

朗斯弗®膜衣錠 15 毫克 LONSURF® Film-Coated Tablets 15 mg  
朗斯弗®膜衣錠 20 毫克 LONSURF® Film-Coated Tablets 20 mg

衛部藥輸字第 027281 號  
027282

## 1. 適應症

### 1.1 轉移性大腸直腸癌

適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

### 1.2 轉移性胃癌

適用於治療先前曾接受兩種(含)以上治療（包括含 fluoropyrimidine—、platinum—、taxane—或 irinotecan 為基礎的化學療法，以及 HER2/neu 標靶治療[如果適合]）的轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。

## 2. 用法用量

### 2.1 建議劑量

朗斯弗的初始建議劑量為每劑 35 毫克/平方公尺，至多每劑 80 毫克(劑量以 trifluridine 之含量表示)，每日兩次，早晚餐後服用。一個週期為 28 天，於第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天服藥，直到疾病惡化或是發生無法耐受之副作用；劑量的計算為進位至最接近之 5 的倍數。

指導病人需吞服完整錠劑。

指導病人請勿重新服用因嘔吐或遺漏而未服用的朗斯弗劑量，並請繼續服用下次服藥時間的預定劑量。

朗斯弗是一種細胞毒性藥物，應遵照適當的特殊處理及處置程序。<sup>1</sup>

表 1 為以體表面積 (body surface area; BSA) 計算而得之初始每日使用劑量

表 1：依照體表面積計算而得之使用劑量

體表面積 (平方公尺)	每日服用總劑量 (毫克)	每日服用二次之 單次服用劑量 (毫克)	所需之各劑量的錠劑數量	
			15 毫克	20 毫克
< 1.07	70	35	1	1
1.07 – 1.22	80	40	0	2
1.23 – 1.37	90	45	3	0
1.38 – 1.52	100	50	2	1
1.53 – 1.68	110	55	1	2
1.69 – 1.83	120	60	0	3
1.84 – 1.98	130	65	3	1
1.99 – 2.14	140	70	2	2
2.15 – 2.29	150	75	1	3
≥ 2.30	160	80	0	4

## 2.2 調整劑量

每次療程前與第 15 天測量全血球數。[參見警語與注意事項(5.1)]

符合以下條件才能開始治療週期：

- 絕對嗜中性白血球數(ANC)大於或等於 1,500/立方毫米，或嗜中性白血球低下發燒已緩解
- 血小板數大於或等於 75,000/立方毫米
- 第 3 或 4 級的非血液學不良反應緩解至第 0 或 1 級

治療週期中發生以下情形，需暫時停止使用朗斯弗：

- 絕對嗜中性白血球數(ANC)小於 500/立方毫米或嗜中性白血球低下發燒
- 血小板數少於 50,000/立方毫米
- 第 3 或 4 級的非血液學不良反應

如因發生以下情形，造成停止給藥，則恢復後重新開始使用朗斯弗時，需將先前使用之劑量降低 5 毫克/平方公尺 (每次服用的劑量)：

- 嗜中性白血球低下發燒
- 非複雜性第 4 級嗜中性白血球低下(恢復到大於或等於 1,500/立方毫米)或血小板數過低(恢復到大於或等於 75,000/立方毫米)，導致下次療程開始延後超過 1 週以上
- 非血液學第 3 或 4 級的不良反應，不含可經止吐治療控制的第 3 級噁心及/或嘔吐，或對止瀉劑有反應之第 3 級的腹瀉之不良反應

(發生上述非血液學第 3 或 4 級不良反應，應暫時中斷給藥，直到不良反應緩解至第 0 或 1 級，當重新開始給藥時，將先前每次服用劑量降低 5 毫克/平方公尺)

允許至多三次調降劑量，每次調降 5 毫克/平方公尺 (每次服用的劑量)，最低劑量為每日兩次 20 毫克/平方公尺。在劑量調降後勿調升朗斯弗劑量。

## 2.3 於腎功能不全病人之建議劑量

### 重度腎功能不全

對於重度腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率依據 Cockcroft-Gault 公式計算，CLcr = 15 到 29 毫升/分鐘)，建議初始劑量為口服每劑 20 毫克/平方公尺(劑量以 trifluridine 之含量表示)，每日兩次，早晚餐後服用。一個週期為 28 天，於第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天服藥(表 2)[參見特定族群的使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)]。若重度腎功能不全的病人無法耐受每日兩次 20 毫克/平方公尺之劑量，調降劑量為每日兩次 15 毫克/平方公尺(表 2)。若調降劑量後，病人仍無法耐受每日兩次 15 毫克/平方公尺之劑量，則需停止使用朗斯弗。

表 2：依照體表面積計算而得之重度腎功能不全病人使用劑量

體表面積 (平方公尺)	每日服用總劑量 (毫克)	每日服用二次之 單次服用劑量 (毫克)	所需之各劑量的錠劑數量	
			15 毫克	20 毫克
每日兩次 20 毫克/平方公尺之劑量:				
< 1.14	40	20	0	1
1.14 – 1.34	50	25*	2 (晚上服用)*	1 (早上服用)*

1.35 – 1.59	60	30	2	0
1.60 – 1.94	70	35	1	1
1.95 – 2.09	80	40	0	2
2.10 – 2.34	90	45	3	0
≥ 2.35	100	50	2	1
每日兩次 15 毫克/平方公尺之劑量:				
< 1.15	30	15	1	0
1.15 – 1.49	40	20	0	1
1.50 – 1.84	50	25*	2 (晚上服用)*	1 (早上服用)*
1.85 – 2.09	60	30	2	0
2.10 – 2.34	70	35	1	1
≥ 2.35	80	40	0	2

\*當每日服用總劑量為 50 毫克時，指導病人早上服用 20 毫克 1 錠，晚上服用 15 毫克 2 錠。

### 3. 劑型及含量

朗斯弗®膜衣錠 15 毫克 (15 毫克 trifluridine/7.065 毫克 tipiracil hydrochloride) 為白色雙凸的圓形膜衣錠，一面印有‘15’，另一面印有‘102’及‘15 mg’的灰色字樣。

朗斯弗®膜衣錠 20 毫克(20 毫克 trifluridine/9.42 毫克 tipiracil hydrochloride)為淺紅色雙凸的圓形膜衣錠，一面印有‘20’，另一面印有‘102’及‘20 mg’的灰色字樣。

### 4. 禁忌症

無。

### 5. 警語與注意事項

#### 5.1 嚴重骨髓抑制

在 RECURSE 與 TAGS 臨床試驗接受朗斯弗治療的 868 位病人中，朗斯弗引起嚴重和危及生命的骨髓抑制(第 3-4 級)，包括有貧血(18%)、嗜中性白血球低下(38%)、血小板低下(5%)以及嗜中性白血球低下發燒(3%)等。二位病人(0.2%)因嗜中性白血球低下合併感染/敗血症而死亡及四位病人(0.5%)因敗血性休克而死亡。接受朗斯弗治療的病人中有 12%的病人使用顆粒球聚落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factors)。

每個週期前與第 15 天測量全血球數，且可依臨床指示更頻繁地測量。當發生嚴重骨髓抑制時應暫停使用朗斯弗。當恢復時，合乎條件者，以調降的劑量重新開始朗斯弗治療。[參見用法用量(2.2)]

#### 5.2 胚胎及胎兒毒性

依據動物試驗及作用機轉，懷孕婦女使用朗斯弗可能會傷害胎兒。在大鼠懷孕期間，口服劑量未達建議劑量每天投予兩次 35 毫克/平方公尺之暴露量時，trifluridine/ tipiracil 即引起懷孕大鼠胚胎及胎鼠的死亡及毒性。

應告知懷孕婦女對於胎兒的潛在風險，提醒具生育能力的女性在朗斯弗治療期間以及在接受最後一劑治療後的至少六個月內採取有效的避孕措施。[參見特定族群的使用(8.1, 8.3)]

## 6. 不良反應

下列臨床上顯著的不良反應在如標示的其他章節討論：

- 嚴重骨髓抑制 [參見警語與注意事項(5.1)]

### 6.1 臨床試驗

由於各臨床試驗是在廣泛不同的條件下實施，一個藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應比率不能直接與其他藥物臨床試驗中的比率相比較，並可能無法反映臨床使用上觀察到的比率。

在[警語與注意事項(5.1)]章節中及以下所描述的數據，係出自於 RECURSE 臨床試驗中接受建議劑量之朗斯弗的 533 位轉移性大腸直腸癌病人，以及出自 TAGS 臨床試驗中接受建議劑量之朗斯弗的 335 位轉移性胃癌病人。共有 868 位病人接受朗斯弗的治療，其中，11%的病人接受六個月或六個月以上的治療以及 1%的病人接受 12 個月或 12 個月以上的治療。最常見的不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於 10%者)為貧血、嗜中性白血球低下、疲倦/無力、噁心、血小板低下、食慾減退、腹瀉、嘔吐及發燒。

#### 轉移性大腸直腸癌

朗斯弗的安全性在 RECURSE 臨床試驗中被評估，RECURSE 臨床試驗為一項隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗，實施對象為先前曾經接受過治療的轉移性大腸直腸癌病人[參見臨床研究(14.1)]，533 位病人接受朗斯弗單一治療(治療劑量為 35 毫克/平方公尺/劑)，265 位病人則服用安慰劑，兩組均每日服用兩次，一個療程為 28 天，於第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天服用。其中，12%的病人接受六個月以上的朗斯弗治療以及 1%的病人接受 1 年以上的朗斯弗治療。

RECURSE 臨床試驗的受試者族群特徵為：中位年齡 63 歲；61%男性；57%白人、35%亞洲人及 1%黑人。

以朗斯弗治療的病人最常見的藥品不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於 10%者)，其比率超過接受安慰劑病人比率的有貧血、嗜中性白血球低下、無力/疲倦、噁心、血小板低下、食慾減退、腹瀉、嘔吐、腹痛及發燒。

RECURSE 臨床試驗中，有 3.6%的病人因不良反應而中斷朗斯弗治療，並有 14%的病人需要降低劑量。導致降低劑量的最常見不良反應或實驗室檢驗值異常為嗜中性白血球低下、貧血、嗜中性白血球低下發燒、疲倦及腹瀉。

表 3 及表 4 分別列出在 RECURSE 臨床試驗中，觀察到的不良反應以及實驗室檢驗值異常(根據不良事件之通用術語標準 CTCAE 第 4.03 版分級)

表 3

在 RECURSE 臨床試驗中，接受朗斯弗治療之病人發生的藥品不良反應(≥5%)以及較接受安慰劑病人常見(>2%)的藥品不良反應

不良反應	朗斯弗 (N=533)		安慰劑 (N=265)	
	全部等級 (%)	第 3-4 級* (%)	全部等級 (%)	第 3-4 級* (%)
<b>全身性</b>				
無力/疲倦	52	7	35	9
發燒	19	1	14	<1
<b>胃腸道</b>				
噁心	48	2	24	1
腹瀉	32	3	12	<1
嘔吐	28	2	14	<1
腹痛	21	2	18	4
口腔炎	8	<1	6	0
<b>代謝及營養</b>				
食慾減退	39	4	29	5
感染 <sup>†</sup>	27	6	16	5
<b>神經系統</b>				
味覺障礙	7	0	2	0
<b>皮膚及皮下組織</b>				
脫髮	7	0	1	0

\*美國國家癌症研究所對於不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE)第 4.03 版對於噁心、腹痛或疲倦並無第 4 級的定義。

<sup>†</sup>包含器官系統分類中「感染與寄生蟲感染」中的 64 個編碼用辭(preferred term)

表 4 實驗室檢驗異常(RECURSE 臨床試驗)

實驗室參數*	朗斯弗		安慰劑	
	全部等級 (%)	第 3-4 級 (%)	全部等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液學</b>				
貧血 <sup>†</sup>	77	18	33	3
嗜中性白血球低下	67	38	1	0
血小板低下	42	5	8	<1

\*最差的等級至少會比基期值(baseline)高一個等級，故其百分比(%)係基於基期後(post-baseline)病人樣本數計算，該樣本數可能少於 533(朗斯弗組)或 265(安慰劑組)

<sup>†</sup>貧血：依據臨床標準(clinical criteria)，有一例第 4 級貧血不良反應報告

在 RECURSE 臨床試驗中，肺栓塞(pulmonary emboli)較頻繁發生於朗斯弗治療的病人(2%)，相較之下

安慰劑組無病人發生。

### 轉移性胃癌

朗斯弗的安全性在 TAGS 臨床試驗中被評估，TAGS 臨床試驗為一項多中心、隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗，實施對象為先前曾經因疾病惡化而接受過至少 2 線化學治療法的轉移性胃或胃食道接合處腺癌病人 [參見臨床研究(14.2)]，病人先前曾接受過的化學治療必須包含 fluoropyrimidine、platinum、及 taxane 或是 irinotecan。腫瘤為 HER2/neu 陽性的病人，若合適，先前則必須接受過 HER2/neu 標靶治療。若病人在接受輔助性化學治療的期間或是治療結束後六個月內出現疾病復發的現象，則其輔助性化學治療可以被視為病人先前曾接受過的化學治療之一。

335 位病人接受朗斯弗單一治療(治療劑量為 35 毫克/平方公尺/劑)，168 位病人則服用安慰劑，兩組均每日服用兩次，一個療程為 28 天，於第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天服用，同時搭配最佳支持性照護(BSC)。其中，10%的病人接受六個月以上的朗斯弗治療以及 0.9%的病人接受 1 年以上的朗斯弗治療。

TAGS 臨床試驗的受試者族群特徵為：中位年齡 63 歲(24 歲至 89 歲)；73%男性；70%白人、16%亞洲人及 1%黑人。

以朗斯弗治療的病人最常見的藥品不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於 10%者)，其比率超過接受安慰劑病人比率的有嗜中性白血球低下、貧血、噁心、食慾減退、血小板低下、嘔吐及腹瀉。

TAGS 臨床試驗中，有 13%的病人因不良反應而中斷朗斯弗治療，並有 11%的病人需要降低劑量。導致降低劑量的最常見不良反應或實驗室檢驗值異常為嗜中性白血球低下、貧血、嗜中性白血球低下發燒及腹瀉。

表 5 和 6 分別列出在 TAGS 臨床試驗中，觀察到的不良反應以及實驗室檢驗值異常(根據不良事件之通用術語標準 CTCAE 第 4.03 版分級)

**表 5 在 TAGS 臨床試驗中，接受朗斯弗治療之病人發生的藥品不良反應(≥5%)以及較接受安慰劑病人常見(>2%)的藥品不良反應**

不良反應	朗斯弗 (N=335)		安慰劑 (N=168)	
	全部等級 (%)	第 3-4 級* (%)	全部等級 (%)	第 3-4 級* (%)
<b>胃腸道</b>				
噁心	37	3	32	3
嘔吐	25	4	20	2
腹瀉	23	3	14	2
<b>代謝及營養</b>				
食慾減退	34	9	31	7
感染 <sup>†</sup>	23	5	16	5

\*美國國家癌症研究所對於不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE)第 4.03 版對於噁心或疲倦並無第 4 級的定義。

<sup>†</sup>包含器官系統分類中「感染與寄生蟲感染」中的 46 個編碼用辭(preferred term)

**表 6 實驗室檢驗值異常(TAGS 臨床試驗)**

實驗室參數*	朗斯弗		安慰劑	
	全部等級 (%)	第 3-4 級 (%)	全部等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液學</b>				
嗜中性白血球低下	66	38	4	0
貧血 <sup>†</sup>	63	19	38	7
血小板低下	34	6	9	0

\*最差的等級至少會比基期值(baseline)高一個等級，故其百分比(%)係基於基期後(post-baseline)病人樣本數計算，該樣本數可能少於 335(朗斯弗組)或 168(安慰劑組)

<sup>†</sup>貧血：CTCAE 第 4.03 版無第 4 級的定義

在 TAGS 臨床試驗中，肺栓塞(pulmonary emboli)較頻繁發生於朗斯弗治療的病人(3.1%)，相較之下安慰劑組病人之發生率為 1.8%。

#### 上市後使用經驗

在無法切除之晚期或復發性大腸直腸癌病人的上市後使用經驗中，接受朗斯弗治療的病人曾被通報發生間質性肺病。

## 7. 藥物交互作用

體外試驗證實 trifluridine (FTD)和 tipiracil hydrochloride (TPI)分別為人類濃縮型核苷轉運蛋白(hCNT1)和人類有機陽離子轉運蛋白(OCT2)的受質。

合併用藥注意事項（朗斯弗與下列藥物併用時應小心使用）

藥物	症候、症狀與處置	機轉和風險因子
氟嘧啶基抗腫瘤劑 (capecitabine, tegafur, doxifluridine, fluorouracil, tegafur /uracil, Tegafur /Gimeracil /Oteracil potassium)	不良反應，例如可能會發生嚴重骨髓抑制	併用會抑制 thymidylate synthase 的抗癌藥（例如氟嘧啶）可能會導致嵌入 DNA 的 trifluridine(FTD)數量增加。 Tipiracil hydrochloride(TPI)抑制 thymidine phosphorylase，可能會影響抗癌藥（例如氟嘧啶）的代謝。
Folate 和 tegafur-uracil 合併療法 Levofolate 和 fluorouracil 合併療法		
抗真菌劑 flucytosine		
葉酸拮抗劑 (methotrexate, pemetrexed sodium hydrate)		
其他抗癌藥或放射療法	因為可能會加重骨髓抑制和腸胃不適，病人的狀況必須密切監測。如果發現任何異常，須採取適當措施，像是減少劑量或暫停治療。	骨髓抑制和腸胃不適可能會引起交互惡化。
為人類胸苷激酶的受質的藥品，例如 zidovudine	當使用為人類胸苷激酶的受質的抗病毒藥，監測抗病毒藥有可能降低的療效，並考慮換成非人類胸苷激酶的受質的替代藥品，例如 lamivudine、zalcitabine、didanosine 和 abacavir。	可能會與作用分子 trifluridine 競爭胸苷激酶的活化。

## 8. 特定族群的使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

依據動物試驗數據及作用機轉[參見臨床藥理學(12.2)]，朗斯弗可能會傷害胎兒。在大鼠懷孕期間投予朗斯弗，劑量未達或近似人體建議劑量之暴露量時，即引起懷孕大鼠胚胎及胎鼠的死亡及毒性[參見數據]。尚無懷孕婦女使用朗斯弗的資料，應告知懷孕婦女對於胎兒的潛在風險。

就美國一般族群而言，臨床上認定為懷孕之重大出生缺陷及流產的估計背景風險，分別為 2-4%及 15-20%。

#### 數據

#### 動物試驗數據

在器官形成期，對雌性大鼠每天經口投予一次 trifluridine/ tipiracil，劑量為 15、50 及 150 毫克/公斤



[trifluridine (FTD)當量]。在 FTD 劑量大於或等於 50 毫克/公斤(大約是暴露在每天投予 2 次 35 毫克/平方公尺 FTD 臨床劑量下的 0.33 倍)組，觀察到胎鼠體重減輕。在 FTD 劑量為 150 毫克/公斤(大約是暴露在每天投予 2 次 35 毫克/平方公尺 FTD 臨床劑量下的 0.92 倍)組，觀察到胚胎死亡及結構異常(尾巴扭曲、顎裂、缺指(趾)畸形、全身水腫、大血管變化及骨骼異常)。

## 8.2 授乳婦的使用

### 風險摘要

並無數據顯示 trifluridine、tipiracil 或其代謝物是否會出現在人類乳汁中或是對餵養過母乳的孩童或是對產生乳汁造成影響。在哺乳大鼠，trifluridine 及 tipiracil 或二者的代謝物會出現在乳汁中[參見數據]。基於在餵養過母乳之孩童可能有潛在的嚴重不良反應，應告知婦女在朗斯弗治療期間及其最後一劑治療之後一天之內不要哺乳。

### 數據

在投予含有 <sup>14</sup>C-FTD 或 <sup>14</sup>C-tipiracil(TPI)的 trifluridine/ tipiracil 藥劑的哺乳大鼠，有放射活性排除至乳汁中。由 FTD 衍生的放射活性強度，在投予 trifluridine/ tipiracil 藥劑 1 小時後，大約為母體血漿暴露的 50%，而直到投藥後 12 小時，則大約和在母體血漿的暴露相同。乳汁中由 TPI 衍生的放射活度暴露，在投藥後 2 小時開始高於母體血漿，並且持續到投予 trifluridine/ tipiracil 後至少 12 小時。

## 8.3 具生育能力的女性及男性的使用

### 懷孕檢測

在服用朗斯弗之前，應確認具生育能力女性的懷孕狀態。[參見特定族群的使用(8.1)]

### 避孕

懷孕婦女服用朗斯弗可能會傷害胎兒。[參見特定族群的使用(8.1)]

### 女性

應提醒具生育能力的女性在朗斯弗治療期間以及在接受最後一劑治療後的至少六個月內採取有效的避孕措施。

### 男性

基於基因毒性的可能，應建議具女性伴侶有生育能力的男性在以朗斯弗治療期間使用保險套，並且在其最後一劑治療之後持續至少 6 個月。[參見非臨床毒性試驗(13.1)]

## 8.4 兒童的使用

朗斯弗在兒科病人的安全性及有效性尚未建立。

### 幼年動物毒性資料

在以 trifluridine/ tipiracil 劑量大於或等於 50 毫克/公斤(大約是暴露在每天投予 2 次 35 毫克/平方公尺臨床劑量下的 0.33 倍)處置的大鼠，觀察到牙毒性，包括泛白、破損及咬合不良(造釉細胞、乳頭層細胞及造牙本質細胞退化與紊亂)。

## 8.5 老年人的使用

在 RECURSE 與 TAGS 臨床試驗，接受朗斯弗治療的 868 位病人中，有 45%是 65 歲以上，10%是 75 歲以上。65 歲以上病人與較年輕病人在藥效上並未觀察到整體差異。

年齡在 65 歲或以上接受朗斯弗治療的病人，相對於年齡較 65 歲年輕的病人，以下不良反應的發生率較高：第 3 或 4 級的嗜中性白血球低下(46%對 32%)、第 3 級的貧血(22%對 16%)以及第 3 或 4 級的血

小板低下(7%對 4%)。

### 8.6 肝功能不全病人

對於輕度肝功能不全的病人，建議不用調整朗斯弗的起始劑量。不要使用朗斯弗於中度或重度肝功能不全的病人(總膽紅素大於 1.5 正常值上限且 AST 為任何值)。[參見臨床藥理學(12.3)]

### 8.7 腎功能不全病人

對於輕度至中度的腎功能不全(肌酸酐廓清率依據 Cockcroft-Gault 公式計算，CLcr = 30 到 89 毫升/分鐘)的病人，建議不用調整朗斯弗的起始劑量。對於重度腎功能不全(CLcr = 15 到 29 毫升/分鐘)的病人，則需調降初始劑量。[參見用法用量(2.3)]

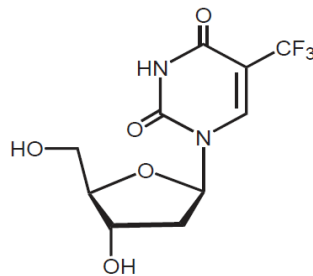
未對末期腎臟病的病人進行藥物動力學的研究。

## 11. 藥物說明

朗斯弗含有莫耳數比為 1:0.5 的 trifluridine 及 tipiracil hydrochloride。

### Trifluridine

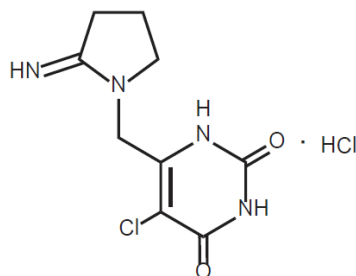
Trifluridine 是一種抗腫瘤的胸腺嘧啶核苷的類似物，化學名為 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl) uridine，結構式如下：



Trifluridine 分子式為  $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$ ，分子量 296.20。Trifluridine 為白色結晶粉末，可溶於水、乙醇、0.01 莫耳/升的鹽酸及 0.01 莫耳/升的氫氧化鈉溶液；易溶於甲醇、丙酮；略溶於異丙醇及乙腈；微溶於乙醚；極微溶於異丙醚。

### Tipiracil hydrochloride

Tipiracil hydrochloride 是一種胸腺嘧啶核苷磷酸酶抑制劑，化學名為 5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione monohydrochloride 或 2,4-(1H,3H)-Pyrimidinedione, 5-chloro-6-[(2-imino-1-pyrrolidinyl)methyl]-, hydrochloride (1:1)，結構式如下：



Tipiracil hydrochloride 分子式為  $C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$ ，分子量 279.12。Tipiracil hydrochloride 為白色結晶粉末，可溶於水、0.01 莫耳/升的鹽酸及 0.01 莫耳/升的氫氧化鈉；微溶於甲醇；極微溶於乙醇；幾不溶

於乙腈、異丙醇、丙酮、異丙醚及乙醚。

### 朗斯弗®膜衣錠 (trifluridine 和 tipiracil hydrochloride)

朗斯弗®膜衣錠是口服使用，每錠含有活性成分 trifluridine 15 毫克及 tipiracil hydrochloride 7.065 毫克，相當於 tipiracil 6.14 毫克或是每錠含有活性成分 trifluridine 20 毫克及 tipiracil hydrochloride 9.42 毫克，相當於 tipiracil 8.19 毫克。

朗斯弗®膜衣錠含有下列非活性成分：lactose monohydrate、pregelatinized starch、stearic acid、hypromellose、polyethylene glycol、titanium dioxide、ferric oxide 及 magnesium stearate。

兩種膜衣錠都以含有 shellac、ferric oxide red、ferric oxide yellow、titanium dioxide、FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake、carnauba wax 及 talc 的油墨印記。

## **12. 臨床藥理學**

### **12.1 作用機轉**

朗斯弗是由胸腺嘧啶基底的核苷類似物 trifluridine，及 thymidine phosphorylase 抑制劑 tipiracil，以莫耳數比 1:0.5 (重量比為 1:0.471) 所組成。內含的 tipiracil 可抑制 trifluridine 被 thymidine phosphorylase 代謝而增加 trifluridine 的暴露。

Trifluridine 進入癌細胞後，會嵌入 DNA 並干擾 DNA 合成及抑制細胞增生。證實 Trifluridine/tipiracil 對小鼠身上的 KRAS 野生型及突變型人類大腸直腸腫瘤移植具抗腫瘤活性。

### **12.2 藥效學**

#### **心臟電生理學**

與安慰劑組比較，按建議劑量療法投予朗斯弗的 42 位晚期實體腫瘤病人的平均 QTc 間期並無太大影響(>20 毫秒)，且暴露與 QT 間沒有發現明顯關聯性(exposure-QT relationship)。在 42 位病人中有 2 位 (4.8%) 的 QTc 大於 500 毫秒，42 位病人中有 1 位(2.4%) 的 QTc 較基礎值增加超過 60 毫秒。

### **12.3 藥動學**

一天 2 次投予朗斯弗，在 15(0.43 倍的建議劑量)到 30 毫克/平方公尺的劑量範圍內，trifluridine 的全身暴露(濃度曲線下面積，AUC)以超出劑量線性比例的方式增加。

穩定狀態時，trifluridine 的蓄積程度在 AUC<sub>0-12hr</sub>(零時間到最後採血點的濃度曲線下面積)為 3 倍，在最高血中濃度(C<sub>max</sub>)為 2 倍，而 tipiracil 則無觀察到蓄積。

相較於單獨投予 35 毫克/平方公尺的 trifluridine，投予單一劑量含有 tipiracil 及 trifluridine 35 毫克/平方公尺的朗斯弗會增加 trifluridine 的平均 AUC<sub>0-last</sub> 37 倍及 C<sub>max</sub> 22 倍，並減少其變異性。

#### **吸收**

在癌症病人口服一劑 35 毫克/平方公尺的朗斯弗後，其 trifluridine 達到最高血中濃度的時間(T<sub>max</sub>)平均約為 2 小時。

#### **食物影響**

在癌症病人口服一劑 35 毫克/平方公尺的朗斯弗後，相較於禁食狀態，一份標準化的高脂肪、高熱量餐點會減少大約 40% 的 trifluridine C<sub>max</sub>、tipiracil C<sub>max</sub> 及 AUC，但是不會改變 trifluridine AUC。

#### **分布**

Trifluridine 大部分結合至人類血漿白蛋白。Trifluridine 在人類血漿的生體外蛋白結合超過 96%，不受藥物濃度及 tipiracil 的存在影響。Tipiracil 的血漿蛋白結合低於 8%。

### **排除**

口服一劑 35 毫克/平方公尺的朗斯弗後，trifluridine 的平均排除半衰期( $t_{1/2}$ )時間為 1.4 小時、tipiracil 則為 2.1 小時。穩定狀態時，trifluridine 的平均排除半衰期時間為 2.1 小時、tipiracil 則為 2.4 小時。

### **代謝**

Trifluridine 及 tipiracil 不會被細胞色素 P450(CYP)酶代謝。Trifluridine 主要經由 thymidine phosphorylase 代謝排除，形成無活性代謝物 5-(trifluoromethyl) uracil (FTY)。沒有其他主要代謝物在血漿或尿液中被檢測出來。

### **排泄**

單次口服標識 $^{14}\text{C}$ -trifluridine 的朗斯弗(60 毫克)後，總累積排出的放射活性為投與劑量的 60%。大部分回收的放射活性，是 24 小時內經尿液(55%)排除的 FTY 和 trifluridine glucuronide 異構物，而糞便與呼氣兩者的排出小於 3%。在尿液與糞便中回收到的原型 trifluridine 低於投與劑量的 3%。

單次口服標識 $^{14}\text{C}$ -tipiracil hydrochloride 的朗斯弗(60 毫克)後，回收的放射活性為劑量的 77%，包含 27%尿液排出與 50%糞便排出。在尿液和糞便中，tipiracil 為主要成份，6-HMU 為主要代謝物。

### **特定族群**

基於群體藥動學分析(population pharmacokinetic analysis)，年齡、性別或種族(白種人或亞洲人)對 trifluridine 或 tipiracil 的藥物動力學並無臨床相關的影響。

### **腎功能不全**

在一項針對腎功能不全病人的臨床試驗中，除了重度腎功能不全的病人接受一日兩次 20 毫克/平方公尺的朗斯弗之外，其他病人皆接受一日兩次 35 毫克/平方公尺的朗斯弗。對於輕度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率依據 Cockcroft-Gault 公式計算， $\text{CLcr} = 60$  到 89 毫升/分鐘)，trifluridine 及 tipiracil 之穩定狀態  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  無臨床重要影響。對於中度腎功能不全的病人( $\text{CLcr} = 30$  到 59 毫升/分鐘)，trifluridine 及 tipiracil 之穩定狀態  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  相較腎功能正常病人( $\text{CLcr} \geq 90$  毫升/分鐘)分別增加 56%及 139%。對於重度腎功能不全的病人( $\text{CLcr} = 15$  到 29 毫升/分鐘)，trifluridine 及 tipiracil 之穩定狀態  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  經劑量換算後，相較腎功能正常病人分別增加 140%及 614%。未對末期腎臟病的病人進行藥物動力學的研究。

### **肝功能不全**

trifluridine 和 tipiracil 的平均暴露量在輕度肝功能不全 (總膽紅素小於或等於正常值上限且 AST 大於正常值上限；或總膽紅素介於 1 到 1.5 倍正常值上限且 AST 為任何值)到中度肝功能不全(總膽紅素介於 1.5 到 3 倍正常值上限且 AST 為任何值)之病人和肝功能正常(總膽紅素與 AST 小於或等於正常值上限)之病人間，未觀察到臨床重要差異。6 位中度肝功能不全的病人中有 5 位發生第 3 或 4 級的膽紅素升高。未對重度肝功能不全的病人進行藥物動力學的研究。[參見調整劑量(2.2)、特定族群的使用(8.6)]

### **藥物交互作用研究**

體外研究指出，trifluridine、tipiracil 及 FTY 不會抑制 CYP 酶，且對於 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4/5 不具誘導作用。

體外研究指出，trifluridine 並非人類攝取及外排轉運蛋白(uptake and efflux transporters)的抑制劑或受質。

## 13 非臨床毒性試驗

### 13.1 致癌性、致突變性及生殖力損傷

Trifluridine/tipiracil 尚未在動物進行長期研究以評估其致癌可能性。Trifluridine/tipiracil 在細菌的回復突變試驗(reverse mutation test)、哺乳類培養細胞的染色體異常分析法(chromosomal aberration test)以及小鼠的微核測試法(micronucleus test)中有基因毒性。

動物試驗並未指出 trifluridine/tipiracil 對雄性大鼠生殖力的影響。觀察到劑量與黃體數及著床胚胎數增加相關，但是雌性的生殖力未受影響。

## 14 臨床試驗

### 14.1 轉移性大腸直腸癌

朗斯弗的臨床療效是在一多國、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 RECURSE 臨床試驗(NCT01607957)進行評估，實施對象為先前接受過治療的轉移性大腸直腸癌(mCRC)病人。

主要的納入條件包括先前接受過針對轉移性大腸直腸癌至少兩線的標準化學治療、基準 ECOG 體能狀態(PS) 0-1、無腦轉移以及在過去 4 週沒有需要引流的腹水。病人以 2:1 隨機分派接受 35 毫克/平方公尺的朗斯弗或是相配的安慰劑，以 28 天為一個治療週期，每個週期的第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天，每日兩次，早晚餐後服用，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分派以 KRAS 型態(野生型對突變型)、自首次轉移診斷的時間(<18 個月對≥18 個月)以及區域(日本對美國、歐洲及澳洲)進行分層。主要療效成果指標為整體存活期(OS)，而額外療效成果指標為無惡化存活期(PFS)。共有 800 位病人以 2:1 隨機分派接受朗斯弗(N=534)加上最佳支持性照護(BSC)，或是相配的安慰劑(N=266)加上 BSC。受試病人的中位年齡為 63 歲，61%為男性，分別有 58%及 35%為白種人及亞洲人，且所有病人具有 0 或 1 的基準 ECOG 體能狀態(PS)。主要的病灶為大腸(62%)或直腸(38%)。在試驗開始時的 KRAS 型態為野生型(49%)或突變型(51%)。所有病人先前皆接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化學治療。所有病人中，除了 1 位以外，均接受過 bevacizumab 治療，腫瘤為 KRAS 野生型的所有病人中，除了 2 位以外，均接受過 panitumumab 或 cetuximab 治療。[參見用法用量(2.1)，臨床藥理學(12.3)]

臨床療效的結果摘要於表 7 與圖 1。

表 7 療效結果(RECURSE 臨床試驗)

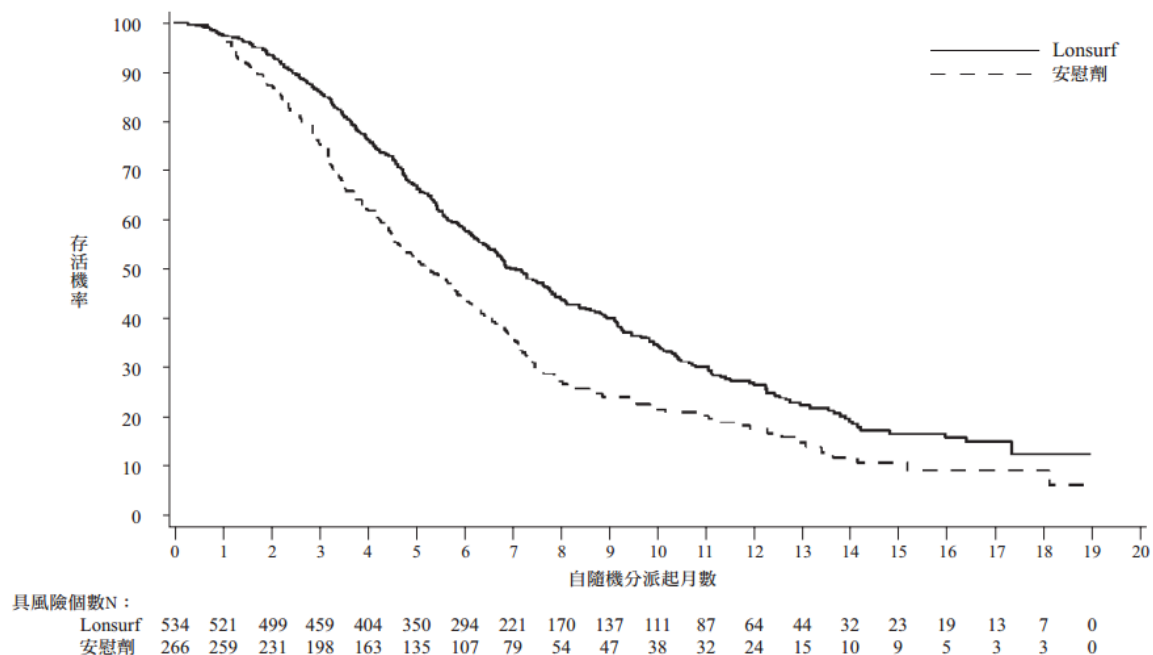
	朗斯弗 (N=534)	安慰劑 (N=266)
<b>整體存活期</b>		
死亡人數，N (%)	364 (68)	210 (79)
OS 中位數(個月) <sup>a</sup> [95%信賴區間(CI)] <sup>b</sup>	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
風險比[95% CI]	0.68 [0.58, 0.81]	
P-值 <sup>c</sup>	<0.001	
<b>無惡化存活期</b>		
惡化或死亡人數，N(%)	472 (88)	251 (94)
風險比[95% CI]	0.47 (0.40, 0.55)	
P-值 <sup>c</sup>	<0.001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 法估計

<sup>b</sup> Brookmeyer 及 Crowley 方法學

<sup>c</sup> 分層對數等級檢定(分層：KRAS 型態、自首次轉移診斷的時間、區域)，雙尾(2-sided)

**圖 1 整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線(RECOURSE 臨床試驗)**



## 14.2 轉移性胃癌

朗斯弗的臨床療效是在一多國、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 TAGS 臨床試驗(NCT02500043)進行評估，實施對象為先前曾經因疾病惡化而接受過至少 2 線化學治療法的轉移性胃或胃食道接合處腺癌病人，病人先前曾接受過的化學治療必須包含 fluoropyrimidine、 platinum、及 taxane 或是 irinotecan。腫瘤為 HER2/neu 陽性的病人，若合適，先前則必須接受過 HER2/neu 標靶治療。若病人在接受輔助性化學治療的期間或是治療結束後六個月內出現疾病復發的現象，則其輔助性化學治療可以被視為病人先前曾接受過的化學治療之一。主要的納入條件為基準 ECOG 體能狀態(PS) 0 或 1。病人以 2:1 隨機分派接受 35 毫克/平方公尺的朗斯弗加上最佳支持性照護或是相配的安慰劑加上最佳支持性照護，以 28 天為一個治療週期，每個週期的第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天，每日兩次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分派以基準 ECOG 體能狀態(PS) (0 vs 1)、先前是否使用過 ramucirumab(是 vs 否)及地理區域(日本 vs 日本以外的地方)。主要療效成果指標為整體存活期(OS)，而額外療效成果指標為無惡化存活期(PFS)。

共有 507 位病人隨機分派接受朗斯弗(N=337)或是安慰劑(N=170)。受試病人的中位年齡為 63 歲，73% 為男性，分別有 70%及 16%為白種人及亞洲人，且 38%的病人的基準 ECOG 體能狀態(PS)為 0。71%的病人有胃部腫瘤、29%的病人有胃食道接合處腫瘤以及 2 名病人有胃及胃食道接合處腫瘤。所有病人先前皆接受 platinum 為基礎的化學治療，99%的病人接受 fluoropyrimidine 為基礎的化學治療，91%的病人接受 taxane 類藥物治療，55%的病人接受 irinotecan 及 33%的病人接受 ramucirumab 治療。有 62%的病人 HER2 為陰性、19%為陽性及 20%是未知的。在腫瘤為 HER2 陽性的 94 位病人中，89%曾經接受過 anti-HER2 治療。臨床療效的結果摘要於表 8 與圖 2。

**表 8 療效結果(TAGS 臨床試驗)**

	朗斯弗	安慰劑
--	-----	-----

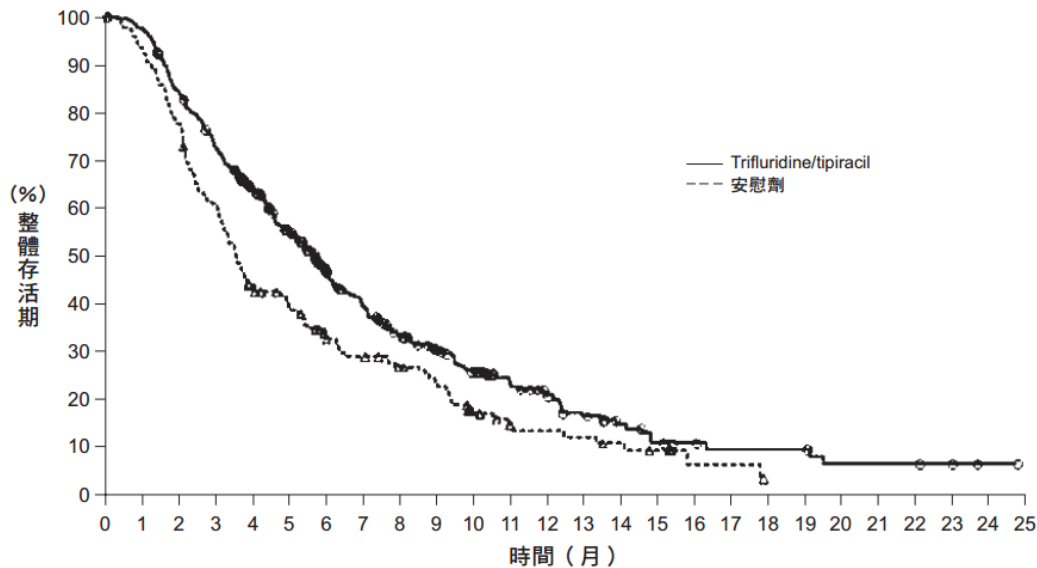
	(N=337)	(N=170)
<b>整體存活期</b>		
死亡人數, N (%)	244 (72)	140 (82)
OS 中位數(個月) <sup>a</sup> [95%信賴區間(CI)] <sup>b</sup>	5.7 [4.8, 6.2]	3.6 [3.1, 4.1]
風險比[95% CI]	0.69 [0.56, 0.85]	
P-值 <sup>c</sup>	0.0006	
<b>無惡化存活期</b>		
惡化或死亡人數, N(%)	287 (85)	156 (92)
風險比[95% CI]	0.56 (0.46, 0.68)	
P-值 <sup>c</sup>	<0.0001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 法估計

<sup>b</sup> Brookmeyer 及 Crowley 方法學

<sup>c</sup> 分層對數等級檢定(分層：ECOG 體能狀態、曾接受過 ramucirumab 治療、地理區域)，雙尾(2-sided)

**圖 2 整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線(TAGS 臨床試驗)**



具風險個數N：

Trifluridine/tipiracil	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
安慰劑	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

## 15 參考文獻

1. “OSHA 危險藥物”。OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 16 供應/保存及處理方式


### 16.1 包裝

8~1000 粒 PTP 鋁箔盒裝。

### 16.2 儲存與運送

儲存於 25°C 以下。

朗斯弗是一種細胞毒性藥物，應遵照適當的特殊處理及處置程序。<sup>1</sup>

藥 商： 台灣東洋藥品工業股份有限公司  
地 址：台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓  
製 造 廠：Kitajima Plant, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.  
廠 址：1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima, 771-0206, Japan  
包 裝 廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠  
廠 址：桃園市中壢區中華路一段 838 號  
電 話：0800086288