



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

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

110年10月
第 31 卷 第 10 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

停經後乳癌之輔助性 Aromatase Inhibitor 療程比較

林韋綺

荷爾蒙受體陽性病人約佔乳癌七成，也是停經後婦女最常發生的乳癌類型，根據2017年發表的一項統合分析結果，使用五年的輔助性抗荷爾蒙治療後五到二十年的遠端復發風險與原本腫瘤的大小及是否有淋巴轉移相關；2021年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的乳癌診療指引指出荷爾蒙受體陽性之停經後婦女，若為高風險族群完成化學治療後建議應使用至少五年的輔助性抗荷爾蒙治療，但滿五年後應延伸幾年至今仍未有定論，本院現有口服抗荷爾蒙藥品如表。

過去已有許多試驗針對輔助性抗荷爾蒙治療療程進行研究，MA.17R試驗中病人接受letrozole的五年延伸治療較安慰劑組顯著延長無病存活率 (disease-free survival, DFS)，再復發或出現第二個原發性乳癌的風險比 (hazard ratio, HR) 為0.66 (95% CI 0.48-0.91, $p=0.01$)，五年的整體存活率 (overall survival, OS) 則沒有差異 (HR 0.97, $p=0.83$)；NSABP-42試驗的病人服用五年的tamoxifen或芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor, AI) 後再以letrozole延伸五年治療，沒有看到無病存活率延長的結果 (HR 0.85, 95% CI 0.73-0.999, $p=0.048$)；DATA試驗收錄已使用二到三年的tamoxifen病人再延伸使用三年的anastrozole (共六年)，結果延長療程的五年無病存活率並沒有優於短療程 (HR 0.79, 95% CI 0.62-1.02, $p=0.066$)，且增加關節

痛/肌肉疼痛及骨質缺乏/骨質疏鬆的副作用發生率；IDEAL試驗中已接受完抗荷爾蒙治療五年的病人，延伸使用兩年半或五年的letrozole，五年組能降低出現第二個原發性乳癌的風險 (HR 0.39, 95% CI 0.19-0.81)，但兩組的無病存活率 (HR 0.92, 95% CI 0.74-1.16)、整體存活率 (HR 1.04, 95% CI 0.78-1.38) 和無遠端轉移存活率 (HR 1.06, 95% CI 0.78-1.45) 沒有差異。

為了解輔助性抗荷爾蒙治療的療程延長是否有益，於2021年發表一項多中心且隨機分配的第三期臨床試驗，收錄荷爾蒙受體陽性且停經後的早期 (第一期到第三期) 乳癌且無復發跡象之婦女共3208位，全部病人已接受五年的輔助性抗荷爾蒙治療如tamoxifen、芳香環酶抑制劑，以1:1隨機分派至口服anastrozole每日1 mg延伸兩年和延伸五年兩組，此研究目的為評估延伸芳香環酶抑制劑治療的益處及壞處，研究結果顯示隨機分派後兩年的再復發或死亡比例兩組皆為20.9%，隨機分派後十年的無病存活率兩年組為73.6%、五年組為73.9% (HR 0.99, 95% CI 0.85-1.15, $p=0.90$)，整體存活率分別為87.5%及87.3% (HR 1.02, 95% CI 0.83-1.25)，對側再發生乳癌的風險比為1.15 (95% CI 0.75-1.77)，發生第二個癌症之風險比為1.06 (95% CI 0.81-1.38)，遠端再復發與死亡的分析結果顯示兩組發生率相似 (HR 0.99, 95% CI 0.74-1.31)。儘管兩組病人皆接受骨質疏鬆相關的治療用藥，五年內發生

骨折的風險兩年組仍低於五年組 (4.7% vs. 6.3%, HR 1.35, 95% CI 1.00-1.84)，五年組的害一需治數 (number needed to harm, NNH) 為63 (95% CI 32-953)。分析服藥順從性在隨機分配後兩年內自行停用anastrozole的病人約20%，滿五年時則增加至33%，無論是以服藥順從性進行次族群分析亦或是以治療意向(intention-to-treat, ITT) 族群分析，皆顯示兩組間無病存活率 (HR 0.91, 95% CI 0.76-1.09)、整體存活率 (HR 0.92, 95% CI 0.72-1.16)、對側再發生乳癌之風險 (HR 0.98, 95% CI 0.60-1.60) 及發生第二個癌症之風險 (HR 1.20, 95% CI 0.89-1.63) 相似，再將病人依腫瘤病理學分期及是否有淋巴轉移作為次族群分析，其風險比皆無差異。後續追蹤的中位數時間約為十年，結果顯示延伸五年的輔助性anastrozole治療發生其他嚴重不良反應事件比例高於兩年組 (40.2% vs. 26.5%)，且明顯增加骨折的發生風

險 (HR 1.35, 95% CI 1.00-1.84)，權衡益處及副作用的平衡下，認為五年延伸治療並無優於延伸兩年的效果。

綜合考量上述各試驗的結果，因目前無明確證據顯示荷爾蒙陽性乳癌之停經後婦女使用芳香環酶抑制劑作為延伸輔助性抗荷爾蒙治療延長至七年或十年有任何差異，且增加使用年限還可能增加肌肉關節疼痛及骨質流失等副作用風險，進而導致病人用藥順從性下降，唯在延伸與未延伸療程之間的試驗比較結果出爐前，是否延長療程的年限應依病人狀況決定，以確保用藥療效及安全性。

參考資料：

1. Gnani M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385:395-405.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5-years. *N Engl J Med* 2017;377:1836-46.

表、本院現有口服抗荷爾蒙藥

藥理分類	選擇性雌激素受體調節物	芳香環酶抑制劑		
學名	Tamoxifen	Anastrozole	Exemestane	Letrozole
英文商品名	Nolvadex [®]	Arimidex [®]	Aromasin [®]	Femara [®]
中文商品名	諾瓦得士	安美達	諾曼癌素	復乳納
含量/劑型	10 mg/tab	1 mg/tab	25 mg/tab	2.5 mg/tab
用法用量	1 tab bid	1 tab qd	1 tab qd	1 tab qd
常見副作用	熱潮紅、陰道分泌物增加、體液滯留等	熱潮紅、骨質疏鬆、高膽固醇血症等	關節痛、熱潮紅、骨質疏鬆等	熱潮紅、關節痛、骨質疏鬆等
健保價 (元/tab)	3.63	51	48	41

藥品新知

Drug Update

Avelumab用於 晚期或轉移性泌尿道上皮癌

林子超

在臺灣，泌尿道上皮癌 (urothelial cancer, UC) 發生率遠高於許多國家，可能與使用含馬兜鈴酸的中藥材有關。UC治療方式依腫瘤侵犯程度不同可選擇手術、放射線治療、化學治療

及癌症免疫藥品。過去對於已轉移或無法手術切除的UC患者以化療藥品組合治療為主，如鉑金類cisplatin或carboplatin併用gemcitabine等，但晚期UC病人常因腎功能不全或心衰竭等原因而

不適用含鉑金或其他化療藥品如doxorubicin，而二線化療藥品僅能延長病人存活期約8-9個月，效果不佳，造成無藥可醫的困境。所幸近年陸續核准用於UC的免疫藥品雖較化療藥品昂貴，但噁心、嘔吐、白血球下降等副作用發生機率較低，且可用於老年病人有腎功能不全及心臟疾病之優點，如作用在PD-L1 (programmed death ligand 1) 的atezolizumab (Tecentriq[®])、avelumab (Bavencio[®])，以及作用在PD-1 (programmed cell death-1) 的pembrolizumab (Keytruda[®])、nivolumab (Opdivo[®])，詳如附表。

Avelumab是PD-L1免疫檢查點抑制劑，藉由與癌細胞上的PD-L1結合，阻斷其受體與PD-1和B7.1受體的交互作用，消除PD-L1對於CD8⁺ T細胞的免疫反應抑制，恢復抗腫瘤T細胞的免疫反應，此外avelumab也可經由抗體依賴型細胞媒介細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)，誘導自然殺手細胞直接造成腫瘤細胞溶解。Avelumab被FDA核准用於UC是依據Powles等學者於2020年進行的多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗，納入700位已接受過第一線含鉑化學治療4-6個療程後無疾病惡化 (no disease progression) 的局部晚期或轉移性UC病人，以1:1隨機分派至每2週靜脈輸注avelumab 10 mg/kg並給予最佳支持療法的實驗組或僅給予最佳支持療法的對照組，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。研究結果顯示，合併使用avelumab的實驗組與對照組相比較，能延長整體存活期 (overall survival, OS) 中位數7.1個月 (21.4個月vs. 14.3個月, $p=0.001$)，在具有PD-L1陽性次族群也有此正向顯著之結果。無惡化存活期中位數 (median progression-free survival) 無論整體族群 (3.7個月vs. 2.0個月, HR 0.62, 95% CI 0.52-0.75) 或PD-L1陽性次族群 (5.7個月vs. 2.1個月, HR 0.56, 95% CI 0.43-0.73) 與對照組相較皆有延長。

衛生福利部核准avelumab用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性UC病人之維持療法。Avelumab每兩週靜脈注射一次 (輸注60分鐘，不得靜脈推注)，劑量10 mg/kg，療程直到疾病惡化或出現無法接受

之毒性為止。最初四次輸注前須給予抗組織胺及acetaminophen以預防輸注相關反應發生，若皆未發生，可由醫師評估後續是否需再給予。Avelumab需避光冷貯 (2-8°C) 不可冷凍，稀釋液不可冷凍或振搖。配置時需用0.9%或0.45%氯化鈉注射液稀釋，稀釋後溶液的物理化學安定性可維持24小時。輸注時應使用無菌、無熱源、低蛋白結合性、0.2微米之管線內置型或外接型過濾器的輸注管線。常見的副作用包括疲倦 (41-50%)、淋巴球減少 (49%)、肝指數異常 (20-34%)、肌肉痛 (25%)、噁心等。對於老年人、輕度至中度的腎功能及輕度肝功能不全病人無需調整劑量，對於重度腎功能及中重度肝功能不全病人，因缺乏臨床數據，尚無需調整劑量。

當病人遇到第2級輸注相關反應、第2級肺炎、AST 或ALT超過正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 3至5倍，或總膽紅素超過ULN1.5至3倍、第2或第3級結腸炎或腹瀉、第3或第4級內分泌病變 (甲狀腺功能低下或亢進、腎上腺功能不足、高血糖)、血清肌酸酐超過ULN 1.5至6倍時須延後給予avelumab。當發生第3或第4級輸注相關反應、第3或第4級肺炎，或第2級肺炎復發、AST或ALT超過ULN 5倍，或總膽紅素超過ULN 3倍、第4級結腸炎或腹瀉，或第3級結腸炎復發、血清肌酸酐超過ULN 6倍、則需永久停用avelumab。

Avelumab用於晚期UC中位數OS超過21個月，且年長者、腎功能不全、心臟疾病等無法承受化療副作用之病人能較安全使用。美國國家癌症資訊網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療準則已將avelumab列為使用含鉑金類化療藥品完整療程後仍有反應或病情穩定的局部侵犯型及轉移型UC接續維持治療第一線用藥，及已接受過化學治療的局部侵犯型或轉移性UC的第二線用藥，不論PD-L1生物標記高低皆有臨床效益，此藥已納入健保給付，每次費用約110,812元，每月費用約221,624元 (以體重70 kg計)。

參考資料：

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218-30.

表、本院現有泌尿道上皮癌之免疫療法藥品比較

學名	Avelumab	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
英文商品名	Bavencio [®]	Tecentriq [®]	Opdivo [®]	Keytruda [®]
中文商品名	百穩益	癌自禦	保疾伏	吉舒達
規格含量	Vial, 20 mg/ml	Vial, 60 mg/ml	Vial, 20 mg/2 ml Vial, 100 mg/10 ml	Vial, 25 mg/ml
作用機轉	Anti-PD-L1	Anti-PD-L1	Anti-PD-1	Anti-PD-1
用法用量	IV: 10 mg/kg q2w (800 mg q2w)	IV: 1,200 mg q3w	IV: 3 mg/kg q2w (240 mg q2w or 480 mg q4w)	IV: 200 mg q3w; 400 mg q6w
價格 (健保)	約27,703元/vial	約132,450 元/vial	約41,642元/vial (10 ml)	約67,859元/vial
價格 (自費)	約30,474元/vial	約145,695 元/vial	約14,527元/vial (2 ml); 約45,807元/vial (10 ml)	約74,645元/vial

Anti-PD-L1=anti-programmed death ligand 1; Anti-PD-1=anti-programmed death-1

用藥新警訊

Medication Watch

2021年5月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

日期	摘要	說明
5/26	肝病用藥 obeticholic acid (Ocaliva [®]) 用於原發性膽汁性膽管炎合併嚴重肝硬化者恐造成嚴重肝損傷，美國FDA限制使用，並於仿單加註禁忌症及加框警語 (Boxed Warning)。	原發性膽汁性膽管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 為罕見的慢性疾病，導致膽汁淤積，隨時間損傷肝細胞，造成肝硬化。研究證實obeticholic acid用於PBC對ursodeoxycholic acid反應不佳者可改善其肝功能檢驗值alkaline phosphatase (ALP)，其持續進行的臨床試驗強調ALP下降可提高存活率及改善疾病相關症狀。Ocaliva [®] (obeticholic acid) 在2016年通過美國FDA核准用於PBC，美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 及醫學文獻，發現自Ocaliva [®] 上市後五年內共有25件原發性膽汁性膽管炎併有肝硬化者服用Ocaliva [®] 後發生嚴重肝損傷，導致肝功能代償不全或肝衰竭，其中多數個案服藥前即患有嚴重肝硬化。美國FDA據此警告，部分原發性膽汁性膽管炎併有肝硬化者服用Ocaliva [®] 可能導致肝臟衰竭，甚至需要接受肝臟移植 (尤其是具嚴重肝硬化者)。依據臨床試驗結果，美國FDA相信無肝硬化之原發性膽汁性膽管炎者服用Ocaliva [®] 仍有助益。美國FDA提醒醫療人員，處方前應診斷病人是否存有禁忌症，服藥期間定期監測相關症狀，若進展至嚴重肝硬化應立即停藥。嚴重肝硬化者定義為肝硬化併有或過去曾有肝功能代償不全 (如肝腦病變、凝血異常)，亦或肝門靜脈高壓 (如腹水、食道胃靜脈曲張、長期血小板低下)。美國FDA並呼籲病人，倘若為原發性膽汁性膽管炎併有肝硬化正服用Ocaliva [®] 者，應主動提醒醫師相關警訊；服藥期間發生疑似肝損傷惡化或嚴重肝硬化造成的症狀時應儘速回診。經查Ocaliva [®] 尚未取得衛福部許可證。