

1. 研發歷史 (Development History)

5-Fluorouracil (5-FU) 自 1950 年代由 Charles Heidelberger 等人合成以來，一直是實體腫瘤（特別是消化道癌症與乳癌）的核心化學治療藥物。然而，傳統靜脈注射 5-FU 存在體內半衰期極短（約 10 至 20 分鐘）、需要頻繁或連續靜脈輸注、需裝置人工血管（Port-A）衍生感染與血栓風險，以及全身性骨髓抑制與口腔黏膜炎明顯等缺點。為改善口服生物利用度並維持穩定的血中抗癌濃度，抗癌藥物化學界展開了口服氟嘧啶前驅藥（Prodrug）的研發。

1960 年代末期，蘇聯學者合成 Tegafur (Ftorafur)，口服後可在肝臟經由細胞色素 P450（特別是 CYP2A6）緩慢代謝釋放 5-FU，延長藥物在體內的作用時間。然而，單獨口服 Tegafur 仍有大部分 5-FU 迅速被體內廣泛存在的代謝酵素——二氫嘧啶去氫酶（Dihydropyrimidine Dehydrogenase, DPD）迅速分解去活化（>80%），抗腫瘤療效未能顯著突破。

1980 年代初，日本大鵬藥品（Taiho Pharmaceutical）的研究團隊提出「生化調控（Biochemical Modulation）」策略，發現將 Tegafur 與天然嘧啶鹼基 Uracil（尿嘧啶）以固定莫耳比 1:4 進行組合，可達到最佳抗癌效益。Uracil 作為 DPD 的天然競爭性受體，能專一性競爭結合 DPD，大幅抑制 5-FU 的分解代謝，從而使腫瘤組織及血中長時間維持穩定的 5-FU 高濃度，顯著增強抗腫瘤療效。此固定比例複方即為 UFT (Tegafur/Uracil)。日本厚生省於 1984 年正式批准 UFT 上市，隨後在全球超過 50 個國家（包含台灣、歐洲各國及拉丁美洲）陸續核准並廣泛應用於多種實體癌症治療。

2. 核准適應症與法規現況 (FDA & Global/TFDA Approvals)

重要法規註記：【美國 FDA 法規現況說明】：

Tegafur/Uracil (曾以 Orzel 名稱在美國申請新藥上市並與 Leucovorin 併用) 於多項大型第 III 期臨床試驗（如 Study 011、Study 012）中證實其療效與靜脈 5-FU/LV 相當且毒性較低，但美國 FDA 於 2000 年代初考量樞紐試驗中非劣效性邊界與終點統計設計等審查標準，最終未核發美國常規上

市許可。因此，本藥品目前在美國 US FDA 未列為核准藥品。然而，UFT 在日本 PMDA、台灣 TFDA、歐洲 EMA 各成員國及英國 NICE 等全球 50 多國均為正式核准之標準第一線及術後輔助治療藥物。

【台灣衛福部食藥署 (TFDA) 核准適應症與健保給付範圍】：

- **胃癌 (Gastric Cancer)**：用於晚期或復發性胃癌治療，或與其他抗癌藥物併用。
- **大腸直腸癌 (Colorectal Cancer)**：結腸癌、直腸癌之化學治療；第 II 期（高風險）與第 III 期大腸直腸癌手術後輔助性化療（使用期限通常不超過 2 年）。
- **乳癌 (Breast Cancer)**：晚期、轉移性或復發性乳癌之化療，常作為輔助或維持治療。
- **頭頸部鱗狀上皮癌 (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)**：局部晚期或轉移性頭頸部癌治療。
- **非小細胞肺癌 (NSCLC)**：與 Cisplatin 併用治療轉移及末期非小細胞肺癌；用於病理分期為 T2 且腫瘤直徑 ≥ 3 cm 之肺腺癌病人手術後輔助治療（期限以二年為限）。

3. 臨床樞紐與實證試驗 (Clinical Trials Supporting Efficacy)

下表彙整 UFT (Tegafur/Uracil) 申請審查、各國核准及國際指南採納之代表性大型臨床試驗數據：

疾病分類 (Disease) 期刊文獻出處	試驗名稱/設計 (Trial) 受試人數 (Patients)	客觀反應率 (ORR)	無惡化/整體存活期 (PFS / OS)	藥物劑量與療程 (Dose & Schedule)
轉移性大腸直腸癌 (mCRC) [第一線治療] J Clin Oncol. 2002;20(17):3605-3616.	Study 011 (北美/多國 Phase III RCT) N = 816 (UFT/LV: 409 5-FU/LV: 407)	UFT/LV: 11.7% 5-FU/LV: 14.5% (p = 0.232)	中位 OS: UFT/LV: 12.4 個月 5-FU/LV: 13.4 個月 (HR 0.964, 等效) 中位 TTP: 3.5 vs 3.8 個月	UFT 300 mg/m ² /d + Oral LV 75-90 mg/d · 連服 28 天 · 休 7 天(每 35 天一週 期) vs Mayo 5-FU/LV
轉移性大腸直腸癌 (mCRC) [第一線治療]	Study 012 (跨國 Phase III RCT) N = 380 (UFT/LV: 191	UFT/LV: 12.0% 5-FU/LV:	中位 TTP: UFT/LV: 3.8 個 月 5-FU/LV: 3.2	UFT 300 mg/m ² /d + Oral LV 90 mg/d · 連服 28 天休 7 天 vs 5-FU 425 mg/m ² /d

Br J Cancer. 2002;87(11):1183-1189.	5-FU/LV: 189)	15.3% (p = 0.40)	個月 中位 OS: 12.2 vs 10.3 個月 (無統計顯著差異)	+ LV 20 mg/m ² /d (5 天/28 天)
早期非小細胞肺癌 (NSCLC) [完全切除術後輔助] Engl J Med. 2004;350(17):1713-1721.	JLCRG Phase III RCT (日本肺癌組) N = 979 (Stage I 肺腺癌) (UFT: 482 對照組: 497)	不適用 (術後輔助)	5 年整體存活 率 (OS): UFT 組: 87.9% 觀察組: 84.6% (p = 0.04; T2>3cm 顯著 提升)	口服 UFT 250 mg/m ² /day (約 400 mg/天 分 2 次) · 連 續服用 24 個月
第 III 期結腸癌 (Stage III Colon Cancer) [術後輔助治療] J Clin Oncol. 2005;23(22):5088-5094.	NSAS-CC Phase III RCT (日本術後輔助試驗) N = 612 (UFT 組: 304 手術觀察組: 308)	不適用 (術後輔助)	5 年無病存活 率 (DFS): UFT 組: 67.2% 觀察組: 56.6% (p = 0.01) 5 年 OS: 81.6% vs 74.6%	口服 UFT 400 mg/m ² /day · 連服 28 天休 7 天 · 持續治療 12 個月
第 II/III 期直腸癌 (Stage II/III Rectal Cancer) [術後輔助治療] Ann Surg. 2006;244(4):618- 624.	ACTS-RC Phase III RCT (日本直腸癌研究組) N = 961 (UFT 組: 480 觀察組: 481)	不適用 (術後輔助)	5 年無復發存 活率 (RFS): UFT 組: 65.3% 觀察組: 60.1% (HR 0.81, p=0.038) 5 年 OS: 82.0% vs 78.4%	口服 UFT 400 mg/m ² /day · 每週服藥 5 天休 2 天 · 連續治療 1 年

病人版作用機轉

「優富多 (UFT) 就像是一組由『隱形炸彈』和『強力護衛』組成的抗癌特攻隊：

1. **隱形炸彈 (Tegafur)**：它在吃進體內時尚未啟動，到了肝臟才會慢慢轉化為真正的抗癌炸彈——5-FU。5-FU 的長相非常類似癌細胞分裂生長時所必需的營養原料 (正常尿嘧啶)，

癌細胞會誤將它吃下肚，進而破壞癌細胞的 DNA 與 RNA 製造工廠，使癌細胞無法分裂而凋亡。

2. 強力護衛 (Uracil)：人體內有一種專門清除 5-FU 的巡邏解毒酵素（稱為 DPD）。如果單吃炸彈，80% 以上都會被巡邏隊瞬間攔截瓦解。因此，藥物中加入了大量的『護衛誘餌』——Uracil（尿嘧啶）。Uracil 會率先吸引所有巡邏酵素的注意並佔據它們，使 5-FU 炸彈免於被過早摧毀，得以在腫瘤細胞內長時間維持足夠的濃度來消滅腫瘤，達到低劑量、長效持久且減少全身副作用的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

一、致吐性：中致吐風險（30-40%的病人會發生嘔吐）

二、抑制血球生長程度：Grade B：分類 [Grade A: 輕度, Grade B: 中度, Grade C: 嚴重, Grade D:

UFT 的骨髓抑制明顯緩和，全級別白血球減少約 15%~30%，但臨床上仍有約 3%~9% 病人會發生 Grade 3/4 之白血球或嗜中性白血球低下，因此不可忽視，必須定期監測全血球計數。

注意事項及常見副作用

依據 Micromedex、Lexicomp、原廠仿單與大型第 III 期臨床試驗彙整，各器官系統不良反應、整體發生率及 Grade 3/4 重度毒性發生率如下表所示：

器官系統分類	不良反應	整體發生率 (All Grades %)	Grade 3/4 級發生率	臨床重要警訊與特點
消化胃腸系統	腹瀉	40% - 60%	5% - 13%	腹瀉為 UFT 最常見之劑量 限制性毒性 (DLT)；嚴重腹 瀉可導致脫水、急性腎衰竭 與電解質休克。黏膜炎發生 率顯著低於靜脈 5-FU。
	噁心	35% - 50%	2% - 5%	
	嘔吐	15% - 25%	1% - 3%	
	食慾不振	30% - 40%	2% - 4%	
	腹痛/腹部絞痛	15% - 25%	1% - 3%	
	口腔黏膜炎/潰瘍	10% - 20%	1% - 2%	
血液系統	白血球減少症	20% - 35%	2% - 7%	骨髓毒性顯著低於傳統 IV 5-FU。若出現嚴重骨髓抑
	嗜中性球低下	15% - 25%	3% - 9%	

	發燒性嗜中性球 低下 血小板減少症 貧血 (Anemia)	< 2% 10% - 15% 20% - 30%	1% - 1.5% 1% - 3% 1% - 3%	制合併發燒需立即住院治療。
肝臟系統	高膽紅素血症 AST / ALT 升高 黃疸 (Jaundice) / 肝功能衰竭	10% - 25% 15% - 20% < 2%	3% - 8% 1% - 3% < 1%	UFT 常見單純性總膽紅素短暫升高 (因競爭排泄機轉) , 極罕見猛爆性肝炎報告。
皮膚系統	色素沈著 皮膚發疹 / 蕁麻疹 搔癢 (Pruritus) 乾燥或皮膚龜裂 手足症候群	15% - 25% 5% - 12% 5% - 10% 5% - 10% 2% - 6%	< 1% < 1% < 1% < 1% < 1%	手足症候群 (掌蹠紅斑感覺遲鈍) 發生率 (<6%) 遠低於口服 Capecitabine (>50%) , 是 UFT 的重要臨床優勢。
心血管系統	心絞痛 心律不整 心肌缺血 / 心肌梗塞 心電圖 ST-T 異常變更	1% - 3% < 2% < 1% 1% - 2%	< 1% < 1% < 1% < 1%	5-FU 類藥物具有誘發冠狀動脈血管痙攣 (Coronary Vasospasm) 之已知特異性毒性 , 心臟病史者需嚴密監控。
神經系統	疲倦無力 眩暈 / 頭痛 味覺改變 周邊神經感覺異常 腦白質腦病變	20% - 40% 5% - 10% 5% - 8% 2% - 5% 極罕見 (<0.1%)	2% - 5% < 1% < 1% < 0.5% 極罕見 (致死性風險)	白質腦病變為氟嘧啶類藥物罕見但具致命性之中樞神經毒性 (步態不穩、意識障礙、言語困難、錐體外系症狀) 。
腎臟/泌尿系統	血中肌酸酐升高 (BUN/Cr 升高) 蛋白尿)	3% - 8% 2% - 5% 1% - 3%	< 1% < 0.5% < 0.5%	多為繼發於脫水之腎前性氮質血症 , 充足補水可有效預防。

	血尿 (Hematuria)			
呼吸系統	咳嗽 / 呼吸困難 間質性肺炎	2% - 5% 極罕見 ($<0.5\%$)	$< 1\%$ 極罕見 (需 立即停藥)	若出現不明原因發燒伴隨乾 咳與呼吸急促，應立即進行 胸部 X 光或 CT 檢查。
眼科系統	過度流淚 結膜炎 視力模糊	2% - 6% 1% - 3% $< 1\%$	$< 0.5\%$ $< 0.5\%$ $< 0.1\%$	5-FU 代謝物可經淚腺分泌 刺激鼻淚管造成炎性狹窄與 淚溢。
肌肉骨骼系統	肌痛 / 關節痛 全身肌肉無力	3% - 8% 5% - 10%	$< 1\%$ 1% - 2%	多伴隨化療全身性疲乏或電 解質不平衡。
內分泌/代謝	脫水 電解質異常 (低 血鈉、低血鉀) 血糖耐受性異常	5% - 12% 4% - 8% 1% - 3%	2% - 4% 1% - 2% $< 0.5\%$	劇烈腹瀉極易誘發嚴重低血 鉀與低血容量性脫水。
其他反應	落髮 發熱 感染風險	5% - 12% 5% - 10% 3% - 7%	$< 1\%$ $< 1\%$ 1% - 2%	落髮多為輕度變薄，顯著輕 於 IV 5-FU 或其他細胞毒性 化療。

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

➤ **腎功能不全調整:** Tegafur 主要由肝臟代謝，但代謝物與 Uracil 需經腎臟排泄。臨床依據肌酸酐清除率 (CrCl) 建議如下：

- **CrCl ≥ 50 mL/min：**給予 100% 標準劑量，不需調整。
- **CrCl 30 - 49 mL/min (中度腎功能不全)：**起始劑量建議調降至 75%，並密切監測血液學與胃腸道毒性。

- **CrCl < 30 mL/min (重度腎功能不全)**：缺乏足夠安全性試驗數據，臨床上【不建議使用】（Contraindicated / Avoid use）。
- **血液透析病患 (Hemodialysis)**：不建議使用。

➤ **肝功能不全**

- **輕度肝損傷 (Bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 或 AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$)**：維持 100% 劑量，需每 2~4 週追蹤肝功能。
- **中度肝損傷 (Bilirubin $1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$ 或 AST $2.5 - 5 \times \text{ULN}$)**：建議起始劑量調降至 50% - 75%，密切監控黃疸與消化道毒性。
- **重度肝損傷 (Bilirubin $> 3.0 \times \text{ULN}$ 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$)**：【禁止使用】（Contraindicated）。易發生嚴重蓄積中毒與肝衰竭。

➤ **依治療毒性等級之劑量調整原則** (依據 NCI-CTCAE 毒性分級準則進行劑量調整)

- **Grade 1 毒性 (輕度)**：維持原劑量繼續服藥，給予對症治療（如止瀉或止吐）。
- **Grade 2 毒性 (中度)**：暫停服藥（Hold），直至毒性完全緩解至 Grade 0~1。首次發生恢復後可維持原劑量或調降 1 級劑量（減少 20%~25%）；若第二次復發 Grade 2，則必須下調劑量 25%。
- **Grade 3 毒性 (重度)**：立即中斷服藥（Hold）。直至毒性完全消退至 Grade 0~1。恢復治療時，劑量必須調降 1 至 2 級（通常下調 25% 至 33%，例如每日減量 1~2 顆膠囊）。若於減量後仍再度出現 Grade 3 毒性，應考慮永久停藥。
- **Grade 4 毒性 (危及生命)**：永久停藥。不可再挑戰給藥，並給予積極住院重症支持治療。

➤ **減量操作標準：**

UFT 膠囊規格為 Tegafur 100mg / Uracil 224mg。臨床減量原則為每次減量約 20% - 25%：

- 原標準劑量每日 4 顆（400 mg/day，分早晚各 2 顆）者，第 1 級減量降為每日 3 顆（早 2 顆、晚 1 顆，300 mg/day）；
- 2 級減量降為每日 2 顆（早晚各 1 顆，200 mg/day）；若在每日 2 顆下仍無法耐受，應考慮終止治療。膠囊不可拆開分裝。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 二氫嘧啶去氫酶缺乏症 (DPD Deficiency) - 致命性毒性黑框警訊：

DPD 為分解 5-FU 之關鍵酵素。基因多型性 (如 DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G 等) 導致 DPD 酵素完全缺乏者，若服用 UFT 將引發 5-FU 體內極度蓄積，產生超急性、致死性的多重器官衰竭、嚴重骨髓抑制與壞死性小腸結腸炎。處置：完全缺乏 DPD 患者【絕對禁用】；治療前強烈建議依 CPIC/DPWG 指引進行 DPYD 基因型檢測。

➤ 嚴重腸炎、脫水與腹瀉 (Severe Diarrhea & Dehydration)：

腹瀉為最常見致死併發症之一。Grade 3/4 腹瀉可迅速引發電解質休克與急性腎衰竭。處置：出現每日排便次數增加 $\geq 4-6$ 次或水便時，應立即暫停 UFT；第一時間口服 Loperamide (首劑 4mg，其後每 2 小時 2mg，直到停止腹瀉後 12 小時)；同時給予口服電解質液或靜脈輸液；若持續超過 48 小時或伴隨發燒/出血，需立刻住院處置。

➤ 骨髓抑制與免疫力低下 (Myelosuppression & Sepsis)：

白血球與血小板減少易增加嚴重感染與自發性出血風險。處置：治療期間每 2 至 4 週常規監測 CBC with differential。當嗜中性球數 (ANC) $< 1,500/\mu\text{L}$ 或血小板 $< 75,000/\mu\text{L}$ 時必須暫停服藥；若出現發燒 (體溫 $\geq 38.3^\circ\text{C}$) 伴隨 ANC $< 500/\mu\text{L}$ (發熱性嗜中性球低下)，應視為急症並立即給予廣效性抗生素與 G-CSF 支持。

➤ 心臟毒性與冠狀動脈血管痙攣 (Cardiotoxicity & Vasospasm)：

氟嘧啶可誘發心肌缺血、心絞痛、心肌梗塞甚至心因性猝死，有冠狀動脈疾病史者風險更高。處置：服藥期間若有突發性胸悶、胸痛或呼吸急促，應立即停藥並就醫檢查心電圖與心肌酵素；確認心因性痙攣者不可再次服用氟嘧啶類藥物。

➤ 白質腦病變 (Leukoencephalopathy)：

罕見之中樞神經脫髓鞘病變。處置：密切觀察病人是否出現步態異常、言語困難、意識模糊或肌陣攣。一旦懷疑應立即永久停藥，安排腦部 MRI，並給予大劑量類固醇或維生素 B 群支持治療。

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。

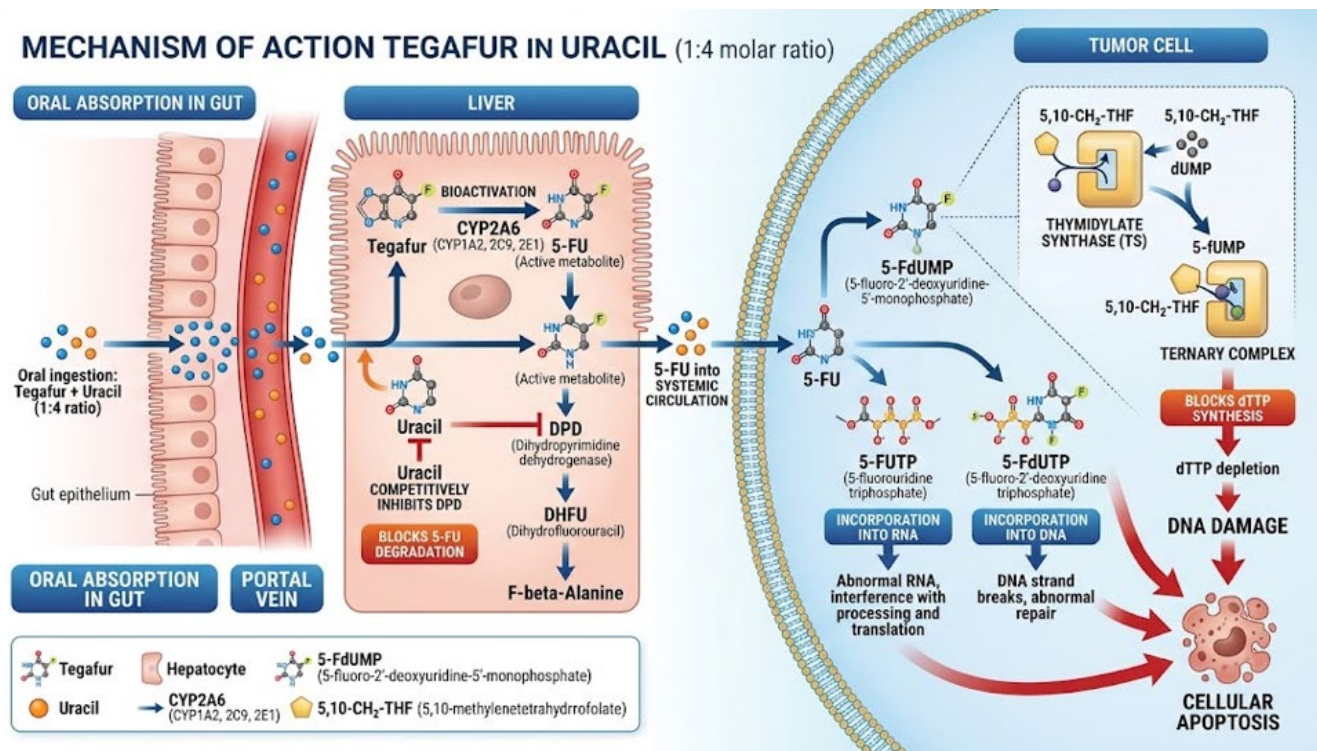
藥品名稱	交互作用等級	臨床嚴重度	交互作用機轉	臨床管理與處置建議
Sorivudine / Brivudine (抗帶狀疱疹病毒藥)	等級 X (禁忌)	致命性 (Fatal / Major)	其代謝物 BVU (溴乙烯基尿嘧啶) 為 DPD 酵素之強效不可逆抑制劑，使 5-FU 體內完全無法代謝而巨幅蓄積。	【絕對禁止併用】。兩藥併用曾導致多起嚴重骨髓衰竭與消化道壞死致死案例。停用 Sorivudine/Brivudine 至少需間隔 4 週以上方可開始使用 UFT。
活性減毒疫苗：如麻疹、卡介苗、帶狀疱疹活疫苗等	等級 X	重大 (Major)	UFT 引發之免疫抑制狀態會使活疫苗病毒異常複製，導致瀰漫性疫苗株感染與致命毒性。	【禁止併用】。化學治療期間及化療結束後至少 3 至 6 個月內禁止接種活性減毒疫苗。建議以不活化疫苗替代。
Warfarin (香豆素類抗凝血劑)	等級 D	重大 (Major)	Tegafur 及其代謝物競爭性抑制肝臟 CYP2C9 酵素，大幅減緩 Warfarin 代謝，導致凝血酶原時間 (PT/INR) 劇烈上升與出血風險。	併用時應密切監測 INR (服藥初期每週檢測，其後至少每 2 週一次)，並預期需大幅調降 Warfarin 劑量 (約減少 30%~50%)，或改用低分子量肝素 (LMWH)。
Phenytoin / Fosphenytoin (抗癲癇藥物)	等級 D	重大 (Major)	UFT 抑制肝臟代謝酵素 (CYP2C9)，顯著提升 Phenytoin 之血中濃度，易誘發共濟失調、眼球震顫、意識不清等中毒症狀。	密切監測 Phenytoin 血中藥物濃度及神經學中毒徵象，必要時隨時調降 Phenytoin 劑量。
Folinic Acid (Leucovorin) [高劑量或不當配伍]	等級 D	重大 (Major)	Leucovorin 穩定 5-FdUMP 與 TS 之結合，顯著增強抗癌療效的同時，亦大幅增強嚴重複瀉與黏膜炎毒性。	臨床常規併用必須嚴格遵循特定臨床試驗劑量 (如 LV 75-90 mg/d)，若發生嚴重腹瀉需立即停藥並雙重減量。
Clozapine (抗精神病藥物)	等級 D	重大 (Major)	兩藥皆具骨髓抑制潛能，併用大幅增加重度顆粒性白血	避免併用，若必須併用需每週嚴密監測絕對嗜中性球計數 (ANC)。

			球缺乏症 (Agranulocytosis) 風險。	
--	--	--	-------------------------------	--

臨床監測項目

- 全血球計數與白血球分類 (CBC with differential)：基線基準期檢測；治療前 2 個月每 1~2 週檢測一次；之後於每個週期開始前或每 2~4 週檢測一次。需特別注意 ANC < 1,500/ μ L 或 Platelet < 75,000/ μ L。
- 肝功能指數 (AST, ALT, Total Bilirubin, Alk-P)：基礎檢測；治療期間每 2 至 4 週追蹤一次。若 Total Bilirubin > 2.0 mg/dL 或轉氨酶升高超過正常值 3 倍，需加強監控或停藥評估。
- 腎功能與電解質：基礎檢測；其後每 4 週檢測一次。發生腹瀉、嘔吐或食欲不振時應即時加驗電解質與肌酸酐，防範腎前性衰竭。
- DPD 酵素活性或 DPYD 基因檢測：建議於初次使用氟嘧啶前進行篩檢（檢測常見變異型如 DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G 等），避免極重度致死性蓄積毒性。
- 凝血功能 (PT/INR)：併用 Warfarin 患者，於開始服藥後第 3~5 天、第 1 週、第 2 週及劑量調整時密集監測，穩定後每月追蹤。
- 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。

機轉



1. 口服吸收與肝臟生物活化 (Prodrug Bioactivation) :

- 口服 Tefagur (FT) 與 Uracyl (1:4 比例) 經胃腸道迅速吸收進入肝臟循環。
- 在肝微粒體中，Tefagur 經由細胞色素 CYP2A6 (及 CYP1A2、2C9、2E1) 的氧化去烷基化作用，持續裂解並穩定釋放出具抗癌活性的 5-FU。

2. 酵素競爭性抑制 (Competitive DPD Inhibition) :

- 人體內超過 80% 的 5-FU 原本會被二氫嘧啶去氫酶 (DPD) 迅速降解為無活性的 DHFU。
- 4 倍莫耳比的 Uracyl 作為 DPD 的天然基質，強力且競爭性地結合 DPD，大幅阻斷 5-FU 的周邊分解，使進入血液循環及腫瘤微環境的 5-FU 暴露量 (AUC) 顯著提高 5 至 10 倍。

3. 腫瘤細胞內的雙重細胞毒性路徑 (Cytotoxicity in Tumor Cells) :

- 路徑 A (胸苷酸合成酶抑制，TS Inhibition)：5-FU 轉化為 5-FdUMP，與 Thymidylate Synthase (TS) 及輔因子 5,10-CH₂-THF 形成穩固的共價三元複合物 (Ternary Complex)，不可逆地阻斷 dUMP 轉化為 dTMP，導致 dTTP 匱乏，引發「胸苷酸缺乏性細胞死亡 (Thymineless Death)」。
- 路徑 B (核酸嵌合破壞，RNA/DNA Misincorporation)：5-FU 代謝生成 5-FUTP 與 5-FdUTP，分別錯誤嵌入 RNA 與 DNA 鏈中，干擾蛋白質轉譯加工並誘發染色體雙鏈斷裂，最終促使癌細胞進入凋亡程序 (Apoptosis)。

文獻引用出處 (Journal References)】：

1. Diasio RB. Clinical pharmacology of oral uracil-tegafur (UFT). Oncology (Williston Park). 1999;13(7 Suppl 3):17-21.
2. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. Oncologist. 2002;7(4):288-323.
3. Rustum YM. Modulation of fluoropyrimidines by leucovorin and uracil: rationale and overview. Oncology (Williston Park). 1997;11(9 Suppl 10):28-34.

藥師小叮嚀

【一、如何正確服藥】

1. 服藥劑量與時間：請嚴格遵照醫師及藥師處方劑量服用，通常為每日服用 2 至 3 次（例如早晚飯後，或早中晚各一次）。
2. 服藥方式：建議於【飯後約 30 分鐘至 1 小時】以足量溫開水（約 200-250 mL）整顆膠囊吞服。不可打開膠囊、咀嚼、壓碎或溶解粉末，以免藥粉刺激口腔及食道黏膜。
3. 忘記服藥時的處置：若想起時距離下次服藥時間超過 4 小時，請立即補服該次劑量；若已接近下次服藥時間，請直接略過該次，並在原定時間服用下次劑量。【絕對不可為了補服而一次吃雙倍劑量】。

【二、如何預防與處理藥物副作用】

1. 腹瀉防範（最重要）：

- 日常飲食採取清淡低渣飲食（如白稀飯、蒸吐司、去皮蘋果、去皮香蕉），避免辛辣、油膩、生冷或高纖乳製品。
- 若每日排便增加 4 次以上或出現水瀉，請【立即暫停服用 UFT】，並按醫師指示服用止瀉藥（如 Loperamide），同時飲用補水電解質液。
- 若腹瀉持續超過 24-48 小時、合併發燒（體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）或解黑便/血便，請立刻前往急診就醫。

2. 口腔黏膜炎護理：

- 每日三餐飯後及睡前使用軟毛牙刷輕柔潔牙，使用不含酒精之溫和漱口水或生理食鹽水漱口，保持口腔濕潤清潔。
- 避免過燙、酸辣、堅硬及刺激性食物；若有口瘡疼痛可請醫師開立局部黏膜保護劑或口含止痛劑。

3. 噁心與食欲不振：

- 採「少量多餐」進食，飯前可稍微散步，避免油煙味重的環境；若有需要可依醫囑於飯前 30 分鐘服用止吐藥。

4. 感染與出血預防：

- 白血球降低期間抵抗力較弱，請避免出入人潮擁擠或空氣不流通之公共場所，外出務必配戴口罩。
- 勤洗手，避免生食（生魚片、未全熟蛋、生菜沙拉）；注意體溫變化，若體溫達 38°C 以上或出現發冷、寒顫，為危急急症，請立刻就醫！
- 動作輕柔防碰撞，若皮膚出現多處不明瘀青、針狀紅點、牙齦異常滲血或血尿，應即刻聯繫醫療團隊。

5. 皮膚與手足防護：

- 每日塗抹溫和保濕乳霜滋潤雙手雙腳，避免手腳暴露於過度摩擦、擠壓或高溫熱水（如泡溫泉、洗熱水澡過久）；外出時注意防曬。

【三、懷孕、避孕與哺乳注意事項 (Pregnancy & Lactation)】

1. 懷孕安全等級與致畸胎風險：本藥物具有潛在胚胎毒性與致畸胎性，【懷孕期間絕對禁止使用】。

2. 停藥後需避孕多久？

- 女性病友：服藥期間及【停藥後至少 6 個月內】，必須採取高度有效的避孕措施（如雙重屏障避孕法或子宮內避孕器，避免單純依賴口服避孕藥）。

- 男性病友：服藥期間及【停藥後至少 3 個月內】，若伴侶有懷孕可能，亦必須嚴格採取有效避孕措施。

3. 哺乳警訊：服藥期間藥物代謝物可能分泌至乳汁中，【治療期間及停藥後至少 2 週內嚴格禁止哺餵母乳】。

【四、飲食注意事項與交互作用 (Diet Interactions)】

1. 充足水分：每日除非有心臟衰竭或嚴重腎臟病需限水，否則建議每日飲水約 1,500 - 2,000 mL，以利代謝物經腎臟排出，降低泌尿道刺激。
2. 避免生食：骨髓抑制期白血球可能低下，嚴禁食用生海鮮、生魚片、未滅菌生乳、半熟肉類及生菜沙拉，食物務必完全煮熟。
3. 柚子與葡萄柚：部分代謝路徑涉及細胞色素酵素，建議服藥期間避免大量食用葡萄柚、柚子或其濃縮果汁。
4. 避免飲酒：酒精會增加胃腸道黏膜刺激並加重肝臟代謝負擔，治療期間應戒酒。

【五、藥物與藥物交互作用自我檢查 (Drug-Drug Interactions Checklist)】

1. 看診時務必主動向醫師及藥師出示您正在服用的所有藥物清單（包括西藥、中草藥、成藥、保健食品與維他命）。
2. 絕對禁忌（危及生命）：若您正在使用治療帶狀疱疹（皮蛇）的抗病毒藥物（如 Sorivudine 或 Brivudine），【絕對不可同時服用 UFT】，併用可導致致死性毒性！
3. 抗凝血藥物注意：若您正在服用 Warfarin（通血路藥），UFT 會大幅加強其藥效導致自發性出血，必須密集抽血檢驗凝血時間並微調劑量。
4. 癲癇藥物注意：若您正在服用 Phenytoin（癲癇藥），UFT 可能使該藥濃度升高而引起頭暈、步態不穩等中毒現象。

5. 疫苗接種限制：服藥期間及停藥後數月內，【禁止接種活菌疫苗】（例如水痘疫苗、麻疹疫苗、卡介苗、黃熱病疫苗等）。

【六、定期臨床監測與回診追蹤 (Clinical Monitoring Parameters)】

1. 病毒性肝炎篩檢：在開始化療前，醫師會為您進行 B 型肝炎病毒（HBsAg、anti-HBc、anti-HBs）及 C 型肝炎病毒篩檢。若您是 B 肝帶原者或過去曾感染，醫師會評估是否需要先預防性服用抗病毒藥物，以防化療期間 B 肝急性復發爆發肝衰竭。

2. 常規抽血檢驗：每次化療週期開始前或每 2~4 週，請務必配合抽血檢查：

- 白血球、血小板與血紅素（確保骨髓造血功能安全）。
- 肝功能指數（AST/ALT、膽紅素，監控肝臟代謝）。
- 腎功能指數與電解質（監控水分平衡與腎臟排泄）。

3. 緊要就醫警訊（若出現以下症狀請立即前往急診）：

- 發燒超過 38°C 或寒顫發抖。
- 嚴重腹瀉一天超過 4-6 次且止瀉藥無效、意識昏沉或虛脫。
- 突發性劇烈胸痛、胸悶、喘不過氣。
- 嚴重嘔吐完全無法進食喝水超過 24 小時。
- 異常出血（黑便、血尿、大片紫斑、咳血）。