|  |
| --- |
| Fluorouracil及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表 |
|  日期：108/4 |
| 藥品成分 | Fluorouracil及fluorouracil相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine） |
| 藥品名稱及許可證字號 | 衛生福利部核准含fluorouracil成分藥品製劑許可證共9張；含capecitabine成分藥品製劑許可證共7張；含tegafur成分藥品製劑許可證共9張；含flucytosine成分藥品製劑許可證共1張。查詢網址：<https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx> |
| 適應症 | Fluorouracil、Capecitabine、Tegafur：癌症治療（詳如附表）。Flucytosine：白色黴菌病、黴菌性肺炎及產色黴菌病。 |
| 藥理作用機轉 | Fluorouracil是一種抗腫瘤、抗代謝物，構造近似於pyrimidine。Fluorouracil本身並無活性，經細胞內轉換成兩種活性代謝物（FdUMP及FUTP），FdUMP能抑制thymidylate synthetase，干擾DNA的合成；而FUTP能嵌入RNA，從而干擾RNA和蛋白質的合成。Capecitabine及tegafur為fluorouracil之前驅藥物，經人體代謝後會轉換成為fluorouracil；而flucytosine具選擇毒性，主要經真菌細胞代謝後轉換為fluorouracil，進而抑制真菌的DNA和RNA合成。 |
| 訊息緣由 | 2019/3/15歐盟EMA發布含Fluorouracil及fluorouracil相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine）使用於體內缺乏dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）酵素之病人，可能會導致fluorouracil血中濃度上升而增加發生嚴重或危及生命副作用之風險。為此，EMA將針對目前用於判別DPD缺乏之基因檢測或相關檢測方法，用於偵測此類高風險病人的效益進行評估。網址：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal> |
| 藥品安全有關資訊分析及描述 | 1. 目前已知含fluorouracil或其相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine）使用於體內缺乏代謝fluorouracil之酵素dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）的病人，可能因無法代謝fluorouracil導致其血中濃度上升，而體內累積高濃度的fluorouracil，可能導致嚴重副作用，如：嗜中性白血球低下、神經毒性、嚴重腹瀉和口腔炎等，故含fluorouracil或其相關成分藥品不應用於DPD完全缺乏的病人。
2. 目前EMA建議在用藥前進行DPD缺乏之基因檢測，但未強制規範用藥前全面進行DPD缺乏之檢測。另鑑於近期有新的基因檢測和其他DPD檢測方法相關資訊發表，EMA將針對目前偵測DPD缺乏的相關檢測方式進行評估，並考量是否修訂含fluorouracil或其相關成分藥品的使用建議，以保障病人用藥安全。
 |
| 食品藥物管理署風險溝通說明 | ◎**食品藥物管理署說明：**1. 經查，我國核准含該類成分藥品之部分中文仿單已於「副作用」處或「特殊警語與注意事項」處刊載「有報告指出，極少數的病人缺乏代謝 fluorouracil 的酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)，當 fluorouracil系藥劑投與初期，可能會產生嚴重的副作用(如口內炎、腹瀉、血液障害和神經病變)。」、「二氫嘧啶去氫酶(Dihydropyrimidine dehydrogenase,  DPD)缺乏症：少數和5-FU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」等相關警語。
2. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

◎**醫療人員應注意事項：**1. 處方含fluorouracil或其相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine）予病人前，建議可先進行基因檢測了解病人是否為DPD酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。
2. 應密切注意使用含fluorouracil或其相關成分藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

◎ **病人應注意事項**：1. 使用含fluorouracil或其相關成分藥品治療期間，若出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。
2. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。 |

**附表 Fluorouracil、capecitabine及tegafur之適應症**

|  |  |
| --- | --- |
| **成分** | **適應症** |
| **Fluorouracil** | 消化器癌（如胃癌、直腸癌、結腸癌）、肺癌、乳癌病狀之緩解。 |
| **Capecitabine** | 1. 乳癌：

Capecitabine與docetaxel併用於治療對anthracycline化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。Capecitabine亦可單獨用於對紫杉醇（taxane）及anthracycline化學治療無效，或無法使用anthracyline治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。1. 結腸癌或大腸（結腸直腸）癌：

Capecitabine可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Capecitabine可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病患。1. 胃癌：

Capecitabine合併platinum可使用於晚期胃癌之第一線治療。 |
| **Tegafur** | 消化系統之癌症（胃癌、膽道癌、脾臟癌、結腸癌、直腸癌）、乳癌、肺癌、頭頸部癌（食道癌、頸部癌）症狀之緩解。 |
| **Tegafur / Uracil** | 胃癌、大腸（結腸直腸）癌、乳癌、與cisplatin併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期T2之第一期B肺腺癌病人手術後輔助治療。 |
| **Tegafur / Gimeracil /** **Oteracil potassium**(衛署藥輸字第025242號) | 1. 胃癌：
* 胃癌術後輔助性化療，TS-1用於罹患TNM STAGE II (排除TI)，IIIA或IIIB胃癌且接受過胃癌根除性手術之成年患者。
* TS-1適用於治療無法切除之晚期胃癌。
1. 胰臟癌：

TS-1適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。1. 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。1. 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。 |