

友復 膠囊 UFUR Capsule

代謝拮抗劑

UFUR 是 tegafur 與 uracil 以 1:4 的莫爾比所配合成的抗代謝性抗惡性腫瘤劑。

Tegafur 是於 1966 年由 Hiller, S.A. 氏等人所合成的抗惡性腫瘤劑，該藥物在身體內慢慢變換成 5-fluorouracil (5-FU)，發揮所謂 5-FU 的前驅化合物之效果。Uracil 為核酸構成成分，單獨時幾乎無藥理作用及毒性。

經基礎性研究證實 tegafur 以 1:4 之莫爾比配合 uracil 時，屬 tegafur 代謝物之 5-FU 的代謝被抑制，腫瘤內之抗腫瘤活性物質濃度作選擇性升高，增強抗腫瘤效果。另外在臨床上也屬最適當之配合比，並證實腫瘤內可以長時間維持高濃度的 5-FU，對胃癌、大腸直腸癌、乳癌都極具效果。

【成分】

UFUR：每 1 粒膠囊中含有 tegafur 100mg 及 uracil 224mg。

【適應症】

胃癌、大腸（結腸直腸）癌、乳癌、頭頸部鱗狀上皮癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌

本藥須由醫師處方使用

【用法、用量】

正常一日量：口服 tegafur 500-800mg (300-350mg/m²/day，相當於 UFUR 膠囊 5-8 顆)，分 2-3 次服用。

合併其他抗惡性腫瘤治療劑時，請參照以上劑量投與。

〔製劑換算表〕

名稱	1 日量 (正常)
tegafur 用量	500-800mg
UFUR Capsule	5-8 粒膠囊

【警告】

- 曾有與抗病毒劑 sorivudine 及 fluorouracil 系藥物併用而引起嚴重之血液疾病致死之報告，因此 fluorouracil 類藥物不可與 sorivudine 併用。
- 曾引起嚴重肝損害，如猛爆性肝炎，應嚴密觀察，定期檢查肝功能。發現有異狀時，應立即停止服藥，並作適當之處置。

【使用時注意事項】

1. 一般注意事項

- 本藥物可能引起骨髓機能抑制等嚴重之副作用，因此對患者之狀態須作嚴密之觀察，如經常實施檢查（血液檢查、肝功能、腎功能檢查等）。發現異常時，則實施藥物減量或暫停服藥等適切處置。另於長時間服藥，由於可能有嚴重、延遲性副作用，宜謹慎服藥。
- 本藥物可能會引起嚴重之肝臟損害，如猛爆性肝炎，應嚴密觀察，定期（尤其在服藥初期應經常檢查）檢查肝功能，以便早期發現肝損害。
應嚴密注意有無隨伴食慾不振之倦怠感等肝損害之前兆或自覺性症狀，若發現黃膽（眼球發黃）時，應立即中止服藥。
- 可能出現嚴重之腸炎（出血性腸炎、缺血性腸炎、壞死性腸炎等）及脫水症狀，應嚴密進行觀察，發現強烈腹痛、下痢等症狀時，中止服藥，並作適切之處置。另外在出現脫水症狀時，應適切進行液體補充。
- 若發現有引起感染症、出血症狀或症狀加劇，應嚴密注意。
- 曾發現因抗病毒劑 sorivudine 及 fluorouracil 類藥物（tegafur、doxifluridine、5-FU 等）併用時，因 fluorouracil 藥物的代謝受阻礙而引起嚴重之血液疾病，因此在投藥時，須確認有無同時服用 sorivudine。
- 兒童服藥時，應特別注意是否引起副作用，並謹慎投藥。
- 認為兒童及尚有生殖能力之患者有必要服藥時，應考慮該藥物對性腺之影響。

2. 禁忌（以下患者不得服用本藥物）

- 患者以往病歷發現對本藥物成分有嚴重之過敏。
- 正在服用 sorivudine 之患者〔曾有抗病毒劑 sorivudine 與 fluorouracil 類藥物併用而引起嚴重之血液疾病致死之報告。〕

3. 謹慎服藥（以下患者應謹慎服藥）

- 骨髓機能抑制患者〔有可能加重骨髓機能抑制〕
- 肝損害患者〔有可能使副作用加劇〕
- 腎疾病患者〔有可能使副作用加劇〕
- 合併感染症患者〔有可能因骨髓機能抑制，使感染加劇〕
- 水痘患者〔有可能引起致命之全身疾病〕
- 胃、十二指腸患者〔有可能使症狀加劇〕
- 耐糖能異常之患者〔有可能使耐糖能異常加劇〕¹⁾

4. 相互作用

(1) 勿併用之藥物

sorivudine〔曾發現因與 fluorouracil 系藥物（tegafur、doxifluridine、5-FU 等）併用，會阻礙 fluorouracil 系藥物之代謝使血中濃度升高，引起嚴重之血液疾病等之副作用。〕

(2) 併用時須注意之藥物

- Phenytoin〔會加強 phenytoin 的作用。〕²⁾
- 其他抗惡性腫瘤劑、放射線照射〔有可能加重骨髓機能抑制等之副作用〕

5. 副作用〔發生頻率：少數(0.1%以下)、有時(0.1%-5%以下)、無說明(發生頻率不明)〕

(1) 嚴重副作用

- 血球減少、無顆粒球症等之骨髓機能抑制：少數出現血球減少、無顆粒球症，或，有時出現貧血、白血球減少、血小板減少、容易出血等副作用，應嚴密觀察，定期（尤其在服藥初期應經常實施）實施血液檢查，發現異常時，作適切之處置，如中止服藥。
- 嚴重之肝損害：少數發現有猛爆性肝炎等嚴重之肝臟損害³⁾，應嚴密觀察，定期（尤其在服藥初期應經常檢查）檢查肝功能，發現異常時立即中止服藥，並作適切之處置。
- 脫水症狀：發現嚴重下痢時，中止服藥，並實施補充液體等適切之處置。
- 嚴重腸炎：可能出現出血性腸炎、缺血性腸炎、壞死性腸炎等症狀⁴⁾，應嚴密進行觀察，發現強烈腹痛、下痢等症狀時，中止服藥，並作適切之處置。
- 白質腦症：少數出現昏睡、意識障礙、知覺障礙、錐體外徵候群、尿失禁、四肢麻痺、語言障礙、行動障礙、識別障礙、記憶力減低等症狀，直至引起白質腦症。出現這些症狀前，會有頭昏、身體搖晃、麻木、行走時步履蹣跚、失憶等現象出現，須嚴密觀察，一旦出現以上症狀時立即中止服藥。⁵⁾
- 嗅覺失常：少數出現嗅覺失常現象，須嚴密觀察，一旦出現以上症狀時立即中止服藥，並作適切之處置。
- 間質性肺炎：少數出現間質性肺炎症狀，須嚴密觀察，一旦發現異常，作適切之處置，如中止服藥。
- 安靜狀心症：少數出現安靜狀心症症狀，須嚴密觀察，一旦發現異常，作適切之處置，如中止服藥。^{6,7)}

(2) 其他副作用

- 肝臟：有時出現黃膽、GOT、GPT 之上昇；或少數出現脂肪肝等症狀，須嚴密觀察，一旦發現異常，作適切之處置，如中止服藥。
- 腎臟：少數出現蛋白尿、血尿；或有時出現 BUN、creatinine 等升高現象，須嚴密觀察，一旦發現異常，作適切之處置，如中止服藥。
- 消化器官：有時出現食慾不振、噁心、嘔吐、下痢、口腔炎、心窩部疼痛、腹痛、胃、十二指腸潰瘍、胸悶、腹部發脹、味覺異常、胃炎；或少數出現口角炎、舌炎、腹鳴、口渴、便秘、吞嚥困難、胃腸出血等症狀，須嚴密觀察，一旦出現上述之症狀時，須減少藥量或中止服藥等適切之處置；出現潰瘍或出血時，須中止服藥。
- 精神神經系統：有時出現倦怠感、頭昏；或少數出現頭痛、興奮、耳鳴等現象。
- 皮膚：有時出現色素沉澱、角化、指甲異常、水泡、糜爛、皮膚炎等皮膚疾病（有報告指出手掌及腳踝部較易發現）⁸⁾、浮腫、脫毛；或少數出現臉部發紅、DLE 樣皮疹^{9,10)}、光線過敏症等¹¹⁾，應嚴密觀察，發現上述症狀時，作適切之處置，如中止服藥。
- 胰臟：少數出現急性胰炎症狀，應嚴密觀察，發現腹痛、血清澱粉酶值增加時，作適切之處置，如中止服藥。
- 過敏症：有時出現發疹、搔癢；或少數出現蕁麻疹等症狀，出現以上症狀時，即中止服藥。

8. 循環器官：少數出現胸部鬱悶感、胸痛、心電圖異常（ST 上昇等）等症狀。

9. 其他：有時出現發熱，或少數出現咳嗽、有痰、關節痛、糖尿、灼熱感、血痰、結膜充血等症狀。

6. 高齡者服藥

通常高齡者因生理機能退化，宜謹慎服藥。

7. 孕婦、授乳婦服藥

(1). 報告指出用動物作實驗 (rat) 有催畸形作用^(12,13)，孕婦及有可能妊娠婦女不宜服用。

(2). 報告指出用動物作實驗 (rat)，藥物轉移至乳汁內⁽¹⁴⁾，授乳中婦女應避免服用，必須服藥時，應中止授乳。

8. 兒童服藥

對兒童之安全性尚未被認定。

9. 其他

曾有報告指出，犬隻長期（9 個月）大量服藥時，會引起腦弓柱及前交連的變化等腦組織變化。⁽¹⁵⁾

【藥效、藥理】

1. 抗腫瘤效果⁽¹⁶⁻²¹⁾

對 Walker-256、吉田肉腫、腹水肝癌 (rat) 及 Sarcoma-180、Ehrlich 腫瘤、Lewis 肺癌、B-16 黑色素瘤 (mouse) 等各種皮下移植腫瘤、及人體胃癌、乳癌、胰癌皮下移植腫瘤 (裸鼠) 顯示有腫瘤增殖抑制效果，此外對 L-1210 移植至動物 (mouse) 亦顯示延長壽命之效果。

2. 作用機序⁽²²⁻²⁹⁾

UFUR 的抗腫瘤效果係基於在體內從 tegafur 所慢慢變換成的 5-FU。

5-FU 之作用機序，係因抑制活性代謝物之 FdUMP 與 dUMP 對抗，抑制 thymidylate synthase，阻礙 DNA 的合成，及因 FUTP 進入 RNA 造成 RNA 機能之障礙 (in vitro)。

UFUR 中所含之 uracil 可增強 tegafur 的抗腫瘤效果。對於磷酸化及分解酵素，因 5-FU 與 uracil 對酵素親合性的差異，可抑制 5-FU 的分解，特別是在腫瘤內，5-FU 與磷酸化活性代謝物可維持在高濃度 (in vitro)。

【體內藥物動態】

綜合國外臨床報告顯示：癌症患者口服 3 粒 UFUR 膠囊 (相當 tegafur 300mg)，測量血中 tegafur、5-FU 及 uracil 濃度，結果顯示 tegafur 濃度在投藥後 2 小時達到最高值的 $13.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ ，以後逐次減少；24 小時後達 $3.6 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 。5-FU 及 uracil 濃度，在服藥 30 分鐘後分別達到最高值之 $0.21 \pm 0.094 \mu\text{g/ml}$ 及 $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ ，以後下降；5-FU 在服藥 3 小時後達 $0.05 \pm 0.019 \mu\text{g/ml}$ ；uracil 服藥 6 小時後達 $0.30 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 。⁽³⁰⁾

UFUR 服藥後比較 5-FU 之血中、腫瘤四周正常組織及腫瘤內之濃度時，顯示腫瘤內之濃度最高。⁽³¹⁻³⁷⁾

【臨床研究】

1. 臨床效果^(30,35,38-50)

綜合國外臨床報告顯示：統計在 211 個醫院中所實施之試驗 (相當 tegafur 300-600mg)、1 日分 2-3 次口服之臨床成績，可判定效果之實驗例有 699 例，反應率達 23.3% (163/699)，各類癌症之反應率分別為：頭、頸部癌 31.0% (22/71)、胃癌 25.4% (58/228)、結腸、直腸癌 18.3% (15/82)、肝癌 16.7% (6/36)、膽囊、膽管癌 18.9% (3/16)、胰臟癌 17.4% (4/23)、肺癌 8.7% (4/46)、乳癌 30.2% (29/96)、膀胱癌 30.6% (11/36)、前列腺癌 14.7% (5/34)、子宮頸癌 19.4% (6/31)。

2. 副作用及臨床檢查值之變動^(30,35,38-52)

綜合國外臨床報告顯示：可以評估副作用之實驗例有 21762 例，副作用發現率，包含檢驗數據異常，為 16.0% (3473 例)，主要之副作用為消化道症狀如：食慾不振 4.4% (957 例)、噁心 2.7% (597 例)、嘔吐 1.4% (301 例)、下痢 1.8% (390 例)。檢驗數據異常有白血球減少 3.3% (723 例)、血小板減少 1.1% (240 例) 等。

【非臨床試驗】

1. 急性毒性試驗 UFUR 之 LD50 (mg/kg)⁽⁵³⁾

使用動物	mouse ^{**}		rat ^{**}		兔 ^{**}		犬 ^{**}	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投藥方式	1300	1275	1580	2150	348.8	241.7	205.9	149.7

※) Probit 法；※※) Up and Down 法

2. 慢性毒性試驗 (rat：16.2、32.4、48.6、64.8mg/kg/day，經過 24 週口服；及犬隻：9.7、16.2、24.3 mg/kg/day，經過 36 週口服)^(15,54)

rat：48.6 mg/kg 群，輕度抑制體重增加、紅血球減少、白蛋白、A/G 比減

少、血中脂質系變化、蛋白尿等；64.8mg/kg 群，除上述症狀外，尚出現粗毛、表皮角化亢進、Hb 量、Ht 值減少、嗜中性白血球增加、淋巴球減少等；組織學上，32.4 mg/kg 以上者腎尿管上皮細胞出現變性及再生等腎病變；64.8 mg/kg 群出現胸腺與脾臟萎縮、肝臟脂肪變性等。停止服藥後明顯逐漸恢復。

犬隻：16.2 mg/kg 群，出現興奮、呼吸急迫、嗜中性白血球減少等症狀；24.3 mg/kg 群，出現不安、飲食量減少、心電圖上之 T 波增高等症狀，停止服藥後恢復正常。組織學上，24.3 mg/kg 群，出現胸腺實質內出血、肺部瘀血及水腫、心內膜下點狀出血、肝臟與腎臟瘀血、腎尿管上皮細胞變性、腦組織變化 (腦弓柱及前交連之變化等) 等症狀。

3. 生殖、發生毒性試驗

(1). 妊娠前及妊娠初期投藥試驗 (rat：16.2、32.4、48.6、64.8mg/kg/day，口服)⁽¹²⁾

64.8mg/kg 群出現抑制母體體重增加、妊娠率及著床率降低等症狀；但胎兒並無明顯變化。

(2). 器官形成期投藥試驗 (rat：32.4、48.6、64.8、81.0mg/kg/day 及兔子：1.62、3.24、6.48、12.96mg/kg/day，口服)^(13,55)

rat：81.0mg/kg 群，發現抑制母體體重增加、飲食量減少、毛失去光澤、妊娠期間延長、吸收胚數增加等症狀；胎兒體重輕；初生幼鼠體重輕度受抑制等症狀；骨骼觀察上，64.8 mg/kg 群，腰肋出現頻率有增加現象；81.0 mg/kg 群，則有明顯的增加。

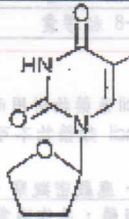
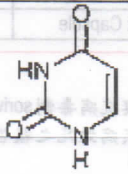
兔子：母體及胎兒均無明顯的變化。

(3). 周產期及授乳期投藥試驗 (rat：16.2、32.4、64.8、97.2 mg/kg/day，口服)⁽⁵⁶⁾

(4). 97.2 mg/kg 群，母體及初生胎兒僅發現有體重增加抑制症狀，初生胎兒的生殖能力無顯著變化。

【特徵】

有效成分之物理化學上特性

成份名	tegafur	uracil
結構式		
化學名稱	1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil 5-fluoro-1-(2-tetrahydrofuryl)-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione [IUPAC]	2,4(1H,3H)-pyrimidinedione
分子式	C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂
分子量	200.17	112.09
融點	166~171°	約 335° (分解)
特性	白色結晶粉末，少量易溶於少量之甲醇內，不易溶解於少量之水及乙醇內，不易溶解於乙醚內，可溶解於稀釋之氫氧化鈉試液內。	白色結晶或結晶性粉末，無色、無味，不易溶解於水中，極不易溶解於甲醇、乙醇或丙酮內，幾乎不溶解於乙酸乙酯及三氯甲烷內。

【處理上注意事項】

(限制區分) 1. 劇藥
(儲存方法) 室溫 30°C 以下保存
(使用期限) 按照包裝上所標示之使用期限使用。

【包裝】

10-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司 中壢廠
廠址：桃園縣中壢市中華路一段 838 號
公司地址：台北市民權東路三段 170 號 4 樓
電話：0800 086 288