



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

101年9月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

第22卷第9期 編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
北台字第2395號  
新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## 新一代止吐藥

# Palonosetron (Aloxi®)

林晉弘

化學治療引發之噁心嘔吐為癌症病患常需面對的痛苦經驗，依發生時間可區分為預期性（化療前）、急性（化學治療24小時內）及延遲性噁心嘔吐（化學治療24小時後）。若未適當控制會惡化病患體能狀況與生活品質，甚至降低病患的治療意願。使用預防性的止吐藥能幫助病患順利完成療程，為癌症治療的重要一環。目前常併用5-HT<sub>3</sub> (5-hydroxytryptamine-3, serotonin) 受體拮抗劑、類固醇及metoclopramide等多種藥品預防化學治療引發之噁心嘔吐，但第一代5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑對急性噁心嘔吐療效較佳，而延遲性噁心嘔吐的療效就差強人意。

Palonosetron (Aloxi®，嘔立舒，0.25 mg/5 ml/vial) 為第二代5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑，是目前唯一被核准可同時預防化學治療引發之急性及延遲性噁心嘔吐的5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑。第一代的5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑 [如granisetron (Kytro®)、ondansetron (Onzod®) 及ramosetron (Setoral®)] 在結構上為serotonin衍生物，能與serotonin競爭相同的受體，而競爭性抑制5-HT<sub>3</sub>受體活化。然palonosetron之化學結構並非血清素衍生物，其藉由與5-HT<sub>3</sub>受體的其他結合位 (allosteric binding) 結合，使5-HT<sub>3</sub>受體的

立體結構改變而抑制其與血清素結合，且當受體立體結構改變後，會加強palonosetron與另一個結合位的親和力 (positive cooperativity)，使得palonosetron能更有效抑制受體活化。此外，palonosetron對5-HT<sub>3</sub>受體展現高度的親和力，其親和力為第一代5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑的30倍以上。第一代5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑的半衰期為4至9小時，而palonosetron的半衰期長達40小時，使得其療效較傳統藥品更加延長。

Palonosetron於2003年上市時被核准用於預防中度及高度致吐性化療引發之急性噁心嘔吐及預防中度致吐性化療引發之延遲性噁心嘔吐。然而，palonosetron對於預防高度致吐性化療引發之延遲性噁心嘔吐的療效，在2009年Saito等人發表的第三期臨床試驗已得到證實，該研究共收錄1143位接受高致吐性化學治療 (接受cisplatin  $\geq$  50 mg/m<sup>2</sup>治療或接受anthracycline與cyclophosphamide合併治療) 的病患，隨機分配至靜脈注射palonosetron 0.75 mg合併dexamethasone 16 mg或granisetron 40  $\mu$ g/kg合併dexamethasone 16 mg兩組接受治療，兩組皆於化學治療前30分鐘給予，接受cisplatin治療者須於第二及第三日注射dexametha-

sone 8 mg，而接受anthracycline與cyclophosphamide合併治療者則改為口服dexamethasone 4 mg。研究結果顯示，palonosetron及granisetron對於預防急性噁心嘔吐的完全反應率（未發生嘔吐事件且未使用任何藥物治療）分別為75.3%及73.3%，palonosetron對於預防急性噁心嘔吐的效果並不劣於granisetron，但palonosetron能顯著提高預防延遲性噁心嘔吐的完全反應率（56.8% vs 44.5%,  $p < 0.0001$ ）。在安全性方面，palonosetron與granisetron的副作用發生率相似（30.5% vs 33.5%），常見的副作用包含便秘、肝功能異常及頭痛等症狀。

目前許多研究已經證實眾多的5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑在急性噁心嘔吐方面，皆能達到類似的預防效果，但palonosetron為目前唯一被證實能有效預防化療引發之延遲性噁心嘔吐的5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑。由於palonosetron之半衰期長達40小時，因此只須於化療前30分鐘給予一劑，即可維持多天療效，相較其他同類藥品須每天給

予更符合經濟效益（本院藥品比較如表）。目前許多國際治療準則陸續將palonosetron納入，2011年更新的MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 及 ASCO (American Society of Clinical Oncology) 止吐治療準則，已將palonosetron列為中度致吐性化療病患的推薦用藥，而NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 癌症治療準則更將其列為中度致吐性及高度致吐性化療病患的推薦用藥。Palonosetron的問世可望提高癌症病患的生活品質，並幫助病患順利完成化學治療療程，緩解延遲性噁心嘔吐之苦。

#### 參考資料：

1. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24.
2. Yang LP, Scott LJ. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting *Drugs* 2009;69:2257-78.

表、本院5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑之比較

學名	Ondansetron	Granisetron	Ramosetron	Palonosetron
英文商品名	Onzod®	Kytron®	Setoral®	Aloxi®
中文商品名	安嘔	欣克吐	適吐朗	嘔立舒
規格含量	4 mg/2 ml/amp	3 mg/3 ml/amp	0.3 mg/2 ml/amp	0.25 mg/5 ml/vial
半衰期	3-6小時	9小時	5小時	40小時
用法用量	化療前30分鐘及化療後第2、3天視需要給予靜脈注射0.15-0.45 mg/kg	化療前30分鐘及化療後第2、3天視需要給予靜脈注射10-40 µg/kg或3 mg	化療前30分鐘及化療後第2、3天視需要給予靜脈注射0.3 mg	化療前30分鐘靜脈注射0.25 mg
健保單價	213元	767元	525元	1133元
藥費/療程	1278元	2301元	1575元	1133元



## 藥品評估

## Drug Evaluation

# Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) 用於惡性腦瘤GBM治療

林欣怡

惡性神經膠質瘤 (malignant glioma) 為一種快速進展的原發性腦瘤，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 依組織病理學及其預後情形將之分為四等級，其中grade IV glioma (又稱為多形性膠質母細胞瘤，glioblastoma multiforme, GBM) 的病程發展最為快速及致命，平均中位存活期約3-4個月，一般好發於大腦白質，常見有癲癇、噁心嘔吐、頭痛等症狀，而當腦瘤侵犯到運動感覺區時有造成患者半邊癱瘓之虞。實際致病原因不明，推測和病毒〔如cytomegalovirus和simian vacuolating virus 40 (SV 40)〕感染有關，另如男性、年齡大於50歲及亞洲人種等均是罹患此病之危險因子。

GBM治療方式包括手術切除、放射療法和化療，目前一般常以去腫瘤手術 (debulking surgery) 切除大部分可切除之病兆，再輔以放射線治療合併temozolomide (Temodal<sup>®</sup>) 治療，並以temozolomide作為維持性療法。GBM的快速進展往往造成療效不佳且亦於復發，主要是因為緻密的血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB) 屏障會阻止大分子化療藥品進入，故僅有少數幾種化療藥品如carmustine (BCNU)、lomustine (CCNU)、platinum等可供治療復發之選擇。GBM因於腦內快速生長形成低氧氣環境而出現壞疽現象，進而促使腫瘤周圍伴隨廣泛性血管增生，腫瘤內血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 會高度表現，且越是高度表現時預後

越差，故作用於VEGF之人類基因重組單株抗體 (IgG1) 標靶治療藥物 bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, 癌思停) 成為治療GBM復發之另一選擇。

Bevacizumab可選擇性和VEGF鍵結，藉由抑制VEGF與內皮細胞表面受體 Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1)/KDR (kinase domain receptor) 結合而抑制血管新生作用，達到減少供給腫瘤營養和氧氣之目的。根據Vredenburg等人於2007發表的臨床試驗結果顯示，bevacizumab併用irinotecan於復發之惡性神經膠質瘤，可達近六成之反應率，且中位整體存活期可達42週，其中46%的患者可達六個月的無疾病惡化存活期。然為更進一步了解bevacizumab於惡性神經膠質瘤之益處，Friedman等人進行bevacizumab單用或併用irinotecan於多形性膠質母細胞瘤復發之研究，該研究將病患隨機分成2組，一組接受每兩星期10 mg/kg bevacizumab治療，另一組則合併使用 bevacizumab 及 irinotecan (據患者是否同時使用 enzyme-inducing antiepileptic drugs決定給予340 mg/m<sup>2</sup>或125 mg/m<sup>2</sup>之劑量)，結果顯示單用bevacizumab組雖較併用irinotecan組反應率低 (28.2% vs 37.8%)，但有較高之中位整體存活期 (9.2 vs 8.7個月)，而顯示出bevacizumab本身確有用於治療惡性神經膠質瘤之潛力，並多提供醫療人員一項利器以對抗預後極差之惡性神經膠質瘤。

Bevacizumab除了原本用於治療非鱗狀細胞肺癌、大腸直腸癌和乳癌外，更於2009年5月

經美國 FDA 核准用於治療無效而仍進展復發之多形性膠質母細胞瘤，建議劑量為每2週一次，每次每公斤10 mg，在使用上需注意不可與含葡萄糖溶液混合使用，亦不可靜脈推注或快速輸注給藥，並建議首次給藥時靜脈輸注90分鐘以上，若患者耐受性良好，則爾後之輸注時間可逐漸降低至30-60分鐘。此外須注意此藥物曾有腸胃道穿孔、出血、頭痛、高血壓及腎病症候群等不良反應報告，故須謹慎評估患者狀況，且不宜於病患發生急性出血時使用此藥。台灣

衛生署於2010年3月核准 bevacizumab 用於 GBM，健保則於2012年5月始給付本藥品單獨用於曾接受標準放療且含 temozolomide 在內化療失敗之GBM復發成人患者。

#### 參考資料：

1. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007;25:4722-9.
2. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, etc. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009;27:4733-40.

### 用藥新警訊

#### Medication Watch

## 2012年7月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
7.6	由於Leucovorin Calcium Injection <sup>®</sup> 針劑裡發現可見結晶粒子，美國Bedford Laboratories藥廠對3批產品進行回收，其批號-效期為： (1) 2017620-1/31/2013、 (2) 2038374-2/28/2013、(3) 2038374A-2/28/2013。	Leucovorin calcium的適應症包括：1) 骨肉瘤之高劑量methotrexate治療後的葉酸救援、2) methotrexate無法排除或葉酸結抗劑過量時可降低或抵消其毒性、3) 葉酸缺少性貧血且口服不能的病患、4) 與5-fluorouracil併用來延長晚期大腸直腸癌存活的姑息性化療。該結晶粒子經鑑定發現為藥品成分而非外來物質或污染，但此製劑疏失可能造成靜脈炎、血管阻塞、局部組織梗塞，嚴重時可能會產生肺肉芽腫 (pulmonary granulomas)、過敏性休克或死亡，故廠商主動回收。經查該產品在台無許可證且該製劑疏失產品未輸入台灣。
7.16	因carboplatin、cytarabine、paclitaxel及methotrexate等藥品針劑瓶頸處發現可見粒子鑲嵌在玻璃內，Hospira藥廠對上述產品共19批進行全球性回收。	此鑲嵌粒子可能與藥品接觸或掉入藥品中，造成該異物誤注射至病人，導致需醫療介入。可能症狀有出血、瘀青、發炎、癢、紅疹、胸痛及呼吸症狀。經查該19批針劑皆未輸入台灣。
7.23	美國FDA發佈多發性硬化症 (multiple sclerosis)患者使用Ampyra <sup>®</sup> (dalfampridine)在數天至數週內可能有癲癇發作的風險。	Dalfampridine可用以增進多發性硬化症患者的走路速度；本藥由腎臟排除，使用前需評估腎功能，且使用中至少每年監測腎功能。肌酸酐清除率 (Ccr) 小於50 mL/min或有癲癇病史 (癲癇發作的風險與血中濃度成正相關) 均為使用禁忌。最大建議使用劑量為10 mg Q12H。本藥在台尚未核發許可證。