

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

代謝拮抗剤

エスワンタイホウ® 配合OD錠 T20 T25
S-1TAIHO® combination OD tablets

剤形	素錠(口腔内崩壊錠)		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	成分	エスワンタイホウ 配合 OD 錠 T20 1錠中の含量	エスワンタイホウ 配合 OD 錠 T25 1錠中の含量
	テガフル	20mg	25mg
	ギメラシル	5.8mg	7.25mg
	オテラシルカリウム	19.6mg	24.5mg
一般名	和名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム 洋名：Tegafur・Gimeracil・Oteracil potassium		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日		
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：岡山大鵬薬品株式会社 販売提携：大鵬薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	岡山大鵬薬品株式会社 お客様相談窓口 TEL 0120-96-9771 FAX 0869-64-1130 受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝日及び当社の休業日を除く) https://www.okayama-taiho.co.jp/		

本 IF は 2023 年 9 月 (第 3 版) 改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的特性 …………… 1
3. 製品の製剤学的特性 …………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 4
 - (1) 承認条件 …………… 4
 - (2) 流通・使用上の制限事項 …………… 4
6. RMP の概要 …………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 5
 - (1) 和 名 …………… 5
 - (2) 洋 名 …………… 5
 - (3) 名称の由来 …………… 5
2. 一般名 …………… 5
 - (1) 和名(命名法) …………… 5
 - (2) 洋名(命名法) …………… 5
 - (3) ステム …………… 5
3. 構造式又は示性式 …………… 5
4. 分子式及び分子量 …………… 5
5. 化学名(命名法) 又は本質 …………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 7
 - (1) 外観・性状 …………… 7
 - (2) 溶解性 …………… 7
 - (3) 吸湿性 …………… 7
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 …………… 8
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 8
 - (6) 分配係数 …………… 8
 - (7) その他の主な示性値 …………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 9
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 …………… 12
 - (1) 剤形の区別 …………… 12
 - (2) 製剤の外観及び性状 …………… 12
 - (3) 識別コード …………… 12
 - (4) 製剤の物性 …………… 12
 - (5) その他 …………… 12
2. 製剤の組成 …………… 12
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …………… 12
 - (2) 電解質等の濃度 …………… 12
 - (3) 熱量 …………… 12
3. 添付溶解液の組成及び容量 …………… 12
4. 力 価 …………… 13
5. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 13
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 13
7. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
9. 溶出性 …………… 14
10. 容器・包装 …………… 14
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 14
 - (2) 包装 …………… 14
 - (3) 予備容量 …………… 14
 - (4) 容器の材質 …………… 14
11. 別途提供される資材類 …………… 14
12. その他 …………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 15
2. 効能又は効果に関連する注意 …………… 15
3. 用法及び用量 …………… 16
 - (1) 用法及び用量の解説 …………… 16
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 17
4. 用法及び用量に関連する注意 …………… 22

5. 臨床成績	25	(5) 分布容積	93
(1) 臨床データパッケージ	25	(6) その他	93
(2) 臨床薬理試験	25	3. 母集団(ポピュレーション)解析	93
(3) 用量反応探索試験	27	(1) 解析方法	93
(4) 検証的試験	30	(2) パラメータ変動要因	93
1) 有効性検証試験	53	4. 吸収	94
2) 安全性試験	54	5. 分布	95
(5) 患者・病態別試験	66	(1) 血液-脳関門通過性	95
(6) 治療的使用	66	(2) 血液-胎盤関門通過性	95
1) 使用成績調査		(3) 乳汁への移行性	95
(一般使用成績調査、特定使用成績		(4) 髄液への移行性	95
調査、使用成績比較調査)、		(5) その他の組織への移行性	96
製造販売後データベース調査、		(6) 血漿蛋白結合率	97
製造販売後臨床試験の内容	66	6. 代謝	98
2) 承認条件として実施予定の		(1) 代謝部位及び代謝経路	98
内容又は実施した調査・試験		(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の	
の概要	66	分子種、寄与率	99
(7) その他	75	(3) 初回通過効果の有無及び	
		その割合	100
		(4) 代謝物の活性の有無及び	
		活性比、存在比率	100

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は		7. 排泄	100
化合物群	81	8. トランスポーターに関する情報	101
2. 薬理作用	81	9. 透析等による除去率	101
(1) 作用部位・作用機序	81	10. 特定の背景を有する患者	102
(2) 薬効を裏付ける試験成績	87	11. その他	103
(3) 作用発現時間・持続時間	89		

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	90
(1) 治療上有効な血中濃度	90
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	90
(3) 中毒域	92
(4) 食事・併用薬の影響	92
2. 薬物速度論的パラメータ	92
(1) 解析方法	92
(2) 吸収速度定数	92
(3) 消失速度定数	93
(4) クリアランス	93

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	104
2. 禁忌内容とその理由	105
3. 効能又は効果に関連する注意と	
その理由	105
4. 用法及び用量に関連する注意と	
その理由	105
5. 重要な基本的注意とその理由	106
6. 特定の背景を有する患者に関する	
注意	107
(1) 合併症・既往歴等のある患者	107

(2) 腎機能障害患者	108
(3) 肝機能障害患者	108
(4) 生殖能を有する者	108
(5) 妊婦	109
(6) 授乳婦	109
(7) 小児等	109
(8) 高齢者	109
7. 相互作用	110
(1) 併用禁忌とその理由	110
(2) 併用注意とその理由	112
8. 副作用	113
(1) 重大な副作用と初期症状	113
(2) その他の副作用	118
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	126
10. 過量投与	126
11. 適用上の注意	126
12. その他の注意	127
(1) 臨床使用に基づく情報	127
(2) 非臨床試験に基づく情報	127

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	128
(1) 薬効薬理試験	128
(2) 安全性薬理試験	128
(3) その他の薬理試験	128
2. 毒性試験	129
(1) 単回投与毒性試験	129
(2) 反復投与毒性試験	129
(3) 遺伝毒性試験	131
(4) がん原性試験	131
(5) 生殖発生毒性試験	131
(6) 局所刺激性試験	132
(7) その他の特殊毒性	133

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	134
2. 有効期間	134
3. 包装状態での貯法	134
4. 取扱い上の注意	134
5. 患者向け資材	134
6. 同一成分・同効薬	134
7. 国際誕生年月日	134
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	134
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	135
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	135
11. 再審査期間	135
12. 投薬期間制限に関する情報	135
13. 各種コード	135
14. 保険給付上の注意	135

XI. 文献

1. 引用文献	136
2. その他の参考文献	141

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	142
2. 海外における臨床支援情報	144

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	145
(1) 粉碎	145
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	145
2. その他の関連資料	145

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テガフル(FT)・ギメラシル(CDHP)・オテラシルカリウム(Oxo)配合剤であるティーエスワン®はバイオケミカルモジュレーションを利用した経口抗悪性腫瘍剤として大鵬薬品工業株式会社で創薬された。FTは5-フルオロウラシル(5-FU)のプロドラッグであり、5-FUの分解阻害剤CDHPは5-FUの血中濃度を上げて抗腫瘍効果を高める。また、Oxoは5-FUのリン酸化酵素阻害剤であり、消化管に高濃度に分布して消化器毒性を抑制する。ティーエスワンには、FT、CDHP及びOxoがモル比で1:0.4:1に配合されている。

ティーエスワンのカプセル剤の臨床試験は1993年に開始され、1999年に胃癌に対する製造販売承認を取得した。その後、2001年に頭頸部癌、2003年に結腸・直腸癌、2004年に非小細胞肺癌、2005年に手術不能又は再発乳癌、2006年に膵癌及び2007年に胆道癌、2022年にホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に対する効能又は効果の追加が承認された。また、2009年に顆粒剤及び2013年には口腔内崩壊錠(ティーエスワン配合OD錠T20及びT25)の剤型追加が承認されている。

エスワンタイホウ配合OD錠T20及びT25は、ティーエスワン配合OD錠T20及びT25のオーソライズドジェネリックであり、2017年2月に「胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。その後、2022年11月に「ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」に対する効能又は効果が承認された。

なお、エスワンタイホウ配合OD錠は、有効成分、原薬、添加物及び製造方法がティーエスワン配合OD錠と同一であり、その効果や安全性も先発品と同様であることから、本インタビューフォームではティーエスワンの各種試験結果を多く掲載している。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 有核型口腔内崩壊錠であり、有効成分を内包し十分な強度を有するが、速やかな崩壊性も示す。
- 2) エスワンタイホウはフルオロウラシル(5-FU)のプロドラッグであるテガフル(FT)に5-FUの分解阻害剤ギメラシル(CDHP)とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム(Oxo)を配合した経口抗悪性腫瘍剤である。
 - ・ CDHPは5-FUの分解経路における律速酵素(dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD))を強力に阻害する。その結果、血中及び腫瘍組織内5-FUが高濃度で長時間持続する。(ラット)〔VI-2.(1)作用部位・作用機序〕の項参照)
 - ・ Oxoは消化管に高濃度に分布して5-FUのリン酸化酵素(orotate phosphoribosyltransferase(OPRT))を阻害する。(ラット)〔VI-2.(1)作用部位・作用機序〕の項参照)

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性 (つづき)

3) ティーエスワンの臨床成績は以下のとおりであった。

胃癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 46.5%(60/129 例)で、原発巣に対して 32.6%(30/92 例)であった。結腸・直腸癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 32.6%(42/129 例)で、原発巣に対しては 34.8%(8/23 例)であった。頭頸部癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 34.1%(29/85 例)で、原発巣に対しては 48.1%(25/52 例)であった。非小細胞肺癌(未治療例)を対象としたシスプラチンとの併用臨床試験の成績は奏効率 47.3%(26/55 例)で、原発巣に対しては 43.1%(22/51 例)*であった。タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例の手術不能又は再発乳癌を対象とした臨床試験の成績は奏効率 21.8%(12/55 例)、膵癌に対する奏効率は 32.2%(19/59 例)であった。また、胆道癌に対する奏効率は 30.5%(18/59 例)で、原発巣に対しては 24.1%(7/29 例)であった。「V-5.(7)その他」の項参照、*「V-5.(4)検証的試験」の項参照)

また、Stage I～III B の ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスク^{注1)}の乳癌の術後患者^{注2)}を対象に、ティーエスワンと内分泌療法^{注3)}の併用群と内分泌療法単独群の有効性及び安全性を比較した臨床試験の成績で、主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は 0.61(95%信頼区間: 0.47～0.80、log-rank 検定、p=0.0002、中間解析時の有意水準 0.01)であった^{注4)}。(データカットオフ日: 2018 年 11 月 1 日)

注 1) 再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。

① 腋窩リンパ節転移が陽性の患者(術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者)。

② 腋窩リンパ節転移が陰性で下記の 1)～3)のいずれかに該当する患者。

1) 術前薬物療法歴がない場合: 手術検体において(i)浸潤径 3cm 以上、(ii)組織学的グレード(HG)3、(iii)明らかな脈管侵襲が認められる、(iv)HG2 かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、(v)HG2、浸潤径 2cm 未満かつ増殖マーカー高値*、又は(vi)HG1、浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値*。

2) 術前化学療法歴がある場合: 原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。

3) 術前内分泌療法歴がある場合: 手術検体において(i)浸潤径 3cm 以上、(ii)HG3、(iii)明らかな脈管侵襲が認められる、(iv)HG2 かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、(v)HG2、浸潤径 2cm 未満かつ増殖マーカー高値*又は(vi)HG1、浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値*。

*: 中央病理判定による Ki-67 labeling index 30%以上、又は Ki-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合は Oncotype DX の測定が実施され、recurrence score (RS) 18 以上の場合に適格とされた。

注 2) 術後放射線療法が行われている場合には、登録の 2 週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。

注 3) 以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計 5 年間投与することとされた。

・閉経前の場合: タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン 2 年間との併用も可とされた。

・閉経後の場合: アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。

注 4) 有効性の解析対象の症例数はティーエスワンと内分泌療法の併用群で 952 例、内分泌療法単独群で 967 例であった。

(「V-5.(6)治療的使用」の項参照)

2. 製品の治療学的特性
(つづき)

4) ティーエスワンの副作用は以下のとおりであった。

カプセルの単独投与による臨床試験(下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く)において、副作用評価可能症例は 578 例であり、副作用発現率は 87.2%(504 例)であった。

また、前治療(タキサン系抗悪性腫瘍剤)を有する手術不能又は再発乳癌(前治療有乳癌と略す)、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ 96.4%、98.3%及び 94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

非小細胞肺癌に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験(本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60mg/m²を第 8 日目に投与)において、副作用評価可能症例は 55 例であり、全例に何らかの副作用が発現した。臨床上重要と考えられる副作用は「Ⅷ-8. 副作用」の項に示した。

また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に対する有用性を検討した POTENT 試験において、安全性評価可能症例は 954 例であり、有害事象発現率は 99.0%(944 例)であった。(「Ⅴ-5.(6)治療的使用」の項参照)

なお、重大な副作用として以下のものが認められている。(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

本剤で認められた 重大な副作用	骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、涙道閉塞、肝硬変(プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等)
--------------------	--

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有

(2022 年 3 月時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 承認条件

ティーエスワンは1999年「胃癌」に対する製造承認を取得、2003年「結腸・直腸癌」に対して医薬品製造承認事項一部変更承認を取得、2004年「非小細胞肺癌」に対して医薬品製造承認事項一部変更承認を取得する際に以下の承認条件が付されたが、市販後調査(特別調査及び市販後臨床試験)を実施し、データを集積したことから、2020年3月承認条件が解除となった。それに伴い、エスワнтаイホウの承認条件も解除となった。

- 1) 提出された実施計画に基づき、適切な市販後調査(特別調査及び市販後臨床試験)を実施して本剤の血液中濃度変動の要因とその程度に関する情報及び安全性等に関してデータの収集を行い、その結果を速やかに提出すること。
- 2) 結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を実施すること。
- 3) 非小細胞肺癌に対する本剤と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び、安全性並びに当該併用療法の臨床的位置付けを明確にするため、非小細胞肺癌未治療例に対する標準的抗癌剤併用療法を比較対照群として、生存期間を主要評価項目とした第Ⅲ相無作為化比較試験を実施すること。

(2) 流通・使用上の 制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エスワンタイホウ配合 OD 錠 T20
エスワンタイホウ配合 OD 錠 T25

(2) 洋名

S-1TAIHO combination OD tablets

(3) 名称の由来

当該配合剤の通称 S-1 と社名の一部を用いた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

テガフルル(JAN)
ギメラシル(JAN)
オテラシルカリウム(JAN)

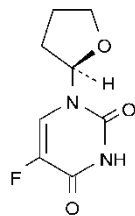
(2) 洋名(命名法)

Tegafur(JAN, INN)
Gimeracil(JAN, INN)
Oteracil potassium(JAN)、Oteracil(INN)

(3) ステム

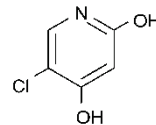
テガフルル : ウリジン系抗悪性腫瘍薬 : -uridine
ギメラシル : ウラシル系抗悪性腫瘍薬 : -racil
オテラシルカリウム : ウラシル系抗悪性腫瘍薬 : -racil

3. 構造式又は示性式

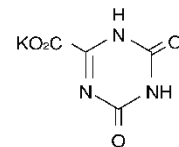


及び鏡像異性体

テガフルル



ギメラシル



オテラシルカリウム

4. 分子式及び分子量

	テガフルル	ギメラシル	オテラシルカリウム
分子式	C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₅ H ₄ ClNO ₂	C ₄ H ₂ KN ₃ O ₄
分子量	200.17	145.54	195.17

5. 化学名(命名法)

又は本質

- ・テガフルル : 5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl] uracil
- ・ギメラシル : 5-Chloro-2, 4-dihydroxypyridine
- ・オテラシルカリウム : Monopotassium 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2, 4-dioxo-1, 3, 5-triazine-6-carboxylate

(命名法 : IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

・記号番号：S-1(治験コード)

・別名・略号：

ギメラシル : CDHP、

ギメスタット(Gimestat) (旧一般名)

オテラシルカリウム : オキソン酸カリウム(Oxo)、

オタスタットカリウム(Otastat potassium)

(旧一般名)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- ・テガフル : 白色の結晶性の粉末である。
 結晶多形が認められる。
- ・ギメラシル : 白色の結晶性の粉末である。
- ・オテラシルカリウム : 白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

- ・テガフル : メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- ・ギメラシル : 水酸化ナトリウム試液又は *N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
- ・オテラシルカリウム : pH 8.0 リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール(99.5)又はメタノールにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解度(W/V%、20℃)

テガフル	
溶 媒	溶解度
メタノール	4.07
アセトン	6.04
水	1.68
エタノール(95)	1.19
0.1mol/L NaOH	3.51

ギメラシル	
溶 媒	溶解度
水酸化ナトリウム試液	8.67
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	9.25
メタノール	1.16
エタノール(99.5)	5.72×10^{-1}
水	1.74×10^{-1}
ジエチルエーテル	5.90×10^{-4}

オテラシルカリウム	
溶 媒	溶解度
pH 8.0 リン酸塩緩衝液	9.20×10^{-1}
水	7.42×10^{-1}
エタノール(99.5)	7.54×10^{-5}
ジエチルエーテル	1.27×10^{-7} 以下

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

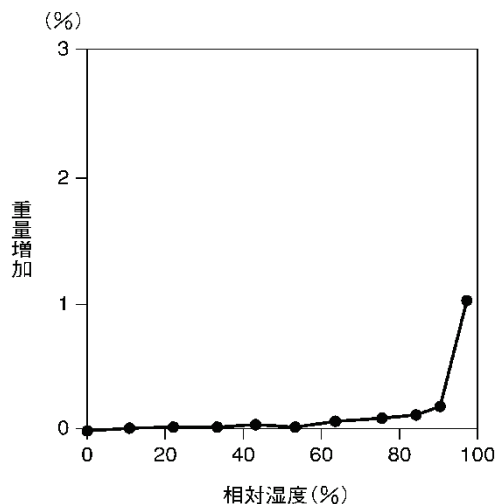
該当資料なし

(3) 吸湿性

- ・テガフル : 相対湿度 91%(40℃、3 箇月)で保存するとき、吸湿性を示さなかった。
- ・ギメラシル : 温度 25℃、相対湿度 0~97%で 14 日間保存した結果、重量変化はほとんど示さず、吸湿性は認められなかった。
- ・オテラシルカリウム : 温度 25℃、相対湿度 0~97%で経時的に重量変化を測定した結果、臨界相対湿度は 89%RH であり、それ以下の相対湿度ではほとんど吸湿しなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 吸湿性(つづき)



オテラシルカリウムの吸湿性試験結果

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

- ・テガフルール : 166~171℃
- ・ギメラシル : 約 262℃(分解)
- ・オテラシルカリウム : 300℃まで融解は認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

- ・テガフルール : pKa=7.65±0.05 (0.1mol/L NaOH による滴定)
- ・ギメラシル : pKa=1.6 (ギメラシルの共役酸のプロトン解離) (滴定法)
pKa=4.1 (ギメラシルからのプロトン解離) (滴定法)
- ・オテラシルカリウム : pKa=6.6 及び 11.8 (イミノ基由来) (滴定法)
pKa=1.1 (カルボキシル基由来) (吸光度法)

(6) 分配係数

テガフルールの分配係数(クロロホルム相/水相)

pH	分配係数	pH	分配係数	pH	分配係数
2	0.835	6	0.801	10	0.007
4	0.835	8	0.108	12	0.000

ギメラシル及びオテラシルカリウムの分配係数(1-オクタノール相/水相)

pH	分配係数		pH	分配係数	
	ギメラシル	オテラシルカリウム		ギメラシル	オテラシルカリウム
2	4.93	1.02×10 ⁻⁴ 以下	7	5.40×10 ⁻²	8.06×10 ⁻⁵ 以下
3	—	8.22×10 ⁻⁵ 以下	8	1.34×10 ⁻²	8.06×10 ⁻⁵ 以下
4	3.82	8.09×10 ⁻⁵ 以下	10	1.13×10 ⁻³	7.96×10 ⁻⁵ 以下
6	4.39×10 ⁻¹	1.07×10 ⁻⁴	12	8.64×10 ⁻⁴	7.90×10 ⁻⁵ 以下

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

- ・テガフルル
紫外吸収(極大)：267～271nm(0.01mol/L 水酸化ナトリウム液)
- ・ギメラシル
紫外吸収(極大)：289～293nm(メタノール溶液(1→50000))
吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (291nm)：226.3(メタノール溶液)
- ・オテラシルカリウム
紫外吸収(極大)：252～256nm(pH 8.0 リン酸塩緩衝液(1→50000))
吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (254nm)：351.7(乾燥後、0.02g、pH 8.0 リン酸塩緩衝液、1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

テガフルルの安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果*1)
苛酷	熱	100℃	10 時間	無色アンプル(密封)	規格内
	光	戸外直射日光下	3 箇月	無色アンプル(密封)	60 日目頃淡褐色変化
		室内散乱光下	3 箇月	無色アンプル(密封)	規格内
	湿度	40℃/91%RH	3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内
		40℃/75%RH	3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内
40℃/59%RH		3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内	
長期	25℃/60%RH	36 箇月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内	
加速	40℃/75%RH	6 箇月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内	

*1)測定項目：性状、UV スペクトル、TLC、含量

ギメラシルの安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果*1)
長期		25℃/60%RH	36 箇月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内
加速		40℃/75%RH	6 箇月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内
苛酷	熱	50℃	6 箇月	ガラス瓶＋ プラスチック蓋	3 箇月目で一部凝集 他は規格内
		60℃	3 箇月	ガラス瓶＋ プラスチック蓋	3 箇月目で一部凝集 他は規格内
	湿度	40℃/75%RH	6 箇月	ガラス瓶(開放)	3 箇月目で一部凝集 他は規格内
	光	25℃/D ₆₅ ランプ	約 33 日*2)	ガラスシャーレ	規格内
	対照	25℃/D ₆₅ ランプ	約 33 日*2)	ガラスシャーレ(遮光)	規格内

*1)測定項目：性状、確認試験(UV、IR)、吸光度、純度試験(溶状、類縁物質)、水分、含量

*2)1500lx D₆₅ ランプで 120 万 lx・hrs 照射

オテラシルカリウムの安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果*1)
長期		25℃/60%RH	36 箇月	多層フィルム袋*2)＋ ファイバードラム	規格内
加速		40℃/75%RH	6 箇月	多層フィルム袋*2)＋ ファイバードラム	規格内
苛酷	熱	50℃	6 箇月	ガラス瓶＋ プラスチック蓋	規格内
		60℃	3 箇月	ガラス瓶＋ プラスチック蓋	規格内
	湿度	40℃/75%RH	6 箇月	ガラス瓶(開放)	規格内
	光	D ₆₅ ランプ	約 33 日*3)	ガラスシャーレ	規格内
	対照	D ₆₅ ランプ	約 33 日*3)	ガラスシャーレ(遮光)	規格内

*1)測定項目：性状、確認試験(UV、IR、カリウム塩)、吸光度、純度試験(溶状、類縁物質)、乾燥重量、含量

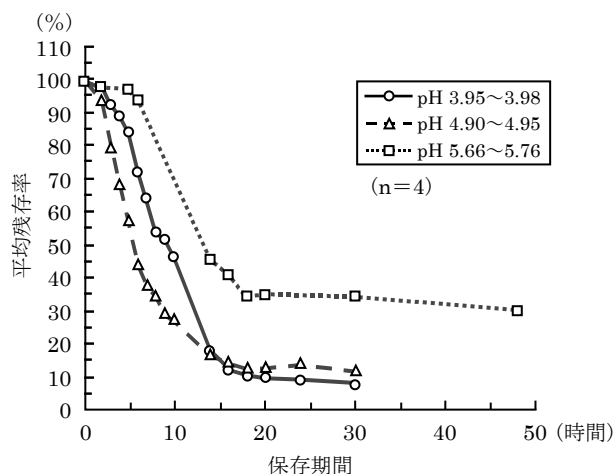
*2)多層フィルム袋(最内層：ポリエチレン) *3)1500lx D₆₅ ランプで 120 万 lx・hrs 照射

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)

・ギメラシルの溶液状態の安定性

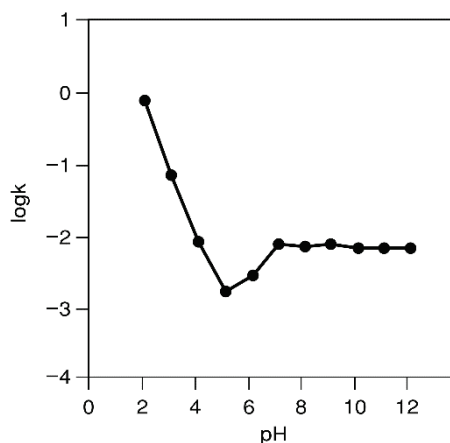
水溶液中のギメラシルは窒素置換下ではいずれの pH でも安定であった。また、酸素置換下 70°C では pH 2~6 の範囲で残存率が低下し、pH 4~5 で最も不安定であった。



ギメラシルの水溶液の安定性—酸素の影響 (pH 4, 5 及び 6)
(図中の pH は溶液調製時の実測値を示す)

・オテラシルカリウム (Oxo) の溶液状態の安定性

40°Cにおける 0.025%Oxo の Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2~12) 溶液の安定性を検討し、分解速度定数を求めた結果、pH5 で最も安定であった。



オテラシルカリウムの分解 pH プロファイル

3. 有効成分の
確認試験法、定量法

確認試験法

- ・テガフルル
日本薬局方「テガフルル」による。

- ・ギメラシル
 - ① 紫外可視吸光度測定法
 - ② 赤外吸収スペクトル測定法

- ・オテラシルカリウム
 - ① 紫外可視吸光度測定法
 - ② 赤外吸収スペクトル測定法
 - ③ カリウム塩の定性反応

定量法

- ・テガフルル
日本薬局方「テガフルル」による。

- ・ギメラシル
液体クロマトグラフィーによる。

- ・オテラシルカリウム
液体クロマトグラフィーによる。


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

・エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T20、エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T25
区別：口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T20			エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T25		
性状	口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすい青緑色の錠剤であり、特異なおいがある。			口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすいだいだい色の錠剤であり、特異なおいがある。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
サイズ	直径	厚み	質量	直径	厚み	質量
	7.5mm	3.5mm	約 146mg	8.0mm	3.9mm	約 182mg

(3) 識別コード

エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T20 : OT41
エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T25 : OT43

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

	エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T20	エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T25
有効成分の含量	1 カプセル中 テガフル 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1 カプセル中 テガフル 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、黄色 5 号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

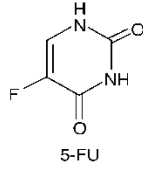
該当資料なし

4. 力 価

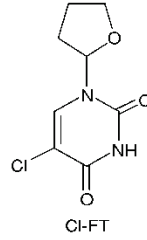
本剤は力価表示に該当しない

5. 混入する可能性のある
夾雑物

FT由来の類縁物質

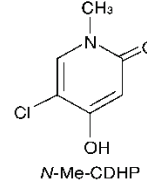


(分解生成物と不純物)



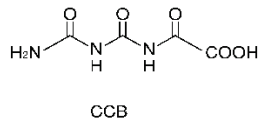
(不純物)

CDHP由来の類縁物質



(不純物)

Oxo由来の類縁物質



(分解生成物と不純物)

製剤の分解生成物

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

6. 製剤の各種条件下に
おける安定性

ティーエスワン配合 OD 錠 T20 及び T25 を用いた長期保存試験及び加速試験の結果から、エスワンタイホウ配合 OD 錠 T20 及び T25 は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認されている。

ティーエスワン配合 OD 錠 T20 及び T25 の長期保存試験及び加速試験の結果

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結 果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 箇月	PTP+乾燥剤 /アルミ袋/紙箱	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6 箇月	PTP+乾燥剤 /アルミ袋/紙箱	規格内

試験項目：性状、確認試験、類縁物質試験 A、類縁物質試験 B、崩壊性、溶出性、定量法、水分、硬度

7. 調製法及び溶解後の
安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性	<p>[試験方法]</p> <p>日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。</p> <p>条件：回転数 50rpm 試験液 水 900mL</p> <p>[結果]</p> <p>いずれの OD 錠においても 15 分で 85%以上の速やかな溶出を示す。</p>
10. 容器・包装	<p>(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報</p> <p>該当しない</p> <p>(2) 包装</p> <p>〈エスワントイハウ配合 OD 錠 T20〉 PTP 包装（乾燥剤入り）：56 錠（14 錠×2×2）、140 錠（14 錠×2×5） 〈エスワントイハウ配合 OD 錠 T25〉 PTP 包装（乾燥剤入り）：56 錠（14 錠×2×2）、140 錠（14 錠×2×5）</p> <p>(3) 予備容量</p> <p>該当しない</p> <p>(4) 容器の材質</p> <p>・エスワントイハウ配合 OD 錠 T20 及び T25 ポリプロピレン-アルミニウム（PTP シート） ポリエチレン-アルミニウム（ピロー(袋)）</p>
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

〈解説〉

「V-5.(4) 検証的試験、(6) 治療的使用及び(7) その他」の項参照。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈頭頸部癌〉

5.1 術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 術前・術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.3 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

〈解説〉

5.1 術後補助療法としての検証的試験結果は得られていない。

5.2 術前・術後補助療法としての検証的試験結果は得られていない、あるいは臨床試験を実施していない。

5.3 術前薬物療法としての検証的試験結果は得られていない、あるいは臨床試験を実施していない。

5.4 POTENT 試験の対象集団であった ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌切除例における内分泌療法との併用以外の有効性及び安全性は確立していない。

再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。

① 腋窩リンパ節転移が陽性の患者(術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者)。

② 腋窩リンパ節転移が陰性で下記の 1)～3)のいずれかに該当する患者。

1) 術前薬物療法歴がない場合：手術検体において(i)浸潤径 3cm 以上、(ii)組織学的グレード(HG)3、(iii)明らかな脈管侵襲が認められる、(iv)HG2 かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、(v)HG2、浸潤径 2cm 未満かつ増殖マーカー高値*、又は(vi)HG1、浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値*。

2) 術前化学療法歴がある場合：原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。

3) 術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において(i)浸潤径 3cm 以上、(ii)HG3、(iii)明らかな脈管侵襲が認められる、(iv)HG2 かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、(v)HG2、浸潤径 2cm 未満かつ増殖マーカー高値*又は(vi)HG1、浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値*。

※：中央病理判定による Ki-67 labeling index 30%以上、又は Ki-67 labeling index 14% 以上 30%未満の場合は Oncotype DX の測定が実施され、recurrence score (RS) 18 以上の場合に適格とされた。

「V-5.(6) 治療的使用」の項を参照。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、
膵癌、胆道癌〉

胃癌には A 法、B 法又は C 法、結腸・直腸癌には A 法、C 法又は D 法、頭頸部癌には A 法、非小細胞肺癌には A 法、B 法又は C 法、手術不能又は再発乳癌には A 法、膵癌には A 法又は C 法、胆道癌には A 法、E 法又は F 法を使用する。

A 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 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増減する。

増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 14 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。

C 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 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。

D 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 14 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。

E 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、7 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。

A 法～E 法における初回投与量(1 回量)

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

(1) 用法及び用量の解説
(つづき)

F 法：通常、成人には初回投与量(1 回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 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。

F 法における初回投与量(1 回量)

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25m ² 未満	朝 40mg/回、夕 20mg/回
1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	40mg/回
1.5m ² 以上	50mg/回

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の 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 コースとして最長 1 年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

〈解説〉

・胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌

本剤 150mg 1 日 1 回投与後と 75mg 1 日 2 回投与後の 5-FU の平均血漿中濃度を用いて、シミュレーションにより求めた定常状態における 5-FU 濃度推移を検討した結果、1 日 1 回投与法では 5-FU の C_{max} が約 530ng/mL を示した後、緩やかに減少し、1 日 2 回投与法では 5-FU の C_{max} が約 230ng/mL を示した後、緩やかに減少し、このことから血中 5-FU の C_{max} を上昇させずに 24 時間高濃度維持させるには、1 日 2 回投与法が適していると考えられた。

更に、骨髄抑制等の副作用の回復状況と長期に反復投与を行うことを考慮し、2 週間の休薬期間を設けることとし、前期臨床第 II 相試験の推奨用法及び用量は 1 回 75mg/body を 1 日 2 回 28 日間連日投与、14 日間休薬(1 コース)とした。

その後、1 回 75mg/body 1 日 2 回投与を実施した前期臨床第 II 相試験において、内服開始後早期に皮膚の発赤が発現し、投与を継続した中には引き続き下痢、口内炎、白血球減少等の有害事象を伴う症例があり、休薬や中止を余儀なくされた。臨床第 I 相試験の結果から用量依存的なものである可能性が高いと判断され、初回投与量を 1 回 50mg/body 1 日 2 回に減量して試験を実施したところ、投与中止に至る程度の発疹の発現率が著しく低下し、投与の完遂率も向上した。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
(つづき)

初回投与量を検討した結果、80mg/m²/日を超える場合よりも80mg/m²/日以下の方が副作用発現率が低かったことから、本剤の初回投与量を80mg/m²/日を超えない量とした。

体表面積	1日投与量	体表面積あたりの1日投与量
1.25m ² 未満	80mg/日	>64mg/m ² /日
1.25m ² 以上1.5m ² 未満	100mg/日	66.7~80mg/m ² /日
1.5m ² 以上	120mg/日	≤80mg/m ² /日

上記のように、初回承認時は単剤使用を想定して用法及び用量が設定された(A法)。

B法~F法については初回承認後実施された臨床試験結果に基づき各種診療ガイドラインで推奨された併用レジメン等について公表論文をもとに公知申請し設定された。

本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文等(1)

癌腫	試験名	公表論文	治療法	用法用量	主要評価項目
胃癌	SPIRITS試験	Lancet Oncol 2008; 9: 215-21	S-1 + CDDP療法 (一次治療)	S-1*を21日間投与後14日間休薬する。CDDP(60mg/m ²)はDay 8に静脈内投与する。	OS
	WJOG7212G試験	Gastric Cancer 2018; 21: 84-95	S-1 + CDDP療法 + Trastuzumab (一次治療)	S-1*を21日間投与後14日間休薬する。CDDP(60mg/m ²)はDay 8に静脈内投与する。Trastuzumab(初回8mg/kg、その後6mg/kg)は3週ごとに静脈内投与する。	奏効率
	HERBIS-1試験	Br J Cancer 2014; 110: 1163-8	S-1 + CDDP療法 + Trastuzumab (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。CDDP(60mg/m ²)及びTrastuzumab(初回8mg/kg、その後6mg/kg)はDay 1に静脈内投与する。	奏効率
	G-SOX試験	Ann Oncol 2015; 26: 141-8	SOX療法 (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(100mg/m ²)はDay 1に静脈内投与する。	PFS (非劣性)、OSの相対効果
	HIGHSOX試験	Gastric Cancer 2019; 22: 1238-46	SOX療法 + Trastuzumab (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(130mg/m ²)及びTrastuzumab(初回8mg/kg、その後6mg/kg)はDay 1に静脈内投与する。	奏効率
	KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B試験	Cancer Chemother Pharmacol 2020; 85: 217-23	SOX療法 + Trastuzumab (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(130mg/m ²)及びTrastuzumab(初回8mg/kg、その後6mg/kg)はDay 1に静脈内投与する。	奏効率

* : S-1の投与量は、体表面積に応じて体表面積が1.25m²未満の患者では40mg/回、1.25以上~1.5m²未満の患者では50mg/回、1.5m²以上の患者では60mg/回とし、朝食後及び夕食後の1日2回経口投与した。

胃癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.1-1)

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠
(つづき)

本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文等(2)

癌腫	試験名	公表論文	治療法	用法用量	主要評価項目
胃癌 (つづき)	SOXaGC試験	Gastric Cancer 2017; 20: 175-81	SOX療法 (術後補助療法)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(100mg/m ²)はDay 1に静脈内投与する(上限8コース)。	治療完遂率
	ARTIST-2試験	Ann Oncol 2021; 32: 368-74	SOX療法 (術後補助療法)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(130mg/m ²)はDay 1に静脈内投与する(上限8コース)。	DFS
	JACCRO GC-03 /START試験	J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 319-28	S-1 +DTX療法 (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。DTX(40mg/m ²)はDay 1に静脈内投与する。	OS
	JACCRO GC-07 /START-2試験	J Clin Oncol 2019; 37: 1296-304	S-1 +DTX療法 (術後補助療法)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。1コースはS-1単剤とし、2~7コースはDTX(40mg/m ²)をDay 1に静脈内投与する。8コース以降はS-1を28日間投与後14日間休薬する(上限1年)。	3年無再発生存率
結腸・直腸癌	SOFT試験	Lancet Oncol 2013; 14: 1278-86	SOX療法 (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。L-OHP(130mg/m ²)及びBevacizumab(7.5mg/kg)はDay 1に静脈内投与する。	PFS
	TRICOLORE試験	Ann Oncol 2018; 29: 624-31	IRIS療法 (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休薬する。IRI(150mg/m ²)及びBevacizumab(7.5mg/kg)はDay 1に静脈内投与する。 又はS-1*を14日間投与後14日間休薬する。IRI(100mg/m ²)及びBevacizumab(5mg/kg)はDay 1及びDay 15に静脈内投与する。	PFS
	FIRIS試験	Lancet Oncol 2010; 11: 853-60	IRIS療法 (二次治療)	S-1*を14日間投与後14日間休薬する。IRI(125mg/m ²)はDay 1及びDay 15に静脈内投与する。	PFS

結腸・直腸癌：これらの他に、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験として、BV との併用における本剤 28 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文(Eur J Cancer 2015; 51: 935-41、BASIC 試験)が承認申請時の申請資料として提出された。

*：S-1の投与量は、体表面積に応じて体表面積が1.25m²未満の患者では40mg/回、1.25以上~1.5m²未満の患者では50mg/回、1.5m²以上の患者では60mg/回とし、朝食後及び夕食後の1日2回経口投与した。

注)：安全性の結果については、Br J Cancer 2012; 106: 1268-73 において報告されている。

胃癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.1-1)
結腸・直腸癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.2-1)

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠
(つづき)

本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文等(3)

癌腫	試験名	公表論文	治療法	用法用量	主要評価項目
結腸・直腸癌 (つづき)	ACTS-CC試験	Ann Oncol 2014; 25: 1743-9 ^(注)	S-1単剤療法 (術後補助療法)	S-1*を28日間投与後14日間 休薬する(上限4コース)。	3年無病 生存率
	ACTS-RC試験	Ann Oncol 2016; 27: 1266-72	S-1単剤療法 (術後補助療法)	S-1*を28日間投与後14日間 休薬する(上限1年)。	RFS
非小細胞 肺癌	EAST-LC試験	Ann Oncol 2017; 28: 2698-706	S-1単剤療法 (二次治療)	S-1*を28日間投与後14日間休 薬する。	OS
	CATS試験	Ann Oncol 2015; 26: 1401-8	S-1 +CDDP療法 (一次治療)	S-1*を21日間投与後14日間休 薬する(安全性に問題ないこと が確認できれば7日まで短縮可 能)。CDDP(60mg/m ²)はDay 8に静脈内投与する。6コース を上限。	OS
	LETS試験	J Clin Oncol 2010; 28: 5240-6	S-1 +CBDCA療法 (一次治療)	S-1*を14日間投与後7日間休 薬する。CBDCA(ACU 5)は Day 1に静脈内投与する。6コ ースを上限。	OS
乳癌	SELECT BC 試験	Lancet Oncol 2016; 17: 90- 8	S-1単剤療法 (一次治療)	S-1*を28日間投与後14日間休 薬する。4コースまで(以降の継 続を許容)。	OS
	SELECT BC- CONFIRM試験	Br J Cancer 2021; 125: 1217-25	S-1単剤療法 (一次治療)	S-1*を28日間投与後14日間休 薬する。4コースまで(以降の 継続を許容)。	OS
膀胱癌	JASPAC 01試験	Lancet 2016; 388: 248-57	S-1単剤療法 (術後補助療法)	S-1*を28日間投与後14日間休 薬する。4コースを上限。	OS
	Prep-02 /JSAP-05試験	J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl): 189	S-1 +GEM療法 (術前療法)	S-1*を14日間投与後7日間休 薬する。GEM(1,000mg/m ²) は、Day 1、Day 8に静脈内投 与する。2コース後、手術する。 術後補助療法として、S-1*を 28日間投与後14日間休薬す る。4コースを上限。	OS

結腸・直腸癌：これらの他に、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験として、BV との併用における本剤 28 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文(Eur J Cancer 2015; 51: 935-41、BASIC 試験)が承認申請時の申請資料として提出された。

*：S-1の投与量は、体表面積に応じて体表面積が1.25m²未満の患者では40mg/回、1.25以上～1.5m²未満の患者では50mg/回、1.5m²以上の患者では60mg/回とし、朝食後及び夕食後の1日2回経口投与した。

結腸・直腸癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.2-1)

非小細胞肺癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.3-1)

乳癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.4-1)

膀胱癌患者を対象としたS-1の臨床試験とその結果(承認年月日2023年9月25日、CTD2.5.6.1.5-1)

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠
(つづき)

本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文等(4)

癌腫	試験名	公表論文	治療法	用法用量	主要評価項目
胆道癌	JCOG1113 FUGA-BT試験	Ann Oncol 2019; 30: 1950-8	S-1 +GEM療法 (一次治療)	S-1**を14日間投与後7日間休 薬する。GEM(1,000mg/m ²) は、Day 1及びDay 8に静脈内 投与する。	OS
	KHBO1401- MITSUBA試験	J Hepatobi liary Pancreat Sci 2023; 30: 102-10	S-1 +CDDP +GEM療法 (一次治療)	S-1*を7日間投与後7日間休薬 する。GEM(1,000mg/m ²)及び CDDP(25mg/m ²)は、Day 1に 静脈内投与する。	OS
	JCOG1202 ASCOT試験	Lancet 2023; 401: 195-203	S-1単剤療法 (術後補助療法)	S-1*を28日間投与後14日間休 薬する。4コース(24週)を上 限。	OS

* : S-1 の投与量は、体表面積に応じて体表面積が 1.25m² 未満の患者では 40mg/回、1.25 以上～1.5m² 未満の患者では 50mg/回、1.5m² 以上の患者では 60mg/回とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与した。

** : S-1 の投与量は、体表面積に応じて体表面積が 1.25m² 未満の患者では 60mg/日、1.25 以上～1.5m² 未満の患者では 80mg/日、1.5m² 以上の患者では 100mg/日とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与した。

胆道癌患者を対象とした S-1 の臨床試験とその結果 (承認年月日 2023 年 9 月 25 日、CTD2.5.6.1.6-1)

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 (つづき)

・ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

POTENT 試験においてクレアチニンクリアランスに基づく初回投与量が設定されていたこと、内分泌療法剤との本剤 1 年間の併用において有効性及び安全性が確認されたことに基づき設定した。また、POTENT 試験では患者の状態により初回投与量からの増量及び減量が規定されていたが、初回投与量を超える増量は実施されていなかったことからその旨を設定した。

POTENT 試験における TS-1 の初回投与量(1 回量)

体表面積及びクレアチニンクリアランスによって規定された次の投与量を朝食後及び夕食後の 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 1 年間、投与を繰り返す。クレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の場合でも、前治療の影響が残っている症例、年齢又は全身状態等を考慮し、担当医の判断により一段階減量して開始することも可とする。

クレアチニン クリアランス*	体表面積	1 回投与量 (テガフル相当量)
80mL/min 以上	1.25m ² 未満	40mg/回
	1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	50mg/回
	1.5m ² 以上	60mg/回
50mL/min 以上 80mL/min 未満	1.25m ² 未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	40mg/回
	1.5m ² 以上	50mg/回

*：実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr 推定値)を用いること

Ccr 推定値 = ((140 - 年齢) × 体重(kg)) / (72 × 血清クレアチニン(mg/dL)) × 0.85(女性の場合)

4. 用法及び用量に関連する注意¹⁾

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも 7 日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない(使用経験はない)。

7.2 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
[1.2、1.3、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1、11.1.3、17.1.1 参照]

7.3 基礎的検討(ラット)において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

4. 用法及び用量に関連する注意¹⁾
(つづき)

7.4 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

7.5 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。

7.6 通常、A法において患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1コース毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。

7.9 クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上 80mL/min 未満の場合には、次の投与量で開始する。[9.2.2 参照]

クレアチニンクリアランス ^{注)}	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)
50mL/min 以上 80mL/min 未満	1.25m ² 未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	40mg/回
	1.5m ² 以上	50mg/回

注)実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr 推定値)を用いること。

Cockcroft-Gault 式

Ccr 推定値= $((140-\text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})) / (72 \times \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL}))$ (女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

7.10 クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.2.2 参照]

〈解説〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間の短縮を必要とする場合は、安全性に問題がないことを十分に確認する。少なくとも7日間休薬する。なお、転移性乳癌患者を対象としたタキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する後期臨床第II相B試験では休薬期間を短縮した経験がないため、休薬期間の短縮(14日未満)を行った場合の安全性は確立していない。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意¹⁾ (つづき)

- 7.2 重篤な骨髄抑制、肝障害は投与早期に発現しており、副作用の早期発見及び重篤化の防止には各コース開始前及び投与期間中は 2 週間に 1 回以上の臨床検査を行う。特に 1 コース目及び増量時には頻回に行う必要がある。
- 7.3 ラットでのオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティは非絶食時投与 3%、絶食時 25%である¹⁾。
- 7.4 非小細胞肺癌及び膵癌等では胸部又は腹部放射線療法と併用される可能性が高いが、これに関する有効性及び安全性のデータがない。
- 7.5 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、公表論文や国内外の最新のガイドライン等を参考に、適切に選択する必要があることから設定された。
「V-3. 用法及び用量」の項参照。
- 7.6 本剤初回承認時の投与量範囲は体表面積より設定した初回基準量 40～60mg/回×2 回/日を原則とし、最大投与量 75mg/回×2 回/日及び最低投与量 40mg/回×2 回/日である。用量の増減は一段階ずつ行う。
- 7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については検討しておらず、その有効性及び安全性は確立していない。
- 7.8 POTENT 試験では内分泌療法以外の抗悪性腫瘍剤との併用は実施されていないことからその旨を記載した。
- 7.9 クレアチンクリアランスが 50mL/min 以上 80mL/min 未満の場合には一段階減量での初回投与量が規定され、有効性及び安全性が確認されたことに基づき本項に設定した。
- 7.10 POTENT 試験の患者選択基準においてクレアチンクリアランスが 50mL/min 以上の患者に限定して組み入れが行われていたことに基づき本項に設定した。

5. 臨床成績

臨床成績は全てティーエスワン (TS-1) の臨床試験結果を記載した。

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験²⁾

<臨床第 I 相試験>

1) 単回投与試験²⁾

TS-1 を FT 量として 25mg/body より 200mg/body まで投与した。ヘモグロビン減少 2 例、食欲不振 2 例、下痢 1 例、血圧低下 2 例が認められたが、重篤なものはなく、最大許容量を決定するには至らなかった。

副作用発現状況(臨床第 I 相、単回投与)

投与量 (mg)	25	50	100	150	200
評価例数	2	4	4	4	3
副作用発現例数	0	0	2	1	2

グレード	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
ヘモグロビン減少									1								1
食欲不振																	1 1
下痢																	1
血圧低下									1	1							

2) 28 日間連日投与試験(1 日 1 回投与法及び 1 日 2 回投与法)²⁾

1 日 1 回投与法では初回投与量 25mg/body より増量し検討を行った結果、最大許容量は 150mg/body/day 以上 200mg/body/day 未満であると推定された。1 日 2 回投与法では初回投与量 50mg/body×2/day より増量し検討を行った結果、最大許容量は 75mg/body×2/day 以上 100mg/body×2/day 未満であると推定された。

用量制限因子は 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与ともに白血球減少を主とする骨髄抑制であった。発現した骨髄抑制等の副作用の多くは投与中止とともに軽快し約 2 週間以内に回復した。骨髄抑制の他に投与中止の要因となった副作用は発疹、嘔吐であった。その他の主な副作用は食欲不振、全身倦怠感、下痢、口内炎であった。下痢、口内炎は高用量(200mg/body/day) 投与での発現例を除くといずれも軽度(グレード 1)であり、投与継続可能であった。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験²⁾

(つづき)

副作用発現状況(臨床第 I 相、28 日間連日投与)

投与量 (mg)	1 日 1 回連日投与					1 日 2 回連日投与																						
	25	50	100	150	200	50×2	75×2	100×2																				
評価例数	2	3	6	9	1	3	6	2																				
副作用発現例数	1	2	6	8	1	3	6	2																				
	グレード																											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
臨床検査値	白血球減少			1			1	3			2	1				1			1	1								
	ヘモグロビン減少							2	2			2	1	1			1				1	1						
	血小板減少							1									1											
	好中球減少											1																
	好酸球増多								1																			
	総ビリルビン上昇																2											
	ALT (GPT) 上昇																1											
	Al-P 上昇																	1										
	LDH 上昇								1									1	1				1	1				
	総蛋白低下																1											
	アルブミン低下																	1										
	A/G 比上昇																1	1										
	尿蛋白陽性	1										1																
尿糖陽性											1					1												
臨床症状	食欲不振			1			1	3			1	2	1			1			1	1	1	1						
	悪心・嘔吐		1					2				1	2						1	1			2					
	口内炎															1			2				1					
	口角炎															1												
	下痢		1					1				1				1	1											
	胸やけ															1												
	心窩部痛							1																				
	発疹							1				2											2					
	色素沈着								1							1			1									
	脱毛								1																			
	全身倦怠感							1	3			1	1			1			1	1			1					
	ふらつき																		1									
	血圧低下							1																				
	心電図異常															1												
	発作性頻拍症															1												
発熱																		1				1						

副作用用語は J-ART (医薬品副作用用語集, 1996 年版) により分類した。

連日投与評価可能症例の 32 例のうち、副作用による投与中止例は 8 例であった。投与完遂状況を次に示した。

投与完遂状況(臨床第 I 相、28 日間連日投与)

1 日投与量	25mg×1	50mg×1	100mg×1	150mg×1	200mg×1	50mg×2	75mg×2	100mg×2
投与完遂率	1/1*	3/3	5/6	5/8*	0/1	3/3	4/5*	0/2

(* : 病状悪化による投与中止例を分母より除く)

本剤の治療効果の観察において、1 日 1 回投与では 50mg/body/day 以上の投与量で 19 例中 4 例に、1 日 2 回投与では 1 回 50mg/body×2/day 以上の投与量で 11 例中 6 例に腫瘍縮小効果 (MR を含む) が認められた。

(2) 臨床薬理試験²⁾
(つづき)

3) 薬物動態²⁾

単回投与において血漿中 FT、CDHP 及び Oxo 濃度は線形性を示し、活性代謝物である 5-FU も投与量の増加に伴い、AUC 及び C_{max} ともに増加した。5-FU の血漿中濃度はいずれの投与量においても、投与後 4 時間付近に最高血中濃度 (150mg 投与では平均 530ng/mL) となった後、2~3 時間の半減期で消失したが、12 時間後においても高濃度 (150mg 投与では平均 120ng/mL) を示した。

平均の尿中排泄率は投与量に対して、FT 4~12%、5-FU 4~20%、CDHP 38~62%、Oxo 1.3~2.8%であった。

また、本剤 150mg 1 日 1 回投与後と 75mg 1 日 2 回投与後の 5-FU の平均血漿中濃度^{注1)}を用いて、シミュレーションにより求めた定常状態における 5-FU 濃度推移を検討した結果、1 日 1 回投与方法では 5-FU の C_{max} が約 530ng/mL を示した後漸減し、1 日 2 回投与方法では 5-FU の C_{max} が約 230ng/mL を示した後緩やかに減少した。このことから血中 5-FU の C_{max} を上昇させずに 24 時間高濃度維持させるには、1 日 2 回投与方法が適していると考えられた。

更に、骨髄抑制等の副作用の回復状況と長期に反復投与を行うことを考慮し、2 週間の休薬期間を設けることとし、前期臨床第 II 相試験の推奨用法及び用量は 1 回 75mg/body^{注2)}を 1 日 2 回 28 日間連日投与、14 日間休薬 (1 コース)とした。

注1) 承認された用法及び用量で行った薬物動態試験の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

注2) 投与量は後期臨床第 II 相試験では変更された。

(3) 用量反応探索試験^{3~8)}

<前期臨床第 II 相試験>

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、進行・再発乳癌、膵癌及び胆道癌における前期臨床第 II 相試験を実施し、有効性及び安全性を検討し、後期臨床第 II 相試験への移行の可否について確認した。

1) 奏効率

① 胃 癌

登録例 31 例の内、適格例における奏効率は 53.6% (15/28) で 90%信頼区間は 38.4~68.1%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

② 結腸・直腸癌

登録例 31 例の内、適格例における奏効率は 16.7% (5/30) で 90%信頼区間は 8.4~30.5%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

③ 頭頸部癌

登録例 27 例の内、適格例における奏効率は 46.2% (12/26) で 90%信頼区間は 31.2~61.8%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験^{3~8)} (つづき)

④ 非小細胞肺癌

登録例 58 例の内、適格例(未治療例)における奏効率は 12.5%(5/40)で 90%信頼区間は 6.2~23.5%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、かつ上限が 20%を超えているため、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

⑤ 進行・再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

登録例 28 例の内、適格例における奏効率は 40.7%(11/27)で 90%信頼区間は 26.7~56.4%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

⑥ 膵 癌

登録例 19 例の内、適格例における奏効率は 21.1%(4/19)で 90%信頼区間は 7.5~41.9%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

⑦ 胆道癌

登録例 19 例の内、適格例における奏効率は 21.1%(4/19)で 90%信頼区間は 7.5~41.9%と、その下限が試験実施計画書で規定した閾値 5%を超えており、本剤は有効と判定し、後期臨床第 II 相試験へ移行した。

2) 部位別・背景因子別抗腫瘍効果

			CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率 (%)
胃 癌 (適格 28 例)	原発巣	a 病変	0	1	0	1	0	0	2	50.0
		b 病変	0	3	1	0	2	0	6	50.0
		c 病変	0	1	1	5	1	2	10	10.0
		原発巣合計	0	5	2	6	3	2	18	27.8
	転移巣	肺	0	1	0	1	1	0	3	33.3
		肝	0	4	1	3	4	1	13	30.8
		頸部リンパ節	0	0	1	0	0	0	1	0
		腹部リンパ節	0	9	1	0	0	2	12	75.0
		その他	0	3	1	1	1	1	7	42.9
	結腸・ 直腸 癌 (適格 30 例)	原発巣	結 腸	0	1	0	1	0	0	2
直 腸			0	0	0	1	0	0	1	0
原発巣合計			0	1	0	2	0	0	3	33.3
転移巣		肺	0	1	3	5	2	0	11	9.1
		肝	0	4	1	6	4	4	19	21.1
		頸部リンパ節	0	0	0	2	1	0	3	0
		腹部リンパ節	0	0	1	0	2	2	5	0
		その他	0	0	0	3	2	1	6	0

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験^{3~8)}
(つづき)

2) 部位別・背景因子別抗腫瘍効果(つづき)

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率 (%)	
頭頸部癌 (適格26例)	合計	1	11	—	10	2	2	26	46.2	
	組織型	扁平上皮癌	1	10	—	9	2	2	24	45.8
		腺様嚢胞癌	0	0	—	1	0	0	1	0
		未分化癌	0	1	—	0	0	0	1	100
	部位	原発巣	2	8	—	8	1	1	20	50.0
		転移巣	0	5	—	6	2	1	14	35.7
		頸部リンパ節	0	3	—	3	0	0	6	50.0
		耳下腺内リンパ節	0	0	—	0	0	1	1	0
		肺・縦隔	0	0	—	3	1	0	4	0
		肝	0	1	—	0	0	0	1	100
皮膚 その他		0	1	—	0	0	0	1	100	
非小細胞肺癌 (適格56例)	未治療	0	5	0	19	13	3	40	12.5	
	既治療	0	0	2	5	5	4	16	0	
	(未治療 適格40例)	臨床期 III B	0	1	—	6	5	0	12	8.3
		IV	0	4	—	13	8	3	28	14.3
	組織型	腺癌	0	3	—	15	7	1	26	11.5
		腺扁平上皮癌	0	0	—	1	0	0	1	0
		扁平上皮癌 大細胞癌	0	1	—	1	6	2	10	10.0
*1) 進行・再発乳癌 (適格27例)	原発巣	0	2	0	0	0	0	2	100.0	
	転移巣	皮膚	4	3	2	3	0	0	12	58.3
		リンパ節	3	3	1	6	2	0	15	40.0
		骨	0	3	0	2	3	0	8	37.5
		肺	2	1	0	6	1	0	10	30.0
		胸膜	0	1	0	2	0	0	3	33.3
		肝臓	0	3	0	0	0	0	3	100.0
*2) 膵癌 (適格19例)	原発巣	0	1	2	12	2	1	18	5.6	
	転移巣	肺	0	1	0	2	0	0	3	33.3
		胸壁	0	0	0	1	0	0	1	0
		肝	0	3	1	6	4	1	15	20.0
		腹膜	0	0	0	1	0	0	1	0
		腹部リンパ節	0	1	0	1	0	0	2	50.0
		局所再発	0	1	0	0	0	0	1	100.0
左鎖骨上窩リンパ節	0	0	0	1	0	0	1	0		
胆道癌 (適格19例)	原発巣	胆嚢	0	0	1	9	1	1	12	0
		乳頭部	0	1	0	0	0	0	1	100.0
		原発巣合計	0	1	1	9	1	1	13	7.7
	転移巣	肝	0	3	1	5	4	1	14	21.4
		腹部リンパ節	0	1	1	6	1	1	10	10.0
		頸部リンパ節	0	0	0	1	0	0	1	0
		腹膜	0	0	1	0	0	0	1	0
		肺	0	0	0	3	0	0	3	0
		脊椎	0	0	0	0	1	0	1	0
		皮下(腹壁)	0	0	0	0	1	0	1	0
腹水	0	0	0	0	1 ^{*3)}	0	1	0		

*1) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*2) 膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。

*3) 無効例

—: 該当しない

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌における後期臨床第Ⅱ相試験を実施し、有効性及び安全性の評価に関する再現性を確認した。

1日投与量は80mg/m²/dayを基準投与量として、体表面積1.25m²未満では80mg/day、1.25m²以上1.5m²未満では100mg/day、1.5m²以上では120mg/dayとした。1日2回に分割して食後に投与し、28日間連日投与と14日間休薬をもって1コースとした。

1) 症例の構成

各試験毎の登録例、適格例、完全例数及び不適格・不完全理由を記した。

		登録例	適格例	完全例	不適格・不完全例(理由)	
胃 癌	Tグループ	51	51	49	不完全例2例(病状悪化)	
	Kグループ	51	50	50	不適格例1例 (登録後腎癌合併が判明)	
結 腸 ・ 直 腸 癌	A試験	63	61	有効性 57 安全性 60	不適格例1例 (登録後病状悪化で服薬不可) 完全除外例1例 (GCP適合性調査不適合) 不完全例4例 (受診拒否1、副作用で中止3)	
	B試験	38	38	38	なし	
頭 頸 部 癌		60	59	有効性 55	不適格例1例(登録後未投与) 不完全例4例 (副作用で中止3、患者希望で中止1)	
				安全性 56	不適格例1例(登録後未投与) 不完全例3例 (病状悪化で総投与日数不足、 患者希望で中止、病状悪化で中止)	
非 小 細 胞 肺 癌	単剤試験	62	59	有効性 54	不適格例3例 (未投与、重複癌、適格条件違反) 不完全例5例 (副作用で中止4、患者希望で脱落1)	
				安全性 58	不適格例3例 (未投与、重複癌、適格条件違反) 不完全例1例(患者希望で脱落)	
		併用試験 ^{*1)}	57	56	55	不適格例1例(前治療違反) 適格未投与例1例 (入院管理都合)
手 術 不 能 又 は 再 発 乳 癌 ^{*2)}	A試験	83	81	有効性 73	不適格例2例 (放射線併用、前治療違反) 不完全例8例 (副作用で中止4、観測不備3、 患者希望で脱落1)	
				安全性 81	なし	
		B試験 ^{*3)}	56	56	55	適格未投与例1例(患者の判断)
膵 癌 ^{*4)}		41	41	40	適格未投与例1例(内服難)	
胆 道 癌 ^{*4)}		41	41	40	適格未投与例1例(γ-GTP高)	

*1) CDDPとの併用、FAS(Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

*4) FAS(Full Analysis Set)

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

2) 各コースの完遂率

① 胃 癌

コース	T グループ		K グループ		後期第Ⅱ相の合計	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1 コース	51	46 (90.2%)	50	46 (92.0%)	101	92 (91.1%)
2 コース	45	44 (97.8%)	41	33 (80.5%)	86	77 (89.5%)
3 コース	34	26 (76.5%)	30	25 (83.3%)	64	51 (79.7%)
4 コース	23	20 (87.0%)	20	19 (95.0%)	43	39 (90.7%)

② 結腸・直腸癌

コース	A 試験		B 試験		後期第Ⅱ相の合計	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1 コース	61	46 (75.4%)	38	34 (89.5%)	99	80 (80.8%)
2 コース	52	47 (90.4%)	32	27 (84.4%)	84	74 (88.1%)
3 コース	42	35 (83.3%)	27	20 (74.1%)	69	55 (79.7%)
4 コース	35	29 (82.9%)	19	18 (94.7%)	54	47 (87.0%)

③ 頭頸部癌

コース	投与例数	完遂例数(完遂率)
1 コース	59	50(84.7%)
2 コース	44	36(81.8%)
3 コース	30	26(86.7%)
4 コース	13	10(76.9%)

④ 非小細胞肺癌

コース	単 剤 試 験		併 用 試 験*	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1 コース	59	44 (74.6%)	55	49 (89.1%)
2 コース	31	26 (83.9%)	49	40 (81.6%)
3 コース	16	12 (75.0%)	31	29 (93.5%)
4 コース	10	10 (100.0%)	26	22 (84.6%)
5 コース	—	—	14	7 (50.0%)
6 コース	—	—	10	7 (70.0%)
7 コース	—	—	5	0 (0%)
8 コース	—	—	2	0 (0%)
9 コース	—	—	2	0 (0%)
10 コース	—	—	1	0 (0%)
11 コース	—	—	1	0 (0%)
12 コース	—	—	1	0 (0%)

* 併用試験は CDDP の蓄積性を考慮して 5 コース以降は投与しなくてもよいと規定

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

コース	A 試験		B 試験*	
	投与例数	完遂例数(率)	投与例数	完遂例数(率)
1 コース	81	59 (72.8%)	55	32 (58.2%)
2 コース	68	53 (77.9%)	47	28 (59.3%)
3 コース	52	43 (82.7%)	34	22 (64.7%)
4 コース	39	27 (69.2%)	23	17 (73.9%)
5 コース	31	24 (77.4%)	14	12 (85.7%)
6 コース	23	21 (91.3%)	8	5 (62.5%)
7 コース	1	0 (0%)	5	2 (40.0%)
8 コース	—	—	2	1 (50.0%)

*タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

2) 各コースの完遂率(つづき)

⑥ 膵 癌

コース	投与例数	完遂例数(完遂率)
1 コース	40	29(72.5%)
2 コース	28	25(89.3%)
3 コース	21	18(85.7%)
4 コース	17	13(76.5%)

⑦ 胆道癌

コース	投与例数	完遂例数(完遂率)
1 コース	40	35(87.5%)
2 コース	30	26(86.7%)
3 コース	24	19(79.2%)
4 コース	16	16(100%)

3) 入院・外来の状況

投与期間中の入院・外来の状況について表に示した。外来日数を全日数で割った外来率は、手術不能又は再発乳癌、結腸・直腸癌で高く、非小細胞肺癌では低かった。

		入院のみ	外来のみ	入院及び外来	外来率(全体)
胃 癌	T グループ	13 例 (25.5%)	5 例 (9.8%)	33 例 (64.7%)	53.7%
	K グループ	20 例 (40.0%)	2 例 (4.0%)	28 例 (56.0%)	37.8%
	合 計	33 例 (32.7%)	7 例 (6.9%)	61 例 (60.4%)	—
結 腸 ・ 直 腸 癌	A 試験	9 例 (14.8%)	21 例 (34.4%)	31 例 (50.8%)	74.5%
	B 試験	4 例 (10.5%)	5 例 (13.2%)	29 例 (76.3%)	68.9%
	合 計	13 例 (13.1%)	26 例 (26.3%)	60 例 (60.6%)	—
頭頸部癌		16 例 (27.1%)	32 例 (54.2%)	11 例 (18.6%)	66.0%
非小細胞 肺 癌	単剤試験	37 例 (62.7%)	3 例 (5.1%)	19 例 (32.2%)	21.6%
	併用試験 ^{*1)}	19 例 (34.5%)	0 例 (0.0%)	36 例 (65.5%)	29.2%
手術不能 又は 再発乳癌 ^{*2)}	A 試験	4 例 (4.9%)	71 例 (87.7%)	6 例 (7.4%)	93.0%
	B 試験 ^{*3)}	0 例 (0.0%)	37 例 (67.3%)	18 例 (32.7%)	93.2%
膵 癌 ^{*4)}		9 例 (22.5%)	6 例 (15.0%)	25 例 (62.5%)	62.9%
胆道癌 ^{*4)}		3 例 (7.5%)	4 例 (10.0%)	33 例 (82.5%)	74.3%

*1) CDDP との併用、FAS (Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS (Full Analysis Set)

*4) FAS (Full Analysis Set)

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>
(つづき)

4) 有効性

適格例における奏効率、95%信頼区間を表に示した。胃癌と結腸・直腸癌については2つの試験の集計結果も示した。

		適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率 (%)	95%信頼区間
胃 癌	Tグループ	51	1	24	—	11	13	2	49.0	35.9~ 62.3
	Kグループ	50	0	20	—	16	13	1	40.0	27.6~ 53.8
	合 計	101	1	44	—	27	26	3	44.6	35.2~ 54.3
結 腸 ・ 直 腸 癌	A試験	61	0	22	3	24	8	4	36.1	24.2~ 49.4
	B試験	38	0	15	5	14	4	0	39.5	24.0~ 56.6
	合 計	99	0	37	8	38	12	4	37.4	27.9~ 47.7
頭頸部癌		59	4	13	2	21	15	4	28.8	17.8~ 42.1
非小細胞 肺 癌	単剤試験	59	0	13	1	22	18	5	22.0	12.3~ 34.7
	併用試験 ^{*1)}	55	1	25	4	19	6	—	47.3	33.7~ 61.2
手術不能 又は 再発乳癌 ^{*2)}	A試験	81	6	28	4	23 ^{*4)}	12	8	42.0	31.1~ 53.5
	B試験 ^{*3)}	55	0	12	—	22 ^{*5)}	20	1	21.8	11.8~ 35.0
膵 癌 ^{*6)}		40	0	15	2	9	13	1	37.5	22.7~ 54.2
胆道癌 ^{*7)}		40	0	14	5	12	7	2	35.0	20.6~ 51.7

*1) CDDP との併用、FAS (Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS (Full Analysis Set)、RECIST 基準で判定

*4) L-NC (4 例) を含む。

*5) SD

*6) FAS 40 例のうち症状緩和効果評価対象例は 10 例で、そのうち 4 例が癌性疼痛「改善」と KPS「不変」を示し「有効」と判定された。

*7) FAS (Full Analysis Set)

—: 該当しない

5) 部位別奏効率

原発巣及び転移巣別の奏効率を癌腫別に示した。

① 胃 癌

		Tグループ							Kグループ								
		C	P	M	N	P	N	合計	奏効率 (%)	C	P	M	N	P	N	合計	奏効率 (%)
		R	R	R	C	D	E			R	R	R	C	D	E		
原 発 巣	a 病変	0	3	0	2	2	1	8	37.5	0	4	0	5	3	0	12	33.3
	b 病変	1	8	0	9	4	0	22	40.9	0	5	1	9	3	0	18	27.8
	c 病変	0	2	0	4	0	0	6	33.3	0	2	1	4	0	1	8	25.0
	原発巣合計	1	13	0	15	6	1	36	38.9	0	11	2	18	6	1	38	28.9
転 移 巣	肺	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	2	2	0	5	20.0
	肝	0	4	1	4	6	1	16	25.0	1	11	1	6	9	0	28	42.9
	卵 巣	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	皮 膚	0	0	0	1	0	1	2	0								
	頸部リン節	2	5	0	1	0	1	9	77.8	1	5	0	1	2	0	9	66.7
	縦隔リン節	0	1	0	0	0	0	1	100.0								
	腹部リン節	0	13	3	7	2	2	27	48.1	0	7	2	8	3	0	20	35.0
	骨	0	1	0	1	0	0	2	50.0	0	0	0	2	0	0	2	0
	ダグラス窩	0	1	0	1	0	0	2	50.0								
	副 腎	1	0	0	0	0	0	1	100.0	0	3	0	0	0	0	3	100.0
その他*	0	1	0	0	0	0	1	100.0	0	1	0	0	0	1	2	50.0	

*: 左横隔膜下局所再発、食道-小腸吻合部、大腸播種性転移

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

5) 部位別奏効率(つづき)

② 結腸・直腸癌

		A 試験							B 試験								
		C	P	M	N	P	N	合計	奏効率	C	P	M	N	P	N	合計	奏効率
		R	R	R	C	D	E	(%)	R	R	R	C	D	E	(%)		
原発	結腸	0	1	1	3	1	1	7	14.3	0	3	1	2	0	0	6	50.0
	直腸	0	3	0	2	0	1	6	50.0	0	0	0	1	0	0	1	0
原発巣合計		0	4	1	5	1	2	13	30.8	0	3	1	3	0	0	7	42.9
転移	肺	0	11	2	13	1	1	28	39.3	1	3	3	7	1	0	15	26.7
	肝	1	10	2	17	6	3	39	28.2	1	7	4	11	1	0	24	33.3
	頸部リンパ節	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	1	3	66.7
	縦隔リンパ節									0	1	0	0	0	0	1	100.0
	腹部リンパ節	0	4	0	1	0	3	8	50.0	0	1	1	4	1	0	7	14.3
	単径リンパ節	1	0	0	0	0	0	1	100.0	0	1	0	0	0	0	1	100.0
	ダグラス窩	0	0	0	1	1	0	2	0								
	局所再発									0	0	0	1	0	1	2	0
	腹部腫瘍	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	2	50.0
	副腎									0	0	0	1	0	0	1	0
骨									0	0	0	0	0	1	1	0	
卵巣									0	0	0	1	0	0	1	0	

③ 頭頸部癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発	口腔	0	4	1	1	0	1	7	57.1
	上咽頭	1	0	0	2	0	0	3	33.3
	中咽頭	2	2	0	1	1	1	7	57.1
	下咽頭	0	0	0	1	0	0	1	0
	喉頭	1	1	0	1	0	0	3	66.7
	鼻・副鼻腔	1	2	0	1	2	1	7	42.9
	唾液腺	0	1	0	2	0	0	3	33.3
	聴器	0	0	0	1	0	0	1	0
原発巣合計		5	10	1	10	3	3	32	46.9
転移	肺	0	1	1	12	7	1	22	4.5
	肝	0	0	0	0	1	0	1	0
	頸部リンパ節	1	4	5	8	2	3	23	21.7
	縦隔リンパ節	0	0	0	0	3	0	3	0
骨	0	0	0	0	2	1	0	3	0

④ 非小細胞肺癌

		単剤試験							併用試験*								
		C	P	M	N	P	N	合計	奏効率	C	P	M	N	P	N	合計	奏効率
		R	R	R	C	D	E	(%)	R	R	R	C	D	E	(%)		
原発巣		0	11	3	29	6	5	54	20.4	2	20	9	18	1	1	51	43.1
転移	リンパ節	0	4	3	16	5	3	31	12.9	2	10	3	12	1	0	28	42.9
	肝	1	0	1	0	0	0	2	50.0	0	1	1	3	0	0	5	20.0
	肺	0	0	2	5	3	2	12	0	0	2	0	4	1	0	7	28.6
	脳	0	0	0	1	4	1	6	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	副腎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	3	0
	胸膜播種	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	胸壁									0	0	0	1	0	0	1	0
心嚢液									0	0	0	0	1	0	1	0	

* CDDP との併用、FAS(Full Analysis Set)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>
(つづき)

5) 部位別奏効率(つづき)

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

		A 試験							B 試験 ^{*1)}								
		C	P	M	N	P	N	合計	奏効率	C	P	M	N	P	N	合計	奏効率
		R	R	R	C	D	E	(%)	R	R	R	C	D	E	(%)	(%)	
原発乳房及び対側乳房																	
転 移 巣	肺	1	8	3	8 ^{*4)}	5	3	28	32.1	0	1	—	5	0	1	7	14.3
	皮膚 ^{*2)}	7	6	1	5	2	4	25	52.0	0	4	—	5	3	0	12	33.3
	リンパ節 ^{*3)}	8	17	8	11	3	2	49	51.0	1	10	—	14	1	0	26	42.3
	肝	0	1	0	2	1	2	6	16.7	0	4	—	16	5	1	26	15.4
	骨	0	4	0	6 ^{*4)}	0	5	15	26.7								
	胸膜	0	1	0	1	2	1	5	20.0								
巣		0	0	—	—	—	—	—	—	0	0	—	1	0	0	1	0.0

*1) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS(Full Analysis Set)

*2) B試験は皮膚及び皮下

*3) 局所領域及び遠隔

*4) L-NC(2例)を含む。

—: 該当しない

⑥ 膵癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原発巣 ^{*1)}		—	—	—	—	6	1	7	0
転 移 巣	肝	1	13	2	9	9	2	36	38.9
	腹部リンパ節	0	1	2	3	2	1	9	11.1
	肺	0	0	0	3	0	1	4	0
	腰椎	0	0	0	0	1	0	1	0
	腹水	0	0	0	0	1 ^{*2)}	0	1	0
	腹壁	0	0	0	1	0	0	1	0
	腹膜	0	0	0	1	0	0	1	0
	頸部リンパ節	0	1	0	0	0	0	1	100.0

*1) PDのみ評価

膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。

*2) 無効例

⑦ 胆道癌

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率(%)
原 発 巣	胆嚢	1	5	0	6	2	1	15	40.0
	乳頭部	0	0	1	0	0	0	1	0
転 移 巣	肝	2	7	3	8	5	1	26	34.6
	腹部リンパ節	0	7	2	9	2	3	23	30.4
	頸部リンパ節	0	1	0	0	0	0	1	100.0
移 巣	腹膜	0	1	1	1	1	1	5	20.0
	肺	0	1	0	1	0	0	2	50.0
	左卵巣	0	0	0	0	0	1	1	0
	腹水	0	0	0	0	2 ^{*1)}	3	5	0

*1) 無効例

V. 治療に関する項目

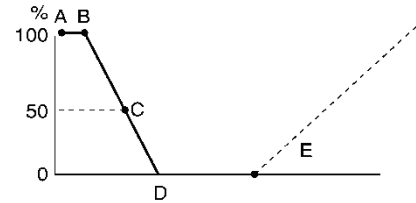
(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>
(つづき)

6) 奏効期間

固形がん化学療法効果判定基準及び各癌腫別奏効例における奏効期間を次に示した。

- A : 治療開始年月日
 B : 初めて、明らかな腫瘍縮小を認めた年月日
 C : 50%以上の縮小に到達したと認めた年月日
 D : 完全消失と認めた年月日
 E : 一度縮小した病変について、初めて明らかな増大、又は新病変の出現を認めた年月日



奏効期間：著効(CR)の期間：D-E
 有効(PR)の期間：C-E
 全奏効期間：A-E

(固形がん化学療法直接効果判定基準より)

			中央値	平均値	最小値	最大値
胃 癌	T グループ (奏効例：25 例)	初めての縮小まで	30	30.5	14	64
		50%縮小まで	48	56.9	28	123
		奏効期間	68	110.8	29	330
	K グループ (奏効例：20 例)	初めての縮小まで	28	26.8	4	42
		50%縮小まで	32	37.7	15	66
		奏効期間	116	132.8	42	449
結 腸 ・ 直 腸 癌	A 試験 (奏効例：22 例)	初めての縮小まで	32	32.0	12	72
		50%縮小まで	36.5	45.3	23	85
		奏効期間	130	141.9	47	358
	B 試験 (奏効例：15 例)	初めての縮小まで	35	45.9	27	126
		50%縮小まで	68	65.6	29	130
		奏効期間	153	184.9	59	612
頭 頸 部 癌 (奏効例：17 例)	初めての縮小まで	28	33.9	6	130	
	50%縮小まで	32	49.2	14	143	
	奏効期間	102	123.4	33	470	
非 小 細 胞 肺 癌	単剤試験 (奏効例：13 例)	初めての縮小まで	25	23.5	8	37
		50%縮小まで	36	40.6	15	79
		奏効期間	103	225.1	34	757
	併用試験*1) (奏効例：26 例)	初めての縮小まで	28	27.6	22	47
		50%縮小まで	55	47.8	23	91
		奏効期間	128.5	143.1	54	439
手 術 不 能 又 は 再 発 乳 癌*2)	A 試験 (奏効例：34 例)	初めての縮小まで	24	31.4	2	177
		50%縮小まで	50	57.8	7	177
		奏効期間	139.5	227.7	36	891
	B 試験*3) (奏効例：12 例)	初めての縮小まで	—	—	—	—
		30%縮小まで	77	65.5	14	121
		奏効期間	—	—	—	—
膵 癌*4) (奏効例：15 例)	初めての縮小まで	34	33.7	28	49	
	50%縮小まで	35	52.7	29	133	
	奏効期間	149	168.3	64	302	
	全奏効期間	211	220.0	122	378	
胆 道 癌*4) (奏効例：14 例)	初めての縮小まで	30.5	32.0	24	48	
	50%縮小まで	32.5	37.8	24	75	
	奏効期間	137.5	162.6	71	393	
	全奏効期間	182	199.4	98	428	

単位：日

*1) CDDP との併用、FAS (Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS (Full Analysis Set)、RECIST 基準で判定

*4) FAS (Full Analysis Set)

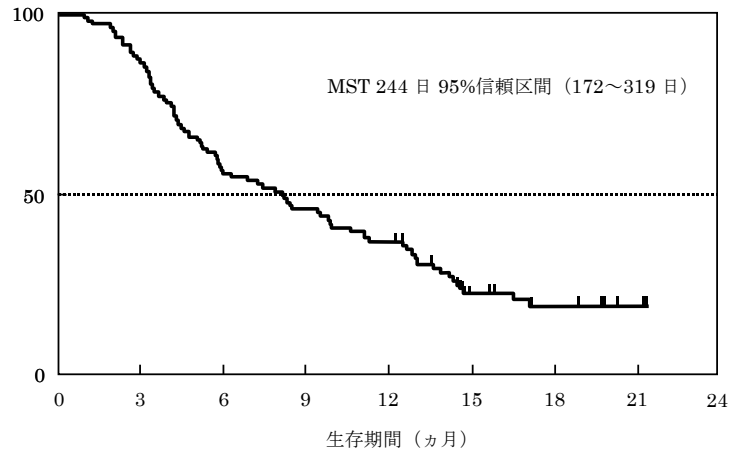
(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>
(つづき)

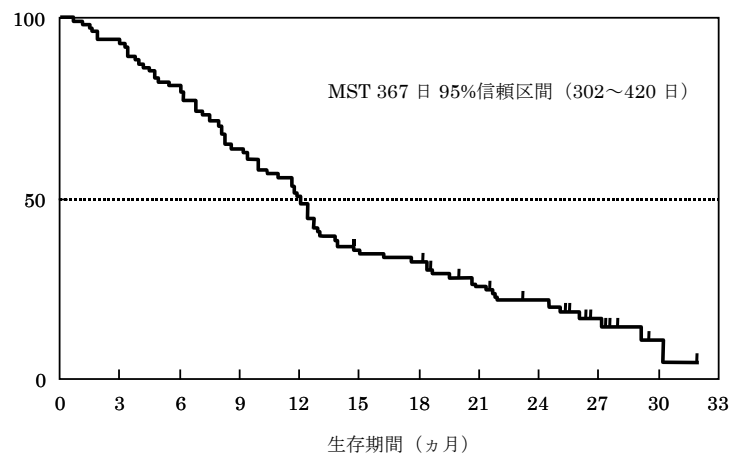
7) 生存期間

適格例における生存期間の中央値(MST)と95%信頼区間を記載した生存曲線を下図に示した。

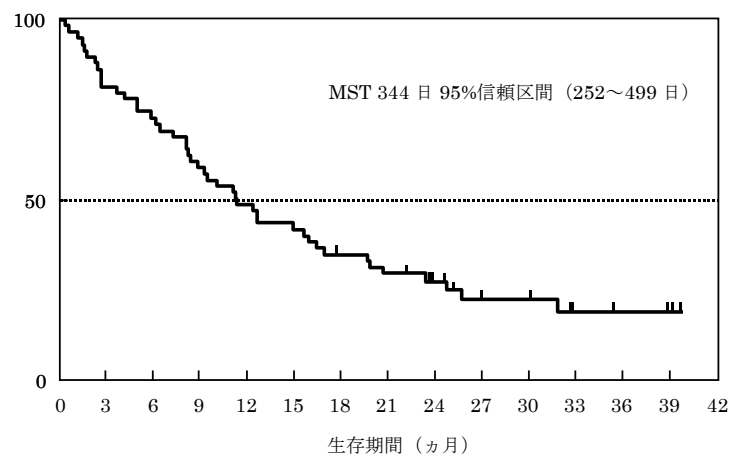
① 胃 癌



② 結腸・直腸癌



③ 頭頸部癌



V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

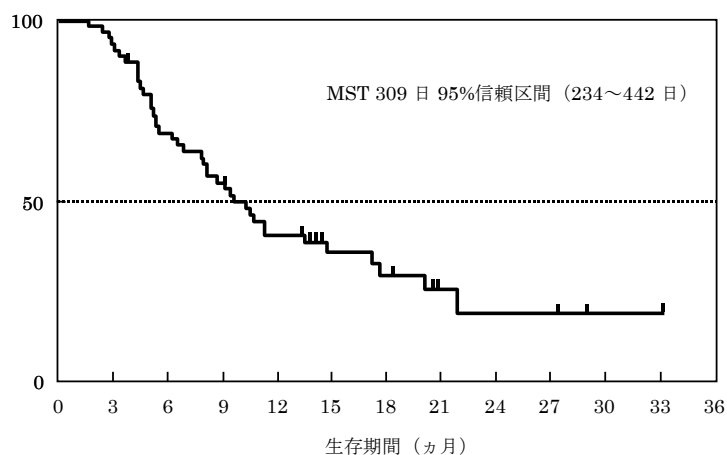
<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

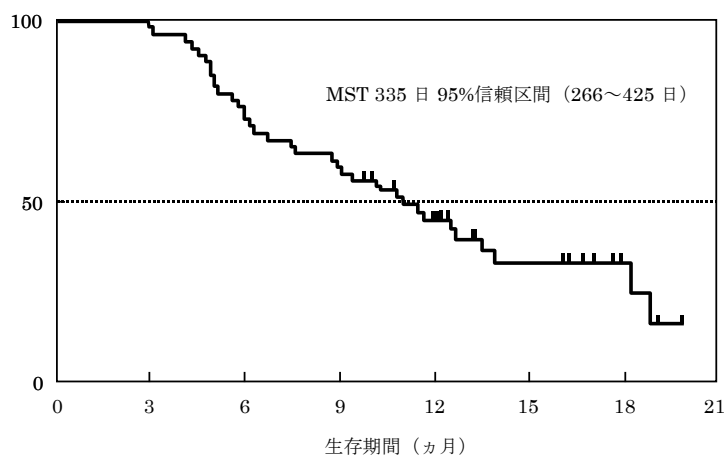
7) 生存期間(つづき)

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

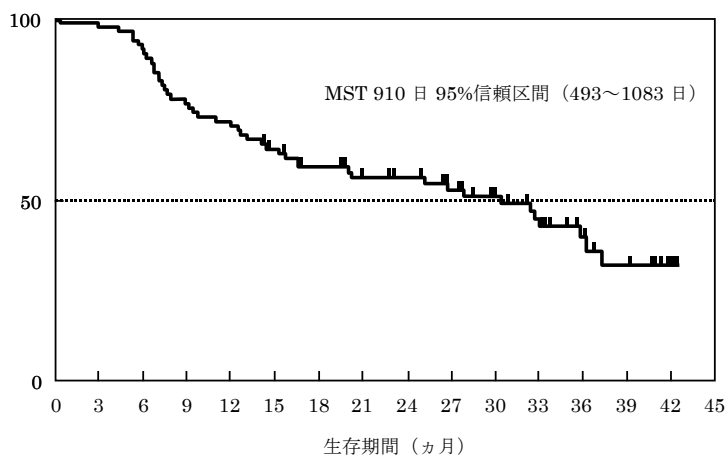


ii. 併用試験 (CDDP との併用)



⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

i. A 試験



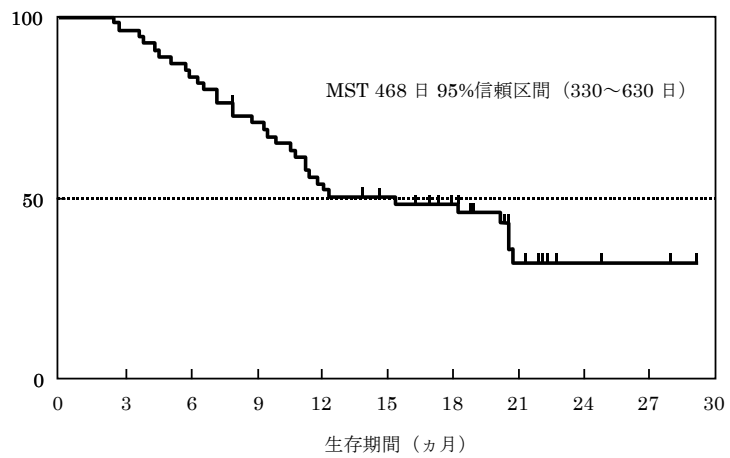
(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

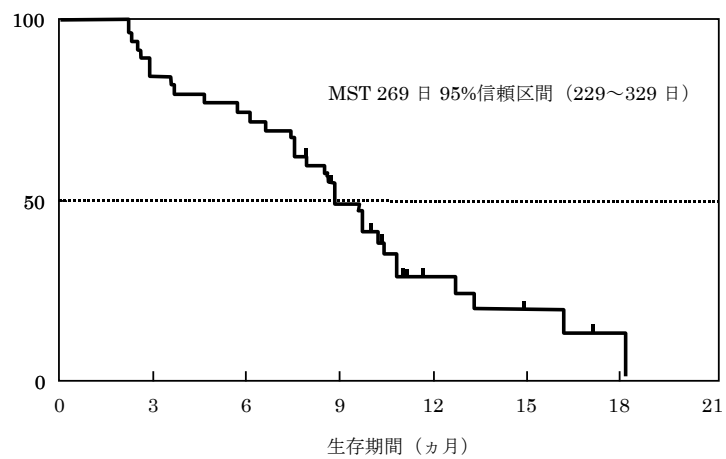
(つづき)

7) 生存期間(つづき)

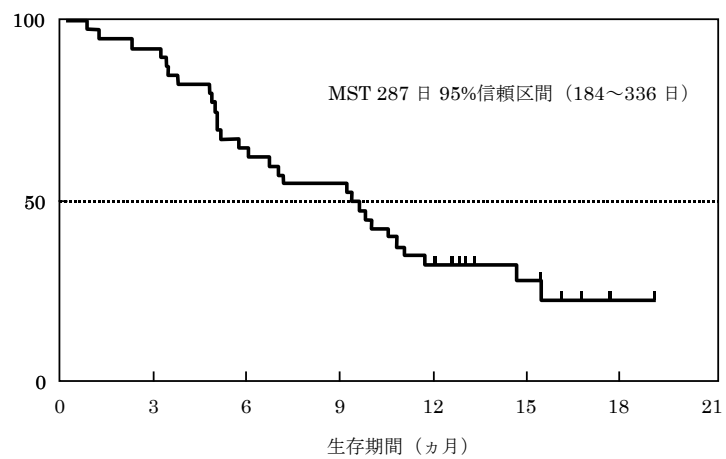
ii. B 試験(タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験)



⑥ 膵 癌



⑦ 胆道癌



V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

8) 初回投与量別抗腫瘍効果

投与量と奏効率の関係を検討するため、投与開始時の体表面積あたりの1日投与量別の抗腫瘍効果を下表に示した。

		体表面積 あたり 1日投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率 (%)
胃 癌	T グループ	< 70	0	8	—	2	5	0	15	53.3
		70 ≤ < 75	1	5	—	6	3	0	15	40.0
		75 ≤	0	11	—	3	5	2	21	52.4
	K グループ	< 70	0	6	—	4	7	0	17	35.3
		70 ≤ < 75	0	8	—	7	4	0	19	42.1
		75 ≤	0	6	—	5	2	1	14	42.9
結 腸 ・ 直 腸 癌	A 試験	< 70	0	7	0	6	2	1	16	43.8
		70 ≤ < 75	0	7	1	12	1	2	23	30.4
		75 ≤	0	8	2	6	5	1	22	36.4
	B 試験	< 70	0	3	2	5	0	0	10	30.0
		70 ≤ < 75	0	4	0	4	3	0	11	36.4
		75 ≤	0	8	3	5	1	0	17	47.1
頭頸部癌		< 70	1	5	1	9	4	1	21	28.6
		70 ≤ < 75	2	4	0	6	7	1	20	30.0
		75 ≤	1	4	1	6	4	2	18	27.8
非小細胞 肺 癌	単剤試験	< 70	0	2	0	5	3	0	10	20.0
		70 ≤ < 75	0	6	0	6	10	2	24	25.0
		75 ≤	0	5	1	11	5	3	25	20.0
	併用試験 ^{*1)}	< 70	1	7	0	5	2	0	15	53.3
		70 ≤ < 75	0	11	2	10	3	0	26	42.3
		75 ≤	0	7	2	4	1	0	14	50.0
手術不能 又は 再発乳癌 ^{*2)}	A 試験	< 70	1	14	4	8 ^{*4)}	3	4	34	44.1
		70 ≤ < 75	1	8	0	8	5	4	26	34.6
		75 ≤	4	6	0	7 ^{*5)}	4	0	21	47.6
	B 試験 ^{*3)}	< 70	0	1	—	7 ^{*6)}	6	0	14	7.1
		70 ≤ < 75	0	1	—	3 ^{*6)}	10	0	14	7.1
		75 ≤	0	10	—	12 ^{*6)}	4	1	27	37.0
膵 癌		< 70	0	7	0	5	5	0	17	41.2
		70 ≤ < 75	0	4	1	1	4	1	11	36.4
		75 ≤	0	4	1	3	4	0	12	33.3
胆道癌		< 70	0	3	2	4	3	0	12	25.0
		70 ≤ < 75	0	6	2	5	3	0	16	37.5
		75 ≤	0	5	1	3	1	2	12	41.7

*1) CDDP との併用、FAS (Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS (Full Analysis Set)、RECIST 基準で判定

*4) L-NC を 1 例含む *5) L-NC を 3 例含む

*6) SD

— : 該当しない

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

9) 安全性(副作用最高グレードの分析)

症例毎の副作用最高グレード

		最高グレード	適格例数	%
胃 癌	T グループ	副作用なし	11	21.6
		1	14	27.5
		2	16	31.4
		3	9	17.6
		4	1	2.0
	K グループ	副作用なし	14	28.0
		1	14	28.0
		2	17	34.0
		3	5	10.0
		4	0	0.0
結 腸 ・ 直 腸 癌	A 試験	副作用なし	8	13.1
		1	9	14.8
		2	25	41.0
		3	14	23.0
		4	5	8.2
	B 試験	副作用なし	1	2.6
		1	5	13.2
		2	23	60.5
		3	9	23.7
		4	0	0.0
頭頸部癌	副作用なし	11	18.6	
	1	18	30.5	
	2	21	35.6	
	3	8	13.6	
	4	1	1.7	
非小細胞 肺 癌	単剤試験	副作用なし	4	6.8
		1	14	23.7
		2	26	44.1
		3	14	23.7
		4	1	1.7
	併用試験*1)	副作用なし	0	0.0
		1	6	10.9
		2	15	27.3
		3	29	52.7
		4	5	9.1
手術不能 又は 再発乳癌*2)	A 試験	副作用なし	5	6.2
		1	24	29.6
		2	39	48.1
		3	11	13.6
		4	2	2.5
	B 試験*3)	副作用なし	2	3.6
		1	6	10.9
		2	31	56.4
		3	16	29.1
		4	0	0.0
膵 癌	副作用なし	1	2.5	
	1	4	10.0	
	2	19	47.5	
	3	13	32.5	
	4	3	7.5	
胆道癌	副作用なし	2	5.0	
	1	3	7.5	
	2	22	55.0	
	3	11	27.5	
	4	2	5.0	

*1) CDDP との併用、FAS (Full Analysis Set)

*2) 承認外「効能又は効果」を含む。本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、FAS (Full Analysis Set)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード

① 胃 癌

項目毎の最高グレード	Tグループ(評価例数 51 例)							Kグループ(評価例数 50 例)								
	グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)				
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3		
臨床検査値	赤血球減少	12	9			41.2	17.6		16	4	2		44.0	12.0	4.0	
	ヘモグロビン減少	5	8	3		31.4	21.6	5.9	7	8	2		34.0	20.0	4.0	
	ヘマトクリット値減少	13	8			41.2	15.7		18	2	2		44.0	8.0	4.0	
	白血球減少	15	4	1		39.2	9.8	2.0	13	9	1		46.0	20.0	2.0	
	白血球増多	1				2.0										
	好中球減少	6	9	3		35.3	23.5	5.9	9	14	1		48.0	30.0	2.0	
	好中球増多								1				2.0			
	好酸球増多	1	1			3.9	2.0									
	リンパ球減少								1				2.0			
	血小板減少	3	1			7.8	2.0		2	1			6.0	2.0		
	総ビリルビン上昇	1				2.0			4	2			12.0	4.0		
	AST(GOT)上昇		2			3.9	3.9		1				2.0			
	ALT(GPT)上昇		2			3.9	3.9		1				2.0			
	Al-P 上昇	2				3.9			1				2.0			
	LDH 上昇	1	2			5.9	3.9		2				4.0			
	総蛋白低下	1	2			5.9	3.9		1				2.0			
	アルブミン低下	1	2			5.9	3.9		1				2.0			
	A/G 比上昇								1				2.0			
	BUN 上昇	1				2.0										
	Na 低下	1				2.0			1				2.0			
	K 低下	1				2.0										
	Ca 低下	1				2.0										
	尿蛋白陽性				1	2.0	2.0	2.0								
	ウロビリノーゲン陽性								1				2.0			
	臨床症状	口内炎	4				7.8			6				12.0		
		舌のあれ	1				2.0									
下痢		5		1		11.8	2.0	2.0	2	1	1		8.0	4.0	2.0	
食欲不振		10	2			23.5	3.9		4	2			12.0	4.0		
悪心・嘔吐		6				11.8			2				4.0			
胃痛										1			2.0	2.0		
腹痛				1		2.0	2.0									
腹部膨満感				1		2.0	2.0									
腹鳴		1				2.0										
味覚障害		2	1			5.9	2.0		2	1			6.0	2.0		
皮膚症状		5	3			15.7	5.9		3	1			8.0	2.0		
痒痒感		1				2.0			1				2.0			
色素沈着		11				21.6			9				18.0			
手指のあれ		1				2.0										
全身倦怠感		4	1	1		11.8	3.9	2.0	5				10.0			
手指しびれ感			1			2.0	2.0									
頭痛		1				2.0			1				2.0			
心電図異常			1			2.0	2.0		1				2.0			
結膜炎									1				2.0			
流涙			1			2.0	2.0		1				2.0			
発熱		2			3.9	3.9		1				2.0				
咽頭痛								1				2.0				
痰	1				2.0											

G: グレード

副作用用語は J-ART(医薬品副作用用語集, 1996 年版)により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}
 <後期臨床第Ⅱ相試験>
 (つづき)

作用項目毎の最高グレード(つづき)

② 結腸・直腸癌

項目毎の最高グレード	A 試験(評価例数 61 例)						B 試験(評価例数 38 例)								
	グレード				発現率(%)		グレード				発現率(%)				
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	
臨床検査値	ヘモグロビン減少	5	11	4		32.8	24.6	6.6	7	7	2		42.1	23.7	5.3
	赤血球減少	26	7	3		59.0	16.4	4.9	14	10			63.2	26.3	
	ヘマトクリット値減少	22	6	3		50.8	14.8	4.9	13	7			52.6	18.4	
	白血球減少	17	10	1	2	49.2	21.3	4.9	6	8			36.8	21.1	
	好中球減少	4	11	7	1	37.7	31.1	13.1	4	8	2		36.8	26.3	5.3
	血小板減少*	6	2		5	21.3	11.5	8.2	3	1			10.5	2.6	
	リンパ球減少								2				5.3		
	好酸球増多	4	1			8.2	1.6		1				2.6		
	AST(GOT)上昇	2	2			6.6	3.3		8				21.1		
	ALT(GPT)上昇	2	2			6.6	3.3		6	2			21.1	5.3	
	Al-P 上昇								3				7.9		
	LDH 上昇	3	1			6.6	1.6		4				10.5		
	総蛋白低下	2				3.3			10				26.3		
	アルブミン低下	2				3.3			4				10.5		
	A/G 比低下	2				3.3									
	血清ビリルビン上昇	5	1			9.8	1.6			13	3		42.1	42.1	7.9
	血清ナトリウム低下									2			5.3	5.3	
	血清カリウム低下									1			2.6	2.6	
	血清クレアチニン低下								1				2.6		
	ウロビリノーゲン陽性								1				2.6		
コリエステラーゼ低下										1		2.6	2.6	2.6	
尿糖陽性	1				1.6										
臨床症状	食欲不振	7	11	3		34.4	23.0	4.9	16	3			50.0	7.9	
	悪心・嘔吐	7	4	1		19.7	8.2	1.6	9	6			39.5	15.8	
	下痢	2	6	1		14.8	11.5	1.6	6	7	1		36.8	21.1	2.6
	腹痛	2				3.3				1			2.6	2.6	
	腹部膨満感								1				2.6		
	胃重感		1			1.6	1.6		1				2.6		
	胸やけ								1				2.6		
	口内炎	8	2			16.4	3.3		9	3			31.6	7.9	
	皮膚(局所)								2				5.3		
	皮膚(手足)								1				2.6		
	発疹	2	1			4.9	1.6		8	4			31.6	10.5	
	潮紅								1				2.6		
	落屑		1			1.6	1.6								
	水疱		1			1.6	1.6								
	手足症候群		1			1.6	1.6		2				5.3		
	手足のこわばり								1				2.6		
	蕁麻疹	1				1.6									
	脱毛	1	1			3.3	1.6								
	ひび、あかぎれ								1				2.6		
	皮膚障害								1				2.6		
	色素沈着	11				18.0			13				34.2		
	爪囲炎								1				2.6		
	しびれ感	1				1.6			1				2.6		
	舌しびれ								1				2.6		
	頭痛								1				2.6		
めまい								2				5.3			
全身倦怠感	9	2	1		19.7	4.9	1.6	16	2			47.4	5.3		
発熱		1			1.6	1.6			2			5.3	5.3		

G: グレード

*: 副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

② 結腸・直腸癌(つづき)

項目毎の最高グレード	A 試験(評価例数 61 例)						B 試験(評価例数 38 例)							
	グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
臨床 床 症 状	体重減少							2	1			7.9	2.6	
	浮腫							1				2.6		
	鼻出血							1				2.6		
	流涙	1				1.6		3				7.9		
	霧視							1				2.6		
	味覚異常	4		1		8.2	1.6	1.6	4			10.5		
	おくび							1				2.6		
	口唇腫脹							1				2.6		
	血行障害								1			2.6	2.6	

G: グレード

③ 頭頸部癌(評価例数 59 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)			
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	
臨床 床 検 査 値	赤血球減少	19	8	2		49.2	16.9	3.4
	ヘモグロビン減少	12	11	3	1	45.8	25.4	6.8
	ヘマトクリット値減少	17	8	2		45.8	16.9	3.4
	白血球減少	14	12	1		45.8	22.0	1.7
	好中球減少	6	12	3		35.6	25.4	5.1
	好酸球增多	5				8.5		
	血小板減少	3	2			8.5	3.4	
	血清ビリルビン上昇	5				8.5		
	AST(GOT)上昇	3				5.1		
	ALT(GPT)上昇	2	1			5.1	1.7	
	ALT(GPT)低下	1				1.7		
	Al-P 上昇		1			1.7	1.7	
	LDH 上昇	10	2			20.3	3.4	
	総蛋白低下	9				15.3		
	アルブミン低下	4				6.8		
	A/G 比低下	1				1.7		
	血清ナトリウム低下	2				3.4		
	血清カリウム上昇	1				1.7		
	血清カルシウム低下	2				3.4		
	蛋白尿	1				1.7		
ウロビリノーゲン陽性		1			1.7	1.7		
臨床 床 症 状	食欲不振	10	3	1		23.7	6.8	1.7
	悪心・嘔吐	6		1		11.9	1.7	1.7
	下痢	6				10.2		
	口内炎	5		1		10.2	1.7	1.7
	口角炎	1				1.7		
	腹痛	1				1.7		
	便秘	1				1.7		
	味覚異常	1				1.7		
	色素沈着	6				10.2		
	発疹	5	2			11.9	3.4	
	落屑		1			1.7	1.7	
	全身倦怠感	12			1	22.0	1.7	1.7
血圧低下	1				1.7			

G: グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

(4) 検証的試験^{9~19)}
 <後期臨床第Ⅱ相試験>
 (つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

④ 非小細胞肺癌
 i. 単剤試験(評価例数 59 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)				
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3		
臨床検査値	血色素減少	8	10	1		32.2	18.6	1.7	
	赤血球減少	31	3	1		59.3	6.8	1.7	
	ヘマトクリット値減少	31	2	1		57.6	5.1	1.7	
	白血球減少	12	7			32.2	11.9		
	好中球減少	11	5	3	1	33.9	15.3	6.8	
	血小板減少	5	1	1		11.9	3.4	1.7	
	白血球增多	1				1.7			
	好中球增多	1				1.7			
	好酸球增多	7				11.9			
	リンパ球增多	1				1.7			
	AST(GOT)上昇	6	2			13.6	3.4		
	ALT(GPT)上昇	3	3			10.2	5.1		
	LDH 上昇	7				11.9			
	総蛋白低下	13				22.0			
	アルブミン低下	9				15.3			
	A/G 低下	2				3.4			
	A/G 上昇	1				1.7			
	血清ビリルビン上昇	3	1			6.8	1.7		
	BUN 上昇	2				3.4			
	血清ナトリウム低下	1				1.7			
	血清カリウム低下	2				3.4			
	血清クロール低下	1				1.7			
	血清カルシウム低下	4				6.8			
	尿糖陽性	1	2			5.1	3.4		
	蛋白尿	2		1		5.1	1.7	1.7	
	ウロビリノーゲン陽性	4				6.8			
	血糖値上昇	1	1			3.4	1.7		
	PaO ₂ 低下	1	1			3.4	1.7		
	臨床症状	食欲不振	13	7	6		44.1	22.0	10.2
		悪心・嘔吐	17	6			39.0	10.2	
下痢		7	3	5		25.4	13.6	8.5	
胃部不快感		1				1.7			
口内炎		10	3	1		23.7	6.8	1.7	
口唇炎		1				1.7			
発疹		5	3			13.6	5.1		
脱毛		1				1.7			
色素沈着		10	3			22.0	5.1		
頭痛		1				1.7			
全身倦怠感		5	5	4		23.7	15.3	6.8	
発熱		2	2			6.8	3.4		
体重減少		1				1.7			
血圧低下		1				1.7			
血圧上昇		1				1.7			
鼻出血		1				1.7			
胸部圧迫感			1			1.7	1.7		
間質性肺炎	1				1.7				
呼吸困難		1			1.7	1.7			
肺水腫		1			1.7	1.7			

G: グレード
 副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

ii. 併用試験(CDDPとの併用、評価例数55例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
血色素減少	14	24	10	2	90.9	65.5	21.8
赤血球減少	12	14	16	1	78.2	56.4	30.9
ヘマトクリット値減少	9	16	11	1	67.3	50.9	21.8
白血球減少	8	18	2	1	52.7	38.2	5.5
好中球減少	7	13	13	3	65.5	52.7	29.1
血小板減少	28	4	1		60.0	9.1	1.8
リンパ球減少		8	3		20.0	20.0	5.5
単球増多	1				1.8		
AST(GOT)上昇	7		1		14.5	1.8	1.8
ALT(GPT)上昇	6	1	1		14.5	3.6	1.8
Al-P 上昇	5	1			10.9	1.8	
LDH 上昇	4				7.3		
総蛋白低下	25				45.5		
アルブミン低下	16	6			40.0	10.9	
血清ビリルビン上昇	9	7			29.1	12.7	
BUN 上昇	12				21.8		
血中クレアチニン上昇	9	1	1		20.0	3.6	1.8
血清ナトリウム上昇	2				3.6		
血清カリウム上昇	7	1			14.5	1.8	
血清クロール上昇	2				3.6		
血清ナトリウム低下	12		4		29.1	7.3	7.3
血清カリウム低下	3		2		9.1	3.6	3.6
血清クロール低下	11	1	1		23.6	3.6	1.8
血清カルシウム低下	1				1.8		
尿糖陽性	4	2			10.9	3.6	
蛋白尿	11	1			21.8	1.8	
ウロビリノーゲン陽性	2				3.6		
血糖値上昇			1		1.8	1.8	1.8
CCr 低下	4	1	1		10.9	3.6	1.8
食欲不振	21	15	7		78.2	40.0	12.7
悪心	22	8	6		65.5	25.5	10.9
嘔吐	14	3	4		38.2	12.7	7.3
下痢	12	3	4		34.5	12.7	7.3
腹痛	2	1			5.5	1.8	
腹部不快感	1				1.8		
心窩部痛		1			1.8	1.8	
胸やけ	1				1.8		
しゃっくり	1	3			7.3	5.5	
便秘	2	1	2		9.1	5.5	3.6
胃潰瘍			1		1.8	1.8	1.8
口内炎	12	2			25.5	3.6	
口角炎	1				1.8		
発疹	3	2			9.1	3.6	
落屑	3	1			7.3	1.8	
顔面潮紅	1				1.8		
癢痒	3				5.5		
脱毛	5				9.1		
色素沈着	13				23.6		
爪の変色	1	1			3.6	1.8	
爪の変形		1			1.8	1.8	

G: グレード

副作用用語はJ-ARTにより分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}
 <後期臨床第Ⅱ相試験>
 (つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

ii. 併用試験(つづき)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
臨	爪の隆起	1			1.8		
	頭痛	1			1.8		
	頭重感	1			1.8		
	不眠	1			1.8		
	失神発作			2	3.6	3.6	3.6
	全身倦怠感	5	1		10.9	1.8	
	疲労	17	8		45.5	14.5	
	発熱	4	1		9.1	1.8	
	体重減少	7	2		16.4	3.6	
床	血圧上昇			1	1.8	1.8	1.8
	下肢浮腫	1			1.8		
	尿閉			1	1.8	1.8	1.8
症	鼻出血	1			1.8		
	気道感染	1			1.8		
	流涙	3			5.5		
	結膜炎	1			1.8		
状	角膜炎			1	1.8	1.8	1.8
	鼻汁	1			1.8		
	難聴	1			1.8		
	耳鳴	1			1.8		
	味覚異常	1			1.8		
	咽頭炎	2			3.6		
	胸水		1		1.8	1.8	

G: グレード

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

i. A 試験(評価例数 81 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
臨	血色素減少	18	6		29.6	7.4	
	赤血球減少	47	4		63.0	4.9	
	ヘマトクリット値減少	30	3		40.7	3.7	
	白血球減少	23	17		49.4	21.0	
	好中球減少	21	16	6	54.3	28.4	8.6
床	血小板減少	4	2		7.4	2.5	
	好酸球増多	2			2.5		
	AST(GOT)上昇	14	4		22.2	4.9	
検	ALT(GPT)上昇	14	8		27.2	9.9	
	Al-P 上昇	5	1		7.4	1.2	
	LDH 上昇	14	1		18.5	1.2	
査	総蛋白低下	8			9.9		
	アルブミン低下	4			4.9		
	A/G 低下	1			1.2		
値	血清ビリルビン上昇	12	1		16.0	1.2	
	血清カリウム上昇	1			1.2		
	血清クロール上昇	1			1.2		
	血清カリウム低下	3			3.7		

G: グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

i. A 試験(つづき)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
臨 床 症 状							
食欲不振	19	4	4		33.3	9.9	4.9
悪心・嘔吐	27	9	1		45.7	12.3	1.2
下痢	12	6	1		23.5	8.6	1.2
腹痛	6				7.4		
腹部膨満感	1				1.2		
胃もたれ感		1			1.2	1.2	
心窩部痛	1	1			2.5	1.2	
口内炎	12		1		16.0	1.2	1.2
口角炎	1				1.2		
発疹	3				3.7		
落屑		1			1.2	1.2	
脱毛	1				1.2		
口内乾燥	1				1.2		
色素沈着	30	1			38.3	1.2	
しびれ感	1				1.2		
全身倦怠感	8	4	2	1	8.5	8.6	3.7
発熱	2				2.5		
体重減少	1				1.2		
血圧低下	1				1.2		
浮腫	1	1			2.5	1.2	
鼻出血	1				1.2		
筋肉痛	1				1.2		
流涙	1				1.2		
角膜炎	1				1.2		
眼の異物感	1				1.2		
味覚異常	3				3.7		
咽頭炎	1				1.2		

G: グレード

ii. B 試験(タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、評価例数 55 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
臨 床 検 査 値							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11	4			27.3	7.3	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	4	1		32.7	9.1	1.8
血中アルブミン減少	3	2			9.1	3.6	
血中ビリルビン増加	18	5			41.8	9.1	
血中カルシウム減少	1				1.8		
血中カルシウム増加	1				1.8		
血中塩化物減少	1				1.8		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1				1.8		
血中クレアチニン増加	1				1.8		
血中乳酸脱水素酵素増加	9	2			20.0	3.6	
血中カリウム減少	1		1		3.6	1.8	1.8
血中ナトリウム減少	1		1		3.6	1.8	1.8
血中尿素減少	1				1.8		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1				1.8		
ヘマトクリット減少	18	6	1		45.5	12.7	1.8
ヘマトクリット増加	1				1.8		
ヘモグロビン減少	15	8	2		45.5	18.1	3.6
ヘモグロビン増加	1				1.8		

G: グレード

副作用用語は MedDRA/J の Ver6.1 により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}
 <後期臨床第II相試験>
 (つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)
 ii. B 試験(つづき)

項目毎の最高グレード	グレード				(発現率%)			
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	
臨床検査値	リンパ球数減少		11	5		29.1	29.1	9.1
	平均赤血球ヘモグロビン増加	1				1.8		
	平均赤血球容積増加	1				1.8		
	好中球数減少	19	16	5		72.7	38.2	9.1
	血小板数減少	20		1		38.2	1.8	1.8
	総蛋白減少	6	1			12.7	1.8	
	赤血球数減少	20	7	1		50.9	14.5	1.8
	体重減少	4	2			10.9	3.6	
	白血球数減少	19	14	5		69.1	34.5	9.1
	血小板数増加	1				1.8		
	血中アルカリホスファターゼ増加	7	2			16.4	3.6	
臨床症状	結膜炎	1				1.8		
	アレルギー性結膜炎		1			1.8	1.8	
	眼 脂	1				1.8		
	流涙増加	5	1			10.9	1.8	
	網膜血管血栓症		1			1.8	1.8	
	腹 痛	1				1.8		
	上腹部痛	3	1			7.3	1.8	
	口唇炎	3				5.5		
	便秘		1			1.8	1.8	
	下痢	11	6	3		36.4	16.4	5.5
	消化不良	1				1.8		
	消化器不調	1				1.8		
	悪 心	22	3			45.5	5.5	
	胃不快感	1				1.8		
	口内炎	16	7			41.8	12.7	
	嘔 吐	13	4			30.9	7.3	
	疲 労	16	4	2		40.0	10.9	3.6
	倦怠感	15	4	2		38.2	10.9	3.6
	浮 腫		1			1.8	1.8	
	口 渴	1				1.8		
	咽頭炎	4	1			9.1	1.8	
	食欲不振	22	5	2		52.7	12.7	3.6
	関節痛	1				1.8		
	骨 痛	1				1.8		
	筋 痛		1			1.8	1.8	
	浮動性めまい		1			1.8	1.8	
	味覚異常	4	1			9.1	1.8	
	頭 痛	3				5.5		
	末梢性ニューロパシー	1				1.8		
	排尿困難		1			1.8	1.8	
	蛋白尿	1				1.8		
	咳 嗽		1			1.8	1.8	
	鼻 炎	1				1.8		
	脱毛症	2	2			7.3	3.6	
	皮膚炎	1				1.8		
	爪の障害	2	1			5.5	1.8	
皮膚疼痛	1				1.8			
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9	3			21.8	5.5		
そう痒症	1				1.8			
発 疹	4	4	1		16.4	9.1	1.8	
皮膚落屑	6				10.9			
爪色素沈着	1				1.8			
手皮膚炎	2				3.6			
色素沈着障害	24	1			45.5	1.8		
鼻出血	2				3.6			
高血圧		1			1.8	1.8		
ほてり	1				1.8			

G: グレード

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膝 癌 (評価例数 40 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1		17.5	10.0	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3	1		20.0	10.0	2.5
好塩基球数増加	1				2.5	0	0
血中アルブミン減少	5	3			20.0	7.5	0
血中ビリルビン増加	4	8		1	32.5	22.5	2.5
血中カルシウム減少	1				2.5	0	0
血中カルシウム増加	1				2.5	0	0
血中クロール減少	3	1			10.0	2.5	0
血中クレアチニン増加	1	1			5.0	2.5	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	1			10.0	2.5	0
血中カリウム減少			1		2.5	2.5	2.5
血中カリウム増加	2				5.0	0	0
血圧低下			1		2.5	2.5	2.5
血中ナトリウム減少	3		1		10.0	2.5	2.5
血中ナトリウム増加	1				2.5	0	0
血中尿素増加	2				5.0	0	0
好酸球数増加	1				2.5	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1		2.5	2.5	2.5
尿中ブドウ糖陽性	1	1			5.0	2.5	0
ヘマトクリット減少	14	9	1		60.0	25.0	2.5
ヘモグロビン減少	9	12	1	1	57.5	35.0	5.0
リンパ球数減少		5	1		15.0	15.0	2.5
単球数増加	2				5.0	0	0
好中球数減少	4	6	3		32.5	22.5	7.5
好中球数増加	1				2.5	0	0
血小板数減少	12	1	1		35.0	5.0	2.5
総蛋白減少	6	2			20.0	5.0	0
赤血球数減少	17	9	1		67.5	25.0	2.5
体重減少	6	1			17.5	2.5	0
体重増加		2			5.0	5.0	0
白血球数減少	12	5			42.5	12.5	0
白血球数増加	1				2.5	0	0
尿潜血陽性		1			2.5	2.5	0
尿中蛋白陽性	1	1			5.0	2.5	0
尿中ウロビリリン陽性	4				10.0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1			7.5	2.5	0

G : グレード

副作用用語は MedDRA/J の Ver 7.1 により分類した。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膝 癌(つづき)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
凝血異常			1		2.5	2.5	2.5
播種性血管内凝固			2		5.0	5.0	5.0
角膜びらん	1				2.5	0	0
眼 脂	1				2.5	0	0
角膜炎	1				2.5	0	0
流涙増加	3				7.5	0	0
腹部膨満		1			2.5	2.5	0
腹 痛	3				7.5	0	0
口唇炎	1				2.5	0	0
下 痢	12	3	3		45.0	15.0	7.5
消化不良	2				5.0	0	0
腸 炎			1		2.5	2.5	2.5
歯肉出血	1				2.5	0	0
舌 痛	1				2.5	0	0
悪 心	11	6	3		50.0	22.5	7.5
臨 胃不快感	2				5.0	0	0
口内炎	9	1			25.0	2.5	0
嘔 吐	7	6	2		37.5	20.0	5.0
床 疲 勞	14	9			57.5	22.5	0
浮 腫		1			2.5	2.5	0
末梢性浮腫		1			2.5	2.5	0
症 発 熱	3	1			10.0	2.5	0
口 渴	2				5.0	0	0
肝機能異常			1		2.5	2.5	2.5
状 黄 疸			1		2.5	2.5	2.5
帯状疱疹		1			2.5	2.5	0
咽頭炎	1				2.5	0	0
食欲不振	10	10	4	1	62.5	37.5	12.5
味覚異常	2	1			7.5	2.5	0
頭 痛	1				2.5	0	0
不眠症	1				2.5	0	0
咽頭不快感	1				2.5	0	0
皮膚乾燥	1				2.5	0	0
局所性皮膚反応	3				7.5	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1				2.5	0	0
そう痒症	1				2.5	0	0
発 疹	6	4			25.0	10.0	0
皮膚落屑	3				7.5	0	0
色素沈着障害	19				47.5	0	0
鼻出血	1				2.5	0	0

G: グレード

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑦ 胆道癌 (評価例数 40 例)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	5	1		25.0	15.0	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	6	1		40.0	17.5	2.5
血中アルブミン減少	8	9			42.5	22.5	
血中ビリルビン増加	6	10	2		45.0	30.0	5.0
血中クロール減少	4	1			12.5	2.5	
血中クレアチニン増加	1	2			7.5	5.0	
血中乳酸脱水素酵素増加	8	1			22.5	2.5	
血中カリウム減少	5		1		15.0	2.5	2.5
血中カリウム増加	1				2.5		
血中ナトリウム減少	4		2		15.0	5.0	5.0
血中尿素増加	2	1	1		10.0	5.0	2.5
好酸球数減少	1				2.5		
好酸球数増加	1				2.5		
尿中ブドウ糖陽性	1	3			10.0	7.5	
ヘマトクリット減少	13	9	1		57.5	25.0	2.5
尿中血陽性	2	1			7.5	2.5	
ヘモグロビン減少	9	10	2		55.0	32.5	7.5
リンパ球数減少	2	5	7		35.0	30.0	17.5
単球数減少	1				2.5		
単球数増加	3				7.5		
好中球数減少	13	3	2		45.0	12.5	5.0
血小板数減少	6	6			30.0	15.0	
総蛋白減少	12	3			37.5	7.5	
総蛋白増加	1				2.5		
赤血球数減少	16	11	1		70.0	30.0	2.5
体重減少	1	4			12.5	10.0	
白血球数減少	17		1	1	52.5	10.0	5.0
白血球数増加	1				2.5		
尿中ビリルビン増加		1			2.5	2.5	
血小板数増加	1				2.5		
尿中蛋白陽性	4	3			17.5	7.5	
尿中ウロビリリン陽性	4	3			17.5	7.5	
血中アルカリホスファターゼ増加	4				10.0		
尿量減少			1		2.5	2.5	2.5
播種性血管内凝固				1	2.5	2.5	2.5
眼の異常感	1				2.5		
白内障		1			2.5	2.5	
結膜炎	1	2			7.5	5.0	
眼乾燥	2				5.0		
眼脂	4				10.0		
眼瞼浮腫	2				5.0		
緑内障	1				2.5		
流涙増加	3	1			10.0	2.5	
霧視		2			5.0	5.0	
腹部膨満		1			2.5	2.5	
腹痛	3				7.5		
腹水	1				2.5		
口唇炎	5				12.5		
便秘	1	1			5.0	2.5	
下痢	5	3			20.0	7.5	
消化不良	2				5.0		
腸炎	1	1			5.0	2.5	
胃腸出血				1	2.5	2.5	2.5
悪心	9	2	1		30.0	7.5	2.5

G: グレード

副作用用語は MedDRA/J の Ver 7.1 により分類した。

(4) 検証的試験^{9~19)}

<後期臨床第Ⅱ相試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑦ 胆道癌(つづき)

項目毎の最高グレード	グレード				発現率(%)		
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3
胃不快感	2				5.0		
口内炎	11	1			30.0	2.5	
上部消化管出血			1		2.5	2.5	2.5
嘔吐	5	2	1		20.0	7.5	2.5
腹腔内出血				1	2.5	2.5	2.5
疲労	11	5	3		47.5	20.0	7.5
浮腫	1		1		5.0	2.5	2.5
発熱	2	3	1		15.0	10.0	2.5
胆管炎		1			2.5	2.5	
肝膿瘍			1		2.5	2.5	2.5
咽頭炎		1			2.5	2.5	
敗血症ショック				1	2.5	2.5	2.5
食欲不振	8	5	2		37.5	17.5	5.0
脱水		1	1		5.0	5.0	2.5
関節痛	1				2.5		
背部痛	2				5.0		
結節性変形性関節炎	1				2.5		
四肢不快感	1				2.5		
味覚異常	7				17.5		
頭痛	2	1			7.5	2.5	
頻尿	1				2.5		
咽喉頭疼痛	1				2.5		
脱毛症	2				5.0		
皮膚乾燥	2				5.0		
爪変色	1				2.5		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1				2.5		
そう痒症	1				2.5		
発疹	6	6			30.0	15.0	
皮膚剥脱	5	3			20.0	7.5	
皮膚反応	1	2			7.5	5.0	
色素沈着障害	22				55.0		

G: グレード

1) 有効性検証試験

・比較試験(二重盲検等)は実施していない。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11～16, 20～22)

- ・薬物依存性試験は実施していない。
- ・長期投与試験は十分な評価例数ではないが次のように実施した。

<長期投与試験>

臨床第Ⅱ相試験登録例のうち投与継続条件を満たして5コース以降も投与が継続された長期投与例について、各コースにおける投与完遂率、入院外来状況、副作用最高グレード、新たに出現した副作用、グレードの上昇した副作用等について解析した。

胃癌では登録例101例中30例が登録され、最長12コースまで投与された。73.3%が外来のみであった。

結腸・直腸癌では登録例101例中33例が登録され、最長20コースまで投与された。87.9%が外来のみであった。

頭頸部癌では登録例60例中4例が登録され、最長12コースまで投与された。75.0%が外来のみであった。

非小細胞肺癌(単剤試験)では登録例62例中7例が登録され、最長20コースまで投与された。全例が外来のみであった。

手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)では登録例81例中15例が登録され、最長28コースまで投与された。全例が外来のみであった。

膵癌では登録例19例中4例が登録され、最長12コースまで投与された。全例が外来のみであった。

胆道癌では登録例19例中3例が登録され、最長12コースまで投与された。

副作用項目毎の最高グレード

① 胃 癌

項目毎の最高グレード	Tグループ(評価例数17例)							Kグループ(評価例数13例)							
	グレード				発現率(%)			グレード				発現率(%)			
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	
臨床検査値	赤血球減少	10	1			64.7	5.9		6	1			53.8	7.7	
	ヘモグロビン減少	4	1	1		35.3	11.8	5.9	2				23.1	7.7	
	ヘマトクリット値減少	8	1			52.9	5.9		6	1			53.8	7.7	
	白血球減少	2	2			23.5	11.8		2	2			30.8	15.4	
	好中球減少	4	1	1		35.3	11.8	5.9	1	1	1		23.1	15.4	7.7
	血小板減少								1	1			15.4	7.7	
	総ビリルビン上昇								1	1			15.4	7.7	
	ALT(GPT)上昇	1				5.9									
	LDH 上昇	1				5.9									
臨床症状	口内炎		1			5.9	5.9								
	下痢								1				7.7		
	食欲不振	1	1			11.8	5.9		1	1		15.4	7.7		
	悪心・嘔吐									1			7.7	7.7	
	味覚障害		3			17.6			1				7.7		
	皮膚症状	2	1			17.6	5.9			1	1		15.4	15.4	7.7
	色素沈着		4			23.5			4				30.8		
	全身倦怠感								1				7.7		
	手指しびれ感		1			5.9	5.9								
	心電図異常		1			5.9	5.9								
レイノー症状								1				7.7			

G: グレード

副作用用語はJ-ARTにより分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

② 結腸・直腸癌

項目毎の最高グレード	A 試験(評価例数 19 例)						B 試験(評価例数 14 例)								
	グレード				発現率(%)		グレード				発現率(%)				
	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3	
臨床検査値	ヘモグロビン減少	4	1			26.3	5.3		2	2	1		35.7	21.4	7.1
	赤血球減少	10	1			57.9	5.3		7	3	1		78.6	28.6	7.1
	ヘマトクリット値減少	8	1			47.4	5.3		5	1	1		50.0	14.3	7.1
	白血球減少	1	6			36.8	31.6		3	3			42.9	21.4	
	好中球減少		5	2		36.8	36.8	10.5	1	4			35.7	28.6	
	血小板減少	1	1			10.5	5.3		1				7.1		
	リンパ球減少								1				7.1		
	好酸球増多									1			7.1	7.1	
	AST(GOT)上昇	1				5.3			3				21.4		
	ALT(GPT)上昇	1				5.3			4				28.6		
	Al-P 上昇								3				21.4		
	LDH 上昇	1				5.3				1			7.1	7.1	
	総蛋白低下								2				14.3		
	アルブミン低下								1				7.1		
	血清ビリルビン上昇	1				5.3				5	2		50.0	50.0	14.3
	BUN 上昇								1				7.1		
ウロビリノーゲン陽性								1				7.1			
臨床症状	食欲不振	3	1			21.1	5.3		6	1			50.0	7.1	
	悪心・嘔吐	3				15.8			3	2			35.7	14.3	
	下痢	1				5.3				1			7.1	7.1	
	腹痛									1			7.1	7.1	
	口内炎	1	1			10.5	5.3		4				28.6		
	皮膚(局所)								2				14.3		
	発疹	1				5.3			5				35.7		
	手足のこわばり								1				7.1		
	瘙癢								1				7.1		
	手足症候群		1			5.3	5.3								
	脱毛	1	1			10.5	5.3		1				7.1		
	皮膚乾燥	1				5.3			1				7.1		
	色素沈着	8				42.1			7				50.0		
	全身倦怠感	3				15.8			5				35.7		
	発熱									1			7.1	7.1	
	体重減少								1	1			14.3	7.1	
	流涙		1			5.3	5.3		1				7.1		
	視力障害								1				7.1		
	眼の乾燥感								1				7.1		
	結膜炎								1				7.1		
味覚異常	1	1			10.5	5.3		4				28.6			
おくび								1				7.1			
粘膜障害								1				7.1			

G: グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>

(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

③ 頭頸部癌

項目毎の最高グレード		評価例数 4 例								
		グレード				発現率(%)				
		1	2	3	4	≥G1	≥G2	≥G3		
臨床 検査 値	血色素減少			1				25.0	25.0	25.0
	赤血球減少	1	1					50.0	25.0	
	ヘマトクリット値減少	1	1					50.0	25.0	
	白血球減少		1					25.0	25.0	
	好中球減少		1					25.0	25.0	
	ALP 上昇	1						25.0		
	LDH 上昇	1						25.0		
	総蛋白低下	1						25.0		
	血清カリウム上昇	1						25.0		
	血清カルシウム低下	1						25.0		
臨床 床状	悪心・嘔吐	1						25.0		
	色素沈着	1						25.0		

G : グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

④ 非小細胞肺癌

項目毎の最高グレード		単剤試験(評価例数 7 例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≥G1	≥G2	≥G3
臨床 検査 値	血色素減少	2	1		42.9	14.3	
	赤血球減少	5	1		85.7	14.3	
	ヘマトクリット値減少	3	1		57.1	14.3	
	白血球減少	4	1		71.4	14.3	
	好中球減少	2	4		85.7	57.1	
	血小板減少	2			28.6		
	好酸球増多	2			28.6		
	AST(GOT) 上昇	4			57.1		
	ALT(GPT) 上昇	2			28.6		
	ALP 上昇	2			28.6		
	LDH 上昇	1			14.3		
	A/G 上昇	1			14.3		
	血清ビリルビン上昇	1	1		28.6	14.3	
	ウロビリノーゲン陽性		1		14.3	14.3	
臨床 床状 症 状	食欲不振	2	1		42.9	14.3	
	下痢		1	1	28.6	28.6	14.3
	胃潰瘍	1			14.3		
	口内炎		1		14.3	14.3	
	発疹	1			14.3		
	色素沈着	3			42.9		
	頭痛	1			14.3		
	全身倦怠感	3			42.9		
	体重減少		1		14.3	14.3	

G : グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

項目毎の最高グレード		A 試験 (評価例数 15 例)					
		グレード			発現率 (%)		
		1	2	3	≥G1	≥G2	≥G3
臨床検査値	血色素減少	3	1		26.7	6.7	
	赤血球減少	11			73.3		
	ヘマトクリット値減少	4			26.7		
	白血球減少	7	2	1	66.7	20.0	6.7
	好中球減少	9	2	1	80.0	20.0	6.7
	血小板減少	1			6.7		
	AST (GOT) 上昇	2	1		20.0	6.7	
	ALT (GPT) 上昇	4			26.7		
	AL-P 上昇	2			13.3		
	LDH 上昇	5	1		40.0	6.7	
	総蛋白低下	1			6.7		
	血清ビリルビン上昇	7			46.7		
	臨床症状	食欲不振		1		6.7	6.7
悪心・嘔吐			3		20.0	20.0	
下痢		3			20.0		
腹痛		1			6.7		
口内炎		3			20.0		
発疹		1			6.7		
脱毛		1			6.7		
色素沈着		6			40.0		
全身倦怠感		1			6.7		
味覚異常		1			6.7		

G : グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

副作用項目毎の最高グレード(つづき)

⑥ 膵 癌

項目毎の最高グレード		膵癌前期第Ⅱ相試験(評価例数4例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≥G1	≥G2	≥G3
臨床 検査 値	アルブミン・グロブリン比減少	1			25.0		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1			25.0		
	血中アルブミン減少		1		25.0	25.0	
	血中ビリルビン増加		1		25.0	25.0	
	血中コリンエステラーゼ減少	2			50.0		
	血中ブドウ糖増加			1	25.0	25.0	25.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1			25.0		
	好酸球数増加	1			25.0		
	尿中ブドウ糖陽性		1		25.0	25.0	
	ヘマトクリット減少	2	1		75.0	25.0	
	ヘモグロビン減少		3		75.0	75.0	
	好中球数減少	1		1	50.0	25.0	25.0
	血小板数減少	1			25.0		
	総蛋白減少	1			25.0		
	赤血球数減少	1	1	2	100.0	75.0	50.0
	体重減少	1			25.0		
	白血球数減少	1	1		50.0	25.0	
臨床 症状	食欲不振	1			25.0		
	そう痒症	1			25.0		
	発疹		1		25.0	25.0	
	色素沈着障害	1	2		75.0	50.0	
	眼脂	1			25.0		
	便秘			1	25.0	25.0	25.0
	イレウス			1	25.0	25.0	25.0
	悪心	1			25.0		
疲労	1			25.0			

G: グレード

副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

⑦ 胆道癌

項目毎の最高グレード		胆道癌前期第Ⅱ相試験(評価例数3例)					
		グレード			発現率(%)		
		1	2	3	≥G1	≥G2	≥G3
臨床 検査 値	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1		33.3	33.3	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1		33.3	33.3	
	血中乳酸脱水素酵素増加	1			33.3		
	ヘマトクリット減少		2		66.7	66.7	
	ヘモグロビン減少		1	1	66.7	66.7	33.3
	好中球数減少	1			33.3		
	血小板数減少	1			33.3		
	赤血球数減少		1	1	66.7	66.7	33.3
	白血球数減少		1		33.3	33.3	
	尿中蛋白陽性	1			33.3		
臨床 症状	悪心	1			33.3		

G: グレード

副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>

(つづき)

新たに出現した副作用

① 胃 癌

	1コース 開始投与量	発 現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与 における 最 高 グレード
T グ ル ー プ	60mg×2	6, 7, 8	75mg×2	ヘモグロビン減少	3
	50mg×2	5, 6	60mg×2	好中球減少	1
		6	60mg×2	白血球減少	2
	40mg×2	6	40mg×2	口内炎	2
	60mg×2	5, 7	60mg×2	好中球減少	1
	60mg×2	7	60mg×2	食欲不振	1
6, 7		60mg×2	味覚障害	1	
60mg×2	5, 6	60mg×2	ヘモグロビン減少	1	
K グ ル ー プ	50mg×2	11	40mg×2	レイノー症状	1
		6	50mg×2	皮膚症状 (G3 皮膚潰瘍、 G2 皮膚落屑)	3
		9, 11	40mg×2		
		11	40mg×2	味覚障害	1
	50mg×2	8	50mg×2	悪心・嘔吐	2
		7, 8	50mg×2	食欲不振	2
	60mg×2	12	60mg×2	白血球減少	2
60mg×2	7	60mg×2	血小板減少	1	

G : グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

② 結腸・直腸癌

	1 コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与 における 最 高 グレード
A 試 験	60mg×2	5,6,7,8	60mg×2	血小板減少	2
	60mg×2	7,8	60mg×2	赤血球減少	1
	60mg×2	7	60mg×2	発 疹	1
	60mg×2	5	60mg×2	血小板減少	1
	50mg×2	6	50mg×2	悪心・嘔吐	1
	60mg×2	5	60mg×2	ハマトクリット値減少	1
	60mg×2	5	60mg×2	悪心・嘔吐	1
	40mg×2	10	40mg×2	白血球減少	2
		6,7	40mg×2	好中球減少	3
	60mg×2	5,6,7,8,9	40mg×2	LDH 上昇	1
5		50mg×2	皮膚乾燥	1	
60mg×2	17,18,19,20	60mg×2	ヘモグロビン減少	1	
	18,19,20	60mg×2	色素沈着	1	
B 試 験	60mg×2	5	75mg×1	LDH 上昇	2
		5	75mg×1	口内炎	1
	50mg×2	6	50mg×1	赤血球減少	1
		6	50mg×1	血小板減少	1
		8	40mg×1		
		7,12,14	40mg×1	皮膚(局所)	1
		6,16,17	50mg×1	全身倦怠感	1
		15	40mg×1		
	50mg×2	5,16,17	50mg×1	味覚異常	1
		7,14,15	40mg×1		
	50mg×2	8	50mg×2	ハマトクリット値減少	1
		5,7,8,9	50mg×2	好中球減少	1
		9	50mg×2	皮膚乾燥	1
		9	50mg×2	色素沈着	1
		5,6,7,9	50mg×2	視力障害	1
		8,9	50mg×2	眼の乾燥感	1
		5,6	50mg×2	結膜炎	1
		9	50mg×2	味覚異常	1
	9	50mg×2	粘膜障害	1	
	60mg×2	5,6,7,8,9,10	60mg×2	Al-P 上昇	1
6,7,8,9,10		60mg×2	ウロビリノーゲン陽性	1	
50mg×2	5	60mg×2	癢 痒	1	
	5,6	50mg×2	血清ビリルビン上昇	2	
50mg×2	6	50mg×2	味覚異常	1	
	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	2	
	6	50mg×2	総蛋白低下	1	
	6	50mg×2	アルブミン低下	1	
	6	50mg×2	BUN 上昇	1	
	6	50mg×2	腹 痛	2	
	5,6	50mg×2	口内炎	1	
	6	50mg×2	発 熱	2	
6	50mg×2	体重減少	1		
60mg×2	5,6	60mg×2	白血球減少	1	
	6,7	60mg×2	脱 毛	1	
60mg×2	6,7	60mg×2	白血球減少	2	
	5,6,7	60mg×2	好中球減少	2	
	7	60mg×2	リンパ球減少	1	
60mg×2	5,6,7	60mg×2	発 疹	1	
50mg×2	8,9,11	60mg×2	白血球減少	2	
	5,6	60mg×2	色素沈着	1	

副作用用語は J-ART により分類した。

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

③ 頭頸部癌

1コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与 における 最高グレード
50mg×2	5,6(G2),7(G3)	50mg×2	血色素減少	3
	7	50mg×2	赤血球減少	2
	7	50mg×2	ヘマトクリット値減少	2
50mg×2	11	50mg×2	Al-P 上昇	1
	11	50mg×2	血清カルシウム低下	1
60mg×2	5	60mg×2	血清カリウム上昇	1

G : グレード

副作用用語は J-ART により分類した。

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

1コース 開始投与量	発現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与における 最高グレード
60mg×2	9	50mg×2	Al-P 上昇	1
	6	50mg×2	AST(GOT) 上昇	1
	6	50mg×2	ALT(GPT) 上昇	1
	9	50mg×2	好酸球増多	1
	9	50mg×2	ウロビリノーゲン陽性	2
50mg×2	8	40mg×2	胃潰瘍	1
60mg×2	16	60mg×2	血小板減少	1
	20	60mg×2	体重減少	2
	20	60mg×2	赤血球減少	1
	16	60mg×2	血色素減少	1
60mg×2	5	60mg×2	血清ビリルビン上昇	1
	7	60mg×2	血色素減少	1
	6	60mg×2	全身倦怠感	1
50mg×2	10	40mg×2	Al-P 上昇	1
50mg×2	6	50mg×2	LDH 上昇	1
	6	50mg×2	AST(GOT) 上昇	1
	6	50mg×2	好酸球増多	1
	6	50mg×2	赤血球減少	1
	6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1
	5	60mg×2	A/G 比上昇	1

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

ii. 併用試験(CDDP との併用)

1 コース 開始投与量	発現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与における 最高グレード
50mg×2	6	50mg×2	血清ビリルビン上昇	1
			血清カリウム上昇	1
			悪 心	1
			腹部不快感	1
60mg×2	11	60mg×2	AST(GOT) 上昇	1
60mg×2	5	60mg×2	発 熱	1
50mg×2	5	50mg×2	血小板減少	1
	6	50mg×2	鼻 汁	1
	7	50mg×2	爪の変色	1
			爪の隆起	1
60mg×2	6	50mg×2	鼻 汁	1
60mg×2	6	50mg×2	血清クロール上昇	1
60mg×2	6	60mg×2	白血球減少	1
	7	60mg×2	血小板減少	1
			白血球減少	2
9	60mg×2	血小板減少	1	
60mg×2	6	60mg×2	ALT(GPT) 上昇	1
60mg×2	5	60mg×2	血色素減少	1
			赤血球減少	1
			好中球減少	1
	6	60mg×2	好中球減少	2
			色素沈着	1
			血色素減少	1
7	60mg×2	赤血球減少	1	
		色素沈着	1	
50mg×2	6	50mg×2	血色素減少	3
			食欲不振	1
			悪 心	1
			疲 労	1

副作用用語は J-ART により分類した。

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

1 コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与における 最高グレード
50mg×2	9	50mg×2	ALT(GPT) 上昇	1
50mg×2	11	50mg×2	Al-P 上昇	1
	11	50mg×2	血清ビリルビン上昇	1
50mg×2	11	50mg×2	口内炎	1
	21	50mg×2	全身倦怠感	1
60mg×2	11	60mg×2	好中球減少	1
	7	60mg×2	白血球減少	1
	24	60mg×2	血色素減少	1
50mg×2	7	50mg×2	下 痢	1
	11	50mg×2	口内炎	1
	17	50mg×2	発 疹	1
60mg×2	7	50mg×2	白血球減少	1
60mg×2	8	60mg×2	Al-P 上昇	1
	12	60mg×2	好中球減少	1
	10	60mg×2	白血球減少	2
	9	60mg×2	血清ビリルビン上昇	1
50mg×2	8	50mg×2	口内炎	1
	10	50mg×2	腹 痛	1

副作用用語は J-ART により分類した。

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

新たに出現した副作用(つづき)

⑥ 脾 癌

1コース 開始投与量	発 現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与における 最高グレード
50mg×2	5	50mg×2	色素沈着障害	2
	6	50mg×2	色素沈着障害	2
	7	50mg×2	色素沈着障害	2
	8	50mg×2	色素沈着障害	2
	9	50mg×2	色素沈着障害	2
	10	50mg×2	疲 労 色素沈着障害	1 2
	11	50mg×2	疲 労 色素沈着障害	1 2
50mg×2	6	50mg×2	アルブミン・グロブリン比減少	1
			血中アルブミン減少	2
			血中コリンエステラーゼ減少	1
			便 秘	3
			イレウス	3
			総蛋白減少	1
			色素沈着障害	2

副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

⑦ 胆道癌

1コース 開始投与量	発 現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	長期投与における 最高グレード
50mg×2	5	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	7	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	8	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	9	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	10	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
	11	50mg×2	ヘモグロビン減少 尿中蛋白陽性	2 1
	12	50mg×2	ヘモグロビン減少	2
50mg×2	5	50mg×2	好中球数減少	1

副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

グレードの上がった副作用

① 胃 癌

	1コース 開始投与量	発 現 コース	発現コース 開始投与量	副作用名	後期試験 における 最高グレード	長期投与 における 最高グレード
T グループ	60mg×2	6,7,8	75mg×2	赤血球減少	1	2
		6,7,8	75mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
	40mg×2	6	40mg×2	食欲不振	1	2
	50mg×2	5	40mg×2	好中球減少	1	2
K グループ	60mg×2	12	60mg×2	好中球減少	1	3
	50mg×2	6	50mg×2	ヘモグロビン減少	1	2
		6	50mg×2	赤血球減少	1	2
		6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2

副作用用語は J-ART により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>
(つづき)

グレードの上がった副作用(つづき)

② 結腸・直腸癌

	1コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	後期試験 における 最高グレード	長期投与 における 最高グレード
A 試 験	50mg×2	5	50mg×2	流 涙	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	食欲不振	1	2
	50mg×2	7	50mg×2	白血球減少	1	2
		7	50mg×2	好中球減少	1	2
	60mg×2	5	50mg×2	味覚異常	1	2
B 試 験	50mg×2	6	50mg×2	白血球減少	1	2
		6	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2
		6	50mg×2	下 痢	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	好中球減少	1	2
	60mg×2	5	60mg×2	好酸球増多	1	2
	60mg×2	7	60mg×2	ヘモグロビン減少	2	3
		7	60mg×2	赤血球減少	2	3
		7	60mg×2	ヘマトクリット値減少	2	3

副作用用語は J-ART により分類した。

③ 頭頸部癌

頭頸部癌の長期投与試験において後期臨床第Ⅱ相試験よりグレード
が上がった副作用項目は認められなかった。

④ 非小細胞肺癌

i. 単剤試験

1コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	後期試験 における 最高グレード	長期投与 における 最高グレード
60mg×2	10	50mg×2	好中球減少	1	2
50mg×2	5	40mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
60mg×2	11	60mg×2	白血球減少	1	2
60mg×2	7	60mg×2	好中球減少	1	2
	7	60mg×2	食欲不振	1	2

副作用用語は J-ART により分類した。

2) 安全性試験

7, 11~16, 20~22)

<長期投与試験>

(つづき)

グレードの上がった副作用(つづき)

ii. 併用試験 (CDDP との併用)

1 コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	後期試験 における 最高グレード*	長期投与 における 最高グレード*
60mg×2	6	60mg×2	白血球減少	1	2
	5	60mg×2	好中球減少	1	2
	6	60mg×2	好中球減少	1	3
50mg×2	6	50mg×2	食欲不振	1	2
50mg×2	5	50mg×2	赤血球減少	2	3
	6	50mg×2	赤血球減少	2	3
	5	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	3
	6	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	3
	7	50mg×2	ヘマトクリット値減少	1	2
50mg×2	5	40mg×2	体重減少	1	2
	5	40mg×2	角膜炎	2	3
60mg×2	7	60mg×2	血色素減少	1	2
	7	60mg×2	赤血球減少	2	3
	6	60mg×2	好中球減少	1	2
	7	60mg×2	好中球減少	1	2
	9	60mg×2	好中球減少	1	2
60mg×2	6	60mg×2	血小板減少	1	2
	7	60mg×2	血糖値上昇	2	3

副作用用語は J-ART により分類した。

⑤ 手術不能又は再発乳癌(承認外「効能又は効果」を含む)

1 コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	後期試験 における 最高グレード*	長期投与 における 最高グレード*
60mg×2	7	60mg×2	好中球減少	1	2
50mg×2	11	50mg×2	AST(GOT)上昇	1	2
	10	50mg×2	白血球減少	2	3
50mg×2	7	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2
60mg×2	7	60mg×2	悪心・嘔吐	1	2
50mg×2	9	50mg×2	悪心・嘔吐	1	2

副作用用語は J-ART により分類した。

⑥ 膵 癌

1 コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	前期試験 における 最高グレード*	長期投与 における 最高グレード*
50mg×2	5	50mg×2	血中ビリルビン増加	1	2
	7	50mg×2	血中ブドウ糖増加	2	3
	8	50mg×2	発 疹	1	2
	5	50mg×2	赤血球数減少	2	3
50mg×2	6	50mg×2	好中球数減少	2	3

副作用用語は MedDRA Ver.8.1 により分類した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

7, 11～16, 20～22)

<長期投与試験>

(つづき)

(5) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用^{23～28)}

1) 使用成績調査

(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

⑦ 胆道癌

1コース 開始投与量	発現コース	発現コース 開始投与量	副作用名	前期試験 における 最高グレード*	長期投与 における 最高グレード*
50mg×2	8	50mg×2	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2
	10	50mg×2	ヘマトクリット減少	1	2
50mg×2	5	50mg×2	ヘマトクリット減少	1	2
	5	50mg×2	ヘモグロビン減少	2	3
	6	50mg×2	白血球数減少	1	2

副作用用語は MedDRA Ver.9.1 により分類した。

長期投与試験に移行後に後期臨床第Ⅱ相試験における抗腫瘍効果判定が変化した症例は、胃癌の K グループの 40.0%から 42.0%だけで、その他には認められなかった。

高齢者及び様々な病態を対象に実施される臨床試験は実施していない。

[使用成績調査]

① 胃 癌

1999年3月の発売開始直後から1年間ほぼ全例の使用成績調査を実施した。安全性評価症例3808例における副作用発現率は74.3%(2831/3808例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード3以上副作用発現率
白血球数減少	26.0%(991/3808)	2.6%(99/3808)
好中球数減少	21.3%(810/3808)	6.1%(231/3808)
貧 血	15.8%(600/3808)	4.6%(177/3808)
ヘモグロビン減少	9.0%(343/3808)	1.6%(60/3808)
血小板数減少	8.3%(317/3808)	1.5%(59/3808)
食欲不振	26.4%(1004/3808)	5.9%(226/3808)
悪心・嘔吐	19.3%(734/3808)	2.2%(85/3808)
下 痢	16.5%(629/3808)	2.0%(77/3808)
倦怠感	17.5%(666/3808)	3.5%(132/3808)
色素沈着障害	14.6%(557/3808)	1.1%(43/3808)
口内炎	12.5%(476/3808)	1.2%(46/3808)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式²⁹⁾を用いて算出したクレアチンクリアランス値(Ccr 推定値)別に副作用発現率を集計した結果(後述の長期使用に関する特定使用成績調査の結果も合算した)、Ccr 推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重篤化していた。また、減量(主に1段階)して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。

(6) 治療的使用^{23~28)}
(つづき)

Ccr 推定値 (mL/min)	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用 発現率	高 度 (グレード3)以上 副作用発現率	副作用 発現率	高 度 (グレード3)以上 副作用発現率
80 ≦	79.2% (835/1054)	26.8% (282/1054)	70.7% (224/317)	24.3% (77/317)
50 ≦ < 80	80.8% (1087/1345)	32.3% (434/1345)	71.7% (309/431)	26.0% (112/431)
30 ≦ < 50	87.4% (319/365)	42.5% (155/365)	79.9% (123/154)	33.8% (52/154)
< 30	90.0% (18/20)	75.0% (15/20)	82.4% (14/17)	47.1% (8/17)

注) Cockcroft-Gault 式

Ccr 推定値 = $((140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})) / (72 \times \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL}))$
(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

② 頭頸部癌

2001 年 4 月の効能追加に伴い、3 年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 375 例における副作用発現率は 73.3% (275/375 例) であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード3以上副作用発現率
白血球数減少	24.5% (92/375)	5.1% (19/375)
好中球数減少	14.7% (55/375)	4.5% (17/375)
貧血	2.9% (11/375)	0.5% (2/375)
ヘモグロビン減少	15.5% (58/375)	1.9% (7/375)
血小板数減少	8.5% (32/375)	0.8% (3/375)
食欲不振	32.3% (121/375)	3.2% (12/375)
悪心・嘔吐	12.8% (48/375)	1.1% (4/375)
下痢	8.3% (31/375)	1.1% (4/375)
倦怠感	20.3% (76/375)	2.9% (11/375)
色素沈着障害	6.4% (24/375)	— (0/375)
口内炎	14.9% (56/375)	2.7% (10/375)

副作用用語は MedDRA/J の Ver. 7.1 により分類した。

③ 非小細胞肺癌

2004 年 12 月の効能追加に伴い、2 年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例 1669 例における副作用発現率は 67.9% (1134/1669 例) であり、TS-1 単剤及び TS-1+CDDP 併用における主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	TS-1 単剤 (1046 例)		TS-1+CDDP 併用 (403 例)	
	副作用発現率	グレード3以上 副作用発現率	副作用発現率	グレード3以上 副作用発現率
白血球数減少	11.5% (120/1046)	1.8% (19/1046)	31.5% (127/403)	7.2% (29/403)
好中球数減少	7.7% (81/1046)	2.7% (28/1046)	22.1% (89/403)	9.7% (39/403)
貧血	8.7% (91/1046)	2.0% (21/1046)	19.6% (79/403)	6.2% (25/403)
ヘモグロビン減少	7.9% (83/1046)	2.0% (21/1046)	20.8% (84/403)	6.5% (26/403)
血小板数減少	10.9% (114/1046)	1.9% (20/1046)	25.1% (101/403)	8.2% (33/403)
食欲不振	14.0% (146/1046)	2.4% (25/1046)	18.9% (76/403)	3.7% (15/403)
悪心	8.2% (86/1046)	0.9% (9/1046)	16.9% (68/403)	3.2% (13/403)
嘔吐	3.8% (40/1046)	0.4% (4/1046)	9.4% (38/403)	1.7% (7/403)
下痢	6.2% (65/1046)	0.6% (6/1046)	11.2% (45/403)	2.2% (9/403)
倦怠感	3.1% (32/1046)	0.4% (4/1046)	2.5% (10/403)	— (0/403)
色素沈着障害	3.7% (39/1046)	0.1% (1/1046)	2.5% (10/403)	— (0/403)
口内炎	3.4% (35/1046)	0.4% (4/1046)	5.7% (23/403)	1.2% (5/403)

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用^{23~28)}

(つづき)

④ 手術不能又は再発乳癌

2005年11月の効能追加に伴い、2年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例1361例における副作用発現率は63.0%(858/1361例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード3以上副作用発現率
白血球数減少	16.7%(227/1361)	3.4%(46/1361)
好中球数減少	11.7%(159/1361)	4.2%(57/1361)
貧血	7.6%(103/1361)	2.4%(33/1361)
ヘモグロビン減少	5.6%(76/1361)	1.0%(14/1361)
血小板数減少	10.1%(138/1361)	1.4%(19/1361)
食欲不振	6.3%(85/1361)	0.7%(10/1361)
悪心	6.6%(90/1361)	0.5%(7/1361)
嘔吐	3.5%(48/1361)	0.7%(9/1361)
下痢	10.2%(139/1361)	1.5%(21/1361)
倦怠感	2.3%(31/1361)	0.2%(3/1361)
色素沈着障害	3.8%(51/1361)	—(0/1361)
口内炎	4.7%(64/1361)	0.4%(5/1361)

⑤ 膀胱癌

2006年8月の効能追加に伴い、2年間の使用成績調査を実施した。安全性評価症例421例における副作用発現率は60.1%(253/421例)であり、TS-1単剤及びTS-1+塩酸ゲムシタビン(GEM)併用における主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	TS-1単剤(260例)		TS-1+GEM併用(153例)	
	副作用発現率	グレード3以上副作用発現率	副作用発現率	グレード3以上副作用発現率
白血球数減少	11.9%(31/260)	1.9%(5/260)	34.0%(52/153)	15.7%(24/153)
好中球数減少	6.2%(16/260)	2.3%(6/260)	30.1%(46/153)	20.3%(31/153)
貧血	6.2%(16/260)	2.7%(7/260)	13.1%(20/153)	2.0%(3/153)
ヘモグロビン減少	5.4%(14/260)	1.9%(5/260)	8.5%(13/153)	1.3%(2/153)
血小板数減少	15.0%(39/260)	1.9%(5/260)	26.8%(41/153)	5.9%(9/153)
食欲減退	10.8%(28/260)	1.5%(4/260)	9.8%(15/153)	2.6%(4/153)
悪心	8.8%(23/260)	1.5%(4/260)	6.5%(10/153)	1.3%(2/153)
嘔吐	4.2%(11/260)	1.2%(3/260)	2.6%(4/153)	0.7%(1/153)
下痢	7.3%(19/260)	1.9%(5/260)	3.9%(6/153)	1.3%(2/153)
倦怠感	3.8%(10/260)	0.8%(2/260)	5.9%(9/153)	0.7%(1/153)
色素沈着障害	3.8%(10/260)	—	1.3%(2/153)	—
口内炎	3.8%(10/260)	0.8%(2/260)	3.9%(6/153)	1.3%(2/153)

(6) 治療的使用^{23~28)}
(つづき)

⑥ 胆道癌

2007年8月の効能追加に伴い、2年間の使用成績調査を実施した。TS-1単剤使用での安全性評価症例318例における副作用発現率は53.8%(171/318例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率	グレード3以上 副作用発現率
副作用発現全体	53.8%(171/318)	16.0%(51/318)
白血球数減少	12.9%(41/318)	0.6%(2/318)
好中球数減少	11.6%(37/318)	4.1%(13/318)
ヘモグロビン減少	9.4%(30/318)	3.1%(10/318)
赤血球数減少	5.3%(17/318)	0.0%(0/318)
貧血	2.8%(9/318)	0.6%(2/318)
血中ビリルビン増加	5.0%(16/318)	0.6%(2/318)
ALT増加	0.6%(2/318)	0.0%(0/318)
AST増加	0.6%(2/318)	0.3%(1/318)
血小板数減少	11.3%(36/318)	0.9%(3/318)
色素沈着障害	6.9%(22/318)	0.0%(0/318)
食欲不振/食欲減退	11.3%(36/318)	1.9%(6/318)
悪心	5.3%(17/318)	0.3%(1/318)
嘔吐	0.9%(3/318)	0.0%(0/318)
下痢	6.3%(20/318)	1.6%(5/318)
口内炎	8.5%(27/318)	1.9%(6/318)

[特定使用成績調査]

① 長期使用に関する調査

胃癌使用成績調査(2コース)に登録された症例の中で、使用成績調査票回収時点で投与継続(予定)と報告された全症例を対象に、投与開始6ヵ月後より6ヵ月毎に最長2年間追跡調査を実施した。使用成績調査と合算後の主な副作用(初発)の発現コースを以下に示した。

副作用名	計	発現コース												
		1 例数	2 例数	3 例数	4 例数	5 例数	6 例数	7 例数	8 例数	9 例数	10 例数	11 例数	12 例数	12< 例数
白血球数減少	1130	865	126	72	25	14	9	11	4		1	1		2
好中球数減少	945	689	121	65	29	17	12	3	3		1	1		4
貧血	741	454	146	80	23	15	8	3	3	4	3		1	1
ヘモグロビン減少	440	281	62	44	18	11	10	7	2	1		1	1	2
血小板数減少	373	247	70	19	17	5	2	2	4	1	3		1	2
食欲不振	1241	789	215	96	61	24	11	14	11	4	6	2	3	5
悪心・嘔吐	885	585	149	63	33	18	10	8	6	6	1	2	2	2
下痢	774	501	128	64	33	22	6	3	5	3	3	1		5
倦怠感	843	500	166	77	36	19	17	8	6	4	2	2	1	5
色素沈着障害	669	398	159	54	23	14	7	6	3	2		1	1	1
口内炎	558	376	100	32	22	10	5	5	1	2	2			3

副作用用語はMedDRA/JのVer. 7.1により分類した。

V. 治療に関する項目

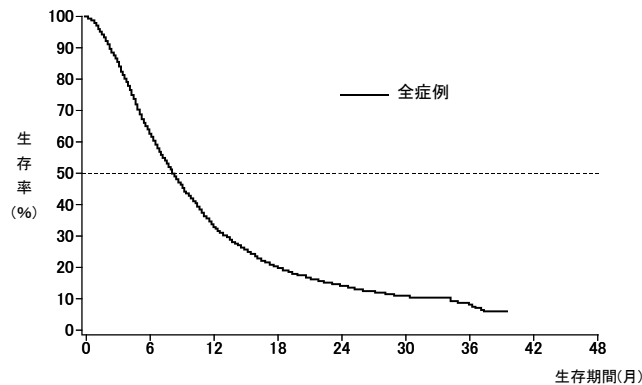
(6) 治療的使用^{23~28)} (つづき)

各症例の中で最も早く認められた副作用のコース数を集計したところ、84.2% (2534/3808 例) が 1 コースで発現していた。

コース数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12<
投薬症例数	3808	2788	1636	1204	842	643	481	380	271	214	179	150	108
副作用初発発現例数	2534	297	96	42	20	7	6	3	1	2	0	0	2
副作用初発発現構成比 (発現例数 3010 例を母数)	84.2 %	9.9 %	3.2 %	1.4 %	0.7 %	0.2 %	0.2 %	0.1 %	0.03 %	0.1 %			0.1 %

② 胃癌の生存疫学調査²³⁾

胃癌使用成績調査に登録された症例の中で、投与開始 1 年以内に投与が中止された症例を対象に、その後の転帰を追跡調査した。生存期間の中央値(MST)は 8.3 ヶ月(95%信頼区間: 8.0~8.6 ヶ月)、1 年生存率は 33.3% であり、後期臨床第 II 相試験の中央値 244 日(8.0 ヶ月)、1 年生存率 36.6% と同様な結果であった。



③ 術後の安全性に及ぼす影響に関する調査

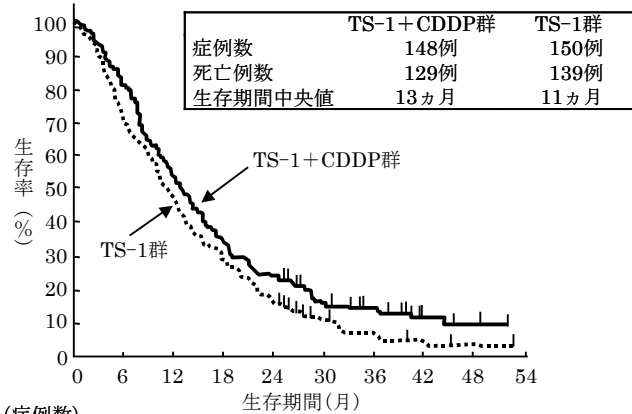
頭頸部癌使用成績調査に登録された症例の中で、投薬後切除手術を実施した症例を対象に、術後合併症を調査した。安全性評価症例 41 例における術後合併症発現率は 12.2% (5/41 例) であり、その内訳は創感染 2 例、瘻孔 2 例、気管部分壊死 1 例であった。

[製造販売後に実施した臨床試験]

① 進行胃癌における TS-1 の延命効果の評価試験²⁴⁾

切除不能又は再発胃癌症例(未治療例)を対象とし、TS-1+CDDP 併用群(本剤 21 日間連日経口投与(その後休薬 14 日間)に、CDDP 60mg/m² を第 8 日目に投与)(148 例)と TS-1 単独群(本剤 28 日間連日経口投与、その後休薬 14 日間)(150 例)を比較検討した結果(観察期間の中央値 34.7 ヶ月)、生存期間中央値は TS-1+CDDP 併用群 13.0 ヶ月、TS-1 単独群 11.0 ヶ月であった。生存期間のハザード比は 0.77 (95%信頼区間: 0.61~0.98、log-rank 検定 p=0.04) で、TS-1+CDDP 併用群は TS-1 単独群と比較して死亡リスクを 23% 低下させた(図)。また临床上重要と考えられる有害事象を次表に示した。

(6) 治療的使用^{23~28)}
(つづき)



リスク集合(症例数)	148	121	80	51	35	21	15	5	2
TS-1+CDDP群	148	121	80	51	35	21	15	5	2
TS-1群	150	107	71	43	23	10	6	2	1

有害事象	発 現 率 (%)			
	TS-1+CDDP 群 (148 例)		TS-1 群 (150 例)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
白血球減少	70.3	11.5	38.0	2.0
好中球減少	74.3	39.9	42.0	10.7
貧血	67.6	25.7	32.7	4.0
血小板減少	48.6	5.4	18.0	0.0
発熱性好中球減少症	3.4	3.4	1.3	1.3
食欲不振	72.3	30.4	36.7	6.0
悪心	66.9	11.5	26.0	1.3
嘔吐	36.5	4.1	14.0	2.0
下痢	34.5	4.1	22.7	3.3
口内炎	29.1	0.7	21.3	0.0
疲労	56.8	4.1	32.7	1.3
色素異常	35.8	—	40.0	—
皮疹	21.6	2.0	18.7	1.3
流涙	17.6	0.0	16.0	0.7
手足症候群	9.5	0.0	12.0	0.0
クレアチニン増加	21.6	0.0	2.0	0.0
低ナトリウム血症	8.8	2.7	0.7	0.0
末梢性感覚ニューロパシー	4.1	0.0	0.7	0.0

基準：NCI-CTC v2.0

② 胃癌術後補助療法の臨床比較試験^{25,26)}

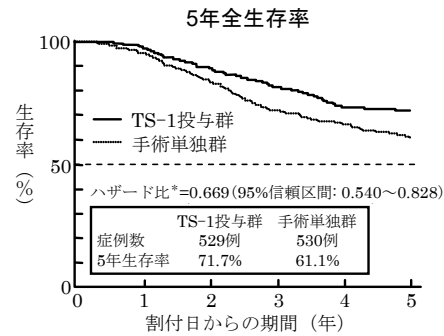
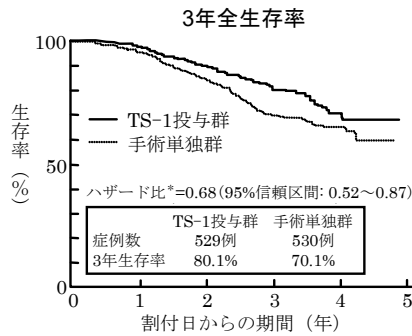
D2 胃切除後の T1 症例を除く病理学的 Stage II、III(胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1 投与(手術後 1 年間)群(529 例)と手術単独群(530 例)を比較検討した結果(観察期間の中央値：割付後 2.9 年)、生存期間のハザード比は 0.68(95%信頼区間：0.52~0.87、stage を層とした層別 log-rank 検定 p=0.003)で、TS-1 投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを 32%低下させた。割付後 3 年の生存率は、手術単独群 70.1%、TS-1 投与群 80.1%であった。また、無再発生存期間のハザード比は 0.62(95%信頼区間：0.50~0.77、stage を層とした層別 log-rank 検定 p<0.001)で、TS-1 投与群は手術単独群と比較して再発リスクを 38%低下させた。3 年無再発生存率は、手術単独群 59.6%、TS-1 投与群 72.2%であった(図)。また臨床上重要と考えられる有害事象を次表に示した。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用^{23~28)} (つづき)

割付日から5年経過観察した結果、生存期間のハザード比*は0.669(95%信頼区間:0.540~0.828)で、割付後5年の生存率は、手術単独群61.1%、TS-1投与群71.7%であった。無再発生存期間のハザード比*は0.653(95%信頼区間:0.537~0.793)で、5年無再発生存率は、手術単独群53.1%、TS-1投与群65.4%であった(図)。

*: Cox 比例ハザードモデル



リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	515	370	196	46
手術単独群	530	504	352	163	40

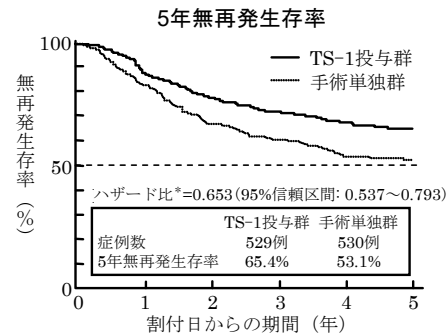
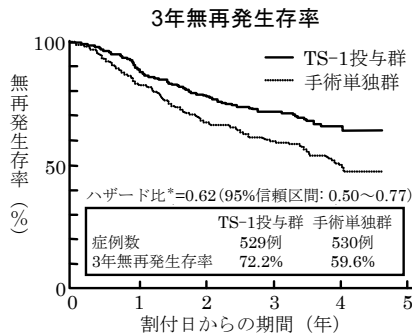
*: Cox 比例ハザードモデル

リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	515	465	416	363	316
手術単独群	530	504	438	365	327	268

*: Cox 比例ハザードモデル

全生存率



リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	463	290	145	25
手術単独群	530	437	252	111	21

*: Cox 比例ハザードモデル

リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	463	399	354	322	201
手術単独群	530	437	348	302	254	147

*: Cox 比例ハザードモデル

無再発生存率

有害事象	発現率(%)			
	TS-1投与群(517例)		手術単独群(526例)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
白血球減少	59.4	1.2	24.1	0.4
貧血	90.1	1.2	72.1	0.8
血小板減少	25.9	0.2	6.8	0.4
AST(GOT)増加	44.9	1.7	42.8	3.4
ALT(GPT)増加	43.3	1.2	43.0	3.2
ビリルビン増加	46.0	1.5	11.2	1.1
クレアチニン増加	5.2	0.0	5.3	0.4
食欲不振	61.1	6.0	15.8	2.1
悪心	39.1	3.7	10.1	1.1
嘔吐	22.6	1.2	11.0	1.9
下痢	59.8	3.1	18.4	0.2
口内炎	32.1	0.2	3.4	0.0
疲労	59.0	0.6	18.1	0.6
皮疹	32.5	1.0	2.3	0.4
色素異常	46.6	—	0.4	—

基準: NCI-CTC v2.0

(6) 治療的使用^{23~28)}
(つづき)③ ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法^{27, 28)}

組織学的に浸潤性乳癌と診断された病期 Stage I ~ Stage III B (乳癌取り扱い規約第 16 版) の 20~75 歳の女性で根治手術が施行されており、ER 陽性かつ HER2 陰性で、再発リスクが中間以上^{注)}である患者を対象とし、標準的な術後内分泌療法(5 年間継続)に TS-1 投与を最長 1 年間併用した群(952 例)と内分泌療法のみ群(967 例)を比較検討した結果、主要評価項目である iDFS に対する累積生存率は、TS-1 併用群で 87.71%(95%信頼区間:84.67~90.18)、内分泌療法単独群で 81.83%(95%信頼区間:78.44~84.74)であり、iDFS において両群間に有意な差が認められた(log-rank 検定、 $p=0.0002$ 、中間解析時の有意水準 0.01)。iDFS についての治療法のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は 0.61(95%信頼区間:0.47~0.80)であった。(データカットオフ日:2018 年 11 月 1 日)(図)。

注)承認された効能又は効果と再発リスクの記載が異なるが、定義は同じである。

また、副次評価項目においては、全生存期間(overall survival; OS)に対する累積生存率は、TS-1 併用群で 95.45%(95%信頼区間:93.39~96.88)、内分泌療法単独群で 95.87%(95%信頼区間:94.14~97.09)であった。OS についての治療法のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は 0.90(95%信頼区間:0.56~1.44)であった(図)。

遠隔無病生存期間(distant disease-free survival; dDFS)に対する累積生存率は、TS-1 併用群で 91.08%(95%信頼区間:88.49~93.11)、内分泌療法単独群で 88.36%(95%信頼区間:85.72~90.53)であった。dDFS についての治療法のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は 0.70(95%信頼区間:0.51~0.96)であった。

無病生存期間(disease-free survival; DFS)に対する累積生存率は TS-1 併用群で 86.86%(95%信頼区間:83.96~89.27)、内分泌療法単独群で 81.60%(95%信頼区間:78.56~84.26)であった。DFS についての治療法のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は 0.63(95%信頼区間:0.49~0.81)であった。

また、本試験の有害事象発現例数は、TS-1 併用群で 954 例中 944 例(99.0%)、内分泌療法単独群で 970 例中 769 例(79.3%)であった。いずれかの群で発現割合が10%以上の有害事象は、白血球減少(TS-1 併用群 54.4%、内分泌療法単独群 28.6%、以下、同順)、皮膚色素過剰(50.3%、3.4%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(42.9%、20.3%)、好中球数減少(42.0%、12.1%)、血中ビリルビン増加(40.8%、7.1%)、疲労(39.1%、9.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(38.6%、13.8%)、貧血(34.9%、15.6%)、悪心(34.5%、3.6%)、下痢(32.3%、2.5%)、血小板数減少(32.2%、8.6%)、食欲不振(28.7%、3.7%)、口腔粘膜炎(27.4%、3.5%)、クレアチニン増加(14.0%、14.1%)、斑状丘疹状皮疹(12.9%、3.3%)、味覚異常(10.6%、0.2%)であった。

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

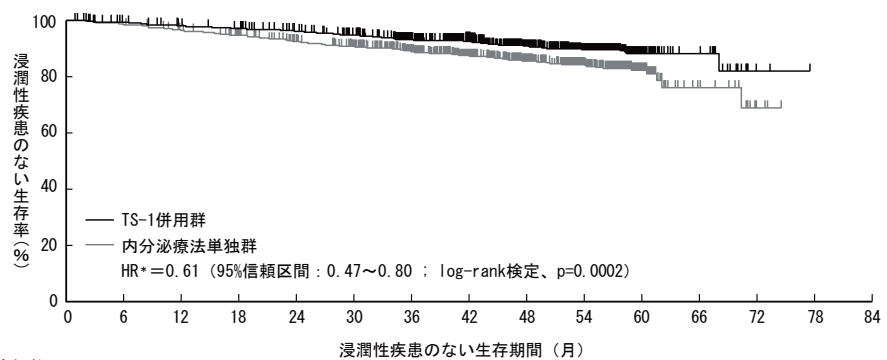
V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用^{23~28)} (つづき)

重篤な有害事象(死亡を除く)は、TS-1併用群で23例、内分泌療法単独群で9例であった。2例以上に認められた症状は、TS-1併用群では下痢が6例、肺臓炎が3例、骨折が2例、内分泌療法単独群では肺臓炎が3例であった。

死亡に至った症例は、TS-1併用群の血栓塞栓症1例、内分泌療法単独群の心肺停止1例であった。

投与中止に至った有害事象は、TS-1併用群で64例、内分泌療法単独群で3例であった。

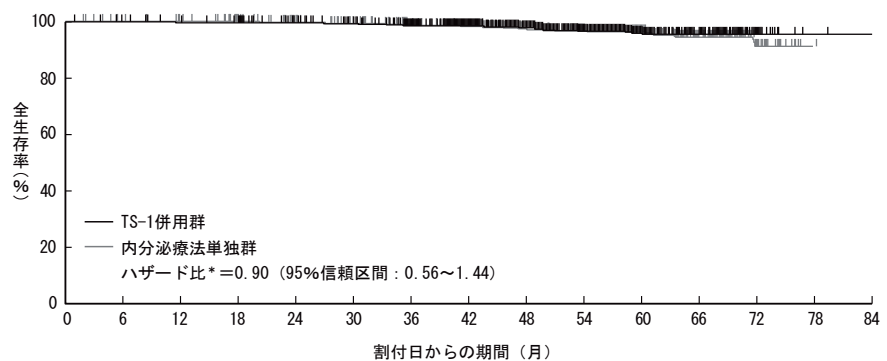


リスク集合 (症例数)

TS-1併用群	952	937	917	905	878	841	759	629	483	295	86	23	2	0
内分泌療法単独群	967	946	917	890	848	811	724	590	428	276	65	19	3	0

* : 治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデル

浸潤性疾患のない生存率 (中間解析) (FAS)



リスク集合 (症例数)

TS-1併用群	957	947	940	935	918	899	871	795	652	473	237	104	22	2	1
内分泌療法単独群	973	963	957	943	925	909	881	806	645	478	214	95	27	1	0

* : 治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデル

全生存率 (最終解析) (FAS)

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

(6) 治療的使用^{23~28)}
(つづき)

有害事象 (いずれかの群で発現割合が10%以上)

症例数 (%)

症状名	TS-1 併用群 (954 例)		内分泌療法単独群 (970 例)	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
口腔粘膜炎	261 (27.4)	4 (0.4)	34 (3.5)	0
食欲不振	274 (28.7)	3 (0.3)	36 (3.7)	0
悪心	329 (34.5)	2 (0.2)	35 (3.6)	0
下痢	308 (32.3)	18 (1.9)	24 (2.5)	0
皮膚色素過剰	480 (50.3)	—	33 (3.4)	—
斑状丘疹状皮疹	123 (12.9)	1 (0.1)	32 (3.3)	0
疲労	373 (39.1)	6 (0.6)	88 (9.1)	0
貧血	333 (34.9)	3 (0.3)	151 (15.6)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	409 (42.9)	6 (0.6)	197 (20.3)	10 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	368 (38.6)	1 (0.1)	134 (13.8)	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	389 (40.8)	10 (1.0)	69 (7.1)	3 (0.3)
クレアチニン増加	134 (14.0)	0	137 (14.1)	1 (0.1)
好中球数減少	401 (42.0)	72 (7.5)	117 (12.1)	7 (0.7)
血小板数減少	307 (32.2)	5 (0.5)	83 (8.6)	4 (0.4)
白血球減少	519 (54.4)	15 (1.6)	277 (28.6)	2 (0.2)
味覚異常	101 (10.6)	0	2 (0.2)	0

安全性解析対象集団

グレードは CTCAE Ver.4.0 日本語訳 JCOG 版に基づく

(7) その他^{3~20)}

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

1) 各癌腫別、部位別、背景因子別臨床効果(腫瘍縮小効果)

① 単独投与時

ティーエスワン(TS-1、テガフル(FT)量として 80~150mg 相当量/日)、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌で46.5%(60/129例)、結腸・直腸癌で32.6%(42/129例)、頭頸部癌で34.1%(29/85例)、非小細胞肺癌(未治療例)で18.2%(18/99例)、手術不能又は再発乳癌で21.8%(12/55例)、膀胱癌で32.2%(19/59例)、胆道癌(乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例)で30.5%(18/59例)であった。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第II相試験における既治療例16例(化学療法は9例、その他は手術あるいは放射線治療)では奏効率は認められなかった。

② 併用投与時

非小細胞肺癌(未治療例)に対する後期臨床第II相試験として行った併用試験(本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン(CDDP)60mg/m²を第8日目に投与)における臨床成績を集計した結果、奏効率は47.3%(26/55例)であった。

V. 治療に関する項目

(7) その他^{3~20)}

(つづき)

癌腫別抗腫瘍効果

癌腫	臨床試験	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率 ^{*1)}
胃 癌	前期第Ⅱ相	28	0	15	—	4	6	3	53.6%
	後期第Ⅱ相 T グループ	51	1	24	—	11	13	2	49.0%
	後期第Ⅱ相 K グループ	50	0	20	—	16	13	1	40.0%
	胃癌の合計	129	1	59	—	31	32	6	46.5%
結腸・直腸癌	前期第Ⅱ相	30	0	5	3	10	7	5	16.7% ^{注1)}
	後期第Ⅱ相 A 試験	61	0	22	3	24	8	4	36.1%
	後期第Ⅱ相 B 試験	38	0	15	5	14	4	0	39.5%
	結腸・直腸癌の合計	129	0	42	11	48	19	9	32.6%
頭 頸 部 癌	前期第Ⅱ相	26	1	11	0	10	2	2	46.2%
	後期第Ⅱ相	59	4	13	2	21	15	4	28.8% ^{注2)}
	頭頸部癌の合計	85	5	24	2	31	17	6	34.1%
非小細胞肺癌 (未治療例)	前期第Ⅱ相	40	0	5	0	19	13	3	12.5% ^{注3)}
	単剤投与 後期第Ⅱ相	59	0	13	1	22	18	5	22.0%
	非小細胞肺癌の合計	99	0	18	1	41	31	8	18.2%
手術不能 又は 再発乳癌	併用 後期第Ⅱ相 投与 (CDDP 併用)	55 ^{*2)}	1	25	4	19	6	0	47.3%
	後期第Ⅱ相 B 試験 ^{*3)}	55 ^{*2)}	0	12	—	22 ^{*4)}	20	1	21.8%
膵 癌	前期第Ⅱ相	19	0	4	2	8	5	0	21.1%
	後期第Ⅱ相	40 ^{*2)}	0	15	2	9	13	1	37.5%
	膵癌の合計	59	0	19	4	17	18	1	32.2%
胆道癌	前期第Ⅱ相	19	0	4	1	8	5	1	21.1%
	後期第Ⅱ相	40 ^{*2)}	0	14	5	12	7	2	35.0%
	胆道癌の合計	59	0	18	6	20	12	3	30.5%

*1) 奏効率(%) = ((CR+PR)/適格例数又は FAS) × 100

*2) FAS : full analysis set

*3) タキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する試験、RECIST 基準で判定

*4) SD

注1 : 前期臨床第Ⅱ相試験は探索的に既治療例も含めて実施したが、適格例 30 例のうち初回化学療法例に対する奏効率は 25.0% (4/16) であった。

注2 : 肺転移例が前期第Ⅱ相試験 4 例に比べて後期第Ⅱ相試験 22 例と多く含まれている。

注3 : 前期臨床第Ⅱ相試験における体表面積あたりの初回投与量別奏効率は

<66.7mg/m²/day : 4.8% (1/21)、66.7~80.0mg/m²/day : 23.1% (3/13)、

>80.0mg/m²/day : 16.7% (1/6) であった。

なお、既治療例 16 例 (化学療法は 9 例、その他は手術あるいは放射線治療) では奏効率は認められなかった。

NE : 評価不能

— : 該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他^{3~20)}
(つづき)

		部位別の抗腫瘍効果								
癌腫	部位	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率 ^{*1)}	
胃	原発巣	a病変	22	0	8	0	8	5	1	36.4%
		b病変	46	1	16	2	18	9	0	37.0%
		c病変	24	0	5	2	13	1	3	20.8%
		原発巣(計)	92	1	29	4	39	15	4	32.6%
	転移巣	肺	9	0	2	0	3	4	0	22.2%
	肝	57	1	19	3	13	19	2	35.1%	
	腹部リンパ節	59	0	29	6	15	5	4	49.2%	
	頸部リンパ節	19	3	10	1	2	2	1	68.4%	
結腸・直腸癌	原発巣	結腸	15	0	5	2	6	1	1	33.3%
		直腸	8	0	3	0	4	0	1	37.5%
		原発巣(計)	23	0	8	2	10	1	2	34.8%
	転移巣	肺	54	1	15	8	25	4	1	29.6%
		肝	82	2	21	7	34	11	7	28.0%
	腹部リンパ節	20	0	5	2	5	3	5	25.0%	
頭頸部癌	原発巣	口腔	12	1	6	1	3	0	1	58.3%
		上咽頭	5	1	1	0	3	0	0	40.0%
		中咽頭	8	2	2	0	2	1	1	50.0%
		下咽頭	3	0	1	0	2	0	0	33.3%
		喉頭	7	1	3	0	3	0	0	57.1%
		鼻・副鼻腔	13	2	4	0	2	3	2	46.2%
		唾液腺	3	0	1	0	2	0	0	33.3%
		聴器	1	0	0	0	1	0	0	0%
		原発巣(計)	52	7	18	1	18	4	4	48.1%
	転移巣	肺	26	0	1	1	15	8	1	3.8%
		肝	2	0	1	0	0	1	0	50.0%
		皮膚	1	0	1	0	0	0	0	100.0%
		頸部リンパ節	29	1	7	5	11	2	3	27.6%
		縦隔リンパ節	3	0	0	0	0	3	0	0%
		骨	3	0	0	0	2	1	0	0%
耳下腺リンパ節		1	0	0	0	0	0	1	0%	
	顔面頸部	1	0	0	0	0	1	0	0%	
非小細胞肺癌	原発巣	54	0	11	3	29	6	5	20.4%	
	転移巣	リンパ節	31	0	4	3	16	5	3	12.9%
		肝	2	1	0	1	0	0	0	50.0%
		肺	12	0	0	2	5	3	2	0%
		脳	6	0	0	0	1	4	1	0%
		副腎	1	0	0	0	0	1	0	0%
	胸膜播種	1	0	0	0	1	0	0	0%	
手又は術不発乳能癌	原発乳房及び対側乳房	5	1	0	—	3	1	0	20.0%	
	転移巣	皮膚及び皮下	12	0	4	—	5	3	0	33.3%
		リンパ節 ^{*3)}	26	1	10	—	14	1	0	42.3%
		肺	7	0	1	—	5	0	1	14.3%
		肝	26	0	4	—	16	5	1	15.4%
	脳	1	0	0	—	1	0	0	0%	
膵癌	原発巣 ^{*4)}	25	0	1	2	12	8	2	4.0%	
	転移巣	肝	51	1	16	3	15	13	3	33.3%
		腹部リンパ節	11	0	2	2	4	2	1	18.2%
		肺	7	0	1	0	5	0	1	14.3%
		腹膜	2	0	0	0	2	0	0	0%
		腰椎	1	0	0	0	0	1	0	0%
	転移巣	腹水	1	0	0	0	0	1 ^{*5)}	0	0%
		腹壁	1	0	0	0	1	0	0	0%
		胸壁	1	0	0	0	1	0	0	0%
		頸部リンパ節	1	0	1	0	0	0	0	100.0%
		左鎖骨上窩リンパ節	1	0	0	0	1	0	0	0%
	局所再発	1	0	1	0	0	0	0	100.0%	

*1) 奏効率(%) = {(CR+PR)/適格例数} × 100

*2) 後期臨床第Ⅱ相試験のみ

*3) 局所領域及び遠隔

*4) 膵癌では原発巣を測定可能病変とせず、評価可能病変として取り扱った。

*5) 無効例

a病変：測定可能胃病変、b病変：測定困難であるが、評価可能である胃病変、

c病変：びまん浸潤性胃病変

(胃癌、結腸・直腸癌の転移巣は主なものを抜粋)

—：該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他^{3~20)}
(つづき)

部位別の抗腫瘍効果(つづき)

癌腫	部位	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率 ^{*1)}	
胆 道 癌	原 発 巣	胆 囊	27	1	5	1	15	3	2	22.2%
		乳頭部	2	0	1	1	0	0	0	50.0%
		原発巣(計)	29	1	6	2	15	3	2	24.1%
	転 移 巣	肝	40	2	10	4	13	9	2	30.0%
		腹部リンパ節	33	0	8	3	15	3	4	24.2%
		頸部リンパ節	2	0	1	0	1	0	0	50.0%
		腹 膜	6	0	1	2	1	1	1	16.7%
		肺	5	0	1	0	4	0	0	20.0%
		脊 椎	1	0	0	0	0	1	0	0%
		左卵巣	1	0	0	0	0	0	1	0%
皮下(腹壁)	1	0	0	0	0	1	0	0%		
腹 水	1	0	0	0	0	3 ^{*5)}	3	0%		

*1) 奏効率(%) = {(CR+PR)/適格例数} × 100

*5) 無効例

背景因子別の抗腫瘍効果

		CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率		
胃 癌	組 織 型	乳頭腺癌	0	4	—	3	4	0	11	36.4%	
		管状腺癌	0	23	—	12	14	2	51	45.1%	
		低分化腺癌	0	26	—	12	11	3	52	50.0%	
		印環細胞癌	1	5	—	4	2	1	13	46.2%	
		粘液癌	0	1	—	0	1	0	2	50.0%	
	前 治 療	手術	なし	1	29	—	20	24	2	76	39.5%
		あり	0	30	—	11	8	4	53	56.6%	
		化学療法	なし	1	56	—	30	31	6	124	46.0%
		あり	0	3	—	1	1	0	5	60.0%	
	補 助 療 法	なし	1	50	—	30	31	5	117	43.6%	
あり		0	9	—	1	1	1	12	75.0%		
結 腸 ・ 直 腸 癌	臨床診断名	結腸癌	0	27	6	30	12	4	79	34.2%	
	直腸癌	0	15	5	18	7	5	50	30.0%		
	化学療法 (前治療)	なし	0	41	9	45	14	6	115	35.7%	
	あり	0	1	2	3	5	3	14	7.1%		
補 助 療 法 (前 治 療)	なし	0	34	9	43	15	6	107	31.8%		
	あり	0	8	2	5	4	3	22	36.4%		
頭 頸 部 癌	臨 床 診 断 名	口腔癌	0	8	0	4	4	1	17	47.1%	
		上咽頭癌	0	3	0	4	0	0	7	42.9%	
		中咽頭癌	2	4	1	5	1	1	14	42.9%	
		下咽頭癌	0	1	1	4	3	1	10	10.0%	
		喉頭癌	1	3	0	5	6	0	15	26.7%	
		鼻・副鼻腔癌	2	4	0	2	3	3	14	42.9%	
		唾液腺癌	0	1	0	4	0	0	5	20.0%	
		気管癌	0	0	0	1	0	0	1	0%	
	聴器癌	0	0	0	2	0	0	2	0%		
	組 織 型	扁平上皮癌	5	20	2	22	16	6	71	35.2%	
		腺様嚢胞癌	0	1	0	6	1	0	8	12.5%	
		腺 癌	0	1	0	1	0	0	2	50.0%	
		未分化癌	0	1	0	1	0	0	2	50.0%	
	前 治 療	粘表皮癌	0	1	0	1	0	0	2	50.0%	
前治療なし		0	8	0	5	3	0	16	50.0%		
手術のみ		0	0	0	2	0	0	2	0%		
手術+放射線		1	0	0	1	1	0	3	33.3%		
手術+化学療法		0	1	0	4	1	0	6	16.7%		
手術+放射線+化学療法		2	7	0	12	12	1	34	26.5%		
放射線のみ		0	2	0	2	0	1	5	40.0%		
放射線+化学療法		2	6	2	5	0	3	18	44.4%		
化学療法のみ		0	0	0	0	0	1	1	0%		
前 化 療		前化学療法なし	1	10	0	10	4	1	26	42.3%	
	白金製剤+FU系	2	7	2	16	5	4	36	25.0%		
	白金製剤	1	4	0	3	5	0	13	38.5%		
	FU系	1	1	0	2	3	0	7	28.6%		
その他	0	2	0	0	0	1	3	66.7%			

— : 該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他^{3~20)}
(つづき)

背景因子別の抗腫瘍効果(つづき)

			CR	PR	MR	NC	PD	NE	合計	奏効率	
非小細胞肺癌	臨床診断名	非小細胞肺癌	0	18	1	41	31	8	99	18.2%	
	臨床病期	ⅢB	0	6	0	17	11	0	34	17.6%	
		Ⅳ	0	12	1	24	20	8	65	18.5%	
	組織型	腺癌	0	13	1	28	18	4	64	20.3%	
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	1	0.0%	
扁平上皮癌		0	3	0	10	13	4	30	10.0%		
大細胞癌		0	2	0	2	0	0	4	50.0%		
手術不能又は再発肺癌	組織型	乳頭腺管癌	0	4	—	6 ^{*2)}	1	1	12	33.3%	
		充実腺管癌	0	2	—	6 ^{*2)}	11	0	19	10.5%	
		浸潤性乳管癌	0	1	—	0 ^{*2)}	1	0	2	50.0%	
		硬癌	0	3	—	8 ^{*2)}	5	0	16	18.8%	
		その他	0	2	—	2 ^{*2)}	2	0	6	33.3%	
	前治療	手術	なし	0	2	—	3 ^{*2)}	2	0	7	28.6%
			あり	0	10	—	19 ^{*2)}	18	1	48	20.8%
		放射線	なし	0	9	—	16 ^{*2)}	15	1	41	22.0%
			あり	0	3	—	6 ^{*2)}	5	0	14	21.4%
		化学療法	なし	0	0	—	1 ^{*2)}	1	0	2 ^{*3)}	0.0%
			あり	0	12	—	21 ^{*2)}	19	1	53	22.6%
		補助療法	なし	0	9	—	11 ^{*2)}	5	0	25	36.0%
あり	0		3	—	11 ^{*2)}	15	1	30	10.0%		
膵癌	組織型	腺癌(不明)	0	3	2	5	4	0	14	21.4%	
		管状腺癌	0	1	0	0	1	0	2	50.0%	
		管状腺癌(高・中分化型)	0	0	0	1	0	0	1	0.0%	
		管状腺癌(高分化型)	0	2	0	2	1	0	5	40.0%	
		管状腺癌(中分化型)	0	7	1	4	4	1	17	41.2%	
		管状腺癌(低分化型)	0	1	1	1	4	0	7	14.3%	
		管状腺癌(中・低分化型)	0	0	0	0	2	0	2	0.0%	
		乳頭腺癌・管状腺癌	0	0	0	2	0	0	2	0.0%	
		退形成性膵管癌	0	0	0	0	1	0	1	0.0%	
		不明	0	5	0	2	1	0	8	62.5%	
	前治療	手術	なし	0	15	4	16	17	1	53	28.3%
			あり	0	4	0	1	1	0	6	66.7%
		放射線	なし	0	18	4	17	18	1	58	31.0%
			あり	0	1	0	0	0	0	1	100.0%
		化学療法	なし	0	19	4	17	18	1	59	32.2%
	あり		—	—	—	—	—	—	—	—	
	補助療法	なし	0	19	4	17	18	1	59	32.2%	
		あり	—	—	—	—	—	—	—	—	
	胆道癌	組織型	乳頭腺癌	0	2	2	0	0	0	4	50.0%
管状腺癌(高分化型)			0	2	1	2	1	0	6	33.3%	
管状腺癌(中分化型)			0	6	2	5	4	1	18	33.3%	
管状腺癌(中・低分化型)			0	0	0	2	0	0	2	0.0%	
管状腺癌(低分化型)			0	2	0	4	2	0	8	25.0%	
管状腺癌(不明)			0	1	0	1	0	0	2	50.0%	
腺癌			0	2	1	5	3	1	12	16.7%	
腺癌(高・中分化型)			0	1	0	0	0	0	1	100.0%	
腺癌(中分化型)			0	0	0	1	0	0	1	0.0%	
腺癌(低分化型)			0	1	0	0	2	0	3	33.3%	
腺扁平上皮癌		0	1	0	0	0	0	1	100.0%		
不明		0	0	0	0	0	1	1	0.0%		
前治療		手術	なし	0	7	3	13	7	3	33	21.2%
			あり	0	11	3	7	5	0	26	42.3%
		放射線	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%
			あり	—	—	—	—	—	—	—	—
		化学療法	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%
あり	—		—	—	—	—	—	—	—		
補助療法	なし	0	18	6	20	12	3	59	30.5%		
	あり	—	—	—	—	—	—	—	—		

*1) RECIST 基準で判定

*2) SD

*3) 術後補助療法としてタキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が使用された。

—: 該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他^{3~20)}

(つづき)

2) 効果発現時期

効果発現時期を検討した結果、奏効例のうち全ての癌腫において2コース以内に80%以上の頻度で縮小が認められた。

効果発現時期

	50%以上の縮小に到達したと認めたコース	1コース	2コース	3コース	4コース
胃 癌	症 例 数	36	20	3	1
	累積頻度(%)	60.0% (36/60)	93.3% (56/60)	98.3% (59/60)	100.0% (60/60)
結 腸 ・ 直 腸 癌	症 例 数	23	14	5	
	累積頻度(%)	54.8% (23/42)	88.1% (37/42)	100.0% (42/42)	
頭頸部癌	症 例 数	22	4	3	
	累積頻度(%)	75.9% (22/29)	89.7% (26/29)	100.0% (29/29)	
非小細胞 肺 癌	症 例 数	22	20	2	
	累積頻度(%)	50.0% (22/44)	95.5% (42/44)	100.0% (44/44)	
手術不能 又は 再発乳癌	症 例 数*	5	5	2	
	累積頻度(%)*	41.7% (5/12)	83.3% (10/12)	100.0% (12/12)	
膵 癌	症 例 数	11	5	2	1
	累積頻度(%)	57.9% (11/19)	84.2% (16/19)	94.7% (18/19)	100.0% (19/19)
胆 道 癌	症 例 数	14	3	1	
	累積頻度(%)	77.8% (14/18)	94.4% (17/18)	100.0% (18/18)	

*RECIST 基準に従い、30%以上の腫瘍縮小とした。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

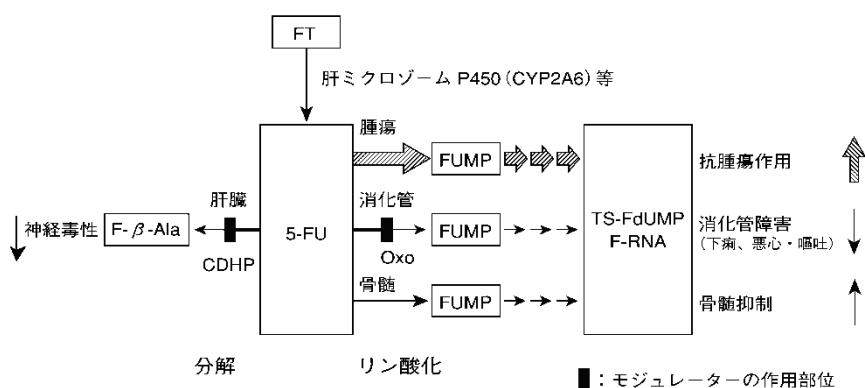
フルオロウラシル、テガフル・ウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カペシタビン、フルオロウラシル系化合物、フッ化ピリミジン系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{29~36)}

本剤の推定される作用機序の概略を次に示した。図では本剤の配合成分及び主要な代謝物ならびに主な作用点とそれらにより発現すると考えられる薬理作用を簡略化して示した。



エスワントイホウの作用機序に関するモデル図

本剤中の FT は吸収された後血中に比較的長時間持続し、主として肝臓の P450(主に CYP2A6)により徐々に 5-FU に変換されるが、同時に主として肝の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によって分解を受け、不活性化される。CDHP はこの肝 DPD による 5-FU の分解を強力かつ可逆的に阻害し、血中及び組織内 5-FU を高濃度・長時間持続させる。また、5-FU の分解阻害により、分解物に由来する中枢神経毒性の発生頻度を減少させる。組織に到達した 5-FU はリン酸化による活性化を受け、FdUMP による TS 阻害、あるいは RNA への取り込みによる RNA 機能障害などにより腫瘍では抗腫瘍効果を、消化管では消化管障害を、骨髄では骨髄抑制を示す。本剤に配合されている Oxo は経口投与後消化管に高濃度に分布し、この部位で 5-FU のリン酸化酵素 orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を拮抗的に阻害し、消化管障害を軽減する。

以上のように本剤は、配合成分の FT と CDHP の作用により血中及び腫瘍組織内 5-FU を高濃度にかつ長時間持続させることによる抗腫瘍効果の増強と、Oxo による消化管障害の軽減を一つの薬剤で同時に達成した薬剤である。

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)

1) 配合理由

① CDHP の *in vitro* での DPD 阻害作用とその特異性^{29,30)}

CDHP は DPD による 5-FU の分解を拮抗的(可逆的)に阻害し、その阻害定数(Ki)は $3.6 \times 10^{-7} \text{M}$ と報告されている。また、DPD 阻害の強さは Uracil に比べて約 200 倍強い化合物である。

CDHP は DPD のみを特異的に阻害し、他の 5-FU の代謝に関与する酵素即ち OPRT (EC 2.4.2.10)、uridine phosphorylase (EC 2.4.2.3; UP) 及び thymidine phosphorylase (EC 2.4.2.4 ; TP) をほとんど阻害しなかった。

② FT と CDHP の併用投与後の血中 5-FU 濃度推移(ラット)³¹⁾

担癌ラットに FT 単独あるいは FT+CDHP (FT に対するモル比 1 : 0.4) を FT として 20mg/kg 経口投与し、血中 5-FU 濃度を測定した。

その結果、FT 単独では血中 5-FU はほとんど検出されなかったが、FT + CDHP では 5-FU 濃度が著明に上昇し、1~2 時間後に約 600ng/mL の最高濃度を示した。このことより明らかに DPD の阻害によって FT から放出される 5-FU の分解が抑制され高い血中濃度が得られることが確認された。DPD 活性がほぼ元に回復する 12 時間後には血中 5-FU はほぼ消失した。

③ CDHP の 5-FU 由来の中枢神経毒性に対する作用(マウス)³²⁾

5-FU による中枢神経毒性は、主として 5-FU の分解物である F-β-Ala が更に代謝されて生じるフルオロクエン酸又はフルオロ酢酸によって引き起こされると推定されている。そこで、マウスのペンテトラゾール誘発痙攣モデルを用いて CDHP による 5-FU 由来痙攣作用の防止効果を検討した。

フルオロ酢酸及び F-β-Ala は低用量の投与でペンテトラゾール誘発痙攣作用を増強し、5-FU も同様に痙攣作用を増強した。一方、5-FU に CDHP を併用することによって、5-FU の痙攣増強作用は対照群と同レベルにまで抑制された。

④ Oxo の *in vitro* での OPRT 阻害作用³⁰⁾

Oxo の 5-FU 代謝に関与する酵素に対する阻害作用を調べた結果、Oxo は OPRT を選択的に阻害し、他の DPD、UP 及び TP を阻害しなかった。

⑤ Oxo の分布特異性(ラット)³³⁾

Oxo を吉田肉腫移植ラットに経口投与したところ、小腸及び大腸に高濃度に分布し、血清及び、5-FU の抗腫瘍効果に影響を及ぼすと考えられる腫瘍組織への分布は非常に低濃度であった。

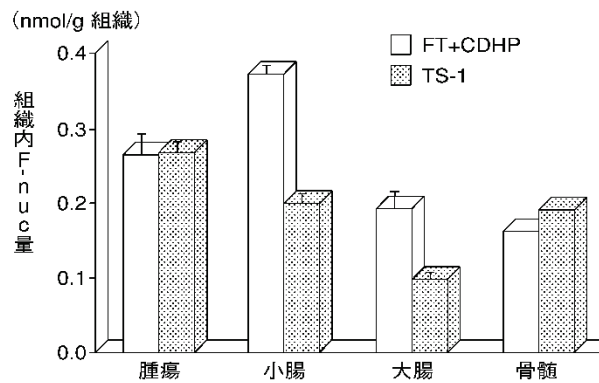
(1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)

⑥ Oxo の *in vivo* での 5-FU リン酸化阻害作用(ラット)³⁴⁾

[6-³H]FT を含む 5.7mg/kg の FT+CDHP と、同じく [6-³H]FT を含む同用量の TS-1 を吉田肉腫移植ラットに経口投与し、腫瘍、小腸、大腸及び骨髄組織中の 5-FU のリン酸化代謝物である fluoronucleotides (F-nuc) 量を測定した。

その結果、腫瘍及び骨髄では FT+CDHP 群、TS-1 群ともほぼ同程度の F-nuc 量が生成されていたが、小腸と大腸では TS-1 を投与することによって明らかに FT+CDHP 群に比べて F-nuc 生成量が減少した。

この結果から、Oxo が消化管組織での 5-FU リン酸化を阻害すると共に、FT+CDHP に Oxo を配合することによって抗腫瘍効果を減弱することなく消化器毒性が抑制されることが示された。



吉田肉腫移植ラットにおける FT+CDHP 及び TS-1 投与後の組織内 F-nuc 量

吉田肉腫移植ラットに 5.7mg/kg (6.4MBq/kg の [6-³H]FT を含む) の FT+CDHP 又は TS-1 を経口投与し、2 時間後に抽出した組織より ³H 標識された F-nuc を測定した。腫瘍、小腸及び大腸組織は各 3 匹の Mean±S.D. を示し、骨髄は 3 匹分を集めて一つずつのサンプルとした。

VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)

⑦ FT+CDHP の消化器毒性発現に及ぼす Oxo の配合効果(イヌ)³⁵⁾

ビーグル犬に FT 量として 6mg/kg に相当する FT+CDHP 及び TS-1 (FT+CDHP+Oxo) を 1 日 1 回 5 日間経口投与する実験(実験 1) と、5mg/kg の FT+CDHP 及び TS-1 を 7 日間経口投与する実験(実験 2)を行った。

その結果、FT+CDHP 投与群では両実験とも 5 例全例に下痢が観察されたのに対し、TS-1 投与群では下痢が実験 1 で 1 例にのみ認められ、実験 2 では 1 例も認められなかった。また、FT+CDHP 投与群では各 5 例中 4 及び 5 例に嘔吐が発現したが、Oxo 併用により実験 1 ではその抑制効果が、実験 2 ではその発現回数を減少させる効果がみられた。FT+CDHP 投与群で 7 日目から 15 日目にかけて全例にグレード(++)~(+++)の口内炎がみられたが、TS-1 投与群では明らかに口内炎のグレードが軽度になった。また、Oxo の併用により消化器毒性の抑制と共に摂餌量の減少及び著しい体重減少の改善がみられた。

2) 配合比

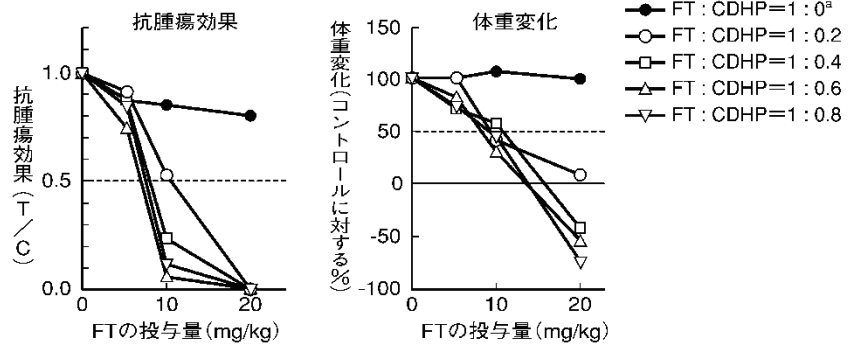
① FT と CDHP の配合比率の検討(吉田肉腫移植ラット)³¹⁾

FT に CDHP をモル比で 1 : 0.2、1 : 0.4、1 : 0.6 及び 1 : 0.8 の割合で配合し、FT 量として 5、10 及び 20mg/kg を吉田肉腫皮下移植ラットに 1 日 1 回、7 日間連日経口投与し抗腫瘍効果を判定した。

その結果、FT 5mg/kg 投与では CDHP の配合による抗腫瘍効果の増強は認められなかった。FT 10mg/kg 投与では 0.2 モル比の CDHP 配合で 47%の腫瘍増殖抑制率しか得られず、更に強い抗腫瘍効果を達成するためには 0.4 モル比以上の配合が必要であった。一方、FT 20mg/kg 投与では 0.2 モル比以上の CDHP 配合によりほぼ 99%以上の腫瘍増殖阻害効果が得られた。

毒性の指標としての体重変化は、FT 10mg/kg 以上投与で CDHP 配合により対照群の体重増加が約 50%抑制されたが、CDHP の配合比による差はあまりみられなかった。しかし、FT 20mg/kg 投与では CDHP の配合比の上昇に伴って体重増加抑制が強くなった。FT 10 及び 20mg/kg の抗腫瘍効果を増強させるためには 0.4 モル比以上の CDHP を配合する必要があるが、体重減少を考慮すると CDHP の配合モル比は少ない方が望ましく 0.4 が至適とされた。

(1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)



吉田肉腫に対する FT と CDHP の配合による抗腫瘍効果と毒性

a : FT と CDHP の配合モル比 n=7

② 吉田肉腫移植ラットにおける Oxo の配合比³¹⁾

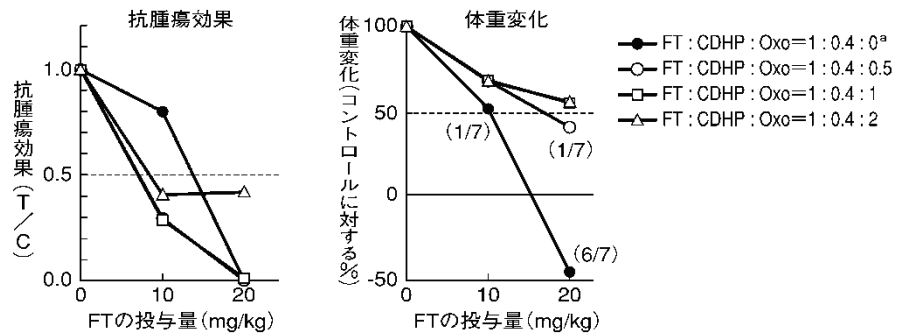
FT と CDHP の配合比をモル比 1 : 0.4 に固定し、Oxo をモル比で 0、0.5、1 及び 2 の割合で配合して吉田肉腫皮下移植ラットに 7 日間連日経口投与し、抗腫瘍効果、体重変化、肛門周囲の汚れによる下痢症状及び消化管障害度を調べた。

その結果、FT (10mg/kg) + CDHP に Oxo を配合した時、どの配合比においても FT + CDHP の抗腫瘍効果に影響を与えなかったが、FT (20mg/kg) + CDHP 投与では 0.5 及び 1 モル比の Oxo 配合では FT + CDHP の強い抗腫瘍効果はほぼ維持されたのに対し、2 モル比の Oxo 配合は腫瘍増殖抑制率は 100% から 60% にまで低下した。

一方、毒性に関しては FT (20mg/kg) + CDHP 投与で観察された肛門周囲の汚れ (下痢症状) は 0.5 モル比の Oxo 配合により 6/7 例から 1/7 例に抑制され、特に 1 モル比以上の Oxo 配合により下痢症状は完全に消失した (0/7 例)。また、FT (20mg/kg) + CDHP 投与で下痢症状と並行してみられた著しい体重減少は 0.5 モル比以上の Oxo 配合によって大幅に回復した。

VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)



吉田肉腫移植ラットにおける FT+CDHP の抗腫瘍効果と毒性に対する Oxo の配合効果

抗腫瘍効果は薬剤投与群の平均腫瘍重量のコントロール群に対する比率(T/C)を示した。体重変化は薬剤投与群の平均体重変化量のコントロール群に対する比率(% control)で表示した。

各群 n=7(ただし、コントロール群は n=13)

a: FT、CDHP と Oxo の配合モル比を示す。

()内の数字は下痢発症動物数/全動物数を示す。

3) 作用機序の検討

血漿中及び腫瘍組織中 5-FU 濃度、TS 阻害率及び F-RNA 量(吉田肉腫皮下移植担癌ラット)³⁶⁾

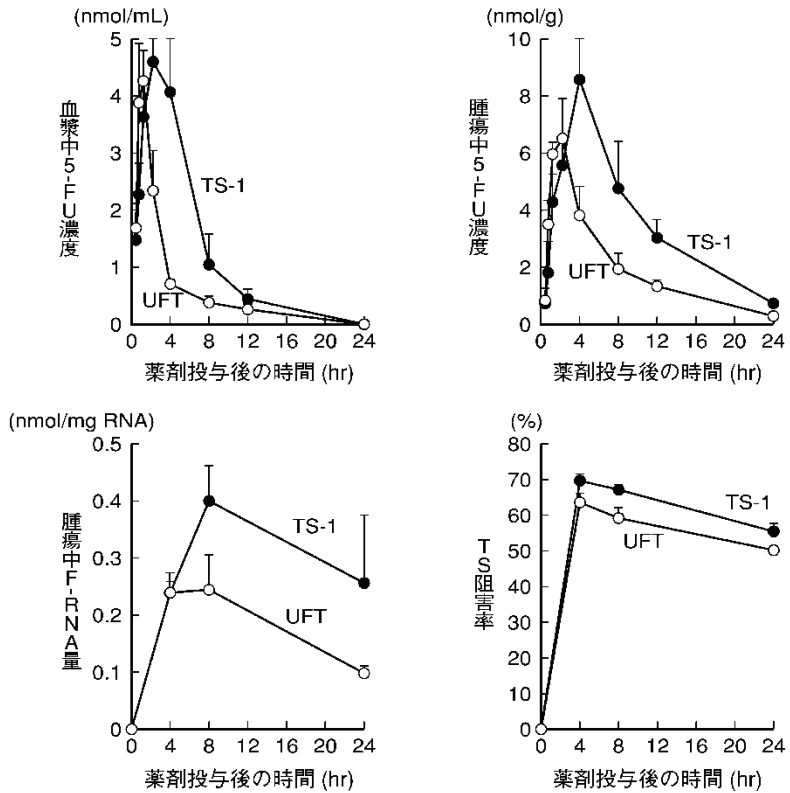
[方法]

吉田肉腫細胞皮下移植担癌ラット(2×10^4 cells/rat 移植後 8 日目)に、等毒性用量の TS-1 及び UFT を単回経口投与し、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に血漿及び腫瘍組織を採取し(腫瘍内 TS 阻害率、F-RNA 量測定の際は 4、8 及び 24 時間後に採取)、5-FU 濃度、TS 阻害率及び F-RNA 量を測定した。

[結果]

TS-1 投与群の血漿中及び腫瘍組織中 5-FU 濃度の $AUC_{0-\infty}$ は $30 \text{ nmol} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $95 \text{ nmol} \cdot \text{hr/g tumor}$ で UFT 投与群のそれぞれ 2.0 倍及び 1.8 倍と高く、TS-1 投与群では UFT 投与群に比べ高濃度で長時間持続した。一方、腫瘍組織中 TS 阻害率はいずれの測定ポイントにおいても TS-1 投与群が UFT 投与群に比べ 5 から 8%高い値で推移した。また、腫瘍中 F-RNA 量の $AUC_{0-24\text{hr}}$ は $7.0 \text{ nmol} \cdot \text{hr/mg RNA}$ で UFT 投与群の 1.6 倍であった。

(1) 作用部位・
作用機序^{29~36)}
(つづき)



血漿中、腫瘍中 5-FU 濃度、F-RNA 量及び TS 阻害率
(吉田肉腫皮下移植ラット)

Mean±S.D., n=5, ● : TS-1 15mg/kg, ○ : UFT 30mg/kg (いずれも FT 量として)

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{36~41)}

1) 動物腫瘍に対する腫瘍増殖抑制効果(ラット、マウス)^{36,37)}

[方法]

ラット又はマウスの実験腫瘍を背部皮下に移植し、翌日より TS-1 及び 5-FU 系抗悪性腫瘍剤を 1 日 1 回 7 又は 9 日間連日経口投与した。腫瘍重量及び体重を測定し、薬剤無投与対照群に対する 50%腫瘍増殖抑制用量 (ED₅₀) 及び 50%体重増加抑制用量 (BWC₅₀) を、log(用量) と、logit (TGI) 又は logit (BWC) のプロットより最小 2 乗法を用いて近似した回帰直線式より算出した。

[結果]

ラット実験腫瘍吉田肉腫、AH-130 及び SLC に対する TS-1 の ED₅₀ 値はそれぞれ 5、8 及び 10mg/kg/day で、UFT の約 1/3 から 1/4、FT の約 1/16、5-FU の約 1/4 であり、TS-1 は他の 5-FU 系抗悪性腫瘍剤に比べ低用量より腫瘍増殖抑制効果を示した。

また、BWC₅₀ を ED₅₀ で除した値を治療係数として他の薬剤と比較したところ、TS-1 はいずれの腫瘍に対しても高い値を示した。

一方、マウス実験腫瘍 S-180、Lewis Lung Carcinoma (LLC) 及び Colon 26 に対する TS-1 の ED₅₀ 値はそれぞれ 19.3、9.3 及び 10.2mg/kg/day で、UFT の約 1/2 から 1/3、FT の約 1/7、5-FU の約 1/2 であり、TS-1 はマウス実験腫瘍に対しても低用量より腫瘍増殖抑制効果を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{36~41)}
(つづき)

腫瘍増殖抑制効果及び治療係数

試験系	投与経路	投与期間	試験成績				
			評価項目	TS-1	UFT	FT	5-FU
ラット腫瘍吉田肉腫 皮下移植系	経口	7日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	5	22	82	19
			治療係数	4.5	1.4	1.8	1.4
ラット腫瘍 AH-130 腹水肝癌 皮下移植系	経口	7日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	8	25	—	—
			治療係数	2.7	1.5	—	—
ラット腫瘍 SLC (佐藤肺癌) 皮下移植系	経口	7日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	10	29	—	—
			治療係数	6.0	1.2	—	—
マウス腫瘍 S-180 皮下移植系	経口	9日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	19.3	34.8	138.4	42.1
マウス腫瘍 Lewis lung ca.皮下移植系	経口	9日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	9.3	24.7	—	—
マウス腫瘍 Colon 26 皮下移植系	経口	9日間	ED ₅₀ (mg/kg/day)	10.2	24.1	—	—

ED₅₀ : 50%腫瘍増殖抑制用量、— : 試験非実施

治療係数 : BWC₅₀/ED₅₀ (BWC₅₀はコントロール群の体重増加量を50%抑制する用量)

2) ヒト腫瘍株に対する腫瘍増殖抑制効果(ヌードラット)^{38~41)}

[方法]

腫瘍フラグメント(約2mm角)をヌードラットの背部皮下に移植し、推定腫瘍体積(V; $V=(短径)^2 \times (長径)/2$)が約200~800mm³になった時点で平均腫瘍体積が均等になるように群分けした(Day 0)。翌日より等毒性用量のTS-1及びUFTを1日1回14日間連日経口投与した。投与終了翌日(Day 15)にRTV(相対腫瘍体積)を計算し、次式より腫瘍増殖抑制率(TGI; %)を求めた。

$$TGI(\%) = [1 - (\text{薬剤投与群の平均RTV} / \text{コントロール群の平均RTV})] \times 100$$

有効性の判定はTGIが50%以上で、かつ統計学的有意差が認められた場合に有効と判断した。

[結果]

TS-1投与群では実施した17株中15株において増殖抑制率が50%以上であり、かつコントロール群に対して有意差が認められ、有効と評価される抗腫瘍効果を示した。比較対照の等毒性用量のUFTは17株中10株で有効と評価された。胃癌5株中3株、乳癌2株中1株でTS-1投与群はUFT投与群に比較して高い抗腫瘍効果を示した。また、胃癌5株、大腸癌2株、乳癌2株及び頭頸部癌1株(計10株)においてTS-1投与群では腫瘍の縮小(RTV 1.0未満)を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{36~41)}
(つづき)

ヒト腫瘍・ヌードラット皮下移植系における有効性

腫瘍株	由来	薬剤	投与量 (mg/kg/day)	n ^a	RTV ^b (Mean±S.D.)	TGI ^c (%)
H-81	胃 癌	コントロール	—	7	1.9±0.3	—
		TS-1	15	7	0.5±0.2 ^{**##}	75
		UFT	30	7	1.1±0.2 ^{**}	41
OCUM-2MD3	胃 癌	コントロール	—	8	7.9±2.7	—
		TS-1	15	8	0.4±0.2 ^{**}	95
		UFT	30	8	1.3±0.6 ^{**}	84
NUGC-4	胃 癌	コントロール	—	8	2.4±1.6	—
		TS-1	15	8	0.7±0.1 ^{**}	69
		UFT	30	8	1.2±0.3	51
SC-2	胃 癌	コントロール	—	8	3.0±0.5	—
		TS-1	15	8	0.7±0.2 ^{**##}	78
		UFT	30	8	1.3±0.3 ^{**}	57
St-40	胃 癌	コントロール	—	8	2.0±0.2	—
		TS-1	15	8	0.5±0.1 ^{**##}	73
		UFT	30	8	0.9±0.2 ^{**}	54
KM12C	大腸癌 (結腸癌)	コントロール	—	6	2.3±0.9	—
		TS-1	15	6	0.4±0.1 ^{**}	83
		UFT	30	6	1.2±0.3 [*]	48
KM20C	大腸癌 (結腸癌)	コントロール	—	6	8.6±4.7	—
		TS-1	15	6	0.7±0.2 ^{**}	92
		UFT	30	6	1.5±0.5 ^{**}	83
H-31	乳 癌	コントロール	—	7	3.4±2.3	—
		TS-1	15	6	0.3±0.3 ^{**}	91
		UFT	30	7	1.6±1.2	52
LC-11	肺 癌	コントロール	—	10	11.0±2.8	—
		TS-1	15	7	3.1±2.5 ^{**}	72
		UFT	30	7	3.3±1.4 ^{**}	70
BxPC-3	膵臓癌	コントロール	—	10	3.8±1.9	—
		TS-1	15	10	1.1±0.5 ^{**}	71
		UFT	30	9	2.4±0.9	37
JRC-11	腎臓癌 [*]	コントロール	—	7	6.4±1.8	—
		TS-1	15	7	1.8±1.7 ^{**}	72
		UFT	30	7	1.8±2.0 ^{**}	71
Nagashima	腎臓癌 [*]	コントロール	—	8	7.5±2.3	—
		TS-1	15	8	3.8±2.5 ^{**}	50
		UFT	30	8	3.1±1.7 ^{**}	59
MC-2	乳 癌	コントロール	—	8	4.3±0.9	—
		TS-1	15	8	0.7±0.3 ^{**#}	85
		UFT	30	8	1.3±0.5 ^{**}	70
PNC-1	頭頸部癌	コントロール	—	8	5.1±2.3	—
		TS-1	15	8	0.9±0.7 ^{**}	82
		UFT	30	8	1.7±0.8 ^{**}	67
PHA-1	頭頸部癌	コントロール	—	7	3.4±1.3	—
		TS-1	15	7	2.1±0.9	37
		UFT	30	7	2.1±0.8	39
SAS	頭頸部癌	コントロール	—	8	12.9±4.5	—
		TS-1	15	8	5.4±1.3 ^{**}	58
		UFT	30	8	6.1±2.1 ^{**}	53
HEp-2	頭頸部癌	コントロール	—	8	9.6±5.4	—
		TS-1	15	8	5.4±1.6	44
		UFT	30	8	6.6±2.5	31

薬剤投与：群分け日 (Day 0) の翌日より 1 日 1 回 14 日間連日経口投与

判定日：Day 15 (投与終了翌日)

投与量は FT 量として示した。

a : 1 群中の動物数

b : Relative tumor volume (効果判定日の推定腫瘍体積の群分け日の値に対する比率)

c : Tumor growth inhibition (腫瘍増殖抑制率)

* : p<0.05、** : p<0.01 (対コントロール群、Bonferroni の t-検定又は Welch 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (対 UFT 投与群、Bonferroni の t-検定又は Welch 検定)

※ : 承認外「効能又は効果」

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移^{2, 42~44)}

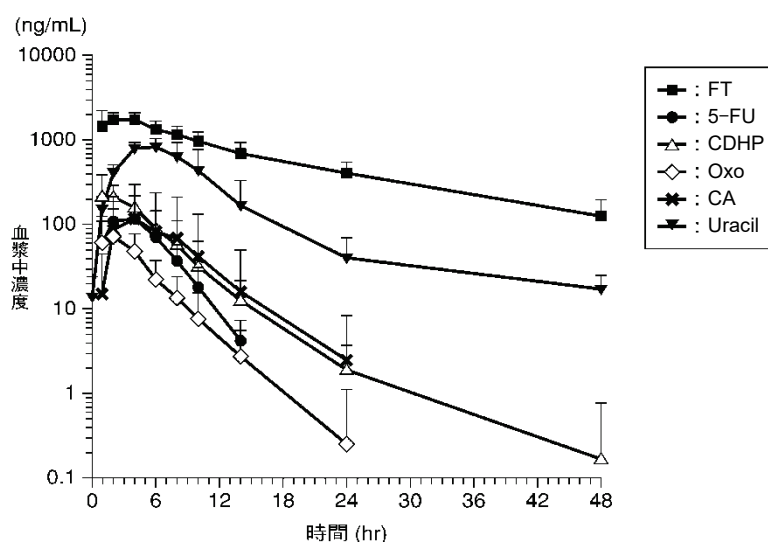
(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度^{2, 42, 43)}

1) 単回経口投与^{2, 42, 43)}

12名の癌患者にティーエスワン(TS-1)を臨床用量[体表面積1.25m²以上1.5m²未満が50mg、1.5m²以上が60mg、以下同様]で食後単回経口投与した後の各配合成分[テガフル(FT)、ギメラシル(CDHP)、オテラシルカリウム(Oxo)]とFTの代謝物[フルオロウラシル(5-FU)]、Oxoの代謝物[シアヌル酸(CA)]及び生体成分ウラシルの平均血漿中濃度推移を次の図に示した。



単回経口投与後の血漿中濃度推移

(Mean±S.D., n=12, TS-1投与量: FTとして体表面積1.25m²以上1.5m²未満が50mg、1.5m²以上が60mg)

単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC* (ng·hr/mL)	MRT _(0-48hr) (hr)	V _{dss} /F (L/kg)	Cl _{total} /F (mL/min/kg)	T _{1/2} (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.2±1.7	0.5±0.1	0.6±0.2	13.1±3.1
5-FU	128.5±41.5	3.5±1.7	723.9±272.7	4.5±0.9	N.C.	N.C.	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2±573.7	4.7±1.1	1.1±0.4	4.2±1.8	3.0±0.5
Oxo	78.0±58.2	2.3±1.1	365.7±248.6	4.2±1.0	13.8±8.8	62.6±33.9	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	6.0±1.0	N.C.	N.C.	3.8±1.6

C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、MRT: 平均滞留時間、V_{dss}: 定常状態での分布容積、Cl_{total}: 全身クリアランス、F: 吸収率、T_{1/2}: 半減期、N.C.: 算出不能

(Mean±S.D., n=12, TS-1投与量: FTとして、体表面積1.25m²以上1.5m²未満が50mg、1.5m²以上が60mg)

*: FTとCDHP、AUC₀₋₄₈; 5-FU、AUC₀₋₁₄; OxoとCA、AUC₀₋₂₄

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度^{2, 42, 43)}
(つづき)

2) 連日経口投与^{42, 43)}

癌患者に TS-1 を臨床用量で 1 日 2 回(朝食後と夕食後 30 分以内)28 日間連日投与及び最終投与における薬物速度論的パラメータを示した。

ここに示すように FT は、半減期に応じた血漿中濃度の上昇が認められたものの、5-FU 及び CDHP は単回投与とほぼ同様の値を示した。

また、定常状態に達するまでの日数は FT で約 4 日、CDHP、Oxo 及び代謝物 5-FU、CA とともに約 2 日であり、速やかであった。

なお、28 日間連日投与後においても DPD 酵素阻害の指標と考えられる内因性ウラシル濃度は単回投与後とほぼ同様であり、CDHP による DPD 阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった。

連日経口投与後の血漿中濃度から算出した薬物速度論的パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC* ¹ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	定常に達する までの日数* ²
FT	4166.2±833.9	3.0±1.8	80031.5±20993.2	16.2±2.4	3.9±0.6
5-FU	113.7±40.5	3.4±1.3	609.0±170.2	2.9±1.1	1.9±0.3
CDHP	276.0±141.8	2.6±1.8	1364.0±351.6	4.2±1.4	2.0±0.0
Oxo	129.5±190.0	2.6±2.1	549.9±499.5	5.0±2.5	2.0±0.5
CA	149.0±185.0	3.0±2.0	1033.4±1475.8	3.8±0.8	2.0±0.0
Uracil	701.3±179.5	5.4±1.3	6085.8±2079.7	2.8±0.6	2.9±0.3

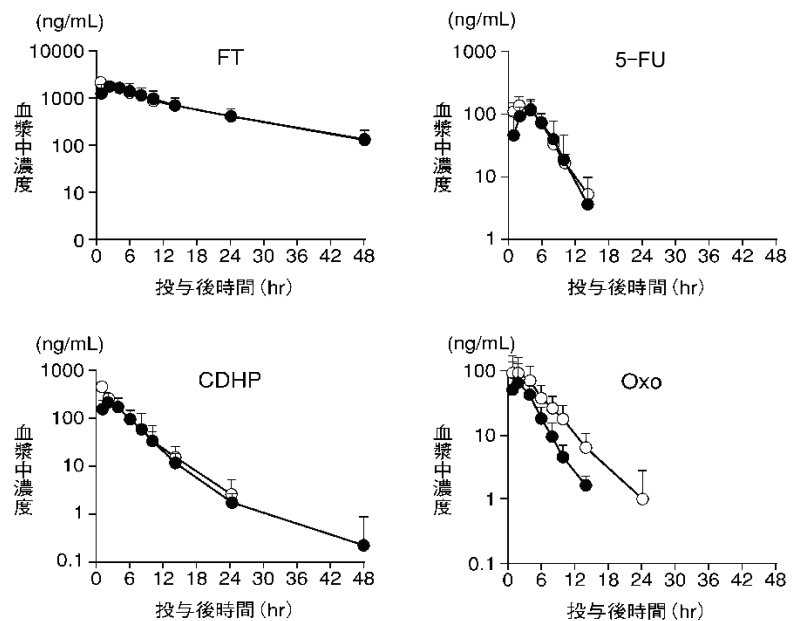
(Mean±S.D., n=10, TS-1 投与量: FT として、体表面積 1.25m²以上 1.5m²未満が 50mg、1.5m²以上が 60mg×2 回/day×28 日)

*1: FT と CDHP 及び Uracil、AUC₀₋₄₈; 5-FU、AUC₀₋₁₄; Oxo と CA、AUC₀₋₂₄

*2: 単回投与の結果からシミュレーションし、各日の 0 時間値が一定になった値の 95%に達した日を示した。

3) 胃切除患者での体内動態^{42, 43)}

TS-1 の臨床用量での単回経口投与後の血漿中濃度を胃切除症例とそれ以外の症例に分け比較した結果、5-FU の濃度には胃切除の影響はみられなかったが、Oxo の血中濃度は胃切除症例で若干高かった(胃切除を行っていない患者に比べて C_{max} で 1.3 倍、AUC で 1.9 倍)。



単回経口投与後の胃切除患者及び非胃切除患者における血漿中濃度

(Mean±S.D., ○: 胃切除患者 n=3, ●: 非胃切除患者 n=9, TS-1 投与量: FT として体表面積 1.25 m²以上 1.5m²未満が 50mg、1.5m²以上が 60mg)

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(2) 臨床試験で 確認された 血中濃度^{2, 42, 43)} (つづき)</p>	<p>4) 生物学的同等性試験</p> <p>ティーエスワン配合顆粒 T20 又はティーエスワン配合 OD 錠 T20 と、その既承認のティーエスワン配合カプセル T20 の生物学的同等性試験を実施した。</p> <p>FT、5-FU、Oxo 及び CDHP の AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} は共に『剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』に則った生物学的同等性の許容範囲内であり、両製剤の同等性が確認された。</p>
<p>(3) 中毒域</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(4) 食事・併用薬の 影響^{1, 44)}</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考>^{1, 44)}</p> <p>TS-1 における食餌の影響(ラット)</p> <p>Oxo の吸収は食餌により影響され、顕著な吸収低下がみられた(絶食時の AUC の 11.7%)。CDHP の吸収も食餌により影響され、軽度な吸収低下がみられた(絶食時の AUC の 61.7%)。一方、FT の吸収に対する食餌の影響は胃内容物排泄遅延により吸収速度(C_{max}、T_{max})の低下が若干みられたが、吸収量(AUC)の低下は認められなかった。</p> <p>CDHP 及び Oxo でみられた食餌による吸収低下について検討した結果、CDHP は胃内容物排泄速度が非絶食により遅くなること、Oxo は胃内容物排泄速度の遅延と食餌中の無機成分(ミネラル)により影響を受けることが、主な低下要因であると考えられた^{注)}。</p> <p><small>注) TS-1 の臨床試験において Mg²⁺(酸化マグネシウム(カマ)、マーロックス等)、Ca²⁺(SM 散、カルチコール等)等の金属を含有する薬剤を併用した症例数は、初回申請時 280 例中 63 例であった。併用群のグレード 2 以上の下痢の発現頻度は 7.9%(5/63 例)、非併用群では 6.0%(13/217 例)であった。</small></p>
<p>2. 薬物速度論的 パラメータ^{2, 42, 43)}</p>	
<p>(1) 解析方法</p>	<p>TS-1 の薬物速度論的パラメータは、TS-1 経口投与後の患者から 7~10 時点の血漿中濃度データを収集し、ノン・コンパートメントモデル解析法(モデルによらない解析法)を用いて算出した。</p>
<p>(2) 吸収速度定数</p>	<p>該当資料なし</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

単回経口投与^{2, 42, 43)}

投与量	症例数		消失速度定数 (hr ⁻¹)			
			FT	5-FU	CDHP	Oxo
25mg/body	2	平均値	0.052	0.325	0.260	0.221
50mg/body	4	平均値	0.048	0.289	0.125	0.173
		標準偏差	±0.007	±0.140	±0.036	±0.069
100mg/body	6	平均値	0.060	0.251	0.165	0.178
		標準偏差	±0.010	±0.024	±0.017	±0.069
150mg/body	6	平均値	0.061	0.247	0.166	0.241
		標準偏差	±0.018	±0.033	±0.020	±0.129
200mg/body	3	平均値	0.055	0.205	0.127	0.157
		標準偏差	±0.024	±0.069	±0.025	±0.011
40mg/m ²	12	平均値	0.056	0.387	0.241	0.269
		標準偏差	±0.016	±0.077	±0.041	±0.111

なお、40mg/m² : FTとして、体表面積 1.25m²以上 1.5m²未満が 50mg、1.5m²以上が 60mg 投与された。

(4) クリアランス

CL_{total}/F (mL/min/kg)

FT : 0.6 ± 0.2

CDHP : 4.2 ± 1.8

Oxo : 62.6 ± 33.9

(5) 分布容積

V_{dss}/F (L/kg)

FT : 0.5 ± 0.1

CDHP : 1.1 ± 0.4

Oxo : 13.8 ± 8.8

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸 収 ^{1, 45)}

吸収部位

経口投与後、消化管(主に小腸)から速やかに吸収されることが考えられる。

<参考>⁴⁵⁾

ラットを用いた検討結果では FT 及び Oxo は小腸全域、CDHP は小腸上部が主な吸収部位と考えられた。

吸収経路

該当資料なし

吸収率

該当資料なし

<参考>⁴⁵⁾

排泄率から推定した吸収率(非絶食ラット)

	排 泄 率		推定した吸収率
	尿 中	呼 気 中	
FT	70.9%	13.1%	84.0%以上
CDHP	59.1%	—	59.1%以上
Oxo	39.3%	8.3%	47.6%以上

¹⁴C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を用いて排泄量を測定し、吸収率を推定した。(Mean、n=3)
 —：呼気中排泄は認められなかった。TS-1 投与量：FT として 5mg/kg

腸肝循環

該当資料なし

<参考>⁴⁵⁾

ラットにおいて ¹⁴C-TS-1 を用いて放射能の胆汁中への排泄率を求めた結果、¹⁴C-FT で 4.3%、¹⁴C-CDHP で 1.3%、¹⁴C-Oxo で 1.0%といずれも低かったことから、動物においても腸肝循環の検討は行っていない。

バイオアベイラビリティ¹⁾

該当資料なし

<参考>¹⁾

バイオアベイラビリティ(ラット)

	バイオアベイラビリティ (%)		
	FT	CDHP	Oxo
絶食時	102	58	25
非絶食時	114	36	3

TS-1 を経口あるいは静脈内投与後の血漿中濃度を測定し、次式で算出する。

$$\text{バイオアベイラビリティ (\%)} = \text{AUC}_{\text{po}} / \text{AUC}_{\text{iv}} \times 100$$
 (Mean、n=4、TS-1 投与量：FT として 5mg/kg)

5. 分 布^{46~48)}

(1) 血液－脳関門通過性

本剤では該当資料はないが、FT が(転移性)脳腫瘍患者で髄液内に移行^{*1,*2)}することから、FT は血液－脳関門を通過するものと考えられる。CDHP、Oxo については不明である。

参考 *1) 河野 武 他：癌と化学療法, **3**(4), 729-734(1976).

*2) 原田 廉 他：Neurologia medico-chirurgica, **23**(8), 619-624 (1983).

(2) 血液－胎盤関門
通過性⁴⁶⁾

該当資料なし

<参考>⁴⁶⁾

妊娠 12、18 日目の非絶食ラットに ¹⁴C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を経口投与した後の組織内濃度を測定した。妊娠 18 日目の胎児 1 匹当たりの分布率は、¹⁴C-FT の場合、投与後 1、6、24 及び 48 時間でそれぞれ投与量の 0.38、0.34、0.09 及び 0.08%と低かった。¹⁴C-CDHP の場合は投与後 1、6 時間で投与量の 0.01、0.02%であり、¹⁴C-Oxo の場合は投与後 24 時間まで投与量の 0.01%であった。

ラットにおいて FT、CDHP、Oxo の胎児への移行が認められたが、その移行性は低いものと考えられた。

(3) 乳汁への移行性⁴⁶⁾

該当資料なし

<参考>⁴⁶⁾

¹⁴C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を授乳非絶食ラットに経口投与した後の母動物血漿中及び乳汁中放射能濃度を測定した。FT を ¹⁴C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は Cmax 3328ng eq./mL(15 分値)で、投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度の 43~55%、24 時間から 72 時間までは血漿とほぼ同濃度で推移した。CDHP を ¹⁴C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は投与後 15 分では血漿中放射能濃度の 7%、1 時間では 51%(Cmax 194ng eq./mL)、4 時間から 24 時間までは 1.7~3.2 倍を示した。Oxo を ¹⁴C ラベルした場合、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間まで血漿中放射能濃度の 43% 以下、4 時間(Cmax350ng eq./mL)から 24 時間まで 1.5~1.8 倍、48 時間では血漿とほぼ同程度であった。

(4) 髄液への移行性

本剤では該当資料はないが、FT が(転移性)脳腫瘍患者で髄液内に移行^{*1,*2)}することから、本剤でも FT は髄液へ移行するものと考えられる。CDHP、Oxo については不明である。

参考 *1) 河野 武 他：癌と化学療法, **3**(4), 729-734(1976).

*2) 原田 廉 他：Neurologia medico-chirurgica, **23**(8), 619-624(1983).

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への
移行性^{47, 48)}

該当資料なし

<参考>

標的組織への移行性(ラット)⁴⁷⁾

吉田肉腫を背部皮下に移植した非絶食雄ラットに TS-1 を経口投与した後の血漿、腫瘍及び小腸中の FT、5-FU、CDHP 及び Oxo の濃度推移から算出した薬物速度論的パラメータを示した。5-FU の濃度は、標的組織として抗腫瘍効果を期待する腫瘍中で最も高くかつ持続性がみられた。また、消化管障害の副作用防止のために配合している Oxo は、その標的とする小腸組織中で高濃度を示した。なお、腫瘍組織中の Oxo 濃度は低く、5-FU の抗腫瘍効果を減弱しないと考えられた。

経口投与した後の薬物速度論的パラメータ(担癌非絶食ラット)

	血 漿				腫 瘍				小 腸			
	AUC ₍₀₋₄₈₎ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₍₀₋₄₈₎ (ng·hr/g)	C _{max} (ng/g)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₍₀₋₄₈₎ (ng·hr/g)	C _{max} (ng/g)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
FT	48501	5505	2.00	2.60	32347	3863	2.00	2.42	20838	2442	2.00	3.39
5-FU	677	155	2.00	3.00	5661	436	6.00	9.56	2379	177	3.00	10.37
CDHP	671	299	0.50	2.61	424	156	1.00	2.19	3479	2339	0.50	1.02
Oxo	217	86	0.50	3.26	34	8	0.50	6.37	9928	7057	0.50	1.01

(Mean, n=4, TS-1 投与量: FT として 5mg/kg)

<参考>

組織内濃度(ラット)⁴⁸⁾

¹⁴C-(FT、CDHP 又は Oxo)-TS-1 を絶食下雄ラットに単回経口投与した後の組織内濃度を測定した。血漿中濃度が最も高い濃度を示した投与後 1 時間値で比較すると、FT を ¹⁴C ラベルした場合は腎臓が最も高く、血漿中放射能濃度の 1.4 倍を示した。CDHP を ¹⁴C ラベルした場合は小腸に最も高く、血漿中放射能濃度の 7.3 倍を示した。ついで腎臓、膀胱、腸間膜リンパ節、食道及び胃に高く、血漿と同程度以上の濃度が認められた。Oxo を ¹⁴C ラベルした場合は膀胱、腎臓及び小腸が高く、ついで肝臓、大腸、食道及び腸間膜リンパ節への分布が認められ、血漿中放射能濃度の 7.0~1.3 倍を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への
移行性^{47, 48)}
(つづき)

組織内濃度(雄ラット)

組 織	放射能濃度 (ng eq. of FT, CDHP or Oxo/g or mL)								
	¹⁴ C-FT			¹⁴ C-CDHP			¹⁴ C-Oxo		
	1hr	24hr	72hr	1hr	24hr	72hr	1hr	24hr	72hr
血 漿	8767	124	48	512	N.D.	N.D.	310	42	N.D.
血 液	6512	103	58	388	N.D.	N.D.	260	45	N.D.
脳	3562	108	64	10	N.D.	N.D.	16	27	N.D.
脳下垂体	4026	353	136	149	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼 球	4222	168	70	91	N.D.	N.D.	58	29	N.D.
ハーダー氏腺	4308	1220	385	128	7	N.D.	97	141	33
甲状腺	3924	249	139	173	N.D.	N.D.	115	N.D.	N.D.
気 管	3404	398	197	129	N.D.	N.D.	241	58	N.D.
顎下腺	5049	480	230	173	9	N.D.	134	57	12
舌下腺	4984	336	125	154	6	N.D.	124	55	N.D.
食 道	4377	308	158	635	7	N.D.	409	56	N.D.
胸 腺	4685	1137	648	155	N.D.	N.D.	126	58	17
心 臓	4687	137	89	191	N.D.	N.D.	129	33	N.D.
肺	4589	352	173	229	N.D.	N.D.	183	56	11
肝 臓	6536	1272	559	420	27	N.D.	566	148	37
腎 臓	12632	1697	597	1827	38	4	1715	157	23
副 腎	5435	397	212	223	16	N.D.	256	57	N.D.
脾 臓	5113	798	324	169	N.D.	N.D.	148	73	25
膵 臓	4699	896	503	147	N.D.	N.D.	144	89	20
白色脂肪	915	135	131	46	N.D.	N.D.	37	26	23
褐色脂肪	2985	237	199	130	3	N.D.	90	80	46
骨格筋	4052	86	55	83	N.D.	N.D.	79	29	N.D.
皮 膚	4411	458	197	233	3	N.D.	170	47	22
腸間膜リンパ節	5218	610	256	711	N.D.	N.D.	406	65	N.D.
骨 髄	5069	1119	289	182	N.D.	N.D.	142	81	N.D.
大腿骨	979	128	61	79	N.D.	N.D.	245	108	42
精 巢	4705	297	122	92	4	N.D.	53	39	N.D.
精巢上部	4861	189	107	227	N.D.	N.D.	139	42	10
前立腺	3862	262	163	127	N.D.	N.D.	144	60	13
膀 胱	6347	482	223	1747	16	N.D.	2164	143	N.D.
胃	4019	313	167	496	N.D.	N.D.	367	62	12
小腸(空腸上部)	1982	530	148	3739	7	N.D.	1067	43	N.D.
大 腸	2826	383	153	213	49	N.D.	484	139	18
胃内容物*	0.94	0.19	0.00	7.08	1.21	0.00	1.13	1.39	0.00
小腸内容物*	2.39	5.88	1.06	44.61	0.51	0.00	73.99	0.35	0.00
大腸内容物*	1.76	1.58	0.27	0.13	3.21	0.00	1.03	1.88	0.00

Mean, n=3, * : 投与量に対する%, N.D. : 検出不能
投与量 : [¹⁴C-) FT 5mg + (¹⁴C-) CDHP 1.45mg + (¹⁴C-) Oxo 4.9mg] /1.85MBq/kg,
単回経口投与

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁸⁾

ヒト血清たん白結合率 (in vitro)

測定化合物	FT	5-FU	CDHP	Oxo
蛋白結合率 (%)	48.9±2.3(11.8)	16.7±1.8(0.8)	31.7±5.5(0.9)	9.6±4.8(1.0)
	55.7±1.4(1.2)	20.0±1.4(0.1)	32.7±2.5(0.1)	7.2±3.8(0.1)

()内は薬剤濃度(μg/mL)、限外濾過法、Mean±S.D.、n=3

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝^{30, 49, 50)}

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁹⁾

1) 代謝部位

<参考>

ラットの組織における *in vitro* 代謝⁴⁹⁾

FT : 肝臓で 5-FU を經由して F-ウレイドプロピオン酸(FUPA)や F-β-アラニン(F-β-Ala)への代謝がみられた。

CDHP : 肝臓、小腸、腫瘍、血漿のいずれにおいても代謝されなかった。

Oxo : 胃液(酸性 pH)により 5-アザウラシル(5-AZU)に分解された。また、盲腸内容物(滅菌により代謝されないことから腸内細菌の関与が示唆)により CA に代謝された。

2) 代謝経路

<参考>

ラットでの推定代謝経路⁴⁹⁾

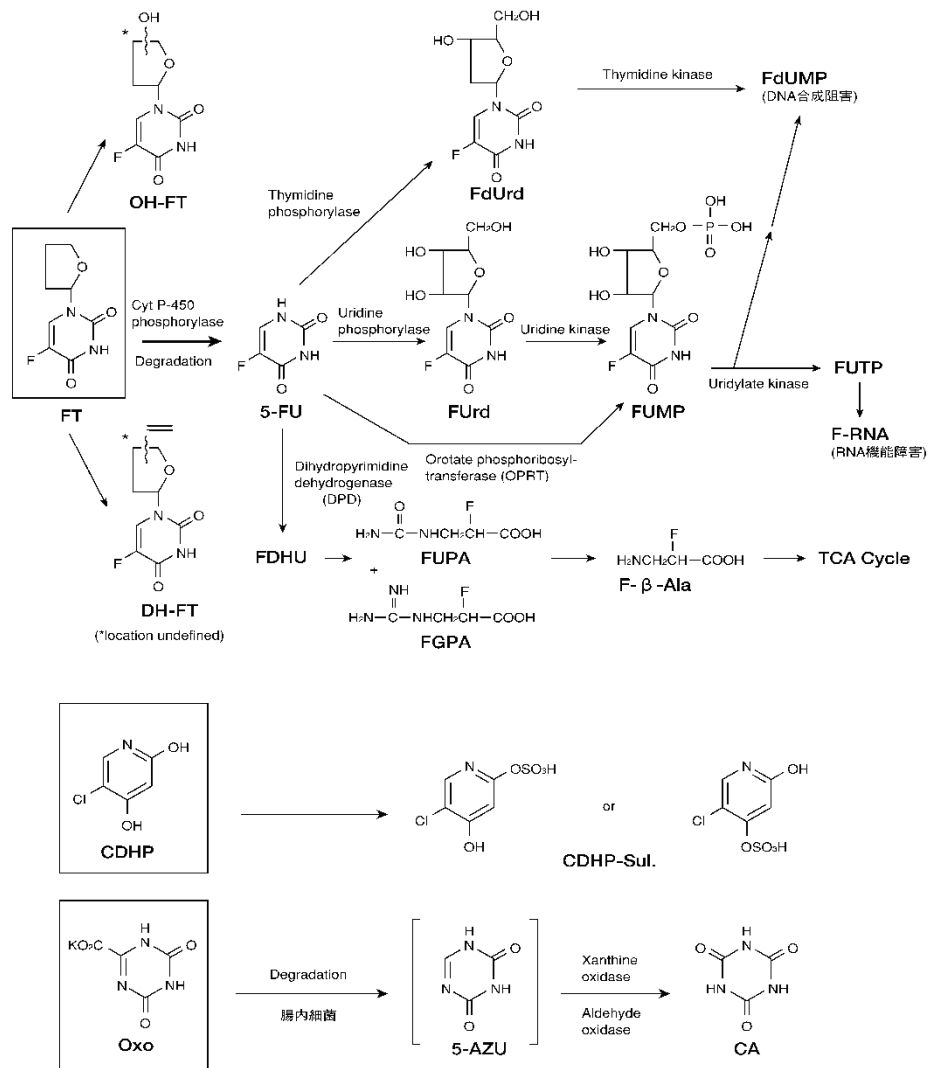
エスワンタイハウの各配合成分 **FT**、**CDHP** 及び **Oxo** の代謝経路を次の図に示した。

FT は主にテトラヒドロフラン環が脱離した 5-FU に代謝された後、uridine phosphorylase により ribose が付加された FUrd、thymidine phosphorylase により deoxyribose が付加された FdUrd を経て FdUMP などへ、また orotate phosphoribosyltransferase により直接リン酸化を受け代謝されるものと考えられた。また、**FT** からはそのテトラヒドロフラン環の水酸化体への代謝、5-FU からは dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により水素が付加し F-ジヒドロウラシル(FDHU)に代謝された後、FUPA、F-グアニドプロピオン酸(FGPA)を経て F-β-Ala へ代謝される経路も存在した。

CDHP は主に未変化体として存在し、一部が **CDHP** 硫酸抱合体(**CDHP-Sul.**)に代謝された。

Oxo は未変化体のまま吸収される以外に、その一部は主な吸収部位である小腸上部まで消化管内を移動する間に胃液の酸性 pH で分解を受けた 5-AZU として吸収された後、速やかに xanthine oxidase 及び aldehyde oxidase で酸化を受けた CA へと代謝されるものと考えられた。この 5-AZU から CA に至る代謝経路は、5-AZU をイヌに経口投与した後の尿中に、ほとんどが代謝物 CA として排泄された(60.1%)ことから裏付けられた。また、腸内細菌により **Oxo** から CA に至る経路も存在するものと考えられた。

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁹⁾
(つづき)



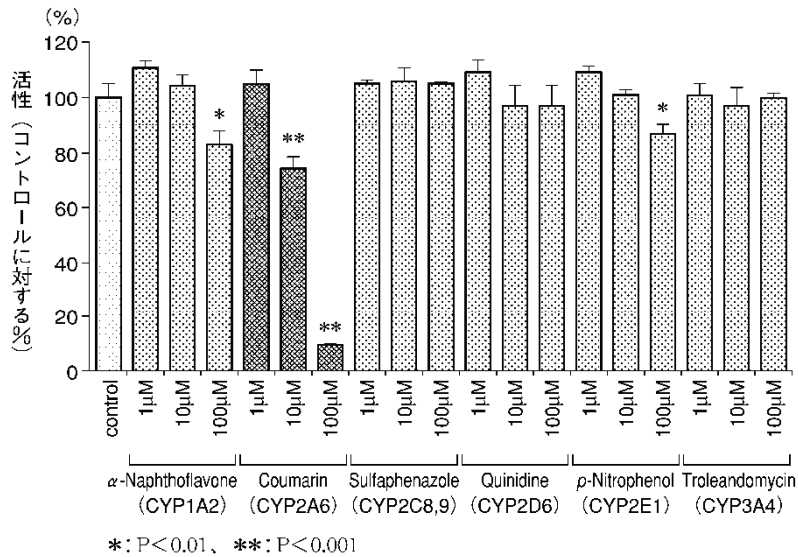
エスワンタイホウの配合成分 FT、CDHP、Oxo の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁵⁰⁾

ヒト肝ミクロゾームを用い各分子種に特異的な阻害剤による FT の代謝に及ぼす影響を調べた結果、CYP2A6 の阻害剤である coumarin に濃度依存的に顕著な阻害が確認された。CYP1A2 の阻害剤 α -naphthoflavone と CYP2E1 の阻害剤である p-nitrophenol においては、高濃度で若干の阻害が確認される程度であり、その他の分子種に対する阻害剤の影響はみられなかった。以上の結果から、FT から 5-FU への代謝に関与するチトクローム P-450 の分子種は CYP2A6 が主であることが判明した。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率⁵⁰⁾(つづき)



FTの代謝に関するCYP分子種に特異的な阻害剤の影響

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁰⁾

1) テガフルールの代謝物

FTは5-FUに変換され、さらにリン酸化されFdUMP、FUTPに変換されて効果を発揮する。

抗腫瘍活性あり：5-FU FdUMP FUTP

2) オテラシルカリウムの代謝物³⁰⁾

Oxoの代謝物5-AZU及びCAは5-FU代謝関連酵素にはほとんど作用しなかった。

7. 排泄^{42, 43, 45)}

該当資料なし

<参考>⁴⁵⁾

1) 絶食雄ラットに¹⁴C-FTを含むS-1をFTとして5mg/kg経口投与した後の投与後72時間までの排泄率は尿中に投与量の74.7%、糞中に1.6%、呼気中に15.5%であった。

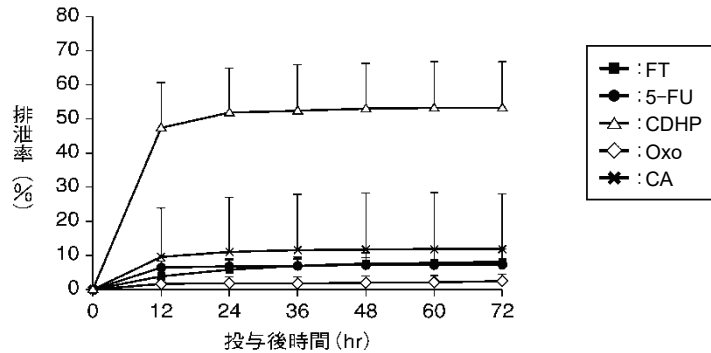
2) 絶食雄ラットに¹⁴C-CDHPを含むS-1をFTとして5mg/kg経口投与した後の投与後72時間までの排泄率は尿中に投与量の74.8%、糞中に22.5%であった。

3) 絶食雄ラットに¹⁴C-Oxoを含むS-1をFTとして5mg/kg経口投与した後の投与後72時間までの排泄率は尿中に投与量の70.7%、糞中に27.0%、呼気中に3.0%であった。

7. 排泄^{42, 43, 45)}
(つづき)

単回投与後の尿中排泄^{42, 43)}

TS-1 の臨床用量を単回経口投与した後の尿中排泄を測定した。
尿中には 72 時間までに、CDHP が 52.8%、CA が 11.4%、FT が 7.8%、5-FU が 7.4%、Oxo が 2.2%排泄された。この結果から、CDHP は未変化体での腎排泄率が高く、腎排泄機能低下時に血漿中濃度が上昇する可能性が示唆された。各未変化体及び代謝物ともに尿中への排泄は 12 時間までにほぼ終了しており、速やかであった。



単回経口投与後の尿中排泄

(Mean ± S.D., n=12, TS-1 投与量 : FT として体表面積 1.25m² 以上 1.5m²未満が 50mg、1.5m²以上が 60mg)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率⁵¹⁾

・ 血液透析⁵¹⁾

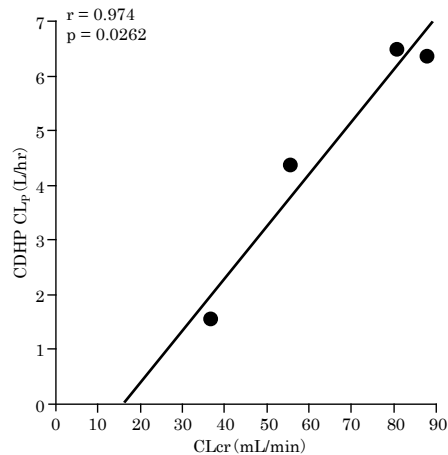
TS-1 を慢性腎不全維持透析患者に 50mg/day の投与量で投与した場合の血中濃度より算出した除去率は、FT 66.1%、5-FU 87.6%、CDHP 54.5%、Oxo 77.4%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者^{52~54)}

腎機能障害患者^{52, 53)}

- ① 軽度に腎機能の低下した患者に TS-1 を単回又は 5 日間連続投与した時の PK パラメータを、正常な腎機能を示す患者のそれと比較した。正常腎機能患者では単回投与と連続投与でほぼ同様な PK パラメータを示したのに対し、腎機能低下患者では単回投与に比べ、連続投与での CDHP と 5-FU の C_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ がそれぞれ増加した。連続投与時の CDHP の血漿クリアランス (CDHP CL_p) とクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) には有意な相関関係が認められた ($r = 0.974$, $p = 0.0262$)⁵²⁾。



CDHP の血漿クリアランス (CDHP CL_p) と
クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) との相関関係

- ② 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例 (臨床薬理試験、膀胱癌、胆道癌) について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式^{注)}を用いて算出したクレアチニンクリアランス値 (C_{cr} 推定値) に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれの AUC を示す。5-FU、CDHP、Oxo の AUC は正常群に比べて軽度障害群で高値を示した⁵³⁾。

(Ccr 推定値)	AUC (0-8hr)	
	>80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ± 1842	11320 ± 2717
5-FU	541.2 ± 174.8	812.4 ± 244.9
CDHP	977.8 ± 327.9	1278.0 ± 306.6
Oxo	155.7 ± 97.5	458.2 ± 239.7

(n=17 (Ccr >80mL/min)、n=11 (Ccr : 50-80mL/min)、mean ± S.D.)

注) Cockcroft-Gault 式

C_{cr} 推定値 = $((140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}) / (72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)})$
(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

<参考>

腎障害モデル (ウサギ) に TS-1 を投与した場合、腎排泄型である CDHP のクリアランスが低下し、5-FU の血中濃度の著明な上昇を示すことから、副作用が強くあらわれるおそれがある⁵⁴⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文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 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity、DLT）が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、8.4、11.1.3 参照]
- 1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、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。[2.5、2.6、10.1、16.7 参照]

〈解説〉

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は安全性に、特に留意する必要があるため。
- 1.2 本剤の投与制限毒性が骨髄抑制であることから、投与後は頻回の臨床検査の実施が必要である（「VIII-8. 副作用」の項参照）。
- 1.3 承認時までは重篤な肝障害は認められなかったが、市販後に劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現している。
- 1.4 「VIII-7. 相互作用」の項参照。

2. 禁忌内容とその理由⁵⁴⁾

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。][9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。] [9.3.1 参照]
- 2.5 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(これらの薬剤との併用療法を含む)を投与中の患者 [1.4、10.1、16.7 参照]
- 2.6 フルシトシンを投与中の患者 [1.4、10.1、16.7 参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

〈解説〉

- 2.1 さらに重篤な過敏症があらわれることがある。
- 2.2 本剤の投与制限毒性は骨髄抑制であり、骨髄抑制が増強するおそれがある。
- 2.3 「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照。
- 2.4 市販後において劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現している。
- 2.5 及び2.6 「VIII-7. 相互作用」の項参照。
- 2.7 テガフル・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が認められた。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由⁴⁵⁾

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意と その理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制に起因する重篤な感染症(敗血症等)から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.2、7.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい。[9.1.4、11.1.6 参照]
- 8.3 本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.3 参照]
- 8.4 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各コース開始前及び投与期間中は 2 週間に 1 回以上、臨床検査(血液検査、肝・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。特に 1 コース目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。[1.2、1.3、7.2、8.1 参照]

〈解説〉

- 8.1 本剤の骨髄抑制(白血球減少、血小板減少等)により感染症、出血傾向の併発又は悪化に注意する必要がある。(敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されている)
- 8.2 非小細胞肺癌において間質性肺炎の増悪により死亡した報告がある。非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい可能性があるため注意が必要である。
- 8.3 国内市販後において、本剤投与後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者では、肝炎ウイルスが再活性化する可能性があり注意が必要である。よって、本剤投与に先立ち、肝炎ウイルス感染の有無を確認し、必要に応じて B 型肝炎ウイルスの再活性化の予防を講ずること、また投与中の患者においては B 型肝炎ウイルスの再活性化に十分注意し、異常が認められた場合には本剤の投与中止や、核酸アナログの投与などを行うことが重要である。
- 8.4 副作用の早期発見及び重篤化の未然防止のために、各コースの開始前及び投与期間中は 2 週間に 1 回以上の定期的な臨床検査を必ず実施すること。
特に 1 コース目及び増量時には更に頻回の臨床検査を実施すること。
重篤な骨髄抑制、肝障害は投与早期に発現しているため、特に投与開始 1 週目の臨床検査を実施すること。可能ならば 1 コース目及び増量時は 1 週間に 1 回以上の間隔で臨床検査すること。

6. 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6 参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]

9.1.6 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。[11.1.8 参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3、11.1.3 参照]

〈解説〉

9.1.1 禁忌と同様。

9.1.2 骨髄抑制(白血球減少、好中球減少等)により感染症が悪化するおそれがある。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照)

9.1.3 本剤で耐糖能異常の発現及び糖尿病の悪化の報告がある。

9.1.4 本剤で間質性肺炎の発現及び悪化の報告がある。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照)

9.1.5 本剤で心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全等の報告がある。

9.1.6 本剤で消化管潰瘍、消化管出血及び消化管穿孔の報告がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者(つづき)

9.1.7 製販後において本剤との関連が否定できない B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する報告が集積されたことから、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に追記した。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者に本剤を投与する場合、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与中止や核酸アナログの投与など適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者は除く）

フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.9、7.10、9.2.1、16.6.1、17.2.1 参照]

〈解説〉

「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者は除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1 参照]

〈解説〉

市販後において劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現している。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

小児及び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。

〈解説〉

フルオロウラシル系薬剤は精巣等の性腺に影響を及ぼすおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

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。テガフルール・ウラシルを投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラット及びウサギ(テガフルール相当量 7mg/kg、1.5mg/kg)の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている)がある。[2.7 参照]

〈解説〉

「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。

〈解説〉

ラットでテガフルール等の乳汁への移行が認められている。「VII-5. (3)乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

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。

〈解説〉

小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないので、投与は推奨できない。小児等に対する用法及び用量はなく、適正な投与法は確立していない。

小児等では性腺に対する影響を考慮する必要があり、また、一般に解毒機構が未発達な小児等では成人とは代謝が異なる可能性も考えられるので、副作用の発現に特に注意する必要がある。

(8) 高齢者

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。

〈解説〉

結腸・直腸癌の治験及び胃癌の市販後使用成績調査において、副作用による試験終了・投与中止の発現頻度が高齢者で高かったことから、高齢者への投与に関する注意を喚起するため、「高齢者への投与」の項を設定した。

結腸・直腸癌の後期臨床第Ⅱ相試験において、65歳未満の症例では63例中の7例が副作用により試験を終了し、その発現頻度は11.1%であった。また、65歳以上の症例では36例中の8例が副作用により試験を終了し、その発現頻度は22.2%であった。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者(つづき)

副作用による試験終了の発現頻度(後期臨床第Ⅱ相、結腸・直腸癌) n=99

年齢区分(歳)	副作用による終了例数/症例数	副作用による終了発現頻度
<65	7/63	11.1%
≥65	8/36	22.2%

胃癌での使用成績調査において、65歳未満の症例では調査症例数 2158 例中の 318 例が副作用により投与を中止し、その発現頻度は 14.7%であった。また、65歳以上の症例では調査症例数 1650 例中の 342 例が副作用により投与を中止し、その発現頻度は 20.7%であった。

副作用による投与中止の発現頻度(使用成績調査、胃癌) n=3808

年齢区分(歳)	副作用による中止例数/症例数	副作用による中止発現頻度
<65	318/2158	14.7%
≥65	342/1650	20.7%

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由⁵⁵⁾

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル (5-FU 等) テガフル・ウラシル配合剤 (ユーエフティ等) テガフル (フトラフル等) ドキシフルリジン (フルツロン) カペシタビン (ゼローダ) [1.4、2.5、16.7 参照]	併用により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。なお、本剤投与中止後においても少なくとも 7 日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。
ホリナート・テガフル・ウラシル療法 (ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法 (アイソボリン・5-FU 等) [1.4、2.5、16.7 参照]		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルスイトシン (アンコチル) [1.4、2.6、16.7 参照]		

〈解説〉

1. 併用禁忌の理由

本剤の配合成分であるギメラシル(CDHP)により、併用されたフッ化ピリミジン系薬剤から生成されたフルオロウラシル(5-FU)の異化代謝が阻害され、血中 5-FU 濃度が著しく上昇し、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

(1) 併用禁忌と
その理由⁵⁵⁾
(つづき)

本剤単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤と併用し、7日間反復投与した際の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度は、本剤単独に比較し5-FUで4.1倍、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)で2.8倍、テガフル(FT)で8.1倍、ドキシフルリジンで6.9倍、及びフルシトシンで2.3倍を示し、相乗的な増加が認められた(ラット)⁵⁵⁾。

2. 本剤投与中止後に他のフッ化ピリミジン系薬剤の投与を行う場合

CDHPの体内動態及びDPD阻害作用から、3日間の休薬を設ければ相互作用の危険性はほぼ回避できると考えるが、CDHPは腎排泄されるため、腎機能の状態によっては3日間より長い休薬を必要とする場合もある。また、骨髄抑制の回復までの期間を考慮し、本剤投与中止後は7日間以上の休薬期間を設ける必要がある。

(1) CDHPの体内動態

ヒトに本剤を28日間反復投与した場合のCDHPの最大半減期は7.25時間であり、その10倍時間(72.5時間、約3日)が経過すれば、血漿中濃度は約 $1/1000$ [$(1/2)^{10}=0.000976563$]に低下する。最も血漿中濃度の高い症例(606.3ng/mL)の10倍時間(72.5時間)でのCDHPの血漿中濃度は $606.3\text{ng/mL} \times 0.000976563 = 0.59\text{ng/mL}$ になる。

(2) CDHPのDPD阻害作用

CDHPのDPD阻害作用は可逆性であり、12~24時間後には約80%回復した(ラット)。また、臨床では、DPD阻害の指標と考えられる内因性ウラシル濃度が48時間後に本剤投与前レベルまで戻り、CDHPによるDPD阻害作用の可逆性が確認された。CDHPのDPDに対する IC_{50} は $9.5 \times 10^{-8}\text{M}$ (換算:13.8ng/mL)であり、CDHP濃度 $1 \times 10^{-8}\text{M}$ (1.45ng/mL)でのDPD阻害率は1.4%であることから、(1)での血中濃度(0.59ng/mL)は、*in vitro*で殆どDPD阻害を示さない濃度と考えられた。

(3) 骨髄抑制の回復時期

臨床試験において、白血球減少($3000/\text{mm}^3$ 未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)又は血小板減少($7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満)が最低値から回復するのに要した日数の中央値は5~7日間であった。

3. 他のフッ化ピリミジン系薬剤投与中止後に本剤を投与する場合

他のフッ化ピリミジン系薬剤から生成した5-FUが血中に残存し、その代謝がCDHPに阻害されることにより、血中5-FU濃度が上昇し重篤な副作用を発現するおそれがある。また、前治療による副作用が遅延して生じる可能性があるため、これら前治療の薬剤の影響を考慮し、適切な間隔(目安として7日間以上)をあけることが必要である。

(1) 他のフッ化ピリミジン系薬剤の消失半減期

他のフッ化ピリミジン系薬剤のうち、FT製剤は消失半減期が最も長く、16.2時間である。その半減期の10倍時間経過後は血漿中濃度は約 $1/1000$ まで低下するため、162時間(約6.8日)後には、FTは血漿からほとんど消失していると考えられる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由⁵⁶⁾

(2) 前治療の他のフッ化ピリミジン系薬剤の影響

FT 以外のフッ化ピリミジン系薬剤の半減期はより短く、早期に血中から消失するものの、肝・腎機能の状態や代謝酵素の個人差により、半減期が大きく異なる可能性があるため、休薬期間を十分にとる必要がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンの DNA 取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

〈解説〉

- (1) 本剤とフェニトインとの併用により、フェニトイン中毒を発現したとの報告がある。なお、テガフルルにおいてフェニトイン中毒の報告がある⁵⁶⁾。
- (2) 本剤とワルファリンカリウムの併用により、出血傾向を発現した報告がある。
- (3) 本剤とトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤との併用により、機序の点から作用を増強する可能性が考えられることから、重篤な骨髄抑制等の副作用の発現に注意が必要である。
- (4) 本剤と抗悪性腫瘍剤や放射線照射との併用により、副作用の相加的(あるいは相乗的)増強のおそれがあるため注意が必要である。なお、本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と
初期症状

11. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血

汎血球減少、無顆粒球症(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)(いずれも頻度不明)、白血球減少(46.7%)、貧血(頻度不明)、血小板減少(15.7%)等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 播種性血管内凝固症候群(DIC) (0.4%)

血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害(B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)(頻度不明)があらわれることがある。[1.3、7.2、8.3、9.1.7 参照]

11.1.4 脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状(頻度不明)まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 重篤な腸炎(0.5%)

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

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎(0.3%)^{注1)}(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4 参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈(心室頻拍等を含む)、心不全(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ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。[9.1.5 参照]

注 1) 製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は 0.7%(11/1669 例)、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は 0.7%(12/1669 例)であった。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

11.1.8 重篤な口内炎(頻度不明)、消化管潰瘍(0.5%)、消化管出血(0.3%)、 消化管穿孔(頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部 X 線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群(頻度不明)

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(いずれも頻度不明)

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害(いずれも頻度不明)等があらわれることがある。

11.1.12 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

11.1.13 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害(0.1%)があらわれ、嗅覚脱失(頻度不明)まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞(頻度不明)

外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.1.16 肝硬変(プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等)(頻度不明)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

〈解説〉

11.1.1

[骨髄抑制]

本剤の投与制限毒性(Dose Limiting Toxicity、DLT)は骨髄抑制であり、従来のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と異なるので、特に臨床検査値に十分注意すること。

重篤な骨髄抑制を未然に防ぐために下記項目に留意すること。

- ①他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法等)とは併用禁忌である。(「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の解説参照)
- ②腎機能低下症例では副作用が強く現れるおそれがあるので、1週間に1回以上の臨床検査を実施するなど、慎重観察をすること。(「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の解説参照)
- ③他の抗悪性腫瘍剤との併用は副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態に十分注意すること。(「相互作用」の解説参照)
- ④1コース目には頻回の臨床検査を実施すること。
- ⑤投与早期にグレード2以上の口内炎、下痢等の消化器障害が発現した場合は、投与を中止し、臨床検査を実施すること。

[溶血性貧血]

製販後において溶血性貧血の報告が集積されたことから、2002年3月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に「溶血性貧血」を追記した。溶血性貧血発現症例は、ビリルビン上昇(間接ビリルビン優位)、LDH上昇、ハプトグロビン低値、網状赤血球の増加等がみられ、クームス試験陽性を示す症例も認められた。

本剤投与中は頻回に臨床検査を実施し、貧血、黄疸等が認められた場合には、肝機能障害、骨髄抑制との鑑別を実施すること。

11.1.2 製販後において播種性血管内凝固症候群(DIC)の報告が集積されたことから、2005年3月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に「播種性血管内凝固症候群(DIC)」を追記した。

播種性血管内凝固症候群(DIC)は、一般に癌や感染症などの何らかの基礎疾患に起因して起こることが知られている。本剤投与後に認められたDICの多くは、原疾患、骨髄抑制による感染症、肝障害、ショック、原因不明の感染症等に続発して発症した可能性が疑われたが、原因が明らかでない症例も報告されている。

本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、播種性血管内凝固症候群(DIC)の臨床症状である出血傾向(紫斑、粘膜出血等)が認められた場合や血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

11.1.3 製販後において劇症肝炎等の重篤な肝障害の報告があるので、本剤投与後は、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと(「警告」の解説参照)。

製販後において本剤との関連が否定できない B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する報告が集積されたことから、2013 年 6 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の「劇症肝炎等の重篤な肝障害」に B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む旨を追記した(「重要な基本的注意」の解説参照)。

11.1.5 製販後において本剤との関連が否定できない出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎が集積されたことから、2010 年 7 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の「重篤な腸炎」に追記した。

本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、激しい腹痛、下痢、下血等が認められた場合には本剤の投与を中止し、必要に応じて腹部 CT や内視鏡検査を行い、適切な処置を行うこと。

11.1.7 製販後において本剤との関連が否定できない情報が集積されたことから、2009 年 9 月に「心不全」を、2010 年 7 月に「心筋梗塞、狭心症、不整脈」を「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等の症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、胸部 X 線、心電図、心エコー、臨床検査等を行い、適切な処置を行うこと。

11.1.8 重篤な口内炎は製販後において、口内炎に対する治療とともに食事摂取困難に伴う栄養管理を目的とした入院又は入院期間の延長を要する重篤な口内炎の報告が集積されたことから、2001 年 4 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

製販後における重篤な口内炎は、1 コースに多く認められていることから、本剤投与後は投与早期から口腔内の異常等の自覚症状の変化について問診を行うこと。

消化管潰瘍は国内臨床試験において胃・十二指腸潰瘍が認められたことより、「使用上の注意」に記載した。

消化管出血は製販後においてその報告が集積されたことから、2000 年 3 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

消化管出血、消化管潰瘍の中には原疾患(胃癌)の影響が考えられる報告があったが、腫瘍部位以外の消化管に出血及び潰瘍が認められるおそれがあるので、投与後は患者状態を十分に観察すること。

消化管穿孔は、製販後においてその報告が集積されたことから 2004 年 6 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

11.1.9 製販後において情報が集積されたことから、2000年3月に「急性腎障害」を、2012年9月に「ネフローゼ症候群」を「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

急性腎障害については、発症前に本剤によると思われる水様性下痢、嘔吐等が認められ脱水に至った報告や原疾患の進行との関連が疑われる腎障害を認めた報告があった。そのため、本剤投与中は腎機能検査値の異常に十分注意するなど患者状態を十分に観察し、下痢、嘔吐が認められた場合には、脱水のおそれがあるので、補液等の適切な処置を行うこと。

また、ネフローゼ症候群が疑われる症状(服用後尿の泡立ちの増加、浮腫、腹水、胸水、体重増加等)が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 製販後において皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)の報告が認められ、類薬のテガフル及びびテガフル・ウラシル配合剤において中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)の報告があることから、2001年4月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。投与開始後は皮膚、粘膜等の症状の観察を十分に行うこと。

11.1.11 製販後において本剤と関連が否定できない白質脳症が認められたことより、2004年12月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。本剤投与後は、患者状態の観察を十分に行い、意識障害、小脳失調、認知症様症状、意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害等があらわれた場合には本剤投与を中止するとともに頭部CT、MRI等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 重大な副作用(類薬)に「急性膵炎」を記載していたが、製販後において急性膵炎の報告が集積されたことから、2005年11月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「急性膵炎」を追記した。

本剤投与後は患者状態の観察を十分に行い、腹痛を初発症状とし、これに伴い血清アミラーゼ値上昇、リパーゼ等の膵酵素の上昇が、認められた場合、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 製販後において横紋筋融解症の報告が集積されたことから、2005年11月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追記した。

本剤投与後は患者状態の観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.14 製販後において嗅覚障害、嗅覚脱失の報告が認められたことより、2000年3月に「使用上の注意」の「重大な副作用」に追記した。

嗅覚障害発現時に投与を中止した症例は回復又は軽快しているが、投与継続した症例では嗅覚脱失に至っているため、嗅覚障害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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

11.1.15 「涙道閉塞」については2008年5月に使用上の注意の「その他の副作用」に記載したが、その後も流涙等の症状により眼科医を受診し、眼科的検査によって涙道閉塞が確認され外科的処置に至る症例が集積されたため、「涙道閉塞」及び「流涙」に関してより一層の注意喚起のために2012年9月に「重大な副作用」に移行した。本剤による「涙道障害」は進行すると不可逆的な変化に至るおそれがあるので、早期発見・早期治療が重要である。そのため、診察時に流涙等の症状について十分確認し、症状がある場合はできるだけ早く眼科医に相談すること。眼科医を受診し眼科的検査や治療が行われた場合は、それらの結果をふまえて本剤の投与継続についての判断すること。

11.1.16 承認時までの臨床試験ではこれらの重篤な副作用の発現例は認められていないが、製販後ではその発現の可能性が考えらるので、十分注意すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群 ^(注2) 、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE 様皮疹
過敏症	発疹	そう痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙 ^(注3) 、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH 上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK 上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注2) 前治療有乳癌においては、手足症候群 21.8%と副作用発現率が高かった。

注3) 製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験の TS-1 単独投与においては、流涙 16.0%と副作用発現率が高かった。

(2) その他の副作用
(つづき)

〈解説〉

① 手足症候群について

手術不能又は再発乳癌を対象とした臨床試験において、前治療有乳癌では他の癌腫に比較し手足症候群が 21.8%(12/25 例)と高い発現率が認められたため、2005 年 11 月に追記した。

前治療有乳癌の手足症候群の程度の内訳は、グレード 1 が 9 例、グレード 2 が 3 例であり、グレード 3 以上は認められなかった。

② 流涙について

本剤単独投与時の臨床試験における流涙の発現率は 0.1～5%未満だったが、切除不能又は再発胃癌を対象とした製造販売後臨床試験において、本剤単独群では従来に比較し流涙が 16.0%(24/150 例)と高い発現率が認められたため、2007 年 8 月に追記した。なお本剤+シスプラチン併用群での流涙発現率は 17.6%であった。

③ 角膜混濁、輪部幹細胞欠乏について

国内及び海外製販後において、本剤との関連が否定できない角膜混濁及び輪部幹細胞欠乏の報告が集積されたことから、2017 年 7 月に追記した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一 覧

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(1)

副作用の種類	区別	全体578例(前治療有乳癌、膀胱癌、胆道癌を除く)										前治療有乳癌(55例)										膀胱癌(59例)										胆道癌(59例)									
		発現例数		グレード(G)				発現率		グレード(G)		発現率		グレード(G)		発現率		グレード(G)		発現率		グレード(G)		発現率																	
		(%)	(%)	1	2	3	4	≥G2 (%)	≥G3 (%)	1	2	3	4	≥G2 (%)	≥G3 (%)	1	2	3	4	≥G2 (%)	≥G3 (%)	1	2	3	4	≥G2 (%)	≥G3 (%)														
副作用発現例数		504(87.2)	131*	243	112	18	64.5	22.5	53(96.4)	6	30	17	85.5	30.9	58(98.3)	9	24	20	5	83.1	42.4	56(94.9)	8	30	16	2	81.4	30.5													
悪心		129(22.3)	128	1			0.2	0.0	26(47.3)	22	4		7.3	0.0	33(55.9)	21	6	6		20.3	10.2	19(32.2)	13	4	2		10.2	3.4													
下痢		108(18.7)	59	32	15	2	8.5	2.9	21(38.2)	12	6	3	16.4	5.5	22(37.3)	14	4	4		13.6	6.8	13(22.0)	7	5	1		10.2	1.7													
口内炎		99(17.1)	74	18	7		4.3	1.2	23(41.8)	16	7		12.7	0.0	15(25.4)	14	1			1.7	0.0	16(27.1)	14	1	1		3.4	1.7													
嘔吐		45(7.8)		42	3		7.8	0.5	17(30.9)	13	4		7.3	0.0	21(35.6)	11	7	3		16.9	5.1	12(20.3)	9	2	1		5.1	1.7													
腹痛		12(2.1)	8	4			0.7	0.0	1(1.8)	1			0.0	0.0	5(8.5)	3		1	1	3.4	3.4	3(5.1)	3				0.0	0.0													
口唇炎		5(0.9)	5				0.0	0.0	4(7.3)	4			0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0	6(10.2)	6				0.0	0.0													
上腹部痛		8(1.4)	5	3			0.5	0.0	4(7.3)	3	1		1.8	0.0	1(1.7)			1		1.7	1.7																				
腹部膨満		4(0.7)	3	1			0.2	0.0							6(10.2)	3	1	2		5.1	3.4	1(1.7)		1				1.7	0.0												
胃不快感		4(0.7)	2	2			0.3	0.0	2(3.6)	2			0.0	0.0	3(5.1)	3				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0													
便秘		1(0.2)	1				0.0	0.0	2(3.6)	1	1		1.8	0.0	3(5.1)			3		5.1	5.1	2(3.4)	1	1			1.7	0.0													
消化不良		1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1			0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0													
腸炎		1(0.2)				1	0.2	0.2							2(3.4)			2		3.4	3.4	2(3.4)	1	1			1.7	0.0													
胃潰瘍		1(0.2)	1				0.0	0.0							1(1.7)		1			1.7	0.0																				
舌痛		1(0.2)	1				0.0	0.0							1(1.7)	1				0.0	0.0																				
イレウス															2(3.4)			2		3.4	3.4																				
舌障害		1(0.2)	1				0.0	0.0							1(1.7)	1				0.0	0.0																				
腹部不快感																						1(1.7)	1				0.0	0.0													
下腹部痛															1(1.7)	1				0.0	0.0																				
腹水																						1(1.7)	1				0.0	0.0													
腸雑音異常		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
大腸炎															1(1.7)			1		1.7	1.7																				
口内乾燥		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
十二指腸潰瘍															1(1.7)			1		1.7	1.7																				
おくび		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
白色便		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
胃炎		1(0.2)		1			0.2	0.0																																	
胃十二指腸潰瘍		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
胃腸出血																						1(1.7)				1	1.7	1.7													
歯肉出血															1(1.7)	1				0.0	0.0																				
血便排泄															1(1.7)		1			1.7	0.0																				
腸管閉塞															1(1.7)			1		1.7	1.7																				
上部消化管出血																						1(1.7)			1		1.7	1.7													
口の感覚鈍麻		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
腹腔内出血																						1(1.7)				1	1.7	1.7													
代謝																																									
食欲不振		195(33.7)	108	67	20		15.1	3.5	30(54.5)	22	5	3	14.5	5.5	36(61.0)	16	12	6	2	33.9	13.6	20(33.9)	11	5	4		15.3	6.8													
脱水																						2(3.4)		1	1		3.4	1.7													
食欲減退		1(0.2)		1			0.2	0.0																																	
全身障害及び投与局所様態																																									
倦怠感		129(22.3)	86	26	14	3	7.4	2.9	21(38.2)	15	4	2	10.9	3.6																											
疲労									22(40.0)	16	4	2	10.9	3.6	28(47.5)	17	10	1		18.6	1.7	21(35.6)	11	5	5		16.9	8.5													
発熱		22(3.8)	10	12			2.1	0.0							5(8.5)	4	1			1.7	0.0	7(11.9)	2	3	2		8.5	3.4													
浮腫		2(0.3)	1	1			0.2	0.0	2(3.6)	1	1		1.8	0.0	1(1.7)		1			1.7	0.0	2(3.4)	1	1		1.7	1.7														
口渇									1(1.8)	1			0.0	0.0	2(3.4)	2				0.0	0.0																				
状態悪化		2(0.3)		1		1	0.3	0.2																																	
胸部不快感		1(0.2)		1			0.2	0.0																																	
顔面浮腫		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
熱感		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
粘膜障害		1(0.2)	1				0.0	0.0																																	
末梢性浮腫															1(1.7)		1			1.7	0.0																				

副作用のグレード分類：前治療有乳癌、膀胱癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行った。

*グレード0を1例含む

副作用用語：MedDRA/JのVer8.0により分類した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(2)

副作用の種類	区別	全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)										前治療有乳癌(55例)										膵癌(59例)										胆道癌(59例)									
		発現例数		グレード(G)				≥G2		≥G3		発現例数		グレード(G)				≥G2		≥G3		発現例数		グレード(G)				≥G2		≥G3		発現例数		グレード(G)				≥G2		≥G3	
		発現率(%)	1	2	3	4	(%)	(%)	発現率(%)	1	2	3	4	(%)	(%)	発現率(%)	1	2	3	4	(%)	(%)	発現率(%)	1	2	3	4	(%)	(%)	発現率(%)	1	2	3	4	(%)	(%)					
赤血球数減少		302(52.2)	220*	68	14		14.2	2.4	28(50.9)	20	7	1		14.5	1.8	35(59.3)	19	10	6		27.1	10.2	39(66.1)	21	16	2		30.5	3.4												
白血球数減少		265(45.8)	138	111	11	5	22.0	2.8	38(69.1)	19	14	5		34.5	9.1	19(32.2)	13	6			10.2	0.0	29(49.2)	22	5	1	1	11.9	3.4												
ヘマトクリット減少		255(44.1)	184	57	14		12.3	2.4	25(45.5)	17	7	1		14.5	1.8	31(52.5)	18	11	2		22.0	3.4	29(49.2)	15	13	1		23.7	1.7												
好中球数減少		254(43.9)	95	110	42	7	27.5	8.5	40(72.7)	19	15	6		38.2	10.9	16(27.1)	5	7	4		18.6	6.8	25(42.4)	17	5	3		13.6	5.1												
ヘモグロビン減少		220(38.1)	86*	101	31	2	23.2	5.7	25(45.5)	15	8	2		18.2	3.6	30(50.8)	10	17	2	1	33.9	5.1	30(50.8)	12	14	3	1	30.5	6.8												
血中ビリルビン増加		70(12.1)	49*	19	2		3.6	0.3	23(41.8)	18	5			9.1	0.0	14(23.7)	4	9		1	16.9	1.7	20(33.9)	7	11	2		22.0	3.4												
血小板数減少		63(10.9)	40*	14	3	6	4.0	1.6	21(38.2)	20		1		1.8	1.8	20(33.9)	18	1	1		3.4	1.7	14(23.7)	8	6			10.2	0.0												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		64(11.1)	53	11			1.9	0.0	19(34.5)	12	6	1		12.7	1.8	11(18.6)	7	3	1		6.8	1.7	22(37.3)	13	8	1		15.3	1.7												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		64(11.1)	43	21			3.6	0.0	16(29.1)	11	5			9.1	0.0	10(16.9)	4	5	1		10.2	1.7	16(27.1)	6	9	1		16.9	1.7												
血中乳酸脱水素酵素増加		79(13.7)	67	11	1		2.1	0.2	11(20.0)	9	2			3.6	0.0	5(8.5)	4	1			1.7	0.0	10(16.9)	9	1			1.7	0.0												
総蛋白減少		60(10.4)	56	4			0.7	0.0	7(12.7)	6	1			1.8	0.0	12(20.3)	9	3			5.1	0.0	16(27.1)	13	3			5.1	0.0												
血中アルブミン減少		38(6.6)	35	3			0.5	0.0	5(9.1)	3	2			3.6	0.0	13(22.0)	8	5			8.5	0.0	19(32.2)	9	10			16.9	0.0												
リンパ球数減少		4(0.7)	4				0.0	0.0	16(29.1)	11	5			29.1	9.1	8(13.6)		6	2		13.6	3.4	17(28.8)	2	8	7		25.4	11.9												
血中アルカリホスファターゼ増加		25(4.3)	21	4			0.7	0.0	9(16.4)	7	2			3.6	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0	6(10.2)	4	2			3.4	0.0												
好酸球数増加		29(5.0)	24	4	1		0.9	0.2								5(8.5)	5				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0												
体重減少		8(1.4)	6	2			0.3	0.0	6(10.9)	4	2			3.6	0.0	10(16.9)	8	2			3.4	0.0	5(8.5)	1	4			6.8	0.0												
血中ナトリウム減少		8(1.4)	6	2			0.3	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	1.8	6(10.2)	4	2			3.4	3.4	8(13.6)	5	3			5.1	5.1												
尿中ウロビリルン陽性		11(1.9)	9	2			0.3	0.0								5(8.5)	5				0.0	0.0	7(11.9)	4	3			5.1	0.0												
血中カリウム減少		11(1.9)	10	1			0.2	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	1.8	2(3.4)	1	1			1.7	1.7	6(10.2)	5	1			1.7	1.7												
尿中蛋白陽性		9(1.6)	4	2	2	1	0.9	0.5								3(5.1)	2	1			1.7	0.0	8(13.6)	5	3			5.1	0.0												
血中カルシウム減少		13(2.2)	13				0.0	0.0	2(3.6)	1	1			1.8	0.0	2(3.4)	1	1			1.7	0.0																			
血中クロール減少		3(0.5)	3				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	6(10.2)	4	2			3.4	0.0	6(10.2)	5	1			1.7	0.0												
血中尿素増加		9(1.6)	6	3			0.5	0.0								2(3.4)	2				0.0	0.0	4(6.8)	2	1	1		3.4	1.7												
尿中ブドウ糖陽性		6(1.0)	3	3			0.5	0.0								3(5.1)	1	2			3.4	0.0	4(6.8)	1	3			5.1	0.0												
アルブミン・グロブリン比減少		8(1.4)	7	1			0.2	0.0								3(5.1)	3				0.0	0.0																			
血中クレアチニン増加		1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	1	1			1.7	0.0	3(5.1)	1	2			3.4	0.0												
血中カリウム増加		4(0.7)	4				0.0	0.0								2(3.4)	2				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0												
血中コリンエステラーゼ減少		1(0.2)			1		0.2	0.2								4(6.8)	3	1			1.7	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0												
尿中血陽性																2(3.4)	1	1			1.7	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0												
単球数増加																3(5.1)	2	1			1.7	1.7	3(5.1)	3				0.0	0.0												
白血球数増加		3(0.5)	3				0.0	0.0								2(3.4)	1	1			1.7	1.7	1(1.7)	1				0.0	0.0												
血圧低下		4(0.7)	1	2	1		0.5	0.2								1(1.7)			1		1.7	1.7																			
アルブミン・グロブリン比増加		4(0.7)	4				0.0	0.0																																	
血中コレステロール減少																4(6.8)	3	1			1.7	0.0																			
血中ブドウ糖増加		2(0.3)	1	1			0.2	0.0								2(3.4)		1	1		3.4	1.7																			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加									1(1.8)	1				0.0	0.0	1(1.7)			1		1.7	1.7	2(3.4)		1	1		3.4	1.7												
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇																							4(6.8)	3	1			1.7	0.0												
好中球数増加		2(0.3)	2				0.0	0.0								2(3.4)	1	1			1.7	1.7																			
血中クロール増加		3(0.5)	3				0.0	0.0																																	
最高血圧低下		3(0.5)	2	1			0.2	0.0																																	
体温上昇		3(0.5)	2	1			0.2	0.0																																	
心電図異常		3(0.5)	1	2			0.3	0.0																																	
血中カルシウム増加									1(1.8)	1				0.0	0.0	1(1.7)	1				0.0	0.0																			
血圧上昇		2(0.3)	2				0.0	0.0																																	
血中尿素減少		1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0																										
リンパ球数増加		1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1				1.7	0.0																			
PO2低下		2(0.3)	1	1			0.2	0.0																																	
体重増加																2(3.4)	2				3.4	0.0																			

副作用のグレード分類：前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行った。

*グレード0を1例含む

副作用用語：MedDRA/JのVer8.0により分類した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧(つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与)(4)

副作用の種類	区別	全体578例(前治療有乳癌、膵癌、胆道癌を除く)						前治療有乳癌(55例)						膵癌(59例)						胆道癌(59例)														
		発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)	発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)	発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)												
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4			1	2	3	4								
神経系障害	味覚異常	25(4.3)	22	2	1		0.5	0.2	6(10.9)	5	1			1.8	0.0	3(5.1)	2	1			1.7	0.0	7(11.9)	7					0.0	0.0				
	頭痛	5(0.9)	5					0.0	0.0	3(5.5)	3				0.0	0.0	2(3.4)	2			0.0	0.0	3(5.1)	2	1				1.7	0.0				
	感覚減退	7(1.2)	5	2				0.3	0.0																									
	味覚消失	1(0.2)	1					0.0	0.0																									
	灼熱感	1(0.2)	1					0.0	0.0																									
	浮動性めまい								1(1.8)	1				1.8	0.0																			
	味覚減退	1(0.2)		1				0.2	0.0																									
	末梢性ニューロパシー								1(1.8)	1				0.0	0.0																			
	嗅覚錯乱																							1(1.7)	1					0.0	0.0			
精神障害	不眠症														1(1.7)	1				0.0	0.0													
	高ビリルビン血症	4(0.7)		3	1		0.7	0.2																										
肝胆道系障害	黄疸	1(0.2)	1				0.0	0.0							1(1.7)		1		1.7	1.7														
	胆管炎																						1(1.7)	1				1.7	0.0					
	肝機能異常														1(1.7)		1		1.7	1.7														
	蛋白尿	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0																			
腎尿路障害	排尿困難								1(1.8)	1			1.8	0.0																				
	頻尿																						1(1.7)	1				0.0	0.0					
	間質性肺疾患	2(0.3)	1		1		0.2	0.2																										
呼吸器縦隔胸郭障害	咽喉頭疼痛	1(0.2)	1				0.0	0.0															1(1.7)	1				0.0	0.0					
	咽喉不快感	1(0.2)	1				0.0	0.0							1(1.7)	1			0.0	0.0														
	咳嗽								1(1.8)	1			1.8	0.0																				
	呼吸困難	1(0.2)		1			0.2	0.0																										
耳迷路障害	湿性咳嗽	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	肺水腫	1(0.2)		1			0.2	0.0																										
回転性眩暈	2(0.3)	2				0.0	0.0																											
眼障害	流涙増加	8(1.4)	6	2			0.3	0.0	6(10.9)	5	1			1.8	0.0	3(5.1)	3			0.0	0.0	4(6.8)	3	1			1.7	0.0						
	眼脂								1(1.8)	1				0.0	0.0	2(3.4)	2			0.0	0.0	4(6.8)	4				0.0	0.0						
	結膜炎	2(0.3)	2				0.0	0.0	1(1.8)	1				0.0	0.0							3(5.1)	1	2			3.4	0.0						
	白内障	1(0.2)	1				0.0	0.0															1(1.7)	1			1.7	0.0						
	眼乾燥																						2(3.4)	2			0.0	0.0						
	眼瞼浮腫																						2(3.4)	2			0.0	0.0						
	角膜炎	1(0.2)	1				0.0	0.0								1(1.7)	1			0.0	0.0													
	霧視																						2(3.4)	2			3.4	0.0						
	眼の異常感																						1(1.7)	1			0.0	0.0						
	調節障害	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	アレルギー性結膜炎								1(1.8)	1				1.8	0.0																			
	角膜びらん															1(1.7)	1			0.0	0.0													
	眼痛	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	緑内障																							1(1.7)	1			0.0	0.0					
	眼充血	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	眼球乾燥	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	眼の異物感	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	眼そう痒症	1(0.2)	1				0.0	0.0																										
	網膜血管血栓症								1(1.8)	1				1.8	0.0																			

副作用のグレード分類：前治療有乳癌、膵癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行った。

*グレード0を1例含む

副作用用語：MedDRA/JのVer8.0により分類した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧 (つづき)

ティーエスワンの副作用一覧(単独投与) (5)

副作用の種類	区別	全体578例(前治療有乳癌、膀胱癌、胆道癌を除く)						前治療有乳癌(55例)						膀胱癌(59例)						胆道癌(59例)												
		発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)	発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)	発現例数 発現率 (%)	グレード(G)				≥G2 (%)	≥G3 (%)										
			1	2	3	4				1	2	3	4				1	2	3	4			1	2	3	4						
感染症及び 寄生虫症	咽頭炎	1(0.2)	1				0.0	0.0	6(10.9)	5	1				1.8	0.0	1(1.7)	1					0.0	0.0	1(1.7)	1					1.7	0.0
	鼻炎	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1					0.0	0.0																
	単純ヘルペス	1(0.2)	1				0.0	0.0																								
	带状疱疹																1(1.7)	1					1.7	0.0								
	肝臓病																								1(1.7)		1			1.7	1.7	
	爪囲炎	1(0.2)	1				0.0	0.0																								
筋結 骨合 格組 系織 及障 ひ害	敗血症性ショック																							1(1.7)			1		1.7	1.7		
	関節痛							2(3.6)	1	1				1.8	0.0									1(1.7)	1				0.0	0.0		
	背部痛																							2(3.4)	2				0.0	0.0		
	筋痛	1(0.2)	1				0.0	0.0	1(1.8)	1				1.8	0.0																	
	骨痛								1(1.8)	1				0.0	0.0																	
	結節性変形性関節炎																							1(1.7)	1				0.0	0.0		
筋骨格硬直	1(0.2)	1				0.0	0.0																	1(1.7)	1				0.0	0.0		
四肢不快感																								1(1.7)	1				0.0	0.0		

副作用のグレード分類：前治療有乳癌、膀胱癌、胆道癌はNCI-CTC基準、それ以外の癌腫は日本癌治療学会の基準に従って行った。

*グレード0を1例含む

副作用用語：MedDRA/JのVer8.0により分類した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子別副作用発現状況

背景		症状	例数	副作用発現率(%)										
				Hb減少	WBC減少	PLT減少	食欲不振	悪心	嘔吐	下痢	口内炎	発疹	色素沈着障害	
合計			751	40.6	46.7	15.7	37.4	27.6	12.6	21.8	20.4	13.7	26.2	
臨床診断名	胃 癌		134	38.8	48.5	9.0	22.4	11.2	2.2	12.7	11.2	8.2	18.7	
	結腸・直腸癌		133	39.1	48.9	17.3	39.1	26.3	11.3	24.8	23.3	18.0	25.6	
	頭頸部癌		85	49.4	47.1	10.6	25.9	14.1	3.5	10.6	12.9	12.9	9.4	
	非小細胞肺癌		115	33.0	30.4	10.4	40.9	23.5	7.8	20.9	18.3	13.9	16.5	
	乳 癌 ^{*1)}		166	36.7	59.0	16.9	44.6	39.8	19.3	27.7	26.5	9.0	38.0	
	膵 癌		59	50.8	32.2	33.9	61.0	55.9	35.6	37.3	25.4	22.0	39.0	
性	胆 道 癌		59	50.8	49.2	23.7	33.9	32.2	20.3	22.0	27.1	22.0	42.4	
	男		376	37.0	37.2	15.7	33.2	20.5	6.9	17.0	15.4	16.2	15.4	
年 齢 (歳)	女		375	44.3	56.3	15.7	41.6	34.7	18.4	26.7	25.3	11.2	37.1	
	26~39		31	25.8	51.6	9.7	19.4	19.4	6.5	22.6	25.8	9.7	22.6	
	40~49		113	39.8	54.0	8.0	37.2	32.7	14.2	23.0	24.8	9.7	35.4	
	50~64		343	37.0	43.7	15.7	35.9	30.6	14.6	24.5	20.4	14.6	26.5	
	65~74		250	47.2	46.4	19.6	41.2	22.8	10.8	17.6	17.6	15.2	23.2	
体表面積 区分 (m ²)	75~78		14	50.0	57.1	21.4	50.0	14.3	0.0	21.4	21.4	7.1	7.1	
	1.01 ≤ <1.25		36	61.1	58.3	16.7	22.2	22.2	5.6	22.2	22.2	11.1	25.0	
	1.25 ≤ <1.30		45	68.9	66.7	26.7	55.6	26.7	22.2	26.7	28.9	11.1	31.1	
	1.30 ≤ <1.40		113	43.4	54.9	14.2	37.2	21.2	11.5	21.2	15.9	8.8	17.7	
	1.40 ≤ <1.50		200	41.0	48.0	13.0	39.0	27.5	15.5	23.0	19.5	14.0	32.5	
	1.50 ≤ <1.60		193	40.9	43.0	16.6	32.6	31.1	13.5	22.3	20.2	13.5	26.4	
初 回 投与量 (mg/m ² / day)	1.60 ≤ <1.70		112	26.8	35.7	17.0	43.8	31.3	9.8	18.8	22.3	19.6	24.1	
	1.70 ≤ ≤1.95		52	23.1	36.5	13.5	30.8	25.0	3.8	19.2	21.2	15.4	21.2	
	53 < ≤ 70		270	34.8	43.0	10.7	35.2	27.0	11.1	18.1	15.6	13.7	26.3	
	70 < ≤ 80		446	43.0	48.0	18.6	38.8	27.6	14.1	24.0	22.4	12.8	26.9	
	80 < ≤ 90		13	76.9	69.2	23.1	15.4	15.4	0.0	7.7	30.8	15.4	23.1	
	90 < ≤ 100		11	36.4	36.4	9.1	63.6	63.6	9.1	45.5	54.5	54.5	18.2	
最終投与 コース	100 < ≤ 110		6	33.3	66.7	16.7	0.0	0.0	0.0	16.7	0.0	16.7	0.0	
	110 < ≤ 120		5	60.0	80.0	20.0	80.0	40.0	20.0	20.0	20.0	0.0	20.0	
	1 ~ 2		345	35.1	32.2	12.8	35.9	25.2	13.6	14.8	16.8	11.6	11.3	
	3 ~ 4		252	45.2	55.2	18.3	38.1	29.8	11.9	26.6	22.6	16.3	34.5	
	5 ~ 8		110	44.5	66.4	19.1	38.2	30.9	7.3	26.4	23.6	12.7	44.5	
	9 ~ 12		25	44.0	52.0	12.0	32.0	20.0	16.0	36.0	16.0	12.0	40.0	
転 移	13 ~ 20		11	54.5	81.8	36.4	54.5	27.3	18.2	36.4	36.4	27.3	54.5	
	21 ~ 82		8	50.0	75.0	0.0	62.5	37.5	50.0	50.0	50.0	25.0	75.0	
	無		80	37.5	37.5	11.3	28.8	15.0	6.3	16.3	8.8	3.8	16.3	
	有		671	41.0	47.8	16.2	38.5	29.1	13.4	22.5	21.8	14.9	27.4	
	PS ^{*2)}	0		459	41.8	51.2	16.1	40.5	31.4	13.1	24.4	22.2	15.9	30.9
1			244	38.1	39.8	14.8	33.2	23.4	12.7	18.9	18.0	10.7	20.1	
2			47	40.4	38.3	17.0	29.8	12.8	8.5	12.8	14.9	8.5	12.8	
3			1	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
合併症	無		418	36.6	45.9	12.0	37.6	25.6	11.2	19.9	21.1	11.7	24.6	
	有		333	45.6	47.7	20.4	37.2	30.0	14.4	24.3	19.5	16.2	28.2	
前治療	手 術	無		344	40.7	39.0	15.7	34.6	24.7	12.8	19.2	17.7	14.5	22.4
		有		407	40.5	53.3	15.7	39.8	30.0	12.5	24.1	22.6	13.0	29.5
	放 射 線	無		647	39.6	45.6	15.9	36.8	27.2	12.2	21.2	20.2	13.8	26.3
		有		104	47.1	53.8	14.4	41.3	29.8	15.4	26.0	21.2	13.5	26.0
	化 学 療 法	無		579	40.2	43.5	15.2	35.2	26.3	11.6	20.9	19.2	13.6	27.1
		有		172	41.9	57.6	17.4	44.8	32.0	16.3	25.0	24.4	14.0	23.3
併用薬剤	無		197	31.5	47.2	11.7	35.0	27.9	8.1	20.8	16.8	12.7	23.4	
	有		554	43.9	46.6	17.1	38.3	27.4	14.3	22.2	21.7	14.1	27.3	

(化学療法は補助療法を除く)

(効能追加時までの臨床試験の集計)

*1) 承認外「効能又は効果」を含む

*2) : Performance Status(一般状態)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	<p>設定されていない</p> <p>〈解説〉</p> <p>過量投与の具体的事例がないので設定していない。</p> <p>本剤の投与制限毒性(DLT)が骨髄抑制であることから、過量投与した場合には重篤な骨髄抑制、消化器障害を発現させるおそれがある。</p> <p>特別な処置法はなく、胃洗浄、G-CSF 投与、成分輸血、抗生物質投与、輸液等の適切な処置を行う。</p> <p>なお、テガフルや 5-FU は透析により除去される(「VII-9. 透析等による除去率」の項参照)。</p>
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> <p>14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p> <p>14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。</p> </div> <p>〈お願い事項〉</p> <p>本剤服用中に飲み残した他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤をまちがえて併用し、重篤な骨髄抑制等を発現した報告がありますので、薬剤交付時には併用禁忌薬の説明及び注意を十分行ってください。</p> <p>〈解説〉</p> <p>すべての PTP 包装製剤に共通の注意事項(日薬連申し合わせ事項)として記載した。</p> <p>14.1.3 OD 錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症をおこすことが考えられる。</p>

12. その他の注意⁵⁷⁾

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を投与した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

15.1.2 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。

15.1.3 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

〈解説〉

15.1.1 本剤を投与した症例において本剤との関連が否定できない急性白血病等の報告がある。なお本剤との因果関係は明確でない。

15.1.2 フルオロウラシル系薬剤に共通な事項である。DPD 欠損については主に外国で報告されていたが、その後国内でも報告されている。

15.1.3 本剤投与中あるいは投与後に本剤との関連が否定できない脳梗塞の報告がある。なお、悪性腫瘍患者においては血液凝固能が亢進した状態であり、また、高齢、糖尿病・高血圧の合併、脳梗塞の既往などの要因も考えられ、本剤との因果関係は明確でない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく(イヌ)、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する(ラット)ことから、高度の胃内 pH 低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

15.2.2 イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

〈解説〉

15.2.1 オテラシルカリウム(Oxo)は酸性水溶液中で代謝物(5-AZU)に分解する。ビーグル犬において胃内 pH が低い状態では Oxo の AUC が低下することが報告されている⁵⁷⁾。

摂食下のビーグル犬に投与した時の Oxo の AUC

AUC(μg·hr/mL) (高 pH に対する比率 : %)		
高 pH(6~7) [n=5]	中 pH(3~6) [n=5]	低 pH(1~2) [n=12]
10.4±3.0(100%)	7.4±2.0(71%)	5.3±1.5(51%)

高 pH : シメチジン処置、中 pH : 無処置、低 pH : テトラガストリン処置、Mean±S.D.

15.2.2 「IX-2. (2)反復投与毒性試験」の項参照。また、臨床において流涙、結膜炎、角膜炎、眼痛、視力低下、眼乾燥、角膜びらん、角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏、涙道閉塞等を発現した報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{58~60)}

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

ティーエスワンの一般薬理作用

試験項目	動物種 (n)	適用経路	投与量(mg/kg) 及び濃度(M)*	試験成績
一般症状・中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
	自発運動量に及ぼす影響	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
	麻酔作用 1) 協力作用 2) 拮抗作用	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
	電撃痙攣	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
	Pentetrazol 誘発痙攣 1) 協力作用 2) 拮抗作用	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
	鎮痛(酢酸 Writhing 法)	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	作用なし
	正常体温	ラット (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし 60 分後低下(3 時間後に回復)
自律神経系	摘出回腸 1) 単独作用 2) ACh 収縮 3) Hist 収縮 4) 5-HT 収縮 5) BaCl ₂ 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i> 4.2×10 ⁻⁷ M 4.2×10 ⁻⁶ M 4.2×10 ⁻⁵ M	影響なし 影響なし BaCl ₂ 収縮のみ軽度抑制 (5 例中 4 例で 15~40%抑制)
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響	麻酔下 イヌ (5)	i.d. 30 90 270	影響なし 血圧低下 (2 時間後平均 8mmHg) 血圧低下(0.5~2 時間後平均 5~10mmHg)、2 例に心電図の R 波電位低下、T 波電位上昇
消化器系	胃腸管内輸送能	マウス (10)	p.o. 30, 90, 270	影響なし
水及び電解質代謝	尿量及び尿中電解質排泄	ラット (6)	p.o. 30 90, 270	尿中 K ⁺ の増加(50%) 尿量増加(51 と 102%)及び尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の増加(61 と 104、86 と 166、38 と 54%)
その他の作用	催吐作用	イヌ (3)	p.o. 30 90 270	1 例で 24 時間内に嘔吐 2 例で 24 時間内に嘔吐(投与後 7~10 日に死亡) 3 例全てに 24 時間内に嘔吐(投与後 2~4 日に死亡)
	血糖値に及ぼす影響 1) 単独作用 2) Glybenclamide との併用	ラット (8) ラット (8)	p.o. 30, 90, 270 p.o. 270	影響なし 影響なし

* : TS-1 の投与量及び濃度は FT 量として表示

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験^{61~76)}(1) 単回投与
毒性試験⁶¹⁾LD₅₀ 又は概略の致死量 (mg/kg)

			TS-1	CDHP	Oxo	FT+CDHP	FT(参考) ^{*1)}
経口投与	マウス	雄	549	—	—	—	1420
		雌	441~551	2000 以上	2000 以上	220~441	1410
	ラット	雄	441~551	2000 以上	2000 以上	—	1475
		雌	441~551	2000 以上	2000 以上	—	1475
	イヌ [*]	雄	53	2000 以上	2000 以上	—	34

TS-1 及び FT+CDHP は FT 量で表示、※：概略の致死量、—：実施せず

参考：*1) 國宗義雄 他：応用薬理, **20**, 1009-1025(1980).

TS-1 の中毒症状

マウス：顔面浮腫、脱毛等(死亡例：消瘦、貧血色、呼吸困難等)

ラット：顔面浮腫、脱毛、下痢便等(死亡例：消瘦、貧血色、呼吸緩徐等)

イヌ：嘔吐、下痢便、粘液便あるいは軟便(死亡例：自発運動の減少、ふらつき歩行)

病理学的検査において、マウス、ラット及びイヌの死亡例で肺の鬱血及び水腫、胸腺、リンパ節などリンパ系器官の萎縮に加え、肺、肝あるいは脾などには細菌塊がみられた。

これら動物の死因は循環機能障害に基づく肺の鬱血、水腫による呼吸困難、造血系及びリンパ系障害に基づく宿主抵抗性の低下による細菌感染と考えられた。

(2) 反復投与
毒性試験^{62~66)}1) ラット 13 週間反復投与毒性試験⁶²⁾

(雌雄ラット、TS-1 を FT として 1.5、5、15mg/kg、13 週間経口投与、5 週間休薬)

15mg/kg では手掌・足底部・尾の角化・壊死、貧血、リンパ・造血系器官・精巢の萎縮、尿蛋白・遊離コレステロール・尿酸・尿素窒素の増加、腎の尿細管変性・硝子円柱などがみられた。投与 2~4 週に 11 匹、12~13 週に 2 匹の雄が死亡した。消瘦、全身諸器官に炎症・壊死・感染性変化が認められたことから、死因はリンパ・造血系器官の機能低下による貧血及び細菌感染と考えられた。リンパ・造血系器官及び腎への影響は 5mg/kg でも軽度ながら確認されたが、1.5mg/kg ではみられなかった。上述の諸変化は 5 週間の休薬により回復もしくは回復傾向が認められた。以上の結果から無毒性量は雌雄とも 1.5mg/kg と考えられた。

2) ラット 26 週間反復投与毒性試験⁶³⁾

(雌雄ラット、TS-1 を FT として 1、5、10mg/kg、26 週間経口投与、5 週間休薬)

10mg/kg では皮膚、リンパ・造血系器官、雄性生殖器及び腎に 13 週間反復投与毒性試験の 15mg/kg と同様の変化がみられたが、死亡例はなかった。また、投与期間の延長による新たな毒性の発現はなかったが、腎病変は強くなった。リンパ・造血系器官及び腎への影響は 5mg/kg でも軽度ながら確認されたが、1mg/kg ではみられなかった。上述の諸変化は 5 週間の休薬により回復もしくは回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は雌雄とも 1mg/kg と考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与
毒性試験^{62~66)}
(つづき)

3) イヌ 13 週間反復投与毒性試験⁶⁴⁾

(雌雄イヌ、TS-1 を FT として 0.5、1、3、6mg/kg、13 週間経口投与)

3mg/kg 以上で投与 2 週から眼強膜部にメラニン色素沈着が、投与 3 週から角膜の炎症や萎縮によると考えられた角膜の混濁がみられたのに加え、腋窩・鼠径部の皮膚にメラニン色素沈着、口内炎、消化管粘膜・リンパ系器官・生殖器の萎縮性変化などがみられた。死亡例では更に、自発運動の減少、肺の細菌巣・炎症性細胞の浸潤、造血系器官の萎縮性変化などがみられたことから、死因は免疫機能低下に起因した感染及び一般状態の悪化による衰弱死と考えられた。また、眼球の色素沈着及びリンパ系器官の萎縮は低用量の 0.5mg/kg においても認められた。以上の結果から無毒性量は雌雄とも 0.5mg/kg 未満と考えられた。

〈追加試験：眼に対する影響の回復性試験〉

TS-1 を FT として 3mg/kg を雄イヌに 2 及び 5 週間経口投与し、眼強膜部の色素沈着及び角膜の白濁について、休薬による回復性を検討した。色素沈着は投与 1 週より、白濁は投与 3 週よりそれぞれ発現した。なお、シルマー涙液検査、瞳孔径検査、対光反応検査、スリットランプを用いた前眼房・瞳孔検査、眼圧検査、眼底検査には影響はみられなかったが、眼粘膜の感染菌検査において *Staphylococcus chromogenes* が高率に分離された。しかし、休薬により色素沈着は 2 週後より、白濁は 1 週後よりそれぞれ軽減した。

4) イヌ 52 週間反復投与毒性試験⁶⁵⁾

(雌雄イヌ、TS-1 を FT として 0.1、0.5、2.5mg/kg、52 週間経口投与、13 週間休薬；追加試験として 0.004、0.02mg/kg 52 週間経口投与)

2.5mg/kg では 13 週間反復投与毒性試験と同様の眼球・皮膚の色素沈着、角膜の白濁がみられたが、消化管粘膜・リンパ系器官・生殖器の萎縮性変化は認められなかった。その他に、投与期間の延長による新たな毒性は発現しなかったが、皮膚病変は強くなり、全身性に皮膚炎が観察され、これに起因する臨床検査値の変動もみられた。死亡した例では皮膚炎が重度であったことから、死因は皮膚炎に起因した全身状態の悪化による衰弱死と考えられた。眼球・皮膚の色素沈着は 0.1mg/kg でも観察された。上述の諸変化は 13 週間の休薬により眼球・皮膚の色素沈着、角膜の混濁を除いて回復もしくは回復傾向が認められた。

0.02mg/kg 以下ではいずれも眼球・皮膚に色素沈着が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 0.02mg/kg と考えられた。

5) サル 13 週間反復投与毒性試験⁶⁶⁾

(雄サル、TS-1 を FT として 2、4、8mg/kg、13 週間経口投与)

8mg/kg で赤血球・白血球・リンパ球の減少、胸腺の萎縮、腸管粘膜の炎症性細胞浸潤などがみられた。胸腺及び消化管の変化は 4mg/kg でもみられたが、2mg/kg ではみられなかったことから、無毒性量は 2mg/kg と考えられた。

(2) 反復投与 毒性試験 ^{62~66)} (つづき)	<p>〈追加試験〉</p> <p>(雄サル、TS-1 を FT として 16mg/kg、4 週間経口投与)</p> <p>13 週間反復投与毒性試験と同様な変化に加え、軟便・水様便、骨髄の萎縮性変化が認められた。死亡例では、更に貧血、体温低下、体重・摂餌量減少、胃腸管に広範な炎症性変化などがみられ、死因は消化管障害に加え、摂餌量の減少に起因した栄養不良による衰弱死と考えられた。しかし、生存例及び死亡例とも、イヌでみられた眼球及び皮膚の変化は全く認められなかった。</p>
(3) 遺伝毒性試験	該当資料なし
(4) がん原性試験 ^{67,68)}	<p>マウス及びラットを用いたがん原性試験において、TS-1 にがん原性は認められなかった。</p>
(5) 生殖発生 毒性試験 ^{69~72)}	<p>1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)⁶⁹⁾</p> <p>[雌雄ラット(各群雌雄 24 匹)、TS-1 を FT として 1、4、7mg/kg、強制経口投与(雄：交配前 9 週間及び交配期間を含め解剖日まで約 13 週間、雌：交配前 2 週間及び交配期間を含め妊娠 7 日)]</p> <p>雄で体重増加抑制、摂餌量の減少ならびに胸腺、精巣及び精巣上体重量の低下、雌で腎臓重量の増加が 7mg/kg でみられたことから、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雌雄とも 4mg/kg と考えられた。しかし、7mg/kg でも受胎能に影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は 7mg/kg 以上と考えられた。</p> <p>一方、胎児体重の低下及び骨化遅延が 7mg/kg でみられたことから、胎児に対する無毒性量は 4mg/kg と考えられた。</p> <p>2) 胎児の器官形成期投与試験(ラット) (Segment II)⁷⁰⁾</p> <p>[雌ラット(各群 32~36 匹)、TS-1 を FT として 1、3、5、7mg/kg、11 日間(妊娠 7~17 日)強制経口投与]</p> <p>母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が 7mg/kg でみられたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg と考えられた。しかし、7mg/kg でも生殖に及ぼす影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は 7mg/kg 以上と考えられた。</p> <p>一方、胎児体重の低下が 5mg/kg 以上で、内臓異常(水頭症)及び骨格変異の増加が 7mg/kg でみられたことから、胎児に対する無毒性量は 3mg/kg と考えられた。出生児の外表異常(水頭症)及び体重増加抑制が 7mg/kg でみられたことから、出生児に対する無毒性量は 5mg/kg と考えられた。</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生
毒性試験^{69~72)}
(つづき)

3) 胎児の器官形成期投与試験(ウサギ) (Segment II)⁷¹⁾

[雌ウサギ(各群 13~15 匹)、TS-1 を FT として 0.5、1、1.5mg/kg、13 日間(妊娠 6~18 日)強制経口投与]

母動物の死亡が 1.5mg/kg で発現したことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg と考えられた。一方、胎児の骨格異常(肋軟骨癒合)が 1.5mg/kg で増加したことから、胎児に対する無毒性量は 1mg/kg と考えられた。

〈追加試験〉

投与期間を妊娠 8 と 9 日、10 と 11 日、12 と 13 日及び 14 と 15 日に 4 分割して、TS-1 (FT として) 3、6mg/kg を雌ウサギに投与した。

器官形成期の早い時期では、3mg/kg 投与により催奇形作用(骨格異常、内臓異常)が、6mg/kg 投与により胚致死作用が明らかであった。器官形成期の遅い時期では、3mg/kg 投与で影響は認められず、6mg/kg 投与により催奇形作用が明らかであった。

4) 周産期及び授乳期投与試験(Segment III)⁷²⁾

[雌ラット(各群 21~24 匹)、TS-1 を FT として 1、4、7mg/kg、約 28 日間(妊娠 17 日~分娩後 21 日)強制経口投与]

母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が 7mg/kg でみられたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 4mg/kg と考えられた。しかし、7mg/kg でも生殖に及ぼす影響はみられなかったことから、生殖能に対する無毒性量は 7mg/kg 以上と考えられた。

一方、出生児の体重増加抑制及び腎重量の低下が 4mg/kg 以上でみられたことから、出生児に対する無毒性量は 1mg/kg と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の
特殊毒性^{73~76)}1) 抗原性⁷³⁾

マウス-ラット系での異種受動的皮膚アナフィラキシー反応及びモルモットでの同種受動的皮膚アナフィラキシー反応、能動的全身性アナフィラキシー反応及び間接赤血球凝集反応のいずれの試験においても、TS-1、CDHP 及び Oxo に抗原性は認められなかった。また、TS-1 には細胞性免疫による遅延型皮膚反応誘発作用も認められなかった。

2) 変異原性^{74,75)}

TS-1、CDHP 及び Oxo に遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったが、TS-1 及び Oxo には *in vitro* での染色体異常誘発作用がみられた。また、TS-1 に弱い *in vivo* 小核誘発作用がみられたが、Oxo 及び CDHP には同作用は認められなかった。

なお、TS-1 の薬効成分である FT は復帰突然変異誘発能を示さないが、染色体異常誘発能及び小核誘発能を有する^{*1)}。TS-1 でみられた染色体異常誘発能は TS-1 と Oxo の染色体異常の出現用量からみて、Oxo に起因するのではなく、FT あるいはその代謝物である 5-FU に起因していると考えられる。

参考 *1) Yajima, N. et al. : Mutation Res., **88**, 241-254 (1981).

3) 免疫能に及ぼす影響⁷⁶⁾

マウスを用いた試験において TS-1 の免疫能に及ぼす影響が認められた。また、UFT 及び 5-FU と比較して質的及び量的に大きな差は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること ・ 有効成分：テガフル：劇薬 ギメラシル：なし オテラシルカリウム：なし
2. 有効期間	36 箇月
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	<p>20. 取扱い上の注意 開封後は湿気を避けて保存すること。</p>
5. 患者向け資材	<p>患者向け医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり</p>
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：ティーエスワン配合 OD 錠 T20・T25、ティーエスワン配合 カプセル T20・T25、ティーエスワン配合顆粒 T20・T25、 エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20・T25、エスエーワン配合 カプセル T20・T25 等</p> <p>同 効 薬：テガフル、テガフル・ウラシル、フルオロウラシル、 ドキシフルリジン、カペシタビン</p>
7. 国際誕生年月日	<p>1999 年 1 月 25 日 日本国内において開発</p>
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準記載年月日、 販売開始年月日	<ul style="list-style-type: none"> ・ エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T20 承認年月日：2017 年 2 月 15 日 承認番号：22900AMX00376000 薬価基準記載年月日：2017 年 6 月 16 日 販売開始年月日：2017 年 6 月 16 日 ・ エスワнтаイホウ配合 OD 錠 T25 承認年月日：2017 年 2 月 15 日 承認番号：22900AMX00377000 薬価基準記載年月日：2017 年 6 月 16 日 販売開始年月日：2017 年 6 月 16 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない															
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない															
11. 再審査期間	該当しない															
12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。															
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT(9桁) 番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T20</td> <td>4229101F1050</td> <td>4229101F1050</td> <td>125375701</td> <td>622537501</td> </tr> <tr> <td>エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T25</td> <td>4229101F2057</td> <td>4229101F2057</td> <td>125376401</td> <td>622537601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算コード	エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T20	4229101F1050	4229101F1050	125375701	622537501	エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T25	4229101F2057	4229101F2057	125376401	622537601
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算コード												
エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T20	4229101F1050	4229101F1050	125375701	622537501												
エスワнтаイホウ 配合 OD 錠 T25	4229101F2057	4229101F2057	125376401	622537601												
14. 保険給付上の注意	<p>保険適用上の取り扱い</p> <p>① 本製剤の警告において、「本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。」とされていることから、本製剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定するものであること。</p> <p>② 本製剤の用法及び用量において、「胃癌には A 法、B 法又は C 法、結腸・直腸癌には A 法、C 法又は D 法、頭頸部癌には A 法、非小細胞肺癌には A 法、B 法又は C 法、手術不能又は再発乳癌には A 法、膀胱癌には A 法又は C 法、胆道癌には A 法、E 法又は F 法を使用する。」とされていることから、診療報酬明細書の摘要欄に用法・用量を記載すること（「A 法」から「F 法」までのうち該当するものを記載）。</p> <p style="text-align: right;">（保医発 0925 第 6 号、令和 5 年 9 月 25 日より）</p> <p>本製剤は保険診療上の後発品である。</p>															

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 増田啓年 他:ラットにおける S-1 の動態試験. 社内資料, 研究報告書 No. 136(1999).
- 2) 田口鐵男 他: S-1 の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法, **24**(15), 2253-2264(1997).
- 3) Sugimachi, K. et al. : An Early Phase II Study of Oral S-1, A Newly Developed 5-Fluorouracil Derivative for Advanced and Recurrent Gastrointestinal Cancers . *Oncology*, **57**, 202-210(1999).(PMID : 10545788)
- 4) 犬山征夫 他: 頭頸部癌に対する S-1 の前期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法, **25**(8), 1151-1158(1998).
- 5) Furuse, K. et al. : Early phase II study of S-1, a new oral fluoropyrimidine, for advanced non-small-cell lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **6**(5), 236-241(2001). (PMID : 11723745)
- 6) 田口鐵男 他: 進行・再発乳癌患者に対する S-1 の前期臨床第 II 相試験. 癌と化学療法, **25**(7), 1035-1043(1998).
- 7) Ueno, H. et al. : An Early Phase II Study of S-1 in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncology*, **68**, 171-178 (2005).(PMID : 16006754)
- 8) Ueno, H. et al. : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br. J. Cancer*, **91**(10), 1769-1774 (2004) (PMID : 15505626)
- 9) Sakata, Y. et al. : Late Phase II Study of Novel Oral Fluoropyrimidine Anticancer Drug S-1(1M Tegafur-0.4M Gimestat-1M Otastat potassium) in Advanced Gastric Cancer Patients. *Eur. J. Cancer*, **34**(11), 1715-1720(1998).(PMID : 9893658)
- 10) Koizumi, W. et al. : Phase II Study of S-1, a Novel Oral Derivative of 5-Fluorouracil, in Advanced Gastric Cancer. *Oncology*, **58**(3), 191-197(2000).(PMID : 10765119)
- 11) Ohtsu, A. et al. : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br. J. Cancer*, **83**(2), 141-145(2000).(PMID : 10901361)
- 12) Shirao, K. et al. : Phase II Study of Oral S-1 for Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma. *Cancer*, **100**(11), 2355-2361 (2004).(PMID : 15160338)
- 13) 犬山征夫 他: 進行・再発頭頸部癌患者に対する S-1 の後期臨床第 II 相試験 -多施設共同研究-. 癌と化学療法, **28**(10), 1381-1390(2001).
- 14) Kawahara, M. et al. : Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, **85**(7), 939-943(2001).(PMID : 11592762)

1. 引用文献(つづき)

- 15) Ichinose, Y. et al. : S-1 Plus Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer : A Multi-Institutional Phase II Trial. *Clin. Cancer Res.*, **10**(23), 7860-7864 (2004). (PMID : 15585618)
- 16) 佐伯俊昭 他 : 進行・再発乳癌に対する S-1 の後期臨床第II相試験. 癌と化学療法, **31**(4), 539-547(2004).
- 17) 転移性乳癌患者を対象とした Taxane 系抗悪性腫瘍剤無効例に対する S-1 後期臨床第II相試験. 社内資料, 研究報告書 No.235(2005).
- 18) Okusaka, T. et al. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **61**, 615-621 (2008). (PMID : 17520253)
- 19) 進行胆道癌患者における S-1 後期臨床第II相試験. 社内資料, 研究報告書 No.254(2007).
- 20) Saeki, T. et al. : A Phase II Study of S-1 in Patients with Metastatic Breast Cancer—A Japanese Trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. *Breast Cancer*, **11**(2), 194-202(2004). (PMID : 15550867)
- 21) 田口鐵男 他 : 進行胃癌を対象とした S-1 長期投与試験. 社内資料, 研究報告書 No. 144(1999).
- 22) 栗原 稔 他 : 進行胃癌を対象とした S-1 長期投与試験. 社内資料, 研究報告書 No. 143(1999).
- 23) Nagashima, F. et al. : Japanese nationwide post-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, **8**, 6-11(2005).(PMID : 15747168)
- 24) Koizumi, W. et al. : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol.*, **9**(3), 215-221 (2008).(PMID : 18282805)
- 25) Sakuramoto, S. et al. : Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.*, **357**(18), 1810-1820(2007).(PMID : 17978289)
- 26) Sasako, M. et al. : Five-year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J. Clin Oncol.*, **29**(33), 4387-4393(2011).(PMID : 22010012)
- 27) Toi, M. et al. : Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, **22**(1), 74-84(2021).(PMID: 33387497)
- 28) エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対する S-1 術後療法ランダム化比較第III相試験. 社内資料(2022).

1. 引用文献(つづき)

- 29) Tatsumi, K. et al. : Inhibitory Effects of Pyrimidine, Barbituric Acid and Pyridine Derivatives on 5-Fluorouracil Degradation in Rat Liver Extracts. *Jpn. J. Cancer Res.(Gann)*, **78**, 748-755(1987). (PMID : 3114201)
- 30) 福島正和 : 5-Fluorouracil の代謝に関与する酵素に対する CDHP, Oxo, 5-Azauracil および Cyanuric acid の阻害効果. 社内資料, 研究報告書 No. 145(1999).
- 31) 福島正和 他 : Tegafur(FT)に2つの Biochemical Modulator を配合した新規 5-Fluorouracil 系抗癌剤 S-1 の配合比に関する研究. 社内資料, 研究報告書 No. 149(1999).
- 32) 鈴木義裕 他 : 5-FU の神経毒性に対する CDHP の併用効果に関する試験. 社内資料, 研究報告書 No. 150(1999).
- 33) 福島正和 他 : 吉田肉腫移植ラットに於ける [2,4-¹⁴C] Potassium oxonate 経口投与後の血中および組織中総放射活性の測定. 社内資料, 研究報告書 No. 153(1999).
- 34) Shirasaka, T. et al. : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative(S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anti-Cancer Drugs* **7**(5), 548-557(1996). (PMID : 8862723)
- 35) 福島正和 他 : イヌにおける FT+CDHP 連日投与による消化器系副作用発現に及ぼす Oxo の配合効果. 社内資料, 研究報告書 No. 151(1999).
- 36) Takechi, T. et al. : Antitumor activity and low intestinal toxicity of S-1, a new formulation of oral tegafur, in experimental tumor models in rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **39**, 205-211(1997). (PMID : 8996521)
- 37) 岡部博之 他 : マウス実験腫瘍に対する新規 5-FU 系抗癌剤 S-1 の有効性. 社内資料, 研究報告書 No. 152(1999).
- 38) Fukushima, M. et al. : Preclinical antitumor efficacy of S-1 : a new oral formulation of 5-fluorouracil on human tumor xenografts. *Int.J. Oncol.*, **13**, 693-698(1998). (PMID : 9735397)
- 39) 内田淳二 他 : ヒト乳癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の有効性検討. 社内資料, 研究報告書 No. 172(2001).
- 40) 内田淳二 他 : ヒト頭頸部癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の抗腫瘍効果. 社内資料, 研究報告書 No. 173(2001).
- 41) 内田淳二 他 : ヒト頭頸部癌株ヌードラット皮下移植モデルにおける S-1 の有効性検討. 社内資料, 研究報告書 No. 174(2001).
- 42) Hirata, K. et al. : Pharmacokinetic Study of S-1 : a Novel oral Fluorouracil Antitumor Drug. *Clin. Cancer Res.*, **5**, 2000-2005(1999). (PMID : 10473078)
- 43) 田口鐵男 他 : 進行癌患者を対象とした S-1 臨床薬理試験. 社内資料, 研究報告書 No. 148(1999).

1. 引用文献(つづき)

- 44) 吉末訓弘 他：ラットにおける S-1 の吸収に影響を与える要因の解明. 社内資料, 研究報告書 No. 163(1999).
- 45) 増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態(第 1 報)：ラットにおける S-1 単回投与時の各配合成分の吸収および排泄. 薬物動態, **12**(4), 289-300(1997).
- 46) 増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態(第 5 報)：ラットにおける S-1 の各配合成分の胎児および乳汁移行性. 薬物動態, **12**(4), 355-386(1997).
- 47) Nagayama, S. et al. : Disposition of Components of New Anti-cancer Drug S-1(7) : Metabolism of Components of S-1 after Administration to Tumor bearing Rats. 薬物動態, **12**(6), 645-655(1997).
- 48) 増田啓年 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態(第 2 報)：ラットにおける S-1 単回投与時の各配合成分の分布および蛋白結合. 薬物動態, **12**(4), 301-321(1997).
- 49) 山本佳男 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態(第 6 報)：ラットにおける S-1 の各配合成分の代謝. 薬物動態, **12**(6), 630-644(1997).
- 50) Ikeda, K. et al. : Bioactivation of Tegafur to 5-Fluorouracil Is Catalyzed by Cytochrome P-450 2A6 in Human Liver Microsomes *in Vitro*. Clin. Cancer Res., **6**, 4409-4415(2000). (PMID : 11106261)
- 51) Tominaga, K. et al. : Safety and Efficacy of S-1, a Novel Oral Fluorouracil Antitumor Drug, for a Chronic Renal Failure Patient Maintained on Hemodialysis. Oncology, **66**, 358-364(2004). (PMID : 15331922)
- 52) Ikeda, M. et al. : Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and inpatients with impaired renal function. Cancer Chemother. Pharmacol., **50**, 25-32(2002). (PMID : 12111108)
- 53) 池田和正：S-1 の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較. 社内資料, 研究報告書 No. 253(2007).
- 54) 池田和正 他：腎障害モデルにおける S-1 動態変化の検討. 社内資料, 研究報告書 No. 138(1999).
- 55) 吉末訓弘 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のソリブジンあるいはその他の 5-FU 系薬剤との相互作用に関する検討. 社内資料, 研究報告書 No. 135(1999).
- 56) 原 富英 他：制癌剤テガフルによる急性フェニトイン中毒の一例. 九州神経精神医学, **38**(1), 36-41(1992).
- 57) 馬場一彦 他：ビーグル犬における S-1 のバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH の影響. 社内資料, 研究報告書 No. 137(1999).

1. 引用文献(つづき)

- 58) 西森司雄 他：抗腫瘍薬 Tegafur/5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine ・ Potassium oxonate 配合剤(S-1)の一般薬理作用. 応用薬理, **53**, 395-405(1997).
- 59) 桐本 吏 他：S-1 の正常ラットにおける血糖値に対する影響に関する資料. 社内資料, 研究報告書 No. 220(1997).
- 60) 桐本 吏 他：Glybenclamide(経口血糖降下剤)の血糖降下作用に対するS-1の影響に関する資料. 社内資料, 研究報告書 No. 221(1997).
- 61) 林 泰司 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 ならびに、その新規配合成分 CDHP および Oxo の単回経口投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 495-504(1996).
- 62) 林 泰司 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のラット経口投与による 13 週間反復投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 505-526(1996).
- 63) 箱井加津男 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のラット経口投与による 26 週間反復投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 545-560(1996).
- 64) 林 泰司 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のイヌ経口投与による反復投与毒性試験. I. 13 週間反復投与毒性試験. II. 眼に対する影響の回復性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 527-544(1996).
- 65) 北島省吾 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のイヌ経口投与による 52 週間反復投与毒性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 561-588(1996).
- 66) 野村岳之 他：S-1 のサル経口投与による反復投与毒性試験. 社内資料, 研究報告書 No. 159(1999).
- 67) 井上博之 他：S-1 のマウスがん原性試験. 社内資料, 研究報告書 No. 157(1999).
- 68) 井上博之 他：S-1 のラットがん原性試験. 社内資料, 研究報告書 No. 158(1999).
- 69) 四宮充普 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験(第1報)ーラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験ー. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 589-602(1996).
- 70) 柚木山史郎 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験(第2報)ーラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験ー. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 603-618(1996).
- 71) 四宮充普 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験(第3報)ーウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験ー. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 619-641(1996).
- 72) 古橋忠和 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の生殖・発生毒性試験(第4報)ーラット経口投与による周産期および授乳期投与試験ー. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 643-659(1996).
- 73) 前田泰宏 他：新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の抗原性試験. J. Toxicol. Sci., **21** (Suppl.III), 661-673(1996).

- | | |
|--------------|--|
| 1. 引用文献(つづき) | <p>74) 大内田昭信 他:新規抗悪性腫瘍薬 S-1 ならびに、その新規配合成分 CDHP および Oxo の変異原性試験. <i>J. Toxicol. Sci.</i>, 21(Suppl.Ⅲ), 675-689(1996).</p> <p>75) 大内田昭信 他: S-1, CDHP および Oxo の小核試験. 社内資料, 研究報告書 No. 156(1999).</p> <p>76) 河内泰英 他:新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のマウスにおける免疫毒性作用—S-1, UFT および 5-FU との比較試験—. <i>J. Toxicol. Sci.</i>, 21(Suppl.Ⅲ), 691-701(1996).</p> |
| 2. その他の参考文献 | <ul style="list-style-type: none">・ 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店(2016).・ 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準, 日本癌治療学会誌, 21(5), 943-953(1986).・ 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について, 日本癌治療学会誌, 32(1), 61-65(1997). |

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

韓国

承認年月日：2003年7月29日(進行再発又は転移を有する胃癌、進行再発頭頸部癌)

承認年月日：2008年1月17日(胃癌術後補助療法)

承認年月日：2014年12月3日(局所進行又は転移を有する膵癌)

承認年月日：2020年3月19日(局所進行又は転移を有するプラチナ既治療非小細胞肺癌)

中華人民共和国

承認年月日：2009年1月9日(切除不能局所進行又は転移を有する胃癌)

シンガポール

承認年月日：2009年7月13日(胃癌術後補助療法)

承認年月日：2016年7月28日(局所進行又は転移を有する膵腺癌)

承認年月日：2022年3月30日(プラチナ製剤での治療歴がある局所進行性又は転移性非小細胞肺癌)

台湾

承認年月日：2010年8月5日(進行再発胃癌、胃癌術後補助療法)

承認年月日：2013年8月23日(局所進行又は転移を有する膵癌)

承認年月日：2015年8月14日(進行又は転移を有するオキサリプラチン既治療結腸・直腸癌に対するイリノテカンとの併用療法)

承認年月日：2018年9月12日(局所進行又は転移を有するプラチナ既治療非小細胞肺癌)

承認年月日：2022年1月7日(進行又は再発を有する胆道癌に対するゲムシタビンとの併用療法)

欧州(欧州連合加盟27カ国及び欧州経済地域加盟3カ国。そのうち既発売国、スウェーデン、ドイツ、オーストリア等の17カ国)

承認年月日：2011年3月14日(進行胃癌に対するシスプラチン併用療法)

承認年月日：2022年1月24日(術後補助又は転移性結腸・直腸癌における他のフッ化ピリミジンによる手足症候群・心血管毒性に不耐となった転移性結腸・直腸癌に対する単剤療法及びオキサリプラチン又はイリノテカン併用療法(ベバシズマブ併用を含む))

タイ

承認年月日：2012年3月12日(切除不能進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法)

承認年月日：2014年12月1日

(切除不能進行胃癌に対してシスプラチン不耐は単剤でも使用可)

(局所進行、切除不能又は転移を有する非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとの併用療法)

(局所進行、切除不能又は転移を有する結腸・直腸癌に対する1st line としてオキサリプラチンとの併用療法と2nd line としてイリノテカンとの併用療法)

(局所進行、切除不能又は転移を有する膵癌)

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

承認年月日：2022年11月21日(プラチナ製剤での治療歴を有する非小細胞肺癌に対する単剤療法、膵臓癌の術後補助療法に対する単剤療法、HER2陰性の転移性乳癌に対する単剤療法)

香港

承認年月日：2012年4月3日(胃癌術後補助療法)

マレーシア

承認年月日：2012年7月26日(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法)

承認年月日：2017年3月29日

(局所進行又は転移を有する膵癌)

(局所進行、切除不能又は転移を有する非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとの併用療法)

(転移を有する結腸・直腸癌に対する1st lineとしてオキサリプラチンとの併用療法と2nd lineとしてイリノテカンとの併用療法)

【OD錠】

承認年月日：2019年7月22日

(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法)

(局所進行又は転移を有する膵癌)

(局所進行、切除不能又は転移を有する非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとの併用療法)

(転移を有する結腸・直腸癌に対する1st lineとしてオキサリプラチンとの併用療法と2nd lineとしてイリノテカンとの併用療法)

ベトナム

承認年月日：2014年7月17日(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法)

ミャンマー

承認年月日：2015年10月5日(胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、切除不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌)

インドネシア

承認年月日：2016年12月27日(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法)

【OD錠】

承認年月日：2019年7月2日(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法)

承認年月日：2022年11月25日(転移を有する結腸・直腸癌に対する1st lineとしてオキサリプラチンとの併用療法と2nd lineとしてイリノテカンとの併用療法、膵癌の術後補助療法、局所進行性又は転移性の膵癌)

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況(つづき)

ラオス

承認年月日：2018年10月31日(胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌)

カンボジア

承認年月日：2020年3月15日(胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌)

ブルネイ

【OD錠】

承認年月日：2022年11月24日(進行胃癌に対するシスプラチンとの併用療法、胃癌術後補助療法、局所進行又は転移を有する膵癌、局所進行、切除不能又は転移を有する非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとの併用療法、転移を有する結腸・直腸癌に対する1st line としてオキサリプラチンとの併用療法と2nd line としてイリノテカンとの併用療法)

2. 海外における 臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、EUのSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
EUのSPC (2020年7月)	The safety and efficacy of Teysuno in children and adolescents under 18 years old have not been established. No data are available. Therefore, Teysuno should not be administered to children or adolescents under 18 years of age.

XIII. 備 考

- | | |
|---|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報 | |
| (1) 粉碎 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

MEMO

製造販売元
資料請求先



岡山大鵬薬品株式会社
〒705-8555 岡山県備前市久々井字沖1775-1
TEL.0120-96-9771 FAX.0869-64-1130
<https://www.okayama-taiho.co.jp/>

30-0017-3
2023年9月改訂