

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

代謝拮抗剤

エヌケ-エスワン® 配合顆粒 T20

エヌケ-エスワン® 配合顆粒 T25

NKS-1 combination granule T20・T25

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒剤

剤形	顆粒剤			
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	含有量（1包中）	
	有効成分	テガフル ギメラシル オテラシルカリウム	T20 20.0mg 5.8mg 19.6mg	T25 25.0mg 7.25mg 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(JAN) 洋名：Tegafur・Gimeracil・Oteracil Potassium(JAN)			
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：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 発売年月日：2015年6月19日			
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/			

本 I F は 2020 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

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・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 17
10. 製剤中の有効成分の定量法 17
11. 力価 17
12. 混入する可能性のある夾雑物 17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 17
14. その他 17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 18
2. 用法及び用量 18
3. 臨床成績 19

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 22
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 吸収 25
4. 分布 25
5. 代謝 25
6. 排泄 25
7. トランスポーターに関する情報 26
8. 透析等による除去率 26

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 27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 28
5. 慎重投与内容とその理由 28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 28
7. 相互作用 29
8. 副作用 30
9. 高齢者への投与 34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 34
11. 小児等への投与 34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 34
13. 過量投与 34
14. 適用上の注意 34

15. その他の注意	34	XI. 文献	
16. その他	35	1. 引用文献	39
		2. その他の参考文献	39
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	36	1. 主な外国での発売状況	40
2. 毒性試験	36	2. 海外における臨床支援情報	40
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	37	その他の関連資料	41
2. 有効期間又は使用期限	37		
3. 貯法・保存条件	37		
4. 薬剤取扱い上の注意点	37		
5. 承認条件等	37		
6. 包装	37		
7. 容器の材質	37		
8. 同一成分・同効薬	37		
9. 国際誕生年月日	38		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38		
11. 薬価基準収載年月日	38		
12. 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	38		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	38		
14. 再審査期間	38		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38		
16. 各種コード	38		
17. 保険給付上の注意	38		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤は、大鵬薬品工業株式会社が開発した経口抗癌剤であり、1999年1月にカプセル剤の製造承認を取得した。2009年1月に顆粒剤形追加が承認され、発売に至っている。

エヌケーエスワン配合顆粒 T20・T25 は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムを主成分とした後発医薬品として日本化薬株式会社が開発を企画した。薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定し、加速試験、生物学的同等性試験を実施して承認申請した。2015 年 2 月に承認を取得後、同年 6 月に発売に至った。2016 年 7 月には、「頭頸部癌」の効能・効果が追加承認された。2017 年 5 月には、「結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌」の効能・効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、5-フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであるテガフルと、5-FU の分解を阻害するギメラシル及び消化管毒性の軽減作用を示すオテラシルカリウムを配合した顆粒剤である¹⁾。

(「IV. 製剤に関する項目」を参照)

(2) テガフルは、それ自体は抗腫瘍活性をもたないが、体内に投与された後、肝で代謝され、活性体であるフルオロウラシルを放出し抗腫瘍活性を示すプロドラッグである。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照)

(3) エヌケーエスワン配合顆粒 T20・T25 は各々スティック包装で 56 包 (28 包×2) の包装規格である。

(「X. 管理的事項に関する項目」の「6. 包装」を参照)

(4) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用 (頻度不明) として、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 (類薬) が報告されている。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. 副作用」を参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エヌケーエスワン配合顆粒 T20
エヌケーエスワン配合顆粒 T25

(2) 洋名

NKS-1 combination granule T20
NKS-1 combination granule T25

(3) 名称の由来

日本化薬 (NK・エヌケー) が発売する S-1 (エスワン) であることから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テガフル (JAN)
ギメラシル (JAN)
オテラシルカリウム (JAN)

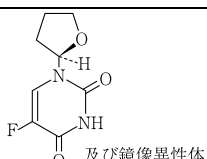
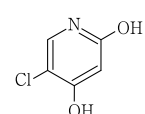
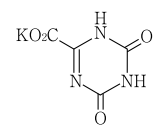
(2) 洋名 (命名法)

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

(3) ステム

テガフル
ウリジン系抗ウイルス薬/抗悪性腫瘍薬: -uridine
ギメラシル、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

	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム
構造式			
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

4. 分子式及び分子量

前項の「表」を参照すること。

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

略号：S-1

7. CAS登録番号

S-1：150863-82-4

テガフルール：17902-23-7

ギメラシル：103766-25-2

オテラシルカリウム：2207-75-2

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	ギメラシル	オテラシルカリウム
外観・性状	白色の結晶性の粉末	白色の結晶性の粉末	白色の結晶性の粉末
溶解性	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。	ジメチルスルホキシドに溶けやすく、 <i>N,N</i> -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)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン又は水に溶けにくい。	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。

(2) 溶解性

前項の「表」を参照すること。

(3) 吸湿性

テガフル

乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、4時間)

ギメラシル

乾燥減量：0.3%以下(1g、105℃、2時間)

オテラシルカリウム

乾燥減量：0.2%以下(1.0g、減圧、105℃、2時間)

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

テガフル

融点：166～171℃

ギメラシル

融点：約262℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

テガフル

pKa=7.65±0.05(N-3位水素基、滴定法)

(6) 分配係数³⁾

ギメラシル：5.40×10⁻²

オテラシルカリウム：8.06×10⁻⁵以下

(7) その他の主な示性値

テガフル

旋光性：メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

pH：本品0.5gを水50mLに溶かした液のpHは4.2～5.2である。

オテラシルカリウム

比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (254nm)：346～356(乾燥後、20mg、pH8.0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	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	<p>テガフル</p> <p>日局「テガフル」の確認試験による。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) フッ化物の定性反応 2) 紫外可視吸光度測定法による確認 3) 赤外吸収スペクトル測定法による確認 <p>ギメラシル</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 紫外可視吸光度測定法による確認 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認 <p>オテラシルカリウム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 紫外可視吸光度測定法による確認 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認 3) カリウム塩の定性反応
4. 有効成分の定量法	<p>テガフル</p> <p>日局「テガフル」の定量法による。(滴定法)</p> <p>ギメラシル</p> <p>液体クロマトグラフィー</p> <p>オテラシルカリウム</p> <p>液体クロマトグラフィー</p>

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、
外観及び性状

区別：顆粒剤

外観及び性状：白色の顆粒の分包品

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、
比重、無菌の旨及び
安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性
成分）の含量

エヌケーエスワン配合顆粒 T20 (0.2g) 及びエヌケーエスワン配合顆粒 T25 (0.25g) は、1包に次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		T20	T25
有効成分	テガフル	20.0mg	25.0mg
	ギメラシル	5.8mg	7.25mg
	オテラシルカリウム	19.6mg	24.5mg
添加物	乳糖水和物、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム		

(2) 添加物

前項の「表」を参照すること。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

安定性試験

分包包装(分包をアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エヌケーエスワン配合顆粒 T20 及びエヌケーエスワン配合顆粒 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推測された。

加速試験

<試験項目>

性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量*¹

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
エヌケーエスワン OD錠 T20	40℃ 75%RH	PTP 包装/アルミ ニウム袋(乾燥剤 入り) /紙箱	6 箇月	変化なし* ²
エヌケーエスワン OD錠 T25				変化なし* ²

*1 表示量に対する含有率(%)

テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムについて測定

*2 変化なしは規格値内の変動であることを示す。

分包包装時（ピロー包装なし）の安定性

<試験項目>

性状、溶出試験、定量試験*¹

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
エヌケーエスワン 配合顆粒 T25	25℃ 60%RH 遮光	分包包装(ピロー 包装なし)	6 箇月	変化なし* ²

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行った。

*1 表示量に対する含有率(%)

テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムについて測定

*2 変化なしは規格値内の変動であることを示す。

エヌケーエスワン配合顆粒 T20 は、T25 と分包内の有効成分及び各添加物の含有比率がほぼ同一で分包内の重量が異なる製剤であるため、T20 の分包包装下の安定性は、T25 と同様であると考えられる。

無包装時（顆粒の状態）の安定性

<試験項目>

性状、溶出試験、定量試験*¹

試験	規格	保存条件	保存期間	結果
温度試験	T25	40℃	3 箇月	変化なし* ²
湿度試験	T25	25℃ 75%RH	3 箇月	変化なし* ²
光試験	T25	総照射 120 万 lx・hr	1000lx× 24hr × 50days	うすい褐色に変色 他の試験項目は変化なし* ²
室温試験	T25	25℃ 60%RH	3 箇月	変化なし* ²

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行った。

IV. 製剤に関する項目

*1 表示量に対する含有率(%)

テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムについて測定

*2 変化なしは規格値内の変動であることを示す。

エヌケーエスワン配合顆粒 T20 は、T25 と分包内の有効成分及び各添加物の含有比率がほぼ同一で分包内の重量が異なる製剤であるため、T20 の無包装下の安定性は、T25 と同様であると考えられる。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性⁵⁾

溶出挙動の同等性及び類似性

<エヌケーエスワン配合顆粒 T20>

平成 12 年 2 月 14 日医薬審発第 64 号(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に従い、含量違い製剤であるエヌケーエスワン配合 OD 錠 T25 を標準製剤として、エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 の溶出挙動の同等性を評価した。

試験製剤：エヌケーエスワン配合顆粒 T20

標準製剤：エヌケーエスワン配合顆粒 T25

本製剤はガイドラインの「処方変更水準 A」及び「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に該当する。

試験方法：パドル法（日本薬局方 一般試験法 溶出試験法）

試験条件

試験液量：900mL

試験液温：37°C±0.5°C

試験液及び回転数：下記の表「回転数及び試験液」を参照

試験回数：12 ベッセル

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準

1) 平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

2) 個々の溶出率

標準製剤の平均溶出率が 85%（徐放性製剤では 80%）以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果

平均溶出率及び個々の溶出率の結果から、両製剤の溶出挙動は同等であることを確認した。処方変更水準が A であり、溶出挙動が同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

IV. 製剤に関する項目

回転数及び試験液

回転数	試験液
50回転	pH1.2：溶出試験第1液
	pH3.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液
	pH4.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液
	pH6.8：溶出試験第2液
	水：精製水
100回転	上記条件において、標準製剤、試験製剤共に30分以内に平均85%以上溶出したため省略した。

試験製剤及び標準製剤のテガフル平均溶出率

	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	101.3	101.5	適合
	pH3.0	15	100.9	100.6	適合
	pH6.8	15	101.2	100.8	適合
	水	15	100.8	100.7	適合

試験製剤及び標準製剤のギメラシル平均溶出率

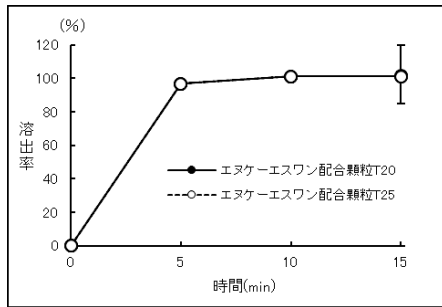
	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	103.0	104.6	適合
	pH4.0	15	103.3	102.0	適合
	pH6.8	15	98.9	100.3	適合
	水	15	99.2	100.8	適合

試験製剤及び標準製剤のオテラシルカリウム平均溶出率

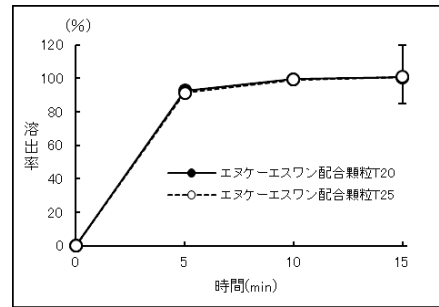
	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	101.6	99.5	適合
	pH3.0	15	96.8	98.1	適合
	pH6.8	15	101.4	100.6	適合
	水	15	101.6	100.9	適合

IV. 製剤に関する項目

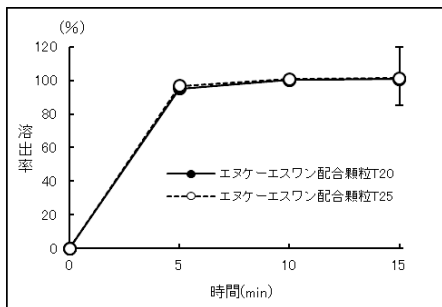
<50rpm, pH1.2>



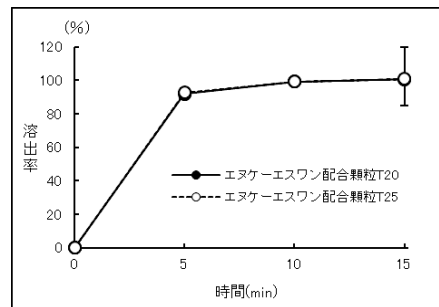
<50rpm, pH3.0>



<50rpm, pH6.8>

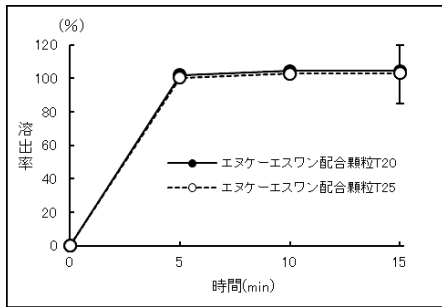


<50rpm, 水>

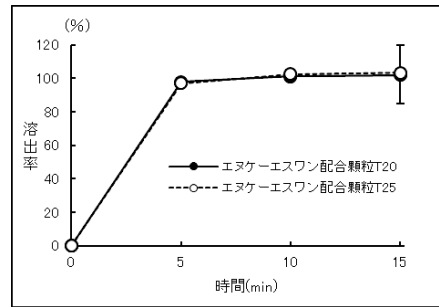


各試験液におけるテガフルの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
([] : 判定基準の適合範囲)

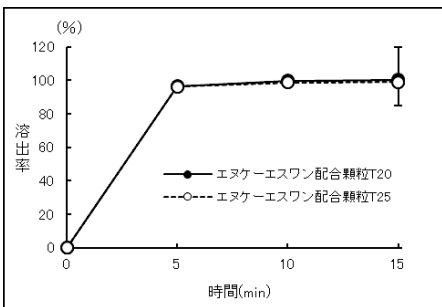
<50rpm, pH1.2>



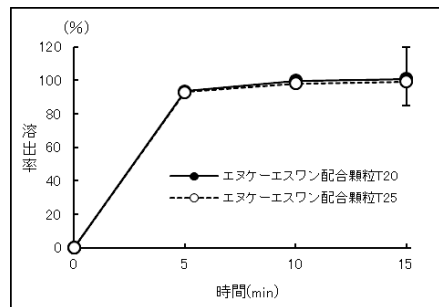
<50rpm, pH4.0>



<50rpm, pH6.8>



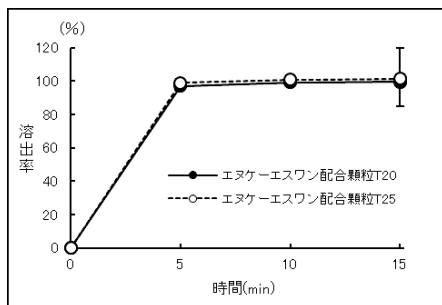
<50rpm, 水>



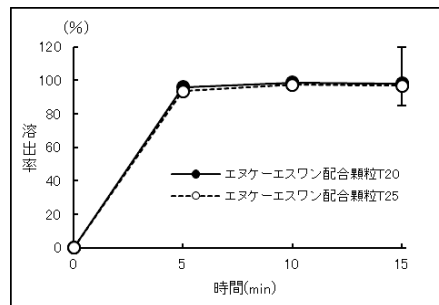
各試験液におけるギメラシルの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

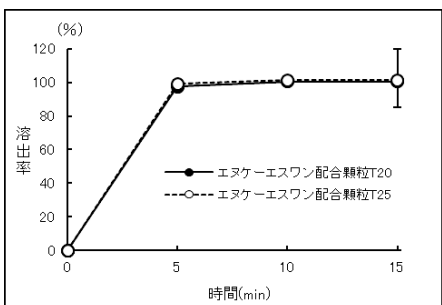
<50rpm, pH1.2>



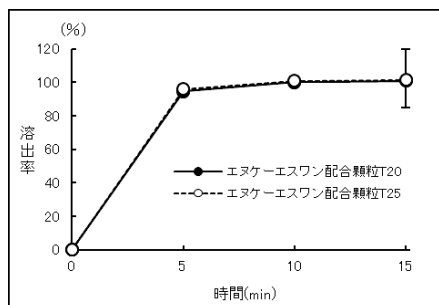
<50rpm, pH3.0>



<50rpm, pH6.8>



<50rpm, 水>



各試験液におけるオテラシルカリウムの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
(I : 判定基準の適合範囲)

試験製剤の個々の溶出率 (テカフル)

個々の溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率 (%)	平均溶出率の適合 範囲 (%)		個々の 溶出率 (%)	適合範囲を 超えるもの の個数 (個)	判定 結果
			(±%)	下限~上限			
pH1.2 50回転	15	101.5	15	86.3~116.7	99.5~	0	適合
			25	76.1~126.9	102.9	0	
pH3.0 50回転	15	100.6	15	85.5~115.7	98.2~	0	適合
			25	75.5~125.8	103.1	0	
pH6.8 50回転	15	100.8	15	85.7~115.9	100.0~	0	適合
			25	75.6~126.0	103.0	0	
水 50回転	15	100.7	15	85.6~115.8	99.4~	0	適合
			25	75.5~125.9	102.2	0	

IV. 製剤に関する項目

試験製剤の個々の溶出率（ギメラシル）

個々の溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率 (%)	平均溶出率の適合 範囲 (%)		個々の 溶出率 (%)	適合範囲を 超えるものの 個数 (個)	判定 結果
			(±%)	下限～上限			
pH1.2 50 回転	15	104.6	15	88.9～120.3	103.8～ 105.4	0 0	適合
			25	78.5～130.8			
pH 4.0 50 回転	15	102.0	15	86.7～117.3	100.7～ 103.3	0 0	適合
			25	76.5～127.5			
pH6.8 50 回転	15	100.3	15	85.3～115.3	99.4～ 101.6	0 0	適合
			25	75.2～125.4			
水 50 回転	15	100.8	15	85.7～115.9	100.0～ 101.9	0 0	適合
			25	75.6～126.0			

試験製剤の個々の溶出率（オテラシルカリウム）

個々の溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率 (%)	平均溶出率の適合 範囲 (%)		個々の 溶出率 (%)	適合範囲を 超えるものの 個数 (個)	判定 結果
			(±%)	下限～上限			
pH1.2 50 回転	15	99.5	15	84.6～114.4	98.5～ 100.5	0 0	適合
			25	74.8～124.4			
pH3.0 50 回転	15	98.1	15	83.4～112.8	97.1～ 99.6	0 0	適合
			25	73.6～122.6			
pH6.8 50 回転	15	100.6	15	85.5～115.7	99.7～ 102.1	0 0	適合
			25	75.5～125.8			
水 50 回転	15	100.9	15	85.8～116.0	100.0～ 102.3	0 0	適合
			25	75.7～128.1			

<エヌケーエスワン配顆粒錠 T25>

平成9年12月22日医薬審第487号(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号により一部改正)「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に従い、標準製剤とエヌケーエスワン配合顆粒 T25 の溶出挙動の類似性を評価した。

試験製剤：エヌケーエスワン配合カプセル T25

標準製剤：顆粒剤

IV. 製剤に関する項目

試験方法：パドル法（日本薬局方 一般試験法 溶出試験法）

試験条件

試験液量：900mL

試験液温：37°C±0.5°C

試験液及び回転数：下記の表「回転数及び試験液」を参照

試験回数：12 ベッセル

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準

平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果

判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していることを確認した。

回転数及び試験液

回転数	試験液
50回転	pH1.2：溶出試験第1液
	pH4.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液
	pH5.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液
	pH6.8：溶出試験第2液
	水：精製水
100回転	上記条件において、標準製剤、試験製剤共に30分以内に平均85%以上溶出したため省略した。

試験製剤及び標準製剤のテガフル平均溶出率

	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	100.5	101.3	適合
	pH5.0	15	97.2	100.6	適合
	pH6.8	15	100.2	101.2	適合
	水	15	101.1	100.9	適合

試験製剤及び標準製剤のギメラシル平均溶出率

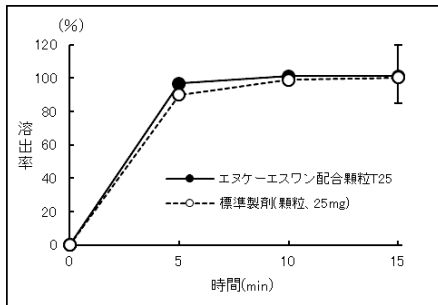
	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	98.9	103.0	適合
	pH4.0	15	93.6	102.6	適合
	pH6.8	15	96.1	98.9	適合
	水	15	92.1	99.2	適合

IV. 製剤に関する項目

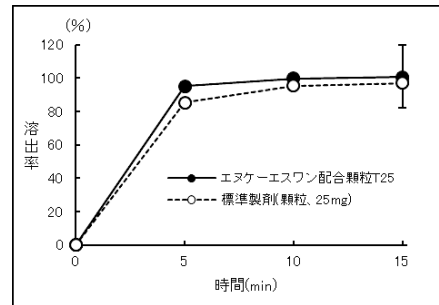
試験製剤及び標準製剤のオテラシルカリウム平均溶出率

	試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
50 回転	pH1.2	15	100.8	101.6	適合
	pH5.0	15	98.2	102.3	適合
	pH6.8	15	99.3	101.4	適合
	水	15	100.4	101.6	適合

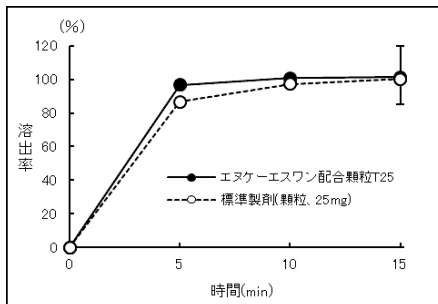
<50rpm, pH1.2>



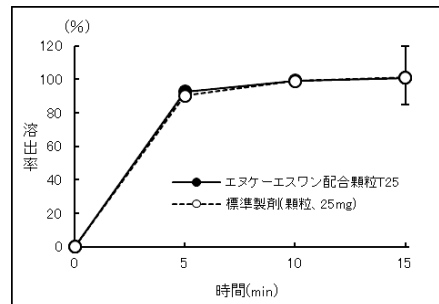
<50rpm, pH5.0>



<50rpm, pH6.8>



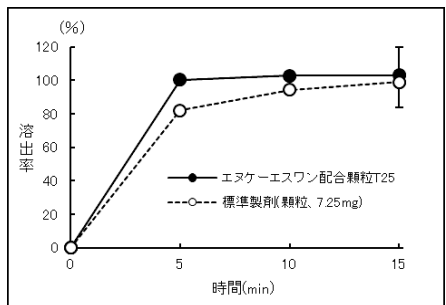
<50rpm, 水>



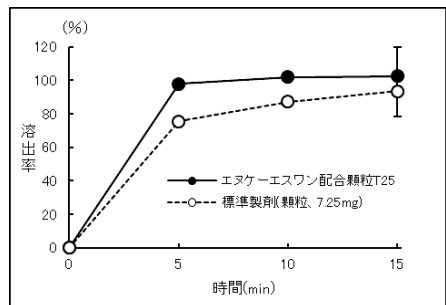
各試験液におけるテガフルの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

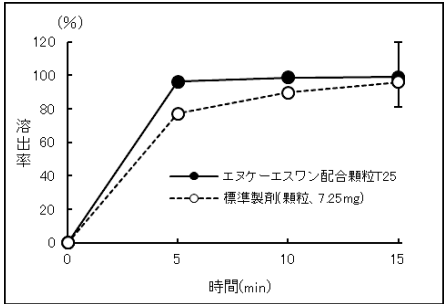
<50rpm, pH1.2>



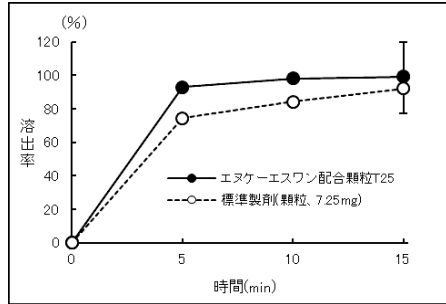
<50rpm, pH4.0>



<50rpm, pH6.8>

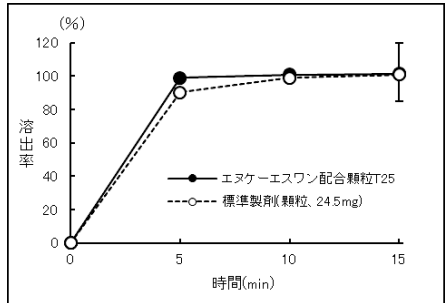


<50rpm, 水>

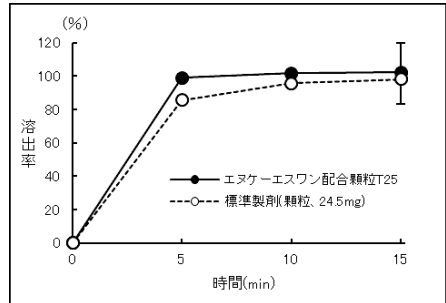


各試験液におけるギメラシルの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
([] : 判定基準の適合範囲)

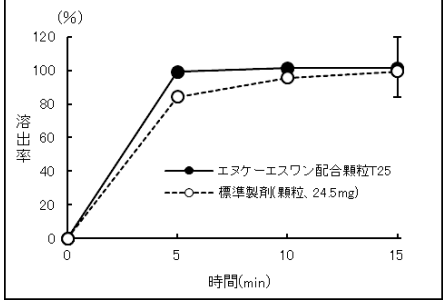
<50rpm, pH1.2>



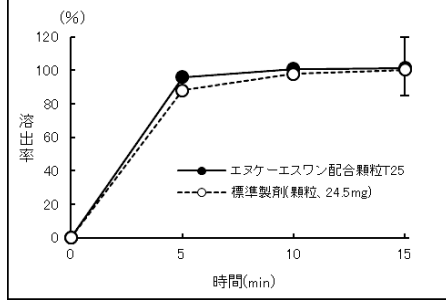
<50rpm, pH5.0>



<50rpm, pH6.8>



<50rpm, 水>



各試験液におけるオテラシルカリウムの平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)
([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	薄層クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物 ⁴⁾	テガフルの類縁物質として5-フルオロウラシルが含まれる。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合
術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 非小細胞肺癌の場合
非小細胞肺癌における本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 手術不能又は再発乳癌の場合
 - 1) 術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤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) 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療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

2. 用法及び用量

通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合せて次の基準量とし、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クールとして投与を繰り返す。

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

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。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。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 通常、患者の状態に合せ増減する場合、次の用量を参考とする。

減 量	初回基準量	増 量
休薬 休薬←40mg/回	40mg/回 50mg/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クール毎とし、一段階の増量にとどめること。

- (2) 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）。
- (3) 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クール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。異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。特に1クール目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。
- (4) 他社の基礎的検討（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。
- (5) 非小細胞肺癌においては、他社の後期臨床第Ⅱ相試験（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）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。
- (6) 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	該当資料なし
2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施した試験の概要	「X. 管理的事項に関する項目」の「5. 承認条件等」を参照すること。

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、テガフル・ウラシル、カペシタビン、ドキシルリジン等
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序 ⁶⁾	テガフルは、体内でフルオロウラシルに徐々に変換されて作用する。フルオロウラシルは更に活性代謝物であるフルオロデオキシウリジル酸 (F-dUMP) に変換され、これはデオキシウリジル酸と拮抗することによりチミジル酸合成酵素を抑制し、DNA合成を阻害する。この DNA 合成阻害、及びフルオロウリジン三リン酸 (FUTP) が RNA に取り込まれることによる RNA の機能障害により、抗腫瘍効果を示すと考えられている。
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ⁶⁾	Walker-256、吉田肉腫、Ehrlich 腫瘍などの各種皮下移植腫瘍及び Brown-Pearce 腫瘍移植肝転移巣に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、更にこれらの実験腫瘍移植によるリンパ節転移及び肺転移を抑制した(テガフル)。
(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・測定法
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾

該当資料なし

次項「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

生物学的同等性試験

- ・ エヌケーエスワン配合顆粒 T20

エヌケーエスワン配合顆粒 T20 は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、エヌケーエスワン配合顆粒 T25 を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

- ・ エヌケーエスワン配合顆粒 T25

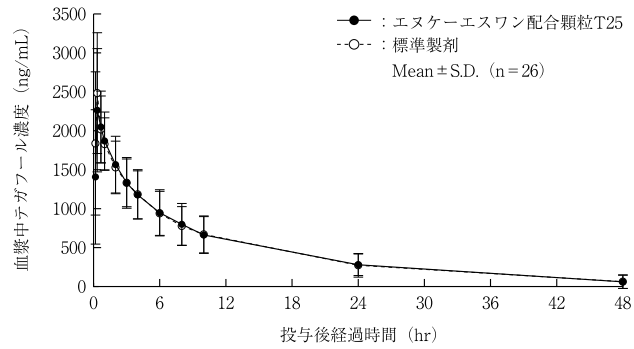
エヌケーエスワン配合顆粒 T25 と標準製剤を男女癌患者〔標準製剤に適応のある患者〕にそれぞれ 2 包(テガフル 50mg、ギメラシル 14.5mg、オテラシルカリウム 49mg) をクロスオーバー試験法により空腹時単回経口投与し、テガフル、ギメラシル及びオテラシルの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

テガフル濃度から得られた薬物動態パラメータ
(各製剤 2 包投与時)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エヌケーエスワン 配合顆粒T25	22206±7811	2501±552	0.5±0.4	11.6±3.2
標準製剤 (顆粒剤、25mg)	22163±7998	2614±618	0.5±0.4	11.4±3.7

(Mean±S. D., n=26)

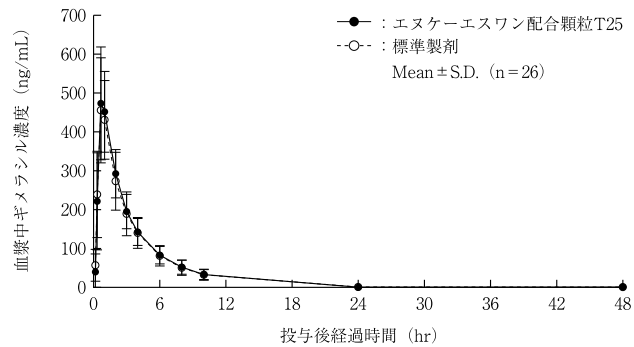
VII. 薬物動態に関する項目



ギメラシル濃度から得られた薬物動態パラメータ
(各製剤 2 包投与時)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エヌケーエスワン配合顆粒T25	1770±408	494±117	0.9±0.4	2.9±0.5
標準製剤 (顆粒剤、7.25mg)	1727±485	480±111	0.8±0.3	3.0±0.9

(Mean±S. D., n=26)

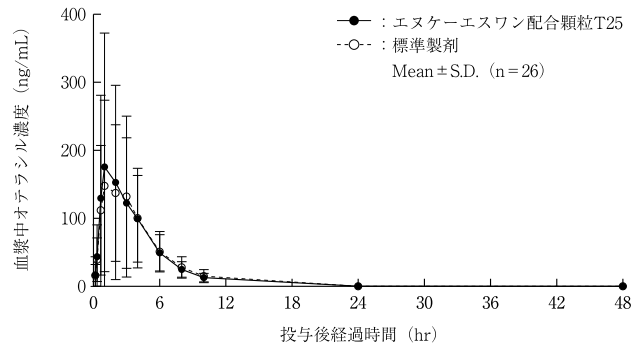


オテラシル濃度から得られた薬物動態パラメータ
(各製剤 2 包投与時)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エヌケーエスワン配合顆粒T25	851±577	196±191	1.9±1.1	2.5±1.4
標準製剤 (顆粒剤、24.5mg)	844±538	169±138	2.0±1.0	2.6±1.6

(Mean±S. D., n=26)

VII. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「7. 相互作用」を参照すること。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

(1) 解析方法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(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比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- | | |
|-------------------|--------|
| 7. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 8. 透析等による除去率 | 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

【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤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(「副作用」の項参照)、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。
- (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。
- (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(「相互作用」の項参照)。
- (5) 本剤使用にあたっては添付文書を熟読し、用法・用量を厳守して投与すること。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 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。]
- (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。]
- (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。]
- (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(「相互作用」の項参照)
- (6) フルシトシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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) 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。]
- (3) 肝障害のある患者
[肝障害が悪化するおそれがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 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。]
- (8) 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。]
- (9) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中止後、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシンの投与を行う場合は少なくとも**7日以上の間隔**をあけること(「相互作用」の項参照)。
- (2) 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン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(「相互作用」の項参照)。
- (3) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
- (5) 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。間質性肺炎が発現又は増悪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。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(「8. 副作用」の項参照)。
- (6) 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抗体陽性の患者において、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。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すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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)	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)		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン (アンコチル)		

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

(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。	テガフルン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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) 重大な副作用 (頻度不明)
 - 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)、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血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。
 - 2) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)：播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
 - 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) があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。(「警告」の項参照)
 - 4) 脱水症状：激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
 - 5) 重篤な腸炎：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、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 6) 間質性肺炎：間質性肺炎 (初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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。
 - 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)、心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
 - 8) 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔：重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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) 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 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)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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、知覚障害等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 12) 急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 13) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 14) 嗅覚脱失：嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。
- 15) 涙道閉塞：涙道閉塞があらわれ、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。

(2) 重大な副作用（類薬）

次の副作用はテガフルにおいて報告があるので、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。

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) その他の副作用

(3) その他の副作用

次の副作用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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。過敏症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。

	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（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇、A1-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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	頻度不明
皮膚	光線過敏症、DLE 様皮疹、色素沈着、紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、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
過敏症	発疹、痒痒
精神神経系	ふらつき、末梢性ニューロパチー、全身倦怠感、しびれ、頭痛、頭重感、めまい
循環器	動悸、血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状
眼	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏、流涙、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥
その他	血清アミラーゼ値上昇、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 (CPK) 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

(4) その他の副作用 (類薬)

次の副作用はテガフルにおいて報告があるので、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。

脂肪肝、嚥下困難、耳鳴、興奮、血清尿酸値上昇、女性型乳房

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

副作用

(3) その他の副作用

次の副作用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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。過敏症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。

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下している場合が多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[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、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラット及びウサギ(テガフル相当量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) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
[使用経験がない。動物実験(ラット)で乳汁中移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
[使用経験がない。小児等に投与する必要がある場合は性腺に対する影響を考慮し、副作用の発現に特に注意すること。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- (1) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合製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。
- (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。
- (3) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合製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。
- (4) 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。
- (5) 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。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	該当資料なし
(4) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	該当資料なし
(2) 反復投与毒性試験	該当資料なし
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：エヌケーエスワン配合顆粒 T20・T25 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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 該当しない オテラシルカリウム 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合製剤は、日本病院薬剤師会監修「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル第3版」の抗がん薬の取扱い基準により、「危険度Ⅰ」に分類されている。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	エヌケーエスワン配合顆粒 T20 スティック包装（0.2g）：56包（28包×2） エヌケーエスワン配合顆粒 T25 スティック包装（0.25g）：56包（28包×2）
7. 容器の材質	内袋：ポリエチレンセロファン 外袋：ポリエチレン、ポリエステル、ポリプロピレン、アルミ
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：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、ティーエスワン配合OD錠 T20・T25 同効薬：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、カペシタビン等

X. 管理的事項に関する項目

- | 9. 国際誕生年月日 | 該当しない | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------|--------------|-----------|----------------------|-----------|--------------|-----------|
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | <p><製造販売承認年月日>
2015年2月16日</p> <p><承認番号>
エヌケーエスワン配合顆粒 T20 : 22700AMX00426
エヌケーエスワン配合顆粒 T25 : 22700AMX00427</p> | | | | | | | | | | | | |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2015年6月19日 | | | | | | | | | | | | |
| 12. 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 | <p>効能・効果追加
2016年7月13日 頭頸部癌</p> <p>2017年5月24日 結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌</p> | | | | | | | | | | | | |
| 13. 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 | | | | | | | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 該当しない | | | | | | | | | | | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。 | | | | | | | | | | | | |
| 16. 各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算
コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エヌケーエスワン
配合顆粒 T20</td> <td>124347501</td> <td>4229101D1041</td> <td>622434701</td> </tr> <tr> <td>エヌケーエスワン
配合顆粒 T25</td> <td>124348201</td> <td>4229101D2048</td> <td>622434801</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算
コード | エヌケーエスワン
配合顆粒 T20 | 124347501 | 4229101D1041 | 622434701 | エヌケーエスワン
配合顆粒 T25 | 124348201 | 4229101D2048 | 622434801 |
| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算
コード | | | | | | | | | | |
| エヌケーエスワン
配合顆粒 T20 | 124347501 | 4229101D1041 | 622434701 | | | | | | | | | | |
| エヌケーエスワン
配合顆粒 T25 | 124348201 | 4229101D2048 | 622434801 | | | | | | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 本剤は保険診療上の後発医薬品である。 | | | | | | | | | | | | |

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中 千賀子 著 New 薬理学 改訂第5版 南江堂 2007, 545-546
- 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 8, 薬事日報社, 2001, p. 136.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 934.
- 4) 日本化薬株式会社 社内資料: 安定性試験
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料: 溶出性試験
- 6) 第十七改正 日本薬局方解説 廣川書店 C-3168-3169
- 7) 日本化薬株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



文献請求 No.	NKSG-10-C
----------	-----------

2020年12月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>