

TS-1膠囊 20・25

TS-1 Product Introduction

台灣東洋藥品 癌症事業發展群
地區經理 林俊明 (JIMSVAA)

History of Oral Fluoropyrimidine Development

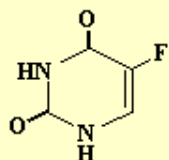
< Active Compound >

< 1st generation >

< 2nd generation >

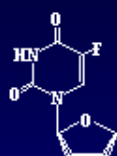
< 3rd generation >

5-FU



1968

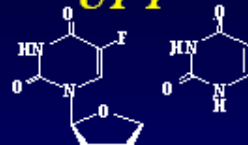
FT-207(Tegafur)



1973

800 -1200mg/day

UFT



1984

300 -600mg/day

TS-1

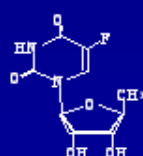


1999

80mg /m²/day

DIF

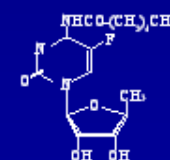
5'-DFUR



1987

800 -1200mg/day

Capecitabine



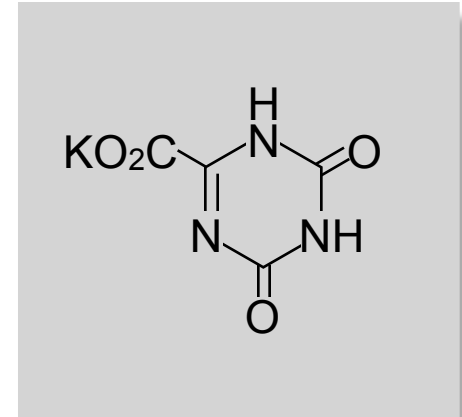
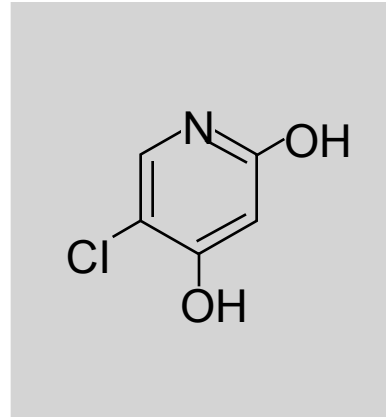
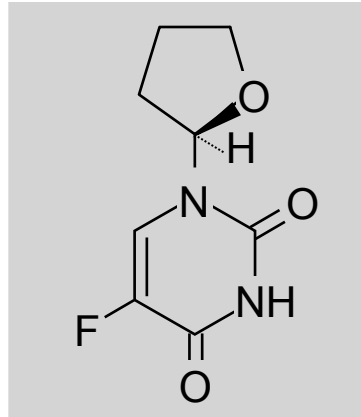
1657mg /m²

TS-1膠囊 20・25

組成成分特性

TS-1的組成成分

結構式



成分名

Tegafur

Gimeracil

Oteracil potassium

簡稱

FT

CDHP

Oxo

組成比

1

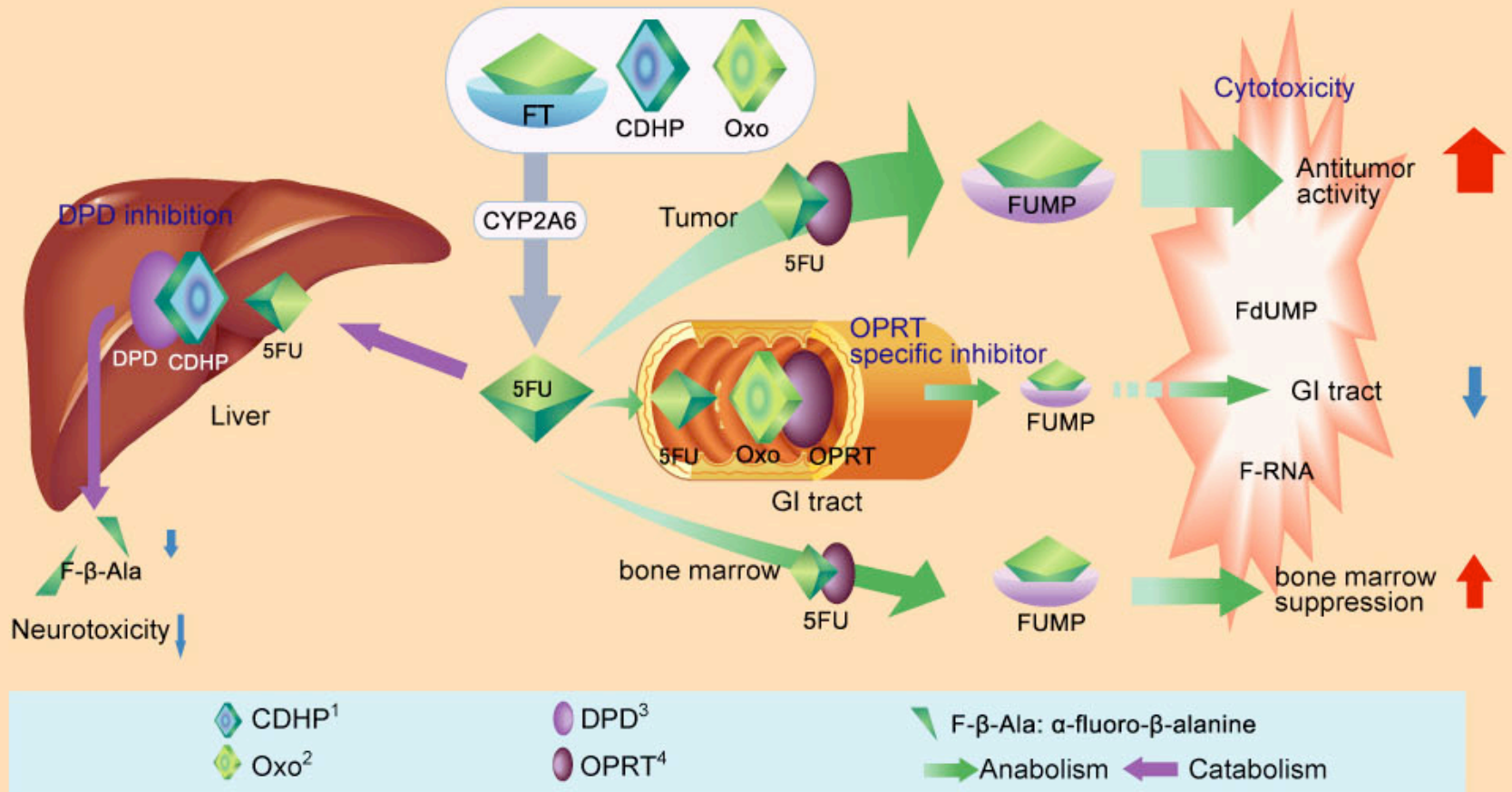
:

0.4

:

1

S-1 作用機制



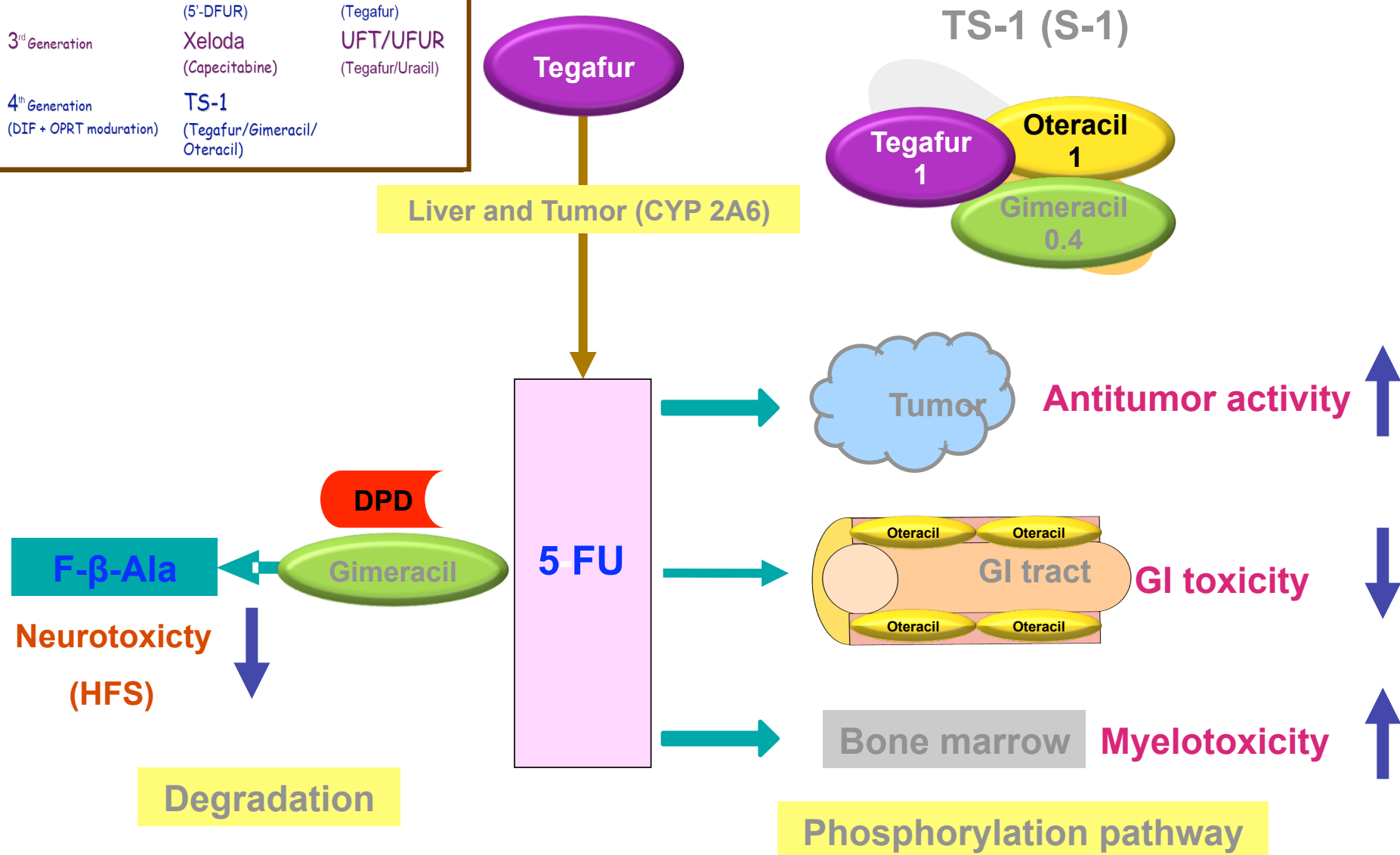
- ※FT, the oral prodrug of 5-FU, shows good bioavailability and is slowly converted to 5-FU to prolong its antimetabolic effect.
- ※CDHP is a potent and reversible inhibitor of DPD, a 5-FU degradation enzyme. The combination of CDHP and FT retains high concentration of 5-FU both in blood and tumor cells and prolongs therapeutic effects.
- ※Oral co-administration of OXO with 5-FU specifically inhibits the phosphorylation of 5-FU to (FUMP)⁵ catalyzed by OPRT within the GI mucosal cells, and consequently reduces the GI toxicity of 5-FU.

Fluoropyrimidine

Cancer Chemotherapy Drugs By Dr Diasio, Mayo

1 st Generation	5-FU	
2 nd Generation	Furtulon (5'-DFUR)	FUTRAFUL (Tegafur)
3 rd Generation	Xeloda (Capecitabine)	UFT/UFUR (Tegafur/Uracil)
4 th Generation (DIF + OPRT modulation)	TS-1 (Tegafur/Gimeracil/ Oteracil)	

Mechanism of TS-1[®]



TS-1 Phase II Studies in Japan

2. TS-1 臨床試驗成績

(1) 單獨投與

- 在胃癌的臨床試驗中,其反應率為**46.5%**(60/129例),腫瘤原發點的治療反應率為32.6%(30/92例)。
- 在以結腸直腸癌為對象的臨床試驗中,其反應率為32.6%(42/129例),腫瘤原發點的反應率為34.8%(8/23例)。
- 在以頭頸癌為對象的臨床試驗中,其反應率為34.1%(29/85例),腫瘤原發點的反應率為48.1%(23/52例)。
- 之前曾治療過(使用taxane類之抗惡性腫瘤藥物)但無法手術或復發之乳癌的臨床試驗中,其反應率為21.8%(12/55例)。
- 在以胰臟癌為對象的臨床試驗中,其反應率為32.2%(19/59例)。
- 在以膽道癌為對象的臨床試驗中,其反應率為30.5%(18/59例),腫瘤原發點的反應率為24.1%(7/29例)。

(2) 併用投與

- 針對未治療過的非小細胞肺癌,與CDDP併用反應率為47.3%(26/55例),腫瘤原發點的反應率為43.1%(22/51例)。

TS-1 膠囊 20・25

TS-1 正確使用方式

適應症

- 台灣：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的成年患者
2. 治療無法切除的晚期胃癌

日本：胃癌、結直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、無法手術或復發之乳癌、胰臟癌、膽道癌

非適應症注意事項

1. 結直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌或胰臟癌

TS-1於手術後輔助性化學治療的有效性與安全性尚未確立。

2. 非小細胞肺癌

TS-1單方治療於非小細胞肺癌的有效性與安全性尚未確立。

3. 無法進行手術或復發之乳癌

(1) TS-1於手術前/手術後輔助性化學治療的有效性與安全性尚未確立。

(2) TS-1之給與，應使用於anthracycline類或taxanes類抗腫瘤藥品化學治療後，惡化或復發的病例。

(3) 用於第一線化學治療，TS-1與其他抗腫瘤藥品之合併藥物治療的有效性與安全性尚未確立。

用法與用量

- 依據體表面積之決定每次服用的初始劑量，每天給與2次，於**早餐後**及**晚餐後**：

體 表 面 積	初始劑量 (相當於Tegafur 劑量)	1 日服用劑量 (相當於Tegafur 劑量)
$<1.25 \text{ m}^2$ $1.25 \text{ m}^2 \sim 1.5 \text{ m}^2$ $\geq 1.5 \text{ m}^2$	40 mg/ 次 50 mg/ 次 60 mg/ 次	80 mg/日 100 mg/日 120 mg/日

- 連續給與28天，之後停藥14天，即為一個療程。



投與劑量參考對應表

毎日給藥基準＝40mg/dose ×2次日

服藥次數＝2次/日

單位：身高（cm），体重（Kg）

体重\身高	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
35.0	1.113	1.140	1.167	1.194	1.220	1.246	1.272	1.297	1.322	1.347	1.372	1.396
37.5	1.148	1.176	1.203	1.231	1.258	1.285	1.311	1.337	1.363	1.389	1.414	1.440
40.0	1.181	1.210	1.238	1.267	1.294	1.322	1.349	1.376	1.403	1.429	1.455	1.481
42.5	1.213	1.243	1.272	1.301	1.330	1.358	1.386	1.414	1.441	1.468	1.495	1.522
45.0	1.245	1.275	1.305	1.335	1.364	1.393	1.422	1.450	1.478	1.506	1.534	1.561
47.5	1.275	1.306	1.337	1.367	1.397	1.427	1.456	1.485	1.514	1.543	1.571	1.599
50.0	1.304	1.336	1.367	1.398	1.429	1.460	1.490	1.519	1.549	1.578	1.607	1.636
52.5	1.333	1.365	1.397	1.429	1.460	1.492	1.522	1.553	1.583	1.613	1.642	1.672
55.0	1.360	1.394	1.426	1.459	1.491	1.523	1.554	1.585	1.616	1.646	1.677	1.706
57.5	1.388	1.421	1.455	1.488	1.521	1.553	1.585	1.617	1.648	1.679	1.710	1.740
60.0	1.414	1.449	1.483	1.516	1.550	1.583	1.615	1.648	1.680	1.711	1.743	1.774
62.5	1.440	1.475	1.510	1.544	1.578	1.612	1.645	1.678	1.710	1.743	1.774	1.806
65.0	1.465	1.501	1.536	1.571	1.606	1.640	1.674	1.707	1.740	1.773	1.806	1.838
67.5	1.490	1.526	1.562	1.598	1.633	1.668	1.702	1.736	1.770	1.803	1.836	1.869
70.0	1.514	1.551	1.588	1.624	1.659	1.695	1.730	1.764	1.799	1.832	1.866	1.899
72.5	1.538	1.576	1.613	1.649	1.686	1.721	1.757	1.792	1.827	1.861	1.895	1.929
75.0	1.561	1.599	1.637	1.674	1.711	1.748	1.784	1.819	1.854	1.889	1.924	1.958
77.5	1.584	1.623	1.661	1.699	1.736	1.773	1.810	1.846	1.882	1.917	1.952	1.987
80.0	1.607	1.646	1.685	1.723	1.761	1.798	1.835	1.872	1.908	1.944	1.980	2.015

毎回投与量	40mg/回	（20mg capsules × 2 cap/回）
	50mg/回	（25mg capsules × 2 cap/回）
	60mg/回	（20mg capsules × 3 cap/回）

藤本ら：日本衛生学会誌, 23(5), 443-450, 1968

$$A = W^{0.444} \times H^{0.663} \times 88.83 \times 10^{-4}$$

A：体表面積（m²） W：体重（kg），H：身長（cm）

初始劑量注意事項

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	初回基準量	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，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生化檢查值異常(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**。此外，在無法進行手術或復發之乳癌病人，縮短停藥期之安全性尚未確立(無臨床數據)。

初始劑量注意事項

- 3) 為避免如骨髓抑制及猛暴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次臨床生化檢查(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處置，如延長停藥期間、依上述方法減量或中止給藥等。**特別是在一個療程完成後而需增加劑量時，應更經常進行臨床生化檢查** (請參照【臨床試驗】)。
- 4) 由於基礎研究(大鼠)顯示，於禁食狀態下給藥會改變 oteracil potassium 的生物利用率，另外，氟嘧啶二酮的磷酸化被抑制而降低抗腫瘤效果，故TS-1須於**飯後服用**。

給藥方法 (mono)

(術後輔助性化療與晚期胃癌)

連續口服28日後停藥14天 (服4w休2w), 以此為一個週期重複給藥.

1 個週期						
投 與 期 間	1週	2週	3週	4週	1週	2週
	連續口服28日				停藥14日	

 重複療程

【停藥期間】
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生化檢查值異常(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**。

【飯後給藥】
由於基礎研究(大鼠)顯示，於禁食狀態下給藥會改變oteracil potassium的生體可用率，及氟嘧啶二酮的磷酸化被抑制而降低抗腫瘤效果，故TS-1須於**飯後服用**。

此外，在無法進行手術或復發之乳癌病人，縮短停藥期之安全性尚未確立(無臨床數據)。

Proper Use of TS-1 Single Agent in Advanced Gastric and in the Adjuvant Treatment

ULN：標準值上限

檢查項目		適當使用準則*	慎重給藥
PS		0 -2	3
胰臟癌、膽道癌 Performance Status(PS) Karnofsky Performance Status(KPS)		PS 0 KPS 90-100%	PS 1-3 KPS 30-80%
骨髓功能	血紅素	$\geq 9.0\text{g/dL}$	$8.0\sim 9.0\text{g/dL}$
	白血球數	$3500\sim 12000/\text{mm}^3$	$2000\sim 3500/\text{mm}^3 \geq 12000/\text{mm}^3$
	嗜中性球數	$\geq 2000/\text{mm}^3$	$1000\sim 2000/\text{mm}^3$
	血小板數	$\geq 10\text{萬}/\text{mm}^3$	$7.5\text{萬}\sim 10\text{萬}/\text{mm}^3$
肝功能	總膽色素	$\leq 1.5\text{倍ULN}$	$1.5\text{倍ULN}\sim 3\text{mg/dL}$
	AST(GOT) ALT(GPT)	$\leq 2.5\text{倍ULN}$	$2.5\text{倍ULN}\sim 150\text{IU/L}$
腎功能	肌酸酐	$\leq \text{ULN}$	$\text{ULN}\sim 1.5\text{mg/dL}$

Ccr假設值**(mL/min)	≥ 80	$80\sim 60$	$60\sim 30$
開始給藥量	從初始劑量 開始投予 (特殊族群還是需 做劑量調整)	初始劑量投予 (必要時減少1個幅度的 劑量開始投予)	減少1個或2個幅度的 劑量開始投予 (若Ccr. $30\sim 40\text{mL/min}$ 調整 兩個幅度的投予量開始)

Ccr計算值(mL/min) = $\frac{\text{體重(kg)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{血清creatinine值(mg/dL)}}$
(Cockcroft-Gault公式)

女性患者請將此計算值再乘以0.85

禁止投予

Ccr. $< 30\text{mL/min}$

定期臨床檢查的需要

(晚期胃癌或胃癌術後輔助性化療)

晚期胃癌或 胃癌術後輔助性化療		1 個療程週期						下個療程	
		1週	2 週	3 週	4 週	1 週	2 週	重複療程	
TS-1		連續28天口服投予				停藥14天			
	TS-1 投予開始前	每兩週進行一次以上的臨床檢查							第一次週期 投與開始前
臨床檢查	●	D7	D14	D21	D28	D35	D42		
		○	●	○	●	○※	●		
臨床症狀 全身狀況	●	請診問臨床症狀和所有跟身體狀況的變化							
		口內炎，下痢等腸胃道症狀、起疹子、發燒、咽頭痛等臨床症狀，患者狀況的觀察							
身高	●								
體重	● 基準量設定							● 基準量確認	

●：必須 ○：可能的話儘量執行

*：第一療程及劑量增加時請嚴格執行較頻繁的臨床檢查。

※：休藥期間基本上以14天為原則，但是如果沒有發現因為本藥所引起之臨床檢查異常(血液、肝腎功能檢查)及消化器症狀發現的化、在安全性上沒有問題的話則可縮短停藥期間。但是就算是這樣，停藥期間也至少要有7天。

與用法・用量有關之使用上的注意: 針對無法切除或復發乳癌尚未確認停藥期間縮短的安全性（沒有使用經驗）。

正確使用準則

(晚期胃癌)

以下不可給藥		
檢查項目		檢查項目數值
PS		4
骨髓功能	血紅素	<8.0g/dL
	白血球數	<2000/mm ³
	嗜中性球數	<1000/mm ³
	血小板數	<7.5萬/mm ³
肝功能	總膽色素	≧ 3mg/dL
	AST(GOT) ALT(GPT)	≧ 150 IU/L
腎功能	肌酐酸	≧ 1.5mg/dL

Proper Use of TS-1

(晚期胃癌、非小細胞肺癌合併Cisplatin)

尚未確立針對非小細胞肺癌進行過之後期第二期臨床試驗(本藥品連續給予2天、cisplatin在第八天給予60mg/m²)以外的本藥用法、用量的療效及安全性。

通常、成人初次TS-1的服用劑量乃參照體表面積決定之後、早餐及晚餐後服用、每天服用兩次連續服用21天後，休藥14天。Cisplatin則是在TS-1投予開始第8天以點滴靜脈輸注兩小時，給予劑量為60mg/m²。此給予方式為一療程、之後重複療程。
但是，如果休藥一週後的檢查上沒有安全性上的問題的話則可以縮短休藥時間一週。

TS-1連續口服給予21天，cisplatin則是第8天給予60mg/m²，之後TS-1休藥14天。之後重複此療程。

1 個療程					
投予期間	1週	2週	3週	1週	2週
TS-1	21日連續口服給予			14日間休藥	
Cisplatin (60mg/m ²)	↑ 第8天				

 重複療程

Proper Use of TS-1 Combining Cisplatin in AGC and NSCLC

ULN：標準值上限

檢查項目		適當使用準則*	慎重給藥
PS		0 -2	3
骨髓功能	血紅素	$\geq 9.0\text{g/dL}$	8.0~9.0g/dL
	白血球數	3500~12000/mm ³	2000~3500/mm ³ $\geq$ 12000/mm ³
	嗜中性球數	$\geq 2000/\text{mm}^3$	1000~2000/mm ³
	血小板數	$\geq 10\text{萬}/\text{mm}^3$	7.5萬~10萬/mm ³
肝功能	總膽色素	$\leq 1.5\text{倍ULN}$	1.5倍ULN-3mg/dL
	AST(GOT) ALT(GPT)	$\leq 2.5\text{倍ULN}$	2.5倍ULN-150IU/L
Ccr假設值**(mL/min)		≥ 80	80~60**
開始給藥量		從初始劑量開始投予	標準劑量降一個幅度給藥

Ccr. : < 50** ml/min 目前沒有資料

肌酸酐清除率(creatinine clearance)推測值 (Cockcroft-Gault式)

$$= \left[(140 - \text{年齡}) \times \text{體重(kg)} \right] / \left[72 \times \text{血清肌酸酐濃度(μmol/L)} \right]$$
 (女性患者請將計算值再乘以0.85)

請定期的進行臨床檢查 (晚期胃癌合併Cisplatin)

晚期胃癌		一個療程*					下個療程	
		1週	2週	3週	1週	2週	重複療程	
TS-1		連續21天口服給予			休藥14天藥			
Cisplatin (60mg/m2 ²)		↑ 第8天						
	TS-1 投予開始前	Cisplatin 投予開始前				頻繁的臨床檢查		下個療程 開始前
臨床檢查	●	d a y 7	d a y 14	d a y 21	d a y 28	d a y 35		
胸部X光	●	△	△	△	△	△		
血氧氣	●	△	△	△	△	△		
臨床症狀 全身狀況	●	請診問臨床症狀和所有跟身體狀況的變化						
身高	●							
體重	●							
基準量設定		基準量確認						

●：必須 ○：可能的話儘量執行 △：必要的場合

第一療程及劑量增加時請嚴格執行較頻繁的臨床檢查。

※：休藥期間基本上以14天為原則，但是如果沒有發現因為本藥所引起之臨床檢查異常(血液、肝腎功能檢查)及消化器症狀發現的化、在安全性上沒有問題的話則可縮短停藥期間。但是就算是這樣，停藥期間也至少要有7天。

TS-1膠囊 20・25

藥物動力學

藥物動力學

1.血漿中濃度（單次投與）

由12個癌症病人於餐後口服TS-1單次劑量32-40mg/dose之血漿濃度所得。藥物給與後72小時於尿中所含之比率，gimeracil (CDHP)約為52.8%、tegafur (FT)約為7.8%、oteracil potassium (Oxo)約為2.2%、代謝物cyanuric acid (CA)約為11.4%，而氟嘧啶二酮(5-FU)則約為7.4%。

2.血漿中濃度（連續投與）

當連續28天每天二次給與32-40mg/dose的TS-1時，於1、7、14及28天測量的TS-1血漿濃度，可快速達到穩定濃度。即使連續給與TS-1後，內生性尿嘧啶 (Ura)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)。

3.蛋白結合

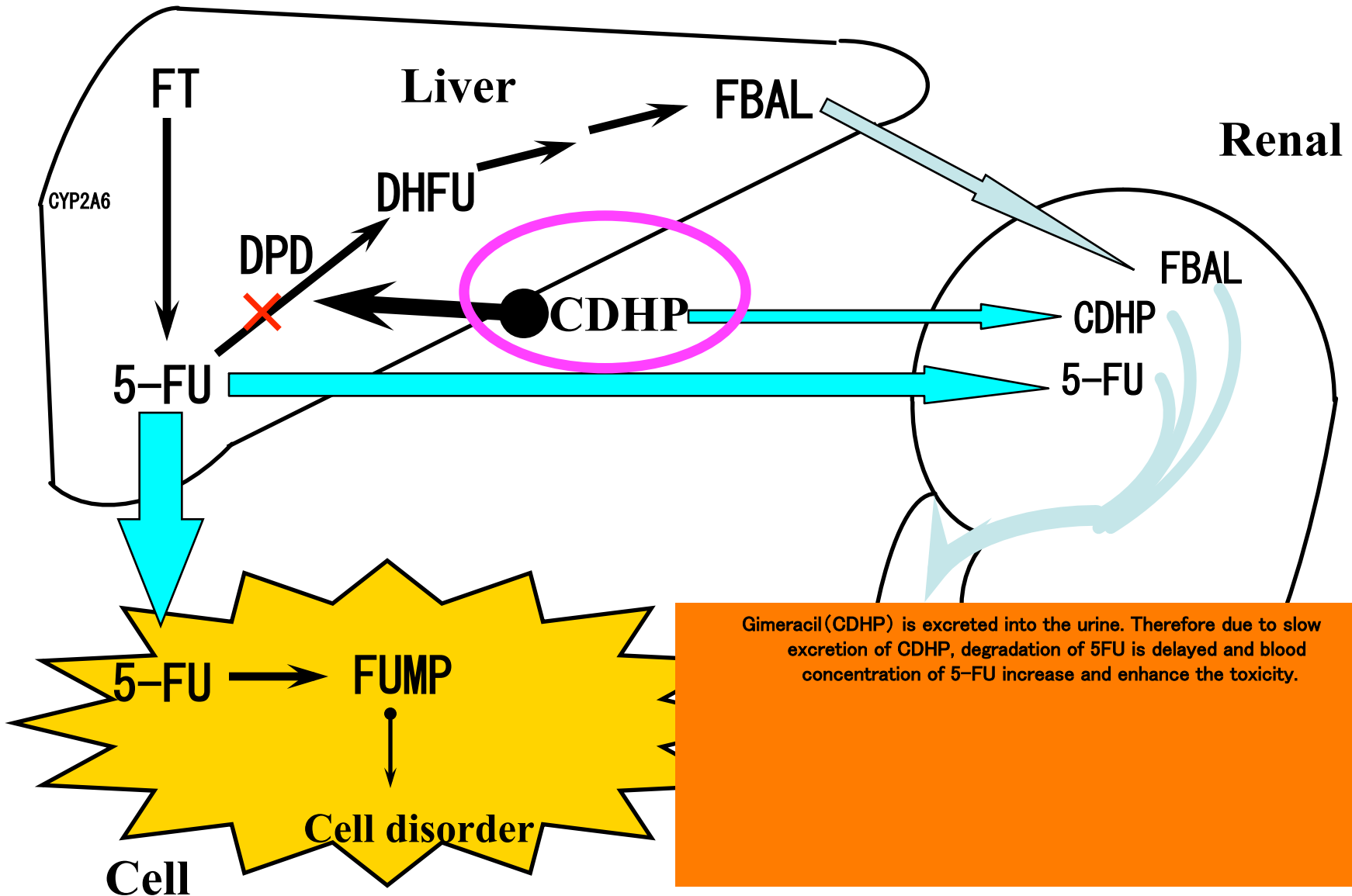
TS-1的各種組成成分以及5-FU在人體血清的蛋白質結合率，FT為49-56%、CDHP 為32-33%、Oxo為7-10%，而5-FU為17-20% (體外試驗)。

4.尿中的排泄 →禁忌之「4・有嚴重腎障礙病患」請參考照

針對惡性腫瘤患者12例來看，檢測了TS-1飯後口服給予標準劑量的各成分(FT、CDHP、Oxo)及代謝物(5-FU、CA)在不同時間點的尿中濃度。在第72小時，由尿液排洩的CDHP為52.8%、CA為11.4%、FT為7.8%、5-FU為7.4%及Oxo為2.2%。其中任何成份之代謝物或未變化原形從尿液裡排泄，大致於12小時內結束，因此非常的快速。另外，CDHP有很高比例是以未改變原形由腎臟排泄，因此如果病患腎臟功能下降時，CDHP血漿濃度有上升的可能。

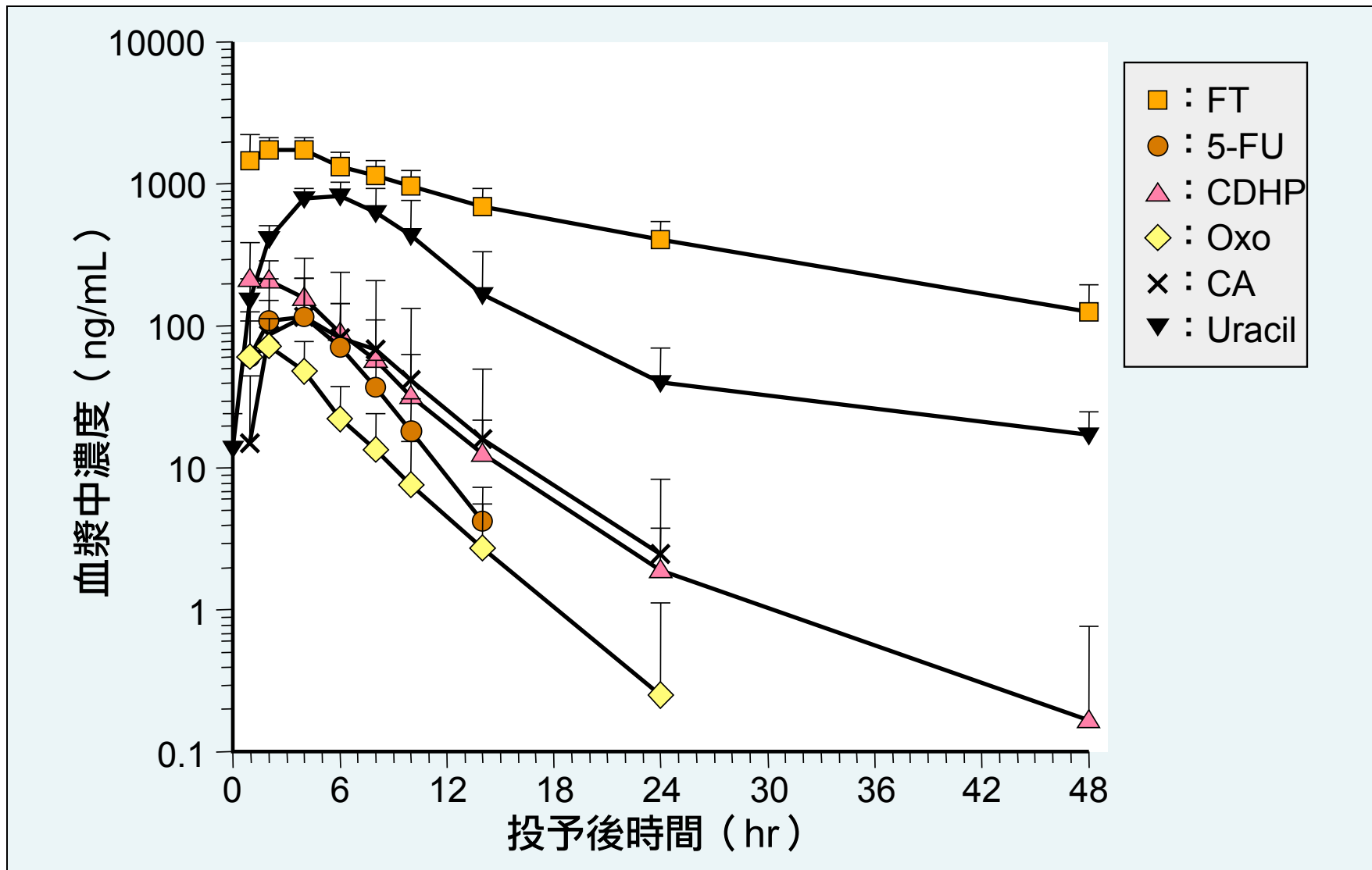
標準投予劑量*1：體表面積1.25m²以上～1.5m²未滿給予TS-1 50mg（25mg膠囊×2），1.5m²以上給予60mg（20mg膠囊×3）CA*2：Oxo的代謝物

Mechanism of adverse events in patients with renal dysfunction



TS-1單次給予的藥物動力學血漿中濃度變化

(Mean + SD, 12例)



TS-1單次給予的藥物動力學

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (0-48hr) (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

Mean±SD

TS-1膠囊 20・25

TS-1臨床成績 (Phase III)

Phase III Data in TS-1

Postoperative Gastric Cancer

- ACTS-GC Study (NEJM 2007)

Advanced Gastric Cancer

- JCOG 9912 Study (Lancet 2009)
- SPIRITS Study (Lancet Oncology 2008)

**Randomized phase III trial comparing
S-1 monotherapy versus surgery alone
for stage II/III gastric cancer patients (pts)
after curative D2 gastrectomy
(ACTS-GC study)**

**M. Sasako, T. Yamaguchi, T. Kinoshita, M. Fujii,
A. Nashimoto, H. Furukawa, T. Nakajima,
Y. Ohashi, S. Sakuramoto, H. Imamura,
for the ACTS-GC group**

Study design

Curative gastrectomy (D2)

within 6 weeks after surgery



Central Randomization (dynamic balancing)

Adjustment factors : stage*(II, IIIA, IIIB), Institution



S-1 80-120 mg/day**

4 wks administration with 2wks off
in each course for 12 months



Surgery alone

(No further therapy)

** Body surface area (m²)

< 1.25

1.25 - < 1.5

>= 1.5

80mg/day

100mg/day

120mg/day

* Japanese Classification of Gastric Carcinoma,
13th ed,1999

Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan. 19-21, 2007, Orlando, FL

Adverse Events (1)

	S-1 (n=517)		Surgery Only (n=526)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Luekopenia	6 (1.2%)	0	2 (0.4%)	0
Anemia	6 (1.2%)	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)
Thrombocytopenia	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0
AST	9 (1.7%)	0	17 (3.2%)	1 (0.2%)
ALT	6 (1.2%)	0	16 (3.0%)	1 (0.2%)
Total bilirubin	7 (1.4%)	1 (0.2%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)
Creatinine	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

*NCI-CTC (Ver.2.0)

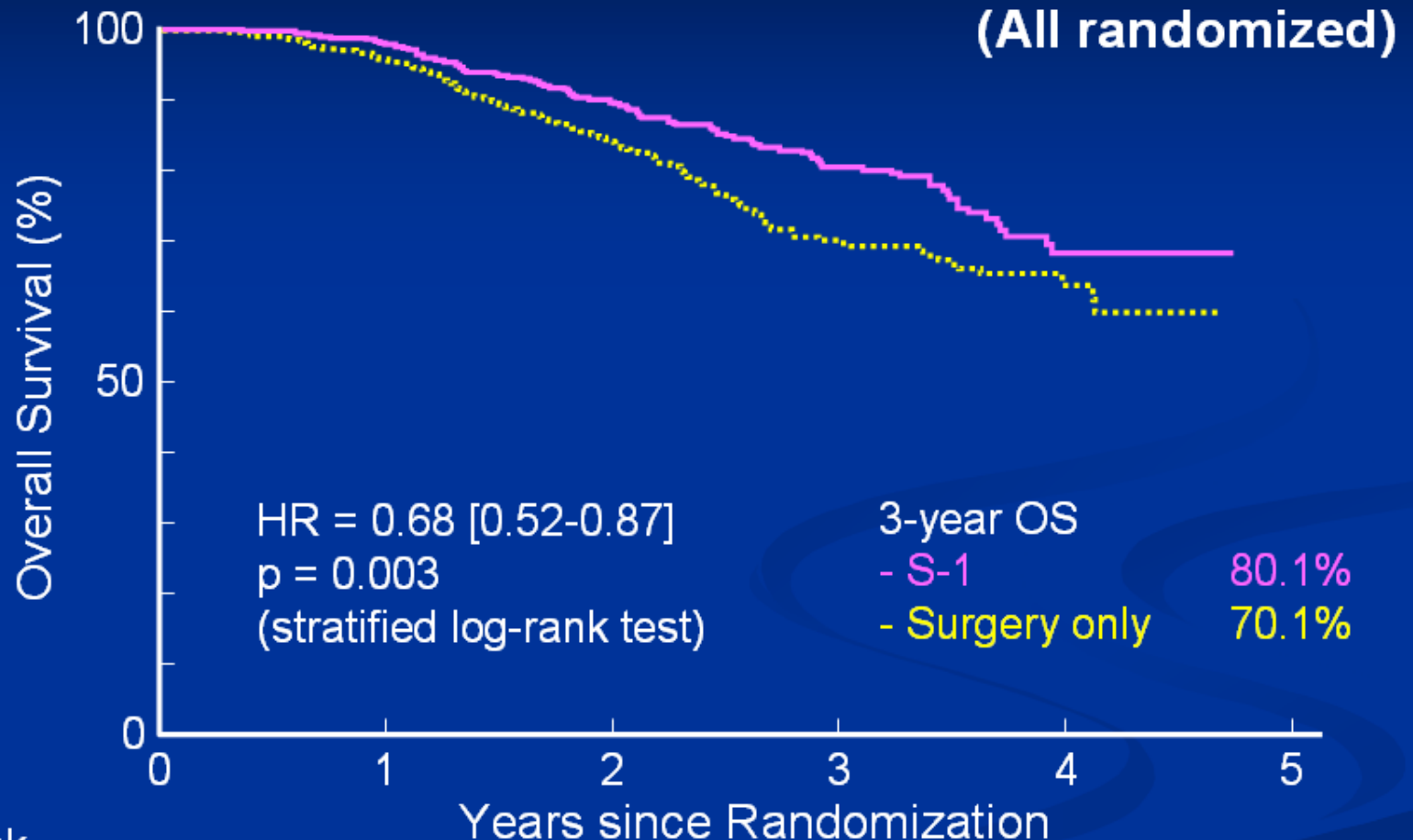
Adverse Events (2)

	S-1 (n=517)		Surgery Only (n=526)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Stomatitis	1 (0.2%)	0	0	0
Anorexia	30 (5.8%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)	3 (0.6%)
Nausea	19 (3.7%)	-	6 (1.1%)	-
Vomiting	6 (1.2%)	0	7 (1.3%)	3 (0.6%)
Diarrhea	16 (3.1%)	0	1 (0.2%)	0
Rash	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)	0
Fatigue	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)	0

*NCI-CTC (Ver.2.0)

Overall Survival

(All randomized)



No. at risk
S-1
Surgery only

529
530

515
504

370
352

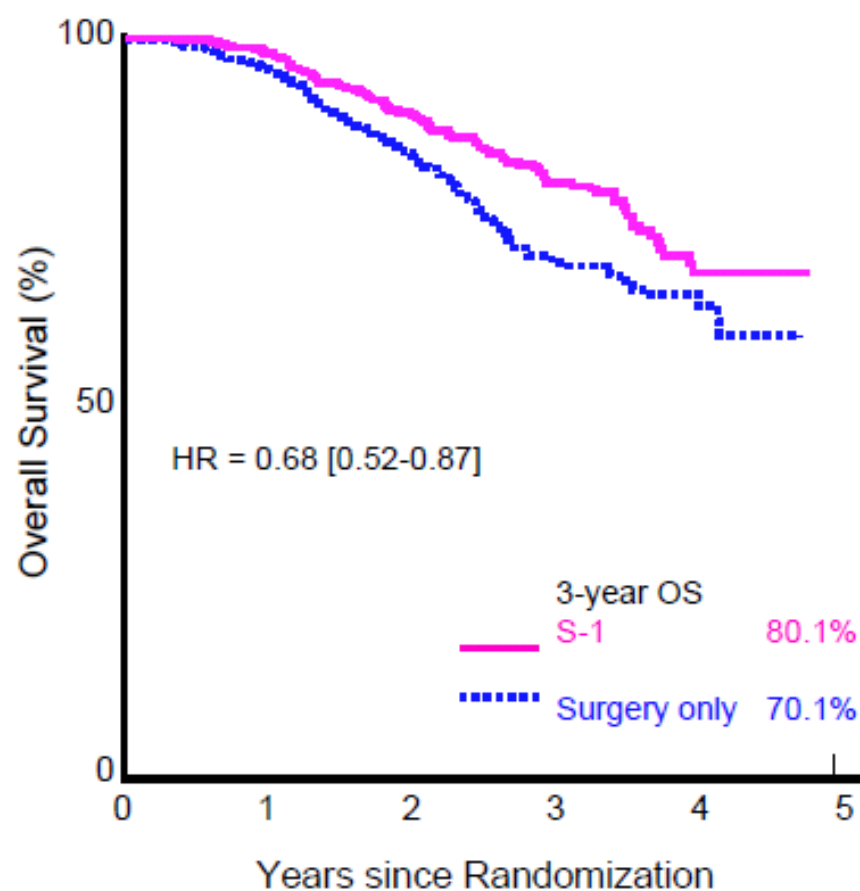
196
163

46
40

Overall Survival

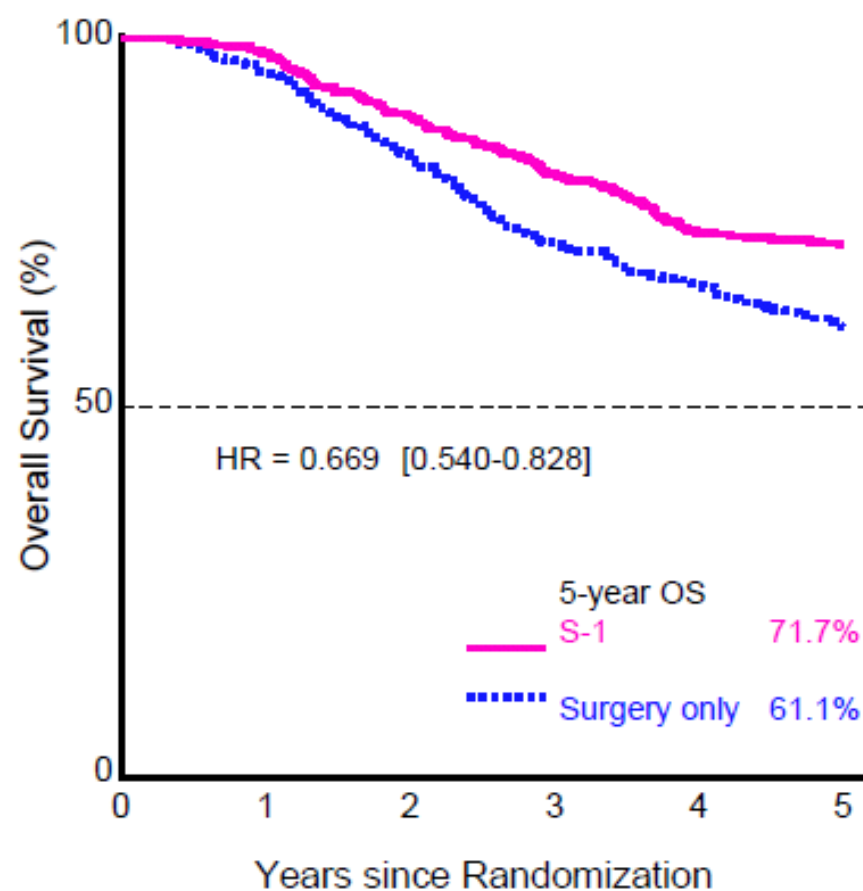
all randomized

NEJM (2007)



Sakuramoto et al. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20

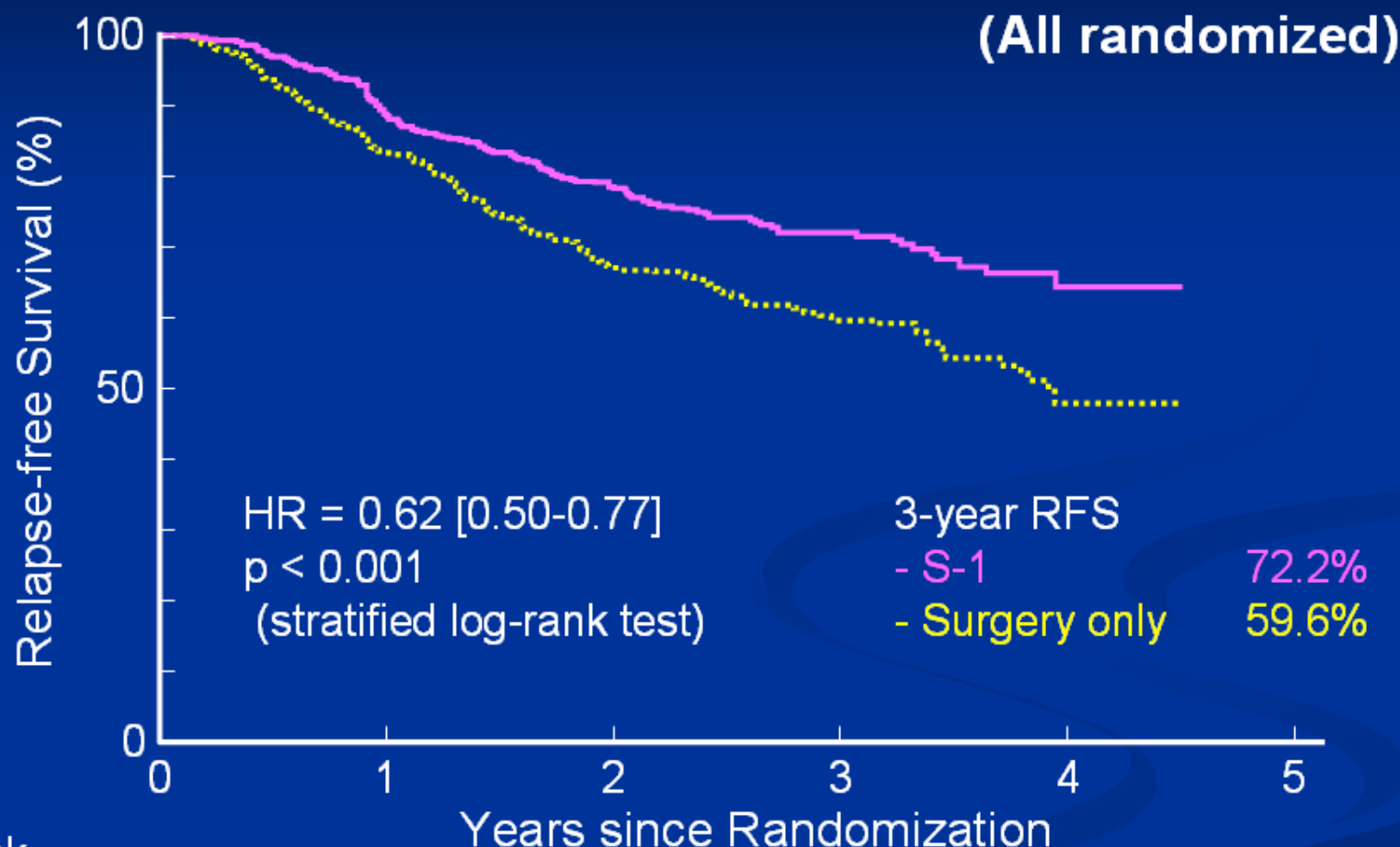
ESMO (2010)



No. at risk						
S-1	529	515	465	416	363	316
Surgery only	530	504	438	365	327	268

Relapse-free Survival

(All randomized)

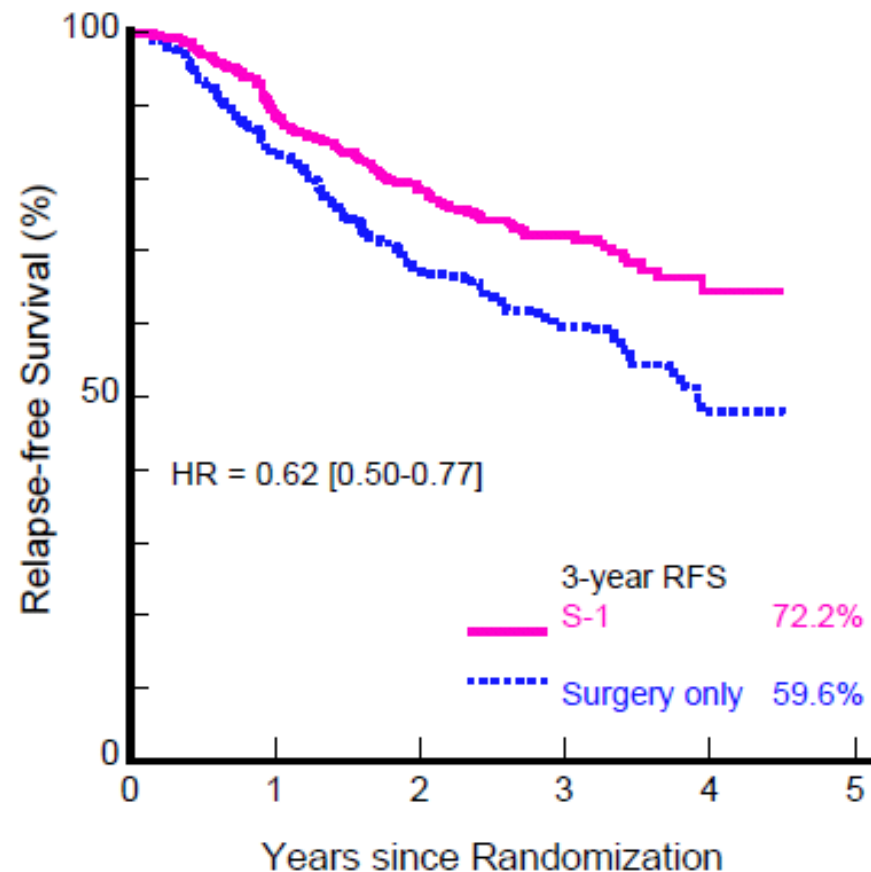


No. at risk					
S-1	529	463	290	145	25
Surgery only	530	437	252	111	21

Relapse-free Survival

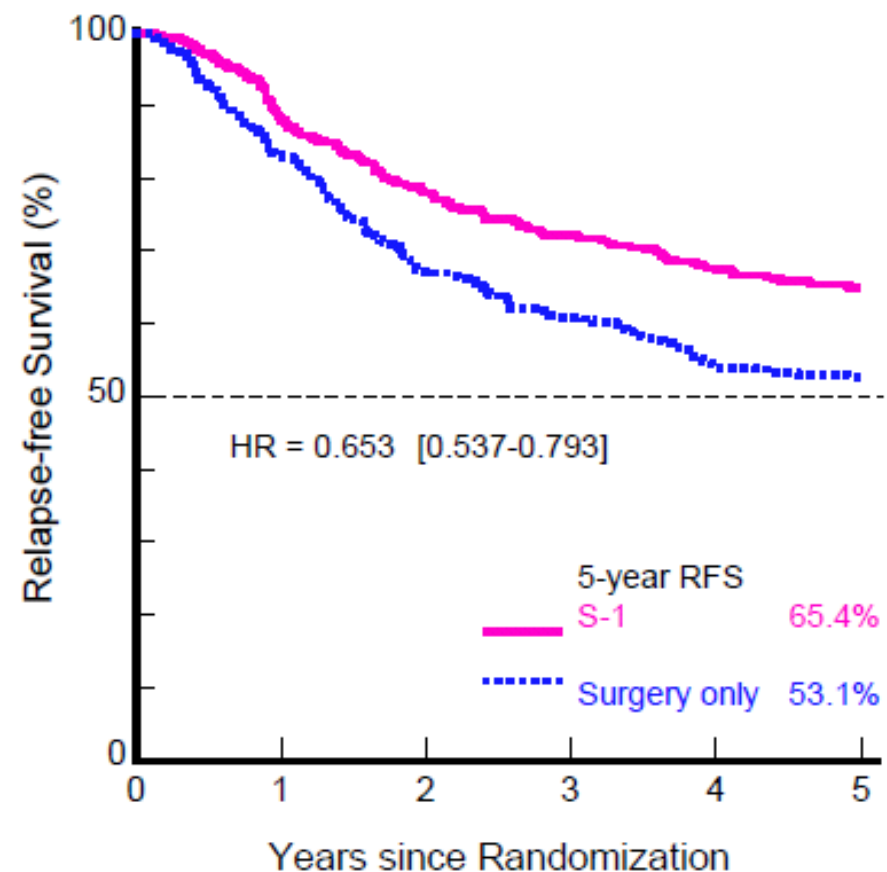
all randomized

NEJM (2007)



Sakuramoto et al. N Engl J Med 2007; 357:1810-20

ESMO (2010)

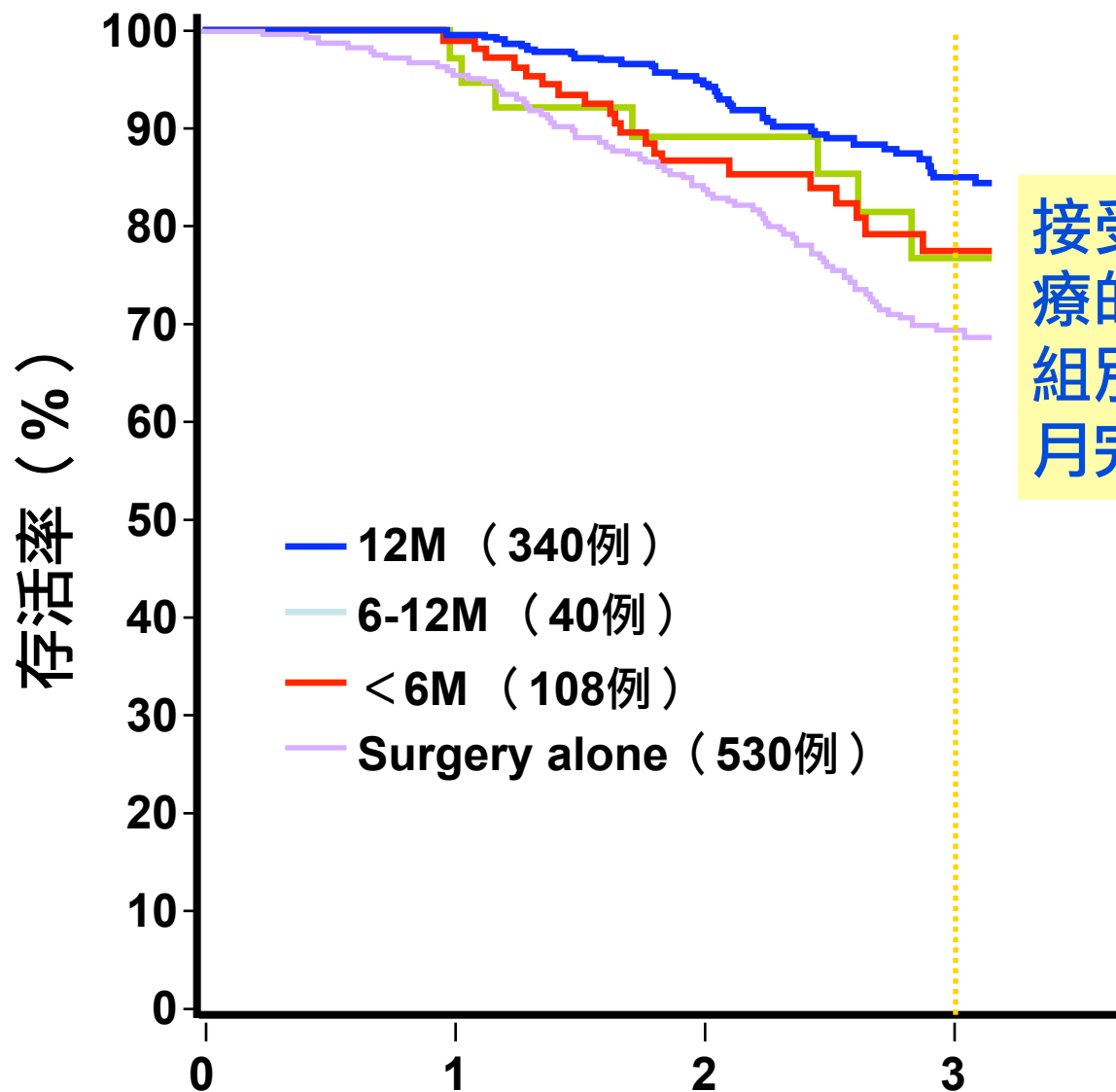


No. at risk						
S-1	529	463	399	354	322	201
Surgery only	530	437	348	302	254	147

Site of First Relapse

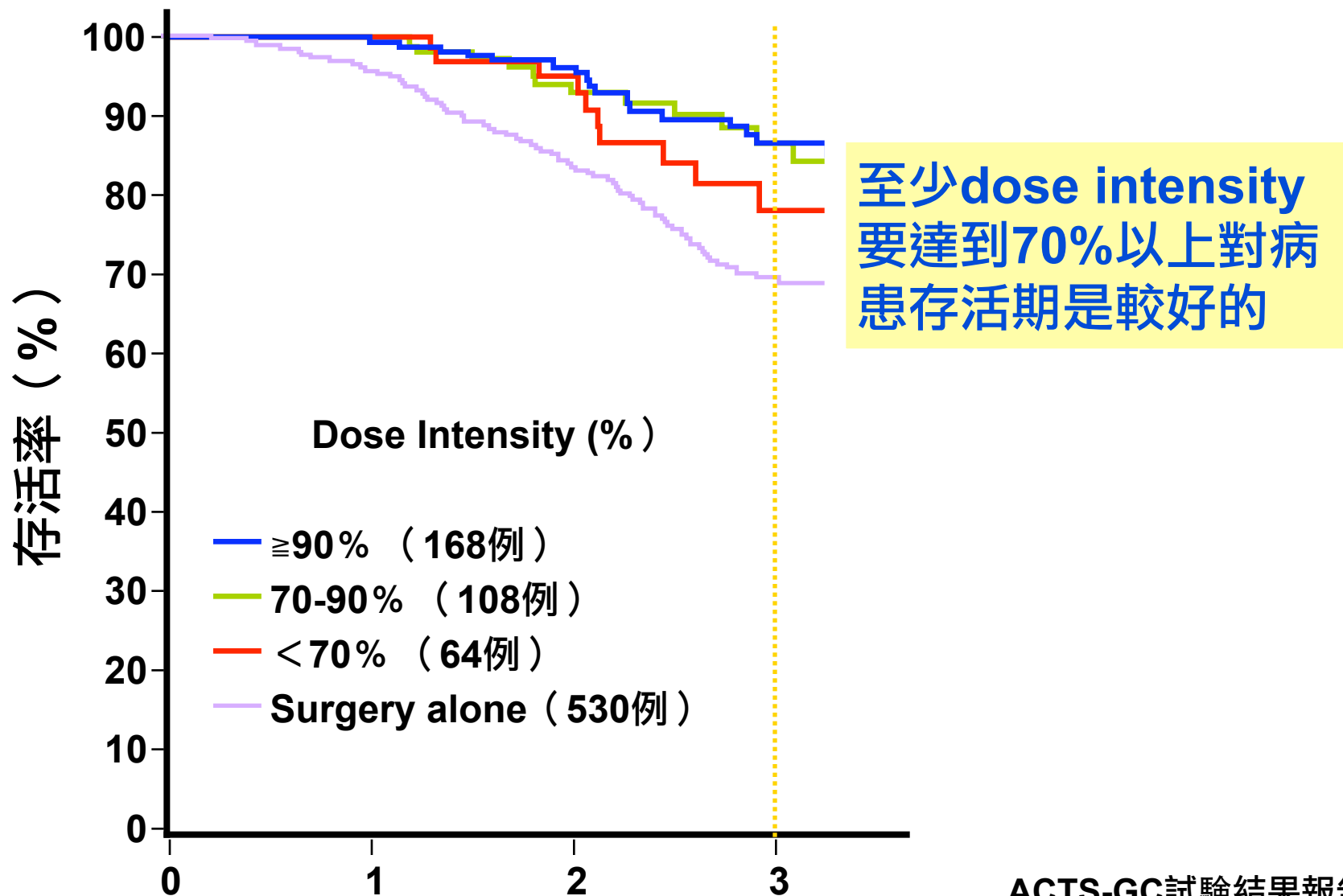
Site	S-1 (n=529)	Surgery Only (n=530)	Hazard Ratio for Relapse (95% CI)	P Value
No. of relapses	133 (25.1%)	188 (35.5%)		
Local	7 (1.3%)	15 (2.8%)	0.42 (0.16-1.00)	0.05
Lymph nodes	27 (5.1%)	46 (8.7%)	0.54 (0.33-0.87)	0.01
Peritoneum	59 (11.2%)	84 (15.8%)	0.64 (0.46-0.89)	0.009
Hematogenous	54 (10.2%)	60 (11.3%)	0.84 (0.58-1.21)	0.35

TS-1投與時間長短與存活期之間的關係



接受12個月S-1完整治療的存活期明顯比其他組別長。因此給予12個月完整療程是必要的

TS-1服藥Compliance與存活期之間的關係



Phase III Data in S-1

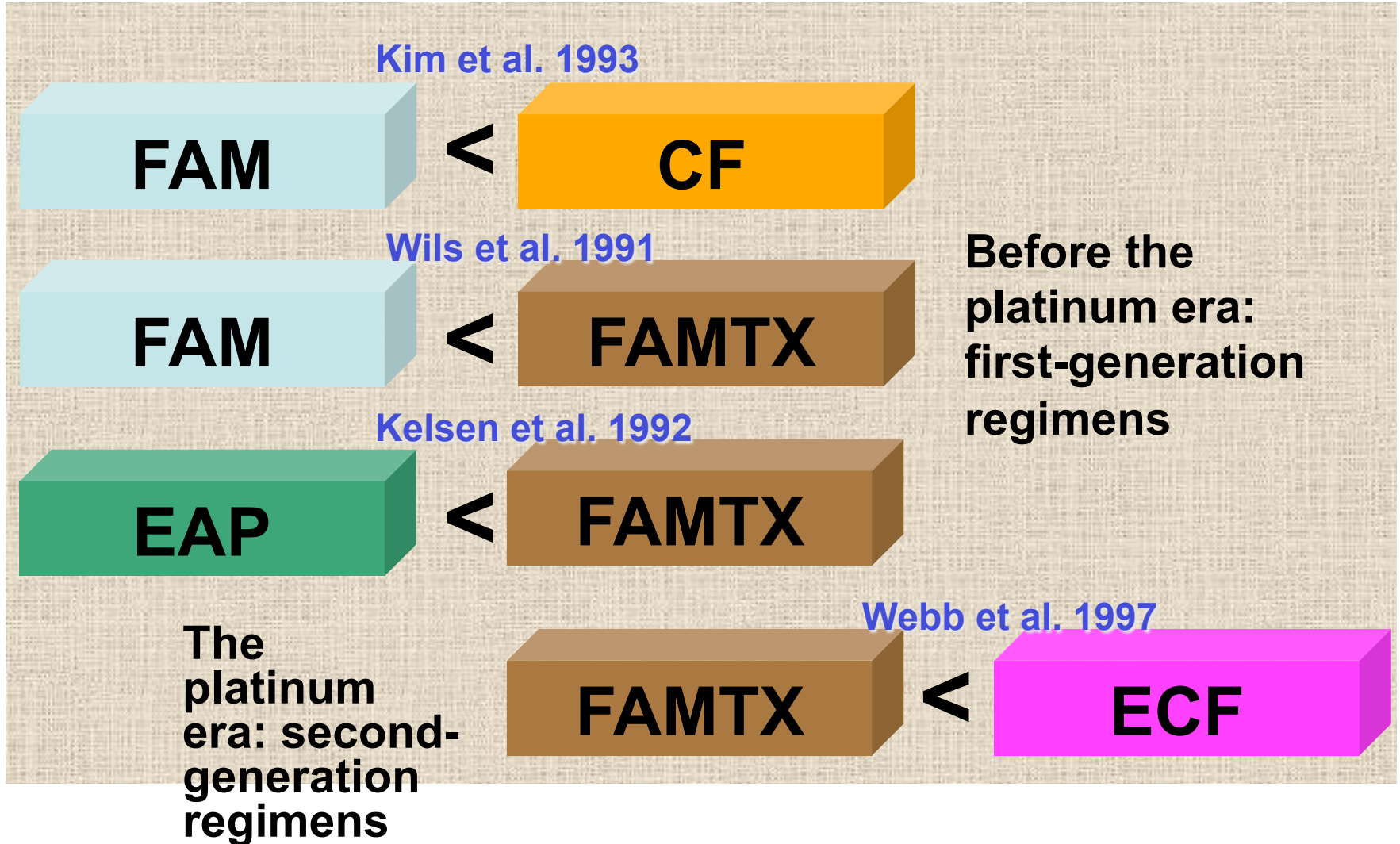
Postoperative Gastric Cancer

- ACTS-GC Study (NEJM 2007)

Advanced Gastric Cancer

- JCOG 9912 Study (Lancet Oncology 2009)
- SPIRITS Study (Lancet Oncology 2008)

Combination Chemotherapy for treating advanced/metastatic GC

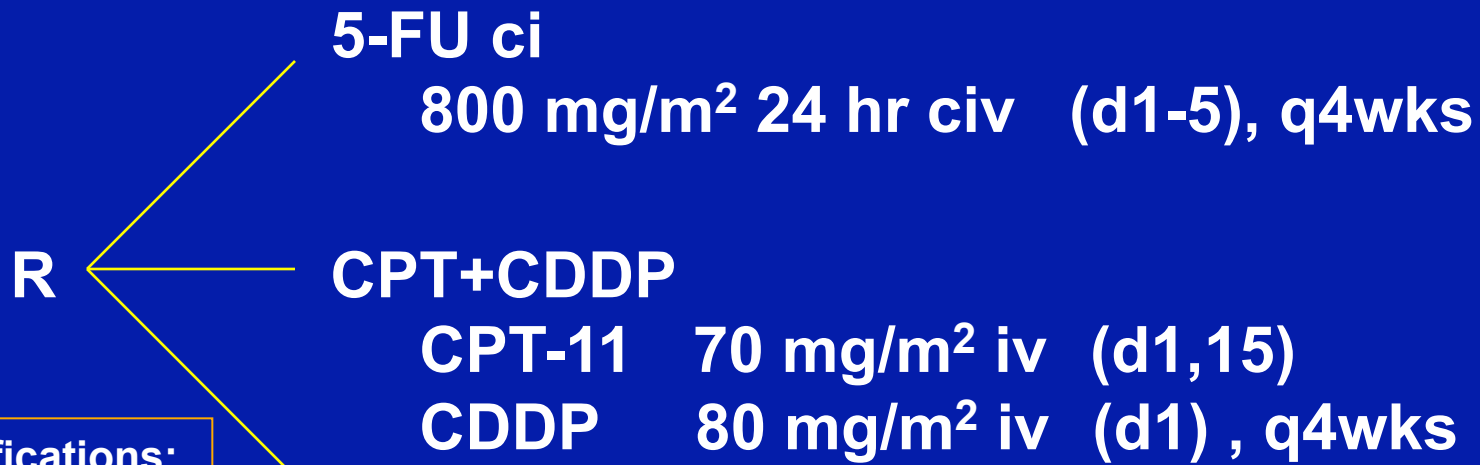


Phase III studies with novel agents (Pre-S1 Era)

Study	Regimen	Response Rate	Time to progression	Overall Survival	1-yr survival
REAL-2 (Oxaliplatin)	Epirubicin 50 mg/m ² iv Oxa 130 mg/m ² iv Capecitabine 625 mg/ m ² /bd q3W	47.9%	7.0 mos	11.2 mos	46.8%
German (FLO v.s FLP)	Oxa 85 mg/m ² LV 200 mg/m ² 5- FU 2,600 mg/m ² 24- hour continuous infusion, Q2W	34.8% 41.3% (> 65yr)	5.8 mos 6.0 mos (> 65yr)	10.7 mos 13.9 mos (> 65yr)	45%
V325 (Docetaxel)	Docetaxel 75mg/m ² day1 CDDP 75mg/m ² day1 5-FU 750mg/m ² day1~5, q3W	37%	5.6 mos	9.2 mos	40%
V306 (Irinotecan)	FA: 500 mg/m ² , 5-FU 2000 mg/m ² as 22h CI, Irinotecan 80mg/m ²	31.8%	5.0 mos	9.0 mos	NA

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 9912

Patients: Advanced/ metastatic gastric cancer



Stratifications;
PS,
institutions,
prior surgery,
adjuvant

S-1

40-60 mg, bid (4 weeks on/ 2weeks off)

chemotherapy

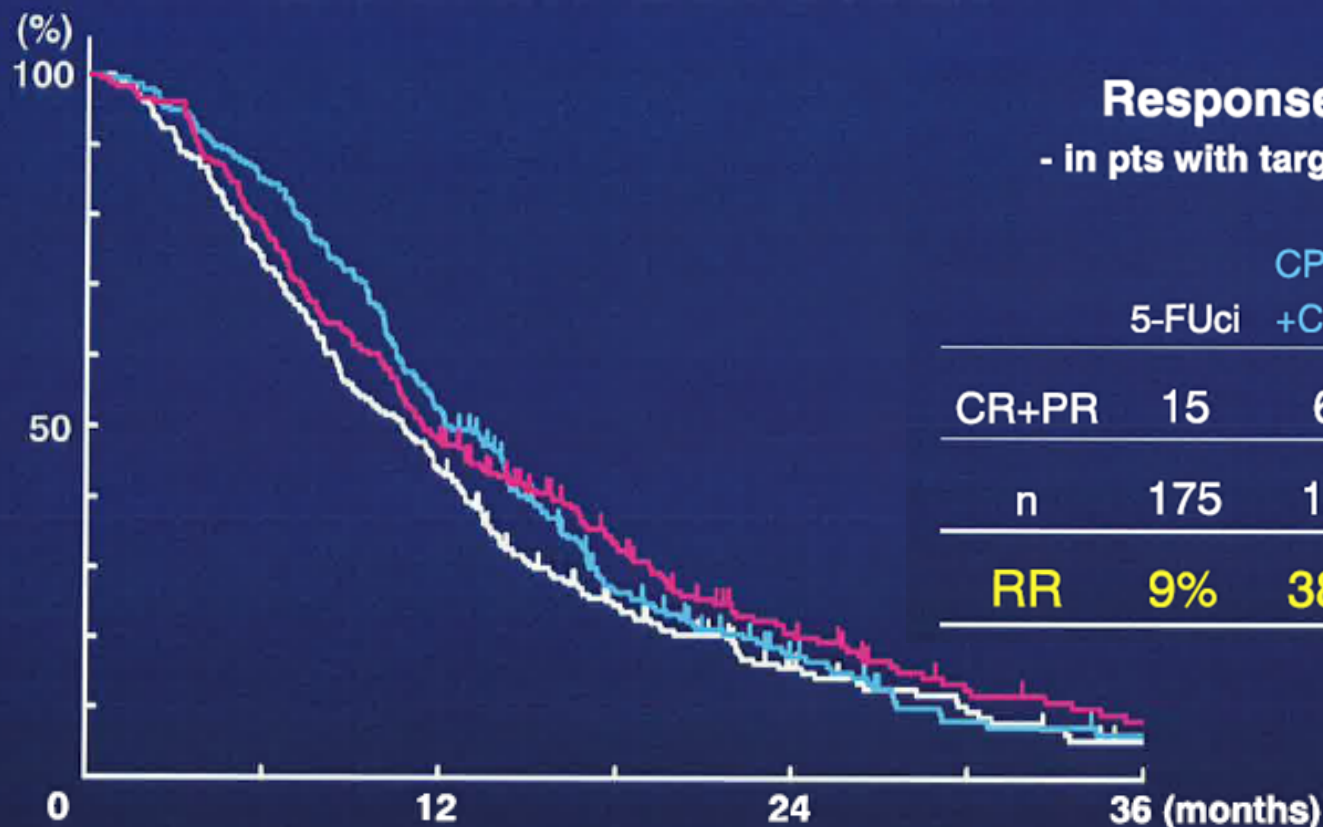
Primary endpoint: OS

Secondary endpoints: adverse events, response, TTF, etc.

No. of patients to be included: 689 pts

Lancet Oncology 2009₂

Overall Survival



	n	MST	1-yr	HR	95%C.I.	P-value	Significance level†
— 5-FUci	234	10.8M	44.0%	-	-	-	
— CPT-11+CDDP	236	12.3M	52.5%	0.85	0.70-1.04	0.055†	0.05
— S-1	234	11.4M	47.9%	0.83	0.68-1.01	0.034†	0.025
non-inferiority <0.001							0.025

†: one-sided log-rank test (superiority) ‡: multiplicity adjusted by Holm's method

Toxicity (grade 3/4)

	5-FU (%)	S-1 (%)	CPT-11+CDDP (%)
Neutropenia	1	6	65
Diarrhea	0	8	9
Stomatitis	3	2	0
Nausea	7	6	21
Anorexia	13	12	33

Conclusion

Oral S-1 showed a significant non-inferiority to 5-FU in survival with mild toxicities.

S-1 should be considered for the standard chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer

Phase III Data in S-1

Postoperative Gastric Cancer

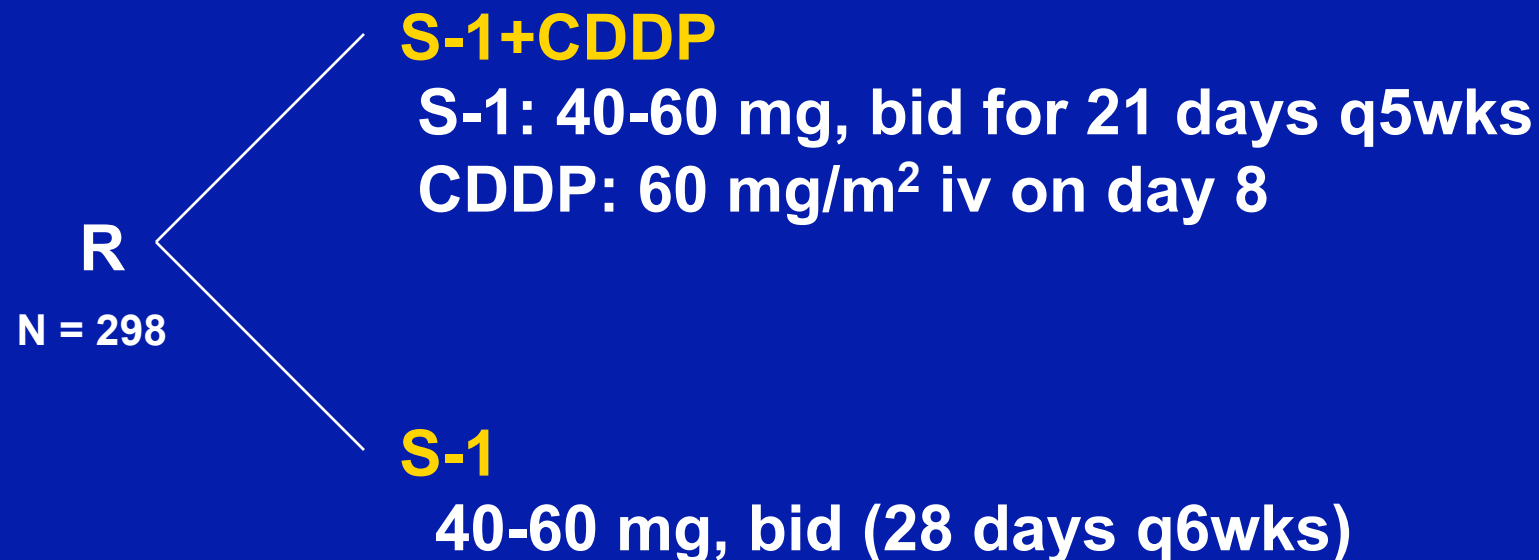
- ACTS-GC Study (NEJM 2007)

Advanced Gastric Cancer

- JCOG 9912 Study (Lancet Oncology 2009)
- **SPIRITS Study (Lancet Oncology 2008)**

S-1/CDDP vs S-1 (SPIRITS)

Patients: unresectable/recurrent gastric cancer

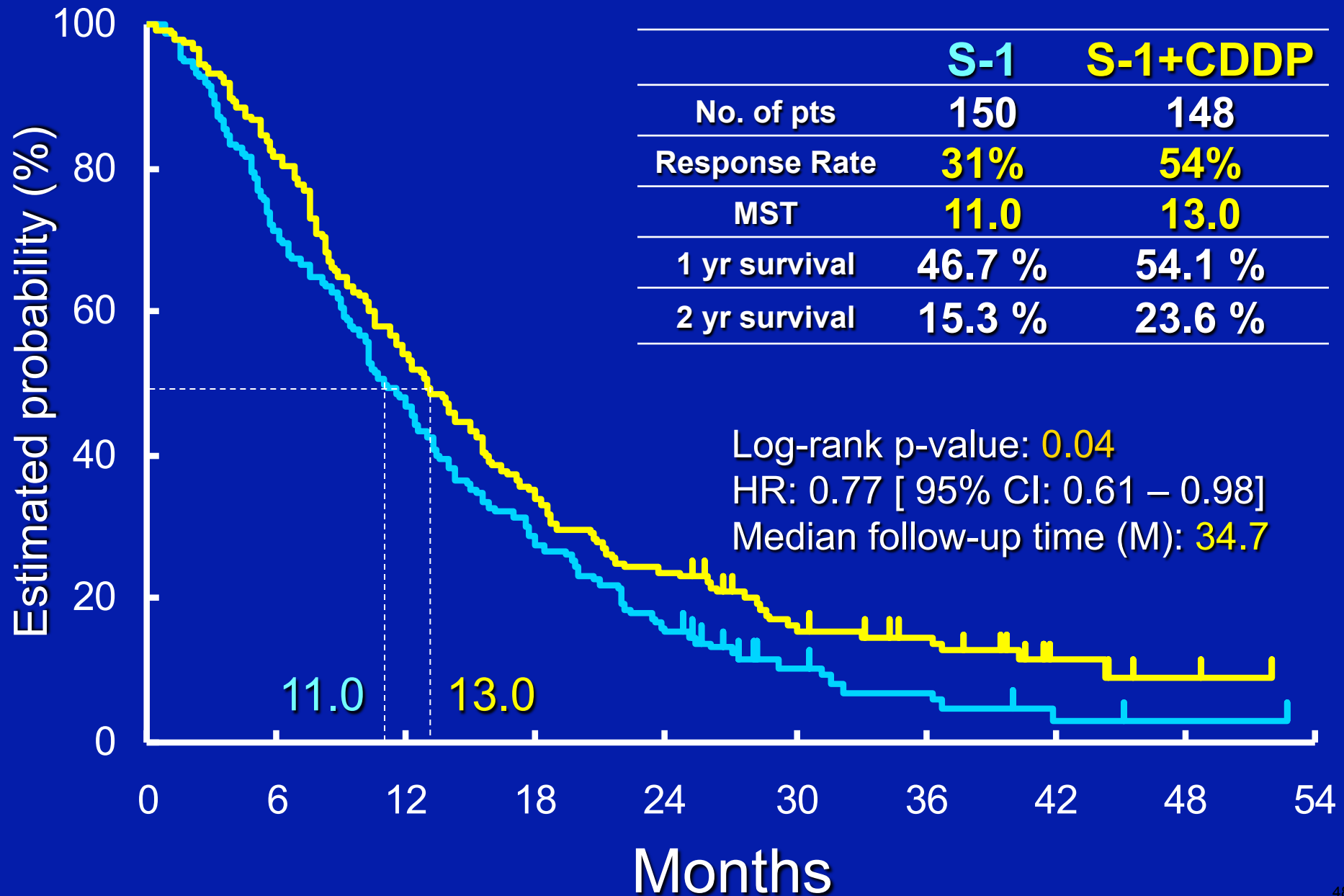


Primary endpoint: OS

Secondary endpoints: PFS, TTF, Response, Safety.

No. of patients: 298 pts

Overall Survival



Toxicity (grade 3/4)

	S-1/CDDP (%)	S-1 (%)
Neutropenia	40	11
Diarrhea	4	3
Stomatitis	1	0
Nausea	11	1
Anorexia	30	6

Conclusions

- High efficacy was observed both in S-1 and S-1+CDDP arm
 - The median survival time of S-1 was 11.0 M, moreover, that of S-1+CDDP was 13.0 M
- S-1+CDDP regimen can be regarded as the first-line standard treatment for AGC

S-1 PK in Chinese (Taiwanese)

A multi-center phase II and pharmacokinetic study of S-1 as first-line chemotherapy in Taiwanese advanced gastric cancer patients (TTYTG0501)

Jen-Shi Chen, M.D¹., Yee Chao, M.D., Ph.D²., Ruey-Kuen Hsieh, M.D. ⁴, Li-Tzong Chen, M.D³., Ann-Lii Cheng, M.D., Ph.D⁵., Po-Min Chen, M.D⁶., Ph.D., Tzeon-Jye Chiou, M.D⁶., Tsu-Yi Chao, M.D⁷., Kun-Huei Yeh, M.D., Ph.D^{5,8}., Jacqueline Whang-Peng, M.D³.,

- ¹. Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Lin-Kuo, Taiwan
- ². Cancer Center, Veterans General Hospital-Taipei, Taiwan
- ³. Cancer Cooperative Ward in Veterans General Hospital, Division of Cancer Research., National Health Research Institutes
- ⁴. Division of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine, MacKay Memorial Hospital-Taipei
- ⁵. Division of Oncology and Hematology, Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
- ⁶. Division of Medical-Oncology, Department of Internal Medicine, Veterans General Hospital-Taipei, Taiwan
- ⁷. Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital
- ⁸. Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital

Study Design

➤ Study Design

➤ Open-label, non-comparative, multi-center phase II study

➤ Patient Number

➤ Simon's two stage optimal design

➤ $P_0=0.1$ and $P_1=0.3$

➤ $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.20$

Stage	Requirement to Pass
Stage I	$\geq 2/10$
Stage II	$\geq 6/29$

Summary Efficacy Results

End Points	All Subjects (N=34)	Evaluable Subject (N=29)
Objective Response Rate (%)	35.3% (95% CI:19.2, 51.3)	41.4% (95% CI:23.4, 59.3)
Median Time to progression (Days)	88 (95% CI:72.0, 176.0)	119 (95% CI:79.0, 221.0)
Overall Survival (Days)	261 (95% CI:124.0, 408.0)	299 (95% CI:216.0, NA)

- Five subjects were not evaluable for response.
 - 1 not eligible for study; 1 violation for protocol; 3 early withdraw (1 withdraw due to poor compliance, 2 early withdraw due to early death.)
- Follow-up on Jan. 2008, there are 3 patients continuing receiving study therapy in the extend study.

Study result :

Summary of Adverse effect

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	% of G3/4
Hematologic					
Leukopenia	5 (14.7%)	5 (14.7%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	14.7
Neutropenia	4 (11.7%)	6 (17.6%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	11.7
Anemia	8 (23.5%)	12(35.3%)	6 (17.6%)	2 (5.9%)	23.5
Thrombocytopenia	5 (14.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)	5.9
Non-Hematologic					
Stomatitis	6 (17.6%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	5.9
Diarrhea	5 (14.7%)	8 (23.5%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	5.9
Nausea	8 (23.5%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2.9
Vomiting	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.0
Pigmentation	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.0
Asthenia	15 (44.1%)	6 (17.6%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	11.8
Liver SGOT increase	7 (20.6%)	4 (11.8%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	11.8
SGPT increase	4 (11.8%)	6 (17.6%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2.9
Renal Creatinine increase	3 (8.8%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2.9

Maximal Adverse Events, n=34 (CTC v3.0, 2003)

PK Comparison :Taiwan vs Japan

S-1 components and its metabolite multiple-dose pharmacokinetics after **Dose normalization**

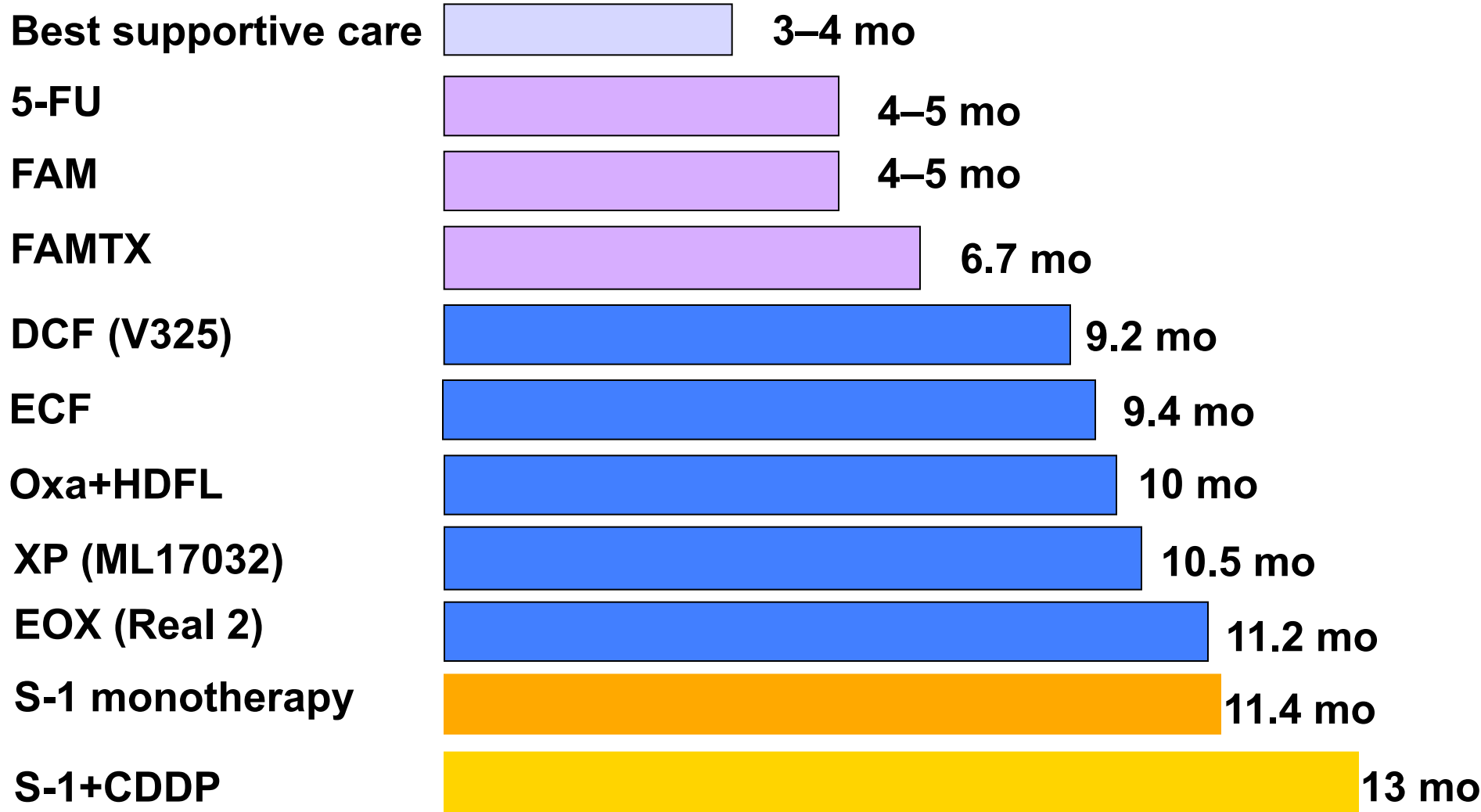
Parameters		Taiwan			Japan			P value*
		Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	
Day 1		n=12			n=12			
5FU	AUC _{0-inf}	15.14	6.08	40.1	13.67	5.77	42.2	0.460
	C _{max}	2.56	0.91	35.3	2.40	0.82	34.2	0.840
CDHP	AUC _{0-inf}	30.83	14.07	45.6	26.60	11.92	44.8	0.229
	C _{max}	6.15	2.79	45.4	5.42	2.51	46.3	0.504
FT207	AUC _{0-inf}	572.07	125.66	22.0	591.95	204.08	34.5	0.857
	C _{max}	45.56	12.17	26.7	37.20	7.54	20.3	0.092
Oxo	AUC _{0-inf}	8.49	6.28	73.9	7.25	5.16	71.3	0.478
	C _{max}	1.38	1.35	98.0	1.49	1.19	79.6	0.995
Day 28		n= 7			n=11			
5FU	AUC _{0-TSS}	14.44	3.61	25.0	11.46	3.76	32.8	0.117
	C _{max,ss}	2.55	0.69	27.2	2.09	0.80	38.1	0.251
CDHP	AUC _{0-TSS}	28.48	9.78	34.3	24.28	8.47	34.9	0.348
	C _{max,ss}	6.44	2.11	32.8	5.14	2.84	55.2	0.313
FT207	AUC _{0-TSS}	694.65	257.54	37.1	779.94	171.16	21.9	0.408
	C _{max,ss}	88.31	31.11	35.2	77.56	18.92	24.4	0.372
Oxo	AUC _{0-TSS}	12.60	9.43	74.8	11.83	18.08	152.8	0.921
	C _{max,ss}	2.46	1.82	74.3	2.34	3.68	157.1	0.949

Conclusion

The present study demonstrates similarity between Taiwan and Japan patients in the PK of S-1 components and supports the use of Japan data in the evaluation of PK, safety, and efficacy for Taiwan patients.

Treatment of Advanced Gastric Cancer

Median survival



TS-1膠囊 20・25

副作用

TS-1的特徵

可能引起的副作用如下：

單獨投與時 本藥物曾引起 之重大副作用	骨髓抑制、溶血性貧血、Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)、嚴重肝炎等重度的肝功能障礙、脫水、重度腸炎、間質性肺炎、重度口內炎、消化道潰瘍、消化道出血、消化道穿孔、急性腎衰竭、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壞死症（Lyell症候群）、腦白質病變等神經性傷害、急性胰臟炎、橫紋肌溶解、嗅覺喪失
本藥物的混合成份 Tegafur引起之重 大副作用	肝硬化、心絞痛、心肌梗塞、心律不整(包括心室震顫)、Nephrotic syndrome

發現主要的臨床檢查值異常及其恢復狀況 (後期臨床第2期試驗)

臨床檢查項目	發現病例數	最低值: (中位值)	到最低值的時間: (中位值)	確認恢復例數	到恢復的時間
白血球減少	92例	2,560/mm ³ (300-2,990/mm ³)	27 日 (4-43 日)	85例	7 日 (1-93 日)
hemoglobin減少	29例	7.3 g/dL (3.5-7.9 g/dL)	25 日 (5-43 日)	24例	5.5 日 (1-21 日)
血小板減少	28例	6.7*10 ⁴ /mm ³ (1.0-7.4/mm ³)	24 日 (9-51 日)	25例	6 日 (1-46 日)

臨床檢查項目	發現病例數	初次發生的時間: 中位值(範圍)	確認恢復例數	到恢復的時間:中 位值(範圍)
Diarrhea	100例	24.5 日 (2-189 日)	95例	9 日 (1-62 日)
Rash	67例	21 日 (2-248 日)	63例	14 日 (2-254 日)
Stomatitis	100例	24 日 (3-262 日)	94例	13.5 日 (2-99 日)

*：未恢復例子為死亡或是無法確認的例子

副作用

副作用	單方治療				接受合併藥物治療
	全部#1 (578例)	先前曾治療的乳癌 (55例)	胰臟癌 (59例)	膽道癌 (59例)	非小細胞肺癌 (55例)
發生率 (CTC ≥ 3級)#2	87.2%(22.5%)	96.4%(30.9%)	98.3%(42.4%)	94.9%(30.5%)	100% (61.8%)
白血球減少 (少於2000/mm3)	45.8%(2.8%)	69.1%(9.1%)	32.2%(0.0%)	49.2%(3.4%)	52.7%(5.5%)
嗜中性白血球減少 (少於1000/mm3)	43.9%(8.5%)	72.7%(10.9%)	27.1%(6.8%)	42.4%(5.1%)	65.5%(29.1%)
血紅素減少 (少於8 g/dL)	38.1%(5.7%)	45.5%(3.6%)	50.8%(5.1%)	50.8%(6.8%)	90.9%(21.8%)
血小板減少 (少於5×104/mm3)	10.9%(1.6%)	38.2%(1.8%)	33.9%(1.7%)	23.7%(0%)	60.0%(1.8%)
AST (GOT) 增加	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%	14.5%
ALT (GPT) 增加	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%	14.5%
食欲不振 (CTC ≥ 3級)	33.9%(3.5%)	54.5%(5.5%)	61.0%(13.6%)	33.9%(6.8%)	78.2%(12.7%)
噁心 (CTC ≥ 3級)	22.3%(0%)	47.3%(0%)	55.9%(10.2%)	32.2%(3.4%)	65.5%(10.9%)
嘔吐 (CTC ≥ 3級)	7.8%(0.5%)	30.9%(0%)	35.6%(5.1%)	20.3%(1.7%)	38.2%(7.3%)
腹瀉 (CTC ≥ 3級)	18.7%(2.9%)	38.2%(5.5%)	37.3%(6.8%)	22.0%(1.7%)	34.5%(7.3%)
全身不適感#3	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%	
口內炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%	25.5%
色素沈積	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%	23.6%
發疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%	9.1%

#1：無法進行手術或復發之乳癌與胰臟癌除外

#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)

——は現在再集計中

發生率分類 (All grades)	≥5%	0.1% ~ 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	出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、嗜伊紅性白血球增多、白血球增多、淋巴球減少	—
肝臟	天門冬胺酸轉胺酶(GOT)上升、丙胺酸轉胺酶(GPT)上升、膽色素上升、鹼性磷酸酶上升	黃疸、尿液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	—
消化系統	食慾不振、噁心/嘔吐、腹瀉、口內炎	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、味覺異常	—
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
循環系統	—	血壓低下、血壓上升、心電圖異常、雷諾氏症候群	心悸
眼	—	流淚、結膜炎、角膜炎、眼睛痛、視力減退	乾眼症
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、、咽頭炎、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

Toxicity (grade 3/4) – Phase III Studies and Taiwan Experience

Trials	ACTS- GC (n=529)	JCOG 9912 (n=234)	SPIRITS		TW EXP	FLAGS
			(n=150)	(n=148)		(n=521)
Grade3/4	(%)	(%)	(%)	(%)*	(%)	(%)*
Leukopenia	1.2	0.9	2	11	14.7	13.7
Neutropenia	NA	5.6	11	40	11.7	32.3
Anemia	1.2	12.8	4	26	23.5	20.7
Thrombocytopenia	0.2	1.3	0	5	5.9	NA
Diarrhea	3.1	7.7	3	4	5.9	NA
Stomatitis	0.2	2	0	0.7	5.9	1.3
Nausea	3.7	5.6	1	11	2.9	NA
Anorexia	5.8	12.4	6	30	17.6	NA

* S1 + CDDP

TS-1膠囊 20・25

警告・禁忌
注意使用事項

警 告

1. 含有TS-1之癌症化學治療，應僅用於經判斷可給與TS-1的患者，在能充分應付緊急狀態的醫療設施，由具有經驗、熟悉癌症化學治療的醫師監督下進行。審慎選擇適合接受含有TS-1之化學治療的患者，並參考治療中每一種併用藥品之仿單。在給藥前，患者或其監護人應得知TS-1的有效性與治療風險，並同意接受治療。
2. TS-1之限制劑量的毒性(dose-limiting toxicity, DLT)為骨髓抑制，此與傳統口服氟尿嘧啶(flourouracil) 藥品有所不同，需確實留意臨床生化檢查數值的變化，且應經常進行臨床生化檢查。
3. 因可能發生**猛暴性肝炎等嚴重肝臟疾病**，應藉由定期肝功能檢查，密切監測病人的肝功能，以及早測得肝臟疾病的發生。密切監測可能的不適感(malaise)及伴隨食慾不振等肝臟疾病徵候或其他自覺症狀。若出現黃疸(眼球變黃)時，立即停止給藥，並採取適當處置。
4. TS-1不應與其他氟尿嘧啶類(flurorpyrimidine) 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，有可能會引起不良反應如**嚴重血質不調**(severe blood dyscrasia)等。
5. 在使用TS-1前應詳閱本仿單，並嚴格遵照【用法用量】。

禁忌 (禁止對下列患者給與TS-1)

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. 有嚴重腎臟疾病之患者 [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應增強]。
4. 有嚴重肝臟疾病之患者 [肝臟疾病可能惡化]。
5. 接受其他氟化嘧啶類抗惡性腫瘤劑，包含合併藥物治療，治療中之患者。
6. 接受flucytosine治療中之患者
7. 孕婦或疑似懷孕之婦女

慎重投與(對以下患者應審慎給藥)

- (1) **骨髓抑制**之患者[骨髓抑制可能惡化]。
- (2) **腎臟疾病**之患者[氟嘧啶二酮(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]。
- (3) **肝臟疾病**之患者[肝臟疾病可能惡化]。
- (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]。
- (7) **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。

重要注意事項

- (1) 停止給與TS-1後，**至少須經過7天之清除期(washout period)**方可給與其他氟化嘧啶類抗惡性腫瘤劑或抗真菌劑flucytosine。
- (2) 停止給與其他氟化嘧啶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與TS-1
- (3) 需注意避免**感染症或出血傾向**的出現或惡化。
- (4) 對於**有生育能力之患者**，給藥前應考量其對性腺(gonadic)之潛在作用。
- (5) 曾有因**進行性間質性肺炎死亡之病例**報告，指出其死因**無法排除與TS-1之相關性**。應以下述方法注意避免間質性肺炎的出現或惡化。
。在開始使用TS-1治療前須先確認有無間質性肺炎，在給與TS-1之期間應密切監測患者之臨床症狀，包括**呼吸狀態、咳嗽及發燒**等，並應進行如**胸部X光**等檢查。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。[非小細胞肺癌可能比其他癌症更容易發生包括間質性肺炎等肺部疾病]

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
氟化嘧啶類抗惡性腫瘤劑 fluorouracil (5-FU) tegafur/uracil (UFT) tegafur doxifluridine capecitabine Carmofur	嚴重血質不調 (blood dyscrasia) 以及如腹瀉、口內炎等消化道疾病可能會因為併用這些藥品而提前發生。 於停止給與TS-1後，至少 7天內 不應給與這些藥品。此外，停止給與這些藥品後，考量這些藥品之影響，必須經過適當清除期(washout period)後再給與TS-1。	TS-1所含之gimeracil 會抑制併用之氟嘧啶二酮或氟化嘧啶所產生之氟嘧啶二酮之代謝，而造成氟嘧啶二酮血中濃度顯著的上升
LV+UFT 合併治療 Levofolinate與5-FU 合併治療		
氟化嘧啶類抗真菌劑 flucytosine		

藥品交互作用(2)併用注意事項

(TS-1與下列藥品併用時應謹慎給與)

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)，應密切監測患者狀態。如果檢測到任何異常現象時，應進行適當處置，例如停藥。	因 tegafur 會抑制 phenytoin之代謝，而使二苯乙內醯脲之血中濃度上升
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	血質不調和消化道疾病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

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，給與TS-1時應審慎，並注意觀察患者情況。

懷孕、生產或授乳期間之使用

- (1) **懷孕或有可能懷孕之患者對於TS-1為禁忌症。**[有報告指出以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與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) **給與授乳婦女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，**本藥品會經乳汁排出。**]

TS-1 藥物經濟

藥物 經濟

健保價/自費價

目前需要自費：20mg/286 NTD/cap,
25mg/344 NTD/cap

每月藥費

20 mg: \$25,000~30,000/月(TS-1單獨
使用)
25 mg: \$27,520/月(TS-1單獨使用)

Total治療療程費用：**晚期胃癌**
(平均治療2.5~3個療程)

20 mg: \$93,750~112,500/總療程
25 mg: \$102,187/總療程

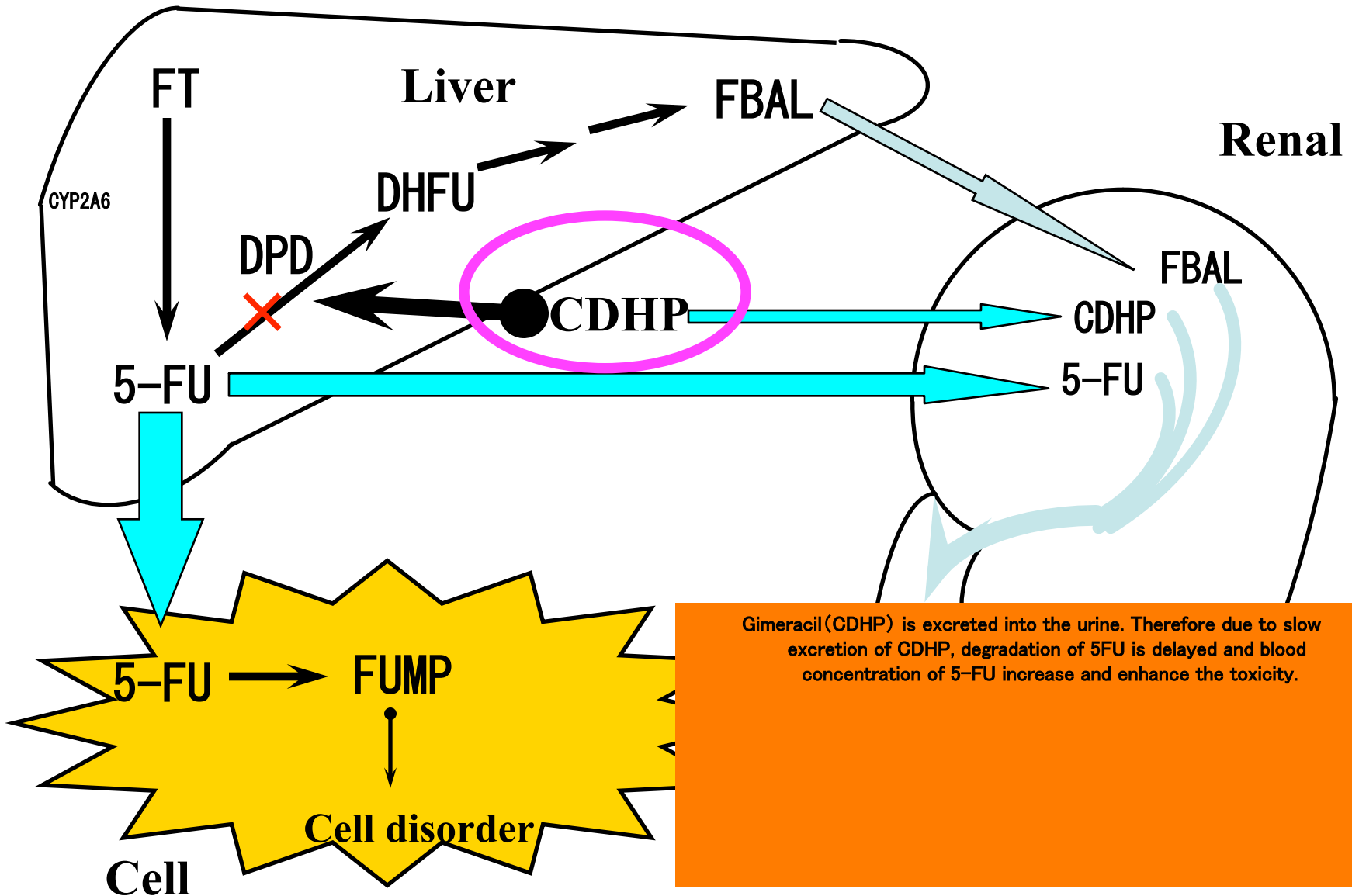
Total治療療程費用：**胃癌術後輔
助性化療** (平均治療5個療程)

20 mg: \$187,500~225,000
25 mg: \$206,400

TS-1膠囊 20・25

**Thank you very much for your
attention!!!**

Mechanism of adverse events in patients with renal dysfunction



停藥，再開始給藥的目標值

(胃癌)

項目		停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予的標準(減量、縮短投予期間)
血液學	白血球減少	≥Grade 3 <2000/mm ³	≥3000/mm ³	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」
	嗜中性球減少	≥Grade 3 <1000/mm ³	≥1500/mm ³	
	血小板減少	≥Grade 2 <7.5萬/mm ³	≥10萬/mm ³	
非	總膽紅素	≥Grade 2 ≥1.5倍 ULN (2 mg/dL以上)、僅於非肝功能障礙所引起之間接膽紅素值上升(2-3 mg/dL左右)的情況時，方可繼續治療	<1.5倍 ULN (低於2 mg/dL)	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」(一併考量病灶轉移的影響，謹慎地再度開始投予)。Grade 3 以上(AST.ALT: ≥5倍ULN)時，則停止投予
	AST(GOT) ALT(GPT)	≥Grade 2 ≥2.5倍 ULN	<2.5倍ULN	
	肌酸酐	≥Grade 1 ≥ULN	<ULN	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」 ≥1.5 mg/dL時則停止投予
	肌酸酐清除率 (Ccr.)	<60 mL/min (減量) <30 mL/min (停藥)	<30 mL/min時 ，禁止投予	減量至「正確使用準則」所標示的肌酸酐清除率(Ccr.)指示用藥量後，再繼續治療

停藥，再開始給藥的目標值

(胃癌)

項目		停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予的標準(減量、縮短投予期間)
血液學	腹瀉	≥Grade 2 跟治療前比較，增加4次以上排便次數；給予靜脈輸液	症狀恢復	參考下面「停藥後再度開始投予方法的標準」
	口內炎	≥Grade 2 呈現點狀潰瘍或偽膜仍可攝取易吞嚥食物		
	噁心	≥Grade 2 經口進食減少相伴隨明顯的體重減輕，脫水或營養不良；需24小時內給予靜脈輸液	症狀恢復	儘可能以相同用藥量及用藥期間再次投藥。如必須減量/縮短投予期間時，請參考下面「停藥後再度開始投予方法的標準」
	嘔吐	≥Grade 2 24小時內2次以上嘔吐；給予靜脈輸液或全靜脈營養輸液(TPN)		
	食慾不振	≥Grade 2 明顯的體重減輕、無營養不良；需經口補充營養劑		
其他非血液學項目		以≥Grade 2為標準	症狀恢復	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」

停藥，再開始給藥的方式

(晚期胃癌)

停藥後再度開始投予方法的標準

因出現副作用的TS-1 停藥天數	再度開始投予的標準
開始投予藥物2週內	優先調整降低1個幅度的劑量後，再討論是否再度開始投予藥物。但是，當首次用藥量為40mg/次時，以縮短療程內的用藥期間加以因應。此外，預估用藥2週以上而導致副作用惡化時，除了降低一個幅度的劑量之外，亦考慮縮短用藥期間
開始投予藥物2週後	優先考慮縮短療程內投予期間(用藥2週，停藥1-2週等)後，討論是否再度開始投予藥物

停藥，再開始給藥的目標值

(胃癌：與Cisplatin併用)

項目		停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予時的減量考量值 / 症狀等 (於前療程或同一療程中所發現的症狀現象)	再次開始投予時的減量標準	
					TS-1	CDDP
血液學	白血球減少	≥Grade 3 <2000/mm ³	≥3000/mm ³	≥Grade 4 <1000/mm ³	60mg/day ↓ 50mg/day	以10mg/m ² 單位的目標， 進行減量
	嗜中性球減少	≥Grade 3 <1000/mm ³	≥1500/mm ³	≥Grade 4 <500/mm ³		
非血液學	血小板減少	≥Grade 3 <5萬/mm ³	≥7.5萬/mm ³	≥Grade 4 <2.5萬/mm ³		
	嗜中性球減少 合併發燒	≥Grade 3 嗜中性球<1000/mm ³ 、體溫≥38.5℃	嗜中性球<1500/mm ³ 體溫≥37.5℃~<38℃	≥Grade 3 嗜中性球<1000/mm ³ 、體溫>38.5℃	40mg/day ↓ 停藥 或 縮短 投予 期間	
	總膽紅素	≥Grade 2 ≥1.5倍 ULN (2 mg/dL以上)、僅於非肝功能障礙所引起之間接膽紅素值上升(2-3 mg/dL左右)的情況時，方可繼續治療	<1.5倍 ULN (低於2mg/dL)	≥Grade 2 ≥1.5倍 ULN (2 mg/dL以上)		
	AST(GOT) ALT(GPT)	≥Grade 2 ≥2.5倍 ULN	<2.5倍 ULN	≥Grade 3 ≥5.0倍 ULN：禁止藥物投予 Grade 2 2.5-5.0倍 ULN		
	肌酸酐	≥Grade 1 ≥ULN	<ULN	≥Grade 1 ≥ULN		
	肌酸酐清除率 (Ccr.)	≥Grade 1 <60 mL/min	≥60 mL/min	≥Grade 1 <60 mL/min		

停藥，再開始給藥的目標值

(胃癌：與Cisplatin併用)

項目	停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予時的減量考量值 / 症狀等 (於前療程或同一療程中所發現的症狀現象)	再次開始投予時的減量標準	
				TS-1	CDDP
腹瀉	≥Grade 2 跟治療前比較，增加4次以上排便次數；給予靜脈輸液	症狀恢復	≥Grade 3 跟治療前比較，增加4次以上排便次數；給予靜脈輸液；大便失禁；給予≥24小時靜脈輸液；必須住院	原則不變	
口內炎	≥Grade 2 呈現點狀潰瘍或偽膜仍可攝取易吞嚥食物		≥Grade 3 疼痛性潰瘍或偽膜；輕度出血；無法經口進食		
其他非血液學項目	以≥Grade 2 為標準	症狀恢復	以≥Grade 3 為標準		
投予CDDP 所導致的噁心	≥Grade 2 經口進食減少伴隨明顯的體重減輕，脫水或營養不良；需24小時內給予靜脈輸液	症狀恢復	≥Grade 3 經口進食或液體攝取熱量不足；給予≥24小時靜脈輸液、管灌飲食、全靜脈營養輸液(TPN)		
投予CDDP 所導致的嘔吐	≥Grade 2 24小時內2次以上嘔吐；給予靜脈輸液或全靜脈營養輸液(TPN)		≥Grade 3 在24小時內嘔吐≥6次；給予≥24小時靜脈輸液		
投予CDDP 所導致的食慾不振	≥Grade 2 明顯的體重減輕、無營養不良；需經口補充營養劑		≥Grade 3 體重明顯減輕或營養不良；給予靜脈輸液、管灌飲食、全靜脈營養輸液(TPN)		

停藥，再開始給藥的目標值

(胃癌：與Cisplatin併用)

停藥後再度開始投予方法的標準

因出現副作用的TS-1停藥天數	再度開始投予方法的標準
同一療程內停藥TS-1超過8天	與TS-1最後用藥日至少間隔14天，並考慮減量，在開始下一個療程
同一療程內停藥TS-17天以內	同一療程內的TS-1用藥期間變成21天

註1：以CTCAE v3.0為標準，再根據TS-1正確使用準則，變更一部份的內容之後，製作停藥的考量值 / 標準的等級。

註2：由於是停藥、減量、再度開始投予的標準，並非決定性的標準，因此必須考慮患者狀態或發現時期等，再決定停藥或再度開始投予。

註3：在以晚期胃癌為對象，合併使用TS-1+CDDP的實驗 (SPIRITS實驗)當中，發現用藥前的肌酸酐清除率(Ccr.)為50-60mL/min的病例 (21/148例)內，顯示嗜中性球數目減少、血紅數減少、食欲不振的發現比率偏高。當肌酸酐清除率(Ccr.)低於60mL/min而開始用藥時，必須注意停藥、減量。

停藥，再開始給藥的目標值

胃癌術後輔助性療法

項目		停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予的標準(減量、縮短投予期間)
血液學	白血球減少	≥Grade 2 <3000/mm ³	≥3000/mm ³	依據「停藥再度開始投予方法的標準」
	血小板減少	≥Grade 2 <7.5萬/mm ³	≥10萬/mm ³	
	嗜中性球減少 合併發燒	≥Grade 3 嗜中性球<1000/mm ³ 、發燒體溫≥38.5℃	嗜中性球≥1500/mm ³ 且體溫≥37.5℃~<38℃	
	總膽紅素	≥Grade 2 ≥1.5倍 ULN (2 mg/dL以上)、僅於非肝功能障礙所引起之間接膽紅素值上升(2-3 mg/dL左右)的情況時，方可繼續治療	<1.5倍 ULN (低於2 mg/dL)	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」。如 ≥Grade 3 (≥5倍 ULN : ≥200 IU/dL) 時，則停止投予
	AST(GOT) ALT(GPT)	≥Grade 2 ≥2.5倍 ULN (100 IU/dL以上)	<2.5倍 ULN (低於100 IU/dL)	
	肌酸酐	≥Grade 1 ≥ULN (1.1~1.5 mg/dL以上)	<ULN (低於1.1 mg/dL)	依據「停藥後再度開始投予方法的標準」。如≥1.5 mg/dL時，則停止投予
	肌酸酐清除率 (Ccr.)	<60 mL/min (減量) <30 mL/min (停藥)	<30 mL/min 時 ，則停止投予	依據「正確使用準則」所標示的肌酸酐清除率(Ccr.)以減少用藥量，繼續治療

停藥，再開始給藥的目標值

胃癌術後輔助性療法

項目		停藥、減量的考量值/症狀等	再度開始投予的標準	再度開始投予的標準(減量、縮短投予期間)
非血液學	腹瀉	≥Grade 2 跟治療前比較，增加4次以上排便次數；給予靜脈輸液	症狀恢復 (一般術後，厭食症狀的 範圍被視為症狀恢復)	參考下面「停藥後再度開始投予方法的標準」
	口內炎	≥Grade 2 呈現點狀潰瘍或偽膜仍可攝取易吞嚥食物		
	噁心	≥Grade 2 經口進食減少相伴隨明顯的體重減輕，脫水或營養不良； 需24小時內給予靜脈輸液		
	嘔吐	≥Grade 2 24小時內2次以上嘔吐；給予靜脈輸液或全靜脈營養輸液(TPN)		
	食慾不振	≥Grade 2 明顯的體重減輕、無營養不良；需經口補充營養劑		
其他非血液學項目		以≥Grade 2 為標準		

停藥，再開始給藥的目標值

胃癌術後輔助性療法

停藥後再度開始投予方法的標準

副作用項目及其程度	再度開始投予的標準	
血液學項目	以相同用藥量再次給藥。此外，如預估用藥2週以上而導致副作用惡化時，除了一階段減量給予之外，亦考慮縮短用藥期間	
血液學項 ≥Grade 3 非血液學項目 ≥Grade 2 肌酸酐 Grade 1	與藥物之間有明確的因果關係時	1階段減量。如首次用藥量為40mg/次時，以縮短療程內用藥期間來因應。減量後仍預估會因為用藥2週以上導致副作用惡化時，可考慮合併縮短用藥期間
	與藥物之間無明確的因果關係時	考慮縮短療程的用藥期間

藥物動態

詳細探討過之藥物動態學的臨床試驗病例(臨床藥理試驗、胰臟癌、膽道癌)

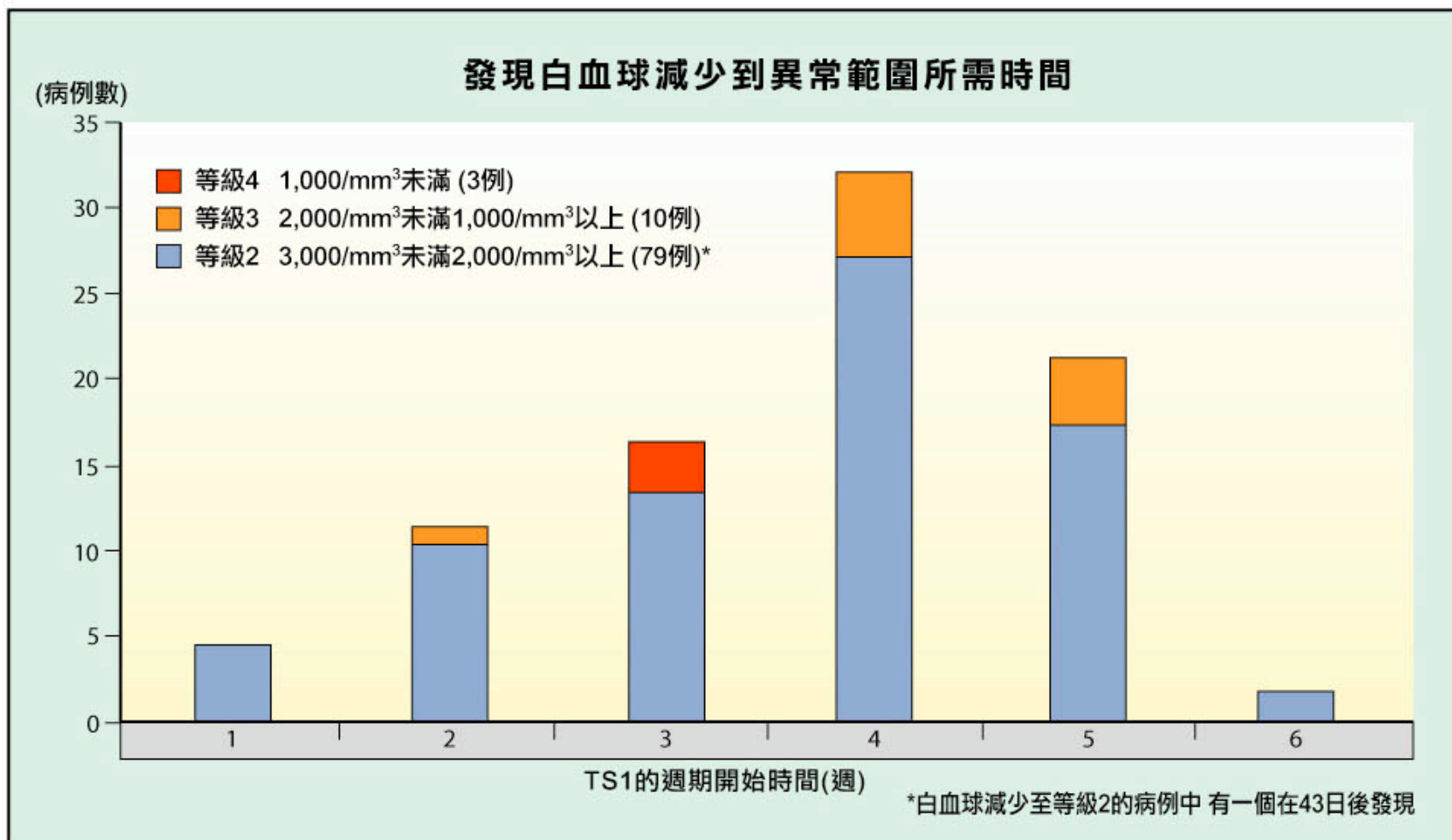
有關詳細探討過之藥物動態學的臨床試驗病例(臨床藥理試驗、胰臟癌、膽道癌)，投予前從血清creatinine值、性別、年齡及體重以Cockcroft-Gault公式^{注)}算出的肌氨酸干清除率值(Ccr推定值)為基礎來將病患分成輕度腎臟功能障礙和普通患者族群，之後再來看在不同族群的FT、5-FU、CDHP及Oxo的血中濃度(以AUC值來表示)。

(Ccr推定值)	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.)

注) Cockcroft-Gault公式：**Ccr值 = ((140 - 年齡) × 體重 (kg)) / (72 × 血清creatinine (mg/dL))**
(女性的計算方式是以上述公式計算出的數字乘以0.85倍)

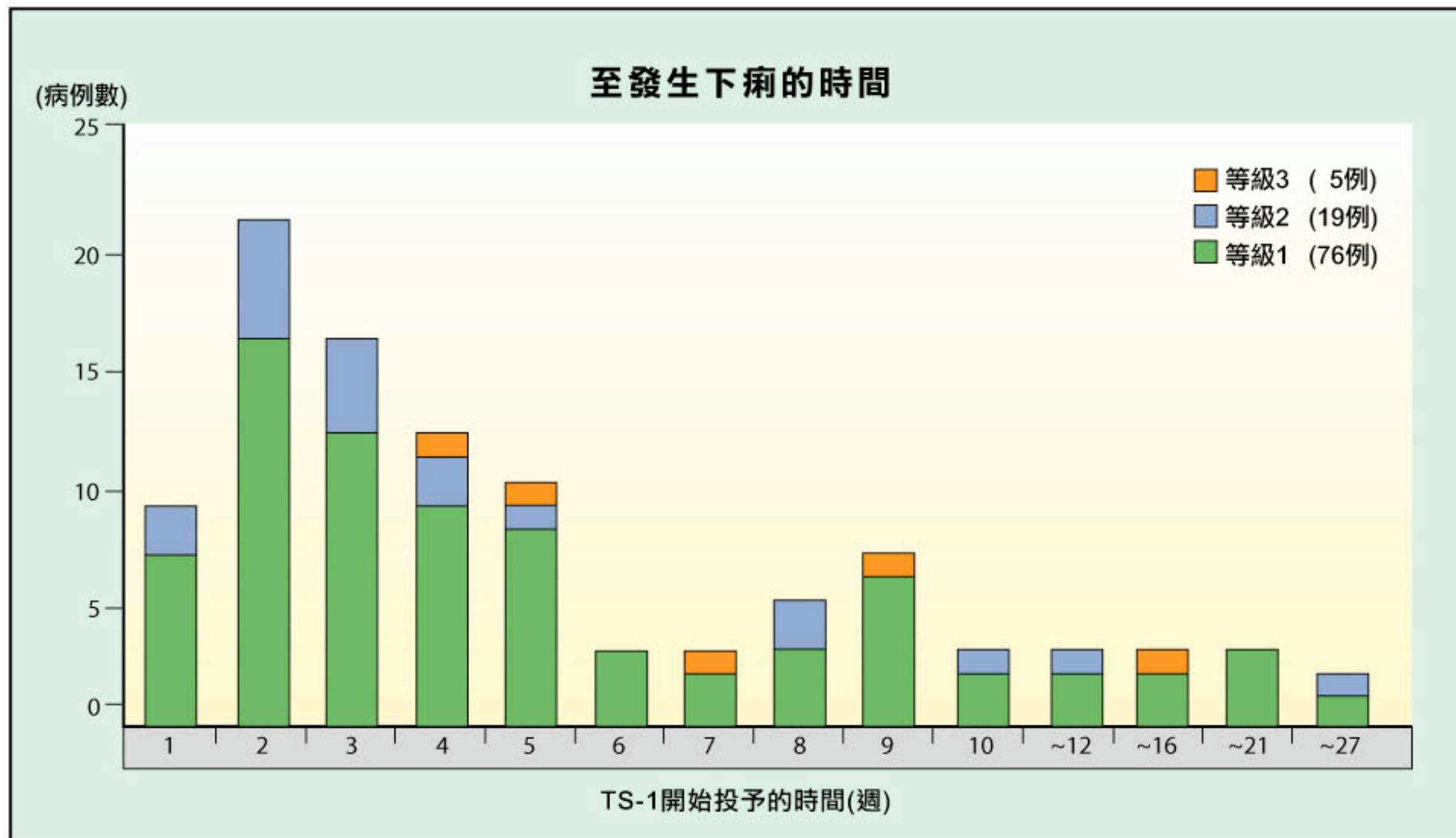
出現副作用的時間: Leukopenia



等級區分:依照日本癌治療學會舊基準

無法手術或再復發之乳癌、胰臟癌、膽管癌是依照NCI-CTC ver.2

出現副作用的時間: Diarrhea



等級區分:依照日本癌治療學會舊基準

無法手術或再復發之乳癌、胰臟癌、膽管癌是依照NCI-CTC ver.2

Management for leukopenia

✓白血球減少症、嗜中性球減少症好發時期

1W	2W	1M	2M	4M	6M	>1Y

常見於開始投予後**2~3**週。

- ❑ 停止投予 ($WBC < 2000/mm^3$)
- ❑ 給予G-CSF製劑、或腺嘌呤(Adenine)
- ❑ 尋找感染源，同時投予抗生素：
 - 因白血球減少、嗜中性白血球減少而伴隨發燒時，必須尋找感染源，同時投予抗生素、以及採取無菌室治療的感染症對策。

Management for thrombocytopenia

✓ 血小板減少症好發時期

1W	2W	1M	2M	4M	6M	>1Y

常見於開始投藥後2~3週；約有7成是在4週前發現。

- ❑ 停止投予 (Thrombocytes <7.5 萬/mm³)
- ❑ 血小板輸血
- ❑ 疑似併發DIC(瀰漫性血管內凝血)時：
 - Gabexate Mesilate
 - Nafamostat-Mesilate
 - Antithrombin III 製劑

Management for anemia

✓貧血好發時期

1W	2W	1M	2M	4M	6M	>1Y

相較於嗜中性球減少症、血小板減少症，貧血發現時期較晚，約有8成是在4個月前發現。

- ☐ 停止投予 (Hb <8 g/dL)
- ☐ 輸予紅血球濃縮液(p-RBC)
- ☐ 給予含糖氧化鐵
- ☐ 給予檸檬酸亞鐵鈉
- ☐ 給予硫酸鐵

Management for diarrhea

✓嚴重脫水(腹瀉、腸炎)好發時期

1W	2W	1M	2M	4M	6M	>1Y

常見於開始投予**2~3週**，約有7成是在第1週~1個月前發現

- ☐ 停止投予
- ☐ 給予止瀉劑
 - Albumin Tannate、Loperamide 等
- ☐ Codeine phosphate
- ☐ 整腸劑(如乳酸菌)
- ☐ 禁食、嚴重時給予IVH管理
- ☐ 補充電解質並注意營養與飲食
- ☐ 處理併發性血液障礙
- ☐ 如有感染給予抗生素

Management for GI bleeding

✓ 消化道出血的好發時期

1W	2W	1M	2M	4M	6M	>1Y

約有6成是在開始投予1個月前發現。

- 停止投予
- 輸血、止血(內視鏡止血)
- 給予止血劑
 - Carbazochrome、Tranexamic acid
 - 含糖氧化鐵、thrombin 等