

TS-1® 愛斯萬膠囊

Tegafur 20mg & Gimeracil 5.8mg & Oteracil 9.6mg 20 mg /cap

專業人員版 | 洪維宏藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症 (在美國和/或加拿大未獲批准。

批准的適應症可能因國家/地區而異本)

- 胃癌術後輔助性化療，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。
- TS-1 適用於治療無法切除之晚期胃癌。
- 胰臟癌：TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。
- 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。
- 晚期非小細胞肺癌：TS-1 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。

適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)	Invasive ductal carcinoma of the pancreas, stage I-III, and no local residual or microscopic residual tumour Pts: 335 Gemcitabine (1000 mg/m ²), IV on days 1, 8, and 15, every 4	190 pts in the Gemcitabine group (190 Pts) vs and the S-1 group (187 Pts) HR of mortality was 0.57 (p non-inferiority<0.0001, p<0.0001 for superiority), h 5-year OS : 24.4% vs 44.1% (S-1 group). ADR : Grade 3 or 4 stomatitis and diarrhoea	每日口服 TS1 (40 mg, 50 mg, or 60 mg U 依照 BSA, 口服一天兩次 28 天，休息 14 天，每 6 星期當一周期，給 4 週期。

Lancet : 2016 Jul 16;388(10041):248-57	weeks [one cycle], 6 cycles) or S-1 (40 mg, 50 mg, or 60 mg according to BSA, orally administered twice a day for 28 days followed by a 14 day rest, every 6 weeks [one cycle], for up to 4 cycles)	(S-1 group.)	
Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/ infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial	Arm 1: RS-1 at 50 mg/m ² divided in two daily doses for 21 days and cisplatin at 75 mg/m ² IV on day 1, repeated every 28 days (527 pts) vs Arm 2 : IV fluorouracil at 1,000 mg/m ² /24 hours for 120 hours and cisplatin at 100 mg/m ² IV on day 1, repeated every 28 days (526 ps).	mOS : 8.6 months (cisplatin/S-1) vs 7.9 months (cisplatin/infusional fluorouracil) arm (HR, 0.92; P = .20). ADR : grade 3/4 neutropenia (32.3% v 63.6%), complicated neutropenia (5.0% v 14.4%), stomatitis (1.3% v 13.6%), hypokalemia (3.6% v 10.8%), treatment-related deaths (2.5% v 4.9%; P < .05).	每日口服 TS1 (50 mg/m ² BSA), 口服一天兩次 21 天 · 休息 7 天, 每 4 星期當一周期, 加上第一天 cisplatin 75mg/m ² 直到疾病進展。

* ORR: Overall response rate; CR: Complete response; PR: Partial response; OS: overall survival ; RCT : Randomized control trial, ADR: adverse effect.

作用機轉

TS-1 內含三種成分，其中 Tegafur 是 5-FU 的前驅物質，在體內經化學作用以後會轉變為 5-FU，抑制腫瘤細胞生長。而 Gimeracil 會抑制將 5-FU 代謝的酶，可使 5-FU 不會被快速代謝掉，延長 5-FU 在體內作用的時間。Oteracil 優先分佈於正常胃腸道組織，在那裡它抑制 orotate phosphoribosyl transferase（負責腸道中 fluorouracil 的酶），導致正常胃腸道組織中 fluorouracil 降低，目的是降低胃腸道副作用。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐(有10-30%的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：白血球減少(43-46%，3級2.8%)、貧血(38-68%，3級 5.7%)、嗜中性白血球減少(34-44%，3級8.5%)、血小板減少(11-46%，2.8%)。

注意事項及常見副作用

- 心臟血管系統：低血壓、高血壓、心電圖異常(<0.5%)
- 皮膚系統：色素沉澱(21-34%)、皮疹(12-19%)、掉髮(<3%)、皮膚乾燥、搔癢、手足症候群、指甲異常(<0.5%)
- 代謝及內分泌系統：電解質異常(<0.5%，例如：血鈉、血鉀、血鈣異常)、血糖升高(<0.5%)。
- 胃腸系統：食慾減退(34-66%)、噁心(22-54%)、腹瀉(19-39%)、口腔黏膜破損(17-25%)、嘔吐(8-32%)、味覺異常(≥5%)、便秘、嚴重腸炎、消化道潰瘍(0.5%)。上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。
- 血液系統：出血(<0.5%)
- 肝臟系統：肝功能指數升高(11-49%)，停藥後可恢復。
- 骨骼肌肉系統：關節痛(<0.5%)
- 視覺系統：流淚(0.1-16%)、結膜炎(<0.5%)。當與順鉑聯合使用時，曾報告包括流淚增多、乾眼症和獲得性淚囊狹窄在內的眼部疾病。眼部毒性通常通過中斷治療和適當的管理（如人工淚液、眼部抗生素）解決。監測眼部反應的早期跡象，如果症狀持續或視力受損，請諮詢專家。

- 腎臟系統：腎功能指數升高(0.1-19%)。急性腎衰竭、蛋白尿(< 0.5%)。停藥或調整藥物可恢復。
- 呼吸系統：呼吸困難、間質性肺炎(0.3%)。
- 其它：疲倦(22-53%)。頭痛、暈眩(< 0.5%)、嗅覺障礙(0.1%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 常用劑量
 - 通常劑量依 BSA 與不同適應症來計算 tegafur 劑量。25-30 mg/m²/dose 一天兩次口服。
 - 即使與其他抗惡性腫瘤劑併用時，亦應依上述方式投與本藥。
- 劑量轉換(based on BSA):
 - 20 mg/m²/dose:
 - ✓ ≤1.29 m²: 20 mg twice daily.
 - ✓ 1.30 to 1.62 m²: 30 mg twice daily.
 - ✓ 1.63 to 1.87 m²: 35 mg twice daily.
 - ✓ 1.88 to 2.12 m²: 40 mg twice daily.
 - ✓ ≥2.13 m²: 45 mg twice daily.
 - 15 mg/m²/dose:
 - ✓ ≤1.29 m²: 15 mg twice daily.
 - ✓ 1.30 to 1.66 m²: 20 mg twice daily.
 - ✓ 1.67 to 2.16 m²: 30 mg twice daily.
 - ✓ ≥2.17 m²: 35 mg twice daily.

- 腎功能不全劑量調整
 - CrCl >50 mL/minute: 無需調整劑量
 - CrCl 30 to 50 mL/minute: 降至 20 mg/m²/dose 一天兩次.
 - CrCl <30 mL/minute: 不建議
- 肝功能不全劑量調整
 - 輕-中度肝功能不全: 無需調整藥物(謹慎用藥, 可能惡化肝功能)
 - 嚴重肝功能不全: 禁用。可能惡化肝功能。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 劑量調整原則

非血液學和非腎臟毒性		
不良反應級數	劑量調整	備註
1 級	無需調整劑量	
2 級噁心或嘔吐	2 級：暫停治療至 0 級或 1 級；依以前的劑量重新開始。	治療前優化止吐治療
≥3 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一次或第二次出現：暫停治療直至 0 或 1 級； ■ 重新開始後，將劑量減少一個劑量水平 (從 25 mg/m²/dose 到 20 mg/m²/dose 或從 20 mg/m²/dose 到 15 mg/m²/dose) 。 	第三次發生：停止治療。

副作用	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ 骨髓抑制 <p>嗜中性球 <500/mm³ · 血小板 <25,000/mm³ · 或血紅素 <4 mmol/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停治療直至嗜中性球 ≥1500/mm³ · 血小板 ≥100,000/mm³ · 血紅素 ≥6.2 mmol/L。 ■ 然後減少劑量 一個劑量水平 (從 25 mg/m²/dose 到 20 mg/m²/dose 或 從 20 mg/m²/dose 到 15 mg/m²/dose) 。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 肝毒性: <p>包括猛暴性肝炎在內的嚴重肝病很少發生。監測肝功能。可能需要調整劑量。如果出現黃疸，請立即停藥。肝功能不全患者慎用。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 60 mg 每天兩次減少到 50 mg 每天兩次 ■ 50 mg 每天兩次減少到 40 mg 每天兩次 ■ 40 mg 每天兩次，則停止治療 至少 7 天。如果減少劑量後毒性仍然存在，則停止治療至少 7 天，直到肝指數恢復正常；如果發生暴發性肝炎，考慮永久停藥。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 腎毒性：已報告有腎臟不良反應 (3 級或以上) 。密切監測腎功能。可能需要調整劑量。輕度或中度腎功能不全病人慎用；可能需要調整劑量。不推薦用於嚴重腎功能損害。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 將劑量從 60 mg 每天兩次減少到 50 mg 每天兩次 ■ 50 mg 每天兩次減少到 40 mg 每天兩次 ■ 40 mg 每天兩次，則停止治療至少 7 天) 。如果減少劑量後毒性仍然存在，請停止治療至少 7 天，直到 Cr 恢復正常。

<ul style="list-style-type: none"> ■ 心血管系統: 心血管不良反應報告，包括心肌梗死、心絞痛、心律失常（包括室性心動過速）和心臟衰竭。有心血管病史的患者慎用。 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 胃腸道毒性：可能導致腹瀉；如果發生嚴重腹瀉，請仔細監測電解質失衡或脫水情況。腹瀉發生時應及早開始標準止瀉管理（loperamide 和積極補液以避免脫水） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 可按指示進行預防性止瀉治療。 ■ 對 2 級或更高級別的腹瀉或脫水停止治療。 ■ 有腸阻塞症狀的病人慎用。 ■ 經常出現噁心、嘔吐、厭食、口腔炎和腹痛。 ■ 可能加劇消化性潰瘍或胃腸道出血。 ■ 患有消化性潰瘍病或有胃腸道出血史的病人慎用。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 肺毒性：可能導致或加重間質性肺炎。監測症狀的新發作或惡化。如果出現呼吸惡化（如咳嗽）和發燒，應進行胸部 X 光檢查。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 間質性肺炎發作時停藥並適當治療。

➤ NCI CTCAE v5.0：副作用級數評估

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	< LLN to 1500 / μ L	1000-1500 / μ L	500-1000 / μ L	< 500 / μ L
Thrombocytopenia	< LLN to 75 k/ μ L	50-75 k/ μ L	25-50 k/ μ L	< 25 k/ μ L

Nausea 嘔心	無食慾/無改變 飲食習慣	食量減少，但無 體重減輕、脫 水、營養不良		
口腔炎 Mucositis	無症狀或輕微 不需介入處理	中等疼痛或潰 爛，但不干擾進 食；或需要改變 飲食	嚴重疼痛干擾進 食	危及生命; 需 要緊急處理
腹瀉 Diarrhea	比自己每日基本 次數，增加<4 次大便/一天。 大腸造口量比基 本量稍微增 加。	比自己每日基本 次數，增加 4 到 6 次大便/一 天。大腸造口量 比基本量中度增 加。工具操作能 力受限。	比自己每日基本 次數，增加 7 次 大便/一天;失禁; 需住院; 自我照 護能力受到限制	危及生命; 需 要緊急處理

藥物交互作用

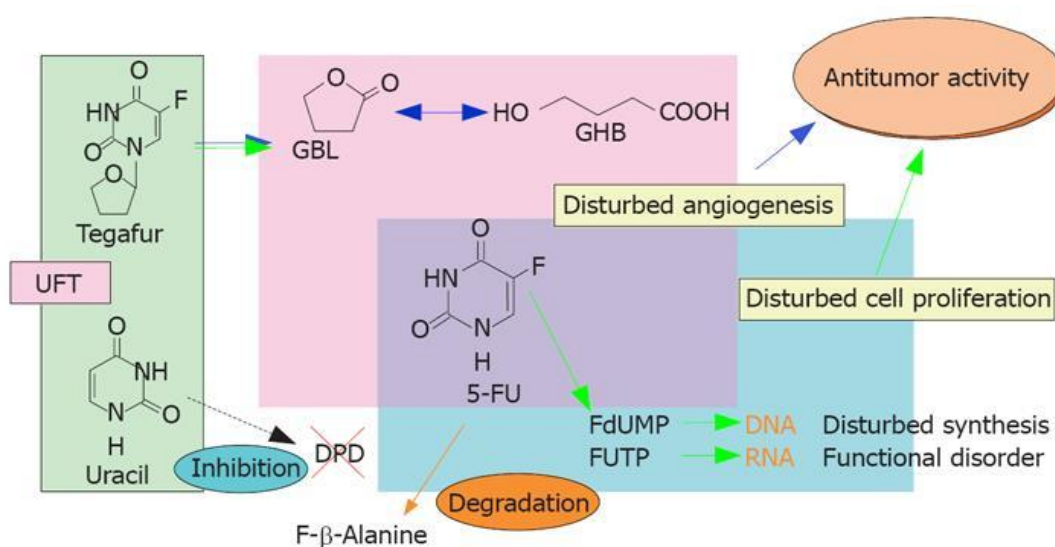
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 全血球計數 Complete Blood Count 及白血球分類 Differential Count
- 腎功能(Serum creatinine)、肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 血清電解質、感染症狀、出血、腹瀉或脫水。

機轉

Tegafur 是 fluorouracil 的前驅藥；活化後，代謝物(F-dUMP) 與 thymidylate synthase (連同還原的葉酸) 結合，形成抑制 DNA 合成的複合物。此外代謝物 FUTP 會結合到 RNA 中，從而破壞 RNA 功能。Gimeracil 通過可逆和選擇性地抑制 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 來抑制 fluorouracil 代謝，從而導致血漿中 fluorouracil 的濃度升高。Oteracil 優先分佈於正常胃腸道組織，在那裡它抑制 orotate phosphoribosyl transferase (負責腸道中 fluorouracil 代謝的酶)，導致正常胃腸道組織中 fluorouracil 降低，目的是降低胃腸道副作用。3-藥物組合通稱為 S-1。



Ishikawa, T. (2008). Chemotherapy with enteric-coated tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(18), 2797.

藥師小叮嚀

1. 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 天或 21 天，休息 7 天，作為一個療程。若錯過服藥時間，想起來的時間在在下次給藥時間與本次給藥時間的一半以內可以補吃劑量，若超過則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
3. 無法吞服的病人，可以在容器中注入 20ml、55°C 的水，放入整顆膠囊靜置 5 分鐘，接著搖晃或攪拌使其成懸浮液，室溫下可安定 6 小時。
4. 此藥與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 6 個月應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
7. 高齡者的生理機能較低，特別是易有消化道發炎（腹瀉、口內炎）及骨髓抑制情形，應密切觀察。
8. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 Loperamide 直到止瀉滿 12 小時，並補充水分的攝取。請參照癌症藥物(民衆版) 癌症用藥自我照顧《腹瀉》的章節。
9. 如有流淚增多、乾眼、視力受損，請告知醫師或諮詢眼科醫師。
10. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
11. 臨床監測項目: 全血球計數、腎功能、肝臟功能。