

**Xeloda®**  
截瘤達錠

**Capecitabine**  
500 mg/tab

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

## 開發歷史

Capecitabine 是由羅氏 (Roche) 研發的一種口服氟嘧啶類化療藥物。它於 1992 年取得專利，並在 1998 年首次獲得美國 FDA 批准。目的是創造一種能在體內轉化為 5-氟尿嘧啶(5-FU)的前驅藥，以模擬 5-FU 持續輸注的效果，同時提高腫瘤選擇性並減少傳統靜脈 5-FU 療法的副作用和不便。研究人員發現，腫瘤組織中有較高濃度的胸苷磷酸化酶，可將 capecitabine 更選擇性地轉化為 5-FU，因此這一概念被用於藥物設計中。經過臨床試驗證實療效後，capecitabine 於 1998 年成為第一個口服 5-FU 前驅藥獲准上市，用於治療先前接受過其他化療但失敗的轉移性乳癌。

## 常見適應症 (藥物於 1998 年 FDA 允許上市)

首次核准 capecitabine 以商品名 Xeloda 上市，最初被 FDA 加速核准用於轉移性乳癌患者，即在 Anthracyclines 蒽環類和 Taxanes 紫杉類化療後疾病仍惡化的病人。這填補了難治性乳癌口服化療的空白。

- 轉移性乳癌與 Docetaxel 併用 (2001)
- 轉移性大腸直腸癌 (2001)，兩項大型 III 期試驗證明口服 Capecitabine 療效不劣於傳統靜脈 5-FU/LV 方案，且腫瘤縮小反應率更高。
- FDA 2005 年批准 Capecitabine 單藥用於 III 期結腸癌術後輔助化療 (Dukes' C 期)，作為 5-FU/LV 靜脈療法的口服替代方案。2005 年
- 根據後續臨床證據和 2022 年 FDA 項目更新，Capecitabine 適應症擴展至多種成人腫瘤，包括
- 結直腸癌：不可切除或轉移性大腸癌，單藥或聯合化療方案。
- 胃癌 / 食道癌：不可切除或轉移性胃癌、食道癌或胃食道交界處癌，可與鉑類等藥物合併化療。

- HER2 陽性轉移性胃癌：與 Trastuzumab 等聯合一線治療。
- 胰腺癌：術後輔助療法（如與 gemcitabine 併用）。
- 直腸癌：局部晚期直腸癌的新輔助放化療（以口服替代 5-FU 靜脈給藥）。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Metastatic breast cancer	<p><u>RCT: phase 3</u></p> <p>Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (C+D, n=255) vs Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (D, n=256)</p> <p>Journal of clinical oncology 20.12 (2002): 2812-2823.</p>	<p>C+D vs D</p> <p>ORR: 42% vs 30%, p=0.006</p> <p>TTP: 6.1 vs 4.2 months, p=0.0001</p> <p>OS: 14.5 vs 11.5 months, p=0.0126</p> <p>Common grade 3/4 AE: Stomatitis, diarrhea, hand-foot syndrome.</p>	<p>Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> bid on day1 to day14, followed by a 7-day rest, plus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administered on the first day and each 3-week cycle.</p>
Metastatic colorectal cancer	<p><u>RCT: phase 3</u></p> <p>Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> BID (n=603) vs 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> +LV 20 mg/m<sup>2</sup> (n=604)</p> <p>Annals of Oncology, 13(4), 566-575.</p> <p>Journal of Clinical Oncology, 19(8), 2282-2292.</p>	<p>Capecitabine vs 5-FU+LV</p> <p>ORR: 24.8% vs 15.5%, p=0.005</p> <p>TTP: 4.3 months vs 4.7 months</p> <p>OS: 12.5 months vs 13.3 months</p> <p>AE: Capecitabine has lower incidence of diarrhea, stomatitis, nausea, and alopecia, but higher</p>	<p>Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> bid for 14 days, followed by a 7-day rest period</p>

		incidence of hand-foot syndrome and hyperbilirubinemia	
--	--	--	--

\* ORR: Objective response rate, TTP: Time to progression, OS: Overall survival RCT : Randomized Control Trial, ORR : Over all survival rate TTP: Time to progression.

## 作用機轉

Capecitabine 是一種「前驅藥」，進入體內後會轉變成傳統化療藥 5-FU。由於腫瘤細胞內含有較高濃度的特殊酶，Capecitabine 主要在腫瘤部位轉化為 5-FU，對正常組織影響較小。轉化出的 5-FU 會干擾癌細胞製造 DNA 和 RNA 的過程，簡單來說就是阻止癌細胞複製和生長，最終導致癌細胞死亡。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於 10% 的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：血小板減少 (24%, 3-4 級: 1-3%)、白血球減少 ( $\leq 26\%$ , 3-4 級:  $\leq 3\%$ )、貧血 (72-80%, 3-4 級:  $\leq 3\%$ )。

## 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：水腫 ( $\leq 15\%$ )
2. 中樞神經系統：疲倦 ( $\leq 42\%$ )、感覺異常 (stage IV breast cancer: 21%)、疼痛 ( $\leq 12\%$ )
3. 皮膚系統：手足症候群 (54-60%)、皮膚炎 (27-37%)
4. 胃腸道消化系統：腹瀉 (47-57%)、噁心 (34-43%)、嘔吐 (27-37%)、腹痛 (20-35%)、胃口下降 (26%)、口腔黏膜炎 (22-25%)、厭食 (23%)、便秘 (9-15%) 藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
5. 內分泌與代謝系統：
6. 肝臟系統：高膽黃素血症 (轉移性大腸直腸癌: 48%、轉移性乳癌: 22%)

通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。

7. 骨骼肌肉系統：虛弱無力 (≤42%)
8. 視覺系統：眼部刺激 (13-15%)
9. 其他：發燒 (7-15%)。

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
  - 肌酸酐清除率(CrCl) >51 mL/minute：不需要調整劑量
  - 肌酸酐清除率(CrCl) 30-50 mL/minute：調整為 75% 劑量，注意副作用
  - 肌酸酐清除率(CrCl) <30 mL/minute：禁止使用
  - 血液透析：不建議使用
  
- 肝功能不全
  - 輕、中度(Child-Pugh class A、B)：無建議劑量，注意副作用
  - 重度(Child-Pugh class C)：不建議使用 (未被研究過)
  
- 依據副作用調整：

副作用分級	本次化學治療處理方式	下次化學治療(劑量調整)
<b>第一級</b>		
	維持劑量	維持劑量
<b>第二級</b>		
■ 第一次出現	暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	不調整劑量

■ 第二次出現	暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	調整劑量為 75%
■ 第三次出現	暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	調整劑量為 50%
■ 第四次出現	永久停藥	
<b>第三級</b>		
■ 第一次出現	暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	調整劑量為 75%
■ 第二次出現	暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	調整劑量為 50%
■ 第三次出現	永久停藥	
<b>第四級</b>		
■ 第一次出現	永久停藥	
	若病人必須繼續用藥，則暫停藥品直到副作用降到 0-1 級	調整劑量為 50%

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
骨髓毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 骨髓抑制在合併其他藥物治療時較容易發生</li> <li>■ 若發生三到四級副作用，則需暫停 capecitabine</li> </ul>
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 心絞痛、心肌梗塞、心律不整、心跳停止可能發生，如果發生胸痛、昏厥、呼吸困難、心悸或心電圖異常，中止投與並採取適當的處置。</li> </ul>
皮膚系統	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 極少數機率發生 Stevens-Johnson's syndrome，如有異常，應中止投與本劑。</li> <li>■ 手足症候群之中位數發生時間為 79 天，若出現 2-3 級的副作用，持續過久可能造成指紋喪失。若發生，需依據上方章節方式調整劑量。</li> </ul>
胃腸道系統	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 可能發生嚴重腹瀉、口內炎或腸胃道潰瘍出血，請依據上方章節方式調整劑量。副作用之處理請參照 &lt;腹瀉&gt; 與 &lt;口腔黏膜炎&gt; 之章節</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 若發生炎重黏膜毒性</li> </ul>
肝臟系統	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 曾有報告造成第三或第四級的高膽紅素血症 (中位數發生時間: 64 天) , 若發生 , 需依據上方章節方式調整劑量。</li> </ul>

## 藥物交互作用

- 需特別注意與 Warfarin 或 Coumarin-derivative anticoagulant 之交互作用 , 定期監測 INR or PT 是必須的
- 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。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

## 臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 全血球計數 Complete Blood Count 及白血球分類 Differential Count
- 腎功能(Serum creatinine)、肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 若有與 warfarin 共同使用需監測 INR
- 若有與易造成 QT-polongation 之藥物併用 , 需監測心電圖
- 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 )。有慢性或過去有 HBV 感染的病史 , 在檢測後 , 需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Capecitabine 是 5-FU 的前驅物質 , Capecitabine 經口服吸收後 , 依序經過三步酶促轉化成活性代謝物 5-FU。首先 , 肝臟中的羧酯酶將其轉化為 5' -去氧-5-氟胞苷(5' -DFCR) ; 接著 5' -DFCR 在肝臟和腫瘤組織中的脫氨酶作用下生成 5' -去氧-5-氟尿苷(5' -DFUR) ; 最後一步由腫瘤中高度表達的胸苷磷酸化酶 ( TP ) 將

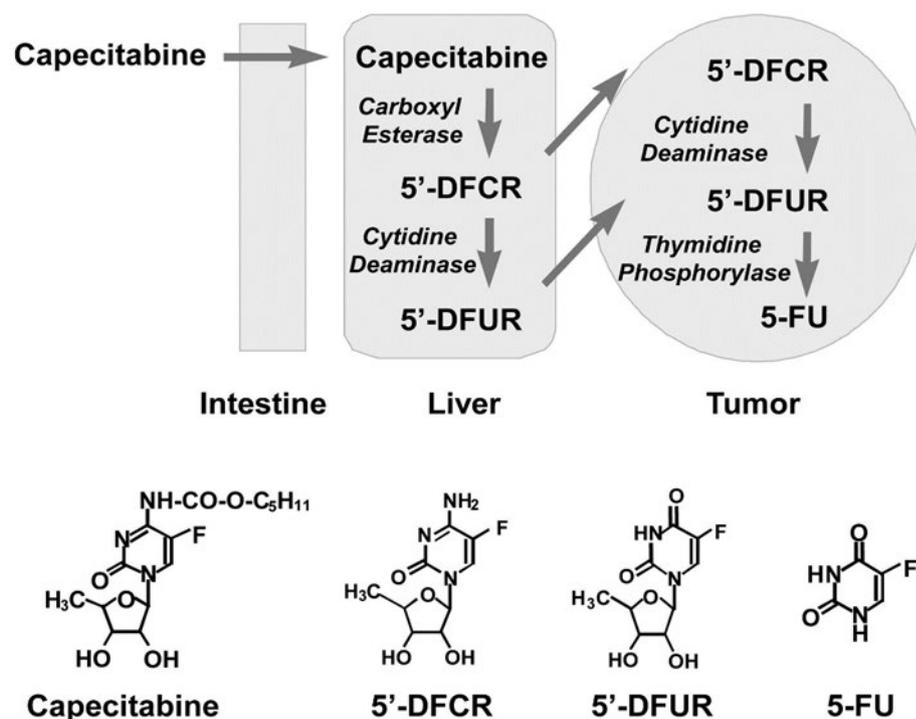
5'-DFUR 轉化為 5-FU。這使得 5-FU 在腫瘤局部濃度升高，提高對腫瘤的選擇性攻擊。5-FU 進入細胞後，被代謝為三種具有細胞毒性的活性核苷酸：

FUTP：嵌入RNA，擾亂RNA功能，影響蛋白質合成。

FdUTP：摻入DNA，引起DNA損傷和斷裂。

FdUMP：與葉酸共同作用，緊密結合並不可逆抑制胸苷酸合成酶(TS)，阻斷dTMP的生成，從而中斷DNA複製。

由於同時作用於RNA和DNA合成途徑，5-FU對快速分裂的癌細胞具有強大殺傷力。透過Capecitabine的前驅藥設計，使5-FU的活化更集中在腫瘤，減少對正常組織的毒性。總而言之，Capecitabine透過選擇性轉化為5-FU並干擾核酸合成，達到抑制腫瘤生長的作用。



## 藥師小叮嚀

1. Capecitabine，商品名 Xeloda 是一種口服化學治療藥，用於治療多種癌症。它在體內轉變成 5-FU 來殺死癌細胞。您將以口服方式服用此藥，在家即可用藥，非常方便。服藥方法：請遵照醫囑按劑量服用 Capecitabine。典型療程是連續服藥 14 天，接著停藥 7 天作為一個週期。常見劑量為每日兩次，早晚各一次。服藥時機：務必隨餐或餐後 30 分鐘內用溫開水送服
2. 隨餐服用可減少胃部不適。勿嚼碎或壓碎藥片，整片吞下。如果吞嚥有困難，可請教醫護人員處理方法。通常一天二次，固定時間服用，若錯過服藥時間，想起來的時間在下次給藥時間與本次給藥時間的一半以內可以補吃劑量，若超過則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
3. 無法吞服膠囊或管灌之病人，可以將一顆錠劑放入 35°C 60ml 的溫水中，靜置 3~5 分鐘，等待錠劑崩散後，將藥液喝下或灌入，再以少量開水沖洗瓶內，以減少藥物流失。本過程建議使用密閉容器進行。
4. 生活習慣與飲食注意：
  - 均衡飲食：治療期間可能食慾降低，盡量少量多餐，選擇易消化且富含營養的食物。多喝水，每天至少維持約 2000 毫升液體攝入，以防止脫水（尤其當有腹瀉時）。
  - 避免特定食物：避免生冷不潔食物，治療期間免疫力下降，生食海鮮、生雞蛋等可能增加感染風險。
  - 葉酸補充劑：若您在服用高劑量維生素（含葉酸），請知會醫師。一般維他命是安全的，但額外補充葉酸可能增加藥物副作用，需由醫師評估調整。
5. 保持手足滋潤：每日用潤膚乳保養手掌和腳底皮膚，減少乾裂。避免長時間熱水浸泡和摩擦（如洗碗或跑步過久）以預防手足症候群。
6. 可能懷孕之婦女需採取避孕措施直到停藥後 6 個月。男性患者如果伴侶可能懷孕，則在治療結束後至少 3 個月內要使用安全套等避孕。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 2 周後才可進行哺乳。
8. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。

### 8. 副作用預防與處理：

- **噁心**：可在服藥前 30 分鐘先服用止吐藥預防。如用藥後仍感到噁心，試著含些蘇打餅乾、小口啜飲薑茶。隨餐服藥已可減輕很多噁心症狀。
- **嘔吐**：若嘔吐頻繁無法進食，務必聯絡醫師。可暫停用藥並按醫囑服用防吐藥，不要自行硬撐。注意補充水分，少量多次喝水避免脫水。
- **腹瀉**：治療期間可能出現軟便或腹瀉。若一天排便超過 4 次以上且明顯比平日多，您可服用止瀉藥 (loperamide) ——第一次 2 顆，此後每 4-6 小時 1 顆直到止瀉滿 12 小時，每日不超過 8 顆。同時多喝含電解質的飲料 (如運動飲料、電解質水)。若腹瀉嚴重 (水樣便或合併暈眩)，請儘快就醫。
- **手足症候群**：初期可能感到手腳麻刺或發紅。從一開始就每天數次塗抹潤膚乳液 (可選含尿素或乳木果油成分)，保持皮膚濕潤柔軟。穿柔軟寬鬆的鞋襪，避免摩擦壓迫。若出現明顯紅腫疼痛，暫停讓手足休息幾天，可在不適區域敷冷毛巾減緩疼痛。必要時告知醫師，可調整劑量或休息更久時間。
- **口腔潰瘍**：用軟毛牙刷刷牙，飯後以生理食鹽水或漱口水溫和漱口，保持口腔清潔。避免太燙、太辣或太硬的食物刺激口腔。若出現口破，可以使用口腔凝膠或含漱 0.9%生理鹽水+2%小蘇打溶液減輕疼痛。如潰瘍嚴重無法進食，需聯絡醫師。
- **疲倦**：治療期間常感到較平常疲倦。可安排足夠的睡眠和休息時間，不要勉強從事重體力活動。輕度運動如散步有助提升體力，但量力而行。若極度疲倦影響日常，告知醫師排除貧血等原因。
- **發燒或感染**：化療可能使您抵抗力下降。若體溫超過 38°C，或出現寒顫、喉嚨痛、頻尿痛等感染跡象，請**立刻**聯絡醫師或到急診，因為這可能是白血球低引起的感染，需要緊急處理。在家可自備溫度計每日量體溫一次。

9. **皮膚防護**：除了手足，皮膚也可能乾燥或對陽光較敏感。出門請擦防曬乳 (SPF30 以上) 並穿長袖衣物，避免烈日曝曬以防皮疹或色素沉著加劇。若皮膚出現小疹子，可保持乾淨，穿著寬鬆衣物讓皮膚透氣，必要時向醫師諮詢是否可使用抗過敏藥膏。

10. **心理調適**：化療期間情緒起伏是正常的。疲憊和身體不適可能讓您感到沮喪煩躁。可與親友或專業人員 (如腫瘤個案管理師、心理師) 交流傾訴您的感受，獲取支持。

### 藥師小叮嚀

12. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
11. 臨床監測項目: 血球計數、肝腎功能。若有與易造成心電圖 QT 間距延長之藥物併用，需監測心電圖。