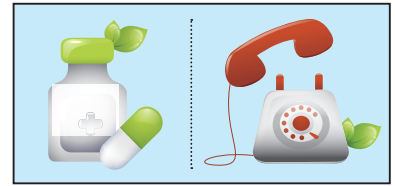


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：李三剛 總編輯：劉文雄

編輯：湯念湖、劉嫻媚、廖婕羽、蔡曉青、廖品音、林宜蓁

地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

第一期

新藥介紹

Regorafenib

廖婕羽 藥師

前言

大腸直腸癌對於國人的健康威脅日漸攀升，全世界每年約有 125 萬新診斷的病人，同時有超過 50 萬人死於此疾病。大腸直腸癌的轉移率高達百分之五十，其中轉移性的患者大多是手術無法移除根治的，只能採消極治療。對於使用標準療法後成效不彰的病患，regorafenib (Stivarga®) 是目前唯一被証實可以使用在轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 治療的小分子激酶抑制劑，可做為具 KRAS 基因突變之轉移性大腸直腸癌病人的第三線治療用藥。

作用機轉

Regorafenib 為多種膜上激酶及細胞內激酶 (tyrosine kinase) 的抑制劑，這

些激酶參與了正常的細胞功能運作也涉及許多病理進程，包括腫瘤發生、腫瘤血管新生及維持腫瘤微環境等。從體外試驗中，發現 regorafenib 及其人體內活性代謝物可抑制 RET (proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor)、血管內皮生長因子受體 (VEGFR 1,2,3)、KIT (mast/stem cell growth factor receptor)、platelet derived growth factor receptor- alpha 及 - beta (PDGFR- α , PDGFR- β)、fibroblast growth factor receptor-1 及 -2 (FGFR1、FGFR2)、tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domain 2 (TIE2)、RAF-1、BRAFv600E 等的生物活性。於體內模式中，利用大鼠

腫瘤研究證實 regorafenib 具抑制血管新生的效果；另外，利用多個小鼠異種移植模式（包括人類結腸直腸癌），也證實它可抑制腫瘤生長及具有抗腫瘤轉移的效果。

臨床應用

在一個第三期的臨床試驗（CORRECT）中，採多國多中心研究，收錄了 760 名先前對標準療法治療失效的轉移性大腸直腸癌患者，以 2：1 比例隨機分派，分成實驗組（n=505 人）與對照組（n=255 人），評估使用 regorafenib 的療效及安全性。實驗組為使用 regorafenib 160 mg（療程為連續三週，休息一週）加上最佳支持療法，與單純只提供最佳支持療法的對照組比較，regorafenib 可減少死亡風險約 23%（hazard ratio 0.77, 95% CI 0.64-0.94, p=0.0052），且有較佳的疾病穩定度。由於 CORRECT 的研究結果，使得美國 FDA 於 2012 年九月核准 regorafenib 用於治療先前接受過下列療法但效果不佳的轉移性大腸直腸癌患者，療法包括使用 fluoropyrimidine-，oxaliplatin-，和 irinotecan- 為基礎的化療，抗血管內皮生長因子（anti-VEGF）等療法；以及若 KRAS 為原生型（wild type）則須接受過抗表皮生長因子受體（anti-EGFR）療法。另外，於 2013 年二月美國 FDA 也核准 regorafenib 可用於對 imatinib 及 sunitinib 治療無效的腸胃道基質瘤（gastrointestinal stromal tumors, GISTs）。

藥物動力學特性

相較於空腹狀態，搭配低脂食物服用時，regorafenib 及其活性代謝物之吸收程度均增加，因此建議服用時配合脂肪含量低於 30 % 的低脂食物。於 24 小時的給藥間隔中，可觀察到 regorafenib 經腸肝循環，產生多次最高血中濃度。Regorafenib 經由肝臟 CYP3A 及 Uridine diphosphate glucuronosyltransferases（UTGTIA9）進行代謝，其兩種主要活性代謝物與 regorafenib 均具有相似的體外藥理活性。Regorafenib 及其兩種代謝物血中平均半衰期分別約為 28、25 和 51 小時，並皆具有高度的蛋白結合度。

應避免 regorafenib 與強效型 CYP3A 酵素誘導劑（如 rifampin、phenytoin、carbamazepine 及 phenobarbital）及抑制劑（如 clarithromycin、grapefruit juice、itraconazole、ketoconazole、posaconazole 及 voriconazole）併用，因皆會明顯影響 regorafenib 的平均暴露量。

劑量與用法

一個服藥周期為 28 天，建議劑量為每週期的前 21 天，每天口服 regorafenib 160 mg，須整粒吞服並搭配低脂食物。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的不良反應。輕度或中度肝功能不全的病患不需調整劑量，但建議嚴密監控其不良反應。輕度腎功能不全（CLcr 60-89 mL/min/1.73 m²）的病患不需調整劑量，而中度或嚴重腎功能不全（CLcr <59 mL/min/1.73 m²）的病患，其藥物動力學方面資料則仍不完整。

不良反應及注意事項

1. 接受 regorafenib 治療的病患，最常觀察到的藥物不良反應（ $\geq 30\%$ ）為全身無力/疲倦、食慾降低、手足皮膚反應、腸胃不適、體重減輕、高血壓及發聲困難。
2. 臨床試驗中曾出現嚴重且致命的肝毒性。在治療前及治療期間均需監測肝功能，藉由肝功能檢測的數值上升程度及肝細胞壞死情形，可了解肝毒性的嚴重性及持續的時間，進而決定是否暫時或永久性停用 regorafenib。
3. Regorafenib 會增加出血的發生率，出血部位包括呼吸道、腸胃道或泌尿生殖道。出現重度或危及生命的出血症狀時，應永久停用 regorafenib。同時服用 warfarin 的病患需更加頻繁監測其 INR 值。
4. Regorafenib 會增加皮膚及皮下組織的不良反應發生率，包括手足皮膚反應（Hand-Foot skin reaction），症狀為紅、腫、痛、起水泡或出血；以及皮疹等。
5. 臨床試驗中，大多數病患開始出現高血壓的時間，大約是出現在第一個治療週期。治療的前六週，建議每週量測一次血壓，若出現高血壓的情形，需有效控制血壓後，再繼續使用 regorafenib。Regorafenib 會提高心臟缺血及心肌梗塞的發生率，若新發生或出現急性心肌梗塞的症狀，須暫停使用此藥物；急性心臟缺血症狀解除後，只有當潛在效益

大於後續心臟缺血風險時，方可再次使用 regorafenib。

6. 懷孕女性使用 regorafenib 可能對會胎兒造成傷害，從動物實驗中發現此藥物會造成胚胎死亡及畸胎性。治療期間及治療完成後至少兩個月以上，應採取有效的避孕措施。

結語

Regorafenib 為目前第一個小分子的多種激酶抑制劑，具有抑制腫瘤生長，腫瘤血管新生及抗腫瘤轉移的效果。用法為每天一次，口服 160 mg，服藥週期為 28 天，前 21 天服藥，後 7 天休息。根據 CORRECT 的研究結果顯示 regorafenib 可以明顯的減少病人死亡風險，對於無其他較佳治療選擇的轉移性大腸直腸患者，regorafenib 確實為另一新穎且有效的治療選擇。

參考文獻

1. Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., Siena, S., Falcone, A., Ychou, M., . . . Group, C. S. (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381(9863), 303-312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
2. Waddell, T., & Cunningham, D. (2013). Evaluation of regorafenib in colorectal cancer and GIST. *Lancet*, 381(9863), 273-275. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62006-6
3. Regorafenib 藥品仿單



 用藥安全

化學治療藥物外滲處理

蔡曉青 藥師

執行化學治療藥品靜脈注射的給藥過程中，當不幸發生藥品外滲意外時，若能及時且正確的判斷與處理，將能讓傷害降至最低，維護癌症病人的用藥安全。

化學治療藥品外滲 (extravasation) 是指具細胞毒性之抗腫瘤藥品，在經靜脈血管注射給藥時，藥品自血管內，滲透或外漏至周邊組織，導致局部組織傷害。依藥品外滲時，造成的局部傷害不同，可分為起泡性與刺激性化學治療藥品。

(1) 起泡性 (vesicant) 化學治療藥品：當藥品外滲時，局部組織會產生水泡，進而造成嚴重的組織傷害及壞死的現象。病人通常反應注射部位有疼痛、灼熱感、發癢或紅腫。症狀可能在外滲時立即出

現，也可能幾天後才出現。

(2) 刺激性 (irritant) 化學治療藥品：當藥品外滲時，局部組織或整條血管會有疼痛、紅腫及刺痛感；通常不會造成永久性傷害。但若外滲嚴重或未予治療也會造成組織壞死。

外滲的處理方式可分為冷敷及熱敷，冷敷可使血管收縮，減少藥品的擴散，侷限藥品外滲部位，但會延長藥品存留在周邊組織的時間。熱敷可使血管擴張，有助於藥品分佈與吸收，可降低周邊組織藥品濃度。另外適當的給予局部解毒劑，也可降低局部傷害。表一為本院化學治療藥品外滲時之建議處理方式，供醫療人員參考。

表一、化療藥物外滲之建議處理方式

藥名	起泡 / 刺激性	處理方式	冷 / 熱敷	局部解毒劑
Alkylating agents- Nitrogen mustards				
Cyclophosphamide	刺激性		冷敷	Sodium thiosulfate
Ifosfamide	刺激性	每 8 小時冷敷 60 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO ¹
Alkylating agents- Nitrosoureas				
Carmustine	刺激性	外滲部位乾式熱敷 1-2 小時；或局部冷敷，每 6 小時冷敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	冷 / 熱敷	Hyaluronidase, Sodium thiosulfate
Alkylating agents-triazene				
Dacarbazine	刺激性	每 6 小時冷敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	冷敷	Sodium thiosulfate
Alkylating agents- Platinum complex				
Carboplatin	刺激性	每 8 小時冷敷 60 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO
Cisplatin (濃度 > 0.5mg/ml 且 外滲體積 > 20ml， 可能產生組織壞死)	起泡 / 刺激性	每 8 小時冷敷 60 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO Sodium thiosulfate
Oxaliplatin	起泡 / 刺激性	外滲部位熱敷 1 小時，但必須小心不宜過熱；或局部冷敷。	冷 / 熱敷 ²	Sodium thiosulfate


藥名	起泡 / 刺激性	處理方式	冷 / 熱敷	局部解毒劑
Anthracyclines				
Doxorubicin	起泡性	每 6 小時冷敷 15 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO, Dexrazoxane
Epirubicin	起泡性	每 6 小時冷敷 15 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO, Dexrazoxane
Idarubicin	起泡性	立即冷敷 30 分鐘，之後每 6 小時冷敷 30 分鐘，持續 3 天。	冷敷	DMSO, Dexrazoxane
Liposomal Doxorubicin	刺激性	立即冷敷 30-60 分鐘	冷敷	—
Antibiotics				
Dactinomycin	起泡性	每 6 小時冷敷 15-20 分鐘，持續 1-3 天。	冷敷	DMSO
Mitomycin-C	起泡性	每 6 小時冷敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	冷敷	DMSO
Anthracenedione				
Mitoxantrone	起泡 / 刺激性	抬高患部及冷敷 15-20 分鐘，一天 4 次，持續 1-2 天。	冷敷	—
Epipodophyllotoxins				
Etoposide	刺激性	熱敷 30-60 分鐘，之後每熱敷 15 分鐘休息 15 分鐘，持續 1 天。	熱敷	Hyaluronidase
Docetaxel	起泡 / 刺激性	熱敷 15~20 分鐘，每天至少 4 次，持續 1~2 天。	熱敷	—
Paclitaxel	起泡 / 刺激性	1. 每小時冷敷 15~20 分鐘，持續 4 小時；但必須小心不宜過冷，以免傷害皮膚。 2. 熱敷 15~20 分鐘，每天至少 4 次，持續 1~2 天。	冷 / 熱敷	Hyaluronidase
Topoisomerase I Inhibitors				
Irinotecan	刺激性	以注射用水沖洗患部，並適當冷敷。	冷敷	—
Topotecan	刺激性	—	冷敷	—
Vinca Alkaloids				
Vinblastine	起泡性	每 6 小時熱敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	熱敷	Hyaluronidase
Vincristine	起泡性	每 6 小時熱敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	熱敷	Hyaluronidase
Vinorelbine	起泡性	每 6 小時熱敷 20 分鐘，持續 1-2 天。	熱敷	Hyaluronidase

附註：

1. DMSO: Dimethylsulfoxide
2. Oxaliplatin 尚無標準的滲漏處理方式，冷 / 熱敷都有證據支持，但 oxaliplatin 引起的急性神經病變可能會因冷敷而惡化。
3. 用於治療化療藥品外滲的局部解毒劑有 Sodium thiosulfate、Hyaluronidase, DMSO 及 Dexrazoxane，但目前院內無上述藥品，建議以冷敷或熱敷的處理方式，來減低化療藥品外滲造成的傷害。
4. 目前仍有一部分的化學治療藥品尚無標準的滲漏處理方式，故上表未完全列出院內所有化療藥品。

參考資料

1. Management of Drug Extravasations. Lexicomp Online, 2014.
2. Micromedex, 2014.
3. 2010 臺灣危害性藥物處理規範. 第 8 章危害性藥物注射劑滲漏預防及處理. 臺灣臨床藥學雜誌 2010 年 12 月: 第 18 卷第 4 期, S22-25。


專題報導

引起糞便及尿液變色之藥物

廖品音 藥師

在健康人的糞便中因含有膽色素，一般呈現黃褐色塊狀體；而尿液中因含有尿素故一般為淡黃色澄清液體，尿液顏色的深淺取決於尿量的多寡；當尿量多時尿液顏色較淺，反之尿量少時尿液顏色較深。在嬰兒方面，糞便的顏色多呈黃或金黃色，有時因奶粉內的一些礦物質未被完全消化或吸收，當糞便排出體外時會呈現綠色、灰綠或暗綠色，應屬正常。

藥物、食物及多種醫療狀況下都可能造成糞便和尿液的顏色改變。許多藥物引起的糞便及尿液變色通常是無害且暫時性的，這是因藥物原有的顏色經肝臟或腎臟代謝後排泄到腸道或膀胱中，使糞便或尿

液變色，但並不影響患者正常用藥。

重點是要能區分出是藥物引起的無傷害性染色，或藥物造成的不良反應；例如：當糞便出現黑色、紅色、或柏油色時，須考慮是否有腸胃道出血情形。同樣的，當尿液出現粉紅色、紅色、或棕色時，須評估病人是否正在服用可能引起出血的藥物，例如：抗凝血劑、抗血小板抗藥物、類固醇、非固醇類消炎止痛劑。另外 cyclophosphamide 可能會引起出血性膀胱炎，一旦發現血尿應立即停藥並就醫處理。

我們將可能造成糞便或尿液變色的院內藥物整理成表，供大家參考。

表一、會使糞便變色的藥物

藥名	產生的顏色
Acetazolamide	黑色
Aminophylline	黑色
Amphotericin B	黑色
Anticoagulants(i.e. warfarin, heparin)	粉紅至紅或黑色 (可能是腸胃道出血)
Bismuth Salts	黑綠色
Clindamycin	黑色
Colchicine	灰白色
Corticosteroids	黑色
Cyclophosphamide	黑色
Cytarabine	黑色
Deferoxamine	黑色
Digitalis	黑色
Ergot preparations	柏油色
Ferrous salts	黑色或綠色
Fluorouracil	黑色
Hydralazine	黑色
Iodine-containing drugs	黑色
Isopropanol	黑色
Laxatives(e.g., senna)	綠色或黃色
Levodopa	黑色
Methotrexate	黑色
Methylene blue	黑色或藍色
Nitrates	黑色
NSAIDs	粉紅至紅色或柏油色或黑色 (可能是腸胃道出血)

藥名	產生的顏色
Omeprazole	變色
Phosphorus	黑色
Potassium salts	黑色
Rifampin	紅或橘黃色
Rifabutin	紅或橘黃色
Risperidone	變色
Sulfonamides	黑色
Salicylates (especially aspirin)	粉紅至紅或柏油色或黑色 (可能是腸胃道出血)
Theophylline	黑色
Tetracycline	黑色

表二、會使尿液變色的藥物

藥名	產生的顏色
Acetaminophen	深褐色 (中毒劑量)
Aminosalicylic acid (ASA; aspirin)	黃褐色
Amitriptyline	藍綠色
Bismuth	黃褐色
Chlorzoxazone	橙色或紫紅色
Cimetidine (inj)	綠色 (注射劑型含有 phenol)
Cotrimoxazole(TMP/SMZ)	黑色
Deferoxamine	紅褐色或粉紅色
Dihydroergotamine mesylate	橙色或紅色
Entacapone	棕橙色
Ferrous Salts	暗或黑或紅色
Heparin	紅褐色 (可能是出血徵候)
Ibuprofen	紅紫色
Idarubicin	紅色
Imipenem/cilastatin	變色
Isosorbide	棕黑色
Laxatives	紅色或橙色
Levodopa	紅褐色 (在酸性尿液)
Loratadine	變色
Methyldopa	深褐色, 黑色或紅色
Methylene blue	藍色或綠色
Metronidazole	暗或鐵鏽或黃棕色或棕黑色
Nitrates	棕黑色
phenazopyridine	橙至紅棕色
Phenytoin	粉紅色至紅色或紅褐色
Propofol(inj)	藍綠色或白色或粉紅色或褐色或紅褐色
Rifabutin	棕橙色
Rifampin	橘紅色或粉紅色
Salicylates(i.e.aspirin)	粉紅色 (可能是出血徵候)
Sulfasalazine	橙黃色 (在鹼性尿液)
Sulindac	變色
Vitamin A	黃橙色
Vitamin B2(riboflavin)	黃色螢光或鐵鏽或暗或紅或棕色或橙色
Vitamin C	橙色
Warfarin	橙色或紅褐色

參考資料

Annette T. McFarland and Amy Sutton Peak. Drug-Induced Discoloration of Feces and Urine. In: Smith KM, Riche DM, Henyan NN, editors. Clinical Drug Data. 11thed, New York:Mc Graw Hill; 2010. P.1216-1221.



102 年 10-12 月上線新藥

林宜蓁 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	102.10.02	Duotrav(Travoprost/ TimoloL 0.04/5mg) eye drops	愛爾康 藥廠	DUO10	751.0	對乙型阻斷劑或前列腺素類似物眼 用製劑治療反應不佳的隅角開放性 青光眼或高眼壓患者，用以降低其 眼內壓。
2	102.10.02	Silodosin cap 4 mg (Urief)	健喬 信元	URI10	7.6	前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。
3	102.10.22	Mirapex PR tab 1.5 mg (Pramipexole)	百靈佳	MIR10	71.0	治療巴金森氏症的徵候及症狀。
4	102.10.22	Zavesca cap 100 mg (Miglustat)	科懋	ZAV01	3787.0	輕度到中度高雪氏症第一型、尼曼 匹克症 C 型。
5	102.10.22	Advagraf PR cap 0.5mg (Tacrolimus)	阿斯 泰來	ADV10	63.0	成人肝、腎移植之第一線用藥或成 人肝、腎移植 Cyclosporin 無效之 第二線用藥。
6	102.10.22	Oxacillin inj 1gm	聯邦 化學	OXA10	45.3	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。
7	102.11.21	Aricept tab 10mg (Donepezil)	衛采 製藥	ARI01	87.0	阿滋海默症。
8	102.11.21	Revlimid cap 10mg (Lenalidomide)	賽基	REV01	8922.0	Revlimid 與 dexamethasone 合 併使用可治療先前已接受至少一種治 療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者。
9	102.11.21	Remodulin inj 100mg (Treprostinil)	科懋 生技	REM01	189072.0	原發性肺高壓。
10	102.11.21	Stivarga tab 40mg (Regorafenib)	Bayer	STI01	Free	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-、ox- aliplatin-、irinotecan- 為基礎的化 療，和抗血管內皮生長因子 (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 (EGFR) 療法。
11	102.11.21	Doripenem inj 250mg (Finibax)	臺灣 鹽野義	FIN10	379.0	對 Doripenem Hydrate 具感受性之 菌種的複雜性泌尿道感染 (包括腎 盂腎炎) 及複雜性腹腔內感染。
12	102.11.21	Ketoprofen SR cap 200mg (Kepinton)	瑞士 藥廠	KEP10	7.1	骨關節炎、風濕性炎、風濕痛、關 節強硬性脊椎炎、風濕性關節炎。
13	102.11.21	Pertuzumab inj 420mg (Perjeta)	羅氏	PER10	120120	用於治療 HER2 陽性的晚期 (轉移 性) 乳腺癌患者。
14	102.12.10	Pitavastatin tab 2mg(Livalo)	台田 藥品	LIV10	24.7	原發性高膽固醇血症及混合型血脂 異常。
15	102.12.10	Twynsta tab 80/5mg (Telmisartan/ Amlodipine)	百靈佳	TWY10	25.7	治療高血壓，此複方藥品不適用於 起始治療。