新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

115年6月 第201期

轉移性大腸直腸癌用藥的新選擇 Fruzaqla® (fruquintinib)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

大腸直腸癌 (Colorectal cancer, CRC) 是全球第三常見的癌症，癌症死亡原因高居第四位，據統計，2012年全球約有近140萬新病例、近70萬人死亡，預計在2030年，每年新發病例將超過220萬例，死亡人數達110萬人[1]。值得注意的是，約有25%的病人在首次診斷時已屬轉移性大腸直腸癌 (Metastatic colorectal cancer, mCRC)，而即使是早期已接受過大腸直腸癌手術的病人中，仍有近半數最終會發展為轉移性大腸直腸癌[2]。

臨床上晚期惡性腫瘤的治療，常使用化療和放療作為合併療法，然而經過多線治療後，合併治療的療效可能會隨之降低。因此，尋找療效更好、副作用更低的新藥顯得至關重要。隨著對血管內皮生長因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受體-血管內皮生長因子受體Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 傳遞路徑的深入研究，抑制血管新生藥物已成為抗惡性腫瘤治療的新選擇。Fruquintinib是一種新型小分子的血管內皮生長因子受體 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitors, TKI)，可針對VEGFR-1、VEGFR-2及VEGFR-3作結合進而阻斷腫瘤生長，本文將介紹fruquintinib及其研究相關結果。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

轉移性大腸直腸癌用藥的新選擇 Fruzaqla® (fruquintinib) ..... 蔡念慈藥師 P1
缺血性腦中風照護 ..... 李亭樺藥師 P11
新光吳火獅紀念醫院115年4月、115年5月藥品異動總覽.....編輯室 P18
藥物不良反應相關公告...編輯室 P21

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

二、作用機轉與藥物動力學

腫瘤血管新生 (Tumor angiogenesis) 是腫瘤生長的關鍵過程，不僅提供了腫瘤生長所需的養分與氧氣，更在促進腫瘤異常增殖的同時，建構出有利於癌細胞轉移的擴散路徑。血管內皮生長因子受體 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 是一種表現於內皮細胞表面的酪胺酸激酶受體 (Tyrosine kinase receptor)，可被血管內皮生長因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的配體所活化。腫瘤細胞即利用此信號通路驅動血管新生，藉此獲取生長與轉移所需的的氧氣與養分。Fruquintinib 是一種口服小分子酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitors, TKI)，能以高親和力選擇性作用於VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3，透過精準阻斷血管生成過程，進而有效抑制腫瘤生長，如Figure 1.[3,4]。

Fruquintinib具有良好的藥物動力學特性，包括吸收快速、口服生體可用率高，以及中等偏長的半衰期。Fruquintinib在給藥後2至4小時內可達到血中最高濃度 (Cmax)，平均半衰期 (Half-life elimination) 約為42小時。主要在肝臟經由細胞色素CYP450 (CYP3A) 代謝，其次經由CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19進行代謝。Fruquintinib及其代謝物主要經由尿液和糞便排出，其中大部分以代謝物的形式從尿液中排出 (60%)，少部分從糞便排出 (30%)，食用高脂肪餐點對fruquintinib的藥物動力學不具有臨床顯著差異[3,4]。

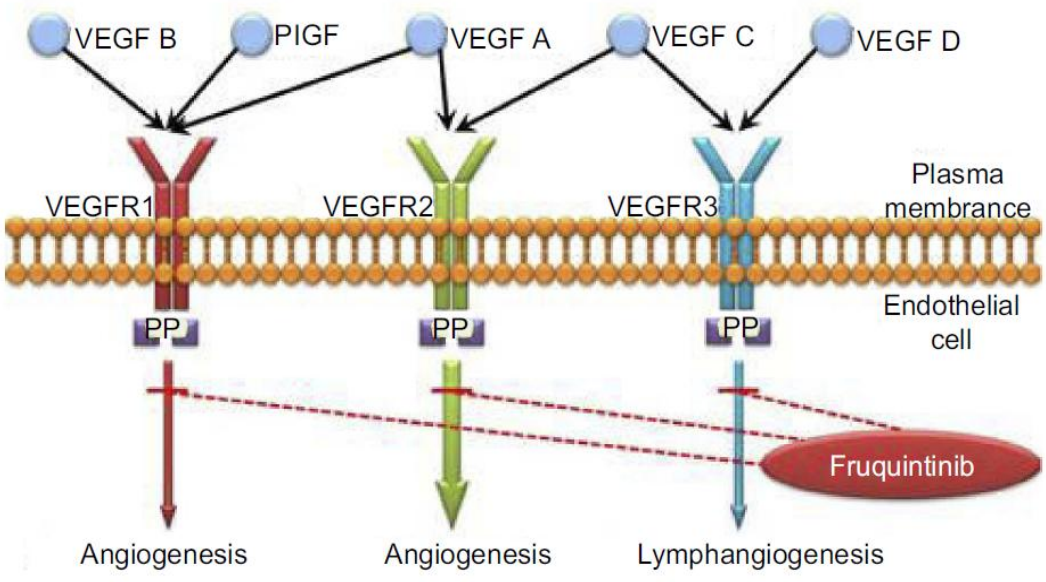

Figure 1. fruquintinib 的作用機轉[4]

三、適應症、用法劑量

Fruzaqla的衛生福利部核准的適應症為：適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 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。

Fruquintinib的建議劑量為每28天為一個療程，在每個療程的前21天每日一次口服5毫克，持續治療至疾病進展惡化或出現無法接受的毒性為止。建議每日固定時間服用，fruquintinib不受食物影響，可隨餐或空腹服用藥物。若漏服一劑且在12小時內，應補服，若已超過12小時，則跳過該次劑量，不可為了補服劑量而於同一天服用兩次劑量，若服藥後發生嘔吐，不用補服劑量，於下次預定的服藥時間再服藥即可[5,6]。

當病人因不良反應中斷治療後重新開始服藥時，需進行劑量調整。從初始建議劑量每日5毫克開始，第一次劑量調降為每日4毫克，第二次調降為每日3毫克，如Table 1.。若病人仍無法耐受3毫克之劑量，則應永久停藥[5,6]。發生第三級高血壓的病人應暫停fruquintinib，直到血壓完全恢復或改善至第1級；若為第四級高血壓，則應永久停藥。發生第二級出血事件時，應暫停用藥直到出血完全緩解或恢復至第1級；若為第三級或第四級出血事件，則應永久停用fruquintinib [5,6]。肝毒性的部分，若病人丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶 (AST) > 正常值上限 (Upper limit of normal, ULN) 的3倍，且總膽紅素 (total bilirubin) ≤2倍正常值上限 ULN，應暫停使用fruquintinib，直到恢復至第1級或基線值。若ALT或AST >3倍ULN且同時總膽紅素 >2倍ULN，或ALT或AST >20倍ULN，或膽紅素 >10倍ULN，則應永久停藥[5,6]。若病人24小時蛋白尿達2g以上，應暫停使用fruquintinib，直到蛋白尿完全消失或降至<1 g/24小時。

若出現腎病症候群 (Nephrotic syndrome)，或蛋白尿未能恢復至<1 g/24小時，則應永久停藥。若病人出現第二級或第三級肢端紅腫症候群 (Palmar-plantar erythrodysesthesia, PPE)，應暫停fruquintinib並給予支持性治療，直到毒性完全緩解或恢復至第1級，如Table 2. [5,6] 。

Table 1. 調降fruquintinib劑量之建議[5,6]

劑量級別	fruquintinib劑量頻次
建議劑量	口服5毫克，一天一次
第一次降低劑量	口服4毫克，一天一次
第二次降低劑量	口服3毫克，一天一次

Table 2. 依不良反應調整fruquintinib劑量之建議[5,6]

不良反應	嚴重度	調整劑量之建議
高血壓	第三級	(1)持續有第三級高血壓，即便已接受最佳化的血壓治療，仍應暫停服用Fruzaqla (2)高血壓完全緩解或恢復至第1級，則以下一個較低劑量級別恢復服藥
	第四級	永久停用fruquintinib
出血事件	第二級	(1)暫停服用fruquintiniba直到出血完全緩解或恢復至第一級 (2)以下一個較低劑量級別恢復服藥
	第三級或第四級	永久停用fruquintinib
肝毒性	丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶 (AST) >正常上限值 (ULN) 的3倍，且總膽紅 (total bilirubin) ≤ 2倍正常值上限ULN	(1)暫停服用Fruzaqla並監測AST/ALT與總膽紅素數值，直到恢復至第1級或基線期。 (2)以下一個較低劑量級別恢復服藥。
	ALT或AST >3倍ULN且同時總膽紅素 >2倍ULN	永久停用fruquintinib
	ALT或AST >20倍ULN，或總膽紅素 >10倍ULN	永久停用fruquintinib
蛋白尿	≥ 2g/24小時蛋白尿	(1)暫停服用Fruzaqla直到蛋白尿完全緩解或<1g/24小時 (2)恢復後，以下一個較低劑量級別恢復服藥
肢端紅腫症候群	第二級	(1)暫停服用Fruzaqla並給予支持性治療 (2)若毒性完全緩解或恢復至第1級，則以相同劑量級別恢復服藥
	第三級	(1)暫停服用Fruzaqla並給予支持性治療 (2)若毒性完全緩解或恢復至第1級，則以下一個較低劑量級別恢復服藥

四、特殊族群的劑量調整

腎功能不全不需調整劑量，而肝功能不全方面，輕度肝功能不全 (總膽紅素小於或等於ULN且AST大於ULN，或總膽紅素介於正常上限值的1至1.5倍且具有任何AST數值) 或中度肝功能不全 (Child Pugh B) 的病人，不需作劑量的調整，嚴重肝功能不全 (Child Pugh C或總膽紅素大於正常上限值的3倍且具有任何AST數值) 的病人則不建議使用，如Table 3.。老年人用藥劑量參照成年人，兒童及青少年病人的安全性和有效性目前尚未確立[5,6]。

此外，fruquintinib在孕婦使用時可能對胎兒造成傷害，動物研究顯示，在器官形成期給藥會導致致畸胎及胚胎致死，因此在開始使用fruquintinib治療前，需要先確認育齡婦女是否懷孕，並且在使用fruquintinib治療期間及最後一次給藥後二週內應採取有效的避孕措施。目前尚無fruquintinib是否分泌至母乳中的數據資料，但考量其潛在嚴重不良反應，建議在治療期間及最後一次給藥後的兩週內避免哺乳[5,6]。

Table 3. 肝功能劑量調整[5,6]

肝功能不全程度	劑量調整
輕度肝功能不全 (總膽紅素小於或等於ULN且AST大於ULN，或總膽紅素介於正常上限值的1至1.5倍且具有任何AST數值)	不建議調整劑量
中度 肝功能不全 (Child Pugh B)	不建議調整劑量
嚴重肝功能不全 (Child Pugh C或總膽紅素大於正常上限值的3倍且具有任何AST數值)	不建議使用

五、注意事項與不良反應

在藥物交互作用方面，應避免與強效的CYP3A誘導劑 (CYP3A inducer) 併用，可能會影響藥物濃度，進而降低療效。在臨床試驗中，最常見的不良反應 (發生率 ≥20%）包括：高血壓、肢端紅腫症候群 (palmar–plantar erythrodysesthesia, PPE)、蛋白尿、聲音沙啞 (dysphonia)、腹痛、腹瀉及無力 (asthenia) [5,6]。

約有49%接受fruquintinib治療的病人會受到高血壓的影響，其中約19%為第三級或第四級的高血壓，並且有少數病人 (0.3%) 曾發生高血壓危象 (Hypertensive crisis)。因此，在開始使用fruquintinib前，應確保血壓已獲得妥善控制；治療開始後，建議於治療的第一個月每週監測血壓，隨後至少每月監測一次血壓[5,6]。

另一項重要的安全性問題為出血風險，特別是腸胃道出血，約有6%的病人曾發生；其中第三級以上的嚴重出血事件約占1%。若發生嚴重或危及生命的出血事件，應永久停用fruquintinib。此外，接受抗凝血劑治療的病人應密切監測國際標準化比值 (INR) [5,6]。腸胃道穿孔為罕見但嚴重的不良反應，發生率為1.3%，其中包含一例致死案例，一旦發生腸胃道穿孔，應永久停用fruquintinib。此外，使用fruquintinib治療也可能引發肝毒性，有48%的病人出現丙胺酸轉胺酶 (ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(AST) 上升，其中5%為第三級以上事件，0.2%為致死案例，因此建議於治療開始前及治療期間定期監測肝功能，依肝毒性嚴重程度，進行劑量調整、暫停治療或是永久停藥[5,6]。

Fruquintinib可能影響傷口癒合，臨床試驗顯示，在911名接受fruquintinib治療的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 病人中，有一名病人出現了二級傷口裂開 (wound dehiscence)。基於安全考量，建議於重大手術前後至少二週避免使用fruquintinib，術後也需至少等待二週，確認傷口癒合良好後再恢復使用[5,6]。

六、臨床療效

FRESCO試驗[7]是一項在中國進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，共納入了416名病人，平均年齡54.6歲，且所有病人皆為至少接受過兩線化療後仍出現疾病進展，但先前尚未接受過VEGF抑制劑治療的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 病人。以2:1的比例進行隨機分配至fruquintinib組278人或安慰劑組138人，分別在28天為一個週期的第1天至第21天，每日一次口服5毫克fruquintinib或匹配的安慰劑。主要評估fruquintinib的安全性和有效性，本試驗的主要終點為總存活期 (Overall survival, OS)，次要終點包括無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS)、客觀緩解率 (Objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (Disease control rate, DCR)。FRESCO試驗結果顯示，fruquintinib組的中位總存活期 (Overall survival, OS) 優於安慰劑組 (9.3 months [95%CI, 8.2-10.5] vs 6.6 months [95%CI, 5.9-8.1])，中位無惡化存活期也顯著延長了1.9個月 (3.7 months [95%CI, 3.7-4.6] vs 1.8 months [95%CI, 1.8-1.8] months)，如Figure 2.。此外，fruquintinib組的客觀緩解率 (13 of 278 patients [4.7%] vs 0%; P = .01; treatment difference, 4.7%[95%CI, 2.1%-7.2%]和疾病控制率 (62.2% vs 12.3%; P < .001; treatment difference, 49.9%[95% CI, 42.0%-57.8%]) 也明顯高於安慰劑組。這項第三期臨床研究初步證實，fruquintinib可顯著改善大腸直腸癌患者的總存活期和無惡化存活期，展現出安全有效的治療效果。

FRESCO-2[8]為一項多中心、隨機、雙盲的第三期臨床試驗，於全球14個國家共124個醫院和腫瘤研究中心進行。此試驗共納入691名18歲以上的轉移性大腸直腸癌病人，這些病人在接受fluoropyrimidine、oxaliplatin

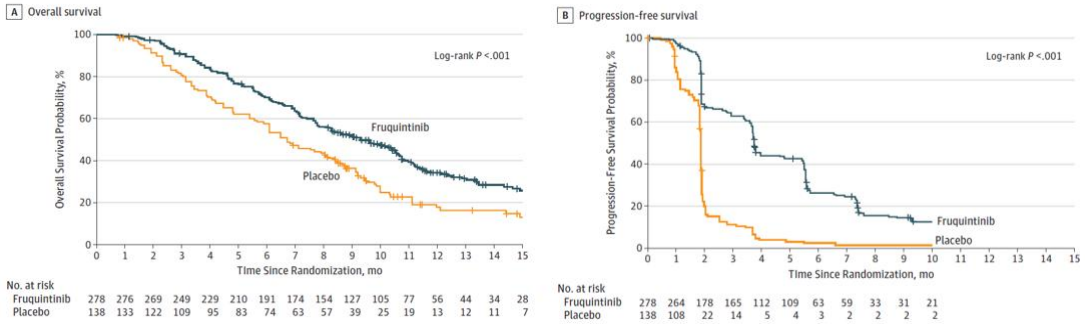

Figure 2. FRESCO試驗之主要試驗終點-總存活期 (Overall survival, OS)、無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS) [7]

與irinotecan化療，以及適當的VEGF與EGFR標靶治療後仍出現疾病進展。受試者同樣以2:1的比例進行隨機分配，接受每日一次5毫克fruquintinib (第1-21天) 461位，或匹配的安慰劑230人。受試者的年齡中位數為64歲，其中73%的病人已接受過多線治療 (超過三線)。FRESCO-2試驗結果顯示，fruquintinib組的中位總存活期 (Overall survival, OS) 顯著優於安慰劑組 (7.4 months [95%CI, 6.7-8.2] vs 4.8 months [95%CI, 4.0-5.8], p < 0.001)，病人中位OS延長2.6個月，死亡風險相對降低了34%，此外無惡化存活期 (PFS) 亦顯著改善，中位無惡化存活期增加了1.9個月 (3.7months [95%CI, 3.5-3.8] vs 1.8 months [95%CI, 1.8-1.9], p < 0.0001)，如Figure 3.。此外，fruquintinib組的中位反應時間 (Median duration of response) (Duration of response) 10.7個月和疾病控制率 (Disease control rate, DCR) 56%均高於安慰劑組。結果證實，fruquintinib對至少接受過三線標準治療失敗的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 病人有效且耐受性良好。

這兩項第三期臨床試驗皆達到其主要終點和次要終點-整體存活期 (OS) 與無惡化存活期 (PFS)，如Table 4.，顯示fruquintinib在治療mCRC方面具有顯著療效，其中FRESCO-2試驗納入的病人其治療歷程更長、已接受過多線治療，因此其結果更具臨床重要性，顯示fruquintinib可延伸用於已用盡其他標準治療的病人，標靶VEGFR仍然是治療轉移性大腸直腸癌的有效策略。

一項直接比較fruquintinib和regorafenib療效與安全性的臨床試驗[9]，結果顯示fruquintinib在中位無惡化存活期、中位總存活期和客觀緩解率 (ORR) 方面均優於regorafenib，如Table 5.。

在FRESCO試驗[7]中，接受fruquintinib治療的病人中有61%出現第三級至第四級的不良反應，而安慰劑組為19%。其中，最常見的第三級至第四級不良反應為高血壓 (21%)、肢端紅腫症候群 (11%) 及蛋白尿 (3%)。在FRESCO-2試驗[8]中，第三級至第四級不良反應在fruquintinib組為63%，安慰劑組為50%，且兩組各有1例與治療相關的死亡，在

fruquintinib相關的第三級至第四級不良反應中，最常見為高血壓 (14%)、無力 (8%)及肢端紅腫症候群 (6%)。

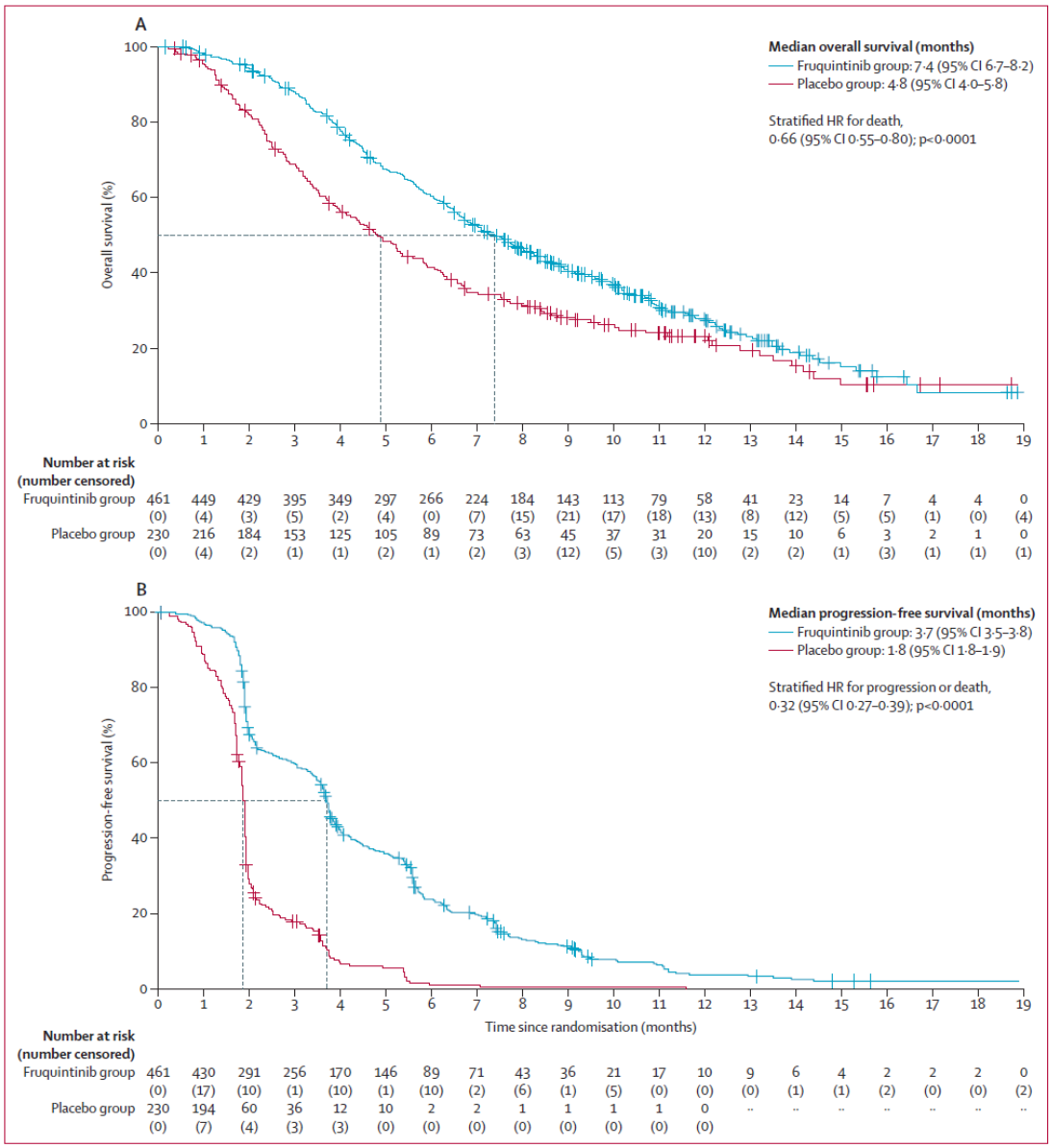

Figure 3. FRESCO-2試驗之主要試驗終點-總存活期 (Overall survival, OS)、無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS)[8]

Table 4. FRESCO與FRESCO-2之試驗終點結果		
	FRESCO[7]	FRESCO-2[8]
總存活期 (Overall survival, OS)		
Fruquintinib group	9.3month	7.4month
Placebo group	6.6month	4.8month
HR	0.65	0.66
95%Cl	0.51-0.83	0.55-0.8
p	<0.001	<0.0001
無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS)		
Fruquintinib group	3.7month	3.7 month
Placebo group	1.8month	1.8month
HR	0.26	0.32
95%Cl	0.21-0.34	0.27-0.39

Table 5. 比較fruquintinib和regorafenib在治療轉移性大腸直腸癌的療效[9]			
Drug	mPFS/month	mOS/%	ORR/%
fruquintinib	4.4	14.2	6.1
regorafenib	3.5	12.0	2.0

七、結論

Fruquintinib作為一種高度選擇性的口服小分子 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3抑制劑，透過精準阻斷腫瘤血管新生路徑，綜合FRESCO與FRESCO-2兩大第三期臨床試驗數據顯示，不論病人先前是否接受過標靶治療，fruquintinib皆能顯著延長中位總存活期 (OS) 與無惡化存活期 (PFS)，展現出穩定的療效，特別是對於已接受過多線標準治療失敗的難治性病人，其死亡風險可相對降低約34%，填補了末線治療的醫療需求缺口。在安全性方面，雖然常見高血壓、肢端紅腫症候群等不良反應，但多數可透過監測及劑量調整來有效改善，整體耐受性良好。此外相比於現有的標靶藥物regorafenib，臨床研究也顯示fruquintinib在療效上具有更優異的表現潛力，fruquintinib為轉移性大腸直腸癌病人提供了強而有力且具備臨床實證的新治療選擇。

八、參考資料

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015, 136(5):E359-386.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014, 25 Suppl 3:iii1-9.
3. Zhao S, Wang W, Li J, Li Z, Liu Z, Zhang S, Chen Z, Wang H, Wang X, Wang J: Clinical research progress of fruquintinib in the treatment of malignant tumors. Invest New Drugs 2024, 42(6):612-622.
4. Zhang Y, Zou JY, Wang Z, Wang Y: Fruquintinib: a novel antivascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer Manag Res 2019, 11:7787-7803.
5. Fruquintinib. Micromedex [database online]. Available at: https://www.micromedexsolutions.com. Accessed April 9, 2026.
6. Fruzaqla. Fruquintinib [prescribing information]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217564s002lbl.pdf. Accessed April 9, 2026.
7. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, Yang L, Deng Y, Chen ZD, Zhong H et al: Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. Jama 2018, 319(24):2486-2496.
8. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, Yao J, García-Alfonso P, Kocsis J, Cubillo Gracian A et al: Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2023, 402(10395):41-53.
9. Deng YY, Zhang XY, Zhu PF, Lu HR, Liu Q, Pan SY, Chen ZL, Yang L: Comparison of the efficacy and safety of fruquintinib and regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A real-world study. Front Oncol 2023, 13:1097911.