

常見適應症 (於 2005 年 FDA 核准上市)

腦瘤：難治性分化不良型星狀細胞瘤；
分化不良型膠質瘤；低度星細胞瘤；
低度寡樹突膠質細胞瘤；來自實體腫瘤的 CNS 轉移；新診斷高度神經膠母細胞
瘤；復發性或惡性神經膠母細胞瘤
晚期 T 細胞淋巴瘤
復發性或晚期尤文氏肉瘤；晚期軟組織肉瘤
轉移性惡性黑色素瘤
晚期胰臟神經內分泌腫瘤
新診斷原發性中樞神經系統淋巴瘤；復發性或難治性原發性中樞神經系統淋巴瘤

作用機轉

細胞毒性藥物。經過代謝後才成為具有療效的藥物 MTIC (Monomethyl triazeno imidazole carboxamide)，可鑲嵌到細胞的 DNA 上並抑制其合成，造成細胞死亡。可通過血腦障壁，為臨床上主要治療腦瘤用藥。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 29-42% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少症 (3/4 級：55%)、血小板減少症 (8%；3/4 級：4-19%)、嗜中性球減少 (3/4 級：14%)、白血球減少症 (3/4 級：11%)、貧血 (3/4 級：4%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：末梢水腫 (11%)
2. 皮膚系統：掉髮 (55%)、皮疹 (8-13%)
3. 代謝及內分泌系統：高皮質醇症 (8%)、體重增加 (5%)
4. 胃腸系統：噁心 (49-53%)、嘔吐 (29-42%)、口腔黏膜破損 (9%；≥3 級：1%)、喪失食慾 (9-27%)、便秘 (22-33%)、腹瀉 (10-16%)、腹痛 (5-9%)、吞嚥困難 (7%)、味覺異常 (5%)
5. 中樞神經系統：疲勞 (34-61%)、頭痛 (23-41%)、半邊癱瘓 (18%)、頭暈 (5-12%)、運動失調 (8-11%)、健忘 (10%)、失眠 (4-10%)、嗜睡 (9%)、感覺異常 (9%)、肌肉無力麻痺 (8%)、焦慮 (7%)、記憶缺損 (7%)、步態不穩 (6%)、抑鬱 (6%)、精神紊亂 (5%)。有產生癲癇的可能性 (6-23%，無法釐清與藥品或疾病本身有關)。
6. 肌肉骨骼系統：虛弱 (7-13%)、背痛 (8%)、關節痛 (6%)、肌痛 (5%)
7. 泌尿生殖系統：尿失禁 (8%)、尿道感染 (8%)、乳房疼痛 (女性：6%)、頻尿 (6%)
8. 眼部：視力模糊 (5-8%)、複視 (5%)、視覺異常 (視野缺損/視力減退：5%)
9. 呼吸系統：咽喉發炎 (8%)、上呼吸道感染 (8%)、咳嗽 (5-8%)、鼻竇炎 (6%)、呼吸困難 (5%)
10. 其他系統：發燒 (13%)、病毒感染 (11%)、過敏反應 (3%)

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

- 腎功能不全調整：成人
 - CrCl ≥36 mL/minute：無需調整劑量
 - CrCl 36 mL/minute：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用

- 透析：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用
- 肝功能不全調整：成人
 - Child-Pugh A 和 B：無需調整劑量
 - Child-Pugh C：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用
- 肥胖調整：成人。BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ：當治療目的是治愈性時，使用實際體重 (ABW) 計算基於體表面積或體重的劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：在新診斷/復發性或惡性神經膠質瘤的血液檢驗參數中，以 temozolomide 治療的病患可能會發生包括長期血球減少症而可能導致再生不良性貧血的骨髓抑制，導致一些死亡案例。血小板減少和嗜中性白血球減少症的發病率，女性則高出約 3 倍。兒科病人可以容忍更高的劑量限制性毒性血中濃度。這可能是由於在兒童的骨髓的儲備空間較大。在一項隨機試驗中，在繼續使用 temozolomide 超過 6 個月的新診斷的膠質母細胞瘤病人中，包括淋巴細胞減少、血小板減少在內的毒性更高。在開始療程之前，務必符合下列檢驗數據：ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ，而且血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 。

副作用	處理
■ 嗜中性白血球低下 (ANC : 500 to $<1,500/\text{mm}^3$) 或 ■ 血小板減少 (Platelet $\geq 10,000/\text{mm}^3$ to $<100,000/\text{mm}^3$) :	難治性分化不良型星狀細胞瘤 / 新診斷高度神經膠母細胞瘤：Concomitant phase 毒性劑量調整 中斷 temozolomide 治療 當 ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$, platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 時，恢復治療。 Maintenance phase 毒性劑量調整 在療程第 22 天 (投予第一劑量的二十一天後) 監測 CBC，之後每週監測一次，直到 ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$, platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$
■ 嗜中性白血球低下 (ANC : $<1,000/\text{mm}^3$) 或	難治性分化不良型星狀細胞瘤 / 新診斷高度神經膠母細胞瘤：Maintenance phase 毒性劑量調整 中斷 temozolomide 治療

■ 血小板減少 (Platelet <50,000/mm³) :	當 ANC ≥1,500/mm³, platelet ≥100,000/mm³ 時，temozolomide 下一個治療週期需降低一個劑量層級(將劑量減少 50 mg/m²/天)恢復治療。當劑量層級減低至 100 mg/m² /天仍無法耐受時，則永久停藥。
■ Grade 4 嗜中性白血球低下 (ANC : <500/mm³) 或 ■ 血小板減少 (Platelet <10,000/mm³) :	新診斷高度神經膠母細胞瘤：Concomitant phase 毒性劑量調整 停止 temozolomide 治療

- 肝毒性 (Hepatotoxicity)：曾有病患以 temozolomide 治療後發生肝臟損傷的通報，其中包含致死性肝衰竭的案例。在開始治療前，應先測量肝功能；如檢查結果為異常，醫師在評估治療的利弊時，應將發生致死性肝衰竭之可能納入考量，以決定是否給予 temozolomide 治療。對於接受 42 天療程的病人，在療程中間，須重複檢測肝功能；所有病患在每次療程結束時，皆須再測量肝功能。對於嚴重肝功能異常的病人，醫師須評估繼續治療的利弊。肝毒性可能於 temozolomide 治療結束後數週才出現。

副作用	處理
■ Grade 2 Hepatotoxicity : ALT or AST elevation: >3 to 5 x ULN 或 ■ ALP elevation: >2.5 - 5 x ULN	中斷 temozolomide 治療直到恢復 ≤ grade 1
■ Grade ≥3 Hepatotoxicity : ALT or AST elevation: >5 x ULN 或 ■ ALP elevation: >5 x ULN	停止 temozolomide 治療

- 卡氏肺囊蟲肺炎 (pneumocystis carinii pneumonia, PCP)：接受 temozolomide 治療的病人可能會出現 PCP。接受類固醇或長時間使用 temozolomide 治療的病患有較高比率會發生卡氏肺囊蟲肺炎。因此對於每一個接受同步 temozolomide 和放射線治療四十二天 (最多四十九天) 的病

人，都必須預防 PCP 發生。在淋巴球減少症病人中需持續預防 PCP，直到淋巴球減少症緩解至 $\leq$ Grade 1。

副作用	處理
預防 PCP	口服 TMP-SMX

➤ 胃腸道毒性 (GI toxicity)：

副作用	處理
噁心、嘔吐	■ 請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。 ■ 新診斷高度神經膠母細胞瘤：建議開始併用 temozolomide 前，先給予止吐劑預防。 ■ Maintenance phase 期間強烈建議給予止吐預防。 ■ 復發性或惡性神經膠母細胞瘤： ■ 以前的療程發生過 $\geq$Grade3 嘔吐的病人，可能需要止吐治療。

➤ 繼發性惡性腫瘤：可能在治療後過一段時間發生續發性惡性腫瘤或發生骨髓增生不良症候群。

藥物交互作用

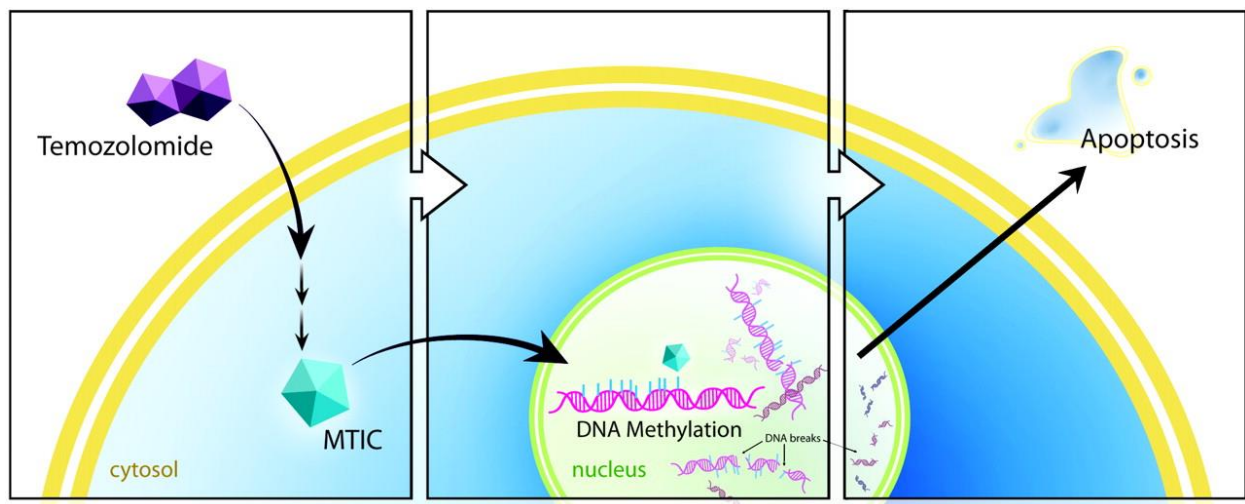
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 在治療開始前、在放療同步治療階段的期間：在每個 28 天的治療週期的第 1 天和第 22 天，以及每週監測 CBC 的差異和血小板，直到 $ANC < 1,500/mm^3$ 和血小板 $< 100,000/mm^3$ 。
- 如果發生骨髓抑制，可能需要更頻繁的監測。
- 監控肝功能。
- 監測淋巴球數量和 PCP 發生。

- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B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



Mechanism of action of temozolomide

Temozolomide is an oral alkylating agent, first developed in the early 1980s at Aston University in Great Britain. The proposed mechanism of action is based on the ability of its metabolites to deposit methyl groups on DNA guanine bases. After oral administration, the prodrug temozolomide is readily absorbed in the small intestine, with good penetration of the blood-brain barrier due to its small size (194 Da). It then undergoes spontaneous intracellular conversion via hydrolysis into a potent methylating agent, MTIC. MTIC methylates a number of nucleobases, most important, the guanine base. This results in the formation of nicks in the DNA, followed by apoptosis, because cellular repair mechanisms are unable to adjust to the methylated base.

Ref: *American Journal of Neuroradiology* September 2010, 31 (8) 1383-1384

藥師小叮嚀

1. Temozolomide 應空腹服用，在用餐前至少一小時口服使用。膠囊應伴隨一整杯開水整粒吞服，不要咀嚼、打開或壓碎。如果膠囊打開或破損，請勿觸摸裡面藥粉；如果裡面藥粉被觸摸或進入眼睛，請立即洗手或沖洗眼睛。接觸該藥物時建議戴上手套。
2. 如果病人不能吞服膠囊，打開膠囊並溶解在蘋果汁或蘋果醬中。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
4. 空腹和/或睡前服用以減少噁心和嘔吐。為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 週後才可進行哺乳。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：6 個月內；男性：3 個月內)，應採有效避孕措施。
7. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
8. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
9. 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
10. 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口
11. 呼吸急促、體重短時間內大幅增加或四肢腫脹
12. 身體一側無力、說話或思考困難、平衡改變、臉部一側下垂或視力模糊
13. 情緒狀態或行為改變、記憶力問題、癲癇、吞嚥困難、視力改變、尿失禁
14. 周邊神經感覺異常：麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感
15. 異常出血、瘀青
16. 當發現自己有出現黃疸情況 (深色尿液或淡白色糞便、黃色皮膚或眼睛)
17. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐、失眠、背痛、肌肉痛或關節疼痛、味覺改變、口腔刺激或口腔潰瘍
18. 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。
19. 臨床監測項目：全血球計數、肝功能、感染症狀、過敏反應