

代謝拮抗剤
劇薬・処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

874229

エスエーワン®配合OD錠T20
エスエーワン®配合OD錠T25

ESUEEWAN® OD

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

貯法：室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

	T20	T25
承認番号	22800AMX00255000	22800AMX00256000
薬価収載	2016年6月	2016年6月
販売開始	2016年9月	2016年9月
** ** 効能追加	2017年5月	2017年5月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- 3) 重篤な腎障害のある患者〔フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くなるおそれがある。〕
- 4) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- 5) 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(これらの薬剤との併用療法を含む)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 6) フルシトシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

・組成

エスエーワン配合OD錠T20：1錠中に日局テガフル20mg、ギメラシル5.8mg、オテラシルカリウム19.6mgを含有する。
添加物として、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、三酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸Mg、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、青色2号アルミニウムレーキ、香料を含有する。

エスエーワン配合OD錠T25：1錠中に日局テガフル25mg、ギメラシル7.25mg、オテラシルカリウム24.5mgを含有する。
添加物として、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、三酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸Mg、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、黄色5号アルミニウムレーキ、香料を含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形			性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)	
エスエーワン配合OD錠T20	フィルムコーティング錠(口腔内崩壊錠)	7.1	約139	3.2	うすい青緑色
エスエーワン配合OD錠T25	フィルムコーティング錠(口腔内崩壊錠)	7.6	約173	3.5	うすいだいだい色

**【効能・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、膀胱癌、胆道癌

**

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 1) 結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌の場合
術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 非小細胞肺癌の場合
非小細胞肺癌における本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。
- 3) 手術不能又は再発乳癌の場合
(1)術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2)本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
(3)初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

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

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1)通常、患者の状態に合せ増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	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クール毎とし、一段階の増量にとどめること。

- 2)治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない(使用経験はない)。
- 3)骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各クール開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。特に1クール目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。
- 4)基礎的検討(ラット)において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。
- 5)非小細胞肺癌においては、他社の後期臨床第Ⅱ相試験(本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m²を第8日目に投与)で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。
- 6)本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 骨髄抑制のある患者(骨髄抑制が増強するおそれがある。)
- 腎障害のある患者(フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くなるおそれがある。)
- 肝障害のある患者(肝障害が悪化するおそれがある。)
- 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。)
- 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。)
- 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。)

は増悪するおそれがある。]

- 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。]
- 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。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与中止後、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシンの投与を行う場合は少なくとも**7日以上の間隔**をあけること(「相互作用」の項参照)。
 - 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること(「相互作用」の項参照)。
 - 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。
 - 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
- **5)本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。間質性肺炎の発現又は増悪が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に非小細胞肺癌では、**間質性肺炎等肺障害**が他の癌腫より発現しやすい。(「副作用」の項参照)
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
 - 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること(「適用上の注意」の項参照)。

3. 相互作用

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

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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1)骨髄抑制、溶血性貧血：汎血球減少、無顆粒球症(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2)播種性血管内凝固症候群(DIC)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)劇症肝炎等の重篤な肝障害：劇症肝炎等の重篤な肝障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと(「警告」の項参照)。
- (4)脱水症状：激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- (5)重篤な腸炎：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6)間質性肺炎：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- (7)心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全：心筋梗塞、狭心症、不整脈(心室頻拍等を含む)、心不全があらわれることがあ

るので、観察を十分に行い、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (8)重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔：重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。
 - (9)急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (10)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (11)白質脳症等を含む精神神経障害：白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
 - (12)急性痔炎：急性痔炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (13)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
 - (14)嗅覚脱失：嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (15)涙道閉塞：涙道閉塞があらわれ、外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。
- ### 2) 重大な副作用(類薬)
- 次の副作用はテガフルルにおいて報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
肝硬変(プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等)
- ### 3) その他の副作用
- 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。過敏症があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
血 液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少、出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、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、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、痒痒

	頻度不明
精神神経系	全身倦怠感、しびれ感、頭痛、頭重感、めまい、ふらつき
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、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥、角膜潰瘍
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(CPK)上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)、体重減少、血清アミラーゼ値上昇

4) その他の副作用(類薬)

次の副作用はテガフルンにおいて報告があるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

脂肪肝、嚥下困難、耳鳴、興奮、血清尿酸値上昇、女性型乳房

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

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

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[使用経験がない。動物実験(ラット)で乳汁中移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

1) 薬剤交付時:

(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報告されている)

* (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)

2) 服用時:

(1) 本剤は舌の上のにせ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。

(2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

9. その他の注意

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。

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

3) 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。

4) オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく(イヌ)、オ

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

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

【薬物動態】

生物学的同等性試験

○ エスエーワン配合OD錠T20

エスエーワン配合OD錠T20は、「含量が異なる経口固形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、エスエーワン配合OD錠T25を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

○ エスエーワン配合OD錠T25

エスエーワン配合OD錠T25と標準製剤をクロスオーバー法により男女癌患者[標準製剤に適用のある患者]にそれぞれ2錠(テガフルン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[水なしで服用および水で服用]してテガフルン、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、Cmax)について統計解析を行った。

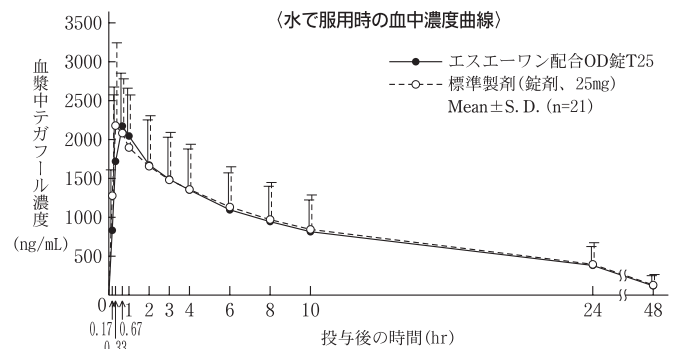
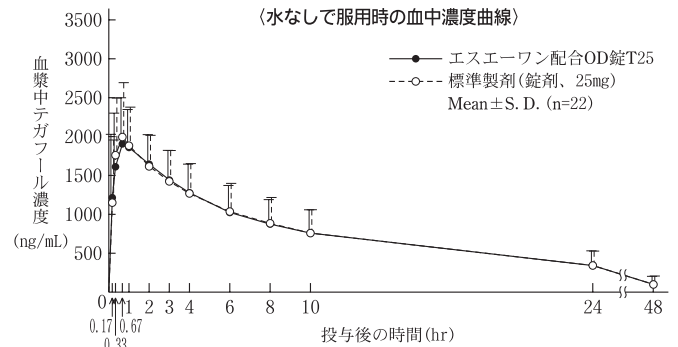
テガフルン[水なし/水あり]、ギメラシル[水なし/水あり]、オテラシル[水なし]のAUCおよびCmax、オテラシル[水あり]のCmaxは90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。また、オテラシル[水あり]のAUCにおいては、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していた。以上より両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

1) テガフルン

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
水なし	エスエーワン配合OD錠T25	2188±387	0.7±0.4	12.6±3.2	25007±9858
	標準製剤(錠剤、25mg)	2365±515	0.6±0.6	12.8±3.3	25044±9935
水あり	エスエーワン配合OD錠T25	2426±671	0.7±0.6	13.4±3.4	27203±13704
	標準製剤(錠剤、25mg)	2629±964	0.9±1.3	13.2±3.6	27952±14984

(Mean ± S. D.)

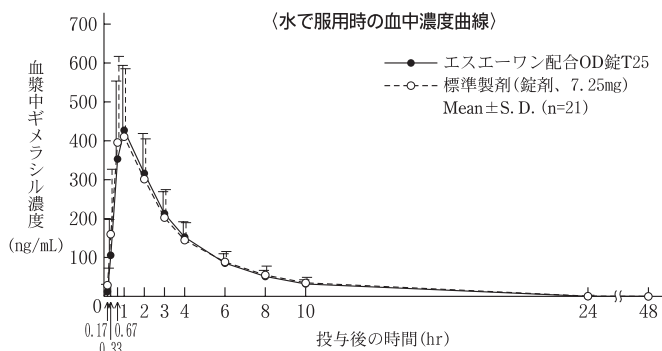
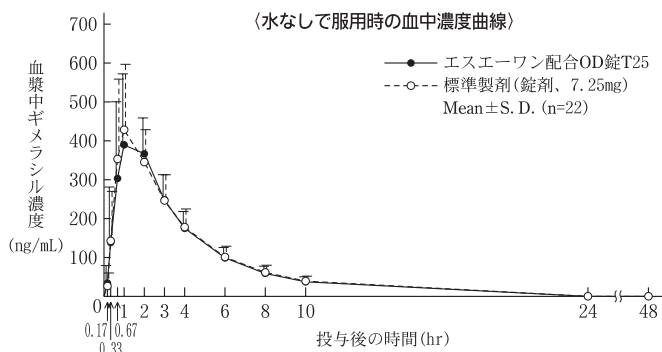


2) ギメラシル

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
水なし	エスエーワン配合 OD錠T25	494 ± 98	1.3 ± 0.6	2.8 ± 0.4	1893 ± 372
	標準製剤 (錠剤, 7.25mg)	492 ± 111	1.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	1940 ± 389
水あり	エスエーワン配合 OD錠T25	465 ± 151	1.2 ± 0.6	2.8 ± 0.5	1720 ± 441
	標準製剤 (錠剤, 7.25mg)	473 ± 169	1.3 ± 1.2	2.9 ± 0.6	1746 ± 390

(Mean ± S. D.)

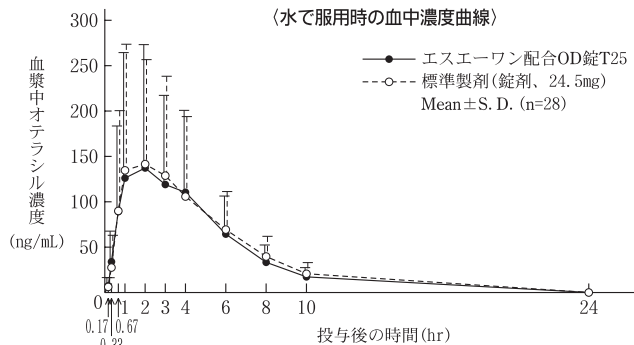
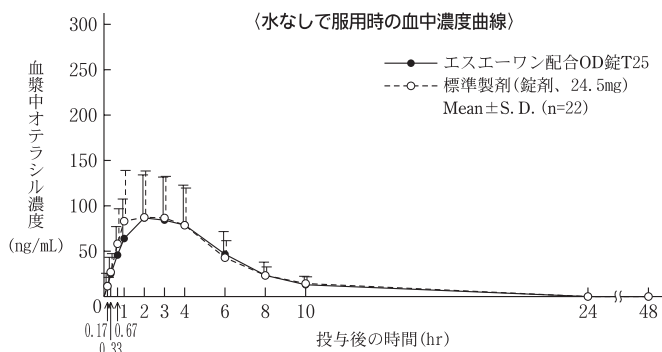


3) オテラシル

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC* (ng·hr/mL)
水なし	エスエーワン配合 OD錠T25	99 ± 50	2.9 ± 1.6	2.2 ± 0.6	599 ± 291
	標準製剤 (錠剤, 24.5mg)	105 ± 57	2.7 ± 1.2	2.9 ± 2.2	621 ± 255
水あり	エスエーワン配合 OD錠T25	156 ± 139	2.3 ± 1.3	2.2 ± 0.6	878 ± 622
	標準製剤 (錠剤, 24.5mg)	167 ± 141	2.6 ± 1.8	2.5 ± 1.1	939 ± 583

※水なし: AUC_{0-48hr}、水あり: AUC_{0-24hr}
(Mean ± S. D.)



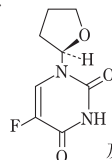
血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

*【薬効薬理】

1. テガフルは体内でフルオロウラシル(5-FU)に徐々に変換されて作用する。5-FUは更に活性代謝物であるフルオロデオキシウリジル酸(F-dUMP)に変換され、これはデオキシウリジル酸と拮抗することによりチミジル酸合成酵素を抑制し、DNA合成を阻害する。このDNA合成阻害、及びフルオロウリジン三リン酸(FUTP)がRNAに取り込まれることによるRNAの機能障害により、抗腫瘍効果を示すと考えられている。³⁾
2. ギメラシルは5-FUの分解経路における律速酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)の可逆的な拮抗阻害薬で、これにより効果的に5-FUの血中濃度を高めることができる。⁴⁾
3. オテラシルは5-FUからFUMPに直接変換する酵素(oprotate phosphoribosyltransferase: OPRT)の拮抗阻害薬である。OPRTは消化管上皮に高濃度分布し、これが5-FUの消化管毒性の直接の原因になっている。オテラシルは吸収率が低く、消化管に長時間滞留するため、消化管での5-FUの活性化を阻害する。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

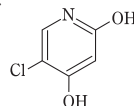
- 1) 一般名: テガフル(Tegafur)
化学名: 5-Fluoro-1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil
分子式: C₈H₈FN₂O₃
分子量: 200.17
融点: 166 ~ 171℃
構造式:



及び鏡像異性体

性状: テガフルは白色の結晶性の粉末である。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。メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

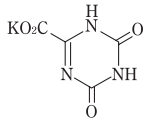
- 2) 一般名: ギメラシル(Gimeracil)
化学名: 5-Chloro-2,4-dihydropyridine
分子式: C₅H₄ClNO₂
分子量: 145.54
融点: 約262℃(分解)
構造式:



性状: ギメラシルは白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくい、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。

- 3) 一般名: オテラシルカリウム(Oteracil Potassium)
化学名: Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate
分子式: C₄H₂KN₃O₄
分子量: 195.17

構造式：



性状：オテラシルカリウムは白色の結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、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。^{5)、6)}

【承認条件】

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

【包装】

エスエーワン配合OD錠T20：

PTP：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)

エスエーワン配合OD錠T25：

PTP：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

** 主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]
- 2) 鈴木俊繁他, 診療と新薬, **53**(7), 574(2016).
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-3164.
- 4) 川西正祐他編, 腫瘍薬学, 南山堂, 2010, p. 153.
- 5)、6) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

®登録商標

D03 A161103

A