



新藥介紹

轉移性大腸直腸癌口服新藥

- Regorafenib

陳仲揚 藥師

依據國民健康署資料顯示，自民國 95 年至今，大腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC) 的發生人數已是臺灣所有癌症的第 1 位，亦為十大癌症死亡原因的第 3 位，每年約有 14000 人發生且超過 5000 人因此死亡。隨著時代的進步，用以治療大腸直腸癌的藥物選擇也越來越多，從早期傳統化療藥物 5-fluorouracil (5-Fu)、capecitabine、oxaliplatin、irinotecan 之外，近期標靶治療 (targeted therapy) 的研究也如火如荼進行，如血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制劑 (如：bevacizumab)、表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制劑 (如：cetuximab、panitumumab) 亦陸續上市。

本院新近藥品 regorafenib (Stivarga®，癌瑞格膜衣錠) 為口服標靶治療藥物，其衛生福利部許可適應症為：適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。而 regorafenib 除了用於大腸直腸癌的治療，2013 年美國 FDA 再批准用於腸胃道間質腫瘤的治療，我國亦同步新增此適應症。

Regorafenib 是一種多重激酶抑制劑 (multikinase inhibitor)。在體外試驗 (*in vitro*) 中，當 regorafenib 或其活性代謝物達到臨床目標濃度 (clinically-achieved concentrations) 時，將會抑制

RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、PDGFR-alpha、PDGFR-beta、FGFR1、FGFR2、TIE2、DDR2、Trk2A、Eph2A、RAF-1、BRAF、BRAF (V600E)、SAPK2、PTK5 及 Ab1。這些激酶皆與腫瘤發生、腫瘤血管生成及維持腫瘤顯微環境有密切關係。而在體內試驗 (*in vivo*) 亦證實有抗血管生成活性、抗轉移活性並可抑制腫瘤的生長。

目前 regorafenib 最受關注的試驗為 CORRECT 試驗，這是一個跨國、多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的試驗。受試者為 760 位罹患轉移性大腸直腸癌且接受標準治療最後一劑的三個月內發生疾病惡化的病患。每 28 天為一療程，從第 1 至第 21 天連續投藥。實驗組給予口服 regorafenib 160 mg 一天一次，並搭配低脂早餐。全部病患皆接受最佳的支持性照護 (best supportive care, BSC)，實驗持續至疾病惡化或產生無法接受之毒性為止。以下分別為 regorafenib 相較於安慰劑的結果。整體存活期 (overall survival) 中位數為 6.4 個月比 5 個月 (HR 0.77; 95% CI 0.64~0.94; p=0.0052)。疾病無惡化存活期 (progression-free survival) 中位數為 1.9 個月比 1.7 個月 (HR 0.49; 95% CI 0.42~0.58; p<0.0001)。整體反應率 (overall response rate) 為 1% (95% CI 0.3%~2.3%) 比 0.4% (95% CI 0%~2.2%)。

Regorafenib 的建議用法用量為：以 4 周為一療程，療程的前 3 周每日給予 160 mg 一次，之後停藥一周。持續此療程至病情惡化或發生無法接受的毒性反應。建議搭配低脂早餐 (脂肪含量<30%) 隨餐服用，因低脂食物可增加 regorafenib 及其活性代謝物的血中濃度與時間曲線下面積 (AUC)。

Regorafenib 在美國 FDA 懷孕分級為 D 級，懷孕婦女服用將可能造成胎兒傷害，且不論男性或女性，皆應於治療期間及完成後至少 2 個月採取避孕措施。目前不確定 regorafenib 是否分泌至人類乳

汁中，因此應審慎評估使用於哺乳婦女之效益。

Regorafenib 常見的三級以上不良反應包括肢端紅腫症 (acral erythema) (17%)、疲憊 (10%)、腹瀉 (7%)、高血壓 (7%)、皮屑或脫屑 (6%)。其中肝毒性引起的重度致命性肝損傷發生率為 0.3%，被列為仿單警語，因此治療前及期間皆需監測肝功能 (AST、ALT 及膽紅素) 變化。建議於治療前 2 個月，兩週監測一次肝功能，之後每月監測

至少一次。

目前大腸直腸癌治療藥物已能有效改善患者的存活率及治療反應率。過往病患對於前線化療藥物及標靶治療無效時，病患將可能面臨無藥可醫之窘境。台灣衛生福利部於 2013 年 10 月正式核准 regorafenib 上市，將提供轉移性大腸直腸癌病患最後一線之治療選擇。

參考資料

1. Stivarga®中文仿單
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381(9863):303-312
3. 陳昭姿：Regorafenib-治療轉移性大腸直腸癌的最新接力棒，當代醫學。2013 年；第 40 卷：p425-427.
4. Micromedex 2.0 (electronic version).

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/A3530E/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/433189/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=2947&contentSetId=31&title=Regorafenib&servicesTitle=Regorafenib&topicId=dosingInformationSection&subtopicId=adultDosageSection#1.3.1 (DEC/15/2014)

藥物不良反應

表：103 年 9 月至 11 月花蓮慈院 ADR 通報案件

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Cefa 1 g/vial (Cefazolin)	過敏性休克	重度	確定
2	Iohexol 350 mg/ml ,100 ml/vial (Omnipaque)	嘔吐	輕度	確定
3	CURAM 1 g/tab (Amoxicillin 875 mg & Clavulanic Acid 125 mg)	皮膚紅疹	中度	極有可能
4	Viramune 200 mg/tab (Nevirapine)	皮膚紅疹	中度	極有可能
5	Cofarin 1 mg/tab (Warfarin)	PT & INR 延長 (PT >100 秒、INR >10)	中度	極有可能
6	Dexilant DR 60 mg/cap (Dexlansoprazole) · Evista 60 mg/tab (Raloxifene)	全身皮膚損傷伴隨瘙癢和刺痛	中度	極有可能
7	Targocid 200 mg/vial (Teicoplanin)	發冷	輕度	極有可能
8	Crestor 10 mg/tab (Rosuvastatin)	肌肉酸痛	輕度	極有可能
9	Magnevist 469 mg/ml ; 20 ml/vial (Gadopentetate Dimeglumine)	噁心、嘔吐 (嘔口水)	輕度	極有可能
10	Iohexol 350 mg/ml ,100 ml/vial (Omnipaque)	蕁麻疹、雙頰發紅	輕度	極有可能
11	Ultravist 370 / 200 ml/bt (Iopromide)	皮膚癢	輕度	極有可能
12	Iohexol 350 mg/ml ,100 ml/vial (Omnipaque)	蕁麻疹	輕度	極有可能
13	Ezetimibe / Ezetrol	大腿肌肉痛、CK 值升高	輕度	可能
14	Reyataz 150 mg/cap (Atazanavir)	間接型高膽色素血症	輕度	可能
15	Cymevene 500 mg/vial (Ganciclovir)	全血球減少症	中度	存疑
16	Fosfomycin 4000 mg/vial	皮膚紅疹	中度	存疑
17	Vancomycin HCl 500 mg/vial	發燒	輕度	存疑



<p>篇名</p>	<p>了解用於治療靜脈血栓栓塞新口服抗凝血藥物的異同 New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism : Understanding Differences and Similarities</p>
<p>內容摘要</p>	<p>關於靜脈血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 藥物治療選擇，除了傳統抗凝血藥物，包含 heparin、low-molecular weight heparins、fondaparinux 及 vitamin K antagonists 外，還有新口服抗凝血藥物 (new oral anticoagulants, NOACs)，包含直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitors) 如 dabigatran etexilate 及第十因子抑制劑 (factor Xa inhibitors) 如 rivaroxaban、apixaban 及 edoxaban。</p> <p>傳統抗凝血藥物雖廣泛臨床使用在治療及預防 VTE，但有許多限制，因此 NOACs 克服了一些傳統的抗凝血藥物的限制，如固定劑量口服給藥且不需定期監測凝血功能等。這些 NOACs 的安全性及有效性，已在隨機對照試驗中證實，所以對於 VTE 可提供新的治療選擇。作者於文中提到在選擇 NOACs 時，若以</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. compliance 考量時，建議一天使用一次 rivaroxaban； 2. 減少出血副作用發生，可使用一天兩次低劑量 2.5 mg 的 apixaban； 3. Warfarin 的替代藥物，建議 dabigatran。 <p>此外在近期的研究中證實 aspirin 亦可使用在 VTE 的治療。</p> <p>Dabigatran 及 edoxaban 在用藥前需先給予其他針劑抗凝血藥物治療 VTE，但劑量固定，可減少病患回診次數；使用口服 apixaban 或 rivaroxaban 治療 VTE 的優點為不需先給予針劑抗凝血藥，但分別需在第 1、3 週做劑量調整。</p>
<p>臨床結語</p>	<p>VTE 的藥物治療選擇不僅要考量療效、安全性、費用、用藥方便性、副作用等因素外，更重要的是以實際情形及病患個別情況做選擇，才會是一個成功的治療。</p>
<p>資料來源</p>	<p>Drugs. 2014 ; 74 : 2015-32.</p>
<p>撰稿作者</p>	<p>花蓮慈濟醫院藥劑部 臨床藥學科 彭鳳宜 藥師</p>



Agomelatine 成分藥品可能引發肝臟相關之不良反應

歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 完成抗憂鬱藥 agomelatine 的風險評估，認為藥物效益仍高於其風險。

近日有許多 agomelatine 造成肝臟不良反應之通報案例，且目前有顯著比例病患並未遵從建議監測肝功能變化，EMA 認為有必要重申肝功能監測之重要性。

醫護人員應注意以下幾點：

1. 每位使用 agomelatine 病患都須接受肝功能檢測，若肝臟轉氨酶指數高於正常值上限 3 倍就不應用藥。
2. 應於開始給藥後第 3、6、12、24 週檢測肝功能，之後依臨床需求檢測。
3. 若肝臟轉氨酶指數高於正常值上限 3 倍或出現肝損傷可能症狀，應立即停用藥物。

本院品項：Valdoxan[®] 25 mg/tab (Agomelatine)

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報系統

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 3297、3097 電話通報。

所謂「燈塔之下最黑暗」，
很多人容易對別人
付出愛心及善解，
但對自己的家人，
往往比較困難。



證嚴法師靜思語

要學會苦中作樂—
凡事要樂觀，
不要洩氣。



證嚴法師靜思語

103年11月新進藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Indacaterol 150 mcg/cap; 30 cap/box	Onbrez Breezhaler 昂舒吸入膠囊 (台灣諾華) 衛署藥輸字第025282號	外用/吸入劑	慢性阻塞性肺疾之維持治療。	膠囊必須保存在原包裝中，使用前才立刻取出。 (1031104公告)	947元
					
Quetiapine 200 mg/tab	Epine 益健膜衣錠 (明德製藥) 衛署藥製字第057138號	白色 圓形 口服/膜衣錠	精神分裂症，雙極性疾患之躁症發作。	本院另有同成分不同含量藥品： Seroquel XR 300 mg/tab & 50 mg/tab 及 Seroquel 25 mg/tab (1031110公告) ※臨採新藥，限精神科處方。	37.3元
					

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Rasburicase 1.5 mg/vial	Fasturtec 法舒克注射劑 (賽諾菲) 衛署菌疫輸字第000761號	針劑/注射	治療及預防具有腫瘤負擔和在開始化學治療時可能會引發快速腫瘤溶解或萎縮之危險的血癌患者之急性高尿酸血症。	2-8 °C 冷藏避光儲存。(1031111公告) ※臨採新藥·限血腫科處方。	2676元
					
Ruxolitinib 5 mg/tab	Jakavi 捷可衛錠 (台灣諾華) 衛部藥輸字第 026359 號	白色 圓形 口服/錠劑 NVR/L5	適用於治療International Working Group (IWG) Consensus Criteria中度風險-2或高風險之骨髓纖維化·包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。	依病人之血球數及耐受性調整劑量。 (1031112公告) ※臨採新藥·限病患使用·以盒開方 (56顆/box)。	自費價 1371.6元
					

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Etanercept 50 mg/0.5 mL/pen	Enbrel pre-filled syringe 恩博預充注射筆 (惠氏) 衛署菌疫輸字第 000846 號	針劑/注射	緩解中度至重度活動性類風濕性關節炎症狀等。	本院另有同成分藥品: Enbrel 25 mg/0.5 mL/vial (10311218公告) ※臨採新藥,限病患使用。	7371元
					
Hydromorphone 8 mg/tab	Jurnista 釋通緩釋錠 (衛福部食藥署) 衛署藥輸字第 026037 號	紅色 圓形 口服/錠劑 HM 8	癌症末期病患之嚴重疼痛,病患已使用口服 morphine,且劑量已達穩定(不再變動)至少二周,而有更換其他鴉片類藥物止痛的需求者。	2級管制藥。本藥8 mg 約相當於口服 morphine 40 mg。 (1031120公告) ※臨採新藥,限血腫、家醫與疼痛科處方。	135元
					

103 年 11 月換廠藥品

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Lidocaine 2% 100 mg/5 mL/amp	Xylocaine 苦息樂卡因 (阿斯特) 衛署藥輸字第 020932 號	針劑/注射	Lignocaine 里格卡因 (Fresenius) 衛署藥輸字第 025280 號	針劑/注射	心室性不整律之急性治療。 (1031112公告)		50 元
							
Parenteral Solution 500 mL/bt	YF3 永福 3 號 (永豐化學) 衛署藥製字第 039252 號	針劑/注射	Taita No.3 台大三號 (大塚) 衛署藥製字第 021629 號	針劑/注射	水份、電解質、養份補充、 維持液等張性下痢及真性糖 尿病引起之酮病的治療。 ※原廠商缺貨。 (1031112公告)		30.3 元
							

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Epirubicin 50 mg/25 mL/vial	Epicin 克癌 (聯邦化學) 衛署藥製字第 048329 號	針劑/注射	Pharmorubicin 泛艾黴素 (輝瑞) 衛署藥輸字第 019119 號	針劑/注射	乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢瘤。	(1031112公告)	3640 元
							
Levothyroxine 100 mcg/tab	Thyroid-S 活甲 (強生) 衛署藥製字第 048191 號	白色 圓形 口服/錠劑 星號/刻痕	Eltroxin 昂特欣 (GSK) 衛署藥輸字第 024708 號	白色 圓形 口服/錠劑 GS 21C/100	甲狀腺機能減退症。	請空腹服用。請避免與制酸劑、鐵劑或鈣片併服。 (1031121公告)	1.43 元
							

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Amoxicillin & Clavulanic Acid 1 g/tab	Augmentin 安滅菌 (葛蘭素史克) 衛署藥輸字第 022612 號	白色 長橢圓形 口服/膜衣錠 AC/刻痕	Curam 諾快寧 (諾華) 衛署藥輸字第 024808 號	白色 長橢圓形 口服/膜衣錠 刻痕	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙 球菌、腦膜炎球菌及其他具 有感受性細菌引起之感染 症。	※原廠商缺貨。 (1031121公告)	10.3 元
							

