

FRUZAQLA® 伏腸剋膠囊

發展歷史

Fruquintinib

5 mg/capsule

專業人員 | 林孳淨藥師撰寫

- Fruquintinib 由中國生物製藥公司 HUTCHMED (前稱 Chi-Med) 發現並開發。該藥被設計為口服高度選擇性且具有強效的血管內皮生長因子受體 (VEGFR) -1、-2 及 -3 抑制劑。
- 2018 年 9 月，該藥基於 FRESCO 試驗獲得中國國家藥品監督管理局 (NMPA) 首次全球核准，用於治療轉移性大腸直腸癌 (mCRC)。
- 全球合作：武田藥品工業取得了該藥的全球獨家授權 (不含中國大陸、香港及澳門) 以進行開發與商業化。
- 美國 FDA 核准：基於全球 FRESCO-2 臨床試驗，美國 FDA 於 2023 年 11 月核准。

適應症 (於 2023 年 11 月 FDA 允許上市)

- 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人，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

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Metastatic colorectal cancer, previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if	FRESCO-2 (NCT04322539), phase III RCT. 691 pts. (2:1) (Fruquintinib vs placebo)	(ORR) : Fruquintinib (1.5%) Vs Placebo: 0% mOS: 7.4 months vs 4.8 months. (HR 0.66);	1. Fruquintinib 5 mg orally once daily for the first 21 days of each 28-day cycle. 2. Placebo.

RAS wild-type and medically appropriate, an anti-EGFR therapy	Ref: The Lancet, Volume 402, Issue 10395, 41 – 53.	Grade 3 or worse adverse events: 63% vs 50% Median PFS: Fruquintinib: 3.7 mo vs placebo: 1.8 mo (HR 0.32; p<0.001)	
---	--	--	--

mOS: median overall survival Median PFS : median progression free survival

作用機轉

簡易說明（給病人）：腫瘤需要持續的血液供應才能生長與轉移。它們會發出特定訊號來新生血管（稱為血管生成）。Fruquintinib 的作用像是在這些訊號前設置「路障」。藉由阻斷接收「多建血管」指令的受體（VEGFR），此藥使腫瘤缺乏氧氣和養分，有助於抑制其生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕微至低度致吐(低於 30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：血小板減少(29~30%；第 3/4 級：4%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用 (> 10%)：高血壓、手足症候群(肢端紅腫症)、蛋白尿、出血、口腔炎、腹痛、腹瀉、食欲減退、疲勞。
- 各系統副作用如下：
 1. 胃腸道消化系統：腹痛(25~29%)、食欲減退(21%)、腹瀉(24~25%；第 3/4 級：4%)、口腔炎(31~33%；第 3/4 級：≤2%)、胃腸道痛管(≤2%)、胃腸道出血(2%)、胃腸道穿孔(≤2%)、胰酶升高(4%)、腸阻塞(3%)、直腸疼痛(4%)、胰臟炎(<1%)
 2. 感染風險：感染(18%，包括細菌感染、敗血症)
 3. 神經肌肉和骨骼系統：關節痛(11~13%)、背痛(15%)、肌肉骨骼疼痛

(16~22%)

4. 中樞神經系統：疲勞(25~53%)、聲音障礙(18~38%)、乏力
5. 腎臟泌尿系統：血清肌酐酸升高(87%)、蛋白尿(18~55%)、泌尿道感染(5~9%)
6. 肝臟：血清丙氨酸轉氨酶升高 (ALT/GPT 33% 至 34%)、血清鹼性磷酸酶升高 (ALP ,20% 至 40%)、血清天門冬氨酸轉氨酶升高 (AST/GOT 36% 至 42%)、血清膽紅素升高 (30% 至 39%)
7. 呼吸系統：鼻出血(4%)、咽炎(10%)、肺炎(2~3%)、呼吸道感染(3%~5%，包括下/上呼吸道感染)
8. 內分泌與新陳代謝系統：血清白蛋白降低(35%)、血清鈣降低(25%)、血清鎂降低(20%)、血清鉀降低(22%)、血清鈉降低(33~35%)、高膽固醇血症(37%)、甲狀腺功能低下(17~21%)、血糖升高(43%)、血三酸甘油脂升高(53%)、尿酸升高(26%)
9. 心血管系統：高血壓(38~61%)、高血壓危象、動脈栓塞
10. 皮膚系統：手足症候群(肢端紅腫症)(19~49%)、紅疹(9%)

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(根據 Cockcroft-Gault equation 計算)：
無調整相關建議。藥物動力學研究顯示在 creatinine clearance ≥ 15 mL/min 的病人中，fruquinitib 的清除率並無顯著差異；而 creatinine clearance < 15 的病人則無相關資料。
- 肝功能不全調整：
輕度至中度(total bilirubin $\leq$ ULN with AST $>$ ULN 或 total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN with any AST)：不需調整

中度(total bilirubin >1.5 to <3 times ULN and any AST)：(無研究資料)

重度(total bilirubin >3 times ULN and any AST)：不建議使用(無研究資料)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 針對副作用的劑量調整：

不良反應	嚴重程度	Fruquintinib 劑量調整
皮膚毒性： 掌蹠紅斑皮膚病變 從首次給藥到出現 PPE 的中位時間為 19 天。	2 級	暫停使用 fruquintinib 並開始支持性治療。 如果毒性完全消失或恢復到 1 級，於相同劑量，恢復服用 fruquintinib。
	3 級	暫停服用 fruquintinib 並開始支持性治療。 如果毒性完全消失或恢復到 1 級，降低一階劑量，恢復服用 fruquintinib。
胃腸道穿孔/ 瘻管	任何	永久停用 fruquintinib。
出血	2 級	停用 fruquintinib，直到出血完全消退或恢復至第 1 級；降低一階劑量恢復使用 fruquintinib。
	第 3 或第 4 級（嚴重或有生命危險）	永久停用 fruquintinib。
高血壓	3 級	視情況啟動或調整抗高血壓治療。 若在已使用最佳抗高血壓治療下仍持續出現 3 級高血壓，應暫停服用 fruquintinib。 若高血壓完全消失或回復至 1 級，則降低一階劑量，恢復服用 fruquintinib。

不良反應	嚴重程度	Fruquintinib 劑量調整
	4 級	視情況啟動或調整抗高血壓治療。 永久停用 fruquintinib。
感染	3 級或 4 級，或任何級別感染惡化	暫停服用 fruquintinib，直到感染痊癒；以相同劑量重新使用 fruquintinib。
後部可逆性腦病徵候群	疑似	對出現癲癇發作、頭痛、視力異常、意識混亂或精神狀態改變的患者進行評估。後方可逆性腦病徵候群是一種可經由 MRI 顯示特徵性發現而診斷的皮質下血管性水腫症候群。
	確定	永久停止使用 fruquintinib。
血栓栓塞（動脈）	任何	永久停用 fruquintinib。
傷口癒合併發症	任何	在傷口癒合併發症消退後恢復使用。
其他毒性	3 級	暫停使用 fruquintinib。 如毒性完全消失或恢復至第 1 級，降階一級劑量，恢復使用 fruquintinib。
	第 4 級	停用 fruquintinib。 如毒性非生命危險、完全消失或恢復至第 1 級，且潛在利益大於風險，可考慮降階一級劑量，使用 fruquintinib。

Fruquintinib 減量調整

	*給予劑量
起始(常用)劑量	5 mg/day

第一次降階	4 mg/day
第二次降階	3 mg/day
後續調整	若無法耐受 3 mg/day，請永久停用 Fruquintinib

- 對胎兒的影響：
目前尚未研究於懷孕婦女上。但是根據動物研究資料，Fruquintinib 可能造成胎兒傷害，仿單建議用藥期間及最後一劑投予後兩週應採取有效避孕措施
- 對哺乳的影響：
目前尚未知 Fruquintinib 是否會分泌至人類乳汁。因可能對嬰兒產生嚴重副作用，仿單建議用藥期間及最後一劑投予後兩週避免哺乳。

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。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。
- Fruquintinib 由肝臟酵素 CYP450 代謝，並且以 CYP3A4 為主。請避免與中至強效 CYP3A4 誘導劑同時使用。

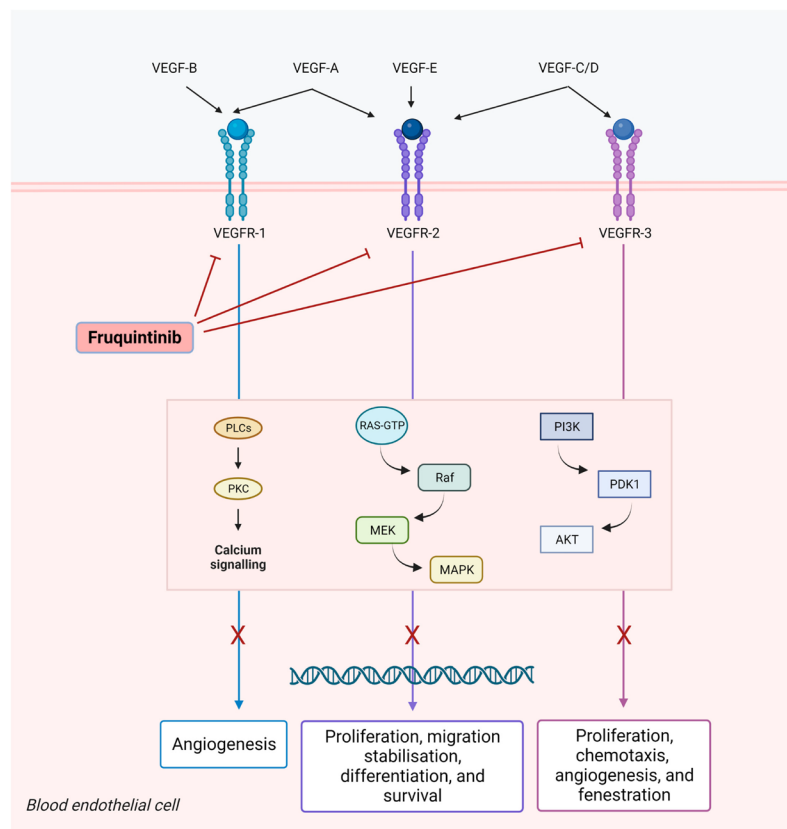
臨床監測項目

- 治療開始前及治療期間需在基線時及定期檢測肝功能（AST、ALT 和總膽紅素），評估是否有蛋白尿。
- 對接受抗凝劑的病人監測 INR。
- 可能懷孕的病人，在開始治療前確認妊娠狀態。
- 居家每日監測血壓，並依臨床需要調整監測頻率。每次門診皆應測量血壓，並於第一療程期間、劑量調整後，以及其後每 2 至 3 週安排每日居家血壓監測。
- 監測皮膚毒性徵象/症狀（手足皮膚反應）、腸道穿孔/瘻管、出血、、、傷口癒合受損、感染、

- 後部可逆性腦病候群（癲癇發作、頭痛、視力障礙、意識混亂或精神狀態改變；以 MRI 評估）
- 及血栓栓塞（動脈）事件。監測用藥依從性。
- 治療前完整評估，包括病史與身體檢查，篩檢心血管疾病危險因子如高血壓、糖尿病、血脂異常、肥胖與吸菸。
- 對於高風險與極高風險患者，建立心臟超音波檢查基礎，並於第一年內每 3 個月追蹤一次，其後每 6 至 12 個月追蹤一次。
- 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）抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

- Fruquintinib 是一種強效、高度選擇性的口服小分子激酶抑制劑，專門針對血管內皮生長因子受體(VEGFR 1-3)，這些受體是與腫瘤生長和轉移相關的血管生成的關鍵調節因子。透過抑制 VEGFR，能夠抑制 VEGF 介導的內皮細胞增殖、管腔形成、VEGFR-2 磷酸化以及腫瘤生長的能力。



Reference: Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(6), 5840

藥師小叮嚀

1. 劑量：每天服用一顆膠囊（5 毫克）。服藥時程：連續服藥 21 天（3 週），然後停藥 7 天（1 週）。為一個療程。
2. 每天一次，空腹或隨餐皆可。整顆膠囊吞服，不可咀嚼、打開、壓碎。漏服：若漏服一劑，當天一旦想起就補服。若距離下一次服藥少於 12 小時，則跳過該次漏服。請勿一次服用兩劑。
3. 請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物或停用。高血壓是常見的副作用。若可能，請在家自我監測血壓。如收縮壓（上壓）>160 或舒張壓（下壓）>100，請告知醫師。
4. 聲音改變：你可能會變得聲音沙啞。這通常在治療結束後消失。
5. 手足症候群主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚、包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮、甚至合併發麻或刺痛感。預防：每天使用厚重保濕乳霜（含尿素）。避免用熱水和穿緊鞋。洗碗時戴手套。請參照「副作用症狀解釋與自我照護」中《手足症候群》
6. 突發劇烈頭痛、意識混亂或視力改變（可能是極高血壓或可逆性後腦白質病變 [PRES] 的徵象）。劇烈腹痛。胸痛或呼吸短促。請馬上就醫。
7. 手術：若您需接受任何手術（包括牙科手術），請告知您的醫生。您必須在手術前停用本藥 2 週，以確保傷口能適當癒合。
8. 如有傷口，請監測傷口癒合。出血：如果你發現黑色糞便、咳出血或不尋常的瘀青，請聯絡你的醫師。
9. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
10. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，服用本藥期間不得懷孕。男女性：治療期間及最後一次給藥後 2 週內須使用有效避孕措施。
11. 此藥經乳汁分泌的比率尚未被研究，服藥期間與停藥後兩週內應避免哺乳。
12. 臨床監測：全血球計數、肝/腎功能、蛋白尿、血壓。