

貯 法：室温保存
使用期限：ラベル又は外箱に表示

代謝拮抗剤

※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)

フトラフル[®]腸溶顆粒50%

Futraful[®] enteric granule 50%

テガフル腸溶顆粒剤

	フトラフル腸溶顆粒50%
承認番号	21900AMX00244000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1980年2月
再評価結果	2014年4月

【 警 告 】

- 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。
- 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(「相互作用」の項参照)。

【 禁 忌 (次の患者には投与しないこと) 】

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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(「相互作用」の項参照)
- 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 】

販売名	フトラフル腸溶顆粒50%
成分・含量	1g中 テガフル500mg
添加物	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、結晶セルロース、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、マクロゴール6000、ステアリン酸ポリオキシリル40、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色～黄白色の腸溶性の顆粒剤で、におい及び味はない。
分包品の質量(含量)	1包中 0.4g (テガフル200mg)
識別コード	TC416

【 効 能 ・ 効 果 】

消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌の自覚的・他覚的症状の寛解

【 用 法 ・ 用 量 】

通常1日量としてテガフル800mg～1200mgを1日2～4回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、他の抗悪性腫瘍剤または放射線との併用の場合は単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

【 使用上の注意 】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2)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。]

- (3)腎障害のある患者[副作用が強くなるおそれがある。]
- (4)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (5)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。]
- (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。]
- (7)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。]¹⁾
- (8)水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)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。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。
- (2)重篤な腸炎等により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(「重大な副作用」の項参照)。
- (3)感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4)小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (5)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。
- (6)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤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)。

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
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)	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。

(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 ²⁾	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。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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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

承認時及び市販後副作用頻度調査における副作用評価可能症例は9474例であり、副作用発現率は15.0% (1425例)であった。主な副作用は食欲不振3.3%、悪心・嘔吐2.7%、下痢1.4%、口内炎0.9%等の消化器症状、白血球減少2.2%、赤血球減少0.8%、血小板減少0.6%等の血液障害、色素沈着1.8%、肝機能障害1.4%、倦怠感1.0%、発疹0.8%等であった³⁾

(1) 重大な副作用〔()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]

1) 骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害：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(2.2%)、貧血(0.8%)、血小板減少(0.6%)、出血傾向、溶血性貧血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するなど適切な処置を行うこと。

2) 劇症肝炎等の重篤な肝障害(「警告」の項参照)⁴⁾

3) 肝硬変：長期投与においてAST(GOT)、ALT(GPT)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、観察を十分に行い、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、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

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⁵⁾

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)⁶⁾や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状(0.1%未満)、言語障害(0.1%未満)、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。

7) 狭心症、心筋梗塞、不整脈：狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室頻拍等を含む)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、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^{7,8)}

※※8) 急性腎障害、ネフロゼ症候群：急性腎障害、ネフロゼ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。

9) 嗅覚脱失：嗅覚障害(長期投与症例に多い)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。

10) 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、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) 急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が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。

12) 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血：重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血(0.1%未満)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。

13) 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。

(2) 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。なお、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)		黄疸	脂肪肝、Al-P上昇
腎臓			血尿、蛋白尿	腎機能障害(BUN、クレアチニンの上昇等)
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、口角炎	舌炎、味覚異常、胸やけ、口渇、便秘		嚥下困難、胃炎、腹鳴
※※精神神経系	倦怠感、眩暈、しびれ	頭痛		興奮、耳鳴、末梢性ニューロパチー
皮膚 ^{注)}	色素沈着、脱毛、紅潮	角化、浮腫、皮膚炎、爪の異常、光線過敏症 ⁹⁾		水疱、び爛、DLE様皮疹 ^{10,11)}
過敏症	発疹、痒痒			蕁麻疹
循環器				胸内苦悶感、胸痛、心電図異常(ST上昇等)、動悸

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	発熱			灼熱感、関節痛、結膜充血、咳・痰、血痰、糖尿、血糖値上昇、LDH上昇、平均赤血球容積(MCV)増加、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛、CK(CPK)上昇

注)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。¹²⁾

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ため、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・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(妊娠マウス・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¹³⁾]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている¹⁴⁾]

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(「重要な基本的注意」の項参照)。

8.適用上の注意

服用時：本剤は腸溶剤であり、かんだり、砕いたりせずに服用するように注意すること。

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。

【薬物動態】

癌患者にフトラフル腸溶剤(テガフル1000mg相当量)を経口投与し、血中テガフル及び5-FU濃度を測定した結果、投与後2、4、6、8及び10時間のテガフル濃度はそれぞれ20.3±11.8µg/mL、24.0±11.1µg/mL、23.1±4.8µg/mL、17.9±2.7µg/mL、18.8±9.3µg/mL、一方、5-FU濃度はそれぞれ0.052±0.034µg/mL、0.071±0.016µg/mL、0.060±0.012µg/mL、0.048±0.027µg/mL、0.044±0.025µg/mLで、24時間後の濃度はテガフル12.7±7.0µg/mLが検出されたが、5-FUは検出限界以下であった¹⁵⁾

また、胃切除患者に投与した場合、早期吸収傾向が認められた^{16,17)}

また、テガフルから5-FUへの代謝に関与するヒト肝チトクロームP-450分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある(*in vitro*)¹⁸⁾

【臨床成績】

テガフル腸溶剤経口投与による臨床成績を集計した結果、Karnofsky効果判定基準による効果判定可能例数は354例であり、有効率(I-A以上)は22.3%(79/354例)であった。癌種別有効率は胃癌21.0%(47/224例)、結腸・直腸癌25.9%(21/81例)、乳癌22.4%(11/49例)であった^{16,17,19~30)}

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果^{31~34)}

Walker-256、吉田肉腫、AH-130(ラット)及びSarcoma-180、

Ehrlich腫瘍(マウス)等の各種皮下移植腫瘍に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、さらに上記実験腫瘍移植によるリンパ節転移及び肺転移を抑制した。また、ヒト胃癌、直腸癌皮下移植腫瘍(ヌードマウス)に対しても効果を示した。

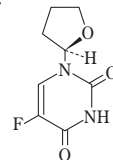
2.作用機序^{35~42)}

テガフルの抗腫瘍効果は体内で徐々に変換される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FdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、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*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：テガフル(Tegafur)

化学名：5-Fluoro-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17

融点：166～171℃

性状：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。結晶多形が認められる。

【包装】

ヒートシール：0.4g×120包

バラ包装：100g

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) 高橋達雄 他：外科，45(9)955(1983)
- 2) 原富英 他：九州神経精神医学，38(1)36(1992)
- 3) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No.82 pp.3-5(1986)
- 4) 大元謙治 他：臨牀消化器内科，10(5)705(1995)
- 5) 向井正哉 他：日本癌治療学会誌，28(6)942(1993)
- 6) 長沼睦雄 他：臨牀神経学，28(9)1058(1988)
- 7) 河田典子 他：心臓，22(12)1401(1990)
- 8) 中川義久 他：呼吸と循環，36(11)1265(1988)
- 9) Horio, T. et al. : Arch. Dermatol., 114(10)1498(1978)
- 10) 田中信 他：皮膚科の臨牀，25(4)383(1983)
- 11) 荒瀬誠治 他：皮膚科の臨牀，29(10)951(1987)
- 12) 都留紀子 他：皮膚科の臨牀，19(13)1157(1977)
- 13) 森田健一 他：応用薬理，5(4)555(1971)
- 14) 川口安郎 他：応用薬理，21(3)389(1981)
- 15) 阿部達生 他：癌と化学療法，5(4)747(1978)
- 16) 前田迪郎 他：癌と化学療法，5(5)985(1978)
- 17) 丸山俊秀 他：日本癌治療学会誌，14(2)164(1979)
- 18) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res., 6 4409(2000)
- 19) 瀧野辰郎 他：癌と化学療法，5(4)751(1978)
- 20) 白川茂 他：癌と化学療法，5(6)1205(1978)
- 21) 佐野開三 他：癌と化学療法，5(6)1217(1978)
- 22) 菊地金男 他：癌と化学療法，5(6)1223(1978)
- 23) 馬島尚 他：癌と化学療法，5(6)1229(1978)
- 24) 山口雅崇 他：基礎と臨牀，12(12)3191(1978)
- 25) 神代龍之介 他：癌と化学療法，6(1)111(1979)

- 26) 立和田巨 他：基礎と臨床， 13(3)989(1979)
27) 入江一彦 他：癌と化学療法， 6(3)585(1979)
28) 海藤勇 他：診療と新薬， 16(8)1879(1979)
29) 田中猛夫 他：癌と化学療法， 7(4)681(1980)
30) 佐野開三 他：癌と化学療法， 8(2)308(1981)
31) 藤井節郎 他：応用薬理， 7(9-10)1277(1973)
32) 中野陽典 他：癌と化学療法， 1(1)77(1974)
33) 田口鐵男 他：最新医学， 33(11)2300(1978)
34) 藤田昌英 他：日本外科学会雑誌， 81(9)1073(1980)
35) 藤田浩 他：癌の臨床， 18(12)911(1972)
36) 藤田浩 他：癌の臨床， 18(12)917(1972)

- 37) Heidelberger, C. et al. : Cancer Res., 20 903(1960)
38) Hartmann, K-U. et al. : J. Biol. Chem., 236(11)3006(1961)
39) Heidelberger, C. et al. : Cancer Res., 23 1226(1963)
40) Wilkinson, D.S. et al. : J. Biol. Chem., 248(1)63(1973)
41) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res., 35 3014(1975)
42) 中村秀次 他：癌と化学療法， 11(5)1049(1984)

2. 文献請求先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451