

常見適應症 (藥物於 2021 年 FDA 允許上市)

- 轉移性大腸直腸癌 (2015)
- 轉移性胃癌 (2019)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Metastatic colorectal cancer	Phase 3, Randomised Control Trial trifluridine and tipiracil (TAS-102) (n=534) vs placebo (n=266) NEJM 372.20 (2015): 1909-1919.	TAS-102 vs placebo OS: 7.1 months vs 5.3 months (p<0.001) PFS: 2.0 months vs 1.7 months (p<0.001) TTD: 5.7 months vs 4.0 months (p<0.001) AE: GI side effects, neutropenia, fever	35 mg/m ² twice daily or placebo on days 1–5 and days 8–12 of each 28-day treatment cycle.
Metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	Phase 3, Randomised Control Trial trifluridine and tipiracil (TAS-102) (n=337) vs placebo (n=170) The Lancet Oncology 19.11 (2018): 1437-1448.	TAS-102 vs placebo OS: 5.7 months vs 3.6 months (p=0.00058) PFS: 2.0 months vs 1.8 months (p<0.001) TTD: 4.3 months vs 2.3 months (p=0.00053) AE: neutropenia, anaemia	35 mg/m ² twice daily or placebo on days 1–5 and days 8–12 of each 28-day treatment cycle.

* OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTD: time to deterioration

作用機轉

Trifluridine/tipiracil (TAS-102)是一種嶄新的合併治療，兩者的比例為 1:0.5。

Trifluridine 為胸腺嘧啶核苷酸類似物(thymidine-based nucleoside analogue)，tipiracil 則是抑制 Thymidine phosphorylase，避免 Trifluridine 被分解。相比於 5-FU，Trifluridine 抑制 Thymidylate synthase 的功效較弱，主要的抗癌效果來自於被磷酸化後的 trifluridine-TP 嵌入 DNA 當中，抑制 DNA 的複製進而造成細胞死亡。

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：血小板減少 (34-42%, 3-4 級: 5-6%)、白血球減少 (66-67%, 3-4 級: 38%)、貧血 (63-77%, 3-4 級: 18-19%)

注意事項及常見副作用

- 中樞神經系統：疲倦 (≤52%)
- 胃腸道消化系統：噁心 (37-48%)、胃口下降 (34-39%)、腹瀉 (23-32%)、嘔吐 (25-28%)、腹痛 (21%)、口腔黏膜炎 (8%; 3-4 級: <1%)、味覺障礙 (7%)
- 骨骼肌肉系統：虛弱無力 (≤52%)
- 其他：感染 (23-27%)、發燒 (19%)
- 心臟血管副作用：肺栓塞 (2-3%)
- 皮膚系統：掉髮 (7%)

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

➤ 腎功能調整

- 肌酸酐清除率(CrCl) >30 mL/minute：不需要調整劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl) 15-29 mL/minute：劑量調整成 20 mg/m² (based on the trifluridine component)，頻次不變。
 - 若不能耐受 20 mg/m²，可進一步調整至 15 mg/m²
 - 若不能耐受 20 mg/m²，則永久停用藥品
- 肌酸酐清除率(CrCl) 15< mL/minute or End Stage renal disease：無研究資料

➤ 肝功能不全

- 輕、中度((total bilirubin ≤ ULN and AST >ULN or total bilirubin < 1 to 1.5 times ULN and any AST):)：不須調整劑量
- 重度(total bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST)：不建議使用

➤ 依據副作用調整：最多能調整劑量 3 次(最小劑量 20 mg/m²)，若不能耐受最小劑量則需永久停藥。一旦下調劑量後不應再重新上調劑量。

血液學副作用	處理
ANC <500/mm ³ 或 febrile neutropenia	■ 中斷治療直到 ANC ≥1,500/mm³ 或 febrile neutropenia 緩解 ■ 下一劑量調降可調降 5 mg/m² ■ 白血球生長素支持治療
Platelets <50,000/mm ³	■ 中斷治療直到 Platelets ≥75,000/mm³ ■ 下一劑量調降可調降 5 mg/m²

非血液學副作用	處理
3 到 4 級副作用	■ 中斷治療直到副作用緩解至 1 級， ■ 下一劑量調降可調降 5 mg/m² ■ 3 級之噁心嘔吐及腹瀉，若可用支持藥物緩解，得考慮不調降劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
骨髓毒性	■ 若發生三到四級副作用，則需中斷治療並依上述章節調整劑量 ■ 臨床試驗中，約 10% 人需要人需要白血球生長素支持治療
胃腸道系統	■ 噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛為常見副作用，口腔黏膜炎也可能出現。請病人在發現症狀時回報並給予支持性治療

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。

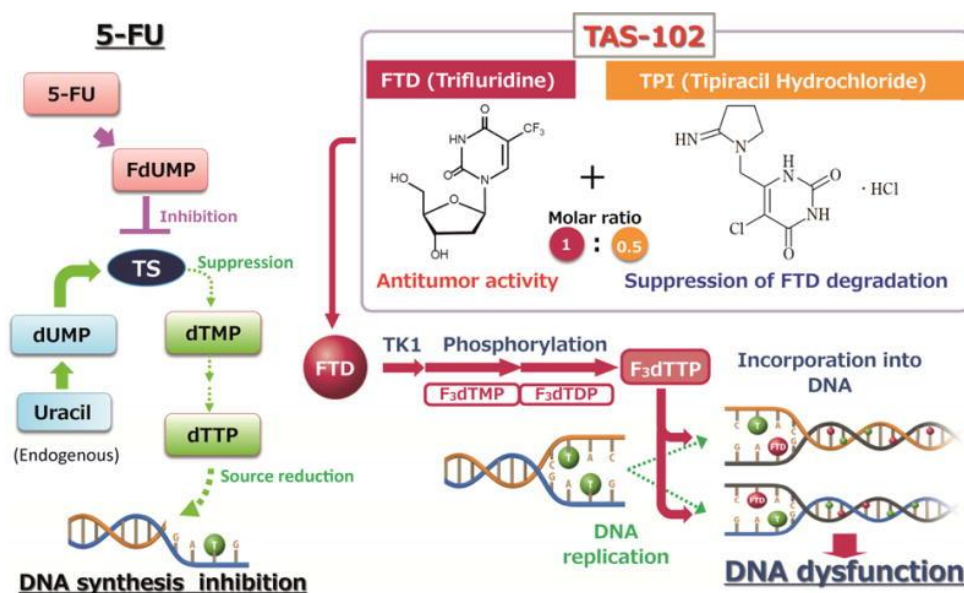
臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 在每一個治療週期前及第 15 天監測全血球計數 Complete Blood Count 及白血球分類 Differential Count
- 腎功能(Serum creatinine)、肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 監測腸胃道副作用
- 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

Trifluridine/tipiracil (TAS-102)是一種嶄新的合併治療，兩者的比例為1:0.5。Trifluridine 為胸腺嘧啶核苷酸類似物(thymidine-based nucleoside analogue)，tipiracil 則是抑制 Thymidine phosphorylase，避免 Trifluridine 被分解。

相比於 5-FU，Trifluridine 抑制 Thymidylate synthase 的功效較弱，主要的抗癌效果來自於被磷酸化後的 trifluridine-TP 嵌入 DNA 當中，抑制 DNA 的複製進而造成細胞死亡。



Lee, J. J., & Chu, E. (2017). Adherence, dosing, and managing toxicities with trifluridine/tipiracil (TAS-102). *Clinical colorectal cancer*, 16(2), 85-92.

藥師小叮嚀

1. 通常一天二次，早餐和晚餐後服用，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. 無法吞服或管灌之病人，可以將一顆錠劑放入35°C 60ml的溫水中，靜置3~5分鐘，等待錠劑崩散後，將藥液喝下或灌入，再以少量開水沖洗瓶內，以減少藥物流失。本過程建議使用密閉容器進行。
3. 可能懷孕之婦女需採取避孕措施直到停藥後6個月。男性之伴侶可能懷孕者，需採取避孕措施直到停藥後
4. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須至少等待至停藥1天後才可進行哺乳。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 腸胃道的副作用常發生，請時刻關注身體症狀，需要時請醫師開立支持性藥品。
7. 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。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
8. 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。
9. 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。
10. 臨床監測項目: 血球計數、肝腎功能