丈夫でしょうか？

### 効能又は効果について

- Q9** 乳癌術後補助化学療法として、ゼローダの投与はできますか？

### 投与方法について

- Q10** 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の1日用量を、825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の用法(2日間投与・7日間休薬)で投与してもよいですか？

### ゼローダの服用について

- Q11** ゼローダを食後30分以内に飲まなければならないのはなぜですか？
- Q12** ゼローダの内服回数は朝夕の2回ですが、1日の服用錠数(約6~16錠前後)を1日3~4回に分けて飲んで問題はないのでしょうか？
- Q13** ゼローダを飲み忘れたらどうすればよいですか？  
また、服用量を間違えたときはどうすればよいですか？
- Q14** ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損の患者には、なぜ注意が必要なのでしょう？

### 前治療からの休薬期間について

- Q15** テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与中止後、なぜ本剤の投与を行う場合は少なくとも7日以上の間隔をあげなければならないのですか？

### その他

- Q16** ゼローダと他の抗癌剤との併用により、重篤な副作用が増加しますか？

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)Q  
&  
A

臨床成績

参考



# ゼロダ錠に関するQ&A

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考

## 副作用の対応について

**Q1** 副作用発現時の、休薬・減量の方法に規定はありますか？

**A1** **825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合:**  
電子化された添付文書上、明確な休薬・減量規定は設けておりませんが、重篤な副作用が認められた場合には休薬してください。その後の投与再開については、治療上の有益性が危険性を上回ることを評価した上で行ってください。なお、国内第II相臨床試験において、以下の休薬・減量規定を設けていましたが、減量した際の有効性に関する明確な成績はありません。

### <参考>国内第II相臨床試験時の休薬規定

グレード*	治療経過
グレード1の有害反応が発現した場合	同一用量にて投与を継続することができる。
グレード2の有害反応が発現した場合	グレード0又はグレード1に回復するまで休薬することができる。休薬後は同一用量にて投与を継続することができる。
グレード3の有害反応が発現した場合	グレード0又はグレード1に回復するまで休薬する。休薬後は同一用量にて投与を継続することができる。また、再度グレード3の有害反応が発現した場合、減量規定に準じ減量する。なお、以下のグレード3の有害反応については、治験責任(分担)医師の医学的判断により、同一用量にて継続投与をすることができる。 自他覚症状:脱毛、全身倦怠感、味覚異常、コントロール可能な食欲不振、悪心及び嘔吐 臨床検査値:リンパ球減少、総ビリルビン上昇(ただし、2.0 mg/dL以下の場合)
グレード4の有害反応が発現した場合	「中止・脱落基準」に準じて被験者への投与を中止する。ただし、グレード4のリンパ球減少については、治験責任(分担)医師の医学的判断により、同一用量にて継続投与をすることができる。

\*カナダNCI 毒性評価基準(NCIC-CTC)

国内第II相臨床試験時の減量規定

有害反応により減量する場合は、以下に従う。

900 mg/回→休薬→600 mg/回

1,200 mg/回→休薬→900 mg/回

1,500 mg/回→休薬→1,200 mg/回

なお、減量後の用量変更は行わない。

### 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の場合:

電子化された添付文書の用法及び用量に関連する注意に「休薬・減量の規定」を定めていますので、これを参考にして休薬・減量を行ってください。

副作用の種類によらず、グレード2以上の副作用が発現した場合には休薬を行うこと、その後の投与再開の方法については、副作用のグレード及び発現回数に応じて決定することが基本です。1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)に関する国内外の臨床試験は、全てこの休薬・減量の規定に従って実施されています。



Q2

副作用のグレードまたは種類によって休薬せずに、減量にて対処することがありますか？

A2

副作用発現時の対処(休薬・減量)方法は、825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)、1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)、1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)で異なります。しかしいずれの場合も、副作用発現時にはまず休薬を行って頂くことが基本です。休薬を行わず減量することは、原則としてありません。

Q3

手足症候群が発現した場合、どのように対処すればよいですか？

A3

局所の治療に関しては、保湿クリームやステロイド外用剤を塗る等の対処法が一般的ですが、現在のところ確立された治療法はありません。国内臨床試験における対症療法では、保湿クリームやステロイド外用剤(ベタメタゾン等、薬効が中程度のものから強いものまで)、尿素軟膏及びビタミンA剤が単独又は併用で使用されました。

Q4

下痢が発現した場合、どのように対処すればよいですか？

A4

下痢発現時は「休薬・減量の規定」に基づいて対処してください。なお、止瀉薬(ロペラミド塩酸塩等)の投与、輸液等の対症療法を併せて行うことも可能です。国内で実施された臨床試験では、グレード2/3の下痢発現時には休薬した上で、ロペラミド塩酸塩投与等の対症療法の実施を推奨しました。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q &amp; A

臨床成績

参考



# ゼロダ錠に関するQ&A

## 注意を要する患者への投与について

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/週)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/週)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/週)

Q&A

臨床成績

参考

Q5

腎機能障害のある患者にゼロダを投与してもよいですか？  
また、薬物動態に影響はありますか？

A5

重篤な腎障害のある患者は**投与禁忌**です。また、腎障害のある患者では副作用が重症化又は発現率が上昇する恐れがありますので、ご注意ください。

腎障害を伴う固形癌患者に対するカペシタビン及びその代謝物の体内動態<sup>22)</sup>について調べたところ、クレアチニンクリアランスの低下は、カペシタビン及び5-FU、5'-DFCRのAUCに影響を与えませんでした。5'-DFUR及びFBALでは、クレアチニンクリアランスの低下に伴いAUCの増加を認めました。したがって、中等度以上の腎障害のある患者に投与する際は、副作用の発現等に十分注意してください。

また、クレアチニンクリアランスが50 mL/min以下の患者において、グレード3/4の副作用発現割合が高く、特に30 mL/min未満の患者でグレード4の副作用発現割合が高いことが報告<sup>23)</sup>されているため、このような患者では原則として使用をお控えください。

**<参考1>腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態：海外データ<sup>22)</sup>**

腎機能の程度をクレアチニンクリアランスにより分類し、それぞれの群にゼロダ1,255 mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与し、カペシタビンとその主代謝物のAUCを調べました。

腎機能障害度別のカペシタビンとその主代謝物のAUC(μg・h/mL)

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

【クレアチニンクリアランスの正常値 約100 mL/min】

mean±SD

注)国内臨床試験においては、血清クレアチニン値が施設正常値上限の1.5倍以上及びクレアチニンクリアランスが50 mL/min以下の患者は除外されています。

**<参考2>腎障害の目安と対処法(B法の場合)**

EUのSmPC(Summary of Product Characteristics:製品情報概要)では、腎障害の目安、ならびにゼロダ錠の投与量について、以下のように記載されています。

**[重篤な腎障害のある患者]**

投与開始前のクレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の患者→**投与禁忌**

**[腎障害のある患者]**

中等度:投与開始前のクレアチニンクリアランスが30-50 mL/minの患者→75%用量(減量段階1)

軽度:投与開始前のクレアチニンクリアランスが51-80 mL/minの患者→減量不要

**クレアチニンクリアランス(Ccr)推定値(Cockcroft-Gault式)**

$$\text{女性Ccr推定値(mL/min)} = \frac{\text{体重(kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}} \times 0.85$$

(P65参照)

22)腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(2003年4月16日承認、申請資料概要へ3-3-7)  
23)Cassidy J, et al.: Ann Oncol 13(4) : 566-575, 2002



**Q6**

**肝機能障害のある患者にゼローダを投与してもよいですか？**

**A6**

重度の肝機能障害の患者は、国内臨床試験の対象外であったため、安全性は確認されておりません。  
中等度の肝機能障害の患者においては、ゼローダの薬物動態に影響が認められなかったとの報告<sup>24)</sup>があります。

注)国内臨床試験においては、ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍、AST(GOT)、ALT(GPT)、アルカリフォスファターゼが施設正常値上限の2.5倍を超える患者は除外されています。

24) Twelves C, et al.: Clin Cancer Res 5(7): 1696-1702, 1999

**Q7**

**妊婦・授乳婦にゼローダを投与してもよいですか？ また避妊期間はありますか？**

**A7**

動物実験(マウス)<sup>25)</sup>において、ゼローダ投与により催奇形性が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある患者は**投与禁忌**です。  
また妊娠を希望される患者については、動物実験(マウス)<sup>25)</sup>において、雌親生殖能の低下、雄生殖器に精子細胞の減少等が報告されていますので、催奇形性作用も含め十分に説明を行ってください。ゼローダの電子化された添付文書には、避妊の期間に関する記載はありませんが、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間(目安として6ヵ月)は、適切な避妊法を用いるよう指導してください<sup>26)</sup>。  
なお、動物実験(マウス)<sup>25)</sup>において、ゼローダの乳汁への移行も報告されていますので、授乳婦に投与する場合には、授乳を避けるよう説明を行ってください。ゼローダの電子化された添付文書には、ゼローダの投与終了後の授乳再開までの期間に関する記載がありませんが、本剤投与終了後最低1週間は授乳を避けるよう説明を行ってください<sup>26)</sup>。

25)胎児移行性(2003年4月16日承認、申請資料概要へ、2-2-3)  
26) Xeloda米国添付文書[2022年12月改訂]

**Q8**

**ゼローダは高齢者に投与しても大丈夫でしょうか？**

**A8**

高齢者では一般的に生理機能が低下している場合が多いため、副作用が強くあらわれるおそれがありますのでご注意ください。海外の第Ⅲ相臨床試験において、80歳以上の高齢者では80歳未満の患者に比べて、重症の下痢、手足症候群、口内炎等の発現割合が上昇したとの報告<sup>23)</sup>があります。

23) Cassidy J, et al.: Ann Oncol 13(4) : 566-575, 2002

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考



# ゼローダ錠に関するQ&A

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考

## 効能又は効果について

Q9

乳癌術後補助化学療法として、ゼローダの投与はできますか？

A9

乳癌に対する術後補助化学療法としての有効性・安全性は確立しておりません。乳癌における効能又は効果は、「手術不能又は再発乳癌」です。

## 投与方法について

Q10

1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の1日用量を、825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)の用法(21日間投与・7日間休薬)で投与してもよいですか？

A10

2,500 mg/m<sup>2</sup>/日、21日間投与・7日間休薬は、国内外ともに一切検討されていません。したがって、この投与方法におけるゼローダの体内動態及び、臨床成績ともにデータがなく、有効性・安全性は確立しておりません。特に、2,500 mg/m<sup>2</sup>/日の14日間投与・7日間休薬に比べ、ゼローダ及び代謝物の血中濃度の増加による副作用発現割合の増加や重篤化の可能性が懸念されますので、**2,500 mg/m<sup>2</sup>/日の21日間投与・7日間休薬は行わないでください。**



## ゼローダの服用について

**Q11** ゼローダを食後30分以内に飲まなければならないのはなぜですか？

**A11** 国内外で実施された臨床試験はすべて食後30分以内に経口投与し、有効性・安全性が確認されているため、電子化された添付文書上は、食後30分以内に服用することとなっています。なお、絶食時に比べ食後投与時のC<sub>max</sub>は減少しましたが、AUCでは、ほとんど差が認められませんでした。

<参考>食事による薬物動態への影響 (参考:海外データ)<sup>27)</sup>

進行又は転移性の直腸・結腸癌患者11例に、カペシタビン666 mg/m<sup>2</sup>を食後1日2回の連日経口投与あるいは1,255 mg/m<sup>2</sup>を食後1日2回の間欠経口投与し、投与1日目及び8日目に絶食下、あるいは食後30分にカペシタビン投与した際のカペシタビン及びその代謝物の血漿中薬物濃度推移を用いて、カペシタビンの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討したところ、絶食時のカペシタビンのAUCは、食後投与時に比べて増加しましたが、カペシタビンの代謝変換が進むにつれ、食事の影響は減少しました。

カペシタビン及び代謝物における絶食時のt<sub>max</sub>は食後投与よりも短縮し、主要な薬物動態パラメータである5'-DFURのC<sub>max</sub>では、食後投与と比較し、絶食投与では53%増加しました。しかしAUCでは(絶食投与時AUC)/(食後投与時AUC)=1.15であることから、5'-DFURの薬物動態に対して臨床問題となる食事の影響はないと考えられました。

27) Reigner B, et al.: Clin Cancer Res 4(4): 941-948, 1998

**Q12** ゼローダの内服回数は朝夕の2回ですが、1日の服用錠数(約6~16錠前後)を1日3~4回に分けて飲んで問題はないのでしょうか？

**A12** 1日3~4回に分けて投与した場合のゼローダ及び代謝物の薬物動態に関しての検討はなされておらず、また臨床における有効性・安全性は確立しておりません。したがって、1日2回投与をお願いします。

**Q13** ゼローダを飲み忘れたらどうすればよいですか？  
また、服用量を間違えたときはどうすればよいですか？

**A13** 飲み忘れたことに気がついたときには、飲み忘れた分は服用せず、次の服用時には1回分の量を服用するように患者へ説明してください。決して2回分まとめて飲むことのないように指導してください。なお、飲み忘れについては主治医に報告するように説明してください。また、間違えて飲んでしまったときや多く飲みすぎてしまった場合は、直ちに主治医に連絡するよう患者に説明してください。

**Q14** ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損の患者には、なぜ注意が必要なのでしょう？

**A14** 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、投与初期に口内炎、下痢、血液障害、神経障害等の重篤な副作用が発現することが報告されているため、ご注意ください。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q & A

臨床成績

参考



# ゼローダ錠に関するQ&A

## 前治療からの休薬期間について

**Q15**

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与中止後、なぜ本剤の投与を行う場合は少なくとも7日以上の間隔をあげなければならないのですか？

**A15**

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の成分であるギメラシルは、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)を阻害する作用を有します。そのため、本剤と併用された場合、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇し、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあります。また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム投与中止後のギメラシルの作用消失までの期間を考慮して、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムの投与中止後7日以内は本剤を**投与禁忌**としています。なお、本事項はフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項です。また、明確なデータはありませんが、7日を過ぎても、十分な骨髓機能が確認されなければ前治療の影響を考慮した方がよいと考えられます。

一般的に、代謝拮抗剤、免疫療法及び内分泌療法では2週間、他の薬物治療においては4週間以上の休薬期間をおくことが望ましいと考えられます。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/日)

投与中(単剤)  
1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/日)

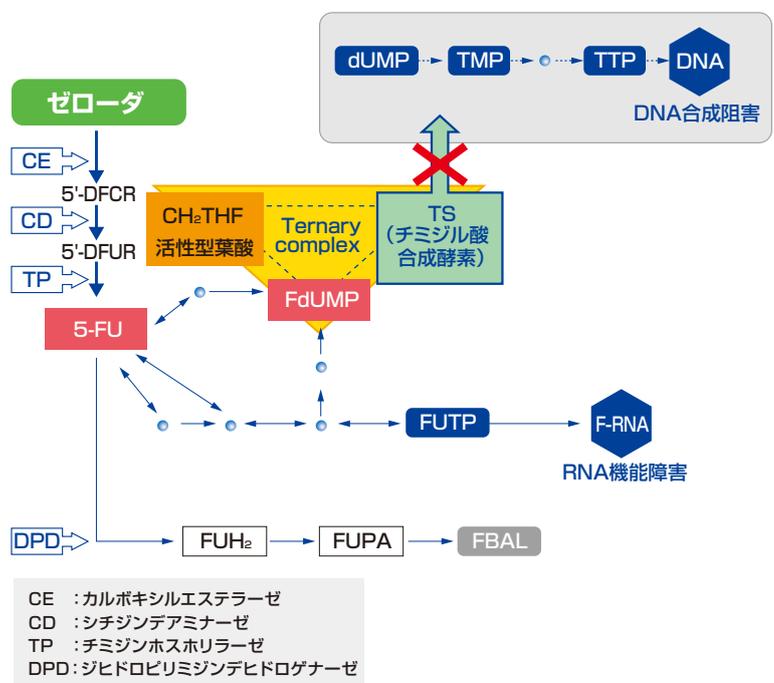
投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1回/日)

Q & A

臨床成績

参考

■ゼローダの代謝機序と5-FUの作用機序



〈イメージ図〉



## その他

**Q16**

ゼローダと他の抗癌剤との併用により、重篤な副作用が増加しますか？

**A16**

国内外においてドセタキセル、パクリタキセル、シクロホスファミド等の薬剤との併用試験が実施されましたが、重篤な副作用の明らかな増加は報告されていません。

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考

## 臨床成績に関する情報

### 国内第Ⅱ相臨床成績(825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回))

### ドセタキセル無効の進行・再発乳癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験(JO15155試験)<sup>28)</sup>

<sup>28)</sup>ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2) [承認時評価資料]

**【目的】** ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に対するゼローダの有効性及び安全性を検討する。

**【対象】** ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者60例  
[有効性解析対象55例、安全性解析対象60例(ITT)]

**【試験方法】** 多施設共同オープン試験(19施設)  
ゼローダ825 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、21日間投与・7日間休薬を1コースとして、2コース以上実施した。



**【評価項目】** 主要評価項目：奏効率(乳癌取扱い規約 改訂第12版)  
その他の評価項目：奏効期間、病勢進行までの期間、生存期間

**【解析計画】** 奏効率を算出し、その95%CIを二項分布に基づいて求めた。下記、Resistantの定義、Failureの定義に従い、無効の内訳を集計した。奏効率について、前治療効果別(ドセタキセル耐性・不応)にサブグループ解析を行うことが事前に規定されていた。

Resistantの定義

R1	術後補助化学療法中に再発
R2	術後補助化学療法終了後6か月以内に再発をきたした
R3	腫瘍縮小を認めたが投与中に病勢の進行を認めた
R4	腫瘍の退縮なく病勢の進行を認めた

Failureの定義

F1	術後補助化学療法終了後7-12か月以内に再発をきたした
F2	腫瘍縮小を認めたが投与終了後12か月以内に病勢の進行を認めた
F3	最低2サイクルの間Stable diseaseであった

### 【有効性】

主要評価項目である奏効率は20.0%(11/55例)であった。サブグループ解析であるドセタキセル耐性例に対する奏効率は21.4%、ドセタキセル不応例に対する奏効率は18.5%であった。その他の評価項目の結果として、全奏効期間の中央値は221日、病勢進行までの期間の中央値は84日、生存期間の中央値は452日であった。

#### ■奏効率(主要評価項目)

総合判定	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効例 CR+PR (%) [95%CI]
全症例	1	10	1	19	21	3	55	11/55(20.0) [10.4-33.0]
乳房	0	2	0	7	0	1	10	—
皮膚・皮下	4	4	1	5	9	2	25	—
リンパ節	1	1	2	15	3	1	23	—
縦隔肺門腫瘍	0	0	0	1	0	0	1	—
骨	0	0	0	4	0	4	8	—
肺	0	0	0	19	7	2	28	—
胸膜	0	0	0	0	1	0	1	—
肝	0	9	0	6	4	2	21	—

(同一部位の異なる計測及び測定方法による重複を含む)

判定基準：乳癌取扱い規約(改訂第12版)  
NE：評価不能



### ■前治療効果別(ドセタキセル耐性・不応)奏効率(主要評価項目のサブグループ解析)

	CR	PR	NC	PD	NE	合計	奏効例 CR+PR (%)
耐性例	0	6	10	11	1	28	6/28 (21.4)
不応例	1	4	10	10	2	27	5/27 (18.5)

耐性：腫瘍の退縮なく病勢の進行を認めた、もしくは腫瘍縮小を認めたが投与中に病勢の進行を認めた。  
不応：最低2サイクルの間SDであった、もしくは腫瘍縮小を認めたが投与終了後12カ月以内に病勢の進行を認めた。

### ■奏効期間、病勢進行までの期間、生存期間(その他の評価項目)

	症例数	中央値 [95%CI]
奏効期間	11例	221日
病勢進行までの期間	60例	84日 [51-133日]
生存期間	60例	452日

### 【安全性】

安全性解析対象症例60例中58例(96.7%)、713件に副作用が認められた。グレード3/4の副作用は33例(55.0%)に発現した。主な事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は11例に14件認められ、5例[目眩、骨痛(背部)、上大静脈症候群、食欲不振、嘔気、総ビリルビン値上昇が各1件]はゼロダとの因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った有害事象は、9例(15.0%)に認められ、手足症候群3例、下痢や食欲不振等の消化器症状3例、肝機能異常2例、胸水の増加及び上大静脈症候群各1例であった。本試験において、本剤投与中の死亡例は認められなかったが、投与終了後28日以内の死亡が1例認められ、上大静脈症候群及び右上腕部浮腫によるものであった。

### ■副作用(発現頻度5%以上を記載)

	副作用	全グレード (%)	グレード 3/4 (%)		副作用	全グレード (%)	グレード 3/4 (%)	
皮膚・皮下組織障害	手足症候群	36 (60.0)	8 (13.3)	代謝・栄養障害	Al-P上昇	18 (30.0)	0	
	脱毛	4 (6.7)	0		LDH上昇	26 (43.3)	2 (3.3)	
	色素沈着	3 (5.0)	0		血清カリウム上昇	3 (5.0)	0	
	皮膚乾燥	3 (5.0)	0		血糖上昇	17 (28.3)	2 (3.3)	
筋・骨格系障害	腰痛	3 (5.0)	0		体重減少	7 (11.7)	0	
	頭痛	6 (10.0)	0		体重増加	3 (5.0)	0	
中枢・末梢神経系障害	めまい	3 (5.0)	0		血清カリウム低下	3 (5.0)	0	
	ふらつき(感)	3 (5.0)	0		血清カルシウム低下	7 (11.7)	0	
	味覚異常	4 (6.7)	0		血清総蛋白減少	4 (6.7)	0	
消化管障害	嘔気	5 (8.3)	0		血中ナトリウム低下	11 (18.3)	0	
	悪心	22 (36.7)	0		尿糖	3 (5.0)	0	
	嘔吐	12 (20.0)	0		血清アルブミン低下	8 (13.3)	0	
	下痢	16 (26.7)	1 (1.7)		呼吸器系障害	咽頭痛	3 (5.0)	0
	口内炎	10 (16.7)	0	かぜ症候群		3 (5.0)	0	
	肝臓・胆管系障害	食欲不振	24 (40.0)	1 (1.7)	赤血球障害	赤血球減少	25 (41.7)	1 (1.7)
		便秘	4 (6.7)	0		ヘマトクリット値減少	11 (18.3)	0
AST(GOT)上昇		29 (48.3)	4 (6.7)	ヘモグロビン減少	17 (28.3)	1 (1.7)		
ALT(GPT)上昇		17 (28.3)	2 (3.3)	白血球・網内系障害	顆粒球減少	18 (30.0)	0	
ビリルビン値上昇	18 (30.0)	5 (8.3)	単球増多		6 (10.0)	0		
直接ビリルビン上昇	3 (5.0)	2 (3.3)	白血球減少		18 (30.0)	0		
ウロビリノーゲン陽性	5 (8.3)	0	白血球増多		3 (5.0)	0		
			リンパ球減少		26 (43.3)	17 (28.3)		
血小板・出血凝血障害	血小板減少	6 (10.0)	0	血小板・出血凝血障害	血小板減少	6 (10.0)	0	
	プロトロンビン時間延長	4 (6.7)	0		プロトロンビン時間延長	4 (6.7)	0	
泌尿器系障害	尿蛋白陽性	8 (13.3)	0	泌尿器系障害	尿沈渣異常	9 (15.0)	0	
	尿沈渣異常	9 (15.0)	0		一般的全身障害	発熱	9 (15.0)	0
				(全身)倦怠感		13 (21.7)	0	

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q2A

臨床成績

参考



# 臨床成績に関する情報

## 国内第Ⅱ相臨床成績〔1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)〕

### タキサン系薬剤無効の進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16526試験)<sup>29)</sup>

29) 社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験[承認時評価資料]

**【目的】** アントラサイクリン系薬剤既治療でタキサン系薬剤無効の進行・再発乳癌患者に対するゼロダの有効性及び安全性を検討する。

**【対象】** アントラサイクリン系薬剤既治療で、タキサン系薬剤無効の進行・再発乳癌患者35例 [有効性解析対象32例(PPS)、安全性解析対象(FAS)35例]

**【試験方法】** 多施設共同オープン試験(7施設)  
ゼロダ1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回、14日間投与・7日間休薬を1コースとして、2コース以上6コースまで実施した。



**【評価項目】** 主要評価項目：奏効率 (RECIST基準)  
副次的評価項目：病勢進行までの期間、奏効までの期間、生存期間、奏効期間、前治療効果別の奏効率、安全性、臨床検査値、バイタルサイン

**【解析計画】** 奏効率について、区間推定には二項分布の信頼区間を用いた。病勢進行までの期間、生存期間について、Kaplan-Meier法を用いて推定した。奏効率に関して、前治療効果別(タキサン系薬剤耐性・不応、アントラサイクリン系薬剤耐性・不応)のサブグループ解析を行うことが事前に規定された。

## 【有効性】

主要評価項目である奏効率は21.9%(7/32例)であった(委員会判定)。前治療効果別の奏効率は、タキサン系薬剤耐性例では22.2%(4/18例)、タキサン系薬剤不応例では21.4%(3/14例)、アントラサイクリン系薬剤耐性例では9.1%(1/11例)、アントラサイクリン系薬剤不応例では26.7%(4/15例)であった。奏効期間の中央値は114日、病勢進行までの期間の中央値は103日であった。

### ■ 奏効率(主要評価項目)、前治療効果別の奏効率(主要評価項目のサブグループ解析/副次的評価項目)

総合判定	CR	PR	SD	PD	合計	奏効例 CR+PR (%) [95%CI]
全症例	0	7	14	11	32	7/32 (21.9) [9.3-40.0]
タキサン系薬剤耐性例	0	4	9	5	18	4/18 (22.2)
タキサン系薬剤不応例	0	3	5	6	14	3/14 (21.4)
アントラサイクリン系薬剤耐性例	0	1	7	3	11	1/11 (9.1)
アントラサイクリン系薬剤不応例	0	4	5	6	15	4/15 (26.7)

判定基準：RECIST

### ■ 奏効期間、病勢進行までの期間、生存期間(副次的評価項目)

	症例数	中央値 [95%CI]
奏効期間	7例	114日
病勢進行までの期間	32例	103日 [48-167]
生存期間	32例	推定不能

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

AND

臨床成績

参考



## 【安全性】

安全性解析対象症例35例中35例(100%)に、合計257件の副作用が認められた。グレード3/4の副作用は10例(28.6%)に発現した。主な事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は4例に13件発現し、2例(リンパ球減少症、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、食欲不振、脱水、下痢、血中クレアチニン増加が各1件)はゼロダとの因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った有害事象は4例(11.4%)に認められ、内訳は白血球減少症2件、下痢、倦怠感、食欲不振、脱水、好中球減少症、高ビリルビン血症が各1件であった。本試験において、投与期間中及び投与終了後28日以内の死亡例は認められなかった。

### 副作用(発現頻度5%以上を記載)

	副作用	全グレード(%)	グレード3/4(%)
胃腸障害	悪心	19(54.3)	1(2.9)
	口内炎	16(45.7)	0
	下痢	14(40.0)	1(2.9)
	嘔吐	11(31.4)	0
	便秘	5(14.3)	0
	腹痛	4(11.4)	1(2.9)
	上腹部痛	3(8.6)	0
	消化器不調	2(5.7)	0
皮膚・皮下組織障害	手足症候群	29(82.9)	5(14.3)
	色素沈着障害	4(11.4)	0
	爪の障害	3(8.6)	0
	発疹	2(5.7)	0
全身障害・投与局所様態	倦怠感	10(28.6)	1(2.9)
	発熱	4(11.4)	0
	疲労	4(11.4)	0
	胸痛	2(5.7)	0
代謝・栄養障害	食欲不振	18(51.4)	1(2.9)
神経系障害	味覚異常	5(14.3)	0
	頭痛	3(8.6)	0
	感覚減退	2(5.7)	0
	傾眠	2(5.7)	0
	浮動性めまい	2(5.7)	0
血液・リンパ系障害	血小板減少症	3(8.6)	3(8.6)
	好中球減少症	3(8.6)	2(5.7)
	白血球減少症	3(8.6)	1(2.9)
	貧血	2(5.7)	2(5.7)
呼吸器・胸郭・縦隔障害	咳嗽	5(14.3)	0
	咽喉頭疼痛	3(8.6)	0
臨床検査	体重減少	5(14.3)	0
筋骨格系・結合組織障害	関節痛	4(11.4)	0
	背部痛	2(5.7)	0
感染症・寄生虫症	鼻咽頭炎	7(20.0)	0
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	3(8.6)	2(5.7)
眼障害	流涙増加	2(5.7)	0

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考



# 臨床成績に関する情報

## 海外第Ⅲ相臨床成績(1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回))

### トラスツズマブ治療歴のあるHER2陽性進行・再発乳癌に対するラパチニブとの併用による海外第Ⅲ相臨床試験(EGF100151試験)<sup>21)</sup>(海外データ)

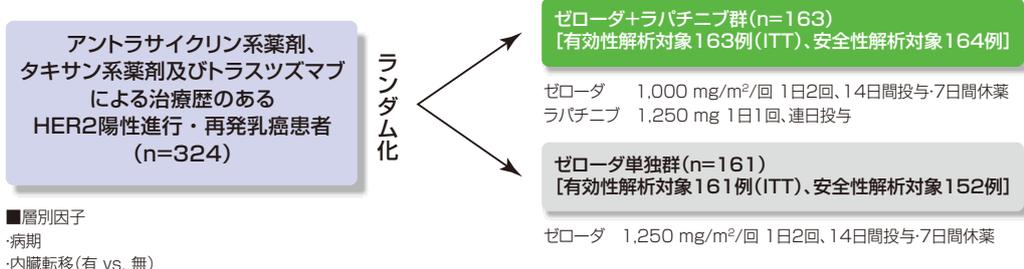
21) Geyer CE, et al.: N Engl J Med 355(26): 2733-2743, 2006

投与前  
投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(単剤) 1,260 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)  
D  
A  
臨床成績  
参考

**【目的】** トラスツズマブ治療歴のあるHER2陽性進行・再発乳癌患者を対象に、ゼローダ単独とゼローダ+ラパチニブの有効性及び安全性を検討する。

**【対象】** アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴のあるHER2陽性進行・再発乳癌患者324例

**【試験方法】**



■層別因子  
・病期  
・内臓転移(有 vs. 無)

**【評価項目】** 主要評価項目：無増悪期間 (TTP)  
副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、全奏効率、クリニカルベネフィット率 (CR+PR+SD $\geq$ 6ヵ月)、安全性

**【解析計画】** TTPについて、約133イベントが発生した時点で中間解析を実施することが規定され、全体での有意水準0.025(片側)に従い、O'Brien-Fleming法の棄却限界値を用いて有効中止基準を設定した。TTPの群間比較は、病期及び内臓転移の有無を層別因子とした層別log-rank検定により行った。2005年11月15日時点で114件のTTPイベントが観察され、この時点で解析が実施されることになり、有効性中止基準は $p \leq 0.0014$ と再計算された。PFS、OSはKaplan-Meier法を用いて推定した。

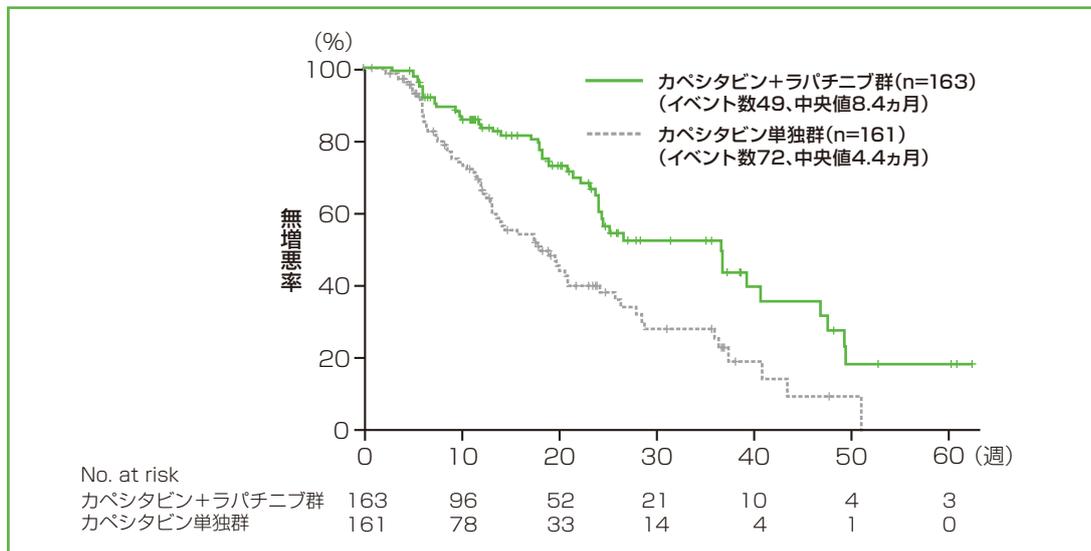
**【有効性】**

2005年11月時点の中間解析では、主要評価項目であるTTPにおいてゼローダ+ラパチニブ併用療法のゼローダ単独療法に対する優越性が検証された(HR:0.51、95%CI:0.35-0.74、 $p < 0.001$ 、層別log-rank検定\*)。データ検証後の121イベント発生時点の解析では、TTP中央値はゼローダ+ラパチニブ群8.4ヵ月、ゼローダ単独群4.4ヵ月であった(HR:0.49、95%CI:0.34-0.71)。

\* 層別因子は、病期、内臓転移の有無とした。



■無増悪期間 (TTP) (主要評価項目) : 121イベント発生時点



Geyer CE, et al.: N Engl J Med 355 (26) : 2733-2743, 2006  
 Copyright ©2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

【安全性】

ゼローダ+ラパチニブ群及びゼローダ単独群で認められた主な有害事象は、下表のとおりであった。投与中止に至った有害事象はゼローダ+ラパチニブ群22例(13%)、ゼローダ単独群18例(12%)であった。有害事象による死亡は、ゼローダ+ラパチニブ群2例、ゼローダ単独群3例に認められ、薬剤との関連が認められたのはゼローダ単独群の1例(下痢、嘔吐、小腸閉塞)であった\*。

\*全有害事象及びグレード3/4の有害事象の発現例数、発現率、重篤な有害事象の発現例数、発現率、事象名、投与中止に至った有害事象の事象名、死亡に至った有害事象の発現率は文献中に記載がないため、安全性情報については電子化された添付文書をご参照ください。

■主な有害事象

	カペシタビン+ラパチニブ群(n=164)					カペシタビン単独群(n=152)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全グレード
下痢	44 (27)	33 (20)	19 (12)	2 (1)	98 (60)	21 (14)	22 (14)	17 (11)	0	60 (39)
悪心	48 (29)	21 (13)	3 (2)	0	72 (44)	42 (28)	18 (12)	3 (2)	0	64 (42)*
嘔吐	30 (18)	10 (6)	3 (2)	0	43 (26)	22 (14)	11 (7)	3 (2)	0	37 (24)*
口内炎	17 (10)	7 (4)	0	0	24 (15)	12 (8)	5 (3)	1 (<1)	0	18 (12)
腹痛	13 (8)	10 (6)	2 (1)	0	25 (15)	17 (11)	13 (9)	2 (1)	0	32 (21)
便秘	14 (9)	2 (1)	0	0	16 (10)	13 (9)	3 (2)	1 (<1)	0	17 (11)
消化不良	13 (8)	5 (3)	0	0	18 (11)	4 (3)	1 (<1)	0	0	5 (3)
手足症候群	16 (10)	52 (32)	12 (7)	0	80 (49)	19 (12)	39 (26)	16 (11)	0	74 (49)
発疹	32 (20)	11 (7)	2 (1)	0	45 (27)	14 (9)	7 (5)	2 (1)	0	23 (15)
皮膚乾燥	18 (11)	0	0	0	18 (11)	6 (4)	2 (1)	0	0	8 (5)
疲労	16 (10)	10 (6)	3 (2)	0	29 (18)	17 (11)	18 (12)	5 (3)	1 (<1)	41 (27)
粘膜炎症	11 (7)	7 (4)	0	0	18 (11)	7 (5)	9 (6)	3 (2)	0	19 (12)
無力症	6 (4)	4 (2)	0	0	10 (6)	7 (5)	8 (5)	3 (2)	0	18 (12)
頭痛	9 (5)	6 (4)	0	0	15 (9)	13 (9)	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	20 (13)
四肢痛	13 (8)	6 (4)	1 (<1)	0	21 (13)	9 (6)	2 (1)	1 (<1)	0	13 (9)
背部痛	9 (5)	6 (4)	2 (1)	0	17 (10)	5 (3)	3 (2)	1 (<1)	0	9 (6)
食欲不振	18 (11)	6 (4)	1 (<1)	0	25 (15)	21 (14)	8 (5)	1 (<1)	0	30 (20)
呼吸困難	8 (5)	5 (3)	5 (3)	0	18 (11)	4 (3)	3 (2)	3 (2)	0	10 (7)

\*グレード不明を含む。

症例数 (%)

Geyer CE, et al.: N Engl J Med 355 (26) : 2733-2743, 2006  
 Copyright ©2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

投与前

投与中 (単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

Q & A

臨床成績

参考



# 825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 体表面積換算表

投与回数

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

△

臨床成績

投与

## 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回):体表面積換算表

1回用量	900 mg(3錠)	1,200 mg(4錠)	1,500 mg(5錠)
------	------------	--------------	--------------

体表面積換算表より投与量を設定してください。

身長 体重	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
35	1,140	1,171	1,201	1,231	1,261	1,290	1,319	1,348	1,377	1,405	1,433	1,461
37.5	1,174	1,206	1,237	1,268	1,298	1,328	1,358	1,388	1,418	1,447	1,476	1,505
40	1,207	1,239	1,271	1,303	1,334	1,365	1,396	1,427	1,457	1,487	1,517	1,546
42.5	1,239	1,272	1,304	1,337	1,369	1,401	1,433	1,464	1,495	1,526	1,556	1,587
45	1,269	1,303	1,337	1,370	1,403	1,435	1,468	1,500	1,532	1,563	1,595	1,626
47.5	1,299	1,333	1,368	1,402	1,435	1,469	1,502	1,535	1,567	1,600	1,632	1,664
50	1,327	1,363	1,398	1,433	1,467	1,501	1,535	1,569	1,602	1,635	1,668	1,700
52.5	1,355	1,391	1,427	1,463	1,498	1,533	1,567	1,601	1,635	1,669	1,703	1,736
55	1,382	1,419	1,456	1,492	1,528	1,563	1,598	1,633	1,668	1,703	1,737	1,771
57.5	1,408	1,446	1,483	1,520	1,557	1,593	1,629	1,665	1,700	1,735	1,770	1,804
60	1,434	1,472	1,510	1,548	1,585	1,622	1,659	1,695	1,731	1,767	1,802	1,837
62.5	1,459	1,498	1,537	1,575	1,613	1,650	1,688	1,725	1,761	1,798	1,834	1,869
65	1,484	1,523	1,563	1,601	1,640	1,678	1,716	1,754	1,791	1,828	1,864	1,901
67.5	1,508	1,548	1,588	1,627	1,667	1,705	1,744	1,782	1,820	1,857	1,895	1,932
70	1,531	1,572	1,613	1,653	1,692	1,732	1,771	1,810	1,848	1,886	1,924	1,962
72.5	1,554	1,596	1,637	1,678	1,718	1,758	1,798	1,837	1,876	1,915	1,953	1,991
75	1,577	1,619	1,661	1,702	1,743	1,783	1,824	1,864	1,903	1,942	1,981	2,020
77.5	1,599	1,642	1,684	1,726	1,767	1,808	1,849	1,890	1,930	1,970	2,009	2,048
80	1,621	1,664	1,707	1,749	1,791	1,833	1,874	1,915	1,956	1,996	2,036	2,076

単位:身長(cm)、体重(kg)

Duboisの式  $S = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$  S:体表面積(m<sup>2</sup>) W:体重(kg) H:身長(cm)



# 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) : 体表面積換算表

## 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 体表面積換算表

1回用量	1,200 mg(4錠)	1,500 mg(5錠)	1,800 mg(6錠)	2,100 mg(7錠)
------	--------------	--------------	--------------	--------------

体表面積換算表より投与量を設定してください。

身長 体重	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
35	1.140	1.171	1.201	1.231	1.261	1.290	1.319	1.348	1.377	1.405	1.433	1.461
37.5	1.174	1.206	1.237	1.268	1.298	1.328	1.358	1.388	1.418	1.447	1.476	1.505
40	1.207	1.239	1.271	1.303	1.334	1.365	1.396	1.427	1.457	1.487	1.517	1.546
42.5	1.239	1.272	1.304	1.337	1.369	1.401	1.433	1.464	1.495	1.526	1.556	1.587
45	1.269	1.303	1.337	1.370	1.403	1.435	1.468	1.500	1.532	1.563	1.595	1.626
47.5	1.299	1.333	1.368	1.402	1.435	1.469	1.502	1.535	1.567	1.600	1.632	1.664
50	1.327	1.363	1.398	1.433	1.467	1.501	1.535	1.569	1.602	1.635	1.668	1.700
52.5	1.355	1.391	1.427	1.463	1.498	1.533	1.567	1.601	1.635	1.669	1.703	1.736
55	1.382	1.419	1.456	1.492	1.528	1.563	1.598	1.633	1.668	1.703	1.737	1.771
57.5	1.408	1.446	1.483	1.520	1.557	1.593	1.629	1.665	1.700	1.735	1.770	1.804
60	1.434	1.472	1.510	1.548	1.585	1.622	1.659	1.695	1.731	1.767	1.802	1.837
62.5	1.459	1.498	1.537	1.575	1.613	1.650	1.688	1.725	1.761	1.798	1.834	1.869
65	1.484	1.523	1.563	1.601	1.640	1.678	1.716	1.754	1.791	1.828	1.864	1.901
67.5	1.508	1.548	1.588	1.627	1.667	1.705	1.744	1.782	1.820	1.857	1.895	1.932
70	1.531	1.572	1.613	1.653	1.692	1.732	1.771	1.810	1.848	1.886	1.924	1.962
72.5	1.554	1.596	1.637	1.678	1.718	1.758	1.798	1.837	1.876	1.915	1.953	1.991
75	1.577	1.619	1.661	1.702	1.743	1.783	1.824	1.864	1.903	1.942	1.981	2.020
77.5	1.599	1.642	1.684	1.726	1.767	1.808	1.849	1.890	1.930	1.970	2.009	2.048
80	1.621	1.664	1.707	1.749	1.791	1.833	1.874	1.915	1.956	1.996	2.036	2.076

単位:身長(cm)、体重(kg)

Duboisの式  $S=W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$  S:体表面積(m<sup>2</sup>) W:体重(kg) H:身長(cm)

参考

臨床成績

A B C D

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与前



# 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回) : 体表面積換算表

- 治療成績
- 副作用
- 投与中(併用) 1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)
- 投与中(単剤) 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)
- 投与中(単剤) 825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)
- 投与量

<b>1回用量</b>	1,500 mg (5錠)	1,800 mg (6錠)	2,100 mg (7錠)	2,400 mg (8錠)
-------------	---------------	---------------	---------------	---------------

## 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回):体表面積換算表

体表面積換算表より投与量を設定してください。

身長 体重	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
35	1.140	1.171	1.201	1.231	1.261	1.290	1.319	1.348	1.377	1.405	1.433	1.461
37.5	1.174	1.206	1.237	1.268	1.298	1.328	1.358	1.388	1.418	1.447	1.476	1.505
40	1.207	1.239	1.271	1.303	1.334	1.365	1.396	1.427	1.457	1.487	1.517	1.546
42.5	1.239	1.272	1.304	1.337	1.369	1.401	1.433	1.464	1.495	1.526	1.556	1.587
45	1.269	1.303	1.337	1.370	1.403	1.435	1.468	1.500	1.532	1.563	1.595	1.626
47.5	1.299	1.333	1.368	1.402	1.435	1.469	1.502	1.535	1.567	1.600	1.632	1.664
50	1.327	1.363	1.398	1.433	1.467	1.501	1.535	1.569	1.602	1.635	1.668	1.700
52.5	1.355	1.391	1.427	1.463	1.498	1.533	1.567	1.601	1.635	1.669	1.703	1.736
55	1.382	1.419	1.456	1.492	1.528	1.563	1.598	1.633	1.668	1.703	1.737	1.771
57.5	1.408	1.446	1.483	1.520	1.557	1.593	1.629	1.665	1.700	1.735	1.770	1.804
60	1.434	1.472	1.510	1.548	1.585	1.622	1.659	1.695	1.731	1.767	1.802	1.837
62.5	1.459	1.498	1.537	1.575	1.613	1.650	1.688	1.725	1.761	1.798	1.834	1.869
65	1.484	1.523	1.563	1.601	1.640	1.678	1.716	1.754	1.791	1.828	1.864	1.901
67.5	1.508	1.548	1.588	1.627	1.667	1.705	1.744	1.782	1.820	1.857	1.895	1.932
70	1.531	1.572	1.613	1.653	1.692	1.732	1.771	1.810	1.848	1.886	1.924	1.962
72.5	1.554	1.596	1.637	1.678	1.718	1.758	1.798	1.837	1.876	1.915	1.953	1.991
75	1.577	1.619	1.661	1.702	1.743	1.783	1.824	1.864	1.903	1.942	1.981	2.020
77.5	1.599	1.642	1.684	1.726	1.767	1.808	1.849	1.890	1.930	1.970	2.009	2.048
80	1.621	1.664	1.707	1.749	1.791	1.833	1.874	1.915	1.956	1.996	2.036	2.076

単位:身長(cm)、体重(kg)

Duboisの式  $S = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$  S:体表面積(m<sup>2</sup>) W:体重(kg) H:身長(cm)



# クレアチンクリアランス推定値

**女性** 血清クレアチニン値 (mg/dL) で割ってください。

$$\text{女性CrCl 推定値 (mL/min)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \times 0.85$$

年齢 体重	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
30.0	42.5	40.7	39.0	37.2	35.4	33.6	31.9	30.1	28.3	26.6	24.8	23.0	21.3	19.5	17.7
32.5	46.0	44.1	42.2	40.3	38.4	36.4	34.5	32.6	30.7	28.8	26.9	24.9	23.0	21.1	19.2
35.0	49.6	47.5	45.5	43.4	41.3	39.3	37.2	35.1	33.1	31.0	28.9	26.9	24.8	22.7	20.7
37.5	53.1	50.9	48.7	46.5	44.3	42.1	39.8	37.6	35.4	33.2	31.0	28.8	26.6	24.3	22.1
40.0	56.7	54.3	51.9	49.6	47.2	44.9	42.5	40.1	37.8	35.4	33.1	30.7	28.3	26.0	23.6
42.5	60.2	57.7	55.2	52.7	50.2	47.7	45.2	42.6	40.1	37.6	35.1	32.6	30.1	27.6	25.1
45.0	63.8	61.1	58.4	55.8	53.1	50.5	47.8	45.2	42.5	39.8	37.2	34.5	31.9	29.2	26.6
47.5	67.3	64.5	61.7	58.9	56.1	53.3	50.5	47.7	44.9	42.1	39.3	36.4	33.6	30.8	28.0
50.0	70.8	67.9	64.9	62.0	59.0	56.1	53.1	50.2	47.2	44.3	41.3	38.4	35.4	32.5	29.5
52.5	74.4	71.3	68.2	65.1	62.0	58.9	55.8	52.7	49.6	46.5	43.4	40.3	37.2	34.1	31.0
55.0	77.9	74.7	71.4	68.2	64.9	61.7	58.4	55.2	51.9	48.7	45.5	42.2	39.0	35.7	32.5
57.5	81.5	78.1	74.7	71.3	67.9	64.5	61.1	57.7	54.3	50.9	47.5	44.1	40.7	37.3	33.9
60.0	85.0	81.5	77.9	74.4	70.8	67.3	63.8	60.2	56.7	53.1	49.6	46.0	42.5	39.0	35.4
62.5	88.5	84.9	81.2	77.5	73.8	70.1	66.4	62.7	59.0	55.3	51.6	48.0	44.3	40.6	36.9
65.0	92.1	88.2	84.4	80.6	76.7	72.9	69.1	65.2	61.4	57.6	53.7	49.9	46.0	42.2	38.4
67.5	95.6	91.6	87.7	83.7	79.7	75.7	71.7	67.7	63.8	59.8	55.8	51.8	47.8	43.8	39.8
70.0	99.2	95.0	90.9	86.8	82.6	78.5	74.4	70.2	66.1	62.0	57.8	53.7	49.6	45.5	41.3
72.5	102.7	98.4	94.1	89.9	85.6	81.3	77.0	72.8	68.5	64.2	59.9	55.6	51.4	47.1	42.8
75.0	106.3	101.8	97.4	93.0	88.5	84.1	79.7	75.3	70.8	66.4	62.0	57.6	53.1	48.7	44.3
77.5	109.8	105.2	100.6	96.1	91.5	86.9	82.3	77.8	73.2	68.6	64.0	59.5	54.9	50.3	45.7
80.0	113.3	108.6	103.9	99.2	94.4	89.7	85.0	80.3	75.6	70.8	66.1	61.4	56.7	51.9	47.2

参考

臨床成績

A B C D

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与前



## 主要文献

投与前

投与中(単剤)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(単剤)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

投与中(併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回)

AND  
A

臨床成績

参考

- 1) 臨床検査ガイド 2015年改訂版, 文光堂, 2015
- 2) Cavaliere A, et al.: Tumori 76(2): 179-181, 1990
- 3) Blum JL, et al.: J Clin Oncol 17(2): 485-493, 1999
- 4) がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(第3版), 先端医学社, 2003
- 5) Nagore E, et al.: Am J Clin Dermatol 1(4): 225-234, 2000
- 6) Meta-Analysis Group in Cancer.: J Clin Oncol 16(11): 3537-3541, 1998
- 7) Sakata Y, et al.: Eur J Cancer 34(11): 1715-1720, 1998
- 8) Douillard JY, et al.: J Clin Oncol 20(17): 3605-3616, 2002
- 9) 社内資料: 国内前期第II相臨床試験および後期第II相臨床試験における副作用発現状況(手足症候群)
- 10) 山崎直也, 田口哲也: 医学のあゆみ 216(3): 257-260, 2006
- 11) 山崎直也: 癌治療と宿主 16:137-141, 2004
- 12) Hand-Foot Syndrome Atlas 第4版
- 13) 社内資料: 国内前期第II相臨床試験および後期第II相臨床試験における副作用発現状況(肝障害)
- 14) 社内資料: 国内前期第II相臨床試験および後期第II相臨床試験における副作用発現状況(消化器障害)
- 15) 社内資料: 国内前期第II相臨床試験および後期第II相臨床試験における副作用発現状況(血液障害)
- 16) 社内資料: 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 副作用発現状況(手足症候群)
- 17) 社内資料: 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 副作用発現状況(肝障害)
- 18) 社内資料: 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 副作用発現状況(消化器障害)
- 19) 社内資料: 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 副作用発現状況(血液障害)
- 20) 社内資料: 1,250 mg/m<sup>2</sup>/回(1日2回) 副作用発現状況(承認時までの調査)
- 21) Geyer CE, et al.: N Engl J Med 355(26): 2733-2743, 2006
- 22) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-3-7)
- 23) Cassidy J, et al.: Ann Oncol 13(4): 566-575, 2002
- 24) Twelves C, et al.: Clin Cancer Res 5(7): 1696-1702, 1999
- 25) 胎児移行性(2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-3)
- 26) Xeloda米国添付文書[2022年12月改訂]
- 27) Reigner B, et al.: Clin Cancer Res 4(4): 941-948, 1998
- 28) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験(2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1-3-2) [承認時評価資料]
- 29) 社内資料: タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験 [承認時評価資料]



投与前

投与中 (单剂)  
825 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (单剂)  
1,250 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

投与中 (併用)  
1,000 mg/m<sup>2</sup>/回 (1日2回)

Q  
&  
A

臨床成績

参考

**警告、禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。**

薬効分類	抗悪性腫瘍剤	日本標準商品分類番号	874223	承認番号	21500AMZ00400
販売名				*製造販売会社	チェブラファーム株式会社
				承認年月	2003年4月
				薬価基準収載年月	2003年6月
				販売開始年月	2003年6月
一般的名称	カペシタビン (Capecitabine)			規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
貯法	室温保存			有効期間	4年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

- 1.1 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。
- 1.2 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。[2.2、8.1、10.1参照]
- 1.3 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。[10.2、16.7.1参照]

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 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
- 2.2 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[1.2、8.1、10.1参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者[9.2.1、16.6.1参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

**3. 組成・性状**

<p><b>3.1 組成</b></p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>ゼロータ錠300</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>1錠中 カペシタビン300mg</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン</td> </tr> </table> <p><b>3.2 製剤の性状</b></p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>ゼロータ錠300</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td>フィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>色調</td> <td>白色</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">外形</td> <td>平面</td> <td></td> </tr> <tr> <td>側面</td> <td></td> </tr> <tr> <td>長径</td> <td>約13.4mm</td> </tr> <tr> <td>短径</td> <td>約7.1mm</td> </tr> <tr> <td>厚さ</td> <td>約4.8mm</td> </tr> <tr> <td>質量</td> <td>約385mg</td> </tr> <tr> <td>識別コード</td> <td>ゼロータ300</td> </tr> </table>	販売名	ゼロータ錠300	有効成分	1錠中 カペシタビン300mg	添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン	販売名	ゼロータ錠300	剤形	フィルムコーティング錠	色調	白色	外形	平面		側面		長径	約13.4mm	短径	約7.1mm	厚さ	約4.8mm	質量	約385mg	識別コード	ゼロータ300	<p>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。</p> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>未満</td> <td>900mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>以上1.64m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m<sup>2</sup>以上</td> <td>1,500mg</td> </tr> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m<sup>2</sup>以上1.57m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,800mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m<sup>2</sup>以上1.81m<sup>2</sup>未満</td> <td>2,100mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m<sup>2</sup>以上</td> <td>2,400mg</td> </tr> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m<sup>2</sup>以上1.66m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m<sup>2</sup>以上1.96m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,800mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m<sup>2</sup>以上</td> <td>2,100mg</td> </tr> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>未満</td> <td>900mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>以上1.64m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m<sup>2</sup>以上</td> <td>1,500mg</td> </tr> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>未満</td> <td>900mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m<sup>2</sup>以上1.69m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.69m<sup>2</sup>以上2.07m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500mg</td> </tr> <tr> <td>2.07m<sup>2</sup>以上</td> <td>1,800mg</td> </tr> </table>	体表面積	1回用量	1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg	1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg	体表面積	1回用量	1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	1.33m <sup>2</sup> 以上1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	1.57m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg	1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg	体表面積	1回用量	1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.36m <sup>2</sup> 以上1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	1.66m <sup>2</sup> 以上1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg	体表面積	1回用量	1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg	1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg	体表面積	1回用量	1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg	1.31m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.69m <sup>2</sup> 以上2.07m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	2.07m <sup>2</sup> 以上	1,800mg
販売名	ゼロータ錠300																																																																									
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg																																																																									
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン																																																																									
販売名	ゼロータ錠300																																																																									
剤形	フィルムコーティング錠																																																																									
色調	白色																																																																									
外形	平面																																																																									
	側面																																																																									
長径	約13.4mm																																																																									
短径	約7.1mm																																																																									
厚さ	約4.8mm																																																																									
質量	約385mg																																																																									
識別コード	ゼロータ300																																																																									
体表面積	1回用量																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																																																									
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg																																																																									
体表面積	1回用量																																																																									
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg																																																																									
1.33m <sup>2</sup> 以上1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg																																																																									
1.57m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg																																																																									
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg																																																																									
体表面積	1回用量																																																																									
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																																																									
1.36m <sup>2</sup> 以上1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg																																																																									
1.66m <sup>2</sup> 以上1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg																																																																									
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg																																																																									
体表面積	1回用量																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																																																									
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg																																																																									
体表面積	1回用量																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg																																																																									
1.31m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																																																									
1.69m <sup>2</sup> 以上2.07m <sup>2</sup> 未満	1,500mg																																																																									
2.07m <sup>2</sup> 以上	1,800mg																																																																									
<p><b>4. 効能又は効果</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○手術不能又は再発乳癌</li> <li>○結腸・直腸癌</li> <li>○胃癌</li> </ul>																																																																										
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>5.1 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。</p> <p>5.2 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。</p> <p>5.3 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。</p>																																																																										
<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p>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。</p>																																																																										

7. 用法及び用量に関連する注意																																						
<p><b>(効能共通)</b></p> <p>7.1 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・A法：825mg/m<sup>2</sup></li> <li>・B法：1,250mg/m<sup>2</sup></li> <li>・C法：1,000mg/m<sup>2</sup></li> <li>・D法：825mg/m<sup>2</sup></li> <li>・E法：800mg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p>7.2 休薬・減量について</p> <p>7.2.1 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Grade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。</p>																																						
休薬・減量の規定																																						
NCIによる毒性のGrade判定 <sup>(2)</sup>	治療期間中の処置	治療再開時の投与量																																				
Grade1	休薬・減量不要	減量不要																																				
Grade2	初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可																																				
Grade3	初回発現 2回目発現 3回目発現	減量段階1 減量段階2 —																																				
Grade4	初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断																																				
<p>上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。</p> <p>・1,250mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体表面積</th> <th colspan="2">1回用量</th> </tr> <tr> <th>減量段階1</th> <th>減量段階2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.13m<sup>2</sup>未満</td> <td>900mg</td> <td rowspan="2">600mg</td> </tr> <tr> <td>1.13m<sup>2</sup>以上1.21m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.21m<sup>2</sup>以上1.45m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,500mg</td> <td rowspan="2">900mg</td> </tr> <tr> <td>1.45m<sup>2</sup>以上1.69m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,800mg</td> </tr> <tr> <td>1.69m<sup>2</sup>以上1.77m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.77m<sup>2</sup>以上</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>・1,000mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体表面積</th> <th colspan="2">1回用量</th> </tr> <tr> <th>減量段階1</th> <th>減量段階2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.41m<sup>2</sup>未満</td> <td>900mg</td> <td rowspan="2">600mg</td> </tr> <tr> <td>1.41m<sup>2</sup>以上1.51m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,200mg</td> </tr> <tr> <td>1.51m<sup>2</sup>以上1.81m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,500mg</td> <td rowspan="2">900mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m<sup>2</sup>以上2.11m<sup>2</sup>未満</td> <td rowspan="2">1,200mg</td> </tr> <tr> <td>2.11m<sup>2</sup>以上</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			体表面積	1回用量		減量段階1	減量段階2	1.13m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg	1.13m <sup>2</sup> 以上1.21m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.21m <sup>2</sup> 以上1.45m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	900mg	1.45m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	1.69m <sup>2</sup> 以上1.77m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.77m <sup>2</sup> 以上		体表面積	1回用量		減量段階1	減量段階2	1.41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg	1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	1.51m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	900mg	1.81m <sup>2</sup> 以上2.11m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	2.11m <sup>2</sup> 以上	
体表面積	1回用量																																					
	減量段階1	減量段階2																																				
1.13m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg																																				
1.13m <sup>2</sup> 以上1.21m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																					
1.21m <sup>2</sup> 以上1.45m <sup>2</sup> 未満		1,500mg	900mg																																			
1.45m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,800mg																																					
1.69m <sup>2</sup> 以上1.77m <sup>2</sup> 未満		1,200mg																																				
1.77m <sup>2</sup> 以上																																						
体表面積	1回用量																																					
	減量段階1	減量段階2																																				
1.41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg																																				
1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																					
1.51m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満		1,500mg	900mg																																			
1.81m <sup>2</sup> 以上2.11m <sup>2</sup> 未満	1,200mg																																					
2.11m <sup>2</sup> 以上																																						
<p>7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>臨床領域</th> <th>機能領域</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>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</td> <td>日常生活に制限を受けることはない症状</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑</td> <td>日常生活に制限を受ける症状</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み</td> <td>日常生活を遂行できない症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p><b>(治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌)</b></p> <p>7.3 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.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。[17.1.9-17.1.11参照]</p> <p><b>(胃癌における術後補助化学療法)</b></p> <p>7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.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。[17.1.12参照]</p> <p><b>(結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法)</b></p> <p>7.5 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。</p>			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																								
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																																				
8. 重要な基本的注意																																						
<p>8.1 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。[1.2.2.2, 10.1参照]</p> <p>8.2 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。[9.1.2, 9.2.2, 11.1.4-11.1.6, 11.1.13参照]</p> <p>8.3 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。</p> <p>8.4 治療不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>(1), (2)</sup>等)を熟読すること。</p>																																						
9. 特定の背景を有する患者に関する注意																																						
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 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。[11.1.3参照]</p> <p>9.1.2 骨髄抑制のある患者 骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2, 11.1.6参照]</p> <p>9.1.3 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。</p>																																						
<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重篤な腎障害のある患者 投与しないこと。[2.3, 9.2.2参照]</p> <p>9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害のある患者を除く) 副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2, 9.2.1, 11.6.1参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 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。</p> <p>9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]</p> <p>9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。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。[2.4, 9.4.2参照]</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。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。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。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。</p>																																						
10. 相互作用																																						
<p>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。</p> <p>10.1 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン) [1.2.2.2, 8.1参照]</td> <td>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ので、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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フルファンカリウム [1.3, 16.7.1参照]</td> <td>併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤</td> <td>副作用が増強するおそれがある。</td> <td>フッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン) [1.2.2.2, 8.1参照]	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ので、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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フルファンカリウム [1.3, 16.7.1参照]	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。	フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、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。	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン) [1.2.2.2, 8.1参照]	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ので、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。																																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
フルファンカリウム [1.3, 16.7.1参照]	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。																																				
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、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。																																				
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。																																				
11. 副作用																																						
<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 脱水症状(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 激しい下痢(初期症状：腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがある。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。</p> <p>11.1.2 手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 心障害(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常(心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等)等の心障害があらわれることがある。[9.1.1参照]</p> <p>11.1.4 肝障害、黄疸(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。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。[8.2参照]</p> <p>11.1.5 腎障害(頻度不明) 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。[8.2参照]</p> <p>11.1.6 骨髄抑制(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。[8.2, 9.1.2参照]</p> <p>11.1.7 口内炎(頻度不明<sup>(2)(3)</sup>) 口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがある。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。</p> <p>11.1.8 間質性肺炎(頻度不明) 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。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.9 重篤な腸炎(頻度不明) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.10 重篤な精神神経系障害(白質脳症等)(頻度不明) 歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。</p> <p>11.1.11 血栓塞栓症(頻度不明) 深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。</p> <p>11.1.12 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)</p> <p>11.1.13 溶血性貧血(頻度不明)[8.2参照]</p>																																						

11.2 その他の副作用				14. 適用上の注意			
11.2.1 単剤療法における報告				14.1 薬剤交付時の注意			
	10%以上 <sup>注2)</sup>	10%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>	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シートの誤読により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。			
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚	15. その他の注意			
消化器	悪心(33.2%)、食欲不振(30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感	15.1 臨床使用に基づく情報			
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈	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。			
呼吸器		咳嗽	呼吸困難	15.2 非臨床試験に基づく情報			
血液	赤血球数減少(26.2%)、白血球数減少(24.8%)、リンパ球数減少(21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血	本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている <sup>9)</sup> 。[9.4.3参照]			
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎	20. 取扱い上の注意			
眼			眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加	アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。			
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加(24.2%)、AST増加、LDH増加、ALT増加、AI-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加	22. 包装			
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症	56錠(PTP14錠×4、乾燥剤入り) 140錠(PTP14錠×10、乾燥剤入り)			
11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告				1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペタシン(進行性胃癌) 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペタシン(直腸癌における補助化学療法) 3) Cavaliere A, et al. Tumori. 1990; 76: 179-81.			
	10%以上 <sup>注3)</sup>	10%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>				
精神神経系	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)(93.9%)、味覚異常(32.3%)、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻				
消化器	悪心(82.9%)、食欲不振(75.0%)、嘔吐(40.9%)、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齦炎、歯肉炎	消化不良、口内乾燥				
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難				
血液	好中球数減少(66.5%)、血小板数減少(35.4%)、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症				
皮膚	色素沈着障害(35.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症					
眼		流涙増加、霧視					
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、AI-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少					
その他	疲労(57.9%)、注射部位反応(疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等)(40.9%)、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カルウム血症、頭痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症				
注1) 国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用							
注2) A法若しくはB法で実施した国内臨床試験(固形癌に対する国内第I相臨床試験[JO14865試験]、進行・再発乳癌に対する国内第II相臨床試験[JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験]、進行・再発胃癌に対する国内第II相臨床試験[JO15152試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第II相臨床試験[JO15153試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第II相臨床試験[JO15951試験])の集計							
注3) C法で実施した国内臨床試験(進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第I/II相臨床試験[JO19380試験]、StageII及びIIIの胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第II相臨床試験[MO28223試験])の集計							

● その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂に十分ご注意ください。

\*2024年2月改訂(第3版)

\*  製造販売元  
**チェラファーム株式会社**  
東京都千代田区外神田4丁目14-1

\*文献請求先及び問い合わせ先  
チェラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0021 東京都千代田区外神田4丁目14-1  
TEL: 0120-772-073  
<https://www.cheplapharm.jp/>



