



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：侯明志 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年9月
第33卷第9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

藥品新知

Drug Update

Pemigatinib用於轉移性膽管癌

胡晉嘉

膽管惡性腫瘤 (cholangiocarcinoma, CCA) 是指由膽管細胞所形成之惡性腫瘤，又稱為膽管癌，為肝臟中僅次於肝細胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的第二大癌症，發生率約占肝臟腫瘤的10-15%，在組織學上約有95%為腺癌；從解剖學的觀點，膽管癌可分為肝內膽管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 和肝外膽管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA)，其中肝外膽管癌又可再分為近端型 (肝門部) 和遠端型，近端型的肝外膽管癌又稱為Klatskin腫瘤，約占整體膽管癌的50-60%。膽管癌的好發年齡約60-70歲，以男性居多，發生率約0.05-0.1%，屬於較罕見之癌症，其中肝內膽管癌約10萬分之0.95，肝外膽管癌則約10萬分之0.82，占腸胃系統癌症的3%。近年來，膽管癌發生率有增加的趨勢，其中以肝內膽管癌居多，死亡率也有上升的趨勢，粗估約占全球癌症死亡人數的1.3-2.6%。膽管癌的發生率有地域性差異，北美和歐洲為10萬分之0.3到3.4，臺灣則為10萬分之4到5左右。

大部分膽管癌並無明顯的危險因子，但罹患某些會造成膽管慢性發炎的疾病，例如原發性硬化性膽管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、膽道寄生蟲感染 (中華及泰國肝吸蟲) 及纖維多囊腫肝疾病者，較容易產生膽管癌。此外，慢性膽汁鬱積例如膽管結石、先天膽道異常及潰瘍性腸炎，也被認為是產生膽管癌的危險因子。膽管癌初期幾乎不會有任何症狀，一旦出現症狀通常已是晚期預後較差。肝外膽管

癌的典型症狀為膽汁滯留，包括黃疸、茶褐色尿液、灰白便、皮膚癢、腹痛及體重下降，其中以黃疸最為常見；而肝內膽管癌大多呈現非特異性症狀，包括上腹痛、體重下降及食慾不良等，故臨床上較難以發現。

膽管癌的治療依據不同分期有不同策略，第一和第二期可進行手術切除搭配輔助性化療，以降低復發率並增加存活期，使用的藥物以gemcitabine或5-Fluorouracil (5-FU) 為主。第三期以後及術後復發者則以化療為主，目的在改善病人的生活品質及延長存活期，常用的一線藥品包括gemcitabine、cisplatin和口服TS-1 (gimeracil/oteracil/tegafur)，針對綜合陽性分數 (combined positive score, CPS) 大於5的病人，還可合併免疫檢查點抑制劑包括durvalumab、nivolumab和pembrolizumab，效果均比單用化療來得好；後線藥品則包括5-FU、oxaliplatin和irinotecan。除了化療和免疫療法，標靶藥品在膽管癌的發展近年來也有重大突破，美國FDA於2020年5月緊急核准的口服新藥pemigatinib (Pemazyre®) tab 13.5 mg，用於局部晚期或轉移性的膽管癌，此藥為纖維細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 阻斷劑，FGFR基因融合或重排大部分發生於肝內膽管癌，約9-14%膽管癌病人的腫瘤細胞中可以找到FGFR的基因。FGFR為腫瘤細胞進行增殖、存活、遷移和血管生成所必須，且FGFR活化基因融合、重排、易位和基因擴增也與多種癌症如尿路上皮癌、乳癌、子宮內膜癌和肺癌的發

生密切相關，故開發能阻斷FGFR作用的標靶藥品，將有助於這些癌症的治療。

Pemigatinib是一種針對FGFR1、2和3的小分子激酶抑制劑，體外實驗中也能抑制FGFR4，在表現出FGFR基因擴增或融合的細胞中能夠抑制FGFR1和3的磷酸化和信息傳導，以降低腫瘤細胞的活性。Pemigatinib的建議劑量為13.5 mg每日一次且連續服用14天，接著停藥7天，以21天為一個治療週期並且使用至疾病進展或發生不可耐受的毒性為止；建議於每日同一時間服用，其吸收不受食物影響故空腹或飯後服用皆可；本藥品須整顆吞服，不可剝半、磨粉或泡水。發生副作用時須調整劑量，首次發生建議將劑量降為9 mg；若再度發生則建議再降為4.5 mg，假如病人仍無法耐受則建議永久停用。由於pemigatinib主要經CYP3A4代謝，故應避免與強效或中效之CYP3A抑制劑如fluconazole、clarithromycin、cyclosporine、diltiazem、verapamil等藥品併用，如無法避免則須調整劑量，使用13.5 mg者應減為9 mg，使用9 mg者則減為4.5 mg。一旦停止併用的藥品，須將pemigatinib調升至原本治療劑量。Pemigatinib常見的副作用為落髮 (46%)、指甲變化 (43%)、味覺異常 (38%)、腹瀉 (37%)、疲倦 (32%)、胃炎 (32%)、口乾 (29%)、食慾不振 (24%)、周邊水腫 (18%)、肢端紅腫症 (15%) 等，此外pemigatinib也具有眼睛毒性，包括乾眼症 (27%) 及視網膜色素表皮層剝離 (6%)；針對高血磷 (55%)，約29%的病人需接受治療，建議使用本藥品時須定期監測血磷數值，並在大於5.5 mg/dL時開始採用低磷飲食，如果大於7 mg/dL，則須給予磷結合劑如calcium carbonate或calcium acetate，並每週密集監測血磷值。若2週後血磷值仍大於7 mg/dL，則須停藥。待血磷值小於7 mg/dL可依發生副作用之次數調降劑量或停止使用。Pemigatinib經每日口服給予13.5 mg後約1.13小時可達最高血中濃度並在4天後達到穩定血中濃度。根據體外試驗的報告，pemigatinib與人體血漿蛋白的結合率為90.6%，推估分佈體積 (volume of distribution, Vd) 約為235 L。Pemigatinib主要經由肝臟CYP3A4代謝，單次4.5 mg的pemigatinib與

itraconazole (強效CYP3A抑制劑) 併用，將導致pemigatinib的Cmax增加17%，AUC則增加88%；併用中效CYP3A抑制劑，則增加約50-80%的血中濃度，故須調降pemigatinib之劑量。單次13.5 mg的pemigatinib與rifampin (強效CYP3A誘導劑) 併用，會導致pemigatinib的Cmax減少62%，AUC則減少85%；併用中效CYP3A誘導劑，則減少約50%的血中濃度；此外pemigatinib還會抑制P-gp (P-glycoprotein)、MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1)、OCT2 (organic cation transporter 2) 等運輸蛋白的作用。Pemigatinib 約12.6%經由尿液排除，82.4%經由糞便排除，排除半衰期為15.4個小時。

根據2020年在Lancet發表的一項多中心開放性的第二期單臂試驗，該試驗收錄146名18歲以上，納入條件為美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 之日常體能活動狀態 (performance status, PS) 分數介於0到2分，且先前至少接受過一種標準全身性治療的膽管癌病人，依照其腫瘤細胞FGFR的表現方式分成三組，分別為107名具有FGFR2活化基因融合或重排、21名具有其他亞型FGF或FGFR基因變異及18名不具任何FGF或FGFR基因變異者，每組均接受每日13.5 mg的pemigatinib，主要療效指標為具有FGFR2活化基因融合或重排者的客觀反應率 (objective response rate, ORR)，追蹤期中位數為17.8個月，其中38名具有FGFR2活化基因融合或重排者達到緩解 (35.5%, 95% CI 26.5-45.4)，其中3位達到complete response，另外35位達到partial response。Bibeau等人在2022年的事後分析 (post hoc analysis) 中，發現膽管癌具有FGFR2活化基因融合或重排者接受第一線標準治療的無疾病惡化存活期中位數 (median progression-free survival, mPFS) 為5.5個月 (95% CI 4.0-8.0)，接受第二線標準治療之mPFS為4.2個月 (95% CI 3.0-5.3)，其中具有FGFR2活化基因融合或重排者接受pemigatinib治療則可延長至7個月 (95% CI 4.9-11.1)。試驗中曾導致中斷治療的不良反應為腸穿孔及急性腎損傷，其餘常見的不良反應依次為高血磷、落髮、味覺異常、腹瀉等，整體來說pemigatinib的

副作用與其他標靶藥品相似，臨床亦可觀察到指甲毒性，須注意血磷數值並提醒病人本藥品可能導致味覺異常。

隨著近年來膽管癌標靶藥品的蓬勃發展，pemigatinib對於具有FGFR2活化基因融合或重排者的療效十分顯著，有希望作為一線治療失敗後的第二線治療，此外還有多種新的標靶藥品包括derazantinib、futibatinib、infigratinib目前正在進行第三期臨床試驗，倘若成效良好膽管癌病人將有更多用藥新選擇。

藥品評估

Drug Evaluation

Haloperidol用於ICU譫妄病人之探討

王明業

譫妄 (delirium) 是一種突發性的症狀，會出現急性的注意力和認知混亂，也是重症病人發生急性腦部功能障礙時，最常見的症狀之一。根據估計，每2-3位收治於加護病房 (intensive care unit, ICU) 的病人中，就有1位會發生譫妄，而發生譫妄的病人，有更高的機會出現併發症或延長住院時間，死亡風險也較高。目前臨床上有數種抗精神病藥物或鎮靜劑可用於緩解譫妄，值得注意的是其中haloperidol的鎮靜效果相對較差，且伴隨著較高的錐體外症狀 (extrapyramidal symptoms, EPS) 副作用，卻經常性的被應用於譫妄病人，而現有的臨床診療指引卻並未支持其使用。

在2018年，有一項雙盲、隨機對照臨床試驗MIND-USA (Modifying the Impact of ICU-Associated Neurological Dysfunction-USA)，以急性呼吸衰竭或休克伴隨譫妄的病人為對象，比較haloperidol、ziprasidone和安慰劑在14天治療期間的效果。此試驗的主要評估指標為受試者存活且脫離譫妄或昏迷狀態的天數。收錄的病人當中有566位發生譫妄，近九成病人 (89%) 屬於低活動力譫妄，試驗分別將192、190和184位病人隨機分配至haloperidol、ziprasidone和安慰劑組。試驗結果顯示haloperidol、ziprasidone和

參考資料：

1. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020;16:2385-99.
2. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-84.
3. Bibeau K, Féliz L, Lihou CF, et al. progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with or without FGF/FGFR alterations: A FIGHT-202 post hoc analysis of prior systemic therapy response. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100414.

安慰劑組中，存活且脫離譫妄或昏迷的中位天數分別為7.9、8.7和8.5天，不存在統計上的顯著差異。第90天時，haloperidol、ziprasidone和安慰劑組分別有73 (38%)、65 (34%) 和63 (34%) 人死亡，與安慰劑組相比，haloperidol並無影響患者死亡風險 (校正後風險比1.17；95% CI 0.88-1.40)。基於上述結果推斷，haloperidol用於治療ICU譫妄病人，並沒有任何效果。

2022年另一項大型多中心、雙盲、隨機對照臨床試驗AID-ICU (Agents Intervening against Delirium in the Intensive Care Unit)，直接比較ICU成年病人發生譫妄使用haloperidol相比安慰劑的臨床效果。病人隨機分配至haloperidol組 (n=501) 或安慰劑組 (n=486)，追蹤90天或直到病人出院或死亡為止。試驗主要評估指標是隨機分配後的90天內病人存活且出院的天數；其他評估指標還包括90天內病人存活且脫離譫妄或昏迷狀態的天數、脫離呼吸器治療的天數、不良事件和死亡風險等。試驗隨機分配的當下，共有45.2% (n=447) 病人屬於高活動力譫妄 (hyperactive delirium)，54.7% (n=540) 則屬於低活動力譫妄 (hypoactive delirium)，haloperidol組和安慰劑組在基礎特徵上大致平衡。90天試驗期間，haloperidol的每日劑量中位數為8.3 mg，

中位治療時間為3.6天；安慰劑組接受生理食鹽水治療，依給予的量換算後相當於以預期haloperidol治療每日劑量9.0 mg治療3.3天。試驗結束時(90天)，在主要評估指標方面，haloperidol的平均存活且出院天數與安慰劑組的無統計上顯著差異(35.8天 vs. 32.9天 $p=0.22$)。在評估指標方面，haloperidol和安慰劑組分別有182(36.3%)和210(43.3%)人死亡，校正後相對風險為0.84(95% CI 0.72-0.98)。Haloperidol組和安慰劑組受試者存活且脫離譫妄或昏迷狀態的天數相差5.1天(57.7天 vs. 52.6天)；存活且脫離呼吸器的天數則相差4天(57.9 vs. 53.9天)。兩組的嚴重不良反應發生率相當，使用救援藥物(如propofol、 $\alpha 2$ -agonists或benzodiazepines)的比例亦相似。試驗結果顯示，ICU病人發生譫妄時以haloperidol治療無法顯著增加病人存活且出院的天數，而死亡風險在統計上略低於安慰劑組，但作者認為此數據並無法得出明確的結論。

MIND-USA試驗和AID-ICU試驗同為針對ICU譫妄病人以haloperidol治療的大型臨床試驗。於2018年發表的MIND-USA試驗和此後的2篇系統性文獻回顧均認為haloperidol對於治療譫妄無效，MIND-USA試驗亦得出haloperidol無法降低90天死亡率的結論。然而，在2022年發表的AID-ICU試驗中，haloperidol雖無法增加病人存活且出院的天數，卻似乎可以減少死亡風險。此等差異可能是受到兩項試驗設計與執行上的不同所影響。首先，MIND-USA試驗是在病人發生譫妄前取得其知情同意；AID-ICU試驗則是在確認病人發生譫妄後才考量納入與否。前者有20,914位病人經篩選(screening)，最終僅566人接受隨機分配；後者則僅有1,738人經過篩選，最終1,000人進入試驗接受隨機分配。其次，在受試者基礎特徵上，屬於高活動力譫妄

的受試者比例在兩項試驗中相當懸殊，MIND-USA試驗受試者中約為一成，反觀AID-ICU試驗有近五成。此外，AID-ICU試驗受試者本身就有認知功能障礙的比例相對較低，似與臨床實務不盡相符。

針對譫妄的預防部分，一項綜合分析納入14篇比較抗精神病藥物用於預防成年族群發生譫妄的隨機臨床試驗，其中11篇比較haloperidol與安慰劑。分析發現比起安慰劑，haloperidol用於預防譫妄時，無法改變病人的譫妄發生率、發生時間、住院時間和死亡率，意味著臨床試驗結果並不支持haloperidol常規使用於預防譫妄。

綜觀現有的研究證據可知，臨床上治療譫妄，並不能完全排除haloperidol等抗精神病藥的治療角色。也許對於特定的ICU病人而言，haloperidol仍是具有臨床效益且安全的選擇。不過，haloperidol用於譫妄病人的效益，顯然仍存在未被滿足的知識缺口，而未來的研究方向，應著重於找出最能獲益於此藥的病人族群，並利用此族群的特徵進一步探究藥品治療譫妄的潛在機制。於此之前，臨床上治療ICU譫妄病人應仔細根據其特性與症狀，選擇較低劑量或副作用較少的藥品，並予以密切觀察。

參考資料：

1. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, et al. Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. *N Engl J Med* 2022;387:2425-35.
2. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018;379:2506-16.
3. Marcantonio ER. Haloperidol for treatment of icu delirium - progress or setback? *N Engl J Med* 2022;387:2464-65.
4. Oh ES, Needham DM, Nikoie R, et al. Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2019;171:474-84.

