

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

代謝拮抗剤

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合口腔内崩壊錠

エヌケ-エスワン® 配合OD錠 T20

エヌケ-エスワン® 配合OD錠 T25

NKS-1 combination OD tablets T20・T25

剤形	フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意—医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	成分	含有量（1錠中）	
		T20	T25
有効成分	テガフル ギメラシル オテラシルカリウム	20.0mg 5.8mg 19.6mg	25.0mg 7.25mg 24.5mg
一般名	和名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(JAN) 洋名：Tegafur・Gimeracil・Oteracil Potassium(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 販売開始年月日：2016年9月8日		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/		

本IFは2024年2月改訂の電子添文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(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、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を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………7
4. 力価……………7
5. 混入する可能性のある夾雑物……………7
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
9. 溶出性……………9
10. 容器・包装……………16
11. 別途提供される資材類……………17
12. その他……………17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………18
2. 効能又は効果に関連する注意……………18
3. 用法及び用量……………18
4. 用法及び用量に関連する注意……………20
5. 臨床成績……………21

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……………27
2. 薬理作用……………27

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………28
2. 薬物速度論的パラメータ……………33
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………33
4. 吸収……………33
5. 分布……………33
6. 代謝……………34
7. 排泄……………34
8. トランスポーターに関する情報……………34
9. 透析等による除去率……………34
10. 特定の背景を有する患者……………35
11. その他……………35

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……………36
2. 禁忌内容とその理由……………36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………36
5. 重要な基本的注意とその理由……………37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………37
7. 相互作用……………39
8. 副作用……………41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………44
10. 過量投与……………44
11. 適用上の注意……………44
12. その他の注意……………44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 45
2. 毒性試験…………… 45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 46
2. 有効期間…………… 46
3. 包装状態での貯法…………… 46
4. 取扱い上の注意…………… 46
5. 患者向け資材…………… 46
6. 同一成分・同効薬…………… 46
7. 国際誕生年月日…………… 46
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…………… 46
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…………… 46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 47
11. 再審査期間…………… 47
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 47
13. 各種コード…………… 47
14. 保険給付上の注意…………… 47

XI. 文献

1. 引用文献…………… 48
2. その他の参考文献…………… 49

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 50
2. 海外における臨床支援情報…………… 50

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…………… 51
2. その他の関連資料…………… 51

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤は、本邦で開発された経口抗癌剤であり、1999年1月にカプセル剤の製造承認を取得した。2009年1月に顆粒剤型追加があり、2013年2月には口腔内崩壊錠の剤型追加が承認され、現在に至っている。

日本化薬は、後発医薬品として、エヌケーエスワン配合カプセル及び顆粒の承認を取得し、発売をしている。

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20・T25 は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムを有効成分とした後発医薬品として日本化薬株式会社が開発を企画した。薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定し、加速試験、生物学的同等性試験を実施して承認申請した。2016 年 2 月に承認を取得した後、同年 9 月に発売に至った。2017 年 5 月には、「結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌」の効能又は効果が追加承認され、2023 年 6 月には、「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認され、続いて 2024 年 2 月には「胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌」の用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

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

(「IV. 製剤に関する項目」を参照)

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

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

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤本体に、製品名及び規格（T20/T25）を印字している。
 （「IV. 製剤に関する項目」の「1. (1) 剤形の区別、外観および性状」を参照）
- (2) 重大な副作用として、骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、涙道閉塞、肝硬変（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）が報告されている。
 また、主な副作用（5%以上）は、白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少、AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇、A1-P 上昇、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常、色素沈着、発疹、全身倦怠感、LDH 上昇、総蛋白減少、アルブミン低下が報告されている。
 （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」を参照）

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	タイトル、参照先
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	

(2024年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25

(2) 洋名

NKS-1 combination OD tablet T20

NKS-1 combination OD tablet T25

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テガフル (JAN)

ギメラシル (JAN)

オテラシルカリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tegafur (JAN)

Gimeracil (JAN)

Oteracil Potassium (JAN)

(3) ステム (stem)

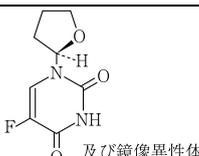
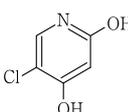
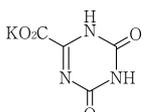
テガフル

ウリジン系抗ウイルス薬/抗悪性腫瘍薬: -uridine

ギメラシル、オテラシルカリウム

ウラシル系抗悪性腫瘍薬: -racil

3. 構造式又は示性式

	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム
構造式			
分子式	$C_8H_9FN_2O_3$	$C_5H_4ClNO_2$	$C_4H_2KN_3O_4$
分子量	200.17	145.54	195.17

4. 分子式及び分子量

前項の「表」を参照すること。

5. 化学名 (命名法) 又は本質

テガフル: 5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil (IUPAC)

ギメラシル: 5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine (IUPAC)

オテラシルカリウム: Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: S-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム
外観・性状	白色の結晶性の粉末	白色の結晶性の粉末	白色の結晶性の粉末
溶解性	メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。	ジメチルスルホキシドに溶けやすく、 <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン又は水に溶けにくい。	水に溶けにくく、エタノール(99.5)又はメタノールにほとんど溶けない。

(2) 溶解性

前項の「表」を参照すること。

(3) 吸湿性

テガフル

乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、4時間)

ギメラシル

乾燥減量：0.3%以下(1g、105℃、2時間)

オテラシルカリウム

乾燥減量：0.2%以下(1.0g、減圧、105℃、2時間)

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

テガフル

融点：166～171℃

ギメラシル

融点：約262℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

テガフル

pKa=7.65±0.05(N-3位水素基、滴定法)

(6) 分配係数³⁾

ギメラシル：5.40×10⁻²

オテラシルカリウム：8.06×10⁻⁵以下

(7) その他の主な示性値

テガフル

旋光性：メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

pH：本品0.5gを水50mLに溶かした液のpHは4.2～5.2である。

オテラシルカリウム

比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (254nm)：346～356(乾燥後、20mg、pH8.0リン酸塩緩衝液 1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

テガフル

日局「テガフル」の確認試験による。

- 1) フッ化物の定性反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

ギメラシル

- 1) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

オテラシルカリウム

- 1) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認
- 3) カリウム塩の定性反応

定量法

テガフル

日局「テガフル」の定量法による。(滴定法)

ギメラシル

液体クロマトグラフィー

オテラシルカリウム

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20			エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25		
性状	うすい青緑色のフィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）			うすいだいだい色のフィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）		
外形						
大きさ・質量	直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
	約 7.1	約 3.2	約 139	約 7.6	約 3.5	約 173

(3) 識別コード

該当しない

錠剤表面（片面）に「エヌケーエスワン T20」または「エヌケーエスワン T25」と印字

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20		エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25	
有効成分	1錠中 テガフル 20.0mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg		1錠中 テガフル 25.0mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg	
添加剤	エリスリトール、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール、香料			
	青色 2号アルミニウムレーキ		黄色 5号アルミニウムレーキ	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物⁴⁾

テガフルの類縁物質として5-フルオロウラシルが含まれる。

6. 製剤の各種条件下における安定性⁵⁾

安定性試験

PTP 包装したものを乾燥剤と共にアルミニウム袋に充てんし、紙箱に入れたものを用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 及びエヌケーエスワン配合 OD 錠 T25 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

加速試験

<試験項目>

性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
エヌケーエスワン OD 錠 T20	40℃ 75%RH	PTP 包装/アルミニウム袋(乾燥剤入り)/紙箱	6 ヶ月	規格内
エヌケーエスワン OD 錠 T25				規格内

PTP 包装品(ピロー包装なし)の安定性

<試験項目>

性状、硬度*¹、崩壊性、溶出性、定量

試験	規格	試験条件	保存期間	結果
室温試験	T20	25℃	6 ヶ月	規格内
	T25	60%RH 遮光		規格内
湿度試験	T20	25℃	3 ヶ月	規格内
	T25	75%RH 遮光		規格内

* 硬度については、規格が設定されていないので、硬度変化が 30%未満を変化なし及び硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf 以上を規格内とした（錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 5 版、2007 年）。

IV. 製剤に関する項目

無包装時の安定性

< 試験項目 >

性状、硬度*、崩壊性、溶出性、定量

試験	規格	試験条件	保存期間	結果
温度試験	T20	40℃	3 ヶ月	規格内
	T25	遮光気密容器		規格内
湿度試験	T20	25℃ 75%RH 遮光開放	3 ヶ月	フィルムコーティング部に微細な「ひび」を認めた。また、硬度が低下し規格を逸脱した。他の試験項目は規格内
	T25			フィルムコーティング部に微細な「ひび」を認めた。他の試験項目は規格内
光試験	T20	1000Lux 開放	50 日 (120 万 Lux・hr)	色調変化(退色)を認めた。他の試験項目は規格内
	T25			色調変化(黄変)を認めた。他の試験項目は規格内
室温試験	T20	25℃ 60%RH 遮光開放	3 ヶ月	規格内
	T25			規格内

* 硬度については、規格が設定されていないので、硬度変化が 30%未満を变化なし及び硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf 以上を規格内とした(錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 5 版、2007 年)。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「VIII. 備考」の「配合変化試験成績」を参照すること。

9. 溶出性⁶⁾

溶出挙動の同等性及び類似性

<エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20>

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

試験製剤：エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20

標準製剤：エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25

試験方法：パドル法（日本薬局方 一般試験法 溶出試験法）

試験条件

試験液量：900mL

試験液温：37°C±0.5°C

試験液及び回転数：下記の表「回転数及び試験液」を参照

試験回数：12 ベッセル

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準

1) 平均溶出率

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

2) 個々の溶出率

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

結果

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

回転数及び試験液

回転数	試験液		
	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム
50 回転	pH1.2	pH1.2	pH1.2
	—	—	pH3.0

IV. 製剤に関する項目

	pH4.0	pH4.0	—
	pH6.8	pH6.8	pH6.8
	水	水	水
100 回転	上記条件において、30 分以内に平均 85%以上溶出したため、省略した。		

pH1.2：溶出試験第 1 液

pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

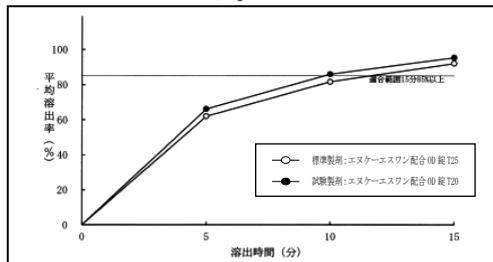
pH6.8：溶出試験第 2 液

[テガフル]

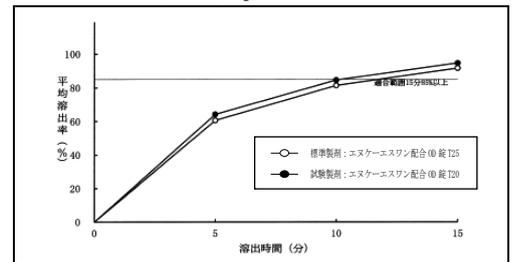
試験製剤及び標準製剤のテガフル平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
pH1.2	15	92.1	95.4	適合
pH4.0	15	91.7	94.7	適合
pH6.8	15	91.2	94.1	適合
水	15	92.0	94.6	適合

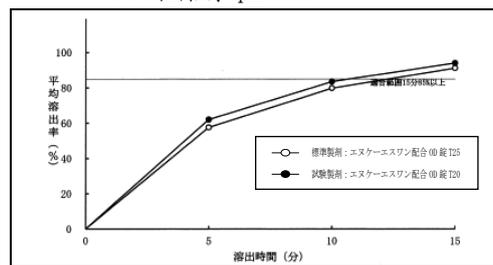
<50 回転、pH1.2>



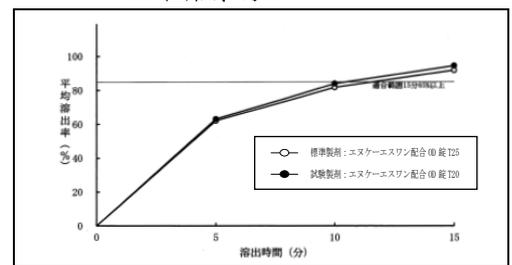
<50 回転、pH4.0>



<50 回転、pH6.8>



<50 回転、水>



各試験液におけるテガフルの平均溶出曲線
(パドル法、各条件 n=12)

IV. 製剤に関する項目

試験製剤の個々のテガフル溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

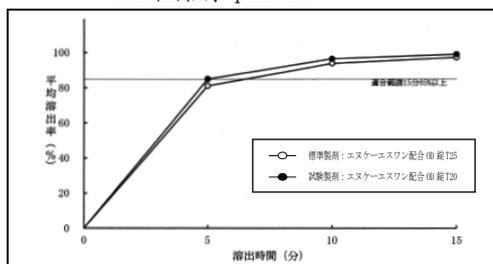
試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率(%)	平均溶出率の適合 範囲(%)		個々の 溶出率(%)	適合範囲を 超えるもの の個数(個)	判定 結果
			(±%)	下限～上限			
pH1.2	15	95.4	15 25	80.4～110.4 70.4～120.4	90.2～101.6	0 0	適合
pH4.0	15	94.7	15 25	79.7～109.7 69.7～119.7	92.3～96.3	0 0	適合
pH6.8	15	94.1	15 25	79.1～109.1 69.1～119.1	90.9～98.0	0 0	適合
水	15	94.6	15 25	79.6～109.6 69.6～119.6	89.2～98.9	0 0	適合

[ギメラシル]

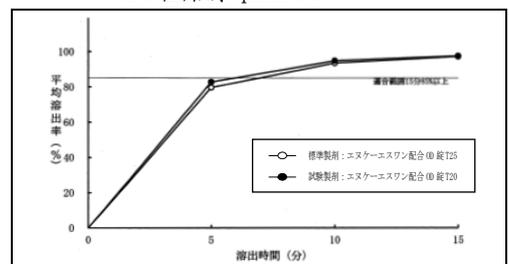
試験製剤及び標準製剤のギメラシル平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
pH1.2	15	97.4	99.2	適合
pH4.0	15	97.2	97.5	適合
pH6.8	15	97.0	98.1	適合
水	15	95.7	98.8	適合

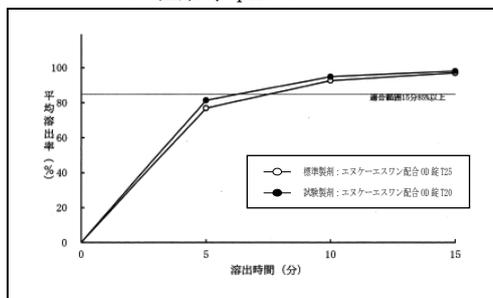
< 50 回転、pH1.2 >



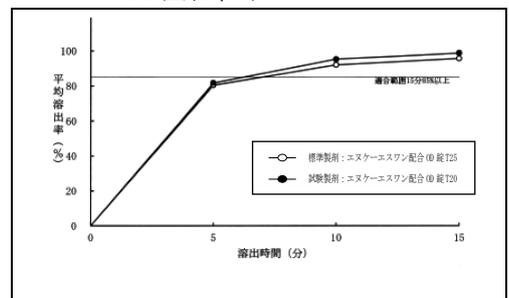
< 50 回転、pH4.0 >



< 50 回転、pH6.8 >



< 50 回転、水 >



各試験液におけるギメラシルの平均溶出曲線
(パドル法、各条件 n=12)

IV. 製剤に関する項目

試験製剤の個々のギメラシル溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

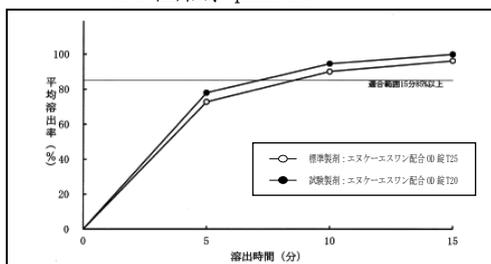
試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率(%)	平均溶出率の適合 範囲(%)		個々の 溶出率(%)	適合範囲を 超えるもの の個数(個)	判定 結果
			(±%)	下限～上限			
pH1.2	15	99.2	15 25	84.2～114.2 74.2～124.2	95.8～101.7	0 0	適合
pH4.0	15	97.5	15 25	82.5～112.5 72.5～122.5	95.2～101.2	0 0	適合
pH6.8	15	98.1	15 25	83.1～113.1 73.1～123.1	93.2～100.1	0 0	適合
水	15	98.8	15 25	83.8～113.8 73.8～123.8	94.7～102.8	0 0	適合

[オテラシルカリウム]

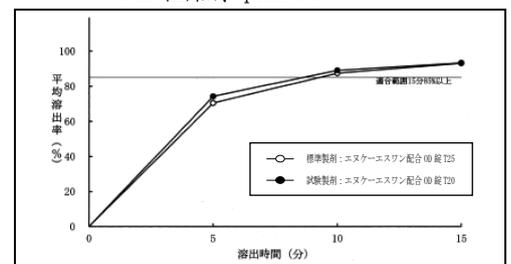
試験製剤及び標準製剤のオテラシルカリウム平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
pH1.2	15	96.3	100.0	適合
pH3.0	15	93.1	93.3	適合
pH6.8	15	95.1	95.7	適合
水	15	95.1	97.9	適合

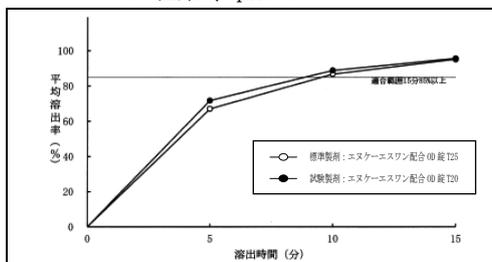
< 50 回転、pH1.2 >



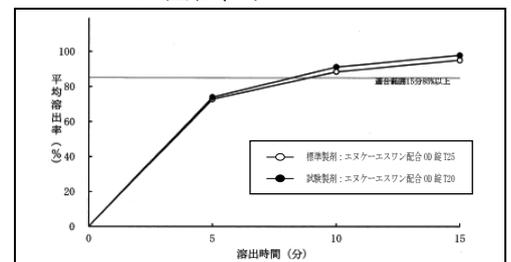
< 50 回転、pH3.0 >



< 50 回転、pH6.8 >



< 50 回転、水 >



各試験液におけるオテラシルカリウムの平均溶出曲線
(パドル法, 各条件 n=12)

試験製剤の個々のオルテラシルカリウム溶出率の適合範囲及び適合範囲を超えるものの個数

試験液	最終比較時点 (分)	試験製剤 の平均溶 出率(%)	平均溶出率の適合 範囲(%)		個々の 溶出率(%)	適合範囲を 超えるもの の個数(個)	判定 結果
			(±%)	下限～上限			
pH1.2	15	100.0	15 25	85.0～115.0 75.0～125.0	95.3～103.0	0 0	適合
pH4.0	15	93.3	15 25	78.3～108.3 68.3～118.3	90.8～95.4	0 0	適合
pH6.8	15	95.7	15 25	80.7～110.7 70.7～120.7	92.3～99.8	0 0	適合
水	15	97.9	15 25	82.9～112.9 72.9～122.9	94.1～102.2	0 0	適合

<エヌケーエスワン配合OD錠T25>

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

試験製剤：エヌケーエスワン配合OD錠T25

標準製剤：OD錠

試験方法：パドル法（日本薬局方 一般試験法 溶出試験法）

試験条件

試験液量：900mL

試験液温：37℃±0.5℃

試験液及び回転数：下記の表「回転数及び試験液」を参照

試験回数：12ベッセル

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準

平均溶出率

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

結果

平均溶出率の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していることを確認した。

IV. 製剤に関する項目

回転数及び試験液

回転数	試験液		
	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム
50 回転	pH1.2	pH1.2	pH1.2
	pH5.0	—	—
	—	pH5.5	—
	—	—	pH6.5
	pH6.8	pH6.8	pH6.8
	水	水	水
100 回転	上記条件において、30 分以内に平均 85%以上溶出したため、省略した。		

pH1.2: 溶出試験第 1 液

pH5.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH5.5: 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.5: 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8: 溶出試験第 2 液

[テガフル]

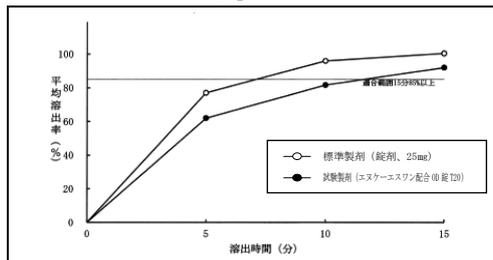
試験製剤: エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25

標準製剤: 錠剤 25mg

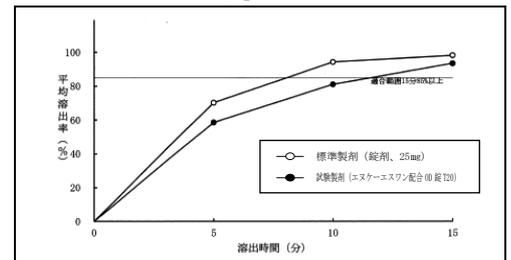
試験製剤及び標準製剤のテガフルの平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の平均溶出率 (%)	試験製剤の平均溶出率 (%)	判定結果
pH1.2	15	100.5	92.1	適合
pH5.0	15	98.2	93.4	適合
pH6.8	15	101.3	91.2	適合
水	15	100.9	92.0	適合

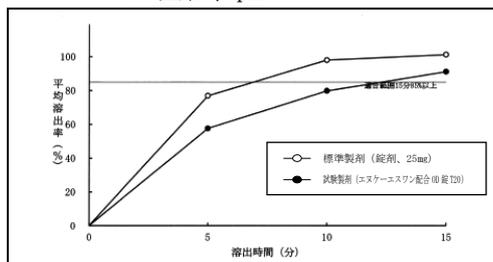
< 50 回転、pH1.2 >



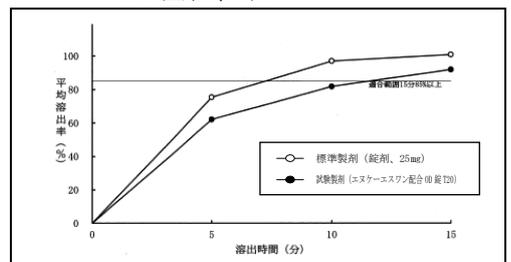
< 50 回転、pH5.0 >



< 50 回転、pH6.8 >



< 50 回転、水 >



各試験液におけるテガフルの平均溶出曲線

(パドル法, 各条件 n=12)

IV. 製剤に関する項目

[ギメラシル]

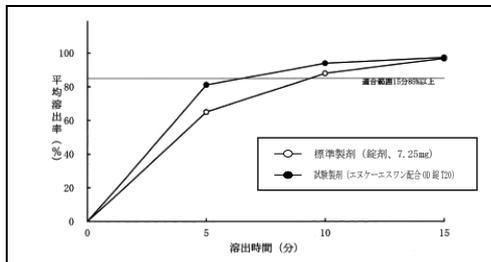
試験製剤：エヌケーエスワン配合 OD錠 T25

標準製剤：錠剤 7.25mg

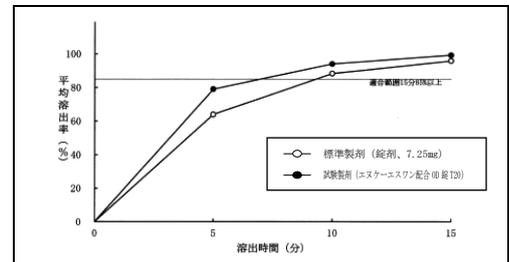
試験製剤及び標準製剤のギメラシルの平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
pH1.2	15	96.8	97.4	適合
pH5.5	15	95.9	99.3	適合
pH6.8	15	96.5	97.0	適合
水	15	94.7	95.7	適合

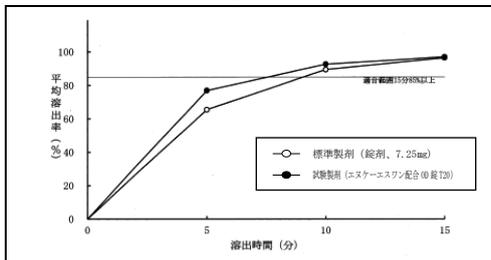
< 50 回転、pH1.2 >



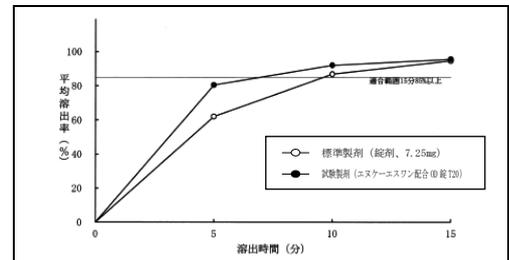
< 50 回転、pH5.5 >



< 50 回転、pH6.8 >



< 50 回転、水 >



各試験液におけるギメラシルの平均溶出曲線
(パドル法, 各条件 n=12)

IV. 製剤に関する項目

[オテラシルカリウム]

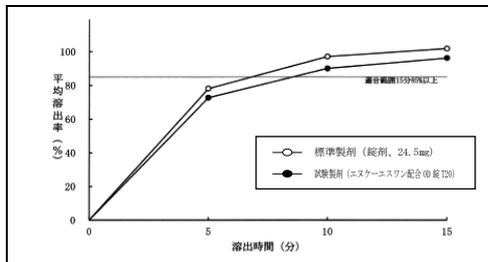
試験製剤：エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25

標準製剤：錠剤 24.5mg

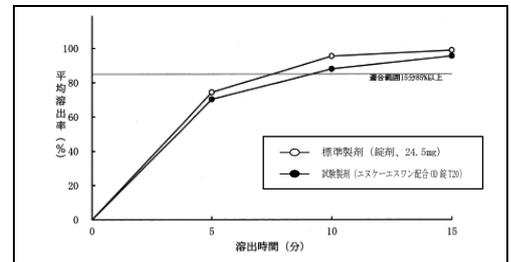
試験製剤及び標準製剤のオテラシルカリウムの平均溶出率

試験液	判定時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	判定結果
pH1.2	15	101.9	96.3	適合
pH6.5	15	99.0	95.7	適合
pH6.8	15	99.7	95.1	適合
水	15	101.1	95.1	適合

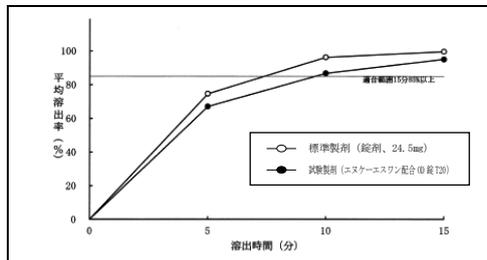
<50回転、pH1.2>



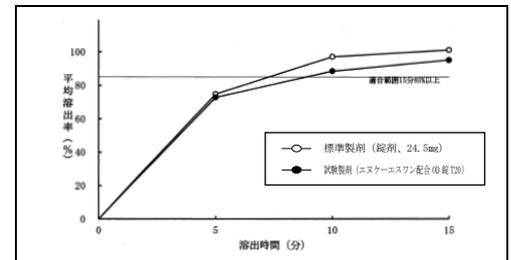
<50回転、pH6.5>



<50回転、pH6.8>



<50回転、水>



各試験液におけるオテラシルカリウムの平均溶出曲線
(パドル法、各条件 n=12)

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

<エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20>

56錠 [14錠 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

140錠 [14錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

<エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25>

56錠 [14錠 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

140錠 [14錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

患者説明用資材 (エヌケーエスワン配合 OD 錠を服用される方へ) 同梱

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装：アルミニウム、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン ピロー包装：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈頭頸部癌〉

5.1 術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 術前・術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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

5.3 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

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

A 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

C 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

E 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、7 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法～E 法における初回投与量（1 回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1. 25m ² 未満	40mg/回
1. 25m ² 以上 1. 5m ² 未満	50mg/回
1. 5m ² 以上	60mg/回

F 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F 法における初回投与量（1 回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1. 25m ² 未満	朝 40mg/回、夕 20mg/回
1. 25m ² 以上 1. 5m ² 未満	40mg/回
1. 5m ² 以上	50mg/回

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

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして最長 1 年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量を行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1. 25m ² 未満	40mg/回
1. 25m ² 以上 1. 5m ² 未満	50mg/回
1. 5m ² 以上	60mg/回

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

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

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

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

なお、増量する場合は1コース毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

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

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

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。

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

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

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

Cockcroft-Gault 式

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

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

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 | 該当しない |
| (3) 用量反応探索試験 | 該当しない |
| (4) 検証的試験 | |

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内臨床試験（単独投与）

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（FT 80～150mg 相当量/日）、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌 46.5%（60/129 例）、結腸・直腸癌 32.6%（42/129 例）、頭頸部癌 34.1%（29/85 例）、非小細胞肺癌（未治療例） 18.2%（18/99 例）、手術不能又は再発乳癌 21.8%（12/55 例）、膵癌 32.2%（19/59 例）、胆道癌（乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例） 30.5%（18/59 例）であった⁷⁻²⁵。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例 16 例（化学療法は 9 例、その他は手術あるいは放射線治療）では奏効例は認められなかった。

単独投与による臨床試験（下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く）において、副作用評価可能症例は 578 例であり、副作用発現率は 87.2%（504 例）であった。また、前治療（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を有する手術不能又は再発乳癌（前治療有乳癌と略す）での副作用発現率は 96.4%であった。前治療有乳癌、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率が他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床重要と考えられる副作用は次のとおりであった。（カプセルの効能追加時）

副作用	単独投与时発現率		
	前治療有乳癌 (55 例)	膵癌 (59 例)	胆道癌 (59 例)
白血球減少 (2000/mm ³ 未満)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 (1000/mm ³ 未満)	72.7% (9.1%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)
血小板減少 (5×10 ⁴ /mm ³ 未満)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST 上昇	34.5%	18.6%	37.3%
ALT 上昇	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振 (グレード3以上)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心 (グレード3以上)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐 (グレード3以上)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢 (グレード3以上)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
疲労	40.0%	47.5%	35.6%
口内炎	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	47.3%	39.0%	42.4%

発疹	16.4%	22.0%	22.0%
----	-------	-------	-------

グレード分類は、NCI-CTC で集計

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（併用投与）

非小細胞肺癌（未治療例）に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60mg/m² を第 8 日目に投与）における臨床成績を集計した結果、奏効率は 47.3%（26/55 例）であった^{26,27}。

副作用評価可能症例は 55 例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

临床上重要と考えられる有害事象は次のとおりであった。（カプセルの効能追加時）

有害事象	併用投与时発現率
	非小細胞肺癌（55 例）
白血球減少（2000/mm ³ 未満）	52.7%（5.5%）
好中球減少（1000/mm ³ 未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10 ⁴ /mm ³ 未満）	60.0%（1.8%）
AST 上昇	14.5%
ALT 上昇	14.5%
食欲不振（グレード 3 以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード 3 以上）	63.6%（10.9%）
嘔吐（グレード 3 以上）	38.2%（7.3%）
下痢（グレード 3 以上）	34.5%（7.3%）
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

グレード分類は、NCI-CTC で集計

〈胃癌〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（術後補助療法）

Stage II、III の胃癌治癒切除症例を対象とし、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、配合剤）投与（手術後 1 年間）群（529 例）と手術単独群（530 例）を比較検討した結果（観察期間の中央値：手術後 3.0 年）、生存期間のハザード比は 0.68（95%信頼区間：0.52-0.87、ログランク検定 p=0.003）で、配合剤投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを 32%低下させた。手術後 3 年の生存率は、手術単独群 70.1%、配合剤投与群 80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は 0.62（95%信頼区間：0.50-0.77、ログランク検定 p<0.001）で、配合剤投与群は手術単独群と比較して再発リスクを 38%低下させた。

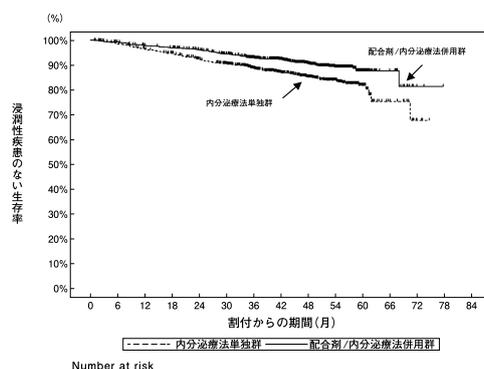
V. 治療に関する項目

なお、割付後の3年生存率は、手術単独群 70.1%、配合剤投与群 80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群 59.6%、配合剤投与群 72.2%であった²⁸⁾。
 〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（術後薬物療法）

Stage I～ⅢB のエストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスク^{注1)}の乳癌の術後患者^{注2)}を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、配合剤）と内分泌療法の併用群（979例）と内分泌療法単独群（980例）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。用法・用量はクレアチニンクリアランス及び体表面積に応じて、配合剤（FT60～120mg相当量/日）を1日2回、14日間連日経口投与後7日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤^{注3)}を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、配合剤は最長1年間、内分泌療法は最長5年間継続することとされた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.47～0.80、ログランク検定 $p=0.0002$ ）であった²⁹⁾。（2018年11月1日データカットオフ）^{注4)}

配合剤と内分泌療法の併用群の安全性解析対象とされた954例において、有害事象発現率は99.0%（944例）であった。主な有害事象は、白血球減少54.4%、色素沈着50.3%、ALT上昇42.9%、好中球減少42.0%、血中ビリルビン増加40.8%、疲労39.1%、AST上昇38.6%、貧血34.9%、悪心34.5%、下痢32.3%、血小板減少32.2%であった。[5.4 参照]



注1)再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。

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

②腋窩リンパ節転移が陰性で下記の1)～3)のいずれかに該当する患者。

- 1) 術前薬物療法歴がない場合：手術検体において (i) 浸潤径3cm以上、(ii) 組織学的グレード (HG) 3、(iii) 明らかな脈管侵襲が認められる、(iv) HG2

かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、(v) HG2、浸潤径 2cm 未満かつ増殖マーカー高値*、又は (vi) HG1、浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値*。

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

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

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

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

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

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

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

注 4) 有効性の解析対象の症例数は配合剤と内分泌療法の併用群で 952 例、内分泌療法単独群で 967 例であった。

2) 安全性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

該当しない

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用	該当しない
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	該当しない
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	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、配合剤）はFT、CDHP 及び 0xo の三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFT から徐々に変換される5-FU に基づいている。

CDHP は主として肝に多く分布する5-FU 異化代謝酵素のDPD を選択的に拮抗阻害することによって、FT より派生する5-FU 濃度を上昇させる。この生体内5-FU 濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FU のリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、0xo は経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferase を選択的に拮抗阻害し、5-FU から5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果配合剤投与により5-FU の強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

5-FU の作用機序は主として活性代謝物であるFdUMP がdUMP と拮抗し、thymidylate synthase 及び還元葉酸とternary complex を形成することによるDNA 生合成阻害による。また、FUTP に変換されてRNA 機能を障害するともいわれている³⁰⁻³⁴。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌（ラット）及びルイス肺癌（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍（ヌードラットあるいはヌードマウス）に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル（マウス）において延命効果を示し、さらに大腸癌株を同所再建したモデル（ヌードラット）においてもテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤は腫瘍増殖抑制効果を示した³⁵⁻³⁸。

(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

16.1.1 単回投与

(1) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を癌患者 12 名に 32～40mg/m² で食後経口投与した後の血漿中濃度から求めた、テガフル (FT)、ギメラシル (CDHP)、オテラシルカリウム (Oxo) 及び代謝物であるフルオロウラシル (5-FU) の薬物動態パラメータを表に示す³⁹⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ^{**} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5±41.5	3.5±1.7	723.9±272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2±573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0±58.2	2.3±1.1	365.7±248.6	3.0±1.4

※FT、CDHP : AUC_{0-48hr}、5-FU : AUC_{0-14hr}、Oxo : AUC_{0-24hr}

(n=12, mean±S. D.)

(2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を癌患者に 25～200mg/body 経口投与^{注1)}した後の FT、CDHP、Oxo 及び 5-FU の AUC、C_{max} はほぼ用量に依存して上昇した⁴⁰⁾。

16.1.2 反復投与

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を癌患者 10 名に 32～40mg/m² で 1 日 2 回 28 日間連日投与した時の 1、7、14、28 日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル (Ura) の減少は速やかであり、CDHP による DPD 阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった³⁹⁾。

生物学的同等性試験

・ エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25 を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた⁴¹⁾。

・ エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25 とティーエスワン配合 OD 錠 T25 をクロスオーバー法により男女癌患者 [ティーエスワン配合 OD 錠 T25 に適応のある患者] にそれぞれ 2 錠 (テガフル 50mg、ギメラシル 14.5mg、オテラシルカリウム 49mg) 空腹時単回経口投与 [水で服用および水なしで服用] してテガフル、ギメラシルおよびオテラシルの血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について統計解析を行った。

テガフル [水なし/水あり]、ギメラシル [水なし/水あり]、オテラシル [水なし] の AUC および C_{max}、オテラシル [水あり] の C_{max} は 90%信頼区間が log (0.80)

VII. 薬物動態に関する項目

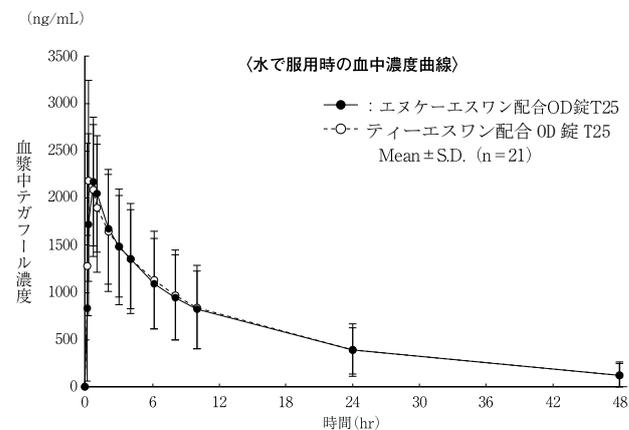
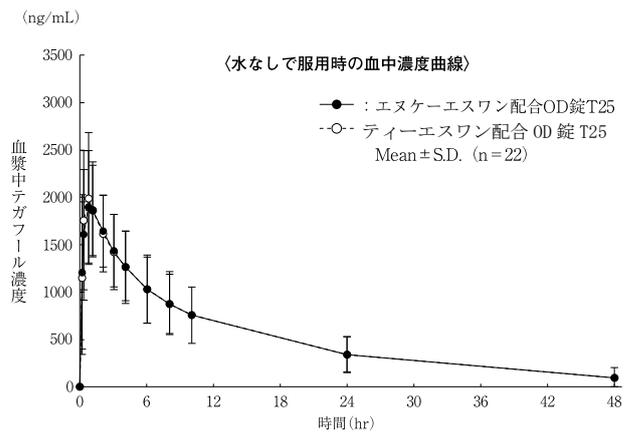
～log (1.25) の範囲内であった。また、オテラシル [水あり] の AUC においては、対数値の平均値の差が log (0.90) ～log (1.11) の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していた。以上より両剤の生物学的同等性が確認された。

テガフル

各製剤 2 錠投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)
水なし (n=22)	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25	2188 ±387	0.7 ±0.4	12.6 ±3.2	25007 ±9858
	ティーエスワン配合 OD 錠 T25	2365 ±515	0.6 ±0.6	12.8 ±3.3	25044 ±9935
水あり (n=21)	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25	2426 ±671	0.7 ±0.6	13.4 ±3.4	27203 ±13704
	ティーエスワン配合 OD 錠 T25	2629 ±964	0.9 ±1.3	13.2 ±3.6	27952 ±14984

(Mean ± S. D.)

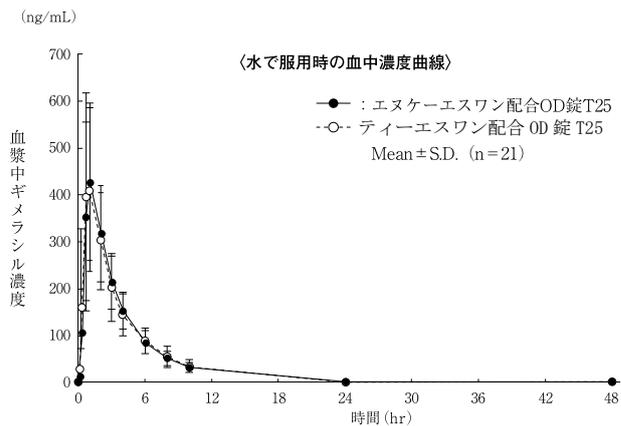
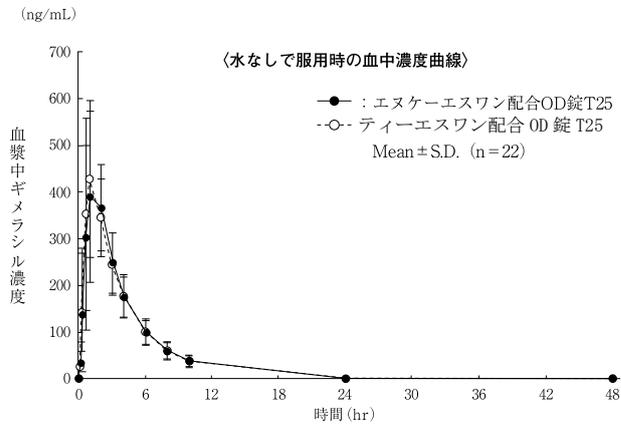


ギメラシル

各製剤 2 錠投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)
水なし (n=22)	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25	494 ±98	1.3 ±0.6	2.8 ±0.4	1893 ±372
	ティーエスワン配合 OD 錠 T25	492 ±111	1.1 ±0.5	2.9 ±0.5	1940 ±389
水あり (n=21)	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25	465 ±151	1.2 ±0.6	2.8 ±0.5	1720 ±441
	ティーエスワン配合 OD 錠 T25	473 ±169	1.3 ±1.2	2.9 ±0.6	1746 ±390

(Mean ± S. D.)



VII. 薬物動態に関する項目

オテラシル

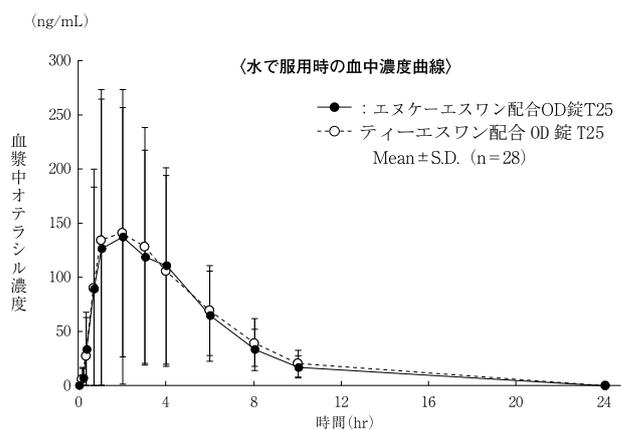
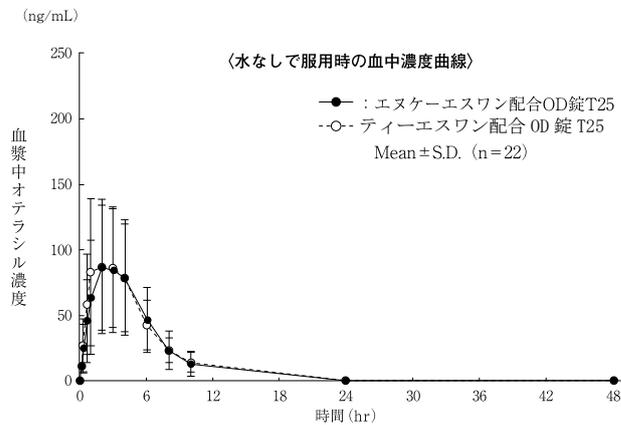
各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC^{*1} (ng・hr/mL)
水なし (n=22)	エヌケーエスワン配合OD錠T25	99 ±50	2.9 ±1.6	2.2 ±0.6	599 ±291
	ティーエスワン配合OD錠T25	105 ±57	2.7 ±1.2	2.9 ±2.2	621 ±255
水あり (n=28)	エヌケーエスワン配合OD錠T25	156 ±139	2.3 ±1.3	2.2 ±0.6	878 ±622
	ティーエスワン配合OD錠T25	167 ±141	2.6 ±1.8	2.5 ^{※2} ±1.1	939 ±583

※1 水なし： AUC_{0-48hr} 、水あり： AUC_{0-24hr}

※2 n=27

(Mean ± S. D.)



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

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「7. 相互作用」を参照すること。
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率	16.3 分布 各配合成分及び 5-FU のヒト血清での蛋白結合率は FT 49~56%、CDHP 32~33%、Oxo 7~10%、5-FU 17~20%であった ⁴²⁾ (<i>in vitro</i>)。
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	16.4 代謝 FT から 5-FU への代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクローム P450 の分子種として CYP2A6 が主であるとの報告がある ⁴³⁾ (<i>in vitro</i>)。
(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	該当資料なし
7. 排泄	16.5 排泄 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を癌患者 12 名に 32~40mg/m ² で食後単回経口投与した時、尿中には 72 時間までに投与量に対し CDHP 52.8%、FT 7.8%、Oxo2.2%、5-FU 7.4%が排泄された ³⁹⁾ 。
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	該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例（臨床薬理試験、膀胱癌、胆道癌）について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式^{注2)}を用いて算出したクレアチンクリアランス値（Ccr 推定値）に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれの AUC を示す⁴⁴⁾。[2.3、9.2.2 参照]

(Ccr 推定値)	AUC _(0-8hr) (ng・h/mL)	
	>80mL/min	51-80ml/min
FT	10060±1842	11320±2717
5-FU	541.2±174.8	812.4±244.9
CDHP	977.8±327.9	1278.0±306.6
Oxo	155.7±97.5	458.2±239.7

(n=17 (Ccr : >80mL/min), n=11 (Ccr : 51-80mL/min), mean±S. D.)

(2) 腎障害モデル（ウサギ）にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与した場合、腎排泄型である CDHP のクリアランスが低下し、5-FU の血中濃度の著明な上昇を示した⁴⁵⁾。[2.3、9.2.2 参照]

11. その他

16.8 その他

〈エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20〉

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 は溶出挙動に基づき、エヌケーエスワン配合 OD 錠 T25 と生物学的に同等とみなされた⁴¹⁾。

注1) 本剤の承認最大用量は、75mg/回である。

注2) Cockcroft-Gault 式

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

(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性 (Dose Limiting Toxicity、DLT) が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、8.4、11.1.3 参照]
- 1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法等)、あるいは抗真菌剤フルシトシンの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、2.6、10.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

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

9.1.2 感染症を合併している患者

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

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6 参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]

9.1.6 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.8 参照]

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

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

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

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者は除く）

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者は除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

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

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

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血

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

11.1.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.4%）

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

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

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

11.1.4 脱水症状

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

11.1.5 重篤な腸炎（0.5%）

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

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎（0.3%）^{注1)}（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4 参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈（心室頻拍等を含む）、心不全（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

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

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

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群（頻度不明）

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

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

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 横紋筋融解症

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

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞（頻度不明）

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

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

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

注3) 製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤単独投与においては、流涙 16.0%と副作用発現率が高かった。

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

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。PTPシートから取り出し、高湿度下に保管した場合、錠剤表面にひびが生じることがある。

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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」を参照すること。 |
| (2) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

2. 毒性試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：エヌケーエスワン配合 OD錠 T20・T25 劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：テガフル 劇薬 ギメラシル 該当しない オテラシルカリウム 該当しない
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け冊子資材：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ティーエスワン配合カプセル T20・T25、ティーエスワン配合顆粒 T20・T25、ティーエスワン配合 OD錠 T20・T25 同効薬：フルオロウラシル、テガフル・ウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カペシタビン等
7. 国際誕生年月日	該当しない
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	<製造販売承認年月日> 2016年2月15日 <承認番号> エヌケーエスワン配合 OD錠 T20：22800AMX00225 エヌケーエスワン配合 OD錠 T25：22800AMX00226 <薬価基準収載年月日> 2016年6月17日 <販売開始年月日> 2016年9月8日
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	効能又は効果追加 2017年5月24日 結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膀胱癌、胆道癌 効能又は効果、用法及び用量追加 2023年6月7日 ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

X. 管理的事項に関する項目

用法及び用量追加

2024年2月14日 胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算 コード	レセプト 電算 コード2
エヌケーエ スワン配合 OD錠T20	4229101F1042	4229101F1042	124873901	622487301	-
エヌケーエ スワン配合 OD錠T25	4229101F2014	4229101F2049	124874601	622487401	622898900

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中 千賀子 著 New 薬理学 改訂第5版 南江堂 2007, 545-546
- 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 8, 薬事日報社, 2001, p. 136.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 934.
- 4) 第17改正日本薬局方解説書 (廣川書店) C3164-3169 (2016)
- 5) 社内資料: 安定性試験
- 6) 社内資料: 溶出性試験
- 7) Sugimachi, K. et al.: *Oncology*. 1999; 57(3): 202-210 (PMID: 10545788)
- 8) Sakata, Y. et al.: *Eur. J. Cancer*. 1998; 34(11): 1715-1720 (PMID: 9893658)
- 9) Koizumi, W. et al.: *Oncology*. 2000; 58(3): 191-197 (PMID: 10765119)
- 10) Ohtsu, A. et al.: *Br. J. Cancer*. 2000; 83(2): 141-145 (PMID: 10901361)
- 11) Shirao, K. et al.: *Cancer*. 2004; 100(11): 2355-2361 (PMID: 15160338)
- 12) 犬山征夫 他: 癌と化学療法. 1998; 25(8): 1151-1158 (PMID: 9679577)
- 13) 犬山征夫 他: 癌と化学療法. 2001; 28(10): 1381-1390 (PMID: 11681245)
- 14) Furuse, K. et al.: *Int. J. Clin. Oncol.* 2001; 6(5): 236-241 (PMID: 11723745)
- 15) Kawahara, M. et al.: *Br. J. Cancer*. 2001; 85(7): 939-943 (PMID: 11592762)
- 16) Ueno, H. et al.: *Oncology*. 2005; 68(2-3): 171-178 (PMID: 16006754)
- 17) Okusaka, T. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 61(4): 615-621 (PMID: 17520253)
- 18) Ueno, H. et al.: *Br. J. Cancer*. 2004; 91(10): 1769-1774 (PMID: 15505626)
- 19) Furuse, J. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62(5): 849-855 (PMID: 18214482)
- 20) 国内臨床試験 (単独投与) ① (ティーエスワン配合カプセル: 2020年3月18日公表、再審査報告書)
- 21) 国内臨床試験 (単独投与) ② (ティーエスワンカプセル: 2003年12月17日承認、審査報告書)
- 22) 国内臨床試験 (単独投与) ③ (ティーエスワンカプセル: 2004年12月14日承認、審査報告書)
- 23) 国内臨床試験 (単独投与) ④ (ティーエスワンカプセル: 2005年11月14日承認、審査報告書)
- 24) 国内臨床試験 (単独投与) ⑤ (ティーエスワンカプセル: 2006年8月10日承認、審査報告書)
- 25) 国内臨床試験 (単独投与) ⑥ (ティーエスワンカプセル: 2007年8月23日承認、審査報告書)
- 26) Ichinose, Y. et al.: *Clin. Cancer Res.* 2004; 10(23): 7860-7864 (PMID: 15585618)
- 27) 国内第II相試験 (併用投与) (ティーエスワンカプセル: 2004年12月14日承認、審査報告書)

- 28) Sakuramoto, S. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 357(18): 1810-1820 (PMID: 17978289)
- 29) Toi, M. et al.: Lancet Oncol. 2021; 22(1): 74-84 (PMID: 33387497)
- 30) Shirasaka, T. et al.: Anti-Cancer Drugs. 1996; 7(5): 548-557 (PMID: 8862723)
- 31) Tatsumi, K. et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1987; 78(7): 748-755 (PMID: 3114201)
- 32) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res. 1993; 53(17): 4004-4009 (PMID: 7689420)
- 33) Spears, C.P. et al.: Cancer Res. 1984; 44(9): 4144-4150 (PMID: 6744325)
- 34) Wilkinson, D.S. et al.: Cancer Res. 1975; 35(11): 3014-3020 (PMID: 171060)
- 35) Takechi, T. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1997; 39(3): 205-211 (PMID: 8996521)
- 36) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res. 1996; 56(11): 2602-2606 (PMID: 8653704)
- 37) Fukushima, M. et al.: Int. J. Oncol. 1998; 13: 693-698 (PMID: 9735397)
- 38) 抗腫瘍効果 (ティーエスワンカプセル: 2004 年 12 月 14 日承認、審査報告書)
- 39) Hirata, K. et al.: Clin. Cancer Res. 1999; 5(8): 2000-2005 (PMID: 10473078)
- 40) 田口鐵男 他: 癌と化学療法. 1997; 24(15): 2253-2264 (PMID: 9422070)
- 41) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 T20)
- 42) 増田啓年 他: 薬物動態. 1997; 12 (4): 301-321
- 43) Ikeda, K. et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6 (11): 4409-4415 (PMID: 11106261)
- 44) S-1 の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較 (ティーエスワンカプセル: 2007 年 8 月 23 日承認、審査報告書)
- 45) Ikeda, M. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2002; 50: 25-32 (PMID: 12111108)
- 46) 社内資料: エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 配合変化試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料⁴⁶⁾

【エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 配合変化試験】

エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 2 錠を各種飲料水等と混合し、配合変化を検討した。

保存条件：室温、散光下

保存形態：プラスチック容器・密栓

試験項目：外観、におい、再分散性*、残存量

* 試験液を入れたプラスチック容器を 5 秒間倒立させ、次いで 5 秒間正立する。この操作を 1 回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数が 9 回までを良好、10 回以上は不良とした。

表 1 エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 と各種飲料水等との配合変化試験

配合品 (外観、におい、配合量)	試験項目	エヌケーエスワン配合 OD 錠 T20 2錠				
		直後	1時間	3時間	6時間	24時間
サントリー南アルプスの 天然水 外観：無色透明の液 におい：なし 配合量：10mL	外観	ごくわずかに 青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	白色の懸濁液
	におい	なし	なし	なし	なし	なし
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
	残存率 (%)	①	100.0	99.4	99.1	99.0
②		100.0	100.1	98.9	99.3	100.4
③		100.0	101.1	98.9	99.0	98.0
カルピスウォーター 外観：白色の液 におい：甘酸っぱいにおい 配合量：10mL	外観	ごくわずかに 青みを帯びた 白色の液	青みを帯びた 白色の液	青みを帯びた 白色の液	青みを帯びた 白色の液	白色の液
	におい	甘酸っぱい	甘酸っぱい	甘酸っぱい	甘酸っぱい	甘酸っぱい
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
	残存率 (%)	①	100.0	102.2	101.1	102.3
②		100.0	99.8	99.1	100.3	98.0
③		100.0	98.9	97.6	97.6	91.1
バンホーテンミルクココア 外観：茶褐色の液 におい：ココアのおい 配合量：10mL	外観	茶褐色の液	茶褐色の液	茶褐色の液	茶褐色の液	茶褐色の液
	におい	ココア	ココア	ココア	ココア	ココア
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
	残存率 (%)	①	100.0	99.2	101.1	99.2
②		100.0	97.5	99.3	98.5	96.0
③		100.0	97.5	98.1	98.3	96.1

① テガフル ② ギメラシル ③ オテラシルカリウム

表1 エヌケーエスワン配合 OD錠 T20 と各種飲料水等との配合変化試験（つづき）

配合品 (外観、におい、配合量)	試験項目	エヌケーエスワン配合 OD錠 T20 2錠					
		直後	1時間	3時間	6時間	24時間	
ポカリスエット 外観：極微白色の液 におい：ポカリスエットの におい 配合量：10mL	外観	ごくわずかに 青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	青みを帯びた 白色の懸濁液	白色の懸濁液	
	におい	ポカリスエット	ポカリスエット	ポカリスエット	ポカリスエット	ポカリスエット	
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
	残存率 (%)	①	100.0	98.6	100.5	98.5	100.5
		②	100.0	98.9	99.4	99.4	99.4
③		100.0	98.5	98.2	96.6	91.7	
Dole オレンジジュース 100% 外観：黄色の液 におい：オレンジのにおい 配合量：10mL	外観	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液	
	におい	オレンジ	オレンジ	オレンジ	オレンジ	オレンジ	
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
	残存率 (%)	①	100.0	99.5	99.4	101.1	101.4
		②	100.0	99.1	97.8	100.1	98.0
③		100.0	97.6	97.2	99.8	94.4	
明治おいしい牛乳 外観：白色の液 におい：牛乳のにおい 配合量：10mL	外観	白色の液	白色の液	白色の液	白色の液	白色の液	
	におい	牛乳	牛乳	牛乳	牛乳	牛乳	
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
	残存率 (%)	①	100.0	96.5	103.7	96.0	100.7
		②	100.0	94.2	104.2	96.0	95.6
③		100.0	94.9	103.8	93.4	96.0	
らくらく服薬ゼリー 外観：無色のゼリー状 におい：レモン様のにおい 配合量：10g	外観	ごくわずかに 青みを帯びた 白色のゼリー状	青みを帯びた白 色のゼリー状	青みを帯びた 白色のゼリー状	青みを帯びた 白色のゼリー状	白色のゼリー状	
	におい	レモン様	レモン様	レモン様	レモン様	レモン様	
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
	残存率 (%)	①	100.0	90.3	86.1	84.6	81.3
		②	100.0	91.3	87.7	84.5	81.5
③		100.0	90.4	86.8	83.2	75.8	

① テガフル ② ギメラシル ③ オテラシルカリウム

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. NKSO-10-E

2024年3月作成