



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

109年4月
第30卷第4期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千瀟、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Panitumumab用於晚期大腸直腸癌

邱予芹

臺灣大腸直腸癌發生人數已連續十一年排名第一，根據國健署最新2016年癌症登記資料統計，國人每天約有41個人罹患大腸直腸癌，每年約1萬5千人罹患大腸直腸癌；死亡人數約5千700多人。KRAS (Kirste rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) 為重要的癌症驅動基因 (driver gene)，位於第12對染色體，當發生突變時，正常細胞就會失控變成癌細胞。KRAS基因突變與大腸直腸癌有著密切的關係，約4成的直腸結腸癌病患具有KRAS基因的突變。KRAS與NRAS (神經母細胞瘤RAS病毒致癌基因同源體) 為高度相關的RAS致癌基因家族成員，可在各種刺激下活化上皮生長因子接受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR)，進而促進細胞增生、細胞存活與血管新生。目前治療晚期大腸直腸癌的化學療法包括連續輸注fluorouracil (5-FU) 加上leucovorin與oxaliplatin (FOLFOX)、或加上leucovorin與irinotecan (FOLFIRI)；或者capecitabine亦可代替5-FU成為合併療法的基本藥品，特別是併用oxaliplatin。臨床上5-FU、capecitabine、irinotecan可單獨使用，亦會搭配標靶藥物與化學療法治療。目前可治療晚期大腸直腸癌的標靶療法分為三種，包括血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制劑如bevacizumab、EGFR單株抗體如cetuximab及阻擋細胞內多項訊息傳導的口服多功能酪氨酸激酶抑制劑，例如regorafenib。轉移性大腸直腸癌的藥物治療原則會依RAS有無突變而有差異，RAS wild type是指所有的RAS皆沒有突變，包括 KRAS exon 2,3,4以及 NRAS exon 2,3,4。治療建議如下：(1) RAS wild type：第一線可單用化療，或化療併用 EGFR 抑制劑，例如cetuximab，或化療併用 bevacizumab；第二線則單用不同於第一線的化療藥品，或化療併用 bevacizumab，或FOLFIRI 併用 aflibercept或ramucirumab；第三線可使用 regorafenib。(2) RAS 突變型：使用EGFR 抑制劑無效，因此第一線只能單

用化療，或化療併用bevacizumab；第二線同RAS wild type；第三線為 regorafenib。

Panitumumab (Vectibix®)，為基因重組的全人類IgG2單株抗體，可與EGFR形成高親和力及專一性的結合，抑制所有已知由EGFR誘發的受體自動磷酸化作用。Panitumumab與EGFR結合會產生受體內移進入細胞 (internalisation)、抑制細胞生長、誘發細胞凋亡、減少介白素8 (Interleukin-8, IL-8) 及血管內皮生長因子。雖panitumumab與cetuximab均為EGFR抑制劑，但panitumumab為全人類基因重組IgG2單株抗體；而cetuximab為人類、老鼠片段基因合成的IgG1單株抗體，相關比較見表。

Douillard等人於2010年進行第三期隨機開放性臨床試驗 (PRIME)，評估Vectibix®合併FOLFOX或單獨使用FOLFOX的療效差異。此試驗納入1,183位日常體能狀態符合美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0-2分且未接受過治療的轉移性大腸直腸癌病人。結果顯示wild-type KRAS (exon 2) 的病人，接受panitumumab合併FOLFOX的無疾病存活期 (progression-free survival, PFS) 顯著優於單獨接受FOLFOX病人 (9.6個月 vs. 8個月, HR 0.80, 95% CI 0.66-0.97, $p=0.02$)，且panitumumab合併FOLFOX的OS顯著優於單獨使用FOLFOX 4.4個月 (23.8個月 vs. 19.4個月, HR 0.82, 95% CI 0.70-0.98)。另外，針對RAS wild type病人，同樣發現panitumumab合併FOLFOX的PFS顯著優於單獨接受FOLFOX病人 (10.1個月 vs. 7.9個月, HR 0.72; 95% CI 0.58-0.90)，且panitumumab合併FOLFOX的OS中位數顯著優於單獨使用FOLFOX (25.8個月 vs. 20.2個月, HR 0.77, 95% CI 0.64-0.94)。對於RAS突變的大腸直腸癌，兩組不論OS或PFS皆無差異。另Price等人於2014年進行的全球多中心隨機開放式的第三期臨床試驗 (ASPECCT)，納入1,010位有EGFR表現且化療無效之wild-type KRAS (exon 2)

轉移性大腸直腸癌病人，比較panitumumab與cetuximab單用的OS。結果發現panitumumab (n=499) 與cetuximab (n=100) 並無差異 (10.4個月 vs. 10個月, HR 0.97, 95% CI 0.84-1.11)。panitumumab組與cetuximab組之不良反應相似，其中第3-4 級皮膚毒性分別有62 例 (13%) 與48例(10%)，第3-4級輸注反應分別有1例 (< 0.5%) 與9例 (2%)，但第3-4級低血鎂分別有35例 (7%) 與13例 (3%)，另外，試驗中發現1例給予cetuximab後產生治療相關的致死性肺部感染。另Kim等人於2016年進行的全球多中心隨機開放式的第三期臨床試驗 (0007)，為評估wild-type KRAS (exon 2) 轉移性大腸直腸癌接受panitumumab合併BSC或單獨BSC間OS的差異。結果發現panitumumab合併BSC組 (n=189) 顯著優於單獨BSC組 (n=188)，OS中位數為10個月 vs. 7.4 個月 (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.93, $p=0.0096$)。而在RAS突變的轉移性大腸直腸癌病人，兩組不論是OS (HR 0.99, 95% CI 0.49-2.00) 或是PFS皆無顯著差異 (HR 1.03, 95% CI 0.56-1.90)。Panitumumab極常見不良反應 (發生率 $\geq 20\%$)，包括腹瀉 (50%)、皮疹 (45%)、噁心 (41%)、痤瘡性皮膚炎 (39%)、疲勞 (37%)、搔癢 (35%)、紅斑 (30%)、嘔吐 (27%)、食慾不振 (27%)、便秘 (23%)、腹痛 (23%)、皮膚乾燥 (22%)、發燒 (20%) 及甲溝炎等 (20%)。而Hiroya Taniguchi等人於2018年將ASPECCT試驗中曾使用過bevacizumab的374位病人進行分析，結果發現panitumumab組的OS顯著優於cetuximab組 (12.8個月 vs. 10.1個月, HR 0.72, 95% CI 0.58-0.9, $p=0.0031$)，panitumumab組的PFS同樣顯著優於cetuximab組 (4.7個月 vs. 4.1個月, HR 0.72, 95% CI 0.64-0.97, $p=0.0207$)。

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Ad-

ministration, FDA) 於2006年9月核准panitumumab (Vectibix[®])用於轉移性大腸直腸癌，於2014年5月核准其與FOLFOX併用於wild-type KRAS的轉移性大腸直腸癌之第一線療法，又於2017年6月30日核准其與FOLFOX併用於wild-type RAS的轉移性大腸直腸癌之第一線療法，及其單獨用於過去接受過含fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan之化學療法仍疾病惡化之wild-type RAS的轉移性大腸直腸癌病人。雖然ASPECCT試驗發現cetuximab或panitumumab療效、副作用皆相似，但cetuximab是利用老鼠基因與人類基因所形成的單株抗體，因此對於人體來說可能較易引發過敏反應，另依據Hiroya Taniguchi等人於2018年的分析結果，對於曾使用過bevacizumab的轉移性大腸直腸癌病人，單用panitumumab則顯著優於單用cetuximab。此藥於2013年6月7日在臺灣已上市且2016年4月1日通過健保給付與FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療KRAS基因及NRAS基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療，對於wild-type RAS的轉移性大腸直腸癌病人來說實為一大福音。

參考資料：

1. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.
2. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569-79.

表、Panitumumab與cetuximab比較

學名	Panitumumab	Cetuximab
英文商品名	Vectibix [®]	Erbix [®]
中文商品名	維必施	爾必得舒
規格含量	100 mg/5 mL	100 mg/20 mL
抗體種類	IgG2單株抗體	IgG1單株抗體
適應症	1. 治療RAS原生型之轉移性大腸直腸癌。與FOLFOX 或FOLFIRI併用作為第一線療法。 2. Fluoropyrimidine、oxaliplatin與irinotecan之化學療法失敗後，作為單一療法使用。	1. 治療EGFR表現型，RAS原生型之轉移性直腸結腸癌患者。與FOLFOX 或FOLFIRI併用作為第一線療法。 2. 與放射線療法併用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。 3. 與含platinum類之化學療法併用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。
用法用量	6 mg/kg q2w 肝腎功能不良不需調整	起始劑量: 400 mg/m ² 維持劑量: 250 mg/m ² 肝腎功能不良不需調整
健保價/支	10,473元	5,936元

藥品新知

Drug Update

Ribociclib用於晚期或轉移性乳癌

林韋綺

乳癌位居我國女性十大癌症發生率之首，依照病理學可分為三大類：(1) 荷爾蒙受體 (hormone receptor, HR) 陽性：包括estrogen receptor (ER) 及/或progesterone receptor (PR) 陽性、(2) 第二型人類上皮生長因子接受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 陽性、(3) 三陰性：ER及PR且HER2皆陰性。乳癌之治療選擇含化療、荷爾蒙療法和/或標靶藥物，一般需依照病理學分類以及臨床症狀來決定，雖然轉移性乳癌難以治癒，但近年來許多臨床研究顯示HR陽性的轉移性乳癌使用荷爾蒙療法合併其他機轉藥品，可有效提高整體存活率及生活品質。2019年NCCN治療準則指出ER和/或PR陽性及HER2陰性的第四期乳癌病人，除全身性治療中第一線藥品荷爾蒙療法外，建議再加上細胞週期蛋白依賴性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6抑制劑。

CDK負責調控細胞週期的進行，其與細胞週期蛋白結合後被活化，進而激活訊息傳遞路徑促進細胞增生，在癌細胞中特別的活躍，其中CDK 4/6與乳癌最為相關；CDK 4/6抑制劑藉由阻止細胞週期從G1期進行到S期，抑制癌細胞增殖和DNA合成。目前院內的CDK 4/6抑制劑有palbociclib (Ibrance®) 和ribociclib (Kisqali®)，皆核准用於停經前、正在停經或停經後乳癌婦女。此二藥需經事前審查核准後使用，本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換，使用總療程合併計算，目前健保以每人給付24個月為上限，二藥比較如表。

根據一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多國多中心的phase III試驗MONALEESA-2，共收錄668名HR陽性、HER2陰性晚期乳癌的停經後女性病人，以1:1分派至ribociclib組或安慰劑組，兩組皆併用口服letrozole 2.5 mg每日一次連續服用28天，ribociclib 600 mg或安慰劑每日一次連續服用21天，接著停藥7天，直到疾病惡化或無法耐受為止。以無惡化存活期評估藥品療效，以EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-BR23問卷評估病人自陳醫療結果 (patient-reported outcomes, PROs)。結果顯示ribociclib組的無惡化存活期長達25.3個月，安慰劑組為16個月 (HR 0.568, 95 % CI 0.457-0.704, $p < 0.001$)；EORTC QLQ-BR23問卷中對未來的展望、副作用及頭髮掉落所造成的情緒分數雖然ribociclib組較安慰劑組差，但皆低於最小重要差異值 (minimally important difference, MID)；EORTC

QLQ-C30問卷中的疼痛分數與未用藥時相差小於5分代表可有效控制疼痛且具臨床意義，ribociclib組效果可自第8週維持至第15個月，疼痛分數下降之平均曲線下面積 (area-under-the-curve, AUC) 顯著優於安慰劑組。綜合上述研究結果證實，停經後乳癌婦女使用ribociclib，可維持較長疾病無惡化期且能有效控制癌症疼痛。

另一項試驗MONALEESA-7收錄672位停經前及正在停經之HR陽性、HER2陰性乳癌病人，1:1分派至ribociclib組和安慰劑組，兩組皆併用含goserelin, nonsteroidal aromatase inhibitor或tamoxifen之荷爾蒙治療，第42個月的整體存活率ribociclib組為70.2 %，安慰劑組為46.0 %，死亡率顯著下降29 % ($p = 0.00973$)。合併上述兩試驗結果顯示，晚期乳癌患者無論停經與否，使用ribociclib合併荷爾蒙治療皆可提升存活率及生活品質。

Ribociclib (Kisqali®，擊癌利，200 mg/tab) 於2017年經美國FDA核准上市，同年11月臺灣TFDA也核准上市，適應症為與芳香環轉化酶抑制劑併用作為治療HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療；或與fulvestrant併用，可做為治療HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。建議劑量為每日一次600 mg，連續使用21天，接著停藥7天，一個完整療程共28天，直到疾病惡化或無法耐受為止。本藥可隨餐或空腹服用，需整顆吞服，不可咀嚼、剝半或磨粉；中度至重度肝功能不全的病人建議起始劑量降至每日400 mg，使用於eGFR $\geq$ 30 ml/min/1.73m²病人不需調整劑量，但重度腎功能不全的藥動學資料仍不足，因此不建議使用。常見不良反應包含QT間期延長、嗜中性白血球減少、ALT/AST增加和肝膽毒性等；目前尚未排除懷孕及哺乳婦女使用此藥的風險，故使用本藥期間需避孕且不建議哺乳。治療前應評估心電圖，最初兩個療程時每兩週需監測CBC及肝功能，之後四個療程於開始時再次追蹤；另外美國FDA於2019年9月13日發佈警訊，指出CDK 4/6抑制劑類藥品可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險，建議於用藥期間定期監測肺部症狀，以避免發生嚴重不良反應。

隨著醫療的進步，過往難以治癒的局部晚期或轉移性乳癌患者已能藉由全身性治療延長存活

率，使用ribociclib可顯著降低HR陽性、HER2陰性之晚期乳癌患者死亡率及疼痛感，有效提升生活品質，實為一大福音，期望未來有更多新藥問市以造福患者。

參考資料：

1. Gabriel NH. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res 2018;20:123.
2. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381:307-16.

表、本院現有CDK 4/6 抑制劑比較

學名	Ribociclib	Palbociclib
英文商品名	Kisqali [®]	Ibrance [®]
中文商品名	擊癌利	愛乳適
含量 / 劑型	200 mg/tab	125 mg/cap、100 mg/cap
適應症	1. 與芳香環轉化酶抑制劑併用，治療HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。 2. 與fulvestrant併用，治療HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。	1. 對於HR為陽性、HER2陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，可與芳香環轉化酶抑制劑合併使用。 2. 對於HR陽性、HER2陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，合併fulvestrant用於先前曾接受過內分泌治療者。 說明：停經前/停經前後婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素致效劑。
用法用量	600 mg QD PO Child-Pugh class B or C : initial 400 mg QD	125 mg QD PO Child-Pugh class C : 75 mg QD
療程	連續使用21天後停藥7天，完整療程共28天	連續使用21天後停藥7天，完整療程共28天
服用方式	隨餐或空腹皆可	隨餐服用
健保價 (元)	1,129/tab，3,387/日	3,215/cap，3,215/日

用藥新警訊

Medication Watch

2020年3月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢

日期	摘要	說明
03/04	美國FDA發佈警訊，過敏氣喘用藥montelukast可能導致神經精神學相關 (neuropsychiatric events) 副作用，包括自殺想法及行為，要求增列於加框警語 (Boxed Warning) 以加強現行仿單對此風險之警示。	Montelukast是一種具有選擇性及口服有效的白三烯素 (leukotriene) 接受體拮抗劑，可專一抑制cysteinyl leukotriene第一型接受器 (CysLT1 receptor)，用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀，及防止運動引起的支氣管收縮；以及緩解成人及小兒的日間及夜間過敏性鼻炎症狀。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS)，自1998年迄今共接獲82件疑似與使用montelukast有關的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。其中通報資訊較為完整的34件案件，多數者另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病症。雖然觀察性研究有研究限制，目前仍難以確認montelukast與神經精神副作用之關聯性，但美國FDA認為部份病患使用montelukast的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故為了病人安全，當用於治療過敏性鼻炎時，應將montelukast保留至其他治療藥品無效或無法耐受情況。美國FDA提醒醫療人員，開立處方前應謹慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病患是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者應留意病患服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員。美國FDA並提醒病患及其照護者，服藥期間若出現行為或情緒改變的症狀，包含躁動 (攻擊性行為或敵意)、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並儘速就醫。本院進用品項為Singulair [®] tab 10 mg、Singulair [®] chewable tab 5 mg、Singulair [®] oral granules 4mg。