

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Regorafenib

李嘉偉¹、李惠娟

前言

根據 103 年衛生福利部國民健康署的癌症登記報告顯示，台灣 10 大癌症中，大腸直腸癌之發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數的 15.28%，全部惡性腫瘤死亡人數的 12.16%。發生率的排名，於台灣男性為第 1 位、女性為第 2 位；死亡率的排名，男、女性皆為第 3 位，是國人最常見的癌症疾病之一。

現今大腸直腸癌的治療方式包括手術、放射線治療、化學治療和標靶治療等，本文將介紹目前國內核准用於治療轉移性大腸直腸癌(mCRC)的口服標靶治療藥物-regorafenib (商品名：Stivarga/癌瑞格，規格：40 mg/tab)。

作用機轉

Regorafenib 屬於多種細胞膜上及細胞內激酶的小分子抑制劑(multikinase inhibitor)，作用機轉是藉由抑制癌細胞和血管內皮細胞上的多種接受器與激酶的結合，產生抑制癌細胞生長、抗腫瘤轉移和血管新生的效果。衛福部核准適應症為：(1)大腸直腸癌：適用於治療先前曾接受下列療法的 mCRC，包括以 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。(2)腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。(3)肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌病患。

劑量用法

成人建議劑量為每天一次，每次 160 mg，搭配低脂肪飲食，以 28 天為服藥週期，連續服藥 21 天後休息 7 天，持續治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。

腎功能不全者($\text{CrCl} > 15 \text{ mL/min}$)不需調整劑量，輕度~中度肝功能不全亦毋需調整劑量，但須監控不良反應的發生；若為嚴重肝功能不全者(Child-Pugh class C)，則不建議使用。

不良反應

不良反應通常發生在使用初期，以手足症候群、疲倦、高血壓、腹瀉最常見，隨著劑量調整或給予症狀性治療，一般可以得到緩解。但若發生嚴重不良反應，如肝功能指數 AST/ALT 高於 20 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)、AST/ALT $> 3 \times \text{ULN}$

¹ 嘉南藥理大學藥學系實習生

且膽紅素 (bilirubin) > 2x ULN，則須永久停用。常見副作用(>10%)如下：

1. 肝毒性：AST 上升 (58%-65%)、ALT 上升 (45%)、高膽紅素血症 (33%-45%)。
2. 皮膚毒性：手足症候群 (45%-67%)、皮疹(26%-30%)、掉髮 (24%)。
3. 心血管部分：高血壓 (30%-59%)，建議治療前六週須每週監測一次血壓。
4. 感染 (31%-32%)

注意事項

1. Regorafenib 於臨床試驗中曾出現嚴重且可能致命的肝毒性現象，因此建議在治療最初的二個月內，須每二週監測肝功能，一旦出現肝指數上升，則須每週監測，直到肝指數低於 3x ULN。
2. Regorafenib 主要經由肝臟 CYP3A4 和 UGT1A9 代謝，故與 CYP3A4 誘導劑 (如：rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital) 或 CYP3A4 抑制劑 (如：葡萄柚汁、clarithromycin、itraconazole、ketoconazole) 併用，均可能產生交互作用，影響藥物血中濃度，造成副作用發生或療效降低。與 warfarin 併服則會增加出血的風險，須監測 INR 及調整劑量。
3. 懷孕用藥分級為 D 級，因尚無適當且控制良好的研究顯示其安全性，故建議僅在考量利大於弊時方可使用；若有生育規劃，應至少停藥二個月後方可懷孕。而是否分泌至乳汁仍尚未明瞭，基於對哺乳中嬰兒具有潛在的嚴重不良反應，因此不建議服藥期間授乳。
4. 健保給付規定：
 - (1)轉移性大腸直腸癌(mCRC)：須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以八週為限，再次申請必須提出客

觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

- (2)胃腸道間質腫瘤 (GIST)：需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。
5. 藥品建議儲放於 30°C 以下，一經開封則勿存放超過 7 週。

臨床療效

二個針對曾經接受過治療的 mCRC 病患進行跨國、多中心、隨機分配、雙盲的第三期臨床試驗：CORRECT 為全球性(N=760)研究，CONCUR 以亞洲人為收案對象(N=200)。比較 regorafenib 160 mg QD 及安慰劑組二組，以疾病的存活期為主要評估指標，無疾病惡化存活期、反應率、疾病控制率及安全性為次要評估指標，進行為期 12~18 個月的療效及安全性試驗。研究結果顯示：(1)相較於安慰劑組，regorafenib 在 CORRECT 試驗中可降低 23%死亡風險；在 CONCUR 則可降低 45%死亡風險 (p=0.0052 vs p=0.000159)。(2)無疾病惡化存活期分別降低 51%及 69% (p<0.0001 vs p<0.000001)。依據此二個大型試驗結果認為，對標準治療失敗的 mCRC 患者，regorafenib 可提供延長存活期的效益，且不影響病患的生活品質。

結論

Regorafenib 為目前唯一上市用於治療轉移性大腸直腸癌之口服標靶藥物，對於病患治療提供更高的便利性，減少對日常生活的影響。不過，由於藥品不良反應發生率高，因此對於服用此藥的病患，應特別給予衛教和安全性監測；一旦發生嚴重不良反應，病患應盡快就醫檢查，評估是否減量或

停藥處理，以免造成進一步傷害。

參考資料

1. Regorafenib (Stivarga)[®] Package Insert.
2. Regorafenib: UpToDate 2017.
3. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381: 303–12.
4. Li J et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:619–29.