

愛斯萬膠囊 20 毫克 愛斯萬膠囊 25 毫克
TS-1 capsules 20 mg TS-1 capsules 25 mg
<Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 膠囊劑>

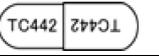
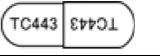
【警語】

1. 以 TS-1 作為單一藥物癌症化學治療，應僅用於經適當判斷可給予 TS-1 的患者，並在具足夠緊急應變設備的醫療院所中，由具有經驗、熟悉癌症化學治療的醫師監督下進行。參考治療中每一種併用藥品之仿單，審慎選擇將要接受包括 TS-1 在內之化學治療的患者。TS-1 用藥前，患者或其監護人應確知 TS-1 的有效性與治療風險，並在化學治療開始前，同意接受治療。
2. 因 TS-1 之劑量限制毒性(dose-limiting toxicity, DLT)為骨髓抑制(請參照【注意事項】4. 不良反應)，此與傳統口服 fluorouracil 類藥品有所不同，故留意臨床檢查數值的變化是必要的，且應經常進行臨床檢查。
3. 因可能發生猛爆性肝炎等嚴重肝功能障礙，應藉由定期肝功能檢查，密切監測病人的肝功能，以及早測得肝功能障礙的發生。密切監測可能的倦怠感(malaise)及伴隨食慾不振等肝功能障礙徵象或自覺症狀。若出現黃疸(眼球變黃)時，應立即停止 TS-1 的給藥，並採取適當處置。
4. TS-1 不應與其他 fluoropyrimidine 類抗癌性腫瘤劑併用，因與這些藥品之合併治療(如葉酸(folate)加上 tegafur-uracil 合併治療)或與抗真菌劑 flucytosine 併用時，有可能引起不良反應如嚴重惡血質(severe blood dyscrasia)等(請參照【注意事項】3. 藥品交互作用)。
5. 在使用 TS-1 前應詳閱本仿單，並嚴格遵照【用法用量】。

【禁忌症】(禁止對下列患者給予 TS-1 治療)

1. 對 TS-1 成分有嚴重過敏病史之患者。
2. 有嚴重骨髓抑制之患者 [骨髓抑制可能惡化]。
3. 有嚴重腎功能障礙之患者 [5-FU 之代謝酶抑制劑 gimeracil 於尿液中之排除明顯減少，使 5-FU 血中濃度上升，而可能使如骨髓抑制等不良反应增強](請參照【藥動學】事項)。
4. 有嚴重肝功能障礙之患者 [肝功能障礙可能惡化]。
5. 接受其他 fluoropyrimidine 類抗癌性腫瘤劑，包含 TS-1 合併此類藥物治療，治療中之患者(請參照【注意事項】3. 藥品交互作用)。
6. 接受 flucytosine 治療中之患者(請參照【注意事項】3. 藥品交互作用)。
7. 孕婦或疑似懷孕之婦女(請參照【注意事項】6. 懷孕、生產或授乳期間之使用)。

【成分組成】

商品名	愛斯萬 [®] 膠囊 20 毫克	愛斯萬 [®] 膠囊 25 毫克
成分/含量	每粒膠囊中含 Tegafur 20 mg、Gimeracil 5.8 mg 與 Oteracil potassium 19.6 mg	每粒膠囊中含 Tegafur 25 mg、Gimeracil 7.25 mg 與 Oteracil potassium 24.5 mg
賦形劑	乳糖、硬脂酸鎂、明膠、十二烷基硫酸鈉鹽、二氧化鈦	乳糖、硬脂酸鎂、明膠、十二烷基硫酸鈉鹽、二氧化鈦、黃色 5 號
描述	含白色粉末及顆粒之不透明硬膠囊劑，膠囊帽與膠囊本體皆為白色	含白色粉末及顆粒之不透明硬膠囊劑，膠囊帽為橙棕色，膠囊本體為白色
外觀	4 號膠囊 	4 號膠囊 
大小與重量	總長度：14.5 mm 長徑(膠囊帽)：5.2 mm 短徑(膠囊本體)：5.0 mm 重量：約 179 mg	總長度：14.5 mm 長徑(膠囊帽)：5.2 mm 短徑(膠囊本體)：5.0 mm 重量：約 214 mg
辨識碼	TC442	TC443

【適應症】

(一) 胃癌：

1. 胃癌術後輔助性治療，TS-1 用於罹患 TNM Stage II (排除 T1) 、 IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術之成年患者。
2. TS-1 適用於治療無法切除之晚期胃癌。

(二) 胰臟癌：TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。

(三) 大腸直腸癌：TS-1 與 Irinotecan 合併使用於已使用含有 Oxaliplatin 化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌患者。

【用法用量】須由醫師處方使用

以下所述標準劑量之定義，通常為依據體表面積之成人初始劑量(單次劑量)。TS-1 於早、晚餐後一天共兩次給藥，連續給予 28 天，之後停藥 14 天，即為一個療程。

體表面積(m ²)	初始劑量 (以 tegafur 之含量計算)
< 1.25	40 mg/次 (80mg/天)
1.25 至 < 1.5	50 mg/次 (100mg/天)
≥ 1.5	60 mg/次 (120mg/天)

劑量可視患者狀況進行增量或減量的調整。調整後的劑量分級為 40 mg、50 mg、60 mg 與 75 mg/次等。若無因藥物引起之臨床檢查值異常(血液檢查、肝及腎功能檢查)且未發生消化道症狀，即藥物無安全性之疑慮時，劑量可從初始劑量調整一次，增加一級。給藥的最大劑量為 75 mg/次。如需減量時，亦可減量一級，最低給藥量為 40 mg/次。

大腸直腸癌：TS-1 與 Irinotecan 合併使用

Irinotecan 的劑量為 125mg/m²，靜脈輸注，每兩週給藥一次。

TS-1 的劑量根據病人體表面積，每天兩次，連續吃兩週，接著休息兩週，重複以上方式治療。

體表面積(m ²)	初始劑量 (以 tegafur 之含量計算)
< 1.25	40 mg/次 (80mg/天)
1.25 至 < 1.5	50 mg/次 (100mg/天)
≥ 1.5	60 mg/次 (120mg/天)

調整劑量：下述情形，應延後治療：白血球低於 3,000/mm³，血小板低於 100,000/mm³，ALT 或 AST 大於 100 IU/L，總膽紅素大於 1.5 mg/dL，creatinine 高於 1.2 mg/dL，出現第一級或以上腹瀉，出現第二級以上非血液毒性。若患者出現第四級血液毒性或第三級以上非血液毒性，下一週期的劑量應減少一級。

用法用量注意事項

1. 當依患者狀況增加或減少劑量時，應參考下表進行調整。

減量	初始劑量	增量
停藥	40 mg/次	50 mg/次
停藥 ← 40 mg/次	50 mg/次	60 mg/次
停藥 ← 40 mg/次 ← 50 mg/次	60 mg/次	75 mg/次

- 增量時，每一個療程不應做超過一級的調整。
2. 若停藥期間因治療需要必須縮短時，應確認無藥物引起之臨床檢查值異常(血液檢查、肝及腎功能檢查)且未發生消化道症狀，即藥物無安全性之疑慮後才可實施。但最少必須維持 7 天停藥期。
3. 為避免如骨髓抑制及猛爆性肝炎等嚴重不良反應，在各療程開始前及給藥期間，應至少每 2 週進行 1 次臨床檢查(血液檢查、肝腎功能檢查等)，以確實監測病人狀況，若發現任何異常則應進行適當之處置，如延長停藥期間、依上述方法減量或中止 TS-1 的給藥等。特別是在一個療程完成後而需增加劑量時，應更常進行臨床檢查(請參照【臨床試驗】)。
4. 由於基礎研究(大鼠)顯示，於空腹狀態下給藥會改變 oteracil potassium 的生體可用率，推測會造成 fluorouracil(5-FU)的磷酸化被抑制，而降低抗腫瘤效果，故 TS-1 須於飯後服用。
5. TS-1 與胸部或腹部放射線合併療法的有效性與安全性尚未被確立。
6. 因肝、腎功能不全患者使用 TS-1 之藥動學尚未評估，故不建議使用。

【注意事項】

1. 審慎給藥(TS-1 對以下患者應審慎給藥)

- (1) 有骨髓抑制之患者[骨髓抑制可能惡化]。
- (2) 腎功能障礙之患者[fluorouracil(5-FU)之代謝酶抑制劑gimeracil之尿液排除明顯減少，因而使5-FU血中濃度上升，而可能使如骨髓抑制等不良反應增強(請參照【藥動學】)。
- (3) 肝功能障礙之患者[肝功能障礙可能惡化]。
- (4) 有感染症之患者[感染症因骨髓抑制而可能惡化]。
- (5) 葡萄糖耐受性異常之患者[葡萄糖耐受性異常可能惡化]。
- (6) 現行間質性肺炎或有既往病史之患者[間質性肺炎可能惡化或發生]。
- (7) 現行心臟疾患或有既往病史之患者[症狀可能惡化]。
- (8) 消化道潰瘍或出血之患者[症狀可能惡化]。
- (9) 老年患者(請參照【注意事項】5於老年患者之使用)。

2. 重要注意事項

- (1) 停止給予TS-1後，至少須經過7天之清除期(washout period)方可給予其他fluoropyrimidine類抗惡性腫瘤劑或抗真菌劑flucytosine(請參照【注意事項】3.藥品交互作用)。
- (2) 停止給予其他fluoropyrimidine類抗惡性腫瘤劑或抗真菌劑flucytosine後，考量上述這些藥品之影響，必須經過適當之清除期後再給予TS-1(請參照【注意事項】3.藥品交互作用)。
- (3) 因骨髓抑制引起之嚴重感染症(septicemia)造成敗血性休克或泛發性血管內血液凝固症而導致死亡的案例被通報過。需注意避免感染症或出血傾向的出現或惡化。
- (4) 對於有生殖能力之患者，給藥前應考量其對性腺(gonadic)之潛在作用。
- (5) TS-1可能會引起或惡化間質性肺炎而有致命的可能性。因此患者在開始使用TS-1治療前，須先確認間質性肺炎的存在情形，並在TS-1給藥治療時，適當地監控患者之呼吸狀態以及咳嗽、發燒等症狀發生。監控方式也應包括胸部X光檢查。如果觀察到間質性肺炎的發生或進展，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。患有非小細胞肺癌可能比其他癌症的病患，更容易發生包括間質性肺炎等肺部疾病。由一項非小細胞肺癌患者之上市後藥物使用研究指出，間質性肺炎的發生率為0.7%(11/1669)，並且其他肺部疾病包括放射性肺炎、呼吸困難和呼吸衰竭0.7%(12/1669)。
- (6) B型肝炎病毒帶原者、B型肝炎表面抗原(HBsAg)陰性而B型肝炎核心抗體(HBcAb)陽性患者或是B型肝炎表面抗原(HBsAg)陰性而B型肝炎表面抗體(HBsAb)陽性患者服用TS-1時，可能會造成B型肝炎再活化，因此應確認患者之前暴露於肝炎感染的狀態，也應在給藥之前有適當的處置措施。服用TS-1之後，應特別注意是否有B型肝炎再活化之象徵或症狀，並且建議追蹤檢測肝功能或病毒性肝炎標記。

3. 藥品交互作用

- (1) 併用禁忌(TS-1不可與下列藥品併用)

藥品名稱	臨床徵候、症狀及處置方法	作用機轉與危險因子
fluoropyrimidine類抗惡性腫瘤劑 fluorouracil(5-FU) tegafur/uracil(UFT) tegafur(futrafur) doxifluridine(furtulon) capecitabine(Xeloda) carmofur(mifurrol)	嚴重惡血質(blood dyscrasia)以及如腹瀉、口內炎等消化道障礙可能因併用這些藥物(療法)而提前發生。於停止給予TS-1後，至少7天內不應給予這些藥物。此後，考量這些藥物之影響，必須經過適當清除期(washout period)後再給予TS-1。	TS-1所含之gimeracil會抑制併用之fluoropyrimidine所產生之fluorouracil之代謝，而造成fluorouracil血中濃度顯著的上升(請參照【藥動學】)
葉酸+tegafur-uracil合併治療(UZEL/UFT) Levofolinate與fluorouracil合併治療(Isovorin/5-FU)		
fluoropyrimidine類抗真菌劑 Flucytosine(ancotil)		

- (2) 併用注意事項(TS-1與下列藥品併用時應謹慎給)

藥品名稱	臨床徵候、症狀及處置方法	作用機轉與危險因子
phenytoin	可能發生phenytoin中毒(噁心、嘔吐、眼球振顫與運動障礙等)，應密切	因tegafur會抑制phenytoin之代謝，而

	切監測患者狀態。如果檢測到任何異常現象時，應進行適當之處置，例如中止給藥。	使phenytoin之血中濃度上升
warfarin potassium	warfarin potassium的作用可能會增強，應留意凝血功能的變化	機轉不明
其他抗惡性腫瘤劑或放射線治療等	惡血質和消化道障礙等不良反應可能惡化，應密切監測患者狀態。若檢測到任何異常現象時，應進行適當之處置，例如減少劑量或中止給藥。	相互加劇不良反應

4. 不良反應

TS-1單一藥物治療之臨床試驗中，有578例患者可評估不良反應，其中不良反應的發生率為87.2%(504例患者)。

關於不良反應發生時間及恢復期之分析結果將如後所描述(請參照【臨床試驗】)

TS-1 單一藥物治療之臨床試驗(不包含乳癌、胰臟癌及膽道癌患者)

不良反應	單一藥物治療	
	全部	578例患者 ^{#1}
發生率 (CTC≥3級) ^{#2}	87.2%	(22.5%)
白血球減少 (少於2000/mm ³)	45.8%	(2.8%)
嗜中性白血球減少 (少於1000/mm ³)	43.9%	(8.5%)
血紅素減少 (少於8 g/dL)	38.1%	(5.7%)
血小板減少 (少於5x10 ⁴ /mm ³)	10.9%	(1.6%)
AST上升(GOT)	11.1%	
ALT上升(GPT)	11.1%	
食慾不振 (CTC≥3級)	33.9%	(3.5%)
噁心 (CTC≥3級)	22.3%	(0%)
嘔吐 (CTC≥3級)	7.8%	(0.5%)
腹瀉 (CTC≥3級)	18.7%	(2.9%)
全身倦怠感 ^{#3}	22.3%	
口內炎	17.1%	
色素沉澱	21.3%	
發疹	11.8%	

#1: 無法進行手術或復發之乳癌、胰臟癌及膽道癌除外

#2: CTC分級係採用NCI-CTC或依日本臨床癌症學會(Japan Society for Clinical Oncology)之基準

#3: 包括疲勞(fatigue)

GEST 試驗(治療局部晚期或轉移性胰臟癌)中 TS-1 單一藥物治療組之不良反應人數及比率(%)

不良反應	單一藥物治療	
	全部	272例患者
血紅素減少	185	(68.0%)
白血球減少	116	(42.6%)
嗜中性白血球減少	91	(33.5%)
血小板減少	126	(46.3%)
ALT上升	115	(42.3%)
AST上升	132	(48.5%)
膽紅素增加	145	(53.3%)
肌酸酐增加	52	(19.1%)
疲勞	144	(52.9%)
厭食	180	(66.2%)
脫髮	8	(2.9%)

色素沉澱	93 (34.2%)
發疹	51 (18.8%)
腹瀉	105 (38.6%)
口內炎	68 (25.0%)
噁心	147 (54.0%)
嘔吐	86 (31.6%)

(1) 具臨床意義的不良反應

- 骨髓抑制、溶血性貧血：由於可能發生嚴重骨髓抑制，如泛血球減少、顆粒性白血球缺乏症(症狀：發燒、咽痛與倦怠感)、白血球減少、貧血與血小板減少等(發生率如前表所述)，以及溶血性貧血(發生率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如中止TS-1的給藥。
- 泛發性血管內血液凝固症(DIC)：由於可能發生泛發性血管內血液凝固症(DIC)(0.4%)，應密切監測患者情況。如血液檢測，包括血小板計數、血清FDP濃度與血漿纖維蛋白原濃度等檢測到任何異常現象時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 嚴重肝功能障礙如爆发性肝炎等：由於可能會造成嚴重肝病變如爆发性肝炎(包括B型肝炎病毒再活化)(發生率不明)，應定期執行肝功能檢驗以監測病人的情況。若有發現任何異常，應採取適當的處置措施如停止給藥(請參照【警語】)。
- 脫水症狀：由於可能發生嚴重腹瀉，而可能導致脫水症狀(發生率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到任何這類症狀時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施，例如補充體液等。
- 嚴重腸炎(0.5%)：由於可能發生出血性腸炎、缺血性腸炎和壞死性腸炎，應密切監測患者情況。若發生腹部疼痛與腹瀉等嚴重症狀時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 間質性肺炎：由於可能發生間質性肺炎(0.3%)(早期症狀：咳嗽、呼吸短促、呼吸困難與發燒等)，應密切監測患者情況。如發現異常，須中止TS-1的給藥，並進行胸部X光檢查和給予腎上腺皮質激素等相應措施。
- 心肌梗塞、心絞痛、心律不整及心臟衰竭：由於可能發生心肌梗塞、心絞痛、心律不整(包括心室心搏過速)及心臟衰竭(這些不良反應發生機率不明)，應密切監測患者情況。如觀察到胸痛、昏厥、心悸、喘氣等症狀或異常ECG時，須中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 嚴重之口內炎、消化道潰瘍、消化道出血與消化道穿孔：由於可能發生嚴重之口內炎(發生率不明)、消化道潰瘍(0.5%)、消化道出血(0.3%)與消化道穿孔(發生率不明)，應密切監測患者情況。如發現異常，須中止TS-1的給藥，並進行腹部X光檢查等相應措施。
- 急性腎衰竭、腎病症候群：由於可能發生嚴重腎功能障礙如急性腎衰竭、腎病症候群(發生率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到任何異常現象時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 毒性表皮溶解症、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)：由於可能發生毒性表皮溶解症、史蒂芬強生症候群(發生率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到任何異常現象時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 包括腦白質病或其他症狀等精神神經障礙：由於可能發生腦白質病(主要症狀包括意識障礙、小腦運動失調與類似痴呆症狀)、意識障礙、無方向感、嗜睡、記憶力減退、錐體外徑症狀、言語障礙、四肢麻痺、步態不穩、尿失禁或知覺障礙(這些不良反應的發生率不明)，應密切監測患者情況，且若檢測到任何這類症狀時，應中止TS-1的給藥。
- 急性胰臟炎：由於可能發生急性胰臟炎(發生率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到腹部疼痛或血清澱粉酶增加時，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。
- 橫紋肌溶解症：由於可能發生橫紋肌溶解症(發生率不明)，其徵候為肌肉痛、虛弱無力感、肌酸激酶(肌酸磷酸激酶)值增加與血液或尿中肌紅蛋白增加等，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。且應注意避免因橫紋肌溶解症所引起之急性腎衰竭。
- 嗅覺喪失：由於可能發生嗅覺障礙(0.1%)，並造成嗅覺喪失(發生

率不明)，應密切監測患者情況。若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如中止TS-1的給藥。

- 淚管阻塞：可能會造成淚管阻塞(發生率不明)，且曾報導有些病人接受手術治療。若有觀察到任何症狀如流淚，應採取適當的處置措施如執行眼部檢查。

(2) 具臨床意義的不良反應(同類藥)

由於下述不良反應曾有報告指出為tegafur所引起，若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如中止TS-1的給藥。

肝硬化：凝血酶原時間延長、白蛋白減少、膽鹼酯酶減少。

(3) 其他不良反應

由於可能產生下述不良反應，若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如減少劑量或中止TS-1給藥。若檢測到過敏現象，應中止TS-1的給藥，並採取相應措施。此外，先前曾治療過的乳癌的病例中，手足症候群的發生率高(21.8%)。在上市後臨床試驗中以TS-1治療無法手術切除或復發之胃癌患者，流淚的發生率高(16.0%)。

發生率	≥5%	0.1%~<0.5%	發生率不明
血液	白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少、紅血球減少、血紅素減少、血比容值減少、淋巴球減少	出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、嗜酸性白血球增多、白血球增多	—
肝臟	AST(GOT)上升、ALT(GPT)上升、膽色素上升、鹼性磷酸酶上升	黃疸、尿膽素原呈陽性反應	—
腎臟	—	尿素氮上升、肌酸酐上升、蛋白尿、血尿	—
消化道	食慾不振、噁心/嘔吐、腹瀉、口內炎、味覺異常	腸管閉塞、腸梗阻、腹痛、腹脹、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口乾	—
皮膚	色素沉澱	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、皮膚潰瘍、皮膚炎、落髮、指甲異常、甲溝炎、單純疱疹、皮膚乾燥/粗糙	光過敏、類似盤狀紅斑狼瘡的皮疹
過敏症	發疹	搔癢	—
精神神經系	全身倦怠感	發麻、頭痛、頭重感、暈眩	頭昏感
心血管系統	—	低血壓、高血壓、心电图異常、雷諾氏症候群	心悸
眼	—	流淚、結膜炎、角膜炎、角膜糜爛、眼睛痛、視力減退、乾眼	角膜潰瘍
其他	乳酸脫氫酶上升、總蛋白減少、白蛋白降低	發熱、全身熱感、鼻炎、咽炎、痰、糖尿、血糖值上升、浮腫、肌肉痛、肌酸激酶(肌酸磷酸激酶)上升、關節痛、電解質異常(血清鈉上升、血清鈉降低、血清鉀上升、血清鉀降低、血清鈣上升、血清鈣降低、血清氯上升、血清氯降低)、體重減少	血清澱粉酶值上升

發生率是以核准上市前TS-1單一藥物投與治療的臨床試驗結果計算而得之。

(4) 其他不良反應(同類藥)

由於下述不良反應曾有報告指出為tegafur所引起，若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如減少劑量或中止TS-1給藥。
脂肪肝、吞嚥困難、耳鳴、興奮、血清尿酸值上升、男性乳症。

5. 於老年患者之使用

由於一般老年患者的生理功能通常會降低，給予TS-1時應審慎，並注意觀察患者情況。

6. 於孕婦及哺乳婦女之使用

(1) 懷孕或有可能懷孕之患者對於TS-1為禁忌症。[有報告指出tegafur/uracil治療懷孕之婦女而產生畸形兒之案例。]動物實驗亦有致

畸胎性之報告。[於懷孕老鼠及兔子連續經口給予TS-1 (相當於tegafur 7mg/kg與1.5mg/kg)後,檢測到胎兒內臟異常、骨骼異常及骨化遲緩等。]

(2) 給予授乳婦女 TS-1 時,應中止哺乳。[目前尚無臨床資料。曾有動物(大鼠)實驗報告指出,本藥品可經乳汁排除。]

7. 於孩童之使用

TS-1 在體重偏低之出生兒、新生兒、嬰幼兒或兒童的安全性尚未被建立。[尚無臨床資料,當必須給予孩童 TS-1 時,應特別留意不良反應之發生,考量 TS-1 對性腺之影響。]

8. 使用上的注意事項

藥劑交付患者時之注意事項:

藥品以泡殼(PTP)包裝調劑時,應指導患者於服用前將藥品由包裝中取出。[有報告指出,如誤吞食泡殼包裝,包裝片的尖角可能刺入食道黏膜中,而導致如橫隔膜炎等嚴重併發症。]

9. 其他注意事項

- (1) 有報告指出,以TS-1治療的患者,可能發生急性白血病(於有些病例伴隨有前白血病期),或是骨髓發育不良症候群(MDS)。
- (2) 有報告指出,極少數患者缺乏fluorouracil之代謝酶dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD),如對此類患者給予fluorouracil類藥品時,初期給藥時便可能發生嚴重不良反應(如口內炎、腹瀉、血惡質、神經障礙等)。
- (3) 雖然曾有發生腦梗塞的報告,但與TS-1的因果關係不明。
- (4) 有報告指出明顯地降低胃內pH值可能引起腹瀉,這是由於在過酸狀態下,oteracil potassium在胃液中易於分解(狗的實驗結果),而其組成比例下降時,緩解腸胃道毒性的效果便會降低(大鼠的實驗結果)。
- (5) 有報告指出對狗反覆給予TS-1時,會導致眼球結膜與鞏膜色素沈澱及雲翳。

【藥動學】

1. 藥動學

(1) 下表所示之藥動學參數,係由12名癌症患者於餐後口服TS-1單次劑量32-40 mg/m²測得之血漿濃度而得之。藥物服用後72小時內排泄於尿液中之總量,gimeracil (CDHP)佔52.8%、tegafur (FT)佔7.8%、oteracil potassium (Oxo)佔2.2%、代謝物cyanuric acid (CA)佔11.4%,而fluorouracil(5-FU)則佔7.4%。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _(0-48h) (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
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

(n=12, mean±S.D.)

當TS-1以25-200 mg/body的劑量口服時,FT、CDHP、Oxo及5-FU的AUC與C_{max}會隨著劑量增加而增加。每天兩次口服32-40 mg/m²的TS-1連續28天下,在第1、7、14及28天測量的血漿濃度,可快速達到穩定濃度。即使連續給予TS-1,內生性尿嘧啶(Ura)仍快速地降低,且CDHP引發的DPD抑制作用是可逆的,亦未顯示有增強作用^{1,2)}。

- (2) 參考資料:將TS-1單一藥物或與其他fluoropyrimidine類藥品合併使用,連續經口投與大鼠7天,於最終給藥結束後2小時測定5-FU之血漿濃度。結果發現TS-1與5-FU、FT、FT/Ura、carmofur、doxifluridine或與flucytosine併用時,相較於單一藥物投與時之濃度,分別為4.1、8.1、2.8、5.7、6.9與2.3倍。顯示TS-1與其他fluoropyrimidine類藥品併用時,可能會加重不良反應³⁾。
- (3) 參考資料:當給予腎功能障礙的兔子TS-1時,相較於對照組,CDHP的腎清除率降低,而5-FU的血中濃度會顯著地上升。顯示不良反應可能會加重⁴⁾。
- (4) 肝、腎功能不全患者使用TS-1之藥動學尚未評估,故不建議使用。

2. 蛋白質結合⁵⁾

TS-1的各組成成分以及5-FU在人體血清的蛋白質結合率,FT為49-56%、CDHP為32-33%、Oxo為7-10%,而5-FU為17-20%(體外試驗)。

3. 代謝酵素⁶⁾

報告指出,人體肝臟微粒體中,CYP2A6為FT代謝轉化為5-FU之主要

細胞色素P450同功酶(體外試驗)。

【臨床試驗】

1. 臨床療效(腫瘤抑制效果)

(1) 晚期胃癌

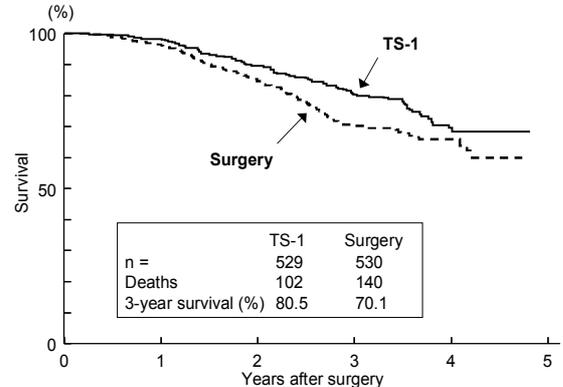
由一天分兩次單一給予TS-1口服治療(相當於FT 80-150 mg/天)之第二期臨床試驗結果顯示:以TS-1治療之反應率為46.5%(60/129例患者)。

第三期臨床試驗JCOG 9912為TS-1單一使用於晚期胃癌之試驗⁷⁾。晚期無法切除或復發的胃癌病患隨機分配至三個組別,對照組為5-FU,而兩組治療組分別為CDDP+CPT-11及TS-1單一治療。試驗主要目的為證實TS-1在總存活期與5-FU相當。試驗結果顯示,TS-1單獨治療的總存活期為11.4個月並有統計上的意義(p=0.0005),證實與5-FU治療組總存活期相當(10.8個月)。而次要療效指標,TS-1組的腫瘤反應率為28%,遠比5-FU組高(9%);無疾病惡化期TS-1組為4.2個月也明顯比5-FU組2.9個月長,且具有統計上的意義(p=0.001)。次族群分析結果顯示TS-1在無法手術切除之初診斷晚期胃癌患者的療效優於復發之晚期胃癌患者。此試驗結論證實TS-1單一使用在晚期胃癌的療效,總存活期接近一年,與5-FU相當,但TS-1在其他次要療效指標則比5-FU較優越。

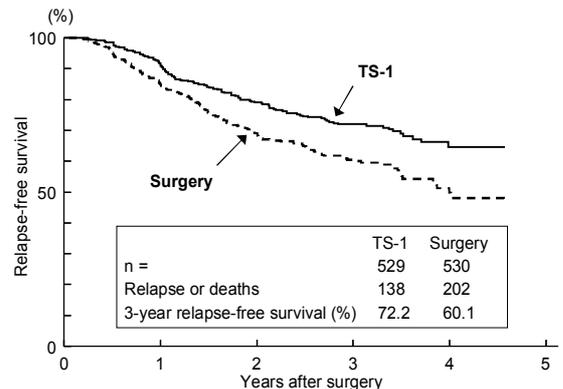
(2) 胃癌患者術後輔助性治療

手術後TS-1單一藥物治療(手術後一年,529例患者)組與僅接受根治性胃切除手術治療(530例患者)之第二期或第三期胃癌患者組,兩者存活效益之比較(手術後觀察期間的中位數:3年)。相較於單獨接受手術治療之組別,TS-1治療組降低32%死亡風險,整體危險比(hazard ratio)為0.675(95%信賴區間:0.523-0.871, Log-rank檢定p=0.0024)。手術後三年的存活率在TS-1投與治療之組別為80.5%;單獨手術治療之組別為70.1%。相較於單獨接受手術治療之組別,TS-1治療組降低38%胃癌復發機率,整體危險比(hazard ratio)為0.622(95%信賴區間:0.501-0.772, Log-rank檢定p<0.0001)。手術後三年的無復發存活率(three-year relapse-free survival rate)在TS-1投與治療之組別為72.2%;單獨手術治療之組別為60.1%。

手術後並已接受隨機分配在TS-1投與治療之組別的三年存活率為80.1%;單獨手術治療之組別為70.1%。手術後並已接受隨機分配在TS-1投與治療之組別的三年無復發存活率為72.2%;單獨手術治療之組別為59.6%。⁸⁾



Risk set (case count)					
TS-1	529	518	390	207	55
Surgery	530	508	372	176	53



Risk set (case count)					
TS-1	529	476	322	169	38
Surgery	530	446	285	136	33

(3) 胰臟癌

第三期臨床試驗 TTYTG0702 為 TS-1 單一或合併 Gemcitabine 使用於局部晚期或轉移性胰臟癌之試驗⁹⁾。局部晚期或轉移性胰臟癌病患隨機分配至三個組別，對照組為 Gemcitabine，而兩組治療組分別為 TS-1 單一治療及 TS-1+Gemcitabine。試驗主要目的為：證實以 TS-1 單一治療之總存活期不劣於 Gemcitabine 單一治療，及以 TS-1+Gemcitabine 合併治療是否優於 Gemcitabine 單一治療。試驗結果顯示，TS-1 單一治療組之總存活期中位數為 9.66 個月，與 Gemcitabine 單一治療組 (MST=8.80 個月; hazard ratio = 0.957; p=0.6310) 相似，且 97.5% 信賴區間之上限 1.175，低於不劣性臨界值 (margin) 1.33，並具有統計上之意義 (p=0.0003)，顯示 TS-1 單一治療之效果不劣於 Gemcitabine。至於另一組接受 TS-1+Gemcitabine 合併治療之病人，其主要療效指標總存活期之中位數為 10.05 個月，較 Gemcitabine 單一治療組之 8.80 個月為長，但未達統計顯著差異。

(4) 大腸直腸癌

第三期臨床試驗 FIRIS study 為 TS-1 合併 Irinotecan (IRIS) 使用於轉移性大腸直腸癌第二線之試驗¹⁰⁾。病患隨機分配至兩個組別：實驗組為口服 TS-1 合併 Irinotecan (TS-1 用法：根據病人體表面積一次吃 40-60mg，每天兩次，連續吃兩週，休息兩週；irinotecan 用法：125 mg/m² 每兩週注射一次)，對照組為 FOLFIRI。試驗主要目的為證實 TS-1 合併 Irinotecan 之疾病無惡化存活期不劣於 FOLFIRI。結果顯示：TS-1 合併 Irinotecan 之疾病無惡化存活期中位數為 5.8 個月，與 FOLFIRI 組之 5.1 個月相似，95% 信賴區間之上限 1.319，低於不劣性臨界值 (margin) 1.33，並具有統計上之意義 (p=0.039)，顯示 TS-1 合併 Irinotecan 治療之效果不劣於 FOLFIRI。

2. 不良反應

(1) 晚期胃癌

針對晚期胃癌之第三期臨床試驗 (JCOG9912) 結果顯示，TS-1 單一治療組的第三級以上血液副作用為 leucopenia (1%)、neutropenia (6%)、anemia (13%)，而第三級以上的非血液毒性主要為 anorexia (12%)、diarrhea (8%)、nausea (6%)、fatigue (5%) 等。

(2) 胃癌患者術後輔助性化療

由胃癌患者術後輔助性化療之臨床試驗結果顯示，接受 TS-1 治療組的第三級以上血液副作用主要為 leucopenia (1.2%)、anemia (1.2%)，而非血液副作用主要為 anorexia (6%)、diarrhea (3.1%) 及 nausea (3.7%)。

(3) 胰臟癌

針對胰臟癌之第三期臨床試驗 TTYTG0702 結果顯示，TS-1 單一治療組的第三級以上血液副作用為 leucopenia (3.7%)、neutropenia (8.5%)、anemia (7.0%)，而第三級以上的非血液毒性主要為 anorexia (6.3%)、diarrhea (4.4%)、nausea (0.4%)、fatigue (3.7%) 等；TS-1+Gemcitabine 合併治療組的第三級以上血液副作用為 leucopenia (37.5%)、neutropenia (61.8%)、anemia (14.2%)，而第三級以上的非血液毒性主要為 anorexia (7.5%)、diarrhea (4.5%)、nausea (3.0%)、fatigue (3.7%) 等。

(4) 大腸直腸癌

針對 FIRIS 試驗結果顯示，TS-1 合併 Irinotecan 治療的第三級以上血液副作用為 neutropenia (36.2%)、leucopenia (18.1%)；而第三級以上的非血液毒性主要為 diarrhea (20.5%)。

(5) 不良反應發生時間及恢復期

不良反應發生的時間是值得被注意的，針對 TS-1 治療不同癌症族群的臨床試驗中所收錄之 453 例患者的不良反應發生時間進行分析，其結果如下：

從療程開始，至臨床檢查異常數值低於標準值，包括白血球數 3000/m³、血紅素濃度 8 g/dL 與血小板數 7.5×10⁴/m³ 等，而達到最低點數值期間之中位數，分別是 27 天、25 天與 24 天。

再者，確認已恢復至上述標準以上的患者，由其數值的最低點至恢復之期間的中位數，分別是 7 天、5.5 天與 6 天。

臨床檢查異常項目	發生例數	達到最低點數值之期間：中位數 (期間範圍)	恢復確認例數	達到恢復之期間：中位數 (期間範圍)
白血球減少	92 例	27 天 (4-43 天)	85 例	7 天 (1-93 天)
血紅素減少	29 例	25 天	24 例	5.5 天

		(5-43 天)		(1-21 天)
血小板減少	28 例	24 天 (9-51 天)	25 例	6 天 (1-46 天)

為了評估 TS-1 與不良反應發生之間的因果關係，調查 TS-1 第一次給藥開始至不良反應發生的時間。直到不良反應如腹瀉、發疹與口內炎等症狀的發生期間，其中位數分別為 24.5 天、21 天及 28 天。

再者，從各症狀的最高等級至達到改善之期間的中位數，分別為 9 天、14 天與 13.5 天。

異常臨床所見現象	發生例數	達發生之期間：中位數 (期間範圍)	恢復確認例數	達改善之期間：中位數 (期間範圍)
腹瀉	100 例	24.5 天 (2-189 天)	95 例	9 天 (1-62 天)
發疹	67 例	21 天 (2-248 天)	63 例	14 天 (3-254 天)
口內炎	100 例	28 天 (3-262 天)	94 例	13.5 天 (2-99 天)

【藥理學】

1. 抗腫瘤活性¹¹⁻¹³⁾

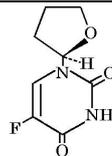
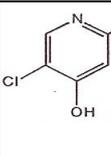
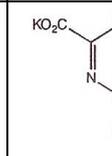
TS-1 對於皮下植入 Yoshida sacroma、AH-130 hepatoma、Sato lung carcinoma (在大鼠)、Sarcoma-180、Lewis lung carcinoma 及 Colon-26 (在小鼠) 等腫瘤之生長有抑制作用。TS-1 對於裸大鼠或裸小鼠皮下植入胃癌、結直腸癌、乳癌、肺癌、胰臟癌及腎臟癌等人類腫瘤之生長有抑制作用。TS-1 對於小鼠 Lewis lung carcinoma 及 L5178Y 轉移模式亦具有延長存活期間的作用，且對於在裸大鼠模式中，原例移植人類胃癌與結直腸癌細胞株之腫瘤生長有抑制作用。

2. 作用機轉¹⁴⁻¹⁸⁾

TS-1 含有 FT、CDHP 與 Oxo，而經口服給予 TS-1 後的抗腫瘤活性是基於 FT 逐漸於體內轉換產生的 5-FU。CDHP 選擇性可逆抑制存在於肝臟的 5-FU 分解代謝酶-DPD，而提高來自 FT 的 5-FU 濃度。伴隨著體內 5-FU 濃度的升高，腫瘤組織內 5-FU 磷酸化產物 5-fluoronucleotides 可維持較高濃度，進而增強抗腫瘤療效。Oxo 口服後分佈於胃腸道，可選擇性可逆抑制 orotate phosphoribosyltransferase，而選擇性抑制 5-FU 轉化為 5-fluoronucleotides，在不影響 5-FU 抗腫瘤活性的作用下，同時也減輕胃腸道毒性。

5-FU 主要作用機轉是透過其活性代謝產物 FdUMP 與 dUMP 與 thymidylate synthase 競爭性結合，同時與還原型葉酸形成三聚體，而抑制 DNA 的合成。

【物化性質】

主成分項目	Tegafur	Gimeracil	Oteracil potassium
結構式	 及其鏡像異構物		
一般名	tegafur	gimeracil	oteracil potassium
化學名	5-Fluoro-1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil	5-Chloro-2,4-dihydropyridine	Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate
分子式	C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₅ H ₄ ClNO ₂	C ₄ H ₂ KN ₃ O ₄
分子量	200.17	145.54	195.17
熔點	166-171°C	約 262°C (分解)	300°C 以上
描述	Tegafur 為白色結晶粉末。微溶於甲醇或丙酮，略溶於水與乙醇 (95%)。可溶於稀釋的氫氧化鈉試液。於甲醇溶液 (1:50) 顯示無旋光性。有結晶多形體。	Gimeracil 為白色結晶粉末。可溶於氫氧化鈉試液與 N,N-二甲基甲醯胺，略溶於甲醇，微溶於乙醇 (99.5%)，略不溶於水。	Oteracil potassium 為白色結晶粉末。微溶於 pH 8.0 的磷酸緩衝液與水，且難溶於乙醇 (99.5%) 與甲醇。

- 【包裝】** : 8~1000 粒鋁箔盒裝。
- 【儲存】** : 室溫 (25°C) 保存，於密閉容器內，置於兒童無法取得之處。
- 【有效期間】** : 請見藥品外包裝標示。
- 【製造廠】** : Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Plant
224-15 Aza-ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho,
Tokushima-shi, Tokushima, 771-0194, Japan
- 【委託包裝廠】** : 台灣東洋藥品工業股份有限公司 中壢廠
桃園市中壢區中華路一段 838 號
- 【藥商】** :  台灣東洋藥品工業股份有限公司
台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓
- 【服務電話】** : 0800086288

【參考文獻】

- 1) Hirata, K. et al.: Clin. Cancer Res., **5**: 2000, 1999.
- 2) Taguchi, T. et al.: Gan-to-Kagakuryoho (Jpn J. Cancer Chemother.), **24** (15): 2253, 1997.
- 3) Yoshisue, K. et al.: In-house data, Research report, No.135, 1999.
- 4) Ikeda, K. et al.: Pharmaceutical profile of S-1 in renal failure model. Research report No.138, 1999.
- 5) Masuda, H. et al. : Yakubutsudotai (Xenobiotic Metabolism and Disposition), **12** (4): 301, 1997.
- 6) Ikeda, K. et al.: Clin. Cancer Res., **6**: 4409, 2000.
- 7) Narikazu, B. et al.: Lancet Oncol., **10**(11):1063-9. Epub 2009.
- 8) Sakuramoto. S. et al.: N. Engl. J. Med., **357**(18):810, 2007.
- 9) Ueno, H. et al. J Clin Oncol., **31**(13):1640-8. 2013.
- 10) Muro K, et al. Lancet Oncol.,**11**:853-60, 2010
- 11) Takechi, T. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., **39**: 205, 1997.
- 12) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., **56**: 2602, 1996.
- 13) Fukushima, M. et al.: Int. J. Oncol., **13**: 693, 1998.
- 14) Shirasaka, T. et al.: Anti-Cancer Drugs, **7**: 548, 1996.
- 15) Tatsumi, K. et al.: Jpn. J. Cancer Res., **78** (7): 748, 1987.
- 16) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., **53**: 4004, 1993.
- 17) Spears, C.P. et al.: ibid., **44**: 4144, 1984.
- 18) Wilkinson, D.S. et al.: ibid., **35**: 3014, 1975.