

## 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 更新版) に準拠して作成

### 代謝拮抗剤

**ユーエフティ®配合カプセル T100**

**ユーエフティ®E配合顆粒 T100**

**ユーエフティ®E配合顆粒 T150**

**ユーエフティ®E配合顆粒 T200**

**UFT® combination capsules、UFT®E combination granules**

剤形	ユーエフティ配合カプセル T100：硬カプセル剤 ユーエフティ E 配合顆粒 T100：顆粒剤 ユーエフティ E 配合顆粒 T150：顆粒剤 ユーエフティ E 配合顆粒 T200：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	ユーエフティ配合カプセル T100： 1カプセル中にテガフル 100mg 及びウラシル 224mg ユーエフティ E 配合顆粒 T100： 1包(0.5g)中にテガフル 100mg 及びウラシル 224mg ユーエフティ E 配合顆粒 T150： 1包(0.75g)中にテガフル 150mg 及びウラシル 336mg ユーエフティ E 配合顆粒 T200： 1包(1.0g)中にテガフル 200mg 及びウラシル 448mg
一般名	和名：テガフル、ウラシル (JAN) 洋名：Tegafur、Uracil (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：ユーエフティ配合カプセル T100：2009年 5月13日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T100：2009年 5月13日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T150：2009年 5月13日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T200：2009年 5月18日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：ユーエフティ配合カプセル T100：2009年 9月25日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T100：2009年 9月25日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T150：2009年 9月25日(販売名変更による) ユーエフティ E 配合顆粒 T200：2009年 9月25日(販売名変更による) 販売開始年月日：ユーエフティ配合カプセル T100：1984年 3月17日 ユーエフティ E 配合顆粒 T100：1992年 7月10日 ユーエフティ E 配合顆粒 T150：1992年 7月10日 ユーエフティ E 配合顆粒 T200：1992年 7月10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>大鵬薬品工業株式会社</b>
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝日、その他当社の休業日を除く) 医薬関係者向けホームページ <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 3 月 (第 1 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、「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…………… 2
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…………… 4
5. 承認条件及び流通・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
2. 一般名…………… 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…………… 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
2. 製剤の組成…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 12
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 14
3. 用法及び用量…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 16

## 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…………… 31
- 2-1. 薬理作用(UFT)…………… 31
- 2-2. 薬理作用(UFT/LV)…………… 38

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 40
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 47
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 47
4. 吸 収…………… 48
5. 分 布…………… 48
6. 代 謝…………… 54
7. 排 泄…………… 56
8. トランスポーターに関する情報…………… 57
9. 透析等による除去率…………… 57
10. 特定の背景を有する患者…………… 58
11. その他…………… 58

## 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…………… 59
2. 禁忌内容とその理由…………… 60
3. 効能又は効果に関連する注意  
とその理由…………… 61
4. 用法及び用量に関連する注意  
とその理由…………… 61
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 62
6. 特定の背景を有する患者に  
関する注意…………… 63
7. 相互作用…………… 65
8. 副作用…………… 67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 86

10. 過量投与	86
11. 適用上の注意	86
12. その他の注意	87

#### **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	88
2. 毒性試験	90

#### **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	95
2. 有効期間	95
3. 包装状態での貯法	95
4. 取扱い上の注意	95
5. 患者向け資材	95
6. 同一成分・同効薬	95
7. 国際誕生年月日	95
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	96
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	97

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	97
11. 再審査期間	97
12. 投薬期間制限に関する情報	98
13. 各種コード	98
14. 保険給付上の注意	98

#### **XI. 文献**

1. 引用文献	99
2. その他の参考文献	102

#### **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	103
2. 海外における臨床支援情報	103

#### **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	104
2. その他の関連資料	104

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ユーエフティはテガフルとウラシルを 1:4 のモル比で配合した抗悪性腫瘍剤である。

テガフルは 1966 年に Hiller,S.A.らによって合成された抗悪性腫瘍剤であり、生体内で徐々に 5-fluorouracil(5-FU)に変換され、効果を発揮する 5-FU のプロドラッグである。一方、ウラシルは核酸構成成分であるピリミジン塩基の 1 つで、単独では抗腫瘍作用、毒性をほとんど示さない。

フッ化ピリミジンとピリミジンの併用による抗腫瘍効果の増強については既に 1960 年代より検討がなされているが、抗腫瘍効果の増強と同時に毒性もまた増強することが報告されている。1978 年、藤井らはフッ化ピリミジンとピリミジンの併用に関する一連の実験からテガフルの抗腫瘍効果をウラシルが最も増強し、しかも、その併用比率によっては毒性を強めることなく抗腫瘍効果を高め得ることを見出し、基礎実験においてテガフルとウラシルの併用比率はモル比で 1:4 が最適であることを報告した。また、田口ら及び福井、山本らによる臨床薬理試験でも基礎実験と同様のことが確認された。このようにして開発されたユーエフティはテガフルにウラシルを配合することにより、腫瘍内 5-FU 及びその活性代謝物の高濃度維持を可能にした薬剤であり、テガフルあるいは 5-FU 単独投与では得られない特性を有する。

ユーエフティは基礎的・臨床的研究の結果、消化器癌などを中心にその優れた有用性が確認され、1983 年 5 月 27 日に胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌の自覚的・他覚的症状の寛解を効能・効果としてカプセル剤が承認された。また、1986 年 8 月 29 日には効能追加として頭頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌の自覚的・他覚的症状の寛解が承認され、更に剤形追加として 1992 年 2 月 1 日に顆粒剤(ユーエフティ E 顆粒)が承認された。

承認後は使用成績調査を 1983 年 5 月 27 日から 1989 年 5 月 26 日までの 6 年間実施し、その有効性、安全性に関する集計を行い、再審査申請を行った。再審査結果は、1991 年 3 月 6 日に通知された。

さらに、経口剤であるユーエフティと経口のロイコボリン(日局ホリナートカルシウム、LV)とを併用したホリナート・テガフル・ウラシル療法(UFT/LV)の進行再発結腸・直腸癌に対する有用性の検討が、1992 年から外国で開始された。

本療法に関する臨床第 I 相及び第 II 相試験では、UFT(FT 相当量として)300mg/m<sup>2</sup>/日(推奨用量)と LV 150mg/日を 28 日間連日投与した後、7 日間休薬する 35 日を 1 サイクルとした投与方法が推奨された。LV の推奨投与量については、経口吸収飽和性の観点から、臨床第 III 相試験以降は LV75mg/日(米国以外では使用可能な製剤の関係で 90mg/日)とされた。臨床第 III 相試験に関しては、5-FU/LV 療法\*(静脈注射療法、5-FU/LV)を対照に生存期間の同等性検証と病勢進行までの期間(TTP)の優越性を検証する 2 つの大規模試験が 1995 年より外国で行われ、本療法は 5-FU/LV と同様

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯(つづき)

の延命効果を有することが明らかとなった。

\*：本邦で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法とは異なる療法である。

本邦での本療法の開発に関しては、外国で行われた臨床第Ⅲ相試験でのUFTに関する用法・用量は本邦で認可されているUFTの用法・用量(FTとして300～600mg相当量を2～3回/日分割投与)の範囲内であることから、本療法の試験実施が本邦でも可能と考えられた。両地域での有効性と安全性を確認すると共に薬物動態のパラメータを比較し、外国での臨床試験成績が日本人にも外挿可能かどうかを検討する目的で、同一の実施計画書を用いた小規模な臨床試験(ブリッジング試験)を日本と米国で実施した。その結果、外国の臨床データの外挿が可能であると判断し、結腸・直腸癌に対するUFTの抗腫瘍効果の増強を目的にホリナート・テガフル・ウラシル療法として承認申請を行い、2003年7月17日に承認された。

販売名変更として、2005年8月15日にユーエフティカプセル100mgが、2006年9月29日にユーエフティE顆粒20%が代替承認された。さらに、配合剤における販売名変更として、2009年5月13日にユーエフティ配合カプセルT100、ユーエフティE配合顆粒T100及びユーエフティE配合顆粒T150が、2009年5月18日にユーエフティE配合顆粒T200が代替承認された。また、2014年4月7日には再評価結果が通知された。更に、2020年5月18日には再審査結果が通知された。

### 2. 製品の治療学的特性

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法

1. ユーエフティはBiochemical Modulationにより癌 Selective Toxicity を高めた抗癌剤である。(IV-2-1 (1) 作用部位・作用機序の項参照)

1) ユーエフティはBiochemical Modulationの理論により初めて製剤化された抗癌剤である。

2) ユーエフティはウラシルのBiochemical Modulationにより、正常組織に比べて腫瘍内5-FU濃度を特異的に高め、選択的抗腫瘍効果を示す。

3) ユーエフティは、この選択的抗腫瘍効果により、幅広い臨床スペクトラムと高い効果を有する。

4) ユーエフティE配合顆粒は、テガフルを腸溶化した製剤である。

2. ユーエフティの臨床第Ⅱ相試験の成績

ユーエフティ経口投与における効果判定可能例数699例に対する臨床成績は、頭頸部癌31.0%(22/71例)、胃癌25.4%(58/228例)、結腸・直腸癌18.3%(15/82例)、肝臓癌16.7%(6/36例)、胆のう・胆管癌18.8%(3/16例)、膵臓癌17.4%(4/23例)、肺癌8.7%(4/46例)、乳癌30.2%(29/96例)、膀胱癌30.6%(11/36例)、前立腺癌14.7%(5/34例)、子宮頸癌19.4%(6/31例)であった。(V-5 (7) その他の項参照)

## 2. 製品の治療特性(つづき)

## 3. ユーエフティの臨床第Ⅲ相試験の成績(メタアナリシス)

- 1) 非小細胞肺癌の治癒手術例(主としてstage I、腺癌)に対してユーエフティ投与群は手術単独群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。(V-5 (7) その他の項参照)
- 2) 直腸癌の治癒切除例でStage III (Dukes C)に対してユーエフティ投与群は手術単独群より全生存期間及び無再発生存期間の有意な延長が認められた。(V-5 (7) その他の項参照)
- 3) 腋窩リンパ節転移を伴わない乳癌の乳房切除例に対してユーエフティ投与群はユーエフティ非投与群より有意な生存期間の延長が認められた。(V-5 (7) その他の項参照)

## ○ホリナート・テガフル・ウラシル療法

- 1) UFT と LV の併用療法による結腸・直腸癌を対象とした日米のブリッジング試験の奏効率は、日本 36.4% (14/44 例)、米国 34.1% (15/44 例)であった。(V-5 (7) その他の項参照)
- 2) 欧米で実施された進行再発結腸・直腸癌に対する 2 つの臨床第Ⅲ相試験において、
  - ① 標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同様の延命効果が認められた。(V-5 (7) その他の項参照)
  - ② 5-FU/LV 療法と比べて、白血球減少、好中球減少、血小板減少、及び口内炎/粘膜炎等が少なかった。(V-5 (4) 検証的試験の項参照)
  - ③ 5-FU/LV 療法と比べて、造血成長因子、制吐剤及び抗菌薬の使用頻度が低かった。
- 3) UFT と LV は共に経口剤であることから、利便性が高く、外来及び在宅治療も可能である。

## ○共通

重大な副作用として、骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害、劇症肝炎等の重篤な肝障害(頻度不明)、肝硬変(頻度不明)、脱水症状(頻度不明)、重篤な腸炎、白質脳症等を含む精神神経障害、狭心症、心筋梗塞、不整脈、急性腎障害(0.1%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)、嗅覚脱失、間質性肺炎、急性膵炎(頻度不明)、重篤な口内炎(頻度不明)、消化管潰瘍(0.1%)、消化管出血(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)が報告されている。(Ⅷ-8 副作用の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない



## I. 概要に関する項目

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	無

(2022年3月現在)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

使用成績調査を2003年7月から2007年7月までの4年間実施し、その有効性、安全性に関する集計を行い、再審査申請を行った。再審査結果は、2020年6月に通知され承認条件が解除された。

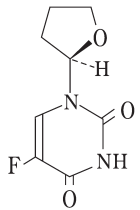
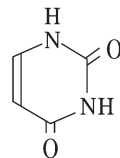
#### (2) 流通・使用上の制限事項

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	ユーエフティ配合カプセル T100、ユーエフティ E 配合顆粒 T100 ユーエフティ E 配合顆粒 T150、ユーエフティ E 配合顆粒 T200
(2) 洋名	UFT combination capsules、UFT E combination granules
(3) 名称の由来	ユーエフティ配合カプセル及びユーエフティ E 配合顆粒の成分であるウ ラシル(Uracil)の頭文字 U とテガフルの商品名フトラフル(Futraful) の略称 FT を組み合わせたものである。なお、ユーエフティ E 配合顆粒の E は、Enteric の E に由来する。また、それぞれの販売名中の T は、Tegafur を意味する。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	テガフル(命名法：JAN) ウラシル (命名法：JAN)
(2) 洋名(命名法)	Tegafur (命名法：JAN、INN) Uracil (命名法：JAN)
(3) ステム	テガフル：ウリジン系抗悪性腫瘍薬：-uridine ウラシル：ウラシル系抗悪性腫瘍薬：-racil
3. 構造式又は示性式	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テガフル</li> </ul>  <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ウラシル</li> </ul> 
4. 分子式及び分子量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テガフル <math>C_8H_9FN_2O_3</math> 200.17</li> <li>・ウラシル <math>C_4H_4N_2O_2</math> 112.09</li> </ul>
5. 化学名(命名法) 又は本質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テガフル：5-Fluoro-1-[(2<i>RS</i>)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil (命名法：IUPAC)</li> <li>・ウラシル：2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-Pyrimidinedione (命名法：IUPAC)</li> </ul>
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	略 号：UFT 記号番号：UFT(治験記号)

### 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。
- ・ ウラシル  
白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

##### (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。
- ・ ウラシル  
水に溶けにくく、メタノール、エタノール(95)又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

テガフル及びウラシルの溶解度(20℃、W/V%)

溶 媒	テガフルの溶解度	ウラシルの溶解度	溶 媒	テガフルの溶解度	ウラシルの溶解度
メタノール	4.07	0.080	ピリジン	39.70	—
エタノール(95)	1.19	0.032	ジオキサン	14.10	—
アセトン	6.04	0.014	水	1.68	0.24
酢酸エチル	1.80	0.005	0.01mol/L HCl	1.55	0.25
ベンゼン	0.14	0.000	0.1 mol/L HCl	1.50	0.26
クロロホルム	4.56	0.000	0.01mol/L NaOH	1.55	0.36
ジエチルエーテル	0.91	—	0.1 mol/L NaOH	3.51	1.48

##### 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、吸湿性を示さない。
- ・ ウラシル  
相対湿度 91% (37℃、2 箇月) で保存するとき、吸湿性を示さない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点・テガフル：166～171℃  
・ウラシル：約 335℃(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

- ・ テガフル：pKa=7.65±0.05 (0.1mol/L NaOH による滴定)
- ・ ウラシル：pKa=9.37±0.01 (1mol/L NaOH による滴定)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

テガフル及びウラシルの分配係数

pH	テガフル (CH <sub>3</sub> Cl/H <sub>2</sub> O)	ウラシル (CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /H <sub>2</sub> O)
2	0.835	0.040
4	0.835	0.040
6	0.801	0.040
8	0.108	0.040
10	0.007	0.017
12	0.000	—

(7) その他の主な示性値

- ・ テガフル  
紫外部吸収(極大) 267~271nm(0.01mol/L 水酸化ナトリウム液)  
270~272nm(クロロホルム)  
薄層クロマトグラフィー(Rf 値) : 0.28  
(n-ブタノール・水・強アンモニア水混合液)  
旋光度 : メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない
- ・ ウラシル  
紫外部吸収(極大) 273~277nm(1mol/L 水酸化ナトリウム液)  
薄層クロマトグラフィー(Rf 値) : 0.17  
(n-ブタノール・水・強アンモニア水混合液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- ・ テガフル

テガフルの各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果 <sup>*1)</sup>	
苛 光	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
酷 湿 度	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 : 外観、UV スペクトル、TLC、含量

- ・ ウラシル

ウラシルの各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果 <sup>*1)</sup>	
苛 光	熱	50℃	3 箇月	無色ガラス瓶(密封)	規格内
	光	戸外直射日光下	2 箇月	無色ガラス瓶(密封)	規格内
酷 湿 度	湿度	37℃・91%RH	3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内
		37℃・75%RH	3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内
		37℃・50%RH	3 箇月	無色ガラス瓶(開封)	規格内
長期	25℃・60%RH	3 年	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内	

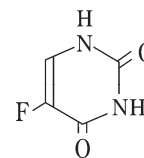
\*1 : 測定項目 : 外観、UV スペクトル、TLC、含量

### 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)

・ 苛酷試験による生成物  
0.5%テガフル水溶液を 100℃、6 時間加熱した結果、テガフル以外にフルオロウラシルの生成を認めた。

フルオロウラシル



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・ テガフル  
日本薬局方「テガフル」による
- ・ ウラシル
  - (1) 呈色反応による
  - (2) 定性反応による
  - (3) 紫外可視吸光度測定法による

定量法

- ・ テガフル  
日本薬局方「テガフル」による
- ・ ウラシル  
紫外可視吸光度測定法による

## IV. 製剤に関する項目

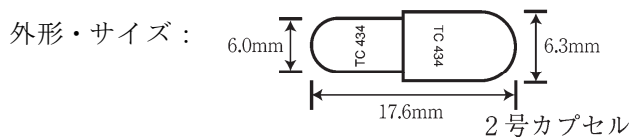
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

- ユーエフティ配合カプセル T100  
硬カプセル剤
- ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200  
顆粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

- ユーエフティ配合カプセル T100  
外観及び性状：白色の顆粒及び粉末を含む白色の不透明硬カプセル剤である。



重 量：414.2mg

- ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200  
外観及び性状：テガフル(腸溶)顆粒とウラシル顆粒を配合した白～黄白色の顆粒剤である。

#### (3) 識別コード

- ユーエフティ配合カプセル T100  
TC434(カプセル及び PTP に表示)
- ユーエフティ E 配合顆粒 T100  
TC437(ヒートシールに表示)
- ユーエフティ E 配合顆粒 T150  
TC438(ヒートシールに表示)
- ユーエフティ E 配合顆粒 T200  
TC439(ヒートシールに表示)

#### (4) 製剤の物性

- ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200  
粒度：第十五改正日本薬局方製剤総則顆粒剤の粒度の試験により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)  
の含量及び添加剤

販 売 名	ユーエフティ 配合カプセル T100	ユーエフティ E 配合顆粒 T100	ユーエフティ E 配合顆粒 T150	ユーエフティ E 配合顆粒 T200
有効成分	1カプセル中 テガフルル 100mg ウラシル 224mg	1包(0.5g)中 テガフルル 100mg ウラシル 224mg	1包(0.75g)中 テガフルル 150mg ウラシル 336mg	1包(1.0g)中 テガフルル 200mg ウラシル 448mg
添 加 剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン	結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、タルク、ステアリン酸ポリオキシシル 40、マクロゴール 6000、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び  
容量

該当しない

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

分解物：フルオロウラシル

6. 製剤の各種条件下に  
おける安定性

各種条件下における安定性  
○ユーエフティ配合カプセル

		保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
長期保存試験		25℃・60%RH	5年	PTP+紙箱	規格内
		25℃・60%RH	5年	プラスチック容器	規格内
加 速 試 験		40℃・75%RH	6箇月	PTP+紙箱	規格内
		40℃・75%RH	6箇月	プラスチック容器	規格内
苛 酷 試 験	熱	50℃	3箇月	ガラス容器(密封)	規格内
		37℃・91%RH	2箇月	ガラス容器(開封)	規格内
	湿度	37℃・75%RH	3箇月	ガラス容器(開封)	規格内
		37℃・50%RH	3箇月	ガラス容器(開封)	規格内
光	戸外直射日光下	2箇月	ガラス容器(密封)	規格内	
	室内散乱光下	2年	ガラス容器(密封)	規格内	

○ ユーエフティ E 配合顆粒

		保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
長期保存試験		25℃・60%RH	3年	ヒートシール+紙箱	規格内
加 速 試 験		40℃・75%RH	6箇月	ヒートシール+紙箱	規格内

## 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  
(物理化学的変化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

## ○ ユーエフティ配合カプセル T100

日本薬局方外医薬品規格テガフル 100mg・ウラシル 224mg カプセル  
溶出試験による。

試験法：パドル法

試験液：水

回転数：50rpm

溶出規格：

	表示量	規定時間	溶出率
テガフル	100mg	30分	80%以上
ウラシル	224mg	45分	80%以上

## ○ ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200

日本薬局方外医薬品規格テガフル 200mg/g・ウラシル 448mg/g 腸溶  
顆粒溶出試験による。

試験法：パドル法

試験液：pH 1.2 及び pH 6.8

回転数：50rpm

溶出規格：

	表示量	pH	規定時間	溶出率
テガフル	200mg/g	1.2	60分	5%以下
		6.8	60分	85%以上
ウラシル	448mg/g	6.8	45分	80%以上



## IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装	
(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	該当しない
(2) 包装	<p>〈ユーエフティ配合カプセル T100〉</p> <p>PTP 包装：60 カプセル（10 カプセル×6）、120 カプセル（10 カプセル×12）、840 カプセル（21 カプセル×40）</p> <p>バラ包装：120 カプセル（プラスチックボトル）</p> <p>〈ユーエフティ E 配合顆粒 T100〉</p> <p>ヒートシール：0.5g ×105 包</p> <p>〈ユーエフティ E 配合顆粒 T150〉</p> <p>ヒートシール：0.75g ×105 包</p> <p>〈ユーエフティ E 配合顆粒 T200〉</p> <p>ヒートシール：1.0g ×105 包</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>○ ユーエフティ配合カプセル T100</p> <p>PTP：ポリプロピレン-アルミニウム</p> <p>バラ：ポリプロピレン(容器)</p> <p>ポリエチレン(袋)</p> <p>○ ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200</p> <p>ヒートシール：ポリエチレン-セロハン</p>
11. 別途提供される資材類	該当しない
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<sup>1~6)</sup>

#### 4. 効能又は効果

##### 〈テガフル・ウラシル通常療法〉

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解：

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌

##### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌

(解説)

##### 〈テガフル・ウラシル通常療法〉

- 1) 全国のべ 211 施設において実施されたユーエフティ(テガフル 300～600mg 相当量)、1 日 2～3 回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は 699 例であり、奏効率は 23.3%(163 例/699 例)であった。癌種別奏効率は頭頸部癌 31.0%(22 例/71 例)、胃癌 25.4%(58 例/228 例)、結腸・直腸癌 18.3%(15 例/82 例)、肝臓癌 16.7%(6 例/36 例)、胆のう・胆管癌 18.8%(3 例/16 例)、膵臓癌 17.4%(4 例/23 例)、肺癌 8.7%(4 例/46 例)、乳癌 30.2%(29 例/96 例)、膀胱癌 30.6%(11 例/36 例)、前立腺癌 14.7%(5 例/34 例)、子宮頸癌 19.4%(6 例/31 例)であった。
- 2) 非小細胞肺癌術後補助化学療法の大規模比較試験<sup>1)</sup>：I 期の原発性肺腺癌(完全切除例)を対象とし、ユーエフティ(テガフル 250mg/m<sup>2</sup> 相当量)の 2 年間経口投与による術後補助化学療法群と手術単独の経過観察群を比較(評価対象症例：それぞれ 491 例及び 488 例、追跡期間の中央値：それぞれ 72 ヶ月及び 73 ヶ月)した結果、生存期間のハザード比は 0.71(95%信頼区間 0.52-0.98、性別、年齢、T 因子を層とした層別ログランク検定 P=0.04)で、特に pT2(ユーエフティ群 129 例、経過観察群 134 例)において、生存期間のハザード比 0.48(95%信頼区間 0.29-0.81、ログランク検定 P=0.005)と、ユーエフティは死亡リスクを低下させた。
- 3) 乳癌術後内分泌化学療法のメタアナリシス<sup>2)</sup>：リンパ節転移をとまない乳房切除施行例 2934 例に対し、手術単独、タモキシフェン(TAM)単独(20mg/day、2 年間)、ユーエフティ単独(テガフル 300mg/day、2 年間)及びユーエフティ+TAM 併用群の 4 群の無作為化割付による比較試験を実施した。その結果、ユーエフティ投与群の生存率はユーエフティ非投与群より有意に良好であった(ログランク検定 P=0.036)。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果<sup>1~6)</sup> (つづき)

4) 組織学的根治度 A の直腸癌に対する N・SAS・CC01 臨床試験<sup>3)</sup> :  
TNM stage III(DukesC)直腸癌の治癒切除例を登録し、解析対象 274 例(ユーエフティ投与群 : 139 例、手術単独群 : 135 例)で生存期間と無再発生存率を比較検討しました。生存期間について、手術単独群に対するユーエフティ投与群のハザード比は 0.42(95%信頼区間 : 0.21-0.83)であり、ユーエフティ投与群において有意な延長が認められた。

#### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

進行再発結腸・直腸癌を対象に行った欧米での臨床第Ⅲ相試験<sup>4,5)</sup>において、ホリナート・テガフル・ウラシル療法はホリナート・フルオロウラシル療法と同等の延命効果が認められ、骨髄抑制などの安全性においては、ホリナート・フルオロウラシル療法に比べ優れていた。また、日米で進行再発結腸・直腸癌を対象として行われたブリッジング試験<sup>6)</sup>において、日米それぞれ 36.4%、34.1%の奏効率が得られた。安全性においては、日本でも米国と同様な結果が示され、薬物動態プロフィールも日米間でテガフル・ウラシル、ホリナートともに用量を調整する程度の差は認められなかった。

### 2. 効能又は効果に関連する注意<sup>7)</sup>

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### (解説)

ホリナート・テガフル・ウラシル療法の術後補助療法に対する臨床的有効性及び安全性は明らかになっていないことから、記載した。

なお、米国の NSABP(National Surgical Adjuvant of Breast and Bowel Project)において、結腸癌(Stage II、III症例)を対象に術後補助療法としてホリナート・テガフル・ウラシル療法\*とホリナート・フルオロウラシル療法の比較試験(C-06 研究)が実施され、生存期間と副作用発現率に差が認められなかったことが報告されている<sup>7)</sup>。

\* : 本邦で承認されているホリナートの投与量と異なる。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈テガフル・ウラシル通常療法〉

通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

子宮頸癌については通常、1日量として、テガフル 600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

製剤換算表

販売名	1日量（通常）	
	テガフル 300～600mg 相当量	（子宮頸癌の場合） テガフル 600mg 相当量
ユーエフティ配合カプセル T100	3～6 カプセル	6 カプセル
ユーエフティ E 配合顆粒 T100	0.5g 分包	1.5～3.0g
ユーエフティ E 配合顆粒 T150	0.75g 分包	
ユーエフティ E 配合顆粒 T200	1.0g 分包	
		3.0g

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量（300mg/m<sup>2</sup>を基準）を1日3回に分けて（約8時間ごとに）、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて（約8時間ごとに）、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

(2) 用法及び用量の設定  
経緯・根拠<sup>4-6)</sup>

〈テガフル・ウラシル通常療法〉

非臨床試験及び臨床試験の成績により、用法・用量が定められた。

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

本療法の有用性が検証された欧米での臨床第Ⅲ相試験<sup>4,5)</sup>及び日米でのブリッジング試験<sup>6)</sup>で用いられた用法・用量を基本として設定した。

ホリナート・テガフル・ウラシル療法での臨床第Ⅰ、Ⅱ相試験により、テガフル・ウラシル 300mg/m<sup>2</sup>/日とホリナート 150mg/日の28日間連日投与と7日間休薬の35日を1サイクルとした投与方法が推奨された。

臨床第Ⅲ相試験でのテガフル・ウラシルの用法及び用量は、本邦で現在認可されている用法・用量（通常、1日量として、テガフル 300 から 600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する）の範囲内であった。また、ホリナートの用量は、海外での臨床第Ⅰ、Ⅱ相試験では15mg/day と150mg/day の低用量、高用量の検討が行われ、高用量での抗腫瘍効果がやや高い傾向が見られたが、経口投与では25mg/回での吸収飽和性が示唆されていたため、臨床第Ⅲ相試験では75mg/day（米国以外では90mg/day）とされた。

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意<sup>8)</sup>

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

7.1 食事の影響を受けるので、食事の前後 1 時間を避けて投与すること。[16.2.1 参照]

7.2 1 日の投与スケジュールは以下を参考とする。

体表面積 (m <sup>2</sup> )	UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール (mg)		
		午前	午後	夜間
<1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
>1.83	600	200	200	200

(解説)

米国及びカナダにおいて、前治療のある固形癌患者を対象として、ホリナート、テガフル・ウラシルの経口吸収に及ぼす食事の影響をクロスオーバー法で評価した<sup>8)</sup>。その結果、空腹時及び食後(高脂肪食摂取後)にホリナート及びテガフル・ウラシルを投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシル及びテガフルから変換されたフルオロウラシルの AUC はそれぞれ 66%、37%減少することが示され、食事の影響を避けるため、「食事の前後 1 時間を避けて経口投与する」ことを用法・用量に記載することとした。なお、臨床第Ⅲ相試験及びブリッジング試験においても同様の用法が用いられた。

### 5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ 該当しない

(2) 臨床薬理試験<sup>9)</sup>1) 忍容性試験<sup>9)</sup>○ テガフル・ウラシル通常療法<sup>9)</sup>

UFT の臨床第 I 相試験は、全国 20 施設で実施された。

## ① 単回投与試験

単回投与試験は、17 症例に対し 100mg/body～1200mg/body まで行われたが、400mg 2 例、600mg 及び 1000mg 各 1 例に悪心を認めたのみで、これ以外の副作用は血液学的にも血液生化学的にも認めず、単回投与の最大耐容量は 1200mg/body 以上と推測された。

## ② 反復投与試験

反復投与試験では 153 例 197 クール施行され、投与量は 100mg～900mg/body/日まで投与された。各投与量とも発現頻度の高かった副作用は悪心・嘔吐、食欲不振であり、この他の主なものは下痢、色素沈着、口内炎等で白血球減少、血小板減少等の血液及び肝・腎機能に対する副作用発現頻度は少なく、副作用出現例も投与中止後 2～4 週にて回復した。

また、副作用の種類及び程度は FT と類似したものであり、同時投与された uracil による毒性と考えられる副作用は認められなかった。

臨床検査値についても本剤による異常値はほとんど認められなかった。

投与量別には 1 日投与量 400mg/body 以下の群では副作用の発現率が約 30%であり、600mg/body では 35.9%の発現率であった。750mg/body 以上では 83.3%で、600mg/body のそれに比べて高い発現頻度を示した。また、単位体重別にも 15mg/kg 以上では高頻度であった。

以上より、反復投与試験における最大耐容量は 600mg/body/日であり、長期投与を考慮すると臨床第 II 相試験は 400mg～600mg/body/日 分 2～3 が適量と考えられた。

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験<sup>9)</sup> (つづき)

#### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法

UFT/LV の臨床第 I 相試験は、米国の 4 施設で 5 つの第 I 相試験 (001、002、003、004 及び 010 試験) が実施され、合わせて 86 例の症例が登録された。

最も頻度の高い重篤な副作用は下痢であった。400mg/m<sup>2</sup>/日以上では下痢の重篤度及び発現率は顕著に高くなった。よって、これらの 5 試験での主な用量制限毒性 (DLT) は下痢とされ、副作用の発現から、臨床第 II 相試験への推奨用量は LV の用量にかかわらず、UFT の用量は 350mg/m<sup>2</sup>/日とされた。また、010 試験の結果、14 日間投与では、他の第 I 相試験で検討された 28 日間投与の用量強度を上回ることなく、有害事象が 350mg/m<sup>2</sup>/日以上で高発現率で認められたことから、14 日間投与のスケジュールは第 II 相試験に推奨されなかった。LV 15 又は 150mg/日を併用した UFT 350mg/m<sup>2</sup>/日を 28 日間連日経口投与し、7 日間の休薬を含めて 35 日サイクルで反復する投与方法が臨床第 II 相試験に推奨され、以後、進行再発結腸・直腸癌を対象とした臨床第 II 相試験がこの 35 日サイクルで反復投与する投与スケジュールを用いて行われることとなった。

#### 臨床第 I 相試験結果

試験名	症例数	1 日投与量 (分 3)		投与方法	用量制限 毒性	UFT 推奨用量 (mg/m <sup>2</sup> /日)
		UFT (mg/m <sup>2</sup> )	LV (mg)			
001	18	200-400*	150	28 日間投与	下痢	350
002	18	200-350*	150	28 日間投与	下痢	350
003	15	200, 300, 350	15	28 日間投与	下痢	350
004	21	200-350*	15	28 日間投与	下痢	350
010	14	350, 400	150	14 日間投与	下痢	—

\* : 安全性を確認しつつ、50mg/m<sup>2</sup>ずつ増量

#### 2) 薬学的試験

該当資料なし

#### 3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験<sup>10</sup> ~19)

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法<sup>10~19)</sup>

UFT の臨床第 II 相試験は 7 グループ、12 施設、計 104 施設で実施された。

UFT の副作用は 551 例中 228 例 (41.4%) にみられ、第 I 相試験と同様、悪心・嘔吐 (12.5%)、食欲不振 (24.3%)、下痢 (11.1%) など消化器症状が主であった。

また、臨床効果については、固形がん化学療法直接効果判定基準により 25.1% (110/438 例) と高い奏効率を示し、特に胃癌 (27.7%、52/188 例)、乳癌 (32.0%、16/50 例) にその有効性が高いこと、また、従来 FT カプセル剤では確認されていなかった膵臓癌、胆のう・胆管癌及び肝臓癌に有効であることが確かめられた。

(3) 用量反応探索試験<sup>10</sup>  
~19) (つづき)

○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>10~19)</sup>

臨床第Ⅱ相試験は、前治療のない(化学療法歴のない)進行再発結腸・直腸癌患者を対象として、臨床第Ⅰ相試験と同施設で4つの試験(005、006、007及び008試験)が実施された。1日投与量は、UFTは臨床第Ⅰ相試験の推奨用量の350mg/m<sup>2</sup>、LVは低用量(15mg)又は高用量(150mg)とした。投与スケジュールは、28日間投与方法とし、両薬剤は8時間おきに1日3分割で同時に投与された。

臨床第Ⅰ相試験によって推奨されたUFT投与量は350mg/m<sup>2</sup>/日であったが、005試験においてグレード3-4の副作用の発現が臨床第Ⅰ相試験データから予想されたものより高頻度であった。これに対し、UFT初回用量300mg/m<sup>2</sup>/日を投与した症例ではグレード3-4以上の副作用の発現は低かった。臨床第Ⅰ相試験のデータで予想されたように、下痢が最も主要な副作用であった。下痢の発現と程度には用量関連性が見られ、下痢はUFT初回用量を300mg/m<sup>2</sup>/日とすることで軽減できた。高用量LVと低用量LVの間で発現した副作用の頻度と種類は、ほぼ同様であった。4試験全体で、すべての臨床第Ⅱ相試験において前治療のない進行再発結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果が観察された(18~43%)。その有効性は5-FU/LVの静脈内投与と同程度と考えられた。UFTの投与量を350mg/m<sup>2</sup>/日から300mg/m<sup>2</sup>/日に減量したことで、抗腫瘍効果に影響を与えることなく安全性がより高まった。また、高用量LV併用にくらべ、低用量LVでの抗腫瘍効果はやや低い傾向であった。

\*グレード分類はNCI-CTC(1988)を基準とした。

臨床第Ⅱ相試験結果

試験名	症例数	投与量		奏効率 (%)	下痢 (G3-4) (%)
		UFT (mg/m <sup>2</sup> /日)	LV (mg/日)		
005	7	350	150	43	71
	39	300	150	44	13
006	8	350	150	29	25
007	9	350	15	38	22
008	12	350	15	18	25

UFTの初回投与量別奏効率

初回投与量(mg/m <sup>2</sup> )	評価例数	CR	PR	奏効率(%)
350	33 <sup>a)</sup>	0	10	30
300	39 <sup>b)</sup>	1	16	44

a)005試験：7例、006試験：7例、007試験：8例、008試験：11例

b)005試験：39例

LVの投与量別奏効率

UFTの初回投与量350mg/m<sup>2</sup>の症例(n=33)

LV1日投与量(mg)	評価例数	CR	PR	奏効率(%)
150	14 <sup>a)</sup>	0	5	36
15	19 <sup>b)</sup>	0	5	26

a)005試験：7例、006試験：7例

b)007試験：8例、008試験：11例



## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験<sup>1</sup> ~5,20,21)

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法

- ① 非小細胞肺癌に対する UFT による術後補助化学療法のメタアナリシス (V-5. 臨床成績の項参照)
- ② 非小細胞肺癌術後補助化学療法の大規模比較試験 (V-5. 臨床成績の項参照)
- ③ 乳癌術後内分泌化学療法のメタアナリシス (V-5. 臨床成績の項参照)
- ④ 組織学的根治度 A の直腸癌に対する N・SAS・CC 01 臨床試験 (V-5. 臨床成績の項参照)
- ⑤ 直腸癌の術後補助化学療法に関する 5 つの無作為化比較試験のメタアナリシス (V-5. 臨床成績の項参照)

#### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>4,5)</sup>

〈臨床第Ⅲ相試験〉 (外国データ)

##### ① 有効性

臨床第Ⅲ相試験は FDA にも承認を受け、臨床で広く使用可能であった 5-FU 425mg/m<sup>2</sup>/日と LV 20mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間連日静脈内投与で 4~5 週毎に繰り返すという Mayo Clinic レジメン (5-FU/LV 療法) を対照として、UFT 300mg/m<sup>2</sup>/日に LV を 1 回 25mg 又は 30mg で 1 日 3 回併用し (75mg/日 又は 90mg/日)、28 日間連日経口投与後、7 日間の休薬を行う UFT/LV 療法 (011 試験<sup>4)</sup> と 012 試験<sup>5)</sup>) を実施した。011 試験の主目的は生存期間の同等性を検証することであり、012 試験は病勢進行 (PD) までの期間 (TTP) の優越性の検証が主目的であった。

(V-5(7) その他 〈外国臨床試験〉 参照)

上記 2 試験すべての無作為化した症例を対象とした有効性の評価 (生存期間及び TTP) を下表に示した。

#### 臨床第Ⅲ相試験結果

生存期間 [中央値, 月]

	UFT/LV	5-FU/LV
011 試験	12.4	13.4
012 試験	12.2	10.3
統合	12.4	12.6

TTP [中央値, 月]

	UFT/LV	5-FU/LV
011 試験	3.5	3.8
012 試験	3.4	3.3

また、2 試験を統合したときの奏効率は、5-FU/LV 投与群 13% (76/597 例)、UFT/LV 投与群 11% (68/599 例) で、両群に統計学的有意差は認められなかった (p=0.463)。

##### ② 安全性

##### i. 011 試験<sup>4)</sup>

全グレードの有害事象発現率が 50% 以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、AI-P であり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、AI-P であった。

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験<sup>1</sup>  
~5.20,21) (つづき)

またグレード 3 以上の有害事象発現率が 5%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、総ビリルビンであり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、総ビリルビンであった。

011 試験における主な有害事象

		UFT/LV		5-FU/LV	
		例数	(%)	例数	(%)
血液毒性	白血球減少 全グレード グレード 3-4	61/403	( 15) 1/403 (<1)	261/394	(66) 75/394 (19)
	好中球減少 全グレード グレード 3-4	53/403	( 13) 3/403 ( 1)	302/394	(77) 219/394 (56)
	発熱性好中球減少 無し 有り	406/406	(100) 0/406 ( 0)	345/396	(87) 51/396 (13)
	血小板 少 全グレード グレード 3-4	84/403	( 21) 0/403 ( 0)	123/394	(31) 8/394 ( 2)
	貧血 全グレード グレード 3-4	336/403	( 83) 14/403 ( 3)	343/394	(87) 26/394 ( 7)
	下痢 全グレード グレード 3-4	271/406	( 67) 87/406 ( 21)	299/396	(76) 64/396 (16)
消化管障害と感染症	口内炎/粘膜炎 全グレード グレード 3-4	98/406	( 24) 6/406 ( 1)	297/396	(75) 76/396 (19)
	悪心・嘔吐 全グレード グレード 3-4	275/406	( 68) 52/406 ( 13)	298/396	(75) 39/396 (10)
	同サイクルでの発熱・感染症 無し 有り	385/406	( 95) 21/406 ( 5)	359/396	(91) 37/396 ( 9)
	感染症 全グレード グレード 3-4	94/406	( 23) 10/406 ( 2)	121/396	(31) 26/396 ( 7)
	ALP 全グレード グレード 3-4	205/382	( 54) 17/382 ( 4)	215/381	(56) 15/381 ( 4)
肝機能異常	AST(GOT) 全グレード グレード 3-4	150/365	( 41) 9/365 ( 2)	144/359	(40) 3/359 ( 1)
	ALT(GPT) 全グレード グレード 3-4	93/325	( 29) 2/325 ( 1)	97/336	(29) 2/336 ( 1)
	総ビリルビン値 全グレード グレード 3-4	150/381	( 39) 58/381 ( 15)	83/381	(22) 31/381 ( 8)
その他	無力症 全グレード グレード 3-4	238/406	( 59) 34/406 ( 8)	251/396	(63) 32/396 ( 8)
	腹痛 全グレード グレード 3-4	215/406	( 53) 48/406 ( 12)	199/396	(50) 30/396 ( 8)

グレード分類は NCI-CTC(1988)を基準とした。

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験<sup>1</sup>  
 ~5,20,21) (つづき)

ii. 012 試験<sup>5)</sup>

全グレードの有害事象発現率が 50%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、Al-P であり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、Al-P であった。

またグレード 3 以上の有害事象発現率が 5%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、Al-P、総ビリルビンであり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、Al-P、総ビリルビンであった。

012 試験における主な有害事象

		UFT/LV	5-FU/LV
		例数 (%)	例数 (%)
血液毒性	白血球減少 全グレード グレード 3-4	24/187 (13) 4/187 (2)	102/180 (57) 23/180 (13)
	好中球減少 全グレード グレード 3-4	23/187 (12) 5/187 (3)	121/180 (67) 55/180 (31)
	発熱性好中球減少 無し 有り	187/188 (99) 1/188 (1)	171/185 (92) 14/185 (8)
	血小板減少 全グレード グレード 3-4	33/187 (18) 1/187 (1)	50/180 (28) 4/180 (2)
	貧血 全グレード グレード 3-4	146/187 (78) 10/187 (5)	161/180 (89) 7/180 (4)
消化管障害	下痢 全グレード グレード 3-4	103/188 (55) 33/188 (18)	111/185 (60) 21/185 (11)
	口内炎/粘膜炎 全グレード グレード 3-4	34/188 (18) 3/188 (2)	102/185 (55) 29/185 (16)
	悪心・嘔吐 全グレード グレード 3-4	106/188 (56) 17/188 (9)	109/185 (59) 17/185 (9)
感染症	同サイクルでの発熱・感染症 無し 有り	177/188 (94) 11/188 (6)	161/185 (87) 24/185 (13)
	感染症 全グレード グレード 3-4	37/188 (20) 8/188 (4)	54/185 (29) 15/185 (8)
肝機能障害	ALP 全グレード グレード 3-4	111/177 (63) 8/177 (5)	117/171 (68) 14/171 (8)
	AST(GOT) 全グレード グレード 3-4	60/171 (35) 1/171 (1)	68/165 (41) 2/165 (1)
	ALT(GPT) 全グレード グレード 3-4	53/172 (31) 2/172 (1)	55/165 (33) 3/165 (2)
	総ビリルビン値 全グレード グレード 3-4	54/179 (30) 28/179 (16)	41/170 (24) 19/170 (11)
その他	無力症 全グレード グレード 3-4	117/188 (62) 21/188 (11)	127/185 (69) 24/185 (13)
	腹痛 全グレード グレード 3-4	97/188 (52) <sup>注)</sup> 24/188 (13)	105/185 (57) 30/185 (16)

グレード分類は NCI-CTC(1988)を基準とした。

注) 1 例重篤度不明

## V. 治療に関する項目

2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、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	<p>○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法            特定使用成績調査(特別調査)            長期使用に関する調査            ホリナート・テガフル・ウラシル療法を3クール以上投与する予定の患者を対象に、投与開始後1年まで調査を実施した。副作用発現率は48.13%(733/1523例)であり、主な副作用発現率と発現クール(初発)を以下に示した。</p>

副作用名	副作用発現例数 (発現率)	発現クール											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11<	不明
白血球数減少	64( 4.20%)	33	9	7	1	6	2	1	3	2			
好中球数減少	39( 2.56%)	22	3	7	4	1	1						1
血中ビリルビン増加	94( 6.17%)	15	25	20	10	9	8	2	2	3			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70( 4.60%)	28	15	11	5	4	2	2				1	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	66( 4.33%)	21	16	14	4	5	3	1		1		1	
下痢	191(12.54%)	132	28	12	6	5		3	1		1		2
食欲不振	112( 7.35%)	63	17	11	10	3	2	1	1			2	2
口内炎	87( 5.71%)	54	15	7	5	3	1		1				1
悪心	83( 5.45%)	53	13	5	6	1	1		2			1	1
倦怠感	48( 3.15%)	27	10	5	4	1	1						
色素沈着障害	21( 1.38%)	5	8	6	1			1					

副作用用語は MedDRA/J の Ver 10.0 により分類

また、術後補助療法症例での副作用発現率は 47.48%(386/813 例)と全体の副作用発現率と違いは認められなかった。  
 なお、使用成績調査は実施していない。

## V. 治療に関する項目

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

該当しない

(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36)</sup>

### ○ テガフル・ウラシル通常療法<sup>10~18, 22~36)</sup>

1) ユーエフティ (UFT、テガフル 300~600mg 相当量)、1 日 2~3 回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は 699 例であり、奏効率は 23.3% (163/699 例) であった。癌腫別奏効率は次のとおりであった<sup>10~18, 22~36)</sup>。

癌腫別奏効率

癌 腫	奏効率
頭頸部癌	31.0% ( 22/ 71)
胃 癌	25.4% ( 58/228)
結腸・直腸癌	18.3% ( 15/ 82)
肝臓癌	16.7% ( 6/ 36)
胆のう・胆管癌	18.8% ( 3/ 16)
膵臓癌	17.4% ( 4/ 23)
肺 癌	8.7% ( 4/ 46)
乳 癌	30.2% ( 29/ 96)
膀胱癌	30.6% ( 11/ 36)
前立腺癌	14.7% ( 5/ 34)
子宮頸癌	19.4% ( 6/ 31)
合 計	23.3% (163/699)

2) 非小細胞肺癌に対する UFT による術後補助化学療法のメタアナリシス<sup>20)</sup>：非小細胞肺癌の治癒切除例(主として stage I、腺癌)に対し、UFT 投与群と手術単独群を比較した 6 つの無作為化比較試験を対象にメタアナリシスした。非小細胞肺癌の治癒切除例に対して UFT を 1 年間又は 2 年間連日経口投与した UFT 投与群と手術単独群に無作為に割り付けた。その結果、Cox 比例ハザードモデルによる生存期間のハザード比は 0.74 (95%信頼区間 [CI] ; 0.61-0.88, P=0.001) であり、UFT 投与群は手術単独群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。

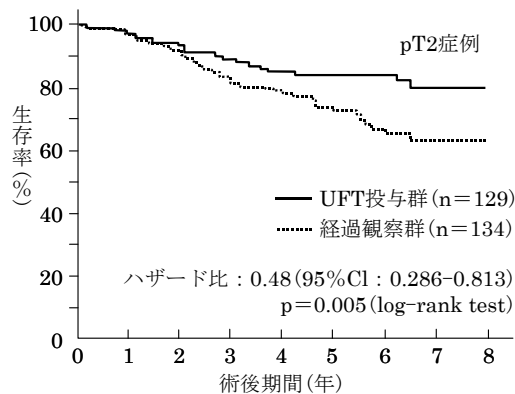
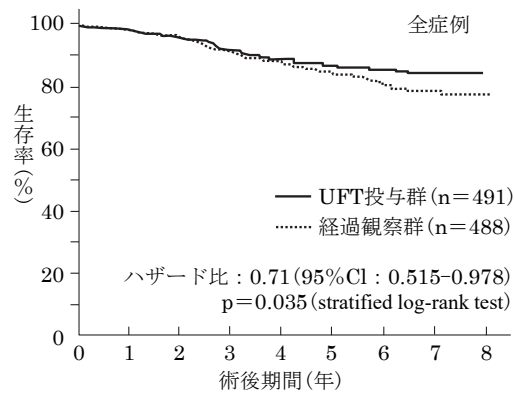
(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36</sup>  
(つづき)

生存率のハザード比

研究名	死亡数/全患者数		ハザード比	
	UFT投与群	手術単独群	UFT投与群	手術単独群
WJSG 2次(n=201)	42/103	55/98		
WJSG 4次(n=332)	33/163	47/169		
東北肺癌 (n=219)	30/109	30/110		
OLCSG (n=172)	20/85	32/87		
ACTLC (n=100)	17/50	18/50		
JLCRG (n=979)	65/491	88/488		
合計	207/1001	270/1002		HR=0.74

—■—, ◊ : 95% CI  
0 UFT投与群 手術単独群  
良好 良好

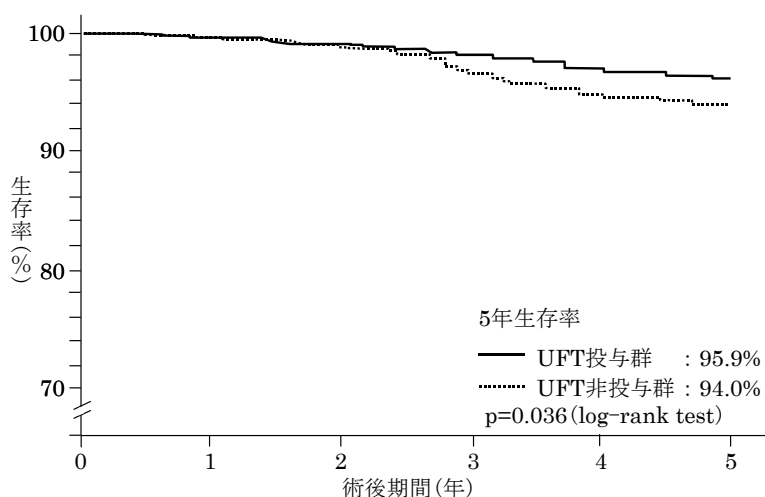
3) 非小細胞肺癌術後補助化学療法の大規模比較試験<sup>1)</sup> : I期の原発性肺腺癌(完全切除例)を対象とし、UFT(テガフル 250mg/m<sup>2</sup>相当量)の2年間経口投与による術後補助化学療法群と手術単独の経過観察群を比較(評価対象症例:それぞれ491例及び488例、追跡期間の中央値:それぞれ72ヵ月及び73ヵ月)した結果、Cox比例ハザードモデルによる生存期間のハザード比は0.71(95%CI 0.52-0.98、性別、年齢、T因子を層とした層別ログランク検定 P=0.035)で、特にpT2(UFT群129例、経過観察群134例)において、生存期間のハザード比0.48(95%CI 0.29-0.81、ログランク検定 P=0.005)と、UFTは死亡リスクを低下させた。



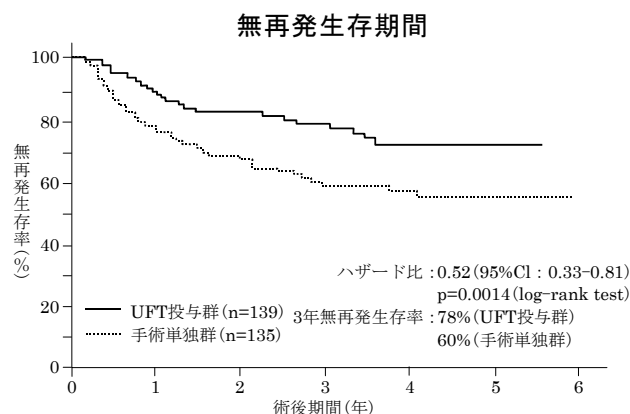
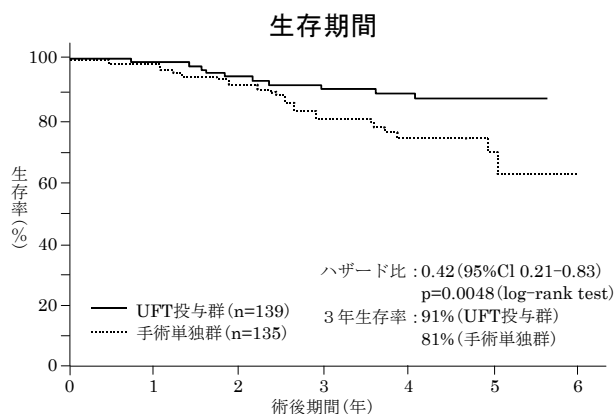
## V. 治療に関する項目

(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36</sup>  
(つづき)

4) 乳癌術後内分泌補助化学療法メタアナリシス<sup>2)</sup>: 腋窩リンパ節転移を伴わない乳癌の乳房切除術施行例 2934 例に対し、手術単独、タモキシフェン (TAM) 単独 (20mg/日, 2年間)、UFT 単独 (テガフル 300mg/日, 2年間) 及び UFT+TAM 併用群の 4 群の無作為化割付による比較試験を実施した。その結果、UFT 投与群の生存率は UFT 非投与群より有意に良好であった ( $P=0.036$ )。



5) 組織学的根治度 A の直腸癌に対する N・SAS・CC 01 臨床試験<sup>3)</sup>: TNM Stage III (Dukes C) 直腸癌の治癒切除例を登録し、解析対象 274 例 (UFT 投与群: 139 例、手術単独群: 135 例) で生存期間と無再発生存期間を比較検討した。生存期間について、手術単独群に対する UFT 投与群の Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.42 (95%CI: 0.21-0.83、 $p=0.0048$ ) であり、UFT 投与群において有意な延長が認められた。また、無再発 3 年生存率は手術単独群 60%、UFT 投与群 78% (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.52、95%CI: 0.33-0.81、 $p=0.0014$ ) で有意差が認められた。



(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36)</sup>  
(つづき)

6) 直腸癌の術後補助化学療法に関する 5 つの無作為化比較試験のメタアナリシス<sup>21)</sup>: 直腸癌原発腫瘍を切除術後に、1 年間 UFT で治療した患者の全生存期間と無病生存期間を評価するため、2091 例において 5 つの無作為化試験のメタアナリシスを行った。その結果、全生存期間では Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.82(95% CI、0.70-0.97 : p=0.02)、無病生存期間では Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.73(95% CI、0.63-0.84 : p<0.0001)であり、UFT 治療群で有意に改善した。

全生存期間

試験	死亡数/対象数		O-E	V	ハザード比		ハザード減少率
	UFT投与群	手術単独群			(UFT投与群/手術単独群)		
JFMC 7-1	124/416	143/418	-8.9	66.7			13%
JFMC15-1	68/218	77/229	-3.5	36.2			9%
JFMC15-2	63/269	32/122	-2.6	20.3			12%
TAC-CR	15/72	22/71	-3.8	9.2			34%
N・SAS-CC	20/140	37/136	-9.5	14.2			50%
◇ Total	290/1115	311/976	-28.5	146.6		HR:0.82	18%



無病生存期間

試験	再発・死亡数/対象数		O-E	V	ハザード比		ハザード減少率
	UFT投与群	手術単独群			(UFT投与群/手術単独群)		
JFMC 7-1	142/416	180/418	-21.6	80.4			24%
JFMC15-1	78/218	88/229	-4.6	41.4			10%
JFMC15-2	85/269	47/122	-7.9	27.5			24%
TAC-CR	17/72	38/71	-13.0	13.6			63%
N・SAS-CC	42/140	58/136	-11.9	24.8			38%
◇ Total	364/1115	411/976	-58.9	187.7		HR:0.73	27%





## V. 治療に関する項目

(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36)</sup>  
(つづき)

### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>4~6)</sup>

本療法は国内外のブリッジング試験(国内：44例、外国：44例)及び外国臨床試験で検討されたものである。

[国内臨床試験<sup>6)</sup>]

ホリナート・テガフル・ウラシル療法の国内臨床試験<sup>30)</sup>における結腸・直腸癌に対する奏効率は36.4%(16/44例)、副作用発現率は95.5%(42/44例)、主な副作用は、下痢38.6%、口内炎34.1%、食欲不振31.8%、倦怠感29.5%、悪心29.5%、色素沈着18.2%、赤血球減少50.0%、総ビリルビン上昇47.7%、ヘマトクリット値減少40.9%、ALT(GPT)上昇36.4%、AST(GOT)上昇29.5%、好中球減少27.3%、白血球減少25.0%、血小板減少4.5%であった。

[外国臨床試験<sup>4~6)</sup>]

- 1) ホリナート・テガフル・ウラシル療法の外国臨床試験(ブリッジング試験)<sup>6)</sup>における結腸・直腸癌に対する奏効率は34.1%(15/44例)、副作用発現率は100%(45/45例)、主な副作用は、下痢68.9%(31/45例)、倦怠感66.7%(30/45例)、悪心64.4%(29/45例)、嘔吐31.1%(14/45例)、腹痛26.7%(12/45例)であった。
- 2) 結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法(ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV)と本療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法、UFT/LV)との非盲検デザインの3つの第Ⅲ相比較試験<sup>4,5)</sup>を実施した。
  - ① 転移性結腸・直腸癌に対するUFT/LV経口療法と5-FU/LV静注療法の生存期間の比較<sup>4)</sup>  
試験の結果は以下のとおりで、ハザード比は生存期間において0.964、病勢進行までの期間では0.823であったが、有意差は認められなかった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV* <sup>1)</sup>	5-FU/LV* <sup>2)</sup>	UFT/LV	5-FU/LV
例数	409	407	409	407
中央値(月) [95%CI]	12.4 [11.2-13.6]	13.4 [11.6-15.4]	3.5 [3.0-4.4]	3.8 [3.6-5.0]
ハザード比* <sup>3)</sup> [95%CI]	0.964 [0.826, 1.125] * <sup>4)</sup>		0.823 [0.708, 0.958] * <sup>5)</sup>	
層別ログランク検定* <sup>6)</sup>	p=0.630		p=0.011	

\*1 LV：75mg又は90mg/日とUFT：300mg/m<sup>2</sup>/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

\*2 LV：20mg/m<sup>2</sup>/日と5-FU：425mg/m<sup>2</sup>/日を週5日間連日静脈内投与し、その後23日間休薬を1クールとする

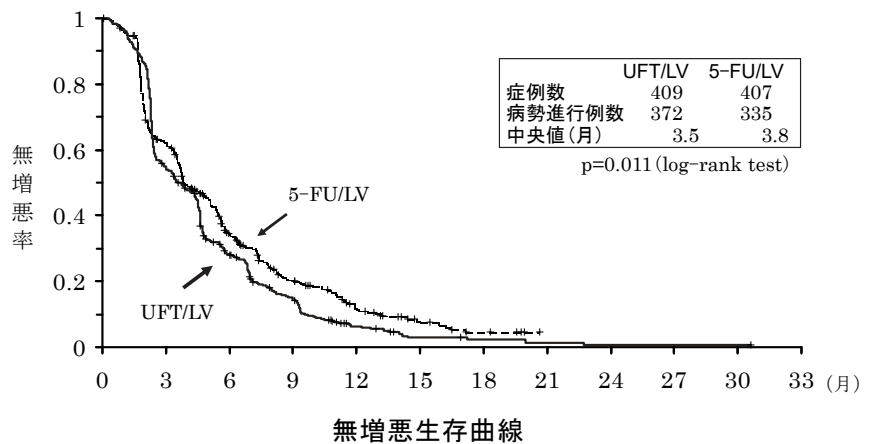
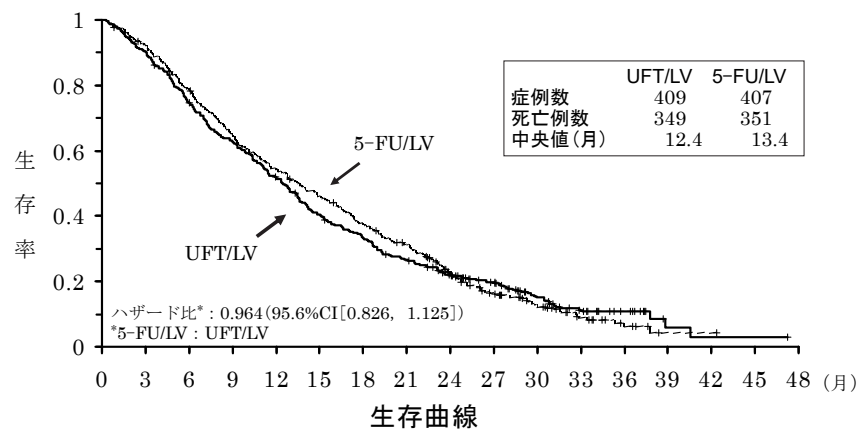
\*3 Cox比例ハザードモデルによるハザード比(5-FU/LV：UFT/LV)

\*4 95.6%信頼区間

\*5 95.1%信頼区間

\*6 層別因子：前補助療法の有無、ECOG PSの0,1対2、測定可能病変の有無  
なお、本試験における5-FU/LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量と異なる

(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36)</sup>  
(つづき)



② 転移性結腸・直腸癌に対する UFT/LV 経口療法と 5-FU/LV 静注療法による無再発生存期間の比較<sup>5)</sup>

病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした試験の結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間は UFT/LV と 5-FU/LV で有意差は認められなかった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV <sup>*1</sup>	5-FU/LV <sup>*2</sup>	UFT/LV	5-FU/LV
例数	190	190	190	190
中央値(月) [95%CI]	12.2 [10.4-13.8]	10.3 [8.2-13.0]	3.4 [2.6-3.8]	3.3 [2.5-3.7]
ハザード比 <sup>*3</sup> [95%CI]	1.144 [0.920, 1.424]		0.941 [0.753, 1.175]	
層別ログランク検定 <sup>*4</sup>	p=0.227		p=0.591	

\*1 LV : 90mg/日と UFT : 300mg/m<sup>2</sup>/日(テガフル相当量)を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

\*2 LV : 20mg/m<sup>2</sup>/日と 5-FU : 425mg/m<sup>2</sup>/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 30 日間休薬を 1 クールとする

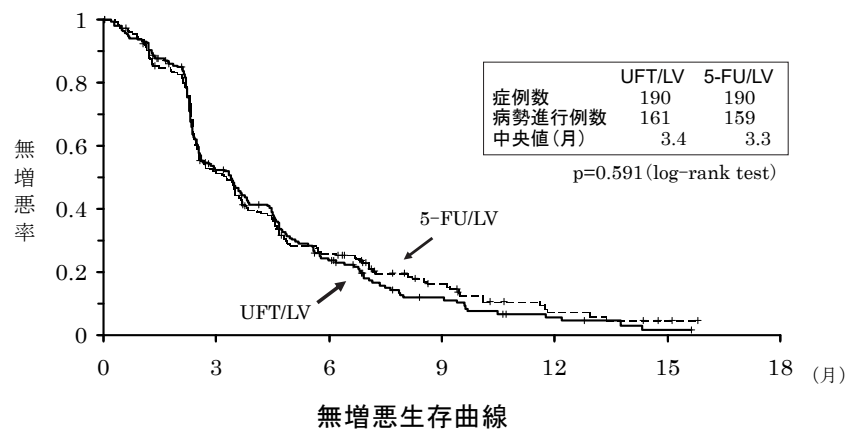
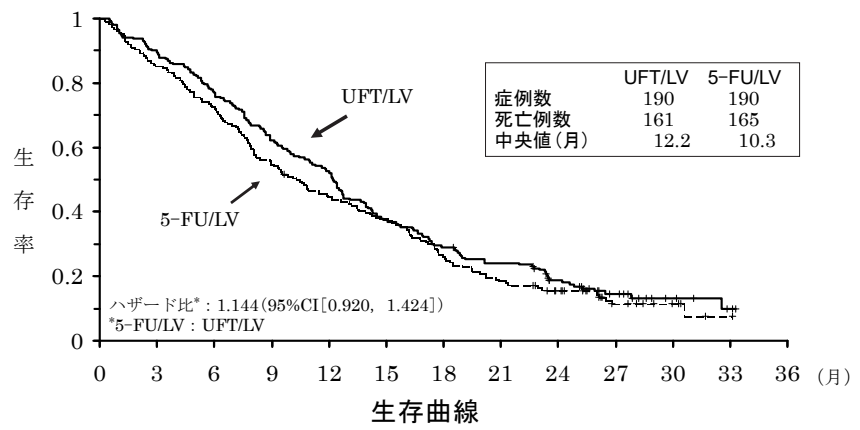
\*3 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比(5-FU/LV : UFT/LV)

\*4 層別因子 : 前補助化学療法の有無、ECOG PS の 0 対 1, 2

なお、本試験における 5-FU/LV は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量と異なる

## V. 治療に関する項目

(7) その他<sup>4~6, 10~18, 22~36</sup>  
(つづき)



## 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

フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル  
ドキシフルリジン、カペシタビン  
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

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

### 2-1. 薬理作用 (UFT)

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>22, 37~42)</sup>

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法 (ユーエフティ, UFT)

##### 1) 作用部位：腫瘍内

##### 2) 作用機序<sup>37~42)</sup>

ユーエフティ (UFT) の抗腫瘍効果はテガフル (FT) から徐々に変換されるフルオロウラシル (5-FU) に基づいている。

5-FU の作用機序は活性代謝物である 5-Fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) が 2'-deoxyuridine 5'-monophosphate (dUMP) と拮抗し、thymidylate synthase (TS) を抑制することによる DNA の合成阻害と、5-Fluorouridine 5'-triphosphate (FUTP) が RNA に取込まれることによる RNA の機能障害に起因するものと考えられている (*in vitro*)<sup>37~40)</sup>。

UFT に含有される Uracil による FT の抗腫瘍効果の増強は、リン酸化及び分解酵素に対する 5-FU と Uracil の酵素親和性の差により 5-FU の分解系が抑制されることに起因し、特に腫瘍内において 5-FU とそのリン酸化活性代謝物が高濃度に維持されることによるものと考えられている (*in vitro*)<sup>41, 42)</sup>。

##### 3) 配合理由<sup>22, 41~44)</sup>

##### ① フッ化ピリミジンとピリミジン併用の抗腫瘍効果<sup>43)</sup>

Sarcoma-180 移植担癌マウスを使用し、FT 又は 5-FU に非抗癌物質である各種ピリミジン (uracil, deoxyuridine, uridine, orotate) を併用経口投与して抗腫瘍効果を検討した。

その結果、ピリミジン併用により抗腫瘍効果の増強が認められ、特に FT と Uracil 併用群が体重を抑制することなく、抗腫瘍効果を増強した。

		併用比 (モル比)	腫瘍重量 (g±S.D.)	T/C (%)	体重変化 (g)
FT (40mg/kg)	uracil	1 : 2 1 : 5	0.23±0.24 0.13±0.10	23 13	+4 0
	deoxyuridine	1 : 2 1 : 5	0.34±0.30 0.28±0.07	34 28	+4 +3
	uridine	1 : 2 1 : 5	0.53±0.20 0.36±0.25	53 36	+3 +2
	orotate	1 : 2	0.60±0.15	60	+3
		1 : 0	0.64±0.25	64	+4
5-FU (20mg/kg)	uracil	1 : 5 1 : 10	0.18±0.04 0.25±0.07	18 25	-7 -7
	deoxyuridine	1 : 5 1 : 10	0.41±0.07 0.50±0.25	41 50	+3 +2
	uridine	1 : 5 1 : 10	0.25±0.20 0.29±0.08	25 29	-1 -3
	orotate	1 : 2	0.50±0.09	50	+5
		1 : 0	0.58±0.55	58	0
uracil		224mg/kg	0.89±0.30	89	+8

$$T/C = \frac{\text{薬剤投与群の腫瘍重量}}{\text{対照群の腫瘍重量}} \times 100$$

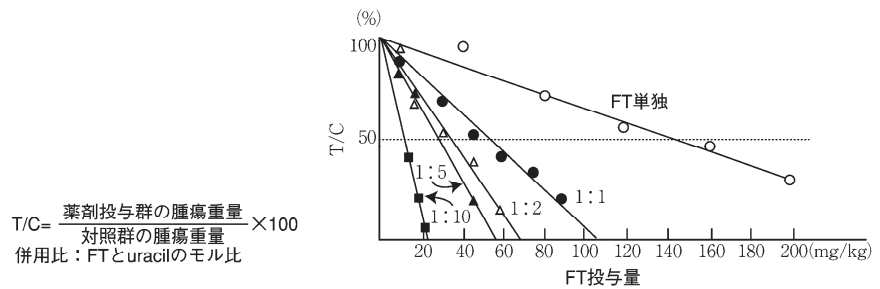
## VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・  
作用機序<sup>22, 37~42)</sup>  
(つづき)

### ② FT と Uracil 併用による抗腫瘍効果<sup>44)</sup>

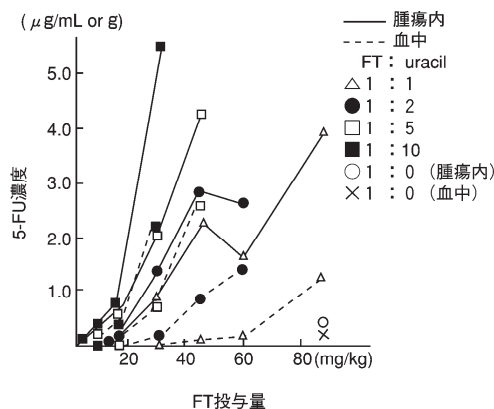
Sarcoma-180 移植担癌マウスを使用し、FT に配合比率(モル比)を変化させた Uracil を併用経口投与して抗腫瘍効果を検討した。

その結果、ED<sub>50</sub> 値(T/C で 50%の抗腫瘍効果を示す量)は FT 単独投与の場合約 140mg/kg であるのに対し、モル比 1:1 で FT 量約 50mg/kg、1:2 で約 37mg/kg、1:5 で約 30mg/kg、1:10 で約 10mg/kg となり、Uracil の配合比率の増加に伴い、FT の ED<sub>50</sub> 値が減少し、抗腫瘍効果の増強が認められた。



### ③ FT と Uracil 併用による腫瘍内 5-FU 濃度の選択的上昇<sup>44)</sup>

AH-130 移植担癌ラットを使用し、FT に配合比率(モル比)を変化させた Uracil を併用経口投与して 2 時間後の腫瘍内及び血中 5-FU 濃度を測定した。FT 90mg/kg 単独投与時の 5-FU 濃度は腫瘍内 0.27  $\mu\text{g/g}$ 、血中 0.18  $\mu\text{g/mL}$  であるのに対し、Uracil の併用モル比の増加に伴って 5-FU 濃度の上昇が認められた。この結果から FT と Uracil の至適配合比率を設定することにより、血中 5-FU 濃度を高めることなく、腫瘍内 5-FU 濃度を選択的に上昇させ得ることが示唆された。

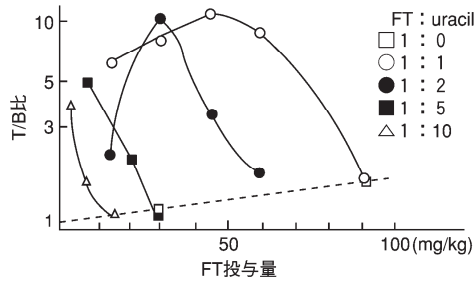


(1) 作用部位・  
作用機序<sup>22, 37~42)</sup>  
(つづき)

④ FT と Uracil 併用による腫瘍内と血中 5-FU 濃度の比<sup>44)</sup>

AH-130 移植担癌ラットを使用し、FT に配合比率(モル比)を変化させた Uracil を併用経口投与して 5-FU 濃度が最大値を示した時点の腫瘍内濃度(T)と血中濃度(B)の比(T/B)を比較検討した。

その結果、T/B 比の極大値は FT と Uracil の配合比率により変化し、Uracil の配合比率が高いほど極大値を示す FT 投与量が減少した。

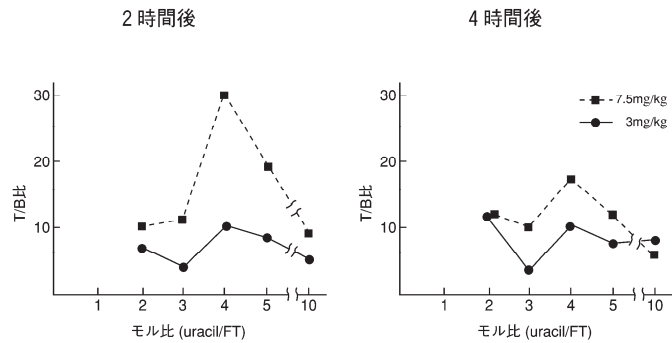


⑤ FT と Uracil の至適配合比率<sup>22, 44)</sup>

[基礎]<sup>44)</sup>

AH-130 移植担癌ラットを使用し、FT に配合比率(モル比)を変化させた Uracil を併用経口投与して 2 及び 4 時間後の腫瘍内(T)と血中(B) 5-FU 濃度の比(T/B)を比較検討した。

その結果、FT と Uracil の配合比率が 1 : 4 で T/B 値が最高値を示した。



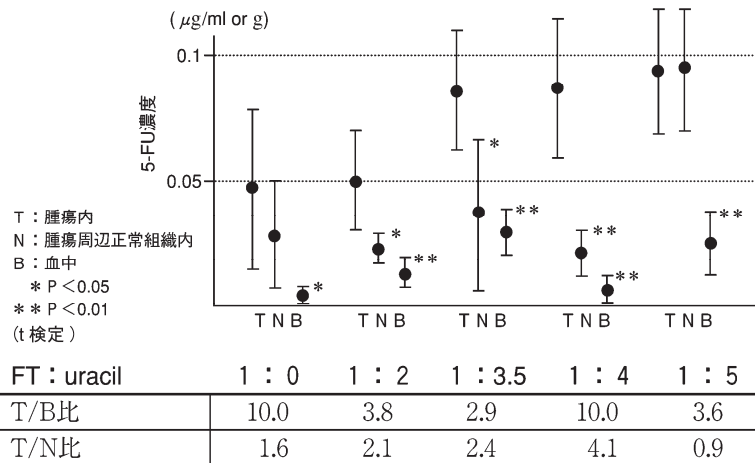
[臨床]<sup>22)</sup>

各種癌患者に対し、FT 300mg に配合比率(モル比)を変化させた Uracil を併用経口投与して血中(B)、腫瘍内(T)及び腫瘍周辺正常組織内(N)の 5-FU 濃度を測定した。

その結果、FT と Uracil の配合比率 1 : 4 で T/B 比、T/N 比ともに高値を示したことから至適配合比率は 1 : 4 と考えられた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・  
作用機序<sup>22, 37~42)</sup>  
(つづき)



### ⑥ FTの活性物質5-FUに対するUracilの分解抑制作用<sup>42)</sup>

ラット肝ホモジネートを用いて、<sup>3</sup>H標識FT添加及びUracilを併用したときの代謝物濃度を測定した。

FTは肝の酵素により5-FUに変換され、さらにF-β-アラニン(F-β-Ala)などに分解される。FTのみを添加したときは、変換された5-FUの約90%が分解されるのに対し、Uracilを併用した場合にはUracilの併用比率が増加するに伴い5-FU濃度は増加し、逆に分解物濃度は減少した。このことより、UracilはFTから5-FUへの変換には影響を与えず、5-FUの分解のみを抑制することが示唆された。

FT添加量 1 μCi (0.5 μmol) / 0.8 mL	FT	5-FU	FUPA, F-β-Ala
<sup>3</sup> H-FT	467.8	1.3	10.8
<sup>3</sup> H-FT : uracil 1 : 1	458.8	5.1	6.6
1 : 2	459.7	6.9	4.4
1 : 3	472.6	8.6	3.8
1 : 4	468.8	9.6	3.4
1 : 5	470.9	9.3	2.6
1 : 10	473.4	11.2	1.8

FUPA : α-fluoro-β-ureidopropionic acid

F-β-Ala : α-fluoro-β-alanine

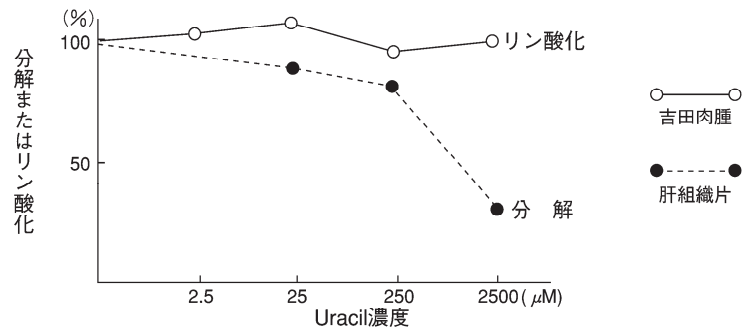
(nmol/mL)

### ⑦ 5-FU代謝に対するUracilの作用<sup>41)</sup>

種々の濃度のUracilと2.5 μMの5-FUを吉田肉腫及び肝組織片に加えて、リン酸化と分解の様子を検討した。なお、Uracilを加えていないものを100%とした。

その結果、Uracilは5-FUのリン酸化への影響は認められなかった(*in vitro*)。

(1) 作用部位・  
作用機序<sup>22, 37~42)</sup>  
(つづき)

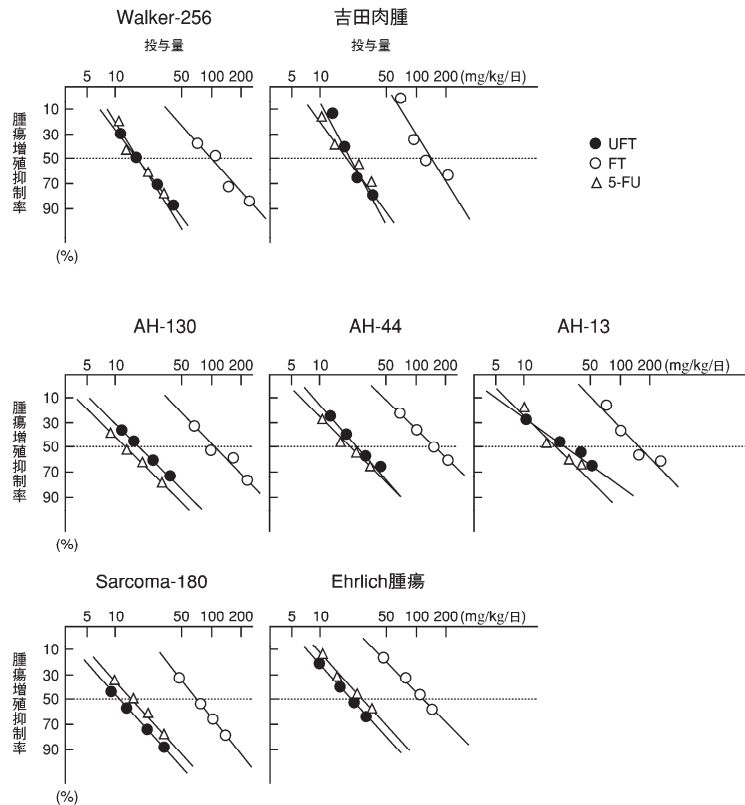


(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>45~47)</sup>

1) 実験腫瘍に対する抑制効果<sup>45, 46)</sup>

Walker-256、吉田肉腫、AH-130、AH-44、AH-13 皮下移植担癌ラット及び Sarcoma-180、Ehrlich 腫瘍皮下移植担癌マウスを使用し、UFT の抗腫瘍効果を検討した。抗腫瘍効果は移植 24 時間後より薬剤を 7 日間連日経口投与し、10 日後に腫瘍重量を測定して対照群の腫瘍重量と比較した。なお、UFT の投与量は FT 量で示した。

その結果、UFT は FT 単独投与と比較すると FT として約 1/5 量で同程度の抗腫瘍効果があり、5-FU とほぼ同程度の成績であった<sup>45)</sup>。



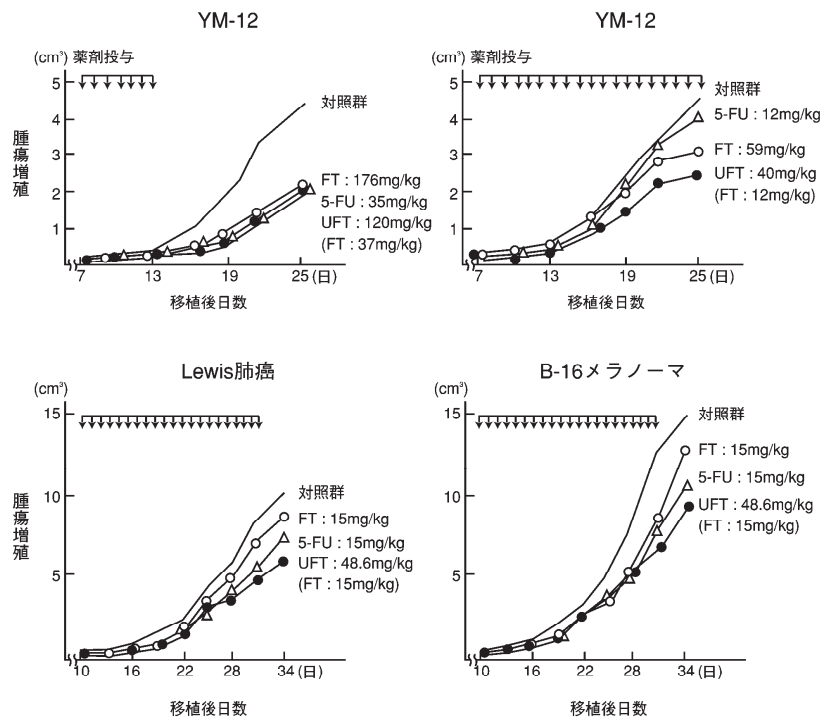
20-methylcholanthrene 誘発線維肉腫 (YM-12)、Lewis 肺癌、B-16 メラノーマ皮下移植担癌マウスを使用し、UFT の抗腫瘍効果を経時的に観察した。

その結果、UFT は FT に比べて腫瘍増殖抑制が強く、5-FU と同等か、それ以上の効果を示した<sup>45)</sup>。



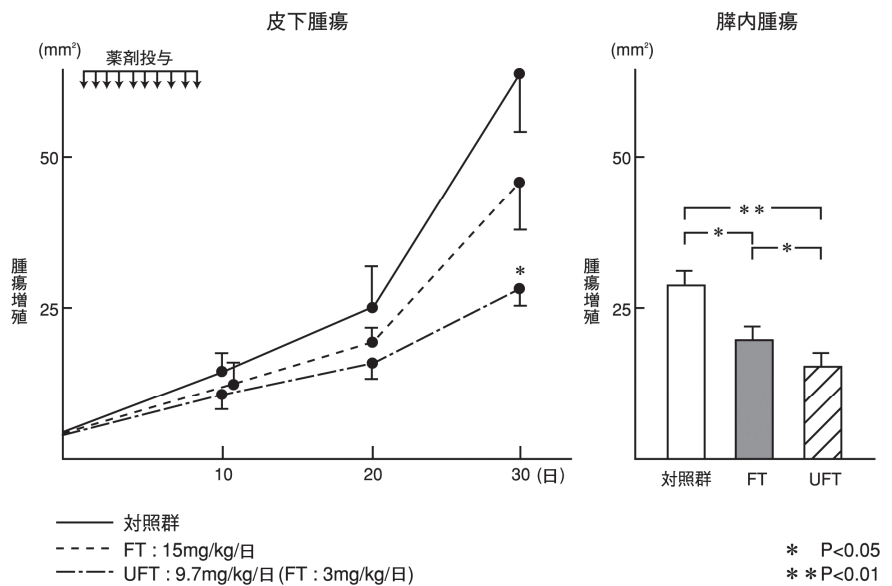
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績 <sup>45~47)</sup> (つづき)



Di-isopropanol nitrosamine によりハムスターに誘発した膵管上皮癌を同種動物の皮下及び膵臓内に同時移植し、皮下腫瘍の定着確認 1 週間後より薬剤を 10 日間連日経口投与して 10 日ごとに皮下腫瘍の大きさを、30 日目に膵臓内腫瘍の大きさを測定した。

その結果、FT 及び UFT 投与の皮下移植膵癌の増殖は緩徐であり、特に UFT 投与でその傾向が著しかった。膵臓内腫瘍結節は UFT 投与が最も小さく、FT 投与、対照群の順となり、各群間で有意差を認めた <sup>46)</sup>。

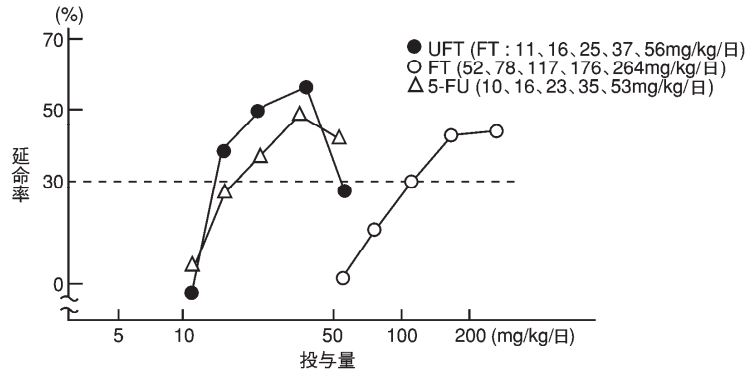


(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>45~47)</sup>  
(つづき)

2) 実験腫瘍に対する延命効果<sup>45)</sup>

L-1210 移植担癌マウスを使用し、UFT の延命効果を検討した。延命効果は移植翌日より薬剤を 7 日間連日経口投与し、対照群の生存日数と薬剤投与群の生存日数の比(延命率)で表した。なお、UFT の投与量は FT 量で示した。

その結果、最大延命率は UFT(FT : 37mg/kg) では 53% であり、5-FU(35mg/kg) 48%、FT(264mg/kg) 43% より高かった。



3) ヒト癌移植実験腫瘍に対する抑制効果<sup>47)</sup>

ヌードマウス・ヒト癌移植系を用い、UFT の抗腫瘍効果を検討した。腫瘍増殖抑制効果はヒト癌株(胃癌、膵癌、乳癌)をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍径が 5~8mm に達した時点から薬剤を 1 日 1 回(6 回/週)、計 30 回経口投与し、7 日後に腫瘍重量を測定した。なお、UFT の投与量は FT 量で示した。

その結果、UFT は胃癌に対して顕著な増殖抑制効果を示し、膵癌、乳癌に対しても FT に優る効果が認められた。

癌腫	胃癌(高分化腺癌)		膵癌(管状腺癌)		乳癌	
	UFT (20mg/kg/日)	FT (100mg/kg/日)	UFT (20mg/kg/日)	FT (100mg/kg/日)	UFT (20mg/kg/日)	FT (100mg/kg/日)
株 No.	H55-5	H55-5	H48-8	H48-10	H31-10	H62-6
増殖抑制率 (%)	84**	41	59**	42	73	10
	H55-7	H55-7			H62-6	H62-6
	77**	64*			24	10

\* P<0.01    \*\* P<0.001

$$\text{増殖抑制率} = \left( 1 - \frac{\text{薬剤投与群の腫瘍重量}}{\text{対照群の腫瘍重量}} \right) \times 100$$

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2-2. 薬理作用 (UFT/LV)

#### (1) 作用部位・作用機序

48)

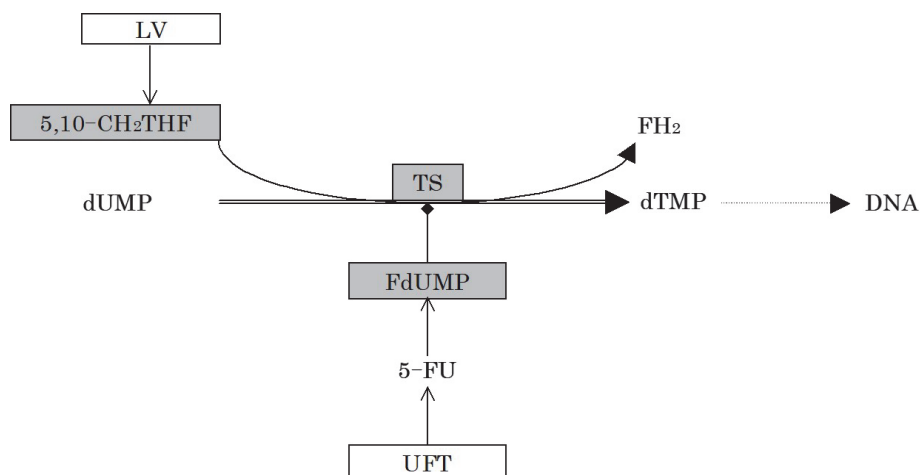
#### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法 (UFT と LV との併用)

##### 作用機序

5-FU に LV を併用することにより、thymidylate synthase (TS) の阻害活性が増強されることは、培養細胞を用いた試験 (*in vitro*) や癌細胞を移植した動物試験 (*in vivo*) など数多くの基礎的報告がある。

下図に示したように、LV から還元をうけた 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-CH<sub>2</sub>THF) は核酸合成に必須な thymidylate の生成過程においてメチル基供与体として働く。その際、5,10-CH<sub>2</sub>THF は thymidylate 生合成を触媒する酵素である TS と、5-FU の活性代謝物である fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) との間で安定な三元複合体 (ternary complex) を形成することで、三元複合体からの TS の解離を遅延させることにより、5-FU の抗腫瘍効果が増強すると考えられている。

なお、LV は還元型葉酸であり、等量の diastereoisomers (d 体、l 体) よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactor として働くのは natural isomer である l 体であり、d 体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。



#### ホリナート・テガフル・ウラシル療法の作用機序

(参考文献 (47) より改変)

TS : thymidylate synthase  
 5,10-CH<sub>2</sub>THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate  
 FH<sub>2</sub> : dihydrofolate  
 dUMP : deoxyuridine monophosphate  
 dTMP : deoxythymidine monophosphate

■ : ternary complex

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>49～51)</sup>

1) 5-FU の効果を増強する LV 及び LV の代謝物である 5-メチルテトラヒドロキシ葉酸(5-MTHF)の濃度 *(in vitro)*<sup>49)</sup>

下表に示したように、5-FU、5-FU+LV 及び 5-FU+5-MTHF はそれぞれ結腸癌細胞 COLO205 に対して、ホルマザン吸光度を指標とした細胞増殖抑制率において有意な抑制効果を示した。LV は 1 体として 6nM 以上の濃度で、5-MTHF は 1 体として 1 μM 以上の濃度で 5-FU の細胞増殖抑制効果を有意に増強した。

5-FU の効果を増強する LV の濃度

薬剤濃度		T/C (%)
5-FU (μM)	LV <sup>*1)</sup> (nM)	
0.4	0	65.0
	1.5	59.3
	3	58.4
	6	54.4 <sup>*2)</sup>
	12	53.1 <sup>*2)</sup>
	24	52.2 <sup>*2)</sup>

5-FU の効果を増強する 5-MTHF の濃度

薬剤濃度		T/C (%)
5-FU (μM)	5-MTHF <sup>*1)</sup> (μM)	
0.4	0	56.4
	0.25	57.3
	0.5	59.2
	1	50.1 <sup>*2)</sup>
	2	40.8 <sup>*2)</sup>
	4	39.0 <sup>*2)</sup>

細胞：ヒト結腸癌株 COLO205 薬剤接触時間：5 日間

T/C：MTT-assay における薬剤処理群の平均吸光度/薬剤無処理対照群の平均吸光度

\*1)：濃度はいずれも 1 体として表記

\*2)：P<0.01(5-FU 単独群に対して、Dunnett 検定)

2) ヒト結腸癌株に対する UFT と LV の併用効果 *(in vivo)*<sup>50,51)</sup>

本療法の適応目的癌腫である大腸癌に対する LV による UFT の効果増強作用を評価する目的で、ヒト結腸癌由来株 KM20C、KM12C 及び Co-3 を用いて UFT 単独投与と UFT+LV 併用投与による抗腫瘍効果と毒性をヌードマウス皮下移植系にて比較した。

UFT 単独投与群及び UFT+LV 併用投与群は、腫瘍体積比より算出した増殖抑制率(IR)において無処置対照群に対して 3 腫瘍株とも有意な抑制効果を示した。また、UFT 単独投与群の IR は 29.1～53.9%、LV 20mg/kg/日の併用投与群の IR は 43.6～69.8%を示し、全ての株において LV の併用投与により UFT の抗腫瘍効果は有意に増強された。なお、いずれの株の系においても UFT 単独投与群と UFT+LV 併用投与群の体重変化率間に有意な差は認められなかった。

ヌードマウス移植ヒト結腸癌に対する UFT と LV の併用効果

腫瘍株	UFT		UFT+LV	
	IR (%)	BW (%)	IR (%)	BW (%)
KM 20C	53.9	-5.1	69.8**	-5.7
KM 12C	49.7	-13.3	67.0**	-16.4
Co-3	29.1	-15.2	43.6*	-16.2

薬剤は 9 日間連続経口投与

IR：腫瘍体積比より算出した腫瘍増殖抑制率      BW：体重変化率

\*P<0.05、\*\*P<0.01(UFT 単独投与群に対して、Dunnett 検定又は Welch の t 検定)

(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

(1) 治療上有効な  
血中濃度

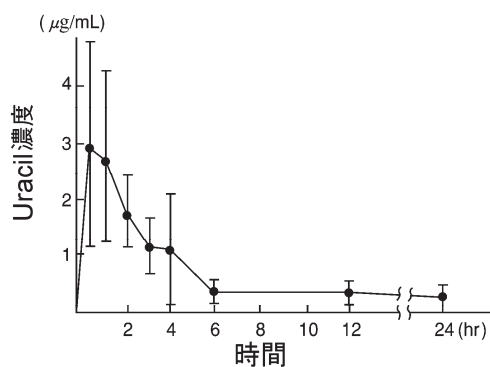
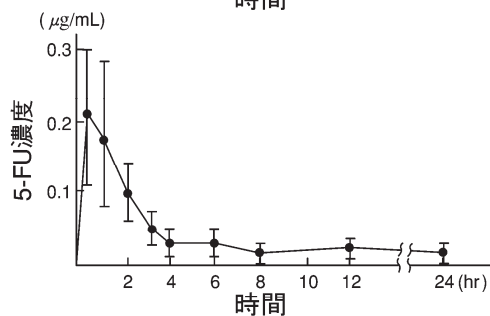
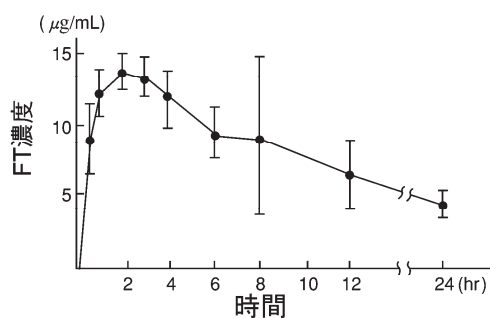
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法<sup>23, 52)</sup>

癌患者に対し、UFT 3 カプセル (FT として 300mg) を経口投与して経時的に FT、5-FU 及び Uracil の血中濃度を測定した。

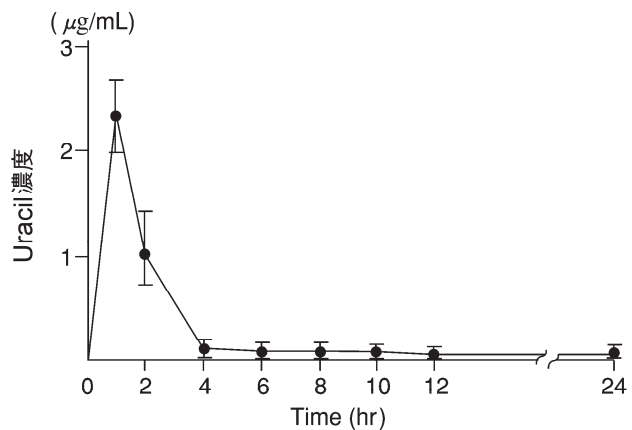
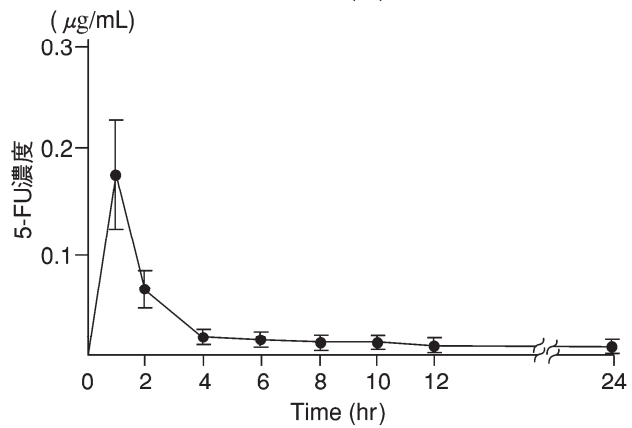
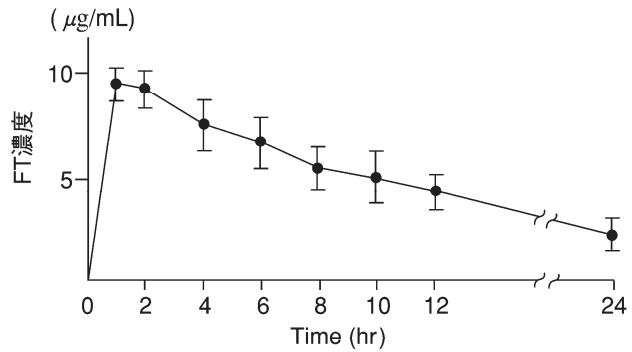
その結果、FT 濃度は投与後 2 時間で最高値  $13.7 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$  を示し、以後漸次減少し、24 時間後では  $3.6 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$  であった。5-FU 及び Uracil 濃度はいずれも投与後 30 分にそれぞれ  $0.21 \pm 0.094 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$  の最高値を示し、以後低下して 5-FU は 3 時間後で  $0.05 \pm 0.019 \mu\text{g/mL}$ 、Uracil は 6 時間後で  $0.30 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$  の値を示した<sup>23)</sup>。



(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>  
(つづき)

術前胃癌患者にUFT E配合顆粒 1.5g (FTとして 300mg) を経口投与し、血中 FT、5-FU 及び Uracil 濃度を測定した。

その結果、FT 濃度は投与後 1 時間で最高値  $9.70 \pm 0.82 \mu\text{g/mL}$  を示し、以降漸次減少して 24 時間後では  $2.09 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$  であった。5-FU 及び Uracil 濃度はいずれも投与後 1 時間でそれぞれ  $0.180 \pm 0.05 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.47 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$  の最高値を示し、以降低下して 24 時間後では  $0.008 \pm 0.001 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.03 \pm 0.004 \mu\text{g/mL}$  の値を示した<sup>52)</sup>。

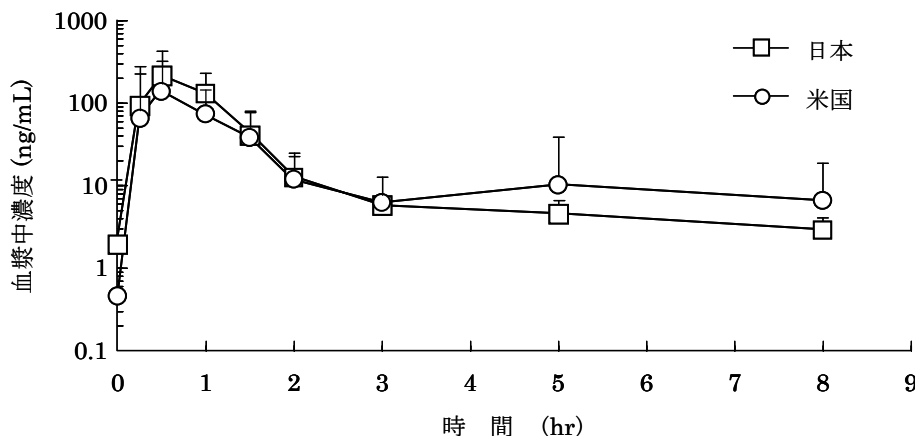


## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>  
(つづき)

### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法

1) UFT/LV 投与後の血漿中 5-FU 濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ  
進行再発結腸・直腸癌に対するブリッジング試験<sup>6)</sup> [UFT : 300mg/m<sup>2</sup>/日  
+LV : 75mg/日、いずれも 1 日 3 分割投与で 28 日間投与・7 日間休薬  
を 1 クールとする] の第 1 クール初日に測定された 5-FU の血漿中濃  
度推移及び血漿中薬物動態パラメータを下に示した。



UFT/LV 投与後の血漿中 5-FU 濃度推移

UFT/LV 投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	AUC <sub>0-8</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
FT	日本 41063.2±10376.9 (44)	9158.7±1910.1 (44)	0.8±0.4 (44)	6.5±1.8 (44)
	米国 23857.8±7469.2 (43)	5470.7±2013.7 (43)	1.3±1.0 (43)	5.4±1.3 (40)
Uracil	日本 5989.5±3255.1 (44)	6867.2±3772.3 (44)	0.8±0.4 (44)	0.2±0.1 (39)
	米国 3610.6±3218.7 (39)	3409.2±3305.3 (43)	1.2±0.8 (43)	0.2±0.1 (24)
5-FU	日本 223.1±154.8 (44)	245.0±192.6 (44)	0.7±0.4 (44)	0.3±0.1 (44)
	米国 164.0±118.4 (43)	152.2±154.2 (43)	1.1±0.9 (43)	0.6±0.8 (41)
LV	日本 2659.8±1156.5 (44)	473.6±214.0 (44)	2.2±0.6 (44)	7.0±1.9 (44)
	米国 2241.2±942.2 (42)	436.3±293.1 (43)	2.3±1.1 (43)	7.7±2.6 (38)
5-MTHF	日本 2046.7±889.7 (43)	468.0±193.0 (44)	2.3±0.9 (44)	3.1±1.4 (36)
	米国 1498.5±544.9 (37)	337.8±116.4 (43)	2.8±1.7 (43)	3.9±1.3 (26)

( ) : 解析例数

### 2) UFT と LV の相互作用<sup>53)</sup>

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 19 名に UFT 200mg/body、  
LV 30mg/body をクロスオーバーで単独あるいは同時併用投与し、FT、  
Uracil 及び 5-FU の体内動態に対する LV の影響と、LV 及び 5-MTHF  
の体内動態に対する UFT の影響を検討した。

#### ① UFT の薬物動態に対する LV の影響

LV は FT の血漿中薬物動態に影響を与えなかった。また、Uracil  
と 5-FU は LV の併用により Cmax と AUC<sub>0-8</sub> が低下したが、有意  
な差ではなかった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>  
(つづき)

UFT の薬物動態に対する LV の影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-8</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	UFT	18	6714 ± 2400	0.50 (0.25-3)	26129 <sup>a</sup> ± 7929	6.2 ± 2.9	5.3 ± 2.0	44.1 ± 18.7
	UFT/LV	18	6356 ± 2180	0.75 (0.25-3)	26931 <sup>a</sup> ± 8150	6.4 ± 2.6	4.6 ± 1.6	40.3 ± 12.1
Uracil	UFT	18	2975 ± 2706	0.75 (0.5-3)	1981 ± 1034	0.42 <sup>b</sup> ± 0.57	254 <sup>b</sup> ± 116	223 <sup>b</sup> ± 489
	UFT/LV	18	2730 ± 2230	1.0 (0.25-2)	1843 ± 1266	0.31 <sup>b</sup> ± 0.22	436 <sup>b</sup> ± 687	384 <sup>b</sup> ± 1078
5-FU	UFT	18	161.9 ± 141.8	0.5 (0.25-3)	120.8 ± 67.3	—	—	—
	UFT/LV	18	98.3 ± 67.5	1.0 (0.25-2)	96.0 ± 58.3	—	—	—

Cmax、AUC<sub>0-8</sub>、T<sub>1/2</sub>、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)  
解析例数：a：17例、b：15例、—：解析せず

② LV の薬物動態に対する UFT の影響

UFT の併用により LV の Cmax、AUC<sub>0-8</sub> は上昇したが、有意な差ではなかった。また、5-MTHF の Cmax、AUC<sub>0-8</sub> についても UFT は影響を与えなかった。

LV の薬物動態に対する UFT の影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-8</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
LV	LV	17	252 ± 111	2.0 (1.5-5.0)	1439 ± 678	7.7 <sup>a</sup> ± 2.2	10.8 <sup>a</sup> ± 3.8	117 <sup>a</sup> ± 50
	UFT/LV	17	293 ± 126	2.0 (1.5-5.0)	1628 <sup>c</sup> ± 765	7.5 <sup>b</sup> ± 2.6	9.6 <sup>b</sup> ± 3.6	99 <sup>b</sup> ± 38
5-MTHF	LV	18	317 ± 119	2.0 (1.5-3.0)	1373 ± 448	—	—	—
	UFT/LV	18	319 ± 98	2.0 (1.5-5.0)	1393 <sup>d</sup> ± 495	—	—	—

Cmax、AUC<sub>0-8</sub>、T<sub>1/2</sub>、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)  
解析例数：a：13例、b：14例、c：16例、d：17例、—：解析せず

3) 用量反応性及び定常状態の確認

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 18 名を 3 群に分け、各 6 名の患者に UFT 100mg、200mg、400mg を LV 25mg(固定)と同時に経口単回投与し、UFT の用量と FT、Uracil 及び 5-FU の薬物動態との関係を検討した。また、UFT(300mg/m<sup>2</sup>/日)及び LV(75mg/日)を併用し、1日3回に分割し28日間反復経口投与したときの FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態を検討し、定常状態の確認を行った。



## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>  
(つづき)

### ① 単回投与における薬物動態

単回投与後の FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータを下表に示した。

FT の AUC<sub>0-24</sub>、Uracil 及び 5-FU の AUC<sub>0-24</sub>、Cmax は UFT の用量の増加率以上の上昇がみられたが、FT の Cmax は UFT の 100～400mg の範囲で用量に対して線形であった。

UFT/LV 単回投与後の FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータ

測定物質	例数	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	6	100	3178±944	0.8 (0.5-1.5)	17762±5449	5.9±2.2	5.6±2.0	43.1±6.9
	6	200	6586±2722	1.0 (0.25-2.0)	39035±15311	7.5±3.0	5.3±2.6	49.6±10.0
	6	400	12795±4592	1.3 (1.0-5.0)	107716±33374	8.4±1.0	3.5±1.4	41.6±11.7
Uracil	6	100	704±625	1.3 (0.25-1.5)	496±319	0.4 <sup>a</sup> ±0.1	488 <sup>a</sup> ±299	302 <sup>a</sup> ±245
	6	200	3754±2807	1.0 (0.25-2.0)	2640±1755	0.5 <sup>c</sup> ±0.5	468 <sup>c</sup> ±668	704 <sup>c</sup> ±1430
	6	400	8754±6609	1.8 (1.5-3.0)	11875±8786	0.5 <sup>b</sup> ±0.2	72.8 <sup>b</sup> ±48.9	59.6 <sup>b</sup> ±61.7
5-FU	6	100	41±37	0.8 (0.25-1.5)	32±16	—	—	—
	6	200	215±192	1.0 (0.25-3.0)	172±109	—	—	—
	6	400	373±307	1.8 (1.5-5.0)	690±517	—	—	—
LV	18	25	402±253	2.0 (1.5-5.0)	4029±3083	10.3 <sup>d</sup> ±5.4	6.6 <sup>d</sup> ±5.3	85.1 <sup>d</sup> ±69.9
5-MTHF	18	25	345±90	2.5 (1.5-5.0)	1741±785	—	—	—

Cmax、AUC<sub>0-24</sub>、T<sub>1/2</sub>、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)  
解析例数：a：3例、b：4例、c：5例、d：17例、—：解析せず

### ② 反復投与における薬物動態

UFT 300mg/m<sup>2</sup>/日、LV 75mg/日を連日投与したときの 8、15、28 日目の FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータを下表に示した。

FT、Uracil、5-FU の血漿中濃度推移は 8、15、28 日目ではほぼ同様の推移を示した。これらの Cmax、Tmax 及び AUC<sub>0-8</sub> はほぼ同じ値を示しており、8 日目で定常状態に達し、28 日間投与で蓄積は生じないものと考えられた。

LV や 5-MTHF においても Cmax、Tmax 及び AUC<sub>0-8</sub> は 8、15、28 日目ではほぼ同じ値であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6, 23, 52, 53)</sup>  
(つづき)

UFT/LV 反復投与後の FT, Uracil, 5-FU, LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータ

測定物質	例数	採血日 (日目)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-8</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	17	8	10733±3702	0.5 (0.25-3.0)	51888 <sup>c</sup> ± 19076	6.6 ± 2.3	4.6 ± 1.8	39.4 ± 7.8
	17	15	10909±3130	1.0 (0.25-3.0)	55955 <sup>c</sup> ± 21158	7.1 ± 4.0	4.4 ± 1.8	39.5 ± 14.6
	17	28	10752±2727	1.0 (0.5-5.0)	56807 ± 16828	10.7 ± 3.2	4.0 ± 1.2	58.9 ± 14.8
Uracil	17	8	3361±2894	1.0 (0.25-3.0)	2972 <sup>b</sup> ± 2833	0.7 <sup>a</sup> ± 1.0	250 <sup>a</sup> ± 190	285 <sup>a</sup> ± 522
	17	15	4539±2815	1.0 (0.25-3.0)	3856 <sup>c</sup> ± 2466	0.6 <sup>c</sup> ± 1.0	159 <sup>c</sup> ± 123	112 <sup>c</sup> ± 129
	17	28	3765±2740	1.0 (0.5-1.5)	3215 <sup>c</sup> ± 2309	2.0 ± 5.7	194 ± 156	474 ± 1304
5-FU	17	8	226 ± 172	0.5 (0.25-3.0)	249 <sup>c</sup> ± 153	—	—	—
	17	15	235 ± 137	0.5 (0.25-5.0)	269 <sup>c</sup> ± 129	—	—	—
	17	28	196 ± 153	1.0 (0.5-1.5)	226 <sup>c</sup> ± 134	—	—	—
LV	18	8	768 ± 323	1.8 (0.5-3.0)	4683 <sup>d</sup> ± 1774	10.6 ± 7.3	6.1 ± 2.2	98 ± 85
	18	15	742 ± 252	1.5 (0.0-3.0)	4250 <sup>c</sup> ± 1288	15.2 ± 26.7	6.3 ± 1.9	110 ± 130
	16	28	684 ± 373	1.5 (1.0-3.0)	4214 ± 2294	11.7 ± 5.6	7.4 ± 3.7	137 ± 154
5-MTHF	18	8	642 ± 116	3.0 (2.0-5.0)	3622 <sup>d</sup> ± 811	—	—	—
	18	15	665 ± 106	2.0 (1.5-8.0)	3701 ± 901	—	—	—
	16	28	634 ± 198	2.0 (1.0-5.0)	3755 ± 1264	—	—	—

Cmax、AUC<sub>0-8</sub>、T<sub>1/2</sub>、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差      Tmax：中央値(最小値-最大値)  
解析例数：a：14例、b：15例、c：16例、d：17例、—：解析せず

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響<sup>8)</sup>

4) 人種差(ブリッジング)<sup>6)</sup>

日米のブリッジング試験での成績[1)UFT/LV投与後の血漿中5-FU濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ]に示すように、FT、5-FU、Uracil、LV及び5-MTHFのCmax及びAUC<sub>0-8</sub>はすべて日本人で高い傾向が見られた。しかし、LVについての日米間の差は小さかった。

米国及びカナダにおける進行癌患者25名にUFT 200mg/body及びLV 30mg/bodyをクロスオーバーで絶食後(10時間)あるいは摂食後(5分)に投薬し、FT、Uracil、5-FU、LV及び5-MTHFの体内動態に対する食事の影響について検討した。なお、摂食時の食事は721kcalの高脂肪食とした。その結果、空腹時に比べて食後投与時のUracilのAUC、FTから変換された5-FUのAUCはそれぞれ66%及び37%減少し、LV及び5-MTHFのAUCはそれぞれ61%、46%上昇することが示された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響<sup>8)</sup> (つづき)

#### ① UFT の薬物動態に及ぼす食事の影響

FT については Cmax は摂食群に比べ絶食群で高く、食事の影響が見られた。AUC<sub>0-t</sub> に関しては両群間で差が見られず、食事の影響はないと考えられた。

Uracil と 5-FU については絶食群に比べ、摂食群の Cmax と AUC<sub>0-t</sub> が低く、食事の影響が見られた。

#### 絶食及び摂食下での FT、Uracil 及び 5-FU の薬物動態パラメータ

測定物質	薬物動態パラメータ <sup>a</sup>	絶食群	摂食群
FT	Cmax (ng/mL)	6623±1598	4391±960
	Tmax (h) <sup>b</sup>	1.0(0.5, 2.0)	3.0(1.5, 5.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) <sup>c</sup>	51338±16202	50138±13840
	T <sub>1/2</sub> (h) <sup>d</sup>	8.3±2.8	7.5±1.5
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) <sup>d</sup>	57622±20092	53637±18229
Uracil	Cmax (ng/mL)	2823±2647	682±757
	Tmax (h) <sup>b</sup>	1.0(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) <sup>c</sup>	2362±1894	808±928
	T <sub>1/2</sub> (h)	0.88±1.9 <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	2430±1782 <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>
5-FU	Cmax (ng/mL)	115±116	34±42
	Tmax (h) <sup>b</sup>	0.5(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) <sup>c</sup>	118±95	74±85
	T <sub>1/2</sub> (h)	3.4±2.0	3.2±2.1 <sup>e</sup>
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	126±96	82±79 <sup>e</sup>

平均値±標準偏差

<sup>a</sup> 解析例数：22 例

<sup>b</sup> 中央値(最小値、最大値)

<sup>c</sup> 解析に用いた最終時点は FT では 8-24h、5-FU では 3-24h、Uracil では 1.5-8h

<sup>d</sup> T<sub>1/2</sub>：見かけの半減期、AUC<sub>0-∞</sub>：見かけの半減期より計算 <sup>e</sup> 解析例数：19 例

<sup>f</sup> 14 例で最終消失相が認められず、解析できなかった。

#### ② LV の薬物動態に及ぼす食事の影響

LV と 5-MTHF については絶食群に比べ摂食群の Cmax と AUC<sub>0-t</sub> が高く、食事の影響が見られた。

#### 絶食及び摂食下での LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータ

測定物質	薬物動態パラメータ <sup>a</sup>	絶食群	摂食群
LV	Cmax (ng/mL)	346±252 <sup>e</sup>	453±254 <sup>g</sup>
	Tmax (h) <sup>b</sup>	2.5(1.5, 5.0) <sup>e</sup>	3.0(2.0, 8.0) <sup>g</sup>
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) <sup>c</sup>	3131±2841 <sup>e</sup>	5039±4110 <sup>g</sup>
	T <sub>1/2</sub> (h) <sup>d</sup>	15.4±13.4 <sup>f</sup>	9.8±4.1 <sup>h</sup>
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) <sup>d</sup>	5552±2983 <sup>f</sup>	7372±5723 <sup>h</sup>
5-MTHF	Cmax (ng/mL)	343±139	391±107
	Tmax (h) <sup>b</sup>	3.0(1.5, 5.0)	5.0(2.0, 8.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) <sup>c</sup>	2975±2319	4333±2074
	T <sub>1/2</sub> (h)	8.8±7.4 <sup>i</sup>	9.5±5.4 <sup>j</sup>
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	4959±4658 <sup>i</sup>	5815±4463 <sup>j</sup>

平均値±標準偏差

<sup>a</sup> 解析例数：22 例

<sup>b</sup> 中央値(最小値、最大値)

<sup>c</sup> 解析に用いた最終時点は LV では 1.5-24h、5-MTHF では 3-24h

<sup>d</sup> T<sub>1/2</sub>：見かけの半減期、AUC<sub>0-∞</sub>：見かけの半減期より計算

<sup>e</sup> 解析例数：18 例 <sup>f</sup> 解析例数：16 例 <sup>g</sup> 解析例数：19 例,

<sup>h</sup> 解析例数：14 例 <sup>i</sup> 解析例数：20 例 <sup>j</sup> 解析例数：15 例,

2. 薬物速度論的  
パラメータ<sup>6, 54)</sup>

○ テガフル・ウラシル通常療法

UFT 3 カプセル単回投与後の血漿中 FT、5-FU、Uracil の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び血中濃度下面積 (AUC) (肺癌、 $n=10$ )<sup>54)</sup>

	FT	5-FU	Uracil
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	9.37	0.12	2.04
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	39.86	0.198	2.971

○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>30)</sup>

\* : 下記(3)–(5)については、日米ブリッジング試験 (UFT: 300mg/m<sup>2</sup>/日と LV: 75mg/日の併用投与)での日本人のデータである。

(1) 解析方法

日米ブリッジング試験で日本人 44 症例に UFT: 300mg/m<sup>2</sup>/日と LV: 75mg/日を併用経口投与し、FT、5-FU、Uracil、LV の血漿中濃度測定データ (9 時点)をノン・コンパートメントモデルで薬物動態解析ソフト WinNonlin (version 3.1; Pharsight Co, Apex, North Carolina)を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

FT : 0.107hr<sup>-1</sup>      Uracil : 3.465hr<sup>-1</sup>      LV : 0.099hr<sup>-1</sup>

(4) クリアランス  
(CL/F)

FT : 1.9L/h/m<sup>2</sup>      Uracil : 64.1L/h/m<sup>2</sup>      LV : 3.8L/h/m<sup>2</sup>

(5) 分布容積 (Vd/F)

FT : 17.3L/m<sup>2</sup>      Uracil : 60.5L/m<sup>2</sup>      LV : 39.1L/m<sup>2</sup>

(6) その他

該当資料なし

3. 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

(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<sup>55~57)</sup>

吸収部位

経口投与後、FT、Uracilとも腸管(主として小腸)より速やかに吸収される<sup>55, 56)</sup>。

バイオアベイラビリティ<sup>57)</sup>

FT : 100%<sup>57)</sup>

Uracil : データなし

LV : データなし

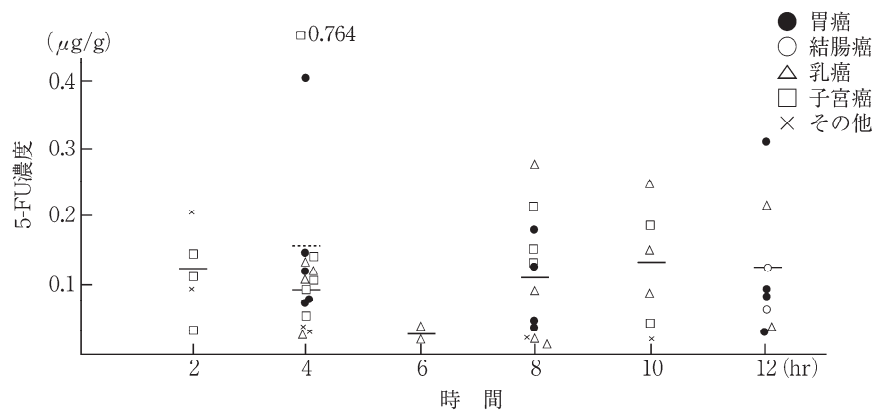
### 5. 分布<sup>19, 24, 58~63)</sup>

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法

##### 1) 腫瘍内濃度<sup>58)</sup>

胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌患者など計49例に、UFT 3カプセル(FTとして300mg)を経口投与して2、4、6、8、10及び12時間後の腫瘍内5-FU濃度を測定した。

その結果、5-FU濃度が $0.05 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度を示した例は36例(73.5%)あり、UFT投与12時間後においても8例中6例が $0.05 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度を維持していた。



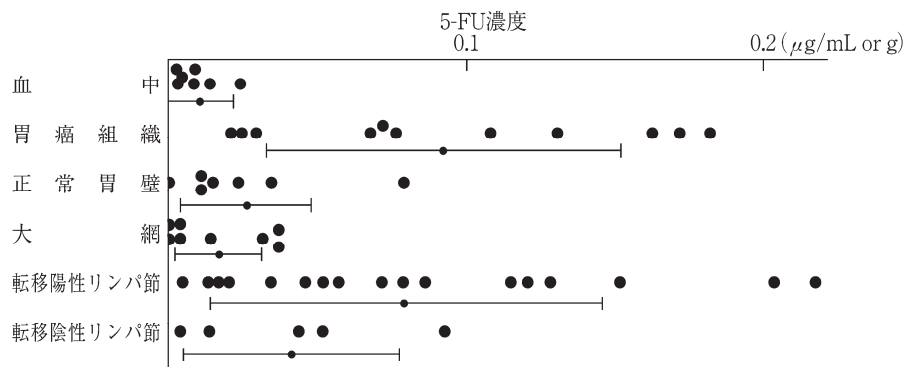
5. 分布<sup>19,24,58~63)</sup>  
(つづき)

2) 腫瘍内濃度と正常組織内濃度<sup>19, 24, 59~61)</sup>

① 胃癌<sup>19)</sup>

胃癌患者に、UFT 2 カプセル(FT として 200mg)を経口投与して 4~5 時間後の血中及び組織内 5-FU 濃度を測定した。

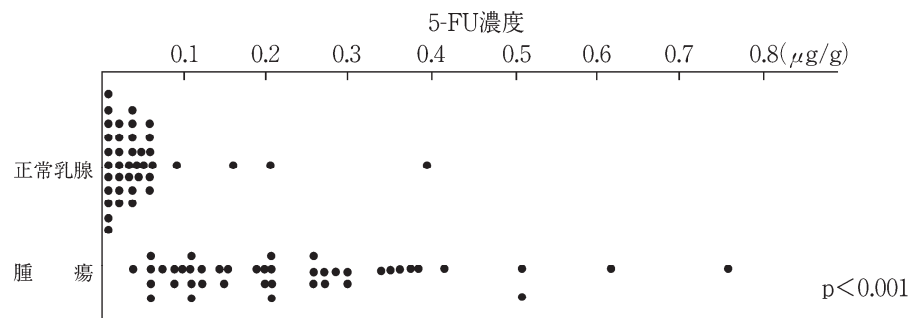
その結果、5-FU 濃度はそれぞれ血中  $0.011 \pm 0.011 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、胃癌組織  $0.090 \pm 0.061 \mu\text{g}/\text{g}$ 、正常胃壁  $0.026 \pm 0.023 \mu\text{g}/\text{g}$ 、大網  $0.016 \pm 0.015 \mu\text{g}/\text{g}$ 、転移陽性リンパ節  $0.079 \pm 0.066 \mu\text{g}/\text{g}$ 、転移陰性リンパ節  $0.041 \pm 0.036 \mu\text{g}/\text{g}$  であり、胃癌組織内濃度は血中、正常胃壁と比べてそれぞれ 8.2 倍、3.2 倍の高値を示した。また、転移陽性リンパ節においても胃癌組織より若干低値ではあるが、他の組織より高値を示した。



② 乳癌<sup>59)</sup>

乳癌患者に、UFT 2 カプセル(FT として 200mg)を手術前 1 週間 1 日 3 回及び手術 3 時間前に 1 回経口投与して最終投与 4~5 時間後の正常乳腺及び腫瘍内 5-FU 濃度を測定した。

その結果、正常乳腺内濃度は  $0.011 \sim 0.394 \mu\text{g}/\text{g}$ 、平均  $0.048 \mu\text{g}/\text{g}$  で、腫瘍内濃度は  $0.025 \sim 0.768 \mu\text{g}/\text{g}$ 、平均  $0.226 \mu\text{g}/\text{g}$  であり、両者間に有意差( $p < 0.001$ )が認められ、腫瘍内への 5-FU の高い到達性が示された。



## VII. 薬物動態に関する項目

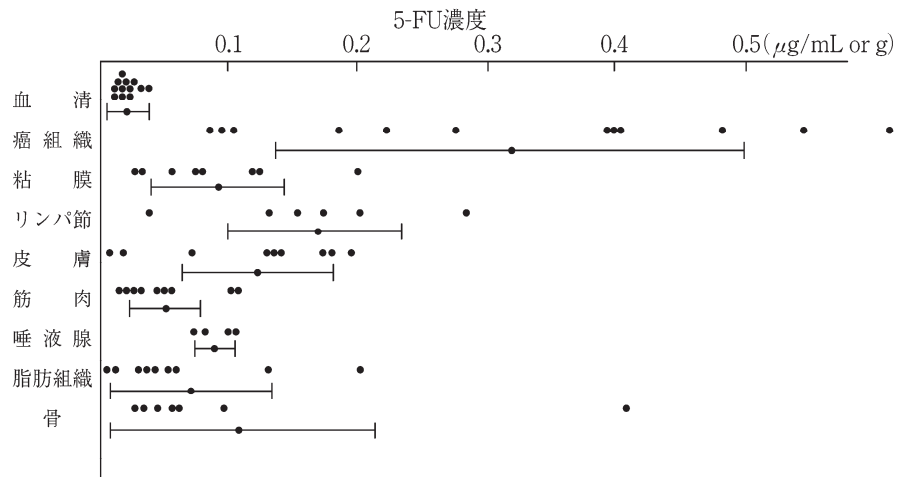
### 5. 分布 19, 24, 58~63)

(つづき)

#### ③ 頭頸部癌 <sup>60)</sup>

頭頸部悪性腫瘍患者に、UFT 3 カプセル (FT として 300mg) を手術前 3 日間 1 日 2 回及び手術 3 時間前に 1 回、計 7 回経口投与して最終投与 4~5 時間後の血清中及び組織内 5-FU 濃度を測定した。

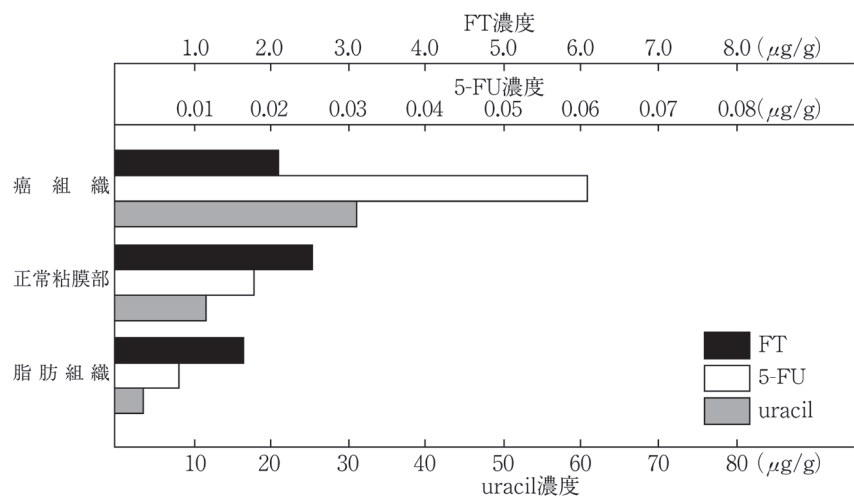
その結果、血清中 5-FU 濃度の平均値が 0.019  $\mu\text{g/mL}$  に対し、腫瘍内は 0.322  $\mu\text{g/g}$  であり、腫瘍内濃度が特異的に高値を示した。また、正常組織内濃度は腫瘍内濃度に比べて低値を示した。



#### ④ 膀胱癌 <sup>24)</sup>

乳頭状移行上皮膀胱癌患者に、UFT 1 カプセル (FT として 100mg) を手術前 3 日間 1 日 3 回経口投与後、膀胱部分切除術を施行して腫瘍部、正常膀胱粘膜及び膀胱周囲脂肪組織内の FT、5-FU、Uracil 濃度を測定した。

その結果、腫瘍内と正常組織内濃度を比較した場合、特に腫瘍内 5-FU 濃度が 0.061  $\mu\text{g/g}$  と高値を示し、正常膀胱粘膜の約 4 倍、脂肪組織の約 6 倍の値を示した。

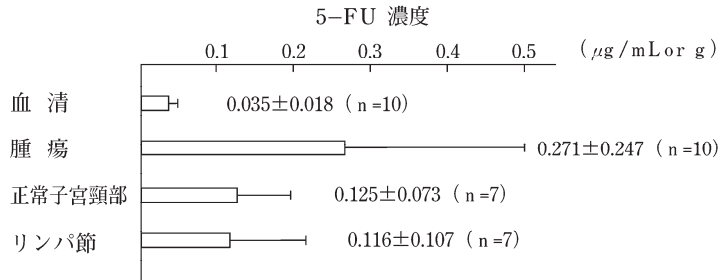


5. 分布<sup>19, 24, 58~64)</sup>  
(つづき)

⑤ 子宮頸癌<sup>61)</sup>

子宮頸癌患者に、UFT 3 カプセル(FT として 300mg)を 1 日 2 回 3 日間及び 4 日目朝に 1 回投与し、その 6 時間後の血清中及び組織内濃度を測定した。

その結果、5-FU の腫瘍内濃度は正常組織内濃度に比べて約 2 倍の値を示した。



(1) 血液-脳関門通過性

通過すると考えられる(VII-4-(4)髄液への移行性の項参照)。

(2) 血液-胎盤関門通過性<sup>62)</sup>

該当資料なし

<参考><sup>62)</sup>

妊娠 19 日目の雌性ラットに <sup>3</sup>H 標識 UFT を経口投与し、1 時間後の胎盤通過性を検討した。

その結果、<sup>3</sup>H 標識 UFT 投与により、FT、Uracil 及びその代謝産物が胎盤、胎児、羊水中に認められ、胎盤通過性が確認された。

代謝物	投与量 FT 7.5mg/600 µCi/kg + uracil 16.8mg/kg (nmol/mL)				投与量 FT 7.5mg/kg + uracil 16.8mg/600 µCi/kg (nmol/mL)			
	FT	5-FU	FUPA	F-β-Ala	Uracil	Uridine	UPA	β-Ala
母体血液	39	0.39	0.52	0.49	3.3	0.62	3.2	0.70
胎盤	27	0.24	0.21	0.27	2.2	0.24	1.8	2.7
胎児	28	0.20	0.26	0.24	2.0	ND	2.9	5.1
羊水	12	0.18	0.12	ND	0.66	ND	ND	ND

ND : 検出限界以下

FUPA : α-fluoro-β-ureidopropionic acid

F-β-Ala : α-fluoro-β-alanine

UPA : ureidopropionic acid

β-Ala : β-alanine



## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性<sup>62)</sup>

該当資料なし

<参考><sup>62)</sup>

分娩1週間前後の雌性ラットに<sup>3</sup>H標識UFTを経口投与し、乳汁中への移行性を検討した。

その結果、<sup>3</sup>H標識UFT投与により、FT、Uracil及びその代謝産物の乳汁中移行性が確認された。

投与後 時間	FT 7.5mg/600 $\mu$ Ci/kg + uracil 16.8mg/kg 乳汁中/血中 (nmol/mL)				FT 7.5mg/kg + uracil 16.8mg/600 $\mu$ Ci/kg 乳汁中/血中 (nmol/mL)			
	FT	5-FU	FUPA	F- $\beta$ -Ala	Uracil	Uridine	UPA	$\beta$ -Ala
1 時間後	13.4 23.8	0.14 0.38	0.05 0.20	0.06 0.28	0.56 0.69	0.28 0.38	0.31 1.89	4.00 0.22
2 時間後	11.4 20.2	0.16 0.38	0.05 0.18	0.07 0.20	ND ND	ND 0.23	1.41 0.49	4.41 0.21
4 時間後	10.8 19.9	0.12 0.29	ND 0.18	0.07 0.17	ND ND	ND ND	1.83 ND	1.63 ND
8 時間後	6.75 12.4	0.06 0.16	ND 0.17	0.10 0.25	ND ND	ND ND	0.79 ND	0.99 ND
24 時間後	0.75 1.18	ND ND	ND ND	ND ND	—	—	—	—

ND : 検出限界以下

FUPA :  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid

F- $\beta$ -Ala :  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine

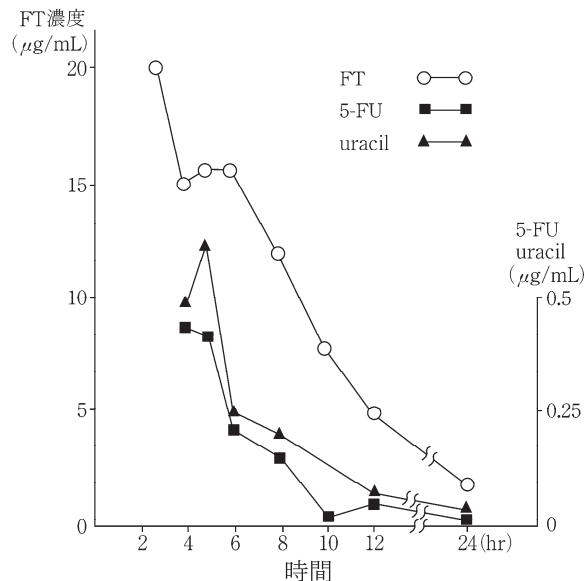
UPA : ureidopropionic acid

$\beta$ -Ala :  $\beta$ -alanine

### (4) 髄液への移行性<sup>63)</sup>

Metastatic brain tumor 3例にUFT(FTとして900mg)を胃内注入した場合の脳脊髄液内FT、5-FU及びUracil濃度を測定した。

その結果、FT濃度は3時間後20.2  $\mu$ g/mL、6時間後15.6  $\mu$ g/mL、12時間後4.9  $\mu$ g/mL、24時間後1.8  $\mu$ g/mLであった。5-FU濃度は4時間後0.42  $\mu$ g/mL、6時間後0.21  $\mu$ g/mLで、以後漸次減少し、24時間後では0.02  $\mu$ g/mLの低濃度であった。Uracil濃度は4時間後0.5  $\mu$ g/mL、6時間後0.25  $\mu$ g/mLであり、以後24時間後まで5-FUと同様の減少パターンを示した。



(5) その他の組織への  
移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率<sup>64)</sup>

FT : 限外濾過法(in vitro)<sup>64)</sup>

牛血清アルブミン (ユーエフティ 3.24  $\mu$ g : BSA40mg) 27.0%

卵白アルブミン (ユーエフティ 3.24  $\mu$ g : OA40mg) 2.8%

ヒトガンマ-グロブリン (ユーエフティ 3.24  $\mu$ g : HGG40mg) 3.5%

Uracil : 蛋白との結合なし

LV : 該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 6. 代謝

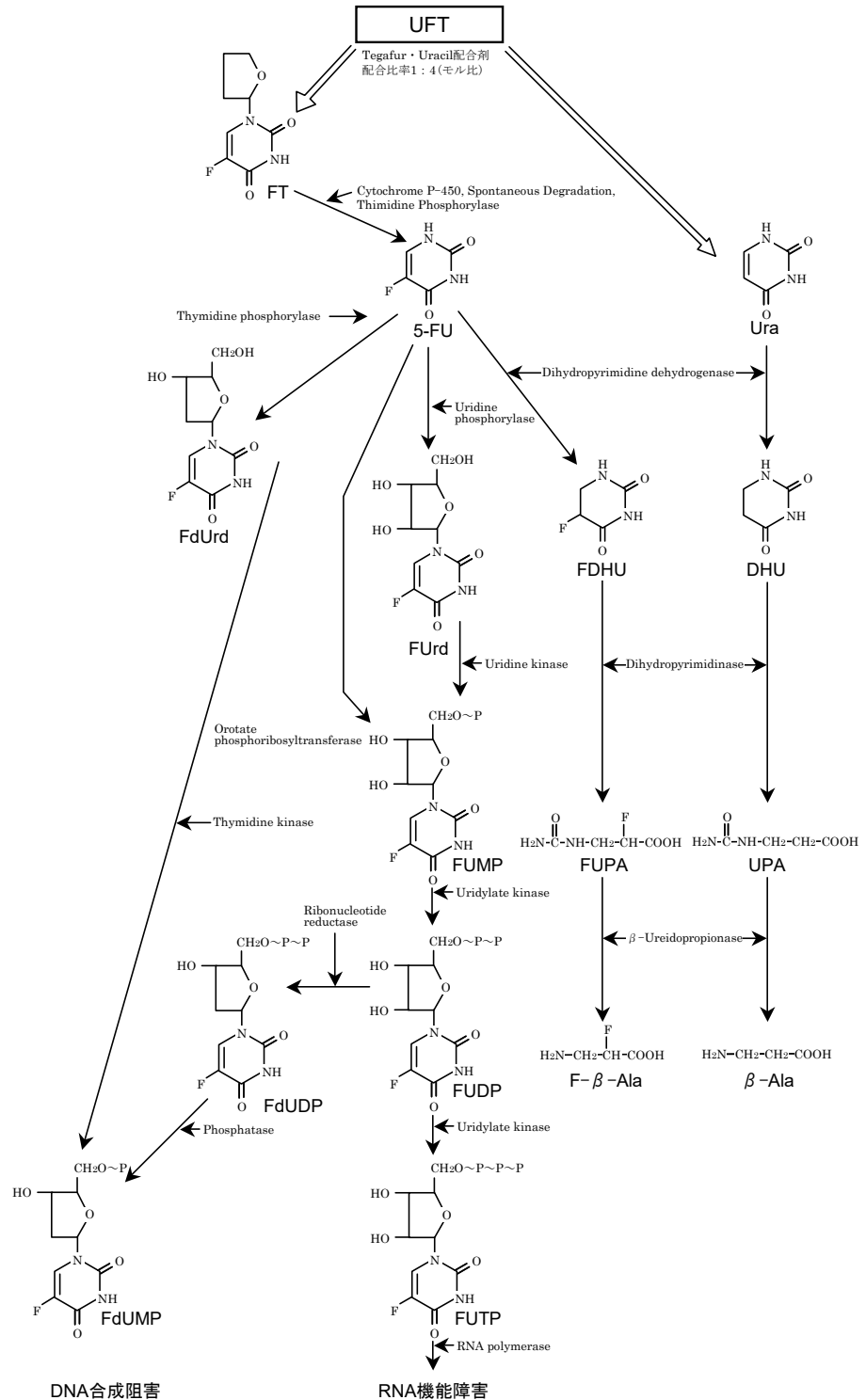
### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>37~40)</sup>

該当資料なし

<参考>

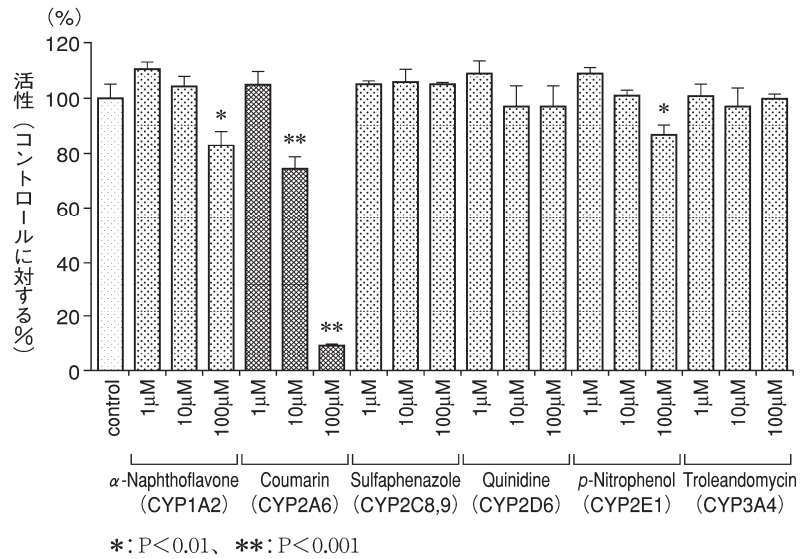
動物実験の成績より経口投与された UFT は肝臓及び組織内で代謝され、その代謝経路は次の図式の如くと考えられている。

抗腫瘍活性は代謝活性物質である FdUMP の thymidylate synthase 抑制による DNA の合成阻害、FUTP による RNA の機能障害に起因するといわれている (*in vitro*)<sup>37~40)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>65)</sup>

ヒト肝マイ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  $\alpha$ -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<sup>65)</sup>。



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

FT は 5-FU、FdUMP、FUTP 等に変換されて効果を発揮する。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄<sup>56, 62)</sup>

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

#### 1) FT の尿中、糞中排泄及び体内残存(ラット)<sup>56)</sup>

雄性ラットに <sup>3</sup>H 標識 FT を含む UFT (FT 15mg/600  $\mu$ Ci/kg と Uracil 33.6mg/kg) を経口投与し、経時的に FT の尿中代謝物を測定した。

その結果、UFT 投与後 24 時間までの尿中排泄率は 24.7% であった。尿中排泄物の 67% はトリチウム水であり、その他、F- $\beta$ -Ala、FT 未変化体及び FUPA が主な排泄物であった。また、糞中への排泄はわずか 0.5% であった。UFT 投与後 24 時間までの尿中排泄、糞中排泄、体内残存(約 66%) を併せた放射能の回収率は約 90% であり、尿中排泄物の 67%、体内残存放射能のほとんどがトリチウム水であることから、UFT 投与による FT はほぼ 24 時間以内に代謝されると考えられる。

尿中排泄 放射能	排泄代謝物(%)								
	FT	5-FU	FUPA	F- $\beta$ -Ala	FUrd	FdUrd	F-Nuc	OH-FT DH-FT	トリチウム水
24.7% (100%換算)	(10)	(1.2)	(4.8)	(14)	(0.22)	(0.10)	(0.09)	(2.67)	(67)

FUPA :  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid

F- $\beta$ -Ala :  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine

FUrd : 5-fluorouridine

FdUrd : 5-fluoro-2'-deoxyuridine

F-Nuc : fluoronucleotides

OH-FT :  $\left[ \begin{array}{l} 1-(trans-4-hydroxy-2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil \\ 1-(cis-4-hydroxy-2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil \\ 1-(trans-3-hydroxy-2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil \end{array} \right]$

DH-FT : 1-(4,5-dehydro-2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil

#### 2) Uracil の尿中排泄(ラット)<sup>56)</sup>

同様に <sup>3</sup>H 標識 Uracil を含む UFT (FT 15mg/kg と Uracil 33.6mg/600  $\mu$ Ci/kg) を経口投与し、経時的に Uracil の尿中代謝物を測定した。

その結果、UFT 投与後 24 時間までの尿中排泄率は 14.5% であった。尿中排泄物の 58% はトリチウム水で、32% は Uracil の未変化体であり両方で 90% を占めていた。

尿中排泄 放射能	排泄代謝物(%)						
	Uracil	UPA	$\beta$ -Ala	Urd	dUrd	Nucleotides	トリチウム水
14.5% (100%換算)	(32)	(8.3)	(0.16)	(0.35)	(0.03)	(0.14)	(58)

UPA :  $\beta$ -ureidopropionic acid

$\beta$ -Ala :  $\beta$ -alanine

Urd : uridine

dUrd : 2'-deoxyuridine

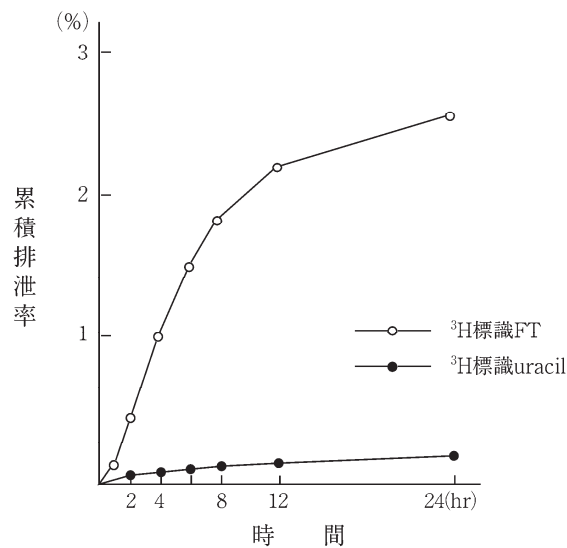
7. 排泄<sup>56, 62)</sup>

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度(つづき)

3) 胆汁中排泄(ラット)<sup>62)</sup>

AH-130 移植担癌雄性ラットに<sup>3</sup>H 標識 FT を含む UFT (FT 7.5mg/600 μCi/kg と Uracil 16.8mg/kg) 又は<sup>3</sup>H 標識 Uracil を含む UFT (FT 7.5mg/kg と Uracil 16.8mg/600 μCi/kg) を経口投与し、経時的に胆汁中への排泄量を測定した。

その結果、標識 FT による検討での胆汁排泄は投与後 24 時間までで約 3%あり、胆汁中放射能の 90%以上は FT 未変化体と FUPA であった。一方、標識 Uracil による検討での排泄は約 0.1%であった。



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<sup>66)</sup>

・ 血液透析

胃癌 2 例、大腸癌 4 例の計 6 例の慢性血液透析患者に術後補助療法として UFT (FT として 100mg) を 1 日 3 回経口投与した。投与開始 1~3 週間後の透析日と非透析日にそれぞれ当日第 1 回目(午前 8 時)、服用 2 時間後(透析開始時)、服用 6 時間後(透析終了時)に、FT、5-FU、Uracil の血中濃度を測定した。

透析による消失率から非透析日の消失率を減じて除去率を算出した結果、6 例の平均値は

- FT : 48.2%
- 5-FU : 41.6%
- Uracil : 43.4%

であり、透析により排泄されることが確認された。

## VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 該当資料なし

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<sup>4~</sup>

6, 67, 68)

#### 1. 警告

##### 〈効能共通〉

1.1 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、10.1 参照]

##### 〈テガフル・ウラシル通常療法〉

1.2 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（特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上）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。[1.5、8.2、11.1.2 参照]

##### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

1.3 本療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。

1.4 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢等の症状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。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。[8.3、11.1.4、11.1.5 参照]

1.5 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、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。[1.2、8.1、8.4、11.1.1、11.1.2 参照]



## 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<sup>4~6, 67, 68)</sup> (つづき)

(解説)

- 1.1 薬理的にはギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝酵素(ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD))を可逆的に阻害することにより、血中 5-FU 濃度が上昇する。ラットでテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(テガフルとして 5mg/kg)単独あるいはテガフル・ウラシル配合剤(テガフルとして 6mg/kg)との併用 7 日間反復経口投与の最終投与 2 時間後の血漿中 5-FU 濃度を測定した結果、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤単独投与に比較してテガフル・ウラシル配合剤の併用投与で 2.8 倍の濃度を示し、相乗的な増加が認められた<sup>67)</sup>。
- 1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されているため<sup>68)</sup>。
- 1.3 本療法において、また類似療法であるレボホリナート・フルオロウラシル療法では、重篤な副作用により死亡に至った症例が報告されている。一方、外国で実施された臨床第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>において、治療関連死が 1%未満(3/406 例)認められた。従って本療法は、副作用発現時等の緊急時に十分措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで実施されることが肝要である。
- 1.4 外国で実施されたホリナート・テガフル・ウラシル療法の臨床第Ⅲ相試験<sup>4~5)</sup>で下痢の発現率は 63%(374/594 例)であり、グレード 3-4 は 20%(120/594 例)であった。ブリッジング試験<sup>6)</sup>においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード 3-4 を含め高い発現率で下痢が認められた。
- 1.5 本療法において、劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が報告されている。従って、定期的(特に投与開始 2 箇月以内)な臨床検査を行うことで、副作用の早期発見につとめる。

### 2. 禁忌内容とその理由<sup>69~71)</sup>

#### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発することがある。]
- 2.2 重篤な下痢のある患者 [下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こすことがある。]
- 2.3 重篤な感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
- 2.4 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者 [1.1、10.1 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由<sup>69</sup>

～71) (つづき)

(解説)

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者では、骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発することが予測されるため投与しないこと。
- 2.2 重篤な下痢のある患者では下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こすことが予測されるため投与しないこと。  
ただし、ホリナートカルシウム錠 25mg(ユーゼル錠 25mg)の添付文書にはホリナート・テガフル・ウラシル療法の禁忌として「下痢(水様便)のある患者」が記載されている。  
従って、ホリナート・テガフル・ウラシル療法では「下痢(水様便)のある患者」には投与しないこと。
- 2.3 重篤な感染症を合併している患者では、骨髄抑制により感染症が増悪することが予測されるため投与しないこと。
- 2.4 本剤及び本剤の成分であるテガフルを含む製剤(フトラフル、ティーエスワン等)に対して過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。
- 2.5 ギメラシルの血中からの消失及び DPD への影響、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の DLT(投与制限毒性)である骨髄抑制の回復までに要する期間(概ね 1 週間)を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後少なくとも 7 日以内は本剤を投与しないこととした。
- 2.6 本剤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<sup>69,70)</sup>。また、動物実験で催奇形作用の報告<sup>71)</sup>(妊娠ラットで胎児の骨格異変、化骨遅延等が認められている)があることから、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。

### 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<sup>8)</sup>

「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<sup>4~6)</sup>

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.5、9.1.2 参照]

##### 〈テガフル・ウラシル通常療法〉

8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的（特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、9.1.2 参照]

##### 〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

8.3 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、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。[1.4、11.1.4、11.1.5 参照]

8.4 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.5、11.1.1、11.1.2 参照]

##### (解説)

8.1 白血球減少、血小板減少等があらわれ、感染や出血にいたることがある。

8.2 骨髄抑制、肝障害(劇症肝炎、黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)、腎障害(急性腎障害、ネフローゼ症候群、BUN 上昇、クレアチニン上昇等)等があらわれることがある。

8.3、8.4 VIII-1 警告内容とその理由の項参照<sup>4~6)</sup>

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<sup>72)</sup>

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（重篤な骨髄抑制を除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を除く）

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 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]

9.1.4 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。[11.1.12 参照]

9.1.5 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<sup>72)</sup>。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 前化学療法を受けていた患者

下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

(解説)

9.1.1 テガフル・ウラシル配合剤及びホリナート・テガフル・ウラシル療法には骨髄抑制作用があり、骨髄抑制が増強されるおそれがある。

9.1.2 テガフル・ウラシル配合剤及びホリナート・テガフル・ウラシル療法には骨髄抑制作用があり、感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 テガフル・ウラシル配合剤には狭心症、不整脈、心筋梗塞等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 テガフル・ウラシル配合剤には消化管潰瘍、消化管出血が報告されており、症状を悪化するおそれがある。

9.1.5 テガフル・ウラシル配合剤には糖尿の報告があり、耐糖能異常が悪化するおそれがある<sup>72)</sup>。

9.1.6 他の抗悪性腫瘍剤において水痘患者で致命的な全身障害があらわれたとの報告がある。

9.1.7 他の化学療法や放射線治療においても下痢、骨髄抑制等の副作用が発現するため、これらの副作用が増強されるおそれがある。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

テガフルル・ウラシル配合剤で腎排泄が減少し、副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎障害(急性腎障害、ネフローゼ症候群、BUN上昇、クレアチニン上昇等)が報告されており、腎障害が悪化するおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害が悪化するおそれがある。

(解説)

テガフルル・ウラシル配合剤で劇症肝炎等の肝障害が報告されており、肝障害が悪化又は再発するおそれがある。

### (4) 生殖能を有する者

<sup>73), 74)</sup>

#### 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)

本剤において無月経、月経過多、卵巣機能不全症が報告されている<sup>73), 74)</sup>。

### (5) 妊婦<sup>69~71)</sup>

#### 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。本剤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(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある<sup>71)</sup>。[2.6 参照]

(解説)

本剤を服用した婦人において奇形を有する児を出産したとの報告が2例(頭部奇形等、副耳)ある<sup>69, 70)</sup>。本剤を妊娠可能な年齢の婦人に投与する際には、妊娠していないことを必ず確認する。また、本剤投与開始後は避妊を厳守するよう指導する。

(IX-2 (4) 2) 器官形成期投与試験の項参照)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦<sup>62)</sup>

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>62)</sup>。

(解説)

基礎的検討(ラット)において本剤の乳汁中への移行が認められることから、授乳中止とした。(VII-5 (3) 乳汁への移行性の項参照)

(7) 小児等

### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児に投与する場合、代謝系が未発達であるため副作用があらわれやすい。

(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ので、特に消化器障害（下痢、口内炎等）、骨髄抑制があらわれやすい。

(解説)

一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため副作用が発現しやすい。

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

<sup>75)</sup>

### 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
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン) [1.1、2.5 参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(解説)

ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する<sup>75)</sup>。そのため、重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。

## 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<sup>76)</sup>

#### 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 <sup>76)</sup>	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。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。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	テガフルルが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	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)

#### ◎フェニトイン

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。そのため、本剤とフェニトインを併用するとフェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することが報告されている<sup>76)</sup>。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。

一方、葉酸とフェニトインの併用においては葉酸によりフェニトインの代謝が促進されフェニトインの血中濃度が低下することが報告されている。ホリナートは還元型葉酸であることから同様の作用が推測される。ホリナート・テガフルル・ウラシル療法施行時にフェニトインを併用する場合は、ホリナートとテガフルルがフェニトインの代謝に影響を与えることが推測されるので、必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行うこと。

## 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<sup>76)</sup>  
(つづき)

### ◎ワルファリンカリウム

作用機序は不明だが、テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することが報告されているので、併用する場合には凝固能の変動に注意すること。

### ◎他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射

本剤では血液障害、消化管障害等の副作用が報告されており、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射と併用すると、血液障害、消化管障害等の副作用が増強することが予想される。併用する場合は、患者の状態を十分に観察すること。また、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。

## 8. 副作用

### 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。



## 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<sup>68, 77~84)</sup>

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害

汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満)(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少(3.1%)、血小板減少(1.1%)、貧血(0.8%)、出血傾向(0.1%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)等があらわれることがある。[1.5、8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

##### 11.1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害<sup>68)</sup>(頻度不明)

[1.2、1.5、8.4 参照]

##### 11.1.3 肝硬変(頻度不明)

長期投与においてAST、ALTの明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、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、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

##### 11.1.4 脱水症状(頻度不明)

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、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。[1.4、8.3 参照]

##### 11.1.5 重篤な腸炎

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等(頻度不明)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<sup>77)</sup>。[1.4、8.3 参照]

##### 11.1.6 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)<sup>78)</sup>(頻度不明)や意識障害(頻度不明)、失見当識(0.1%未満)、傾眠(0.1%未満)、記憶力低下(0.1%未満)、錐体外路症状(0.1%未満)、言語障害(0.1%未満)、四肢麻痺(頻度不明)、歩行障害(0.1%未満)、尿失禁(頻度不明)、知覚障害(0.1%未満)等があらわれることがある。

##### 11.1.7 狭心症、心筋梗塞、不整脈

狭心症(0.1%未満)、心筋梗塞(頻度不明)、不整脈(心室頻拍等を含む)(頻度不明)があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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<sup>79, 80)</sup>。[9.1.3 参照]

##### 11.1.8 急性腎障害(0.1%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)

##### 11.1.9 嗅覚脱失

嗅覚障害(0.1%未満)(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失(頻度不明)まで至ることがある。

## 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<sup>68, 77~84)</sup> (つづき)

#### 11.1.10 間質性肺炎

間質性肺炎 (0.1%未満) (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、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

#### 11.1.11 急性膵炎 (頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇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。

#### 11.1.12 重篤な口内炎 (頻度不明)、消化管潰瘍 (0.1%)、消化管出血 (0.1% 未満)

[9.1.4 参照]

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

(解説)

11.1.1 本剤投与の 1 週~2 ヶ月頃に汎血球減少、無顆粒球症等の重篤な血液障害が発現することがあるので、定期的(投与開始 2 ヶ月間は 2 週に 1 回以上、その後は 1 ヶ月に 1 回以上の頻度が望ましい。ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合は少なくとも 1 クールに 1 回以上、特に投与開始から 2 クールは、各クール開始前及び当該クール中に 1 回以上)に臨床検査を実施すること。臨床検査にて、白血球数 2000/mm<sup>3</sup> 未満等の血液障害を認めた場合には直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて G-CSF 投与、濃厚血小板輸血、濃厚赤血球輸血等を施行すること。

なお、血液障害に先だつて下痢が発現している症例が多いので、下痢が発現した場合には血液検査を実施すること。

11.1.2 本剤投与中に重篤な肝障害が発現することがあるので<sup>68)</sup>、定期的な肝機能検査の実施により早期発見に努めること。特に**予後不良な劇症肝炎は投与 2 ヶ月までに発現するので**、定期的(投与開始 2 ヶ月間は 2 週に 1 回以上、その後は 1 ヶ月に 1 回以上の頻度が望ましい。ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合は少なくとも 1 クールに 1 回以上、特に投与開始から 2 クールは、各クール開始前及び当該クール中に 1 回以上)に臨床検査を実施すること。

本剤投与中に**食欲不振を伴う倦怠感等の初発症状に加え、眼球や皮膚の黄染、発熱等**を認めた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、臨床検査を実施する必要がある。肝障害と診断された場合には**安静臥床**を基本とし、**肝庇護療法**を施行し、また、劇症化した場合には**ステロイド療法、G・I 療法、血漿交換、特殊組成アミノ酸輸液等**を施行すること。

## 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<sup>68, 77~84)</sup> (つづき)

- 11.1.3 報告された症例の多くは長期投与例(数年後)に認められている。経過中に明らかな GOT、GPT 上昇を認めないので、本剤投与中の患者では肝機能の検査値異常(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)には十分注意すること。本剤投与開始 2 ヶ月以降も定期的に肝機能検査を行うなど、十分な観察が必要であり、GOT、GPT の明らかな上昇を伴わない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、血小板減少及び浮腫等の肝硬変症状を認めた場合は、腹部 US、CT 等にて確認し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を施行すること。
- 11.1.4 本剤投与の 1 週~2 ヶ月頃に下痢が発現し、継続投与した場合、水様便・脱水症状が強くなり、重篤化したとの報告がある。本剤投与中に下痢等の消化管症状があらわれた場合には、重篤化しないよう減量・休薬を考慮し、止瀉剤を投与する必要がある。また、症状が続き重篤化した場合には、本剤の投与を中止し脱水症状に対する十分な補液を施行すること。  
なお、下痢発現後に血液障害を併発したとの報告が多いので、下痢が発現した場合には血液検査を実施すること。
- 11.1.5 本剤投与の 1 週~2 ヶ月頃に下痢が発現し、継続投与した場合、水様便・脱水症状が強くなり、病態的には出血性腸炎・虚血性腸炎・壊死性腸炎等があらわれたとの報告がある<sup>77)</sup>。重篤な腸炎が発現した場合には、本剤の投与を中止し脱水症状に対する十分な補液を施行すること。なお、本剤の薬効である核酸代謝拮抗(DNA 合成阻害や RNA 機能障害)作用による腸管粘膜細胞の障害が強い場合に、出血や感染を招き出血性腸炎を発症させ、また、腸管粘膜細胞の障害が局所の循環障害をもたらして虚血性・壊死性腸炎となると考えられる。
- 11.1.6 本剤長期投与(主に 3 ヶ月以上)中に白質脳症が現れたとの報告があるので<sup>78)</sup>、初発症状の歩行時のふらつき・舌のもつれ・しびれ等を来院時に十分問診し、早期発見に努めること。本剤投与中に意識障害、小脳失調、痴呆様症状等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、頭部 CT、MRI 等で精査し、他の要因と鑑別する必要がある。特に有効な治療法はないが、脳代謝賦活剤・ビタミン剤・ステロイド剤等が投与され、歩行障害・構音障害等の症状が改善したとの報告がある。

## 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 <sup>68, 77~84)</sup> (つづき)

11.1.7 本剤投与早期及び長期投与において不整脈があらわれたとの報告があるので<sup>79,80)</sup>、動悸、息切れ、胸部圧迫感、失神等が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を施行すること。また、合併症として循環器疾患のある患者が多く、本剤による下痢に伴う脱水からの電解質異常(低カリウム血症)が原因と考えられる症例もあるので、循環器疾患のある患者へ投与する場合、あるいは本剤による下痢が発現した場合には不整脈の発現に注意すること。

狭心症、心筋梗塞に関しては、本剤投与1週間以内~9ヶ月後にあらわれたとの報告があるので、特に心疾患の既往や高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、肥満等の冠危険因子を有する患者に投与する場合には、胸痛等の出現に十分に注意する必要がある。また、心筋梗塞発症前に狭心症を発症している症例もあり、胸痛等を認めた場合には本剤の投与を中止し、臨床検査及びECG等の検査を実施すること。ECGの異常としてST上昇等を認め、狭心症が疑われた場合には本剤を休薬することで自然緩解している症例もあるが、症状に応じて硝酸塩(ニトログリセリン製剤等)等の狭心症治療薬を投与すること。

11.1.8 本剤投与開始数日~5ヵ月後に浮腫・無尿・乏尿を主症状とする急性腎不全があらわれたとの報告がある。本剤投与中にはBUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿、血尿等に注意し、急性腎不全が疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を施行すること。なお、本剤による下痢に伴う脱水が影響したと考えられる症例が報告されているので、下痢が発現した場合には脱水状態に至らぬよう注意すること。また、腎障害を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には特に頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

ネフローゼ症候群に関しては本剤投与開始1~2ヵ月後の発現報告や9、11、16、30ヵ月後の発現報告がある。本剤投与中に蛋白尿、低蛋白血症、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を施行すること。

11.1.9 本剤の長期投与(主に6ヵ月以上)により嗅覚の異常が発現し、継続投与により嗅覚脱失に至ったとの報告があるので<sup>81,82)</sup>、「臭いがわかりにくい」等の自覚症状<sup>\*</sup>について十分問診し、早期発見に努め嗅覚脱失を未然に防止すること。嗅覚の異常を認めた場合には嗅覚検査(アリナミン静注テスト、T&T オルフアクトメータ等)を実施するとともに本剤の減量・休薬を検討すること。

※患者さんが臭わないと訴えた主な臭い：

コーヒー、たばこ、ハーブ、芳香剤、花、ガーリック、ヘアースプレー 等

## 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<sup>68, 77~84)</sup>  
(つづき)

- 11.1.10 本剤投与の2~4カ月後に間質性肺炎があらわれたとの報告があるので、初発症状と考えられる咳や息切れ・労作時の呼吸困難等の自覚症状を十分に問診し、早期発見に努めること。呼吸器に何らかの異常を認めた場合には胸部X線等の検査を実施し、間質性の肺疾患と診断された場合には本剤の投与を中止し、重症度にあわせた適切なステロイド療法を施行すること。
- 11.1.11 本剤投与中に腹痛・嘔吐が発現し、血清アミラーゼ値上昇等を認めた急性膵炎が報告されている。本剤投与中に**腹痛、背部痛、血清アミラーゼ値上昇**等を認めた場合には、膵炎を疑い本剤の投与を中止し、適切な処置(絶食・膵酵素阻害剤等の投与)を施行すること。
- 11.1.12 重篤な口内炎は主に本剤投与開始3週間以内に発現しており、口内炎による経口摂取不良のため入院を要した症例が報告されている。また、重篤な骨髄抑制を併発した症例が多数報告されていることから、投与開始初期から口腔内異常の有無を確認するとともに、口内炎発現時には血液検査を実施すること。  
消化管潰瘍・消化管出血は本剤投与開始4日後~6年後に発現したとの報告があり、出血・潰瘍部位は食道から大腸のすべての部位での報告がある。吐血・下血が認められた場合は本剤の投与を中止し、内視鏡等による検査及び適切な処置を施行すること。
- 11.1.13 本剤投与中に Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症が発現したとの報告がある<sup>83,84)</sup>。投与開始1カ月以内に発現している症例が多いことから、投与早期の皮膚・粘膜症状の観察を十分に行い、早期発見に努めること。Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症が疑われた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な全身管理及び局所の感染予防を行わないと予後不良となる可能性がある。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用 <sup>34~36, 85</sup>

~87, 91)

11.2 その他の副作用			
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液			赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少、好塩基球増多、平均赤血球容積(MCV)増加
肝臓 <sup>注1)</sup>	肝機能障害(AST、ALTの上昇等)、黄疸	脂肪肝、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
腎臓	腎機能障害(BUN、クレアチニンの上昇等)	蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窩部痛、胸やけ	便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴	胃不快感、胃重感、口唇炎
精神神経系	倦怠感、眩暈、しびれ	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感、末梢性ニューロパチー
皮膚 <sup>注2)</sup>	色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫	び爛・皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症 <sup>85)</sup> 、水疱	DLE様皮疹 <sup>86,87)</sup> 、皮膚の乾燥、手足症候群
過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹	発赤
循環器		動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)	
その他	LDH上昇、発熱	関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛	血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無月経、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下

・頻度は承認時、再審査終了時及びその後の市販後調査(カプセル、細粒、E顆粒)における副作用評価可能症例29586例より算出<sup>34~36, 88~90)</sup>。  
 注1) 肝臓・胆管系障害としての頻度は1.8%であった。  
 注2) 色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある<sup>91)</sup>。

(解説)

- ・副作用発生原因：副作用発生メカニズムとして、細胞障害性、アレルギー性等が考えられる。

VIII-8 ■副作用発現頻度一覧表参照。

## 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 <sup>34~36, 88~90)</sup>

#### ○ テガフル・ウラシル通常療法

副作用の発現状況は、承認時の調査では副作用評価可能例数 971 例中、副作用発現症例数は 412 例、副作用発現率は 42.43%であり、使用成績調査(カプセル、細粒<sup>\*</sup>) (1983年5月~1989年5月)<sup>88)</sup>では副作用評価可能例数 20791 例中、副作用発現症例数は 3061 例、副作用発現率は 14.72%であった。

使用成績調査Ⅱ(E顆粒) (1993年4月~1996年3月)<sup>89)</sup>では副作用評価可能例数 7824 例中、副作用発現症例数は 915 例、副作用発現率は 11.69%であった。

<sup>\*</sup>細粒は現在販売していない。

対 象 \ 時 期	承認時迄の調査	使用成績調査(カ <sup>o</sup> セル、細粒)	使用成績調査Ⅱ(E顆粒)	計
調査施設数	211 (延べ)	1082	637	1930 (延べ)
副作用評価症例数	971	20791	7824	29586
副作用発現症例数	412	3061	915	4388
副作用発現件数	953	4697	1296	6946
副作用発現症例率(%)	42.43	14.72	11.69	14.83

副作用器官別大分類	副作用の発現件数(%)			
副作用の種類	(ただし器官別大分類は症例数)			

皮膚・皮膚付属器障害	67 (6.90)	359 (1.73)	98 (1.25)	524 (1.77)
色素沈着	45 (4.63)	113 (0.54)	40 (0.51)	198 (0.67)
発疹	18 (1.85)	122 (0.59)	29 (0.37)	169 (0.57)
掻痒感	6 (0.62)	41 (0.20)	12 (0.15)	59 (0.20)
爪の異常	1 (0.10)	42 (0.20)	6 (0.08)	49 (0.17)
脱毛	3 (0.31)	30 (0.14)	7 (0.09)	40 (0.14)
皮膚炎・びらん	1 (0.10)	20 (0.10)	6 (0.08)	27 (0.09)
皮膚角化・肥厚	0	15 (0.07)	5 (0.06)	20 (0.07)
蕁麻疹	0	12 (0.06)	1 (0.01)	13 (0.04)
皮膚乾燥・亀裂	0	9 (0.04)	2 (0.03)	11 (0.04)
光線過敏症	0	6 (0.03)	0	6 (0.02)
水疱	1 (0.10)	3 (0.01)	0	4 (0.01)
皮膚剥離	0	3 (0.01)	1 (0.01)	4 (0.01)
瘡	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)
発汗	0	1 (0.005)	2 (0.03)	3 (0.01)
肝斑	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
指尖潰瘍	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
皮膚障害	1 (0.10)	0	0	1 (0.003)

筋・骨格系障害	0	9 (0.04)	4 (0.05)	13 (0.04)
関節痛	0	6 (0.03)	3 (0.04)	9 (0.03)
筋肉痛	0	3 (0.01)	1 (0.01)	4 (0.01)

副作用用語：「医薬品副作用用語集 1996年版」(医薬情報研究所 発行)に基づいた。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

中枢・末梢神経系障害	13 (1.34)	52 (0.25)	24 (0.31)	89 (0.30)
眩 暈	7 (0.72)	24 (0.12)	6 (0.08)	37 (0.13)
し び れ	4 (0.41)	18 (0.09)	7 (0.09)	29 (0.10)
頭 痛	0	7 (0.03)	3 (0.04)	10 (0.03)
知 覚 障 害	1 (0.10)	3 (0.01)	0	4 (0.01)
錯 体 外 路 症 状	0	1 (0.005)	2 (0.03)	3 (0.01)
ふるえ・振戦	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
嘔 声	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
舌 の も つ れ	1 (0.10)	0	1 (0.01)	2 (0.007)
構 音 障 害	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
不 随 意 運 動	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
手足のつっぱり	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
歩 行 障 害	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
小 脳 失 調	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
冷 感	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
痙 攣	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
もうろう状態	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
自律神経系障害	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
低 血 圧	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
視 覚 障 害	1 (0.10)	6 (0.03)	1 (0.01)	8 (0.03)
結 膜 充 血	0	6 (0.03)	0	6 (0.02)
眼 の チ カ チ カ	1 (0.10)	0	0	1 (0.003)
視 力 低 下	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害	0	4 (0.02)	1 (0.01)	5 (0.02)
耳 鳴	0	5 (0.02)	1 (0.01)	6 (0.02)
その他の特殊感覚障害	2 (0.21)	37 (0.18)	32 (0.41)	71 (0.24)
味 覚 異 常	2 (0.21)	38 (0.18)	28 (0.36)	68 (0.23)
嗅覚障害・嗅覚脱失	0	6 (0.03)	4 (0.05)	10 (0.03)
精 神 障 害	4 (0.41)	6 (0.03)	1 (0.01)	11 (0.04)
傾 眠	2 (0.21)	3 (0.01)	1 (0.01)	6 (0.02)
見 当 識 障 害	1 (0.10)	1 (0.005)	0	2 (0.007)
記 憶 力 低 下	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
い ら い ら 感	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
夜 間 不 安 感	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
抑 う つ	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
被 害 妄 想	1 (0.10)	0	0	1 (0.003)



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

消化管障害	329 (33.88)	1521 (7.32)	410 (5.24)	2260 (7.64)
食欲不振	238 (24.51)	719 (3.46)	173 (2.21)	1130 (3.82)
悪心	130 (13.39)	467 (2.25)	113 (1.44)	710 (2.40)
嘔吐	130 (13.39)	171 (0.82)	15 (0.19)	316 (1.07)
下痢	87 (8.96)	303 (1.46)	67 (0.86)	457 (1.54)
口内炎	40 (4.12)	79 (0.38)	27 (0.35)	146 (0.49)
腹部不快感	0	84 (0.40)	26 (0.33)	110 (0.37)
腹痛	6 (0.62)	66 (0.32)	13 (0.17)	85 (0.29)
心窩部痛	11 (1.13)	44 (0.21)	8 (0.10)	63 (0.21)
胸やけ	1 (0.10)	39 (0.19)	15 (0.19)	55 (0.19)
消化管障害	0	39 (0.19)	2 (0.03)	41 (0.14)
胃・十二指腸潰瘍	4 (0.41)	23 (0.11)	2 (0.03)	29 (0.10)
便秘	4 (0.41)	17 (0.08)	6 (0.08)	27 (0.09)
腹部膨満感	0	18 (0.09)	4 (0.05)	22 (0.07)
舌炎	1 (0.10)	12 (0.06)	4 (0.05)	17 (0.06)
胃腸出血	0	11 (0.05)	3 (0.04)	14 (0.05)
口角炎	7 (0.72)	7 (0.03)	0	14 (0.05)
口渇	3 (0.31)	8 (0.04)	0	11 (0.04)
口唇炎・びらん	0	6 (0.03)	3 (0.04)	9 (0.03)
胃炎	1 (0.10)	6 (0.03)	2 (0.03)	9 (0.03)
嚥下困難	0	4 (0.02)	0	4 (0.01)
腸炎	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
唾液増加	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
口腔内潰瘍	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
歯周炎	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
舌の潰瘍	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
腹鳴	1 (0.10)	0	0	1 (0.003)
食道潰瘍	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
排便回数増加	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)

肝臓・胆管系障害	21 (2.16)	385 (1.85)	124 (1.58)	530 (1.79)
肝機能障害	8 (0.82)	152 (0.73)	64 (0.82)	224 (0.76)
AST(GOT)上昇	8 (0.82)	123 (0.59)	14 (0.18)	145 (0.49)
ALT(GPT)上昇	7 (0.72)	124 (0.60)	13 (0.17)	144 (0.49)
肝障害	0	72 (0.35)	23 (0.29)	95 (0.32)
ビリルビン血症	5 (0.51)	32 (0.15)	16 (0.20)	53 (0.18)
肝炎	0	9 (0.04)	3 (0.04)	12 (0.04)
黄疸	0	8 (0.04)	1 (0.01)	9 (0.03)
血清トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
脂肪肝	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
チモール混濁反応異常	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
ウロビリן尿	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
肝壊死	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

代謝・栄養障害	5 (0.51)	53 (0.25)	25 (0.32)	83 (0.28)
血清LDH上昇	1 (0.10)	26 (0.13)	15 (0.19)	42 (0.14)
Al-P上昇	2 (0.21)	17 (0.08)	7 (0.09)	26 (0.09)
低蛋白血症	0	2 (0.01)	4 (0.05)	6 (0.02)
糖尿	1 (0.10)	2 (0.01)	1 (0.01)	4 (0.01)
糖尿病	0	4 (0.02)	0	4 (0.01)
高血糖	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)
高尿酸血症	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
血清アミラーゼ上昇	1 (0.10)	0	0	1 (0.003)
血清アルブミン低下	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
A/G比異常	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
内分泌障害	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
女性型乳房	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
心・血管障害(一般)	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
心電図異常	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
狭心症悪化	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
心拍数・心リズム障害	0	3 (0.01)	2 (0.03)	5 (0.02)
心悸亢進	0	2 (0.01)	2 (0.03)	4 (0.01)
不整脈	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
血管(心臓外)障害	0	11 (0.05)	0	11 (0.04)
紅潮・発赤	0	11 (0.05)	0	11 (0.04)
末梢性虚血	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
呼吸器系障害	1 (0.10)	8 (0.04)	7 (0.09)	16 (0.05)
咳・痰	2 (0.21)	1 (0.005)	0	3 (0.01)
呼吸困難	0	1 (0.005)	2 (0.03)	3 (0.01)
咽喉頭症状	0	0	3 (0.04)	3 (0.01)
肺臓炎	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
肺炎	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
肺線維症	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
間質性肺炎	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
気管支喘息	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
呼吸不全	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

赤血球障害	22 (2.27)	152 (0.73)	63 (0.81)	237 (0.80)
貧血	0	115 (0.55)	47 (0.60)	162 (0.55)
赤血球減少	21 (2.16)	38 (0.18)	11 (0.14)	70 (0.24)
ヘモグロビン減少	2 (0.21)	15 (0.07)	8 (0.10)	25 (0.08)
ヘマトクリット値減少	0	2 (0.01)	4 (0.05)	6 (0.02)
大球性貧血	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
溶血性貧血	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

白血球・網内系障害	39 (4.02)	711 (3.42)	232 (2.97)	982 (3.32)
白血球減少	39 (4.02)	684 (3.29)	187 (2.39)	910 (3.08)
顆粒球減少	0	29 (0.14)	22 (0.28)	51 (0.17)
骨髄抑制	0	26 (0.13)	9 (0.12)	35 (0.12)
汎血球減少(症)	0	14 (0.07)	13 (0.17)	27 (0.09)
リンパ球減少	0	1 (0.005)	3 (0.04)	4 (0.01)
白血球増多	0	2 (0.01)	2 (0.03)	4 (0.01)
単球増多	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
リンパ球増多	0	0	2 (0.03)	2 (0.007)
好酸球増多	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
顆粒球増多	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)
無顆粒球症	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

血小板・出血凝血障害	21 (2.16)	231 (1.11)	92 (1.18)	344 (1.16)
血小板減少(症)	19 (1.96)	221 (1.06)	91 (1.16)	331 (1.12)
出血	2 (0.21)	19 (0.09)	1 (0.01)	22 (0.07)
凝固時間延長	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)
血漿フィブリノーゲン減少	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
紫斑病	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
脳出血	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
播種性血管内凝固症候群	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

泌尿器系障害	1 (0.10)	48 (0.23)	10 (0.13)	59 (0.20)
BUN上昇	1 (0.10)	16 (0.08)	5 (0.06)	22 (0.07)
腎機能異常	0	12 (0.06)	3 (0.04)	15 (0.05)
血中クレアチニン上昇	0	9 (0.04)	3 (0.04)	12 (0.04)
蛋白尿	0	4 (0.02)	2 (0.03)	6 (0.02)
残尿感	0	4 (0.02)	0	4 (0.01)
腎不全	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)
血尿	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
頻尿	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
尿道痛	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
尿閉	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)
ネフローゼ	0	1 (0.005)	0	1 (0.003)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

一般的全身障害	69 (7.11)	152 (0.73)	31 (0.40)	252 (0.85)
倦怠感	61 (6.28)	87 (0.42)	13 (0.17)	161 (0.54)
浮腫	8 (0.82)	23 (0.11)	7 (0.09)	38 (0.13)
発熱	2 (0.21)	22 (0.11)	6 (0.08)	30 (0.10)
体重減少	0	14 (0.07)	3 (0.04)	17 (0.06)
灼熱感	0	6 (0.03)	0	6 (0.02)
胸痛	3 (0.31)	1 (0.005)	0	4 (0.01)
腹水	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)
胸部不快感	0	1 (0.005)	1 (0.01)	2 (0.007)
脱力感	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
疼痛	0	2 (0.01)	0	2 (0.007)
顔面潮紅	0	0	1 (0.01)	1 (0.003)

抵抗機構障害	0	12 (0.06)	7 (0.09)	19 (0.06)
帯状疱疹	0	3 (0.01)	5 (0.06)	8 (0.03)
アフタ性口内炎	0	6 (0.03)	0	6 (0.02)
かぜ症候群	0	1 (0.005)	2 (0.03)	3 (0.01)
上気道炎	0	3 (0.01)	0	3 (0.01)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>6)</sup>

(項目別副作用発現頻度(臨床所見))

承認申請時における日米ブリッジング試験の結果より、ホリナート・テガフル・ウラシル療法の日本人に対する副作用について以下に示した。

臨床所見の評価は、登録44例の全例が対象であった。副作用のグレード別発現頻度一覧表を以下に示した。臨床所見の副作用の発現頻度は77.3%(34/44例)であり、主な副作用の内訳は、下痢38.6%(17件)、口内炎/粘膜炎34.1%(15件)、食欲不振31.8%(14件)、悪心(嘔気)と倦怠感が各29.5%(13件)であった。

副作用(臨床所見)一覧表

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード 1-4	グレード 2-4	グレード 3-4
副作用発現例数	17	11	6	0	34	77.3 (34 / 44)	38.6 (17 / 44)	13.6 ( 6 / 44)
下痢	7	6	4		17	38.6 (17 / 44)	22.7 (10 / 44)	9.1 ( 4 / 44)
口内炎	12	1	2		15	34.1 (15 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	4.5 ( 2 / 44)
食欲不振	11	3			14	31.8 (14 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	
悪心(嘔気)	8	5			13	29.5 (13 / 44)	11.4 ( 5 / 44)	
倦怠感	10	3			13	29.5 (13 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	
嘔吐	5	3			8	18.2 ( 8 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	
色素沈着	8				8	18.2 ( 8 / 44)		
発疹(皮疹)	5	2			7	15.9 ( 7 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	
味覚異常	7				7	15.9 ( 7 / 44)		
発熱	2	1			3	6.8 ( 3 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	
便秘	2	1			3	6.8 ( 3 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	
体重減少	1	1			2	4.5 ( 2 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	
胃不快感	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
手足皮膚反応	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
痒痒感	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
頭痛	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
腹痛	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
頭重感	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
口唇炎		1			1	2.3 ( 1 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	
かゆみ	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
しゃっくり	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
胃重感	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
乾皮症	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
耳鳴	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
心窩部不快感	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
舌炎	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
ふらつき	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
尿失禁	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
背部不快感	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
皮膚炎	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
鼻汁	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
頻尿	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
腹部膨満感	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
嗅覚障害	1				1	2.3 ( 1 / 44)		

グレード分類はNCI-CTC(1998)を基準とした。

## 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(臨床検査値異常))

承認申請時における日米ブリッジング試験の結果より、ホリナート・テガフル・ウラシル療法の日本人に対する臨床検査値異常について以下に示した。

臨床検査の副作用の発現頻度は 81.8%(36/44 例)であり、実施計画書に規定の検査項目の主な副作用の内訳は、赤血球減少 50.0%(22 件)、総ビリルビン値上昇 47.7%(21 件)、ヘマトクリット値減少 40.9%(18 件)、ALT(GPT)上昇 36.4%(16 件)、AST(GOT)上昇 29.5%(13 件)、血色素減少と好中球減少が各 27.3%(12 件)及び白血球減少 25.0%(11 件)であった。

副作用(臨床検査値異常)一覧表

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード 1-4	グレード 2-4	グレード 3-4
副作用発現例数	15	15	5	1	36	81.8 (36 / 44)	47.7 (21 / 44)	13.6 ( 6 / 44)
赤血球減少	14	6	2		22	50.0 (22 / 44)	18.2 ( 8 / 44)	4.5 ( 2 / 44)
総ビリルビン値上昇	10	10	1		21	47.7 (21 / 44)	25.0 (11 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
ヘマトクリット値減少	15	3			18	40.9 (18 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	
ALT(GPT)上昇	13	2		1	16	36.4 (16 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
AST(GOT)上昇	11	1		1	13	29.5 (13 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
血色素減少	9	3			12	27.3 (12 / 44)	6.8 ( 3 / 44)	
好中球減少	10	2			12	27.3 (12 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	
白血球減少	9	2			11	25.0 (11 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	
リンパ球減少		8			8	18.2 ( 8 / 44)	18.2 ( 8 / 44)	
ALP 上昇	8				8	18.2 ( 8 / 44)		
総蛋白低下	8				8	18.2 ( 8 / 44)		
血清ナトリウム変動	6		1		7	15.9 ( 7 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
LDH 上昇	5	1			6	66.7 ( 6 / 9)	11.1 ( 1 / 9)	
尿糖陽性	1	3	1		5	11.4 ( 5 / 44)	9.1 ( 4 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
ウロビリノーゲン陽性	3	2			5	11.4 ( 5 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	
血清カルシウム変動	4	1			5	11.4 ( 5 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	
高血糖			3		3	60.0 ( 3 / 5)	60.0 ( 3 / 5)	60.0 ( 3 / 5)
蛋白尿	1	2			3	6.8 ( 3 / 44)	4.5 ( 2 / 44)	
血清クロール変動	3				3	6.8 ( 3 / 44)		
好酸球増多	3				3	6.8 ( 3 / 44)		
血小板減少	1		1		2	4.5 ( 2 / 44)	2.3 ( 1 / 44)	2.3 ( 1 / 44)
血清カリウム変動	2				2	4.5 ( 2 / 44)		
CRP 陽性		1			1	100 ( 1 / 1)	100 ( 1 / 1)	
BUN 上昇	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
クレアチニン上昇	1				1	2.3 ( 1 / 44)		
好塩基球増多	1				1	2.3 ( 1 / 44)		

グレード分類は NCI-CTC(1998)を基準とした。

## 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<sup>88,89)</sup>

### ○ テガフル・ウラシル通常療法

(背景因子別副作用発現頻度)

ユーエフティ配合カプセル(ユーエフティ細粒を含む)の使用成績調査及びユーエフティE配合顆粒の使用成績調査IIにおける背景因子別副作用発現状況を示す。なお、各要因の不明・未記載については省略した。

背 景 要 因		ユーエフティ配合カプセル		ユーエフティE配合顆粒	
		症例数	副作用発現症例数 (発現率%)	症例数	副作用発現症例数 (発現率%)
性 別	男 性	11190	1421 (12.70)	4579	458 (10.00)
	女 性	9574	1636 (17.09)	3245	457 (14.08)
患 者 年 齢 別	< 40 歳	1324	235 (17.75)	239	35 (14.64)
	40 歳 ≤ < 50 歳	2818	451 (16.00)	907	100 (11.03)
	50 歳 ≤ < 60 歳	5465	785 (14.36)	1688	198 (11.73)
	60 歳 ≤ < 70 歳	5669	797 (14.06)	2646	324 (12.24)
	70 歳 ≤	5449	790 (14.50)	2337	258 (11.04)
P S 別	P.S. 0	8770	1191 (13.58)	4891	511 (10.45)
	P.S. 1	6805	1043 (15.33)	2162	305 (14.11)
	P.S. 2	2735	423 (15.47)	540	69 (12.78)
	P.S. 3	1661	278 (16.74)	179	25 (13.97)
	P.S. 4	649	89 (13.71)	50	5 (10.00)
使 用 理 由 別	頭 頸 部 癌	1621	255 (15.73)	581	56 ( 9.64)
	胃 癌	5695	883 (15.50)	2030	299 (14.73)
	結 腸 ・ 直 腸 癌	3652	477 (13.06)	2128	192 ( 9.02)
	肝 臓 癌	715	117 (16.36)	212	37 (17.45)
	胆 の う ・ 胆 管 癌	454	66 (14.54)	155	17 (10.97)
	膵 臓 癌	359	59 (16.43)	94	11 (11.70)
	肺 癌	1347	162 (12.03)	363	48 (13.22)
	乳 癌	2334	416 (17.82)	843	102 (12.10)
	膀 胱 癌	1076	123 (11.43)	530	41 ( 7.74)
	前 立 腺 癌	252	18 ( 7.14)	200	24 (12.00)
	子 宮 頸 癌	871	107 (12.28)	203	34 (16.75)
そ の 他	2415	378 (15.65)	485	54 (11.13)	
一 日 平 均 投 与 量 別 ※	< 300mg	1119	207 (18.50)	238	25 (10.50)
	300mg	9223	917 ( 9.94)	2956	254 ( 8.59)
	300mg < < 400mg	576	239 (41.49)	50	0
	400mg	5653	764 (13.51)	2038	265 (13.00)
	400mg < < 600mg	729	325 (44.58)	1607	181 (11.26)
	600mg	3317	575 (17.33)	928	188 (20.26)
	600mg <	132	31 (23.48)	7	2 (28.57)
総 投 与 量 別 ※	< 20g	20630	1708 ( 8.28)	7770	488 ( 6.28)
	< 40g	16174	609 ( 3.77)	6073	183 ( 3.01)
	< 60g	11106	278 ( 2.50)	4460	66 ( 1.48)
	< 100g	7854	220 ( 2.80)	3338	86 ( 2.58)
	100g ≤	4245	154 ( 3.63)	1860	53 ( 2.85)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

背景要因		ユーエフティ配合カプセル		ユーエフティ E 配合顆粒	
		症例数	副作用発現症例数 (発現率%)	症例数	副作用発現症例数 (発現率%)
投与期間別※	< 8 週	20636	1814 ( 8.79)	7770	509 ( 6.55)
	< 16 週	16185	599 ( 3.70)	6085	192 ( 3.16)
	< 24 週	11042	275 ( 2.49)	4398	73 ( 1.66)
	< 48 週	7683	198 ( 2.58)	3136	70 ( 2.23)
	48 週 ≤	2976	85 ( 2.86)	1249	32 ( 2.56)
合併症別	合併症 無	16449	2329 (14.16)	6107	692 (11.33)
	合併症 有	4307	727 (16.88)	1715	223 (13.00)
放射線別	放射線治療 無	18772	2739 (14.59)	6942	815 (11.74)
	放射線治療 有	1874	298 (15.90)	873	100 (11.45)
併用薬剤別	併用薬剤 無	6064	779 (12.85)	2545	181 ( 7.11)
	併用薬剤 有	12452	2104 (16.90)	5255	730 (13.89)

※ 1日平均投与量はテガフル量として示した。

※※ 投与期間、総投与量については、症例数は累積症例数でカウントし、副作用発現症例数は、(初発の)副作用発現時までの投与期間あるいは総投与量でカウントした症例数とした。



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法<sup>6)</sup>

〈背景因子別副作用発現頻度(臨床症状)〉

日米ブリッジング試験における日本人評価対象の全例を背景因子別に分類し、副作用の発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の各副作用件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床症状)

副作用	背景因子	P.S.			合併症		前 治 療					
		0	1	2	有	無	手 術		化 療		放 射 線	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	
対象例数		32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44
異常発現例数		26	7	1	19	15	33	1	4	30	0	34
異常発現件数		102	33	3	69	69	131	7	9	129	0	138
一般的全身障害	倦怠感	10	2	1	7	6	12	1	1	12	-	13
	背部不快感	1			1		1			1	-	1
	頭痛	1	1			2	2			2	-	2
	腹痛	2			1	1	2			2	-	2
	発熱	3			2	1	3			3	-	3
消化管障害	食欲不振	9	4	1	7	7	13	1		14	-	14
	悪心/嘔気	11	2		5	8	12	1	1	12	-	13
	嘔吐	6	2		3	5	8		1	7	-	8
	下痢	14	3		7	10	16	1	1	16	-	17
	便秘	3			1	2	3			3	-	3
	胃不快感	2			2		2		1	1	-	2
	胃重感		1			1	1			1	-	1
	腹部膨満感	1			1		1			1	-	1
	心窩部不快感	1				1	1		1		-	1
	口内炎	10	5		6	9	14	1	1	14	-	15
	口唇炎		1		1		1			1	-	1
舌炎		1		1		1			1	-	1	
代謝栄養障害	体重減少	2			1	1	2			2	-	2
神経系障害	頭重感	1	1			2	2			2	-	2
	ふらつき		1			1	1			1	-	1
呼吸器系障害	鼻汁	1				1	1			1	-	1
	しゃっくり	1			1		1			1	-	1
皮膚/皮膚 付属器障害	乾皮症		1		1		1			1	-	1
	手足皮膚反応	2			2		2			2	-	2
	皮膚炎	1			1		1			1	-	1
	痒痒感	2				2	2		1	1	-	2
	かゆみ		1		1		1			1	-	1
	色素沈着	5	3		6	2	7	1		8	-	8
特殊感覚障害	発疹/皮疹	4	2	1	3	4	7			7	-	7
	味覚異常	6	1		5	2	6	1	1	6	-	7
	嗅覚障害		1			1	1			1	-	1
尿生殖器障害	耳鳴	1			1		1			1	-	1
	尿失禁	1			1		1			1	-	1
	頻尿	1			1		1			1	-	1

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)〉

日米ブリッジング試験における日本人評価対象の全例を背景因子別に分類し、臨床検査値異常の発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の発現件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

副作用	背景因子			合併症		前 治 療					
	P.S.					有		手 術		化 療	
	0	1	2	有	無			有	無	有	無
対象例数	32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44
異常発現 例数	29	6	1	18	18	36	0	4	32	0	36
異常発現 件数	157	39	4	75	122	197	0	14	183	0	197
CRP 陽性	1				1	1			1	-	1
赤血球減少	18	4		7	15	22		1	21	-	22
血色素減少	10	2		4	8	12		1	11	-	12
ヘマトクリット値減少	15	3		5	13	18		1	17	-	18
白血球減少	9	2		6	5	11		1	10	-	11
好中球減少	10	2		7	5	12		1	11	-	12
好塩基球増多	1				1	1			1	-	1
好酸球増多	3			1	2	3			3	-	3
リンパ球減少	7	1		4	4	8			8	-	8
血小板減少	2				2	2			2	-	2
ALP 上昇	6	2		4	4	8		2	6	-	8
AST(GOT)上昇	10	3		6	7	13			13	-	13
ALT(GPT)上昇	13	3		6	10	16		2	14	-	16
総ビリルビン値上昇	15(1)	6		8	13(1)	21(1)		3	18(1)	-	21(1)
総蛋白低下	6	2		2	6	8		1	7	-	8
BUN 上昇	1				1	1			1	-	1
クレアチニン上昇	1				1	1			1	-	1
血清 Na 変動	6	1		2	5	7			7	-	7
血清 K 変動	2			1	1	2			2	-	2
血清 Cl 変動	3			1	2	3			3	-	3
血清 Ca 変動	3	2			5	5			5	-	5
高血糖	1	1	1	2	1	3			3	-	3
尿糖陽性	3	1	1	3	2	5			5	-	5
LDH 上昇	5	1		4	2	6		1	5	-	6
尿蛋白	2	1		1	2	3			3	-	3
ウロビリノーゲン陽性	4	1		1	4	5			5	-	5

( ) : 中止例

## 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	設定されていない
11. 適用上の注意	<div data-bbox="528 454 1414 1182" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p data-bbox="539 465 759 499"><b>14. 適用上の注意</b></p><p data-bbox="539 517 831 551"><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p><p data-bbox="552 568 667 602">〈顆粒剤〉</p><p data-bbox="564 620 1401 741">原則としてヒートシール包装のまま調剤すること。ヒートシール包装を開封して調剤すると、2種類（テガフルとウラシル）顆粒が不均一となり、配合比率が変化することがあるので注意すること。</p><p data-bbox="539 759 831 792"><b>14.2 薬剤交付時の注意</b></p><p data-bbox="552 810 719 844">〈カプセル剤〉</p><p data-bbox="539 862 1401 1028"><b>14.2.1 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。</b></p><p data-bbox="552 1046 667 1079">〈顆粒剤〉</p><p data-bbox="539 1097 1401 1173"><b>14.2.2 テガフル顆粒が腸溶性なので、かまずに服用するように注意すること。</b></p></div> <p data-bbox="528 1200 608 1234">(解説)</p> <p data-bbox="539 1243 1433 1364">14.1 ユーエフティ E 配合顆粒は、再分包によりテガフル(顆粒)とウラシル(顆粒)の配合比率(モル比 1 : 4)が変化することがあるので、十分注意すること。</p> <p data-bbox="539 1373 1433 1449">14.2.1 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 data-bbox="539 1458 1433 1579">14.2.2 ユーエフティ E 配合顆粒は、テガフルに腸溶コーティングをほどこしており服用時にかむと腸溶コーティングが破壊されるため、かまずに服用するようご指導すること。</p>

12. その他の注意

(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。

(解説)

15.1.1 急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)について

本剤又はテガフル製剤(フトラフル、ティーエスワン)投与症例において急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)を発現した症例報告があることから記載した。なお、明確な疫学的調査はないので、二次発癌との関連性は不明である。

15.1.2 ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者について

外国では DPD 欠損患者のフルオロウラシル投与による重篤な副作用発現の報告がある。国内の学会等においても、フルオロウラシル系薬剤投与例での DPD 欠損が疑われる症例報告があるので記載した。

(2) 非臨床試験に基づく  
情報

設定されていない

# 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) 安全性薬理試験<sup>92, 93)</sup>

### ○ ユーエフティ (UFT)

UFT はマウス、ラットにおいて 874.8mg/kg(テガフル (FT) : 270.0mg/kg)以上の経口投与により thiopental 睡眠増強作用、酢酸 stretching 法による鎮痛作用、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用及び体温下降作用などの軽度の中枢神経抑制作用が認められ、ウサギにおいては 291.6mg/kg (FT : 90.0mg/kg)の経口投与で脳波に軽度の drowsy パターンが認められた。麻酔下ウサギ、イヌにおいては弱い呼吸抑制、血圧下降、心拍数及び血流量の増加作用が認められ、291.6mg/kg (FT : 90.0mg/kg)の静脈内投与では心電図 T波の上昇が認められた。さらに、高用量の経口投与ではマウスで小腸輸送能抑制作用、イヌで嘔吐作用を示し、マウスにおいて免疫抑制作用、ラットにおいては利尿作用、血糖上昇作用が認められたが、いずれも著明なものではなかった。

試験内容		使用動物	投与経路	結果	
一般症状	一般症状観察	マウス雄 ラット雄	p.o. p.o.	両動物とも 1749.6mg/kg で軽度の鎮静、呼吸抑制、3499.0mg/kg で運動失調等が認められ、6998.0mg/kg では間代性痙攣が数例認められ、ラットにおいては 4 例/10 例死亡	
	睡眠増強作用 (thiopental-Na の増強)	マウス雄	p.o.	1749.6mg/kg で睡眠時間の延長	
中枢	鎮痛作用	Haffner 法 酢酸 stretching 法	マウス雄 マウス雄	p.o. p.o.	著明な作用なし (1749.6mg/kg まで) 874.8mg/kg から鎮痛抑制
	抗痙攣作用	最大電撃 (MES) pentylentetrazole	マウス雄 マウス雄	p.o. p.o.	291.6~1749.6mg/kg の数例で抑制 著明な作用なし (1749.6mg/kg まで)
	正常体温		ラット雄	p.o.	874.8mg/kg から用量依存的に体温下降
	協調運動 (回転棒法)		マウス雄	p.o.	著明な作用なし (1749.6mg/kg まで)
神経系	脳内カテコールアミンにおよぼす影響		ラット雄	p.o.	影響なし (1749.6mg/kg まで)
	脳波に対する作用	自発脳波	ウサギ雄 ウサギ雄	p.o. i.v.	291.6mg/kg で drowsy パターンが出現 291.6mg/kg で drowsy パターンが出現し、14 時間後には arousal パターンが出現して 24 時間後に死亡
		音刺激下脳波	ウサギ雄	p.o.	影響なし (291.6mg/kg まで)
		光刺激下脳波	ウサギ雄	p.o.	影響なし (291.6mg/kg まで)
		d-tubocurarin 不動化脳波	ウサギ雄	p.o.	著明な作用なし (194.4mg/kg まで)
		第一頸髄切断下脳波	ウサギ雄	i.v.	影響なし (194.4mg/kg まで)

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 安全性薬理試験<sup>92, 93)</sup>  
(つづき)

試験内容	使用動物	投与経路	結果	
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、血流量	ウサギ雄 イヌ雄雌	i.v. i.v.	ウサギ 32.4mg/kg、イヌ 97.2mg/kg で弱い呼吸抑制、血圧下降、心拍数及び総頸動脈血流量の増加が認められたが、194.4mg/kg 投与でもこれらの作用は著明とはならず
	心収縮力・冠血流量	イヌ雄雌	i.v.	194.4mg/kg で弱い冠血流量の増加
	心電図	イヌ雄雌	i.v.	291.6mg/kg で投与直後心拍数の増加が認められ、17 時間後に R 波やや上昇、24 時間後に T 波の上昇及び不整脈出現
	摘出心房標本	モルモット雄	in vitro	影響なし(1.29×10 <sup>-3</sup> g/mL)
	摘出耳介血管灌流	ウサギ雄	in vitro	影響なし(1.29×10 <sup>-3</sup> g/mL)
消化器系	腸管内炭末輸送能	マウス雄	p.o.	874.8、1749.6mg/kg で抑制
	胃粘膜刺激	ラット雄	p.o.	著明な変化なし(1749.6mg/kg まで)
	嘔吐作用	イヌ雄雌	p.o.	50%嘔吐発現量は 436.1mg/kg
	摘出回腸(自動運動)	ウサギ雄	in vitro	影響なし(1.29×10 <sup>-3</sup> g/mL)
	Ach、His、5-HT、Ba <sup>2+</sup> による摘出回腸収縮	モルモット雄	in vitro	影響なし(1.29×10 <sup>-3</sup> g/mL)
免疫系	免疫系臓器重量	マウス雄	p.o.	胸腺：48.6～120.0mg/kg で用量依存的に抑制、48.6mg/kg では速やかに回復 脾臓：やや抑制(48.6～120.0mg/kg)、速やかに回復、76.3mg/kg で rebound 現象と考えられる増大
	液性抗体産生	マウス雄	p.o.	120.0mg/kg で溶血斑形成細胞数の抑制、31.0mg/kg で増加
	遅延型過敏反応	マウス雄	p.o.	120.0mg/kg でやや抑制
	同種腫瘍細胞拒絶反応	マウス雄	p.o.	120.0mg/kg で抑制
	マクロファージ貧食反応	マウス雄	p.o.	貧食能に影響なし(48.6、76.3mg/kg)
その他	尿排泄	ラット雄	p.o.	291.6mg/kg 以上で尿量増加、pH 上昇、蛋白増加、電解質(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> )の排泄増加
	正常血糖	ラット雄	p.o.	874.8、1749.6mg/kg で上昇

(3) その他薬理試験

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>94)</sup>

#### ○ UFT

雌雄性 ddy 系マウス、Wistar 系ラット、New Zealand White 系ウサギ及び Beagle 犬を用い、UFT の LD<sub>50</sub> 値を算出した。<sup>94)</sup>

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) (3 週間観察)

使用動物 投与経路 \ 性	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口投与	1300 (1203~1536)	1275 (1098~1480)	1580 (1449~1722)	2150 (1885~2451)
腹腔内投与	840 (617~1142)	800 (640~1000)	1750 (1516~2020)	1600 (1435~1784)
皮下投与	1500 (1250~1800)	1920 (1600~2304)	2030 (1870~2203)	2460 (2196~2755)

( ): 95%confidence limits  
Litchfield-Wilcoxon method

使用動物 投与経路 \ 性	ウサギ		イヌ	
	雄	雌	雄	雌
経口投与	348.8	241.7	205.9	149.7

Up and Down method

#### 中毒症状と死因

マウス及びラットでは自発運動の低下、呼吸抑制、呼吸困難、下痢、削瘦及び衰弱などが認められた。死因は宿主抵抗性の低下による細菌感染、敗血症であった。ウサギでは中毒症状発現から極めて短時間のうちに死亡したと考えられ、中毒症状は観察し得なかった。死因は循環器系、神経系に対する障害が考えられた。イヌでは嘔吐、知覚過敏をとまなう騒擾、呼吸促迫、震顫、痙攣などが認められた。死因は循環器系、神経系に対する障害が考えられた。

#### ○ UFT/I-LV 併用

ラットを用いて UFT と I-LV を単回併用投与し、UFT の急性毒性に及ぼす I-LV の影響を検討した。

UFT 単独群、UFT+I-LV 10 及び 30mg/kg 併用群で各 2 例、UFT+I-LV 100 及び 300mg/kg 併用群で各 1 例が死亡した。死亡及び生存例はともに投与日及び投与翌日の一般状態において白濁尿及び流涎が、それ以降は脱毛、異常便(軟便、水様便、タール様便、粘液便、赤色便)及び削瘦が認められたが、UFT 単独群と I-LV 併用投与群に差は認められなかった。観察期間中の体重では試験 3 日に一過性の減少が散見されたが、単独群と併用群に差は認められなかった。死亡例の剖検所見ではリンパ器官の萎縮、消化管の出血を示唆する所見等が認められたが、単独群と併用群に差異はなく、また生存例の剖検所見に異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験<sup>95</sup>

~98)

## ○ UFT

雌雄性 Wistar 系ラット及び雌雄性 Beagle 犬を用い、UFT の亜急性・慢性毒性試験を実施した。

## 結果

- 1) ラット反復投与毒性試験(16.2、48.6、97.2mg/kg/日、12 週間経口投与、回復試験 4 週間)<sup>95)</sup>

16.2mg/kg では著変が認められなかった。48.6mg/kg では症状、体重、摂餌・摂水量に著変がなく、軽度の好中球増加、リンパ球減少、蛋白尿、総コレステロールの増加などが認められ、組織学的には胸腺の萎縮が認められた。97.2mg/kg では粗毛、紅涙、鼻血、鎮静状態、表皮角化亢進などの症状及び体重増加抑制、摂餌量減少などが認められた。また、軽度の赤血球、網赤血球数減少、好中球増加、リンパ球減少、albumin、A/G 比減少、総コレステロール増加などが認められたが、休薬後回復傾向にあった。組織学的には死亡例に胸腺と脾臓の萎縮、造血障害、造精障害、消化管障害、肝の変性と壊死などが認められた。無作用量 16.2mg/kg/日であった。

- 2) ラット反復投与毒性試験(16.2、32.4、48.6、64.8mg/kg、24 週間経口投与、回復試験 4 週間)<sup>96)</sup>

16.2mg/kg では著変が認められなかった。48.6mg/kg で軽度の体重増加抑制、赤血球減少、albumin、A/G 比減少、血中脂質系変化、蛋白尿などが、64.8mg/kg ではこの他に粗毛、表皮角化亢進、Hb 量、Ht 値の減少、好中球増加、リンパ球減少などが認められ、組織学的には 32.4mg/kg 以上で腎尿細管上皮細胞の変性及び再生などの腎病変、64.8mg/kg で胸腺と脾臓の萎縮、肝の脂肪変性などが認められた。休薬後は明らかな回復傾向が認められた。無作用量 16.2mg/kg/日であった。

- 3) イヌ反復投与毒性試験(9.7、16.2、24.3mg/kg/日、12 週間経口投与、回復試験 4 週間)<sup>97)</sup>

中毒症状は 9.7mg/kg では著変が認められず、16.2mg/kg 以上で嘔吐、粘液便、苦悶、騒擾などが認められたが、諸検査値には変化を認めなかった。組織学的には生存あるいは死亡例で、胸腺の萎縮と実質内出血、肺のうっ血と水腫、肝と腎のうっ血、大脳の空胞化などが認められた。また、低用量による追加亜急性毒性試験(3.2、6.5mg/kg)では、中毒症状は 3.2mg/kg で著変は認められなかった。組織学的には、6.5mg/kg で大脳の空胞化が認められた。無作用量 3.2mg/kg/日であった。

- 4) イヌ反復投与毒性試験(9.7、16.2、24.3mg/kg/日、36 週間経口投与、回復試験 4 週間)<sup>98)</sup>

16.2mg/kg で興奮、呼吸促迫、好中球減少、24.3mg/kg で騒擾、摂餌量減少、心電図上の T 波増高などが認められたが、休薬により回復した。組織学的には 24.3mg/kg で胸腺実質内出血、肺のうっ血と水腫、心内膜下点状出血、肝と腎のうっ血、腎尿細管上皮細胞の変性、脳組織変化(脳弓柱及び前交連の変化など)などが認められた。



## IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験<sup>95</sup>  
 ~<sup>98</sup>) (つづき)

○ UFT/I-LV 併用

雌雄ラットの各群 7 例に UFT 81mg/kg/日 (FT として 25mg/kg、臨床用量 8.4mg/kg/日の約 3 倍)の経口投与に加え、I-LV の 30、100 又は 300mg/kg/日 (臨床用量 1.5mg/kg/日の約 20~200 倍)を 2 週間又は 6 週間併用反復経口投与 (溶媒は注射用水)した。

I-LV 単独の 2 及び 6 週間投与ではほとんど影響は認められなかった。併用投与群で死亡 (1 例)、骨髄・リンパ抑制等の毒性増強が認められ、雌より雄でそれはやや強かったが、増強の程度は総じて軽度であり、雄の I-LV 投与量間で毒性所見の頻度又は程度に明らかな差はなく、これらの変化は既に報告されている UFT の毒性試験で認められた骨髄、リンパ器官及び精巣等の毒性変化と質的に同等であった。

(3) 遺伝毒性試験<sup>99</sup>

下表条件で UFT の変異原性試験を実施した。

項目 \ 試験	復帰変異誘発能試験	染色体異常誘発能試験
試験材料	サルモネラ菌 TA シリーズ ( ・TA98 ・TA100 ・TA1537 )	チャイニーズハムスターの肺 由来線維芽細胞 (CHL 細胞)
試験法	プレインキュベーション法	細胞遺伝学的試験法

結果

① 復帰変異誘発能試験

UFT は復帰変異誘発能をもたないと考えられた。

② 染色体異常誘発能試験

UFT は CHL 細胞に染色体異常誘発を示したが、これは抗癌活性の作用機序である DNA 合成の阻害によるものと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

70, 101~102)

## ○ UFT

下表条件で UFT の生殖試験を実施した。

試験項目	妊娠前及び妊娠初期投与試験	器官形成期投与試験		周産期及び授乳期投与試験
	ラット (Wistar)	ラット (Wistar)	ウサギ (New Zealand White)	ラット (Wistar)
使用動物	ラット (Wistar)	ラット (Wistar)	ウサギ (New Zealand White)	ラット (Wistar)
投与量 (経口投与)	16.2、32.4、48.6、64.8mg/kg/日	32.4、48.6、64.8、81.0mg/kg/日	1.62、3.24、6.48、12.96mg/kg/日	16.2、32.4、64.8、97.2mg/kg/日
投与時期及び期間	雄：5 週齢より交配時まで 63 日以上 雌：12 週齢より交配期間及び妊娠 7 日目まで	妊娠 7 日目から 17 日目までの 11 日間	妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間	妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで
観察	雄親 母体 (F <sub>0</sub> ) 胎児 (F <sub>1</sub> )	母体 (F <sub>0</sub> ) 胎児 (F <sub>1</sub> ) 出生児 (F <sub>1</sub> ) 出生児胎児 (F <sub>2</sub> )	母体 (F <sub>0</sub> ) 胎児 (F <sub>1</sub> )	母体 (F <sub>0</sub> ) 出生児 (F <sub>1</sub> ) 出生児胎児 (F <sub>2</sub> ) 出生児の出生児 (F <sub>2</sub> )

## 結果

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>100)</sup>

64.8mg/kg で母体の体重増加抑制、妊娠率及び着床率の低下が認められたが、胎児では著変が認められなかった。

2) 器官形成期投与試験<sup>70, 101)</sup>

ラット 81.0mg/kg で母体の体重増加抑制、摂餌量減少、被毛光沢消失、妊娠期間延長、吸収胚数増加が、胎児で低体重、出生児で軽度の体重増加抑制が認められた。骨格観察においては 64.8mg/kg で腰肋出現頻度の増加傾向、81.0mg/kg で有意な増加が認められた<sup>70)</sup>。

ウサギでは母体及び胎児ともに著変が認められなかった<sup>100)</sup>。

3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>102)</sup>

97.2mg/kg で母体及び出生児の体重増加抑制が認められたのみであり、出生児の生殖能力には著変が認められなかった。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (7) その他の特殊毒性

64, 92, 94)

#### ○ UFT

##### 1) 毒性における動物差、性差、系統差<sup>94)</sup>

UFT 経口投与による毒性に関して、動物種差が認められた。すなわち、マウス、ラットに比較してウサギ、イヌにおいて LD<sub>50</sub> 値が低く、高い感受性が示唆された。

##### 2) 組織障害性<sup>92)</sup>

雄性 Wistar 系ラットを用い、UFT 経口投与による胃粘膜刺激作用を検討した結果、291.6~1749.6mg/kg 投与のいずれの投与量においても胃粘膜に対して著明な影響は認められなかった。

##### 3) 抗原性<sup>64)</sup>

下表条件で UFT の抗原性試験を実施した。

試験項目	抗原性試験		
	モルモット	マウス・ラット	ウサギ
試験材料	Hartley 系雄性モルモット	C57BL/6 系、BALB/C 系 雄性マウス Donryu 系雄性ラット	Japanese White 系 雄性ウサギ
試験法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性アナフィラキシー反応</li> <li>・皮内反応</li> <li>・同種受身皮膚アナフィラキシー反応(単独及び BSA 感作 PCA 反応)</li> <li>・Schultz-Dale 反応</li> <li>・寒天ゲル内沈降反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異種受身皮膚アナフィラキシー反応(BSA 及び OA 結合物 PCA 反応)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性アナフィラキシー反応</li> <li>・皮内反応</li> </ul>

#### 結果

全身性アナフィラキシー反応及び皮内反応において、何らのアナフィラキシー症状も認められず、Schultz-Dale 反応における臓器アナフィラキシーも示さなかった。また、同種 PCA 反応、異種 PCA 反応及び寒天ゲル内沈降反応においても血中抗体の産生を示唆する結果は得られなかった。

以上のことから UFT には抗原性がないものと考えられる。

## X. 管理的事項に関する項目

---

1. 規制区分	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 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</li><li>・ 有効成分：テガフル：劇薬 ウラシル：なし</li></ul>
2. 有効期間	有効期間 ユーエフティ配合カプセル T100 5年(安定性試験結果に基づく) ユーエフティ E 配合顆粒 T100・T150・T200 3年(安定性試験結果に基づく)
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	設定されていない
5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド：有 くすりのしおり：有
6. 同一成分・同効薬	同効薬：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン
7. 国際誕生年月日	1983年5月27日 日本国内において開発

## X. 管理的事項に関する項目

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 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 | <ul style="list-style-type: none"><li>○ ユーエフティ配合カプセル T100<br/>製造販売承認年月日：2009年5月13日(販売名変更による)<sup>[注1,2]</sup><br/>承認番号：22100AMX00783000<br/>[注1] 旧販売名：ユーエフティカプセル 100mg<br/>承認年月日：2005年8月15日<br/>薬価基準収載年月日：2005年12月16日<br/>[注2] 旧販売名：ユーエフティ<br/>承認年月日：1983年5月27日<br/>薬価基準収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による)<sup>[注1]</sup><br/>販売開始年月日：1984年3月17日</li><li>○ ユーエフティ E 配合顆粒 T100<br/>製造販売承認年月日：2009年5月13日(販売名変更による)<sup>[注3,4]</sup><br/>承認番号：22100AMX00782000<br/>薬価基準収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による)<sup>[注3]</sup><br/>販売開始年月日：1992年7月10日</li><li>○ ユーエフティ E 配合顆粒 T150<br/>製造販売承認年月日：2009年5月13日(販売名変更による)<sup>[注3,4]</sup><br/>承認番号：22100AMX00781000<br/>薬価基準収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による)<sup>[注3]</sup><br/>販売開始年月日：1992年7月10日</li><li>○ ユーエフティ E 配合顆粒 T200<br/>製造販売承認年月日：2009年5月18日(販売名変更による)<sup>[注3,4]</sup><br/>承認番号：22100AMX00803000<br/>[注3] 旧販売名：ユーエフティ E 顆粒 20%<br/>承認年月日：2006年9月29日<br/>薬価基準収載年月日：2006年12月8日<br/>[注4] 旧販売名：ユーエフティ E 顆粒<br/>承認年月日：1992年2月1日<br/>薬価基準収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による)<sup>[注3]</sup><br/>販売開始年月日：1992年7月10日</li></ul> |
|--------------------------------------|--|

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	<p>○ 効能・効果追加の年月日：1986年8月29日 効能・効果追加の内容：頭頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌の自覚的・他覚的症状の寛解</p> <p>○ 効能・効果変更の年月日：2003年7月17日 効能・効果追加の内容：ホリナート・テガフル・ウラシル療法 結腸・直腸癌</p> <p>○ 用法・用量変更の年月日：2003年7月17日 用法・用量追加の内容：ホリナート・テガフル・ウラシル療法 結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル 300～600mg相当量（300mg/m<sup>2</sup>を基準）を1日3回に分けて（約8時間ごとに）、食事の前後1時間を避けて経口投与する。ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて（約8時間ごとに）、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。 以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。</p>
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p><b>再審査結果</b></p> <p>○ テガフル・ウラシル通常療法 公表年月日：1991年3月6日 その内容：承認事項に変更なし</p> <p>○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法 公表年月日：2020年6月25日 その内容：承認事項に変更なし</p> <p><b>再評価結果</b></p> <p>公表年月日：2014年4月7日 その内容：承認事項に変更なし</p>
11. 再審査期間	<p>○ テガフル・ウラシル通常療法 6年(1983年5月27日～1989年5月26日)(終了)</p> <p>○ ホリナート・テガフル・ウラシル療法 4年(2003年7月17日～2007年7月16日)</p>

## X. 管理的事項に関する項目

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

販売名	厚生労働省薬 価基準記載医 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 処理システム用 コード
ユーエフティ 配合カプセル T100	4229100M2035	4229100M2035	109150201	620915001
ユーエフティ E 配合顆粒 T100	4229100D3023	4229100D3023	119299501	621929901
ユーエフティ E 配合顆粒 T150	4229100D4020	4229100D4020	119300801	621930001
ユーエフティ E 配合顆粒 T200	4229100D5026	4229100D5026	119301501	621930101

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Kato H. et al. : N. Engl. J. Med., **350**(17), 1713-1721(2004)  
(PMID : 15102997)
- 2) Noguchi S. et al. : J. Clin. Oncol., **23**(10), 2172-2184(2005) (PMID : 15800310)
- 3) Akasu T. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **36**(4), 237-244(2006) (PMID : 16675478)
- 4) Douillard J.Y. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3605-3616 (2002)  
(PMID : 12202661)
- 5) Carmichael J. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3617-3627 (2002)  
(PMID : 12202662)
- 6) Shirao K. et al. : J. Clin. Oncol., **22**(17), 3466-3474(2004) (PMID : 15277535)
- 7) B. C. Lembersky. et al.:Oral Uracil and Tegafur Plus Leucovorin Compared WithIntravenous Fluorouracil and Leucovorin in Stage II and III Carcinoma of the Colon:Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J.Clin. Oncol., **24**(13) 2059-2064(2006) (PMID : 16648506)
- 8) Damle B.et al. : Clin Cancer Res., **7**, 517-523 (2001) (PMID : 11297242)
- 9) 田口鐵男 他 : 癌と化学療法, **7**(6), 966-972(1980)
- 10) 中野陽典 他 : 癌と化学療法, **7**(9), 1569-1578(1980)
- 11) 村上 稔 他 : 癌と化学療法, **7**(9), 1579-1586(1980)
- 12) 渡辺 裕 他 : 癌と化学療法, **7**(9), 1588-1596(1980)
- 13) 瀧野辰郎 他 : 癌と化学療法, **7**(10), 1804-1812(1980)
- 14) 小宮山莊太郎 他 : 耳鼻と臨床, **26**(6), 1003-1006(1980)
- 15) 白川 茂 他 : 癌と化学療法, **8**(1), 101-105(1981)
- 16) 西岡紘一郎 他 : 癌と化学療法, **8**(2), 294-301(1981)
- 17) 田村陽一 他 : 癌と化学療法, **8**(2), 302-307(1981)
- 18) 矢毛石陽三 他 : 癌と化学療法, **8**(3), 414-421(1981)
- 19) 前田迪郎 他 : 医学のあゆみ, **116**(2), 97-100(1981)
- 20) Hamada C. et al. : J. Clin. Oncol., **23**(22), 4999-5006(2005)  
(PMID : 16051951)
- 21) Sakamoto J. et al. : Br. J. Cancer., **96**(8), 1170-1177(2007) (PMID : 17375049)
- 22) 福井好彦 他 : 癌と化学療法, **7**(12), 2124-2129(1980)
- 23) 中島 修 他 : 癌と化学療法, **7**(9), 1558-1568(1980)
- 24) 朝日俊彦 他 : 癌と化学療法, **9**(3), 503-507(1982)
- 25) 志田圭三 他 : 癌と化学療法, **11**(6), 1307-1314(1984)
- 26) 野代忠宏 他 : 基礎と臨床, **18**(7), 3433-3438(1984)



1. 引用文献 (つづき)

- 27) 波多江正紀 他：癌と化学療法, **11**(11), 2386-2392(1984)
- 28) 犬山征夫 他：癌と化学療法, **12**(3), PART.1 479-484(1985)
- 29) 野田起一郎 他：癌と化学療法, **12**(4), 900-906(1985)
- 30) 内藤克輔 他：癌と化学療法, **12**(7), 1440-1444(1985)
- 31) 向井 洋 他：臨牀と研究, **62**(11), 3717-3721(1985)
- 32) 田口鐵男 他：癌と化学療法, **14**(10), 2936-2943(1987)
- 33) ニッ木浩一 他：癌と化学療法, **14**(5), 1274-1280(1987)
- 34) 田口鐵男 他：癌と化学療法, **17**(7), 1295-1301(1990)
- 35) 高橋秀夫 他：癌と化学療法, **17**(10), 2043-2049(1990)
- 36) 菊地金男 他：癌と化学療法, **17**(11), 2183-2190(1990)
- 37) Heidelberger C. et al. : Cancer Res., **20**, 903-909(1960) (PMID : 14400597)
- 38) Hartmann K-U. et al. : J. Biol. Chem., **236**(11), 3006-3013(1961) (PMID : 13905041)
- 39) Wilkinson D.S. et al. : J. Biol. Chem., **248**(1), 63-68(1973) (PMID : 4348213)
- 40) Wilkinson D.S. et al. : Cancer Res., **35**, 3014-3020(1975) (PMID : 171060)
- 41) Ikenaka K. et al. : Gann, **70**(3), 353-359(1979) (PMID : 467897)
- 42) Unemi N. et al. : Chemotherapy, **29**(2), 176-184(1981)
- 43) Fujii S. et al. : Gann, **69**(6), 763-772(1978) (PMID : 750271)
- 44) 藤井節郎 他：癌と化学療法, **6**(2), 377-384(1979)
- 45) Unemi N. et al. : Chemotherapy, **29**(2), 164-175(1981)
- 46) 大山公三 他：癌と化学療法, **9**(12), 2168-2174(1982)
- 47) 藤田昌英：癌と化学療法, **7**(6), 949-956(1980)
- 48) 和田洋巳 他：抗癌剤経口投与のススメ, p.21, メディカルレビュー社 (2001)
- 49) 岡部博之 他：社内資料, 研究報告書 No.204 (2002)
- 50) 岡部博之 他：社内資料, 研究報告書 No.205 (2002)
- 51) 岡部博之 他：社内資料, 研究報告書 No.206 (2002)
- 52) 高山澄夫 他：癌と化学療法, **20**(4), 537-539(1993)
- 53) 進行再発結腸・直腸癌患者における UFT 及び LV の併用投与時の FT, Uracil, 5-FU の体内動態に対する LV の影響と、LV と 5-MTHF の体内動態に対する UFT の影響の検討. 社内資料, 研究報告書 No.577 (2015)
- 54) Ogawa J. et al. : Jpn. J. Surg., **18**(3), 243-251(1988) (PMID : 3136266)
- 55) 下山孝 他：癌と化学療法, **4**(2), 347-356(1977)
- 56) Kawaguchi Y. et al. : Gann, **71**(6), 889-899(1980) (PMID : 6791982)

## 1. 引用文献 (つづき)

- 57) Anttila M.I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., **10**, 150-153 (1983) (PMID : 6305522)
- 58) Kimura K. et al. : Gastroenterol. Jpn., **15**(4), 324-329(1980) (PMID : 6773844)
- 59) 末益公人 他 : 癌と化学療法, **9**(4), 667-671(1982)
- 60) 辻本俊弥 他 : 癌と化学療法, **10**(1), 78-83(1983)
- 61) 鈴木光明 他 : 癌と化学療法, **22**(2), 253-258(1995)
- 62) 川口安郎 他 : 応用薬理, **21**(3), 389-403(1981)
- 63) 原田 廉 他 : Neurol.med.chir., **23**(8), 619-624(1983)
- 64) 東岡俊之 他 : 応用薬理, **20**(5), 919-929(1980)
- 65) Ikeda K. et al. : Clin. Cancer Res., **6**, 4409-4415(2000) (PMID : 11106261)
- 66) 坂本 薫 他 : 癌と化学療法, **22**(2), 239-244(1995)
- 67) 吉末訓弘 他 : 社内資料, 研究報告書 No.135(1999)
- 68) 大元謙治 他 : 臨牀消化器内科, **10**(5), 705-709(1995)
- 69) 寺浦康子 他 : 産科と婦人科, **69**(4), 483-488(2002)
- 70) 上藤聖子 他 : 幽門側胃切除・CHPP 術後 UFT 内服中に妊娠出産した 1 例. 日本癌治療学会誌, **37**(2) 550(2002)
- 71) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **22**(1), 85-107(1981)
- 72) 高橋達雄 他 : 外科, **45**(9), 955-959(1983)
- 73) Sobrinho L.G. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., **109**(1), 135-139, (1971) (PMID : 5538962)
- 74) Morgenfeld M.C. et al. : Surg. Gynecol. Obstet., **134**, 826-828(1972) (PMID : 5031498)
- 75) 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 No135(1999)
- 76) 原 富英 他 : 九州神経精神医学, **38**(1), 36-41(1992)
- 77) 向井正哉 他 : 日本癌治療学会誌, **28**(6), 942-948(1993)
- 78) 長沼睦雄 他 : 臨牀神経学, **28**(9), 1058-1064(1988)
- 79) 河田典子 他 : 心臓, **22**(12), 1401-1405(1990)
- 80) 中川義久 他 : 呼吸と循環, **36**(11), 1265-1268(1988)
- 81) 馬島 尚 他 : 癌と化学療法, **13**(6), 2128-2133(1986)
- 82) 中村英生 他 : 日本鼻科学会会誌, **32**(2), 256-261(1994)
- 83) 叶内 匡 他 : 旭中央医報, **13**(1), 14-17(1991)
- 84) 鈴木かやの 他 : 日皮アレルギー, **7**(2), 48-52(1999)
- 85) Horio T. et al. : Arch.Dermatol., **114**(10), 1498-1500(1978) (PMID : 363059)
- 86) 田中 信 他 : 皮膚科の臨牀, **25**(4), 383-386(1983)

1. 引用文献 (つづき)

- 87) 荒瀬誠治 他 : 皮膚科の臨床, **29**(10), 951-957(1987)
- 88) 野口 勇 他 : 社内資料, 研究報告書 No.52(1991)
- 89) 広岡 禎 他 : 新薬と臨床, **46**(6), 733-759(1997)
- 90) 大山 勝 他 : 癌と化学療法, **17**(6), 1211-1216(1990)
- 91) 都留紀子 他 : 皮膚科の臨床, **19**(13), 1157-1166(1977)
- 92) Yamamoto J. et al. : *Arzneim.-Forsch.*, **31**(8), 1268-1278(1981)  
(PMID : 6794578)
- 93) 山田雄次 他 : 癌と化学療法, **7**(12), 2134-2140(1980)
- 94) 國宗義雄 他 : 応用薬理, **20**(6), 1009-1025(1980)
- 95) 國宗義雄 他 : 応用薬理, **20**(6), 1027-1053(1980)
- 96) 國宗義雄 他 : 社内資料, 研究報告書 No.3(1983)
- 97) 山下和正 他 : 応用薬理, **20**(6), 973-999(1980)
- 98) Yamashita K. et al. : *J. Toxicol. Sci.*, **13**, 97-132(1988) (PMID : 3139892)
- 99) Yajima N. et al. : *Mutat. Res.*, **88**, 241-254(1981) (PMID : 6454840)
- 100) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **22**(1), 75-83(1981)
- 101) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **20**(6), 1001-1007(1980)
- 102) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **22**(1), 109-129(1981)

2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### UFT 承認国

承認年	承認国
1988	韓国
1990	シンガポール
2002	台湾

適応症(頭頸部癌、肺癌、乳癌、胃癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、結腸・直腸癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌(日本と同じ))：  
韓国、シンガポール

適応症(胃癌、乳癌、大腸癌、肺癌<シスプラチンとの併用による進行癌及び Stage I B の術後補助化学療法>、頭頸部癌)：  
台湾

### 2. 海外における臨床支援 情報

該当資料なし

## 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



文献請求先及び問い合わせ先

**大鵬薬品工業株式会社**

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>