



愛斯萬膠囊20毫克

TS-1 CAPSULES 20MG

衛署藥輸字 第 025243 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-08-29

版次 5

- 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的病人，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在內之化學治療的病人。TS-1用藥前，病人或其監護人應確知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8.副作用/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，以及早期發現肝功能異常。密切監測可能的倦怠感(malaise)及伴隨食慾不振等肝功能異常的徵兆或自覺症狀。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類抗惡性腫瘤劑併用，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，有可能引起如嚴重惡血質(severe blood dyscrasia)等不良反應(請參照7.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】。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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

1.2 賦形劑

商品名	愛斯萬®膠囊20毫克	愛斯萬®膠囊25毫克
賦形劑	Lactose hydrate、magnesium stearate、Capsule (Gelatin、Titanium dioxide、Sodium lauryl sulfate、Moisture content)	Lactose hydrate、magnesium stearate、Capsule (Gelatin、Titanium dioxide、Sodium lauryl sulfate、Moisture content、FD&C yellow No.6)

1.3 劑型

膠囊劑

商品名	愛斯萬®膠囊20毫克	愛斯萬®膠囊25毫克
描述	含白色粉末及顆粒之不透明硬膠囊製劑，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製劑，膠囊帽為橙色，膠囊本體為白色。
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

1.4.1 愛斯萬®膠囊20毫克藥品外觀

4號膠囊



1.4.2 愛斯萬®膠囊25毫克藥品外觀

4號膠囊



2 適應症

(1)胃癌：

(1.1)胃癌術後輔助性化療，用於罹患TNM Stage II (排除T1)、IIIA或IIIB胃癌且接受過胃癌根除性手術之成年病人。

(1.2)適用於治療無法切除之晚期胃癌。

(2)胰臟癌：適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌病人。

(3)大腸直腸癌：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病人。

(4)晚期非小細胞肺癌：適用於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。

(5)膽道癌:與Gemcitabine合併使用治療晚期或復發之膽道癌。

(6)早期乳癌:併用內分泌療法,適用於具有高復發風險的荷爾蒙受體(HR)陽性和第二型人類上皮生長因子接受體(HER2)陰性早期乳癌之婦女的術後輔助治療。(請參見臨床試驗欄)

3 用法及用量

3.1 用法用量

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)

劑量可視病人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。若病人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。

晚期非小細胞肺癌: TS-1單獨使用

TS-1的劑量根據病人體表面積,於早、晚餐後一天共兩次給藥,連續給予28天,接著休息14天。重複以上方式治療,直到疾病惡化或是出現無法耐受之不良事件。

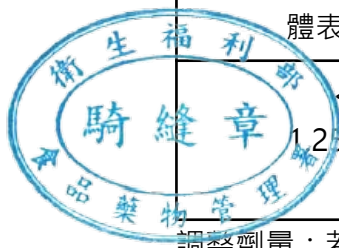
體表面積(m ²)	初始劑量 (以tegafur之含量計算)
< 1.25	40 mg/次 (80mg/天)
1.25 至 < 1.5	50 mg/次 (100mg/天)
≥ 1.5	60 mg/次 (120mg/天)

調整劑量:若病人絕對嗜中性白血球數< 500/mm³、血小板數< 50000/mm³、或出現其他第三級之非血液毒性,下一週期的劑量應減少一級。

膽道癌: TS-1與Gemcitabine合併使用治療晚期或復發之膽道癌

Gemcitabine劑量為1000 mg/m²,於療程第一天及第八天靜脈點滴輸注,每三週為一個療程。

TS-1的劑量根據病人體表面積於早、晚餐後一天共兩次給藥,連續給予14天,接著休息7天。重複以上方式治療,直到疾病惡化或是出現無法耐受之不良事件。



體表面積(m ²)	初始劑量 (以tegafur之含量計算)
< 1.25	30 mg/次 (60mg/天)
1.25 至 < 1.5	40 mg/次 (80mg/天)
≥ 1.5	50 mg/次 (100mg/天)

調整劑量：若病人絕對嗜中性白血球數 < 500/mm³、血小板數 < 50000/mm³、或出現嗜中性球低下發燒，下一週期的Gemcitabine劑量應減少一級。若病人出現第三級之非血液毒性，下一週期的TS-1劑量應減少一級。

具有高復發風險的HR陽性和HER2陰性乳癌之術後輔助化療

TS-1初始劑量依據體表面積決定，於早、晚餐後合併內分泌療法一天共兩次給藥，連續給予14天，之後停藥7天，即為一個療程。重複以上方式治療，直到1年治療結束或直到疾病惡化或是出現無法耐受之不良事件。

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)

劑量可視病人狀況進行增量或減量的調整，劑量不得增加到超過病人的初始劑量。(請參照5.1.1用法用量注意事項及8.2.3其他不良反應)

3.2 調製方式

不適用。

3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊。

4 禁忌

- (1)對TS-1成分有嚴重過敏病史之病人。
- (2)有嚴重骨髓抑制之病人 [骨髓抑制可能惡化]。
- (3)有嚴重腎功能障礙之病人 [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應增強] (請參照11.藥物動力學特性)。
- (4)有嚴重肝功能障礙之病人 [肝功能障礙可能惡化]。
- (5)接受其他fluoropyrimidine類抗惡性腫瘤劑，包含TS-1合併此類藥物治療，治療中之病人 (請參照7.藥品交互作用)。
- (6)接受flucytosine治療中之病人(請參照7.藥品交互作用)。
- (7)孕婦或疑似懷孕之婦女(請參照6.1懷孕及6.2哺乳)。
- (8)已知dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)活性完全缺乏之病人。

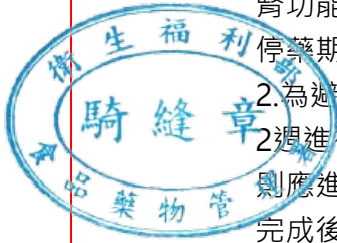
5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 用法用量注意事項

適用於所有適應症

- 1.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。

2.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、減少劑量或中止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12.臨床試驗資料)。

3.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。

4.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。

5.因肝、腎功能不全病人使用TS-1之藥動學尚未評估，故不建議使用。

胃癌、胰臟癌、大腸直腸癌、晚期非小細胞肺癌、膽道癌

1.當依病人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。

具有高復發風險的HR陽性和HER2陰性乳癌之術後輔助化療

1.TS-1與其他抗癌藥合併使用的療效和安全性尚未確立。

2.若肌酸酐清除率(Ccr)為50 mL/min以上，且小於80 mL/min，請以下列劑量開始使用。

肌酸酐清除率(Ccr)*	體表面積(m ²)	初始劑量 (以tegafur之含量計算)
≥ 50 mL/min	< 1.25	早上 20 mg · 晚上 40 mg (60mg/天)
< 80 mL/min	1.25 至 < 1.5	40 mg/次 (80mg/天)
	≥ 1.5	50 mg/次 (100mg/天)

*若無收集24小時尿液測得的Ccr值，則使用Cockcroft-Gault公式估算。

Cockcroft-Gault公式：

$$\text{Ccr estimate} = ((140 - \text{年齡}) \times \text{體重 (kg)}) / (72 \times \text{血清肌酸酐 (mg/dL)})$$

(若為女性，則進一步將獲得的數值乘以0.85)

3.對於Ccr小於50 mL/min的病人，其療效和安全性尚未確立。

5.1.2 注意事項

1.審慎給藥(TS-1對以下病人應審慎給藥)

(1)有骨髓抑制之病人[骨髓抑制可能惡化]。

(2)腎功能障礙之病人[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11.藥物動力學特性)]。

(3)肝功能障礙之病人[肝功能障礙可能惡化]。

(4)有感染症之病人[感染症因骨髓抑制而可能惡化]。

(5)葡萄糖耐受性異常之病人[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病人[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病人[症狀可能惡化]。

(8)消化道潰瘍或出血之病人[症狀可能惡化]。

(9)老年病人(請參照6.5老年人)。

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7.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 7.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)對於有生殖能力之病人，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。因此病人在開始使用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，適當地監控病人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人，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病人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)陽性病人或是B型肝炎表面抗原(HBsAg)陰性而B型肝炎表面抗體(HBsAb)陽性病人服用TS-1時，可能會造成B型肝炎再活化，因此應確認病人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。

(7)Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)缺乏症：DPD是主要參與fluorouracil降解之酵素。罕見、和fluorouracil相關的非預期嚴重毒性(例如：口腔炎、腹瀉、黏膜發炎、嗜中性白血球減少症和神經毒性)，被歸因於與DPD 活性缺乏有關。帶有特定同型合子或特定組合之異型合子DPYD基因突變，導致DPD活性完全缺乏之病人，使用fluorouracil引發嚴重、危及生命或致命之不良反應的風險最高。因尚無任何劑量已被證實可安全用於DPD活性完全缺乏的病人，故此類病人不應接受fluorouracil治療。帶有特定異型組合的DPYD基因變異(例如DPYD*2A變異)可能導致部分DPD活性缺乏，此類病人使用fluorouracil治療時會增加嚴重毒性的風險。對於DPD活性部分缺乏，但考量其他非fluoropyrimidines化療療程的適用性後，認為使用益處大於風險的病人，治療需要格外謹慎，初始劑量須大幅降低，而後頻繁監測並依據毒性調整劑量。

3.使用上的注意事項

藥劑交付病人時之注意事項：

藥品以泡殼(PTP)包裝調劑時，應指導病人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。]

4.其他注意事項

(1)有報告指出，以TS-1治療的病人，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，極少數病人缺乏fluorouracil之代謝酶dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)，如對此類病人給予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。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕或有可能懷孕之病人對於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。]

6.2 哺乳

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。]

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊。

6.4 小兒

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。]

6.5 老年人

由於一般老年病人的生理功能通常會降低，給予TS-1時應審慎，並注意觀察病人情況。

6.6 肝功能不全

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，以及早期發現肝功能異常。密切監測可能的倦怠感(malaise)及伴隨食慾不振等肝功能異常的徵兆或自覺症狀。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。

6.7 腎功能不全

目前尚無資訊。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

7.1 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
fluoropyri midine類 抗惡性腫瘤 劑 fluorourac il(5-FU) tegafur/ur acil(UFT) tegafur(fu traful) doxifluridi ne(furtulo n) capecitabi ne(Xelod a) carmofur(mifurof)	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。此外，停止給予這些藥物後，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fluorouracil或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11.藥物動力學特性)
----- 葉酸+tega fur-uracil 合併治療(UZEL/UFT) Levofolina te與fluoro uracil合併 治療(Isovo rin/5-FU)		
----- fluoropyri midine類 抗真菌劑 Flucytosin e(ancotil)		
----- Brivudine 及其類似物 (sorivudin e)	曾有報導brivudine及其類似物(sorivudine)和fluorouracil間有臨床上具意義的藥物交互作用，是導因於sorivudine及brivudine會抑制DPD的活性。此交互作用導致fluoropyrimidine的毒性增加而具潛在致命性，因此，本藥品不可與sorivudine及brivudine併用。在結束使用sorivudine及brivudine和開始使用本藥品治療間，必須至少要有4星期的等待期。在使用完本藥品最後一劑後24小時可以開始sorivudine及brivudine。	

7.2 併用注意事項(TS-1與下列藥品併用時應謹慎給藥)

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)，應密切監測病人狀態。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。	因tegafur會抑制phenytoin之代謝，而使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，應密切監測病人狀態。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

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

請參照8.2 臨床試驗經驗

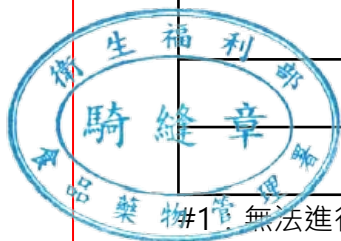
8.2 臨床試驗經驗

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

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12.臨床試驗資料)。

TS-1單一藥物治療之臨床試驗(不包含乳癌、胰臟癌及膽道癌病人)

不良反應	單一藥物治療
	全部578例病人 ^{#1}
發生率(CTC \geq 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5×10 ⁴ /mm ³)	10.9% (1.6%)
AST上升(GOT)	11.1%
ALT上升(GPT)	11.1%
食慾不振(CTC \geq 3級)	33.9% (3.5%)
噁心(CTC \geq 3級)	22.3% (0%)
嘔吐(CTC \geq 3級)	7.8% (0.5%)
腹瀉(CTC \geq 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

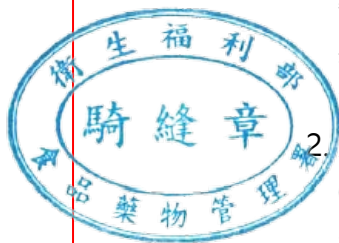
#3: 包括疲勞(fatigue)

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例病人
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%)

8.2.1 具臨床意義的不良反應

1. 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)，應密切監測病人情況。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。
2. 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%)，應密切監測病人情況。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。
 3. 嚴重肝功能障礙如猛爆性肝炎等：由於可能會造成嚴重肝病變如猛爆性肝炎(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 (請參照特殊警語)。
 4. 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)，應密切監測病人情況。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。
 5. 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，應密切監測病人情況。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。
 6. 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)，應密切監測病人情況。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。
 7. 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)，應密切監測病人情況。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。
 8. 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)，應密切監測病人情況。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。
 9. 急性腎損傷、腎病症候群：由於可能發生嚴重腎功能異常如急性腎損傷、腎病症候群(發生率不明)，應密切監測病人情況。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。
 10. 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)，應密切監測病人情況。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。
 11. 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)，應密切監測病人情況，且若檢測到任何這類症狀時，應中止TS-1的給藥。
 12. 急性胰臟炎：由於可能發生急性胰臟炎(發生率不明)，應密切監測病人情況。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。
 13. 橫紋肌溶解症：由於可能發生橫紋肌溶解症(發生率不明)，其徵候為肌肉疼痛、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損傷。
 14. 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)，應密切監測病人情況。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。

15. 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。

8.2.2 具臨床意義的不良反應(同類藥)

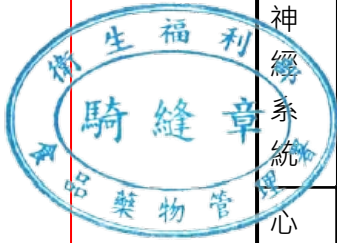
由於下述不良反應曾有報告指出為tegafur所引起，若檢測到任何異常現象時，應採取相應措施，例如中止TS-1的給藥。

肝硬化：凝血酶原時間延長、白蛋白減少、膽鹼酯酶減少。

8.2.3 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病人，流淚的發生率高(16.0%)。

分類	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	全身倦怠感	發麻、頭痛、頭重感、暈眩	頭昏感、周邊神經病變



神經系統			
心血管系統	-	低血壓、高血壓、心電圖異常、雷諾氏症候群	心悸
眼	-	流淚、結膜炎、角膜炎、角膜糜爛、眼睛疼痛、視力減退、乾眼	角膜潰瘍、角膜混濁、角膜輪狀部幹細胞缺損
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。

*為自發性通報之不良反應，發生率未明。

8.2.4 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、男性女乳症。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

作用機轉¹⁷⁻²¹⁾

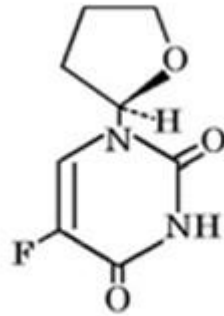
TS-1含有FT、CDHP與Oxo，而經口服給予TS-1後的抗腫瘤活性是基於FT逐漸於體內轉換產生的5-FU。CDHP選擇性可逆抑制存在於肝臟的5-FU分解代謝酶-DPD，而提高來自FT的5-FU濃度。伴隨著體內5-FU濃度的升高，腫瘤組織內5-FU磷酸化產物-5-fluoronucleotides可維持較高濃度，進而增強抗腫瘤療效。Oxo口服後分布於胃腸道，可選擇性可逆抑制orotate phosphoribosyltransferase，而選擇性抑制5-FU轉化為5-fluoronucleotides，在不影響5-FU抗腫瘤活性的作用下，同時也減輕胃腸道毒性。

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】

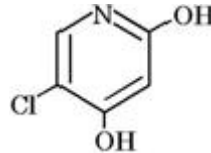
主成分			
項目	Tegafur	Gimeracil	Oteracil potassium
一般名	tegafur	gimeracil	oteracil potassium
化學名	5-Fluoro-1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl] uracil	5-Chloro-2,4-dihydroxy pyridine	Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate
分子式	C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₅ H ₄ ClNO ₂	C ₄ H ₂ KN ₃ O ₄
分子量	200.17	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pH8.0的磷酸緩衝液與水，且難溶於乙醇(99.5%)與甲醇。

10.1.1 Tegafur 結構式

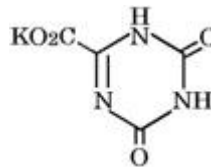


及其鏡像異構物。

10.1.2 Gimeracil 結構式



10.1.3 Oteracil potassium 結構式



10.2 藥效藥理特性

抗腫瘤活性¹⁴⁻¹⁶⁾

TS-1對於皮下植入Yoshida sarcoma、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。

10.3 臨床前安全性資料

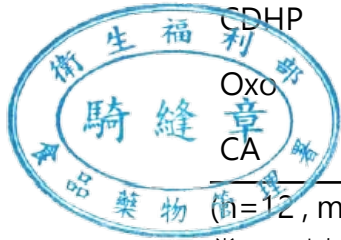
目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

11.1 藥動學

1. 下表所示之藥動學參數，係由12名癌症病人於餐後口服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25-200mg/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、腎功能不全病人使用TS-1之藥動學尚未評估，故不建議使用。

5.臨床試驗病人之肌酸酐清除率(CCr estimate)由血中肌酸酐、性別、年齡及體重依照Cockcroft-Gault^{*)}公式計算而得，以下肌酸酐清除率之不同分為兩組表列八小時內曝藥量(AUC_(0-8hr))之差異⁵⁾

CCr estimate	AUC (0-8hr)	
	>80 mL/min	50-80 mL/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:>80 mL/min), n=11 (Ccr:50-80 mL/min), mean±S.D.)

*) Cockcroft-Gault公式：

$$\text{Ccr estimate} = ((140 - \text{年齡}) \times \text{體重 (kg)}) / (72 \times \text{血清肌酸酐 (mg/dL)})$$

女性：將上式獲得的數值乘以0.85

11.2 蛋白質結合⁶⁾

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)。

11.3 代謝酵素⁷⁾

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)。

12 臨床試驗資料

12.1 臨床療效(腫瘤抑制效果)



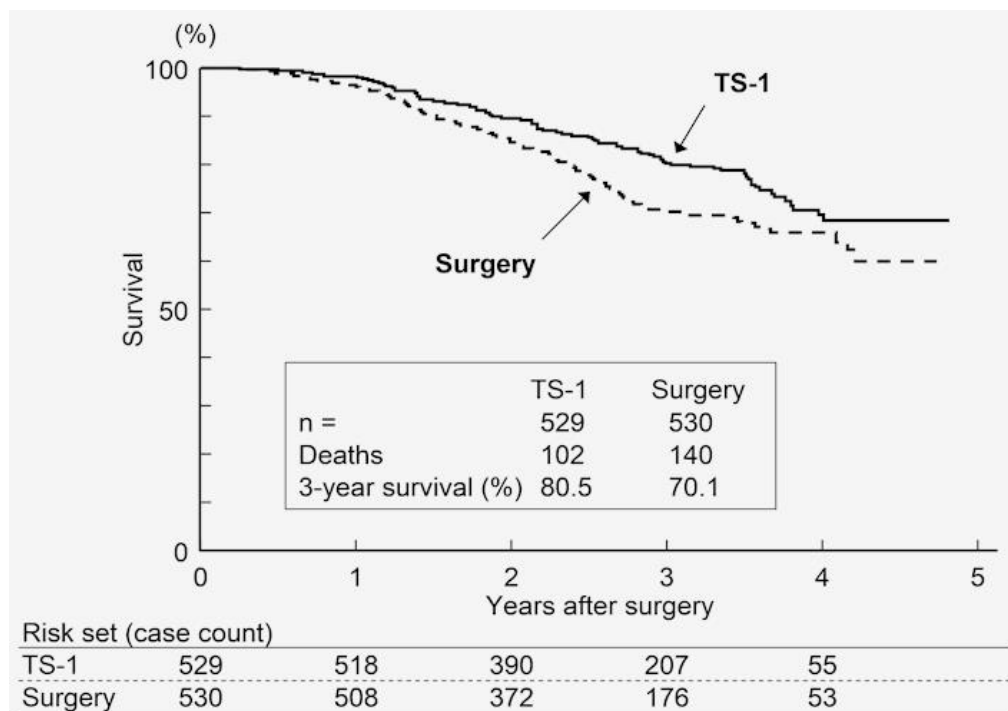
由一天分兩次單一給予TS-1口服治療(相當於FT 80-150 mg/天)之第二期臨床試驗結果顯示：以TS-1治療之反應率為46.5% (60/129例病人)。

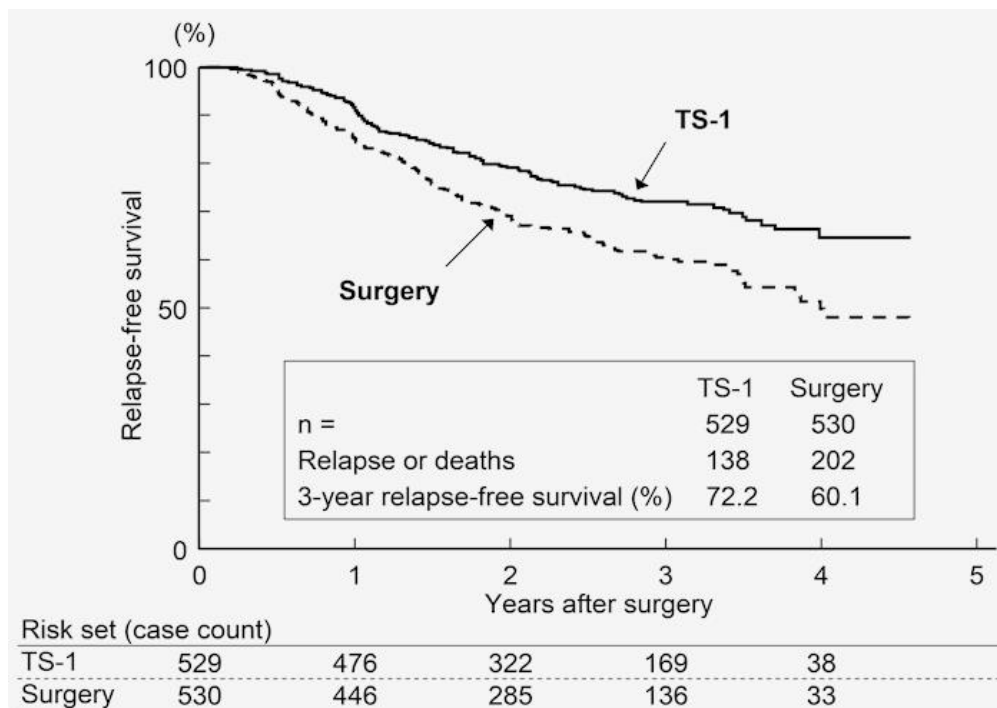
第三期臨床試驗JCOG 9912為TS-1單一使用於晚期胃癌之試驗⁸⁾。晚期無法切除或復發的胃癌病人隨機分配至三個組別，對照組為5-FU，而兩組治療組分別為CDDP+CPT-11及TS-1單一治療。試驗主要目的為證實TS-1在總存活期與5-FU相當。試驗結果顯示，TS-1單獨治療的總存活期為11.4個月並有統計上的意義($p=0.0005$)，證實與5-FU治療組總存活期相當(10.8個月)。而次要療效指標，TS-1組的腫瘤反應率為28%，遠比5-FU組高(9%)；無疾病惡化期TS-1組為4.2個月也明顯比5-FU組2.9個月長，且具有統計上的意義($p=0.001$)。次族群分析結果顯示TS-1在無法手術切除之初診斷晚期胃癌病人的療效優於復發之晚期胃癌病人。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。

12.1.2 胃癌病人術後輔助性化療

手術後TS-1單一藥物治療(手術後一年，529例病人)組與僅接受根治性胃切除手術治療(530例病人)之第二期或第三期胃癌病人組，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%。⁹⁾





12.1.3 胰臟癌

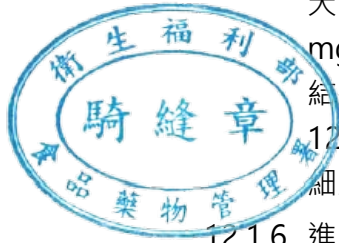
第三期臨床試驗TTYTG0702為TS-1單一或合併Gemcitabine使用於局部晚期或轉移性胰臟癌之試驗¹⁰。局部晚期或轉移性胰臟癌病人隨機分配至三個組別，對照組為Gemcitabine，而兩組治療組分別為TS-1單一治療及TS-1+Gemcitabine。試驗主要目的為：證實以TS-1單一治療之總存活期不劣於Gemcitabine單一治療，及以TS-1+Gemcitabine合併治療是否優於Gemcitabine單一治療。試驗結果顯示，TS-1單一治療組之總存活期中位數為9.66個月，與Gemcitabine單一治療組 (MST=8.80個月; hazard ratio = 0.957; 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。

12.1.4 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¹¹。病人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。

12.1.5 晚期非小細胞肺癌

多國多中心第三期臨床試驗 (East Asia S-1 Trial) 收案1154名受試者，以1:1隨機分配，評估對照Docetaxel，TS-1於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌的有效性與安全性¹²。TS-1用法為根據病人體表面積，一次口服40-60mg，每



天兩次，連續吃四週後休息兩週，每六週為一個療程；Docetaxel用法為60或75 mg/m²，於每次療程第一天靜脈點滴輸注，每三週為一個療程。

結果顯示，於主要療效指標整體存活期中位數，TS-1組為12.75個月，Docetaxel組為12.52個月，統計結果顯示TS-1於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌，其療效不劣於Docetaxel。

12.1.6 進展性及復發膽道癌

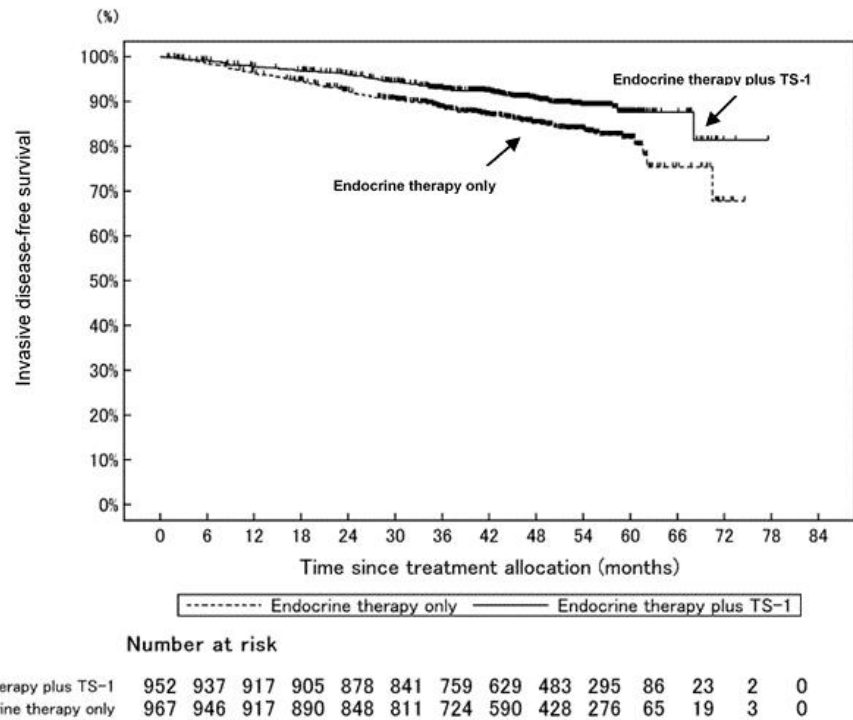
第三期臨床試驗JCOG 1113 study為TS-1合併Gemcitabine使用於進展性及復發膽道癌22)。病人隨機分配至兩個組別：

實驗組為口服TS-1合併Gemcitabine，其中TS-1用法為根據病人體表面積一次口服30-50mg，每天兩次，連續服用兩週並休息一週；gemcitabine用法為1000 mg/m²於療程第一天及第八天靜脈點滴輸注，每三週為一個療程；對照組為Gemcitabine合併Cisplatin (GC)。試驗主要目的為證實TS-1合併Gemcitabine之存活期不劣於GC。結果顯示：TS-1合併Gemcitabine之存活期中位數為15.1 個月，與GC組之13.4個月相似，95%信賴區間之上限1.19。

12.1.7 具有高復發風險的HR陽性和HER2陰性乳癌之術後輔助化療合併內分泌療法

第三期臨床試驗POTENT study為TS-1合併標準內分泌治療，使用於第 I-IIIB 期、雌激素受體陽性、HER2 陰性、侵襲性、已接受根治性手術切除^{註1)}但具有高復發風險^{註2)}的女性乳癌病患。病人隨機分配至兩個組別：

實驗組為TS-1合併標準內分泌治療(979例病人)；對照組僅接受內分泌治療(980例病人)。TS-1用法為根據肌酸酐清除率和體表面積，每天口服分兩次給藥(相當於tegafur 60-120 mg/天)，連續服用兩週後休息一週，每三週為一個療程，重複此療程一年。兩組病人都接受由試驗主持人選擇的內分泌治療^{註3)}，內分泌治療的療程最長5年，或者直到復發或符合退出試驗條件為止。主要試驗指標無侵襲性疾病存活率(invasive disease-free survival)的hazard ratio為 0.61 (95%信賴區間：0.47-0.80，Log-rank檢定 p=0.0002) (期中分析(約總事件(332例)的七成)^{註4)}，結果顯示TS-1合併標準內分泌治療增強了抑制復發的效果。



註1)若施予術後放射治療，則必須在進入試驗前至少2週內完成。不允許同時合併使用本藥品與放射治療，也不允許在本藥品治療結束後進行放射治療

註2)高復發風險的定義為計畫書中符合以下(1)或(2)的病人。

(1)腋下淋巴結轉移的病人 (接受術前或術後藥物治療的病人，在藥物治療前腋下淋巴結轉移呈陽性)。

(2)腋下淋巴結無轉移且符合下列1)至3)任何一種情況的病人。

1) 無術前藥物治療史：(i)侵犯直徑 ≥ 3 cm，(ii)組織學分級(HG) 3 級，(iii)明顯侵犯血管，(iv) HG 2級，侵犯直徑 ≥ 2 cm且 < 3 cm，(v) HG 2級，侵犯直徑 < 2 cm，且高增殖標記*，或(vi) HG 1級，侵犯直徑 ≥ 2 cm且 < 3 cm且高增殖標記*。

2) 術前化療史：在原發腫瘤或腋下淋巴結的手術檢體中觀察到殘留的侵襲性癌症。

3) 術前內分泌治療史：(i)侵犯直徑 ≥ 3 cm，(ii) HG 3級，(iii)明顯侵犯血管，(iv) HG 2級，手術檢體的侵犯直徑 ≥ 2 cm且 < 3 cm，(v) HG 2級，侵犯直徑 < 2 cm，且高增殖標記*，或(vi) HG 1級，侵犯直徑 ≥ 2 cm且 < 3 cm且高增殖標記*。

*: Ki-67標記指數 $\geq 30\%$ ，或如果經中央病理評估Ki-67標記指數 $\geq 14\%$ 且 $< 30\%$ ，將進行安可待基因檢測(Oncotype DX)，而具有復發分數(RS) ≥ 18 的病人符合資格。

註3)內分泌療法選自下列治療之一，曾有術前內分泌治療史的病人需連續接受術前及術後共5年的內分泌治療。

- 停經前：tamoxifen或toremifene，也允許持續2年併用goserelin或leuprorelin。
- 停經後：anastrozole、letrozole或exemestane，如果不適合使用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitors)，則可允許使用tamoxifen或toremifene。

註4)療效分析的案例數在合併TS-1和內分泌療法的組別為952例，而在僅接受內分泌治療的組別為967例。

12.2 不良反應

12.2.1 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。

12.2.2 胃癌病人術後輔助性化療

由胃癌病人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%)。

12.2.3 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。

12.2.4 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%)。

12.2.5 晚期非小細胞肺癌

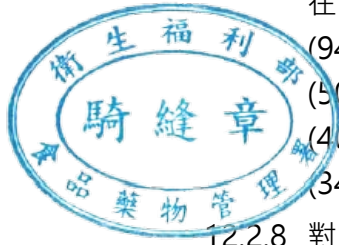
多國多中心第三期臨床試驗 (East Asia S-1 Trial) 結果顯示，TS-1治療的第三級以上血液不良事件，主要為neutropenia (5.4%)、anemia(2.6%)、leukocytopenia (1.2%) 及 thrombocytopenia (1.2%)；而第三級以上非血液不良事件，主要為decreased appetite (6.5%)、diarrhea(6.3%)及stomatitis (2.5%)等。

12.2.6 膽道癌

針對膽道癌之第二期臨床試驗TTYTG1308結果顯示，TS-1+ Gemcitabine合併治療組的第三級以上副作用發生率約為10%，依據藥物不良反應器官分類代碼 (System Organ Classes, SOC) 大部分為檢驗報告異常(佔13.7%)；其後為全身性的障礙和投藥部位狀況、肝膽異常、皮膚和皮下組織產生異常(各占5.9%)。試驗中最常見的不良反應包含 anemia (54.9%), decreased appetite (49.0%), pyrexia (47.1%), fatigue (43.1%), abdominal pain (35.3%) and blood bilirubin increased (31.4%), diarrhea (25.5%), oedema peripheral (25.5%), platelet count decreased (25.5%), weight decreased (25.5%), nausea (23.5%), abdominal distension (23.5%), stomatitis (23.5%), vomiting (21.6%), pruritus (21.6%)等，大部分不良反應皆屬於輕至中度。

第三期臨床試驗JCOG1113結果顯示，相較於Cisplatin+ Gemcitabine治療組，在TS-1+ Gemcitabine合併治療組中較常見的不良反應發生率為anemia (98.3%), fever (31.1%) diarrhea (20.9%), mucositis oral (28.8%), rash maculopapular (23.7%), biliary tract infection (20.9) and skin pigmentation (20.3%)，而TS-1+ Gemcitabine合併治療組第三級以上常見副作用包含Neutrophil count decreased (59.9%)、White blood cell decreased (24.9%)、Biliary tract infection (20.9%)。

12.2.7 具有高復發風險的HR陽性和HER2陰性乳癌之術後輔助化療合併內分泌療法



在TS-1合併內分泌療法組納入安全性分析的954名病人中，不良事件的發生率為99.0% (944例病人)。最常見的不良事件為leukopenia (54.4%)、skin hyperpigmentation (50.3%)、increased ALT (42.9%)、neutropenia (42.0%)、increased blood bilirubin (40.8%)、fatigue (39.1%)、increased AST (38.6%)、anemia (34.9%)、nausea (34.5%)、diarrhea (32.3%)以及thrombocytopenia (32.2%)。

12.2.8 對於腎功能障礙病人之不良反應

一項胃癌病人使用TS-1之上市後研究中，依肌酸酐清除率(CCr estimate)之高低表列出發生不良反應之機率，該數值係由血中肌酸酐、性別、年齡及體重依照Cockcroft-Gault 公式計算而得。如表中所示，當病人之肌酸酐清除率越低，其發生不良反應之機率及嚴重程度皆增加；此外，當病人之起始劑量使用較標準劑量低時，不良反應發生之機率亦較使用標準劑量之病人低。

CCr estimate (mL/min)	病人起始劑量為標準劑量		病人起始劑量使用較低劑量	
	發生不良反應機率	發生不良反應嚴重程度(第三等級以上)	發生不良反應機率	發生不良反應嚴重程度(第三等級以上)
80 ≤	79.2% (835/1054)	26.8% (282/1054)	70.7% (224/317)	24.3% (77/317)
50 ≤ <80	80.8% (1087/1345)	32.3% (434/1345)	71.7% (309/431)	26.0% (112/431)
30 ≤ <50	87.4% (319/365)	42.5% (155/365)	79.9% (123/154)	33.8% (52/154)
<30	90.0% (18/20)	75.0% (15/20)	82.4% (14/17)	47.1% (8/17)

12.2.9 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例病人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 $3000/m^3$ 、血紅素濃度 $8g/dL$ 與血小板數 $7.5 \times 10^4/m^3$ 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病人，由其數值的最低點至恢復之間的中位數，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 (5-43天)	24例	5.5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)

13 包裝及儲存

13.1 包裝

8~1000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見藥品外包裝標示。

13.3 儲存條件

室溫(25°C)保存，於密閉容器內，置於兒童無法取得之處。

13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

14 病人使用須知

目前尚無資訊。

15 其他

15.1 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) Ikeda, K.: Comparison of pharmacokinetic parameters of S-1 for patients with normal

and mildly impaired renal function. Research report, No.253, 2007.

- 6) Masuda, H. et al. : Yakubutsudotai (Xenobiotic Metabolism and Disposition), 12 (4): 301, 1997.
- 7) Ikeda, K. et al.: Clin. Cancer Res., 6: 4409, 2000.
- 8) Narikazu, B. et al.: Lancet Oncol., 10(11):1063-9. Epub 2009.
- 9) Sakuramoto. S. et al.: N. Engl. J. Med., 357(18):810, 2007.
- 10) Ueno, H. et al. J Clin Oncol., 31(13):1640-8. 2013.
- 11) Muro K, et al. Lancet Oncol., 11:853-60, 2010
- 12) Nokihara, H. et al.: Annals of Oncology., 28: 2698–2706, 2017
- 13) 國內臨床試驗(TTYTG1005)
- 14) Takechi, T. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 39: 205, 1997.
- 15) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., 56: 2602, 1996.
- 16) Fukushima, M. et al.: Int. J. Oncol., 13: 693, 1998.
- 17) Shirasaka, T. et al.: Anti-Cancer Drugs, 7: 548, 1996.
- 18) Tatsumi, K. et al.: Jpn. J. Cancer Res., 78 (7): 748, 1987.
- 19) Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., 53: 4004, 1993.
- 20) Spears, C.P. et al.: ibid., 44: 4144, 1984.
- 21) Wilkinson, D.S. et al.: ibid., 35: 3014, 1975.
- 22) Morizane C. et al. : Annals of Oncology., 30(12):1950-1958, 2019
- 23) 國內臨床試驗 (TTYTG1308)
- 24) Toi, M. et al. Lancet Oncol.2021 ; 22(1) : 74-84.

15.2 本文修訂日期

2024年7月

16 藥商服務電話

0800-086-288

製造廠

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

製造廠：TAIHO
PHARMACEUTICAL CO. LTD.
(TOKUSHIMA PLANT)

224-15,AZA-EBISUNO,HIRAISHI,KAWAUCHI-
CHO,TOKUSHIMA-SHI,TOKUSHIMA,771-0194, JAPAN

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之1號3樓