



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

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11月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第22卷第11期 編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如 翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Zoledronic Acid 用於早期乳癌之評估

王怡晴

依據National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 治療準則，當乳癌患者癌細胞轉移出現骨頭併發症時，需加上 denosumab (Xgeva[®], 120 mg/1.7 ml)、zoledronic acid (Zometa[®], 4 mg/vial) 或 pamidronate (Aredia[®], 15 mg/5 ml) 以延緩疾病惡化。Zoledronic acid 為注射型雙磷酸鹽類藥品，主要作用於蝕骨細胞 (osteoclast)，可抑制骨轉換 (turnover) 增加骨質密度。衛生署核准之適應症為：(1) 針對多發性骨髓瘤、固體腫瘤及攝護腺癌病人併有蝕骨性骨轉移，可預防其骨骼受傷事件；(2) 惡性腫瘤之高血鈣併發症。建議劑量為每3至4週以15分鐘靜脈輸注4 mg。

近來許多臨床研究發現 zoledronic acid 具有抗癌及抗腫瘤轉移的特性，實際機轉雖不明，但推測為「土壤與種子」理論，癌細胞轉移至其他器官的過程中，會經歷血管新生等作用潛伏於適當環境，如同種子埋於土壤中，等待時機開始萌芽生長。因而當骨骼環境適合癌細胞生長時，便會發生骨轉移，zoledronic acid 可作用於癌細胞（種子）同時破壞癌細胞的生長環境（土壤），亦即抑制血管新生、抑制癌細胞侵犯附著於骨骼或誘發T細胞免疫調節作用等方式，促使腫瘤細胞凋亡。

2010年 Eidtmann 等人發表 ZO-FAST 研

究，停經婦女罹患荷爾蒙受體表現強型 (hormone receptor-positive) 之早期乳癌，每日接受 letrozole 2.5 mg (Femara[®]) 持續五年，隨機分成二組，一組於分組後立即每半年給予 zoledronic acid 4 mg，另一組則於發生骨質疏鬆或骨折時才開始每半年給予 zoledronic acid 4 mg，三年研究結果顯示 zoledronic acid 可以預防早期乳癌之停經婦女使用 letrozole 有關的骨質流失，立即使用組腰椎骨 (L2-L4) 骨密度較延遲使用組為佳 (+4.39% vs -4.9%, $p < 0.0001$)，同時三年研究期間都服用 zoledronic acid 的婦女，顯著降低乳癌復發或死亡相對風險達 41% ($p = 0.0314$)。

2011年 Gnant 等人進行的 ABCSG-12 研究顯示 zoledronic acid 可改善早期乳癌之預後，該研究對象為停經前婦女患有荷爾蒙受體表現強型之第一、二期乳癌患者，在術後隨機接受為期三年的荷爾蒙治療〔A組：每天口服 20 mg tamoxifen，B組：每天口服 20 mg tamoxifen 合併 zoledronic acid 療程 (每半年 4 mg)，C組：每天口服 1 mg anastrozole (Arimidex[®])，D組：每天口服 1 mg anastrozole 合併 zoledronic acid 療程；另外所有受試者均接受每28天皮下注射 3.6 mg goserelin (Zoladex[®] depot)〕，後續追蹤二年以上。結果

顯示 zoledronic acid 可有意義的提高併用組的無疾病存活率 (disease-free survival) (92% vs 88%)，但對死亡風險無顯著影響，然併用 zoledronic acid 組有較多骨頭疼痛、虛弱、頭痛及關節痛等副作用；而單用 tamoxifen 與單用 anastrozole 二組間無疾病存活率相當，但就整體存活率 (overall survival) 而言，anastrozole 組較 tamoxifen 組明顯增加死亡風險。

2011年 Coleman 等人的 AZURE 研究，乃對早期乳癌患者接受標準輔助全身性治療者，隨機分成併用與未併用 zoledronic acid，每3至4週施打4 mg，共6個劑量後，每三個月共使用8次，接著每六個月共使用5次。結果顯示二組間無疾病存活率、整體存活期無差異，而併用組出現17個下頷骨壞死 (osteonecrosis of the jaw) 確診案例 ($p < 0.001$)，其他副作用則相似。次族群分析追蹤五年結果指出，停經五年以上婦女併用 zoledronic acid，其無進展疾病存活率較佳 (78.2% vs 71%)，同時五年整體存活率亦較佳 (84.6% vs 78.7%)。

綜合上述研究結果，早期乳癌患者使用 zoledronic acid 有助於預防骨質流失，但在無疾病存活率方面則各有正向及負面結果，未有定

論，然用於停經婦女似乎可得到較大的效益，推測荷爾蒙環境可能影響 zoledronic acid 的抗腫瘤效果；但是否將 zoledronic acid 列入早期乳癌患者常規的治療，仍有待更多的研究結果。而美國食品藥物管理局 (FDA) 對 zoledronic acid 發佈「可能增加心房顫動 (atrial fibrillation) 及下頷骨壞死等不良反應。在嚴重腎功能不全者 ($Ccr < 30$ mL/min) 不建議使用 zoledronic acid」等警訊，醫療人員應特別留意病人用藥安全。台灣健保給付規定為乳癌病患出現骨轉移，或因惡性腫瘤併發高血鈣症者 (血清鈣濃度 > 11.0 mg/dL 或游離鈣 > 5.6 mg/dL)，早期乳癌患者在未符合健保使用規定前若有使用需求則需自費施打。

參考資料：

1. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010;21:2188-94.
2. Grant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631-41.
3. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011;365:1396-405.

消息報導

News Watch

Bevacizumab

衛生署有條件同意用於轉移性乳癌

王怡晴

Bevacizumab (Avastin[®]，癌思停) 為人類基因重組單株抗體 (recombinant humanized monoclonal antibody)，當和 VEGF (vascular endothelial growth factor) 結合，阻斷 VEGF 與腫瘤內的新生血管內皮細胞上的接受體 (VEGF-1、VEGF-2) 作用，可達到抑制腫

瘤血管新生、癌細胞增生與轉移的目的。因而 bevacizumab 在轉移性大腸直腸癌、惡性神經膠質瘤、晚期轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌及轉移性腎細胞癌的治療上扮演重要的角色。此外，2008年美國藥物食品管理局 (FDA) 以加速核准 (accelerated approval) 方式核准

bevacizumab 亦可用於轉移性乳癌患者，同時要求藥廠須進行更多臨床研究證明臨床療效。

2010年 AVADO 研究結果發表，比較 docetaxel 併用 bevacizumab 與否作為第二型人類上皮生長因子接受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 陰性、局部復發或轉移性乳癌患者之第一線用藥的療效與安全性，結果合併 bevacizumab 15 mg/kg 組的中位無疾病進展存活期明顯比併用安慰劑組延長 (10.1 vs 8.2月, $p=0.006$)，安全性部份則無顯著影響。另2011年發表隨機、雙盲之第三期臨床試驗 RIBBON-1 結果，標準化學治療 (capecitabine、含 taxane 或 anthracycline 的組套) 加上 bevacizumab 或安慰劑當作 HER-2 陰性之局部復發或轉移性乳癌患者的第一線用藥，結果顯示併用 bevacizumab 各組之中位無疾病進展存活期皆顯著增加 (capecitabine 組從5.7月增加至8.6月，taxane/anthracycline 組由8.0月提高至9.2月)，整體存活期則無統計上差異。安全性方面與之前 bevacizumab 研究的結果一致，高血壓與蛋白尿在 bevacizumab 組較高，出血事件與嗜中性球低下合併發燒與對照組相較有大於5%的發生率等。後續臨床試驗結果亦證實 bevacizumab 用於治療轉移性乳癌患者可增加無疾病進展存活期，但皆無法有效改善整體存活率且明顯增加高血壓、蛋白尿等不良反應，美國FDA認為 bevacizumab 無法幫助乳癌患者延長生命、改善生活品質，因而於2011年11月18日決定撤銷 bevacizumab 用於治療轉移性乳癌的適應症，但不影響其他適應症。

台灣FDA於100年6月召開會議，討論 bevacizumab 雖在轉移性乳癌患者的整體存活期並無統計上有意義的延長，但對於無疾病進展存活期達統計意義，顯示仍有臨床上的效益，決議維持該適應症，並持續彙整進一步資料，再評估其臨床效益與風險。101年4月衛生署公告再評估結果，從相關臨床試驗報告、東西方族群之療效及安全性與各國管理現況等進行評估，綜合考量風險效益後，同意維持原核准轉移性乳癌適應症，惟廠商須執行風險管理計畫 (risk management plan, RMP)，內容包括病人用藥資訊充份告知病人接受 bevacizumab 治療的風險，以加強對乳癌患者的風險管控。其轉移性乳癌適應症之附帶說明包括如下：1. 併用 bevacizumab 與 paclitaxel 治療轉移性乳癌之療效，僅在無疾病進展存活期方面達統計上顯著優於 paclitaxel 單獨使用，目前並無以整體存活期為主要療效指標之臨床試驗證實 bevacizumab 與 paclitaxel 併用延長整體存活期之效果；2. bevacizumab 不適用於經 anthracycline 及 taxane 治療轉移性乳癌再度出現疾病進展的病患。

參考資料：

1. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-47.
2. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-60.



用藥新警訊

Medication Watch

2012年9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
09.05	因病患回報膠囊內有結晶，製藥公司Sun Pharmaceutical Industries預防性回收一批nimodipine膠囊，批號為3305.039A及3305.039B。	Nimodipine可治療蛛網膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage) 後之併發症，膠囊內結晶可能影響生體可用率。經查該公司生產之nimodipine膠囊未輸入台灣。
09.11 09.24	因錠劑重量或大小超過製劑標準，FDA發佈兩起成分為hydrocodone bitartrate和acetaminophen 10 mg/500 mg錠劑的主動回收訊息，避免民眾服用超過標示含量的藥品。Qualitest廠商回收批號為C1440512A；Watson廠商回收批號為519406A及521759A。	Hydrocodone bitartrate和acetaminophen 10 mg/500 mg錠劑可用來止痛。Acetaminophen服用過量可能造成肝臟損傷，嚴重時需要換肝或導致死亡。肝功能異常或每日飲酒過量的民眾則具更高風險。Hydrocodone服用過量可能增加鎮靜或呼吸抑制的副作用。肝、腎功能損傷的老人，或併用其他鎮靜或抗憂鬱藥品的病患為高風險族群。經查該藥品未輸入台灣。
09.13	FDA提醒民眾局部肌肉關節止痛成藥曾引發數例1至3度化學燒傷，甚至產生併發症住院。使用時不建議以繃帶纏繞患部或局部加熱，且避免塗抹在傷口、眼睛及粘膜處。若在使用後有疼痛、紅腫或皮膚起水泡現象，請立即停用且就醫。	市售局部肌肉關節止痛乳霜、乳液、軟膏或貼片可產生皮膚溫熱或冰涼感來緩解輕度肌肉或關節疼痛。數個燒傷案例為使用含單方薄荷醇 (menthol) 成藥、含濃度超過3%薄荷醇及超過10%水楊酸甲酯 (methyl salicylate) 的複方成藥，或含辣椒素 (capsaicin) 的成藥。台灣市售相關產品有曼秀雷敦熱力鎮痛乳膏及曼秀雷敦消炎鎮痛噴劑等。
09.18	因含有可能引發骨髓毒性的成分chloramphenicol，FDA建議立即停用成藥Intestinomicina [®] (本品由El Salvador或Lopez藥廠生產) 治療感染性腹瀉及腸胃感染，並諮詢醫療人員。	Intestinomicina [®] 含chloramphenicol、neomycin及sulfonamides。口服chloramphenicol可能引起骨髓毒性，造成紅血球、白血球或血小板下降，可能導致死亡。貧血或血球相關值低下的病人尤為高風險族群。該口服劑型已在今年7月於美國正式回收，經查該藥品未輸入台灣。
09.18	繼2011年5月及6月發佈關於SimplyThick [®] 之警訊及回收通告，FDA將警示對象從只有早產兒擴展至所有新生兒，建議不要餵食於吞嚥困難的新生兒，因為可能造成壞死性腸炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)，嚴重時導致死亡。	SimplyThick [®] 為增稠劑 (thickening agent)，可與母乳或配方奶混和來餵食有吞嚥困難的新生兒。該產品僅在美國銷售。
09.19	根據近期臨床研究及流行病學研究資訊，FDA提醒使用pramipexole (Mirapex [®]) 可能增加心衰竭的風險，但尚無統計意義及結論。FDA將繼續分析研究數據並持續更新此警訊。	Pramipexole (Mirapex [®]) 為dopamine agonists，可治療巴金森式症及不寧腳 (restless leg syndrome)。