

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 03 月

本期要目：

全國藥物不良反應通報中心國外重要藥品安全資訊通告：

EPO 相關重要警訊

Ritonavir/Saquinavir 與 Rifampin 相關重要警訊

預防化療引起的噁心嘔吐之新藥

全國藥物不良反應通報中心 國外重要藥品安全資訊通告

EPO 相關重要警訊 (94 年 1 月 20 日)

Amgen 公司於 2005/1/11 告知醫療人員 darbepoetin alfa (Aranesp®)仿單**新增栓塞性血管疾病警語**

Amgen 公司日前針對 darbepoetin alfa (Aranesp®)進行仿單的重要安全資訊更新。Amgen 公司依據最近其他同類的紅血球生成素藥品(如 epoetin alfa 及 epoetin beta)的兩個臨床研究中，針對罹患癌症受試病患，採以超過矯治貧血標準的較高的血紅素值為治療目標的研究結果而提出仿單更新。這些研究允許或要求病患治療後的血紅素目標值(Hb)需高於 12 g/dL，但同時也發現有較高的死亡及栓塞性血管疾病發生率。有關於這些試驗的更詳細的說明，則已列入 Aranesp®新版仿單的警語和注意事項中。

雖然這些研究的使用藥物為其他同類的紅血球生成素藥品，Amgen 公司仍將上述的安全性資訊列載於仿單中。而這項安全性資訊並未改變 Aranesp®仿單中原來的處方劑量和用法。Amgen 公司建議在使用 Aranesp®時，如仿單所載明的，病患血紅素值不宜超過 12g/dL。

英文版仿單的相關資訊摘譯如下：

警語欄

心血管疾病事件、血紅素、血紅素上昇速率

Aranesp®及其他紅血球生成治療可能會使得病患發生心血管疾病(包括死亡)的危險性增加。而發生心血管疾病事件的危險性增加可能與病患的高血紅素值或較高的血紅素量上升率有關。建

議治療時應小心地調整血紅素值，以避免超過 12 g/dL 為宜。

在一個針對正在接受血液透析的心臟病患使用 Epoetin alfa (rHuEPO) 治療的隨機性臨床試驗中發現，將血紅素治療目標的訂為 14 ± 1 g/dL 組 (n=634) 與訂為 10 ± 1 g/dL 組 (n=631) 相比，前者有較高的死亡率 (35% vs. 29%)，目前原因未明，而且在非致死性的心肌梗塞、靜脈栓塞或其他血管栓塞事件方面，前者亦有較高的發生率。

另外，在病患使用 Aranesp® 或其他紅血球生成素治療的一些臨床試驗中發現，當病患血紅素值在任兩週的治療期間上升超過約 1.0 g/dL 者，與心搏停止、癲癇與中風等神經方式事件、高血壓惡化、鬱血性心衰竭、血管栓塞/缺血/梗塞、急性心肌梗塞、以及體液過荷/水腫等發生率的升高有相關。故**建議治療時，若病患血紅素值在任兩週內上昇超過 1.0 g/dL，應降低 Aranesp® 的使用劑量，以避免與血紅素量上升速率過快相關的不良事件發生。**

在使用紅血球生成素時，如有任何嚴重的上述相關不良反應發生時，請儘速通報至本中心，以便我們能提供國內最近的藥品安全性資訊給您。

資料來源 http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_dearhcp.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_PI.pdf

Ritonavir/Saquinavir 與 Rifampin 相關重要警訊 (94 年 2 月 21 日)

Roche 藥廠告知醫療人員使用藥品 Ritonavir/Saquinavir 與 Rifampin 的重要藥品交互作用資訊。在一個第一期隨機非盲性多次劑量給予健康受試者的臨床藥理試驗中，28 位受試者同時併用 rifampin 600mg 每日一次與 ritonavir 100mg/ saquinavir 1000mg 每日兩次，其中有 11 位 (39.3%) 在 28 天的試驗期中發生顯著的肝毒性。這 11 位受試者，可以明顯看到其肝基轉移酵素 (transaminase) 上升超過正常上限參考值的 20 倍，並有一位病患在發生顯著肝基轉移酵素升高後住院。

目前 INVIRASE® (saquinavir mesylate 膠囊與錠劑) 與 FORTOVASE® (saquinavir 軟明膠膠囊) 的仿單中，**已將併用 rifampin 與 saquinavir 列為禁忌症**。本禁忌係根據兩藥物同時使用時，saquinavir 的血中濃度下降的交互作用而列載的。前述的臨床藥理研究，原先是為了解是否能藉由提高 ritonavir 來改善藥品交互作用所產生的影響。然而，鑑於研究中肝毒性的高發生率，Roche 藥廠提醒開方者：

在以 saquinavir/ritonavir 作為 HIV 感染的抗病毒藥物治療時，不應投與 rifampin。

在使用上述藥物時，如有任何嚴重不良反應發生時，請儘速通報至本中心，以便我們能提供國內最近的藥品安全性資訊給您。

資料來源

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Agrylin_DHCP.htm

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Saquinavir-Rifampin_deardoc_Feb05.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/invirase_fortovase_hpc_e.html

預防化療引起的噁心嘔吐之新藥

宋立文 藥師

前言

過去十多年來癌症之標靶治療蓬勃發展並獲得長足的進展，然而化學治療依然是不可或缺的治疗選項，還常常兩者併用治療癌症。化療導致的噁心嘔吐之有效控制依舊非常重要，對於中、高致吐性抗癌藥品目前標準的預防措施包括 5-hydroxytryptamine 3 受體(5-HT₃R)之拮抗劑加上 dexamethasone 用於急性噁心嘔吐，以及 dexamethasone 為主再加上另一個止吐劑之組合用於延遲性噁心嘔吐之發生。5-HT₃ 受體之拮抗劑新藥 Palonosetron(Aloxi)與 protachykinin 1 受體之拮抗劑新藥 Aprepitant(Emend)已用於噁心嘔吐之預防，對於化學治療的癌症患者更可以有效避免惱人的副作用。

化療引起的噁心嘔吐

對於無法以外科手術治療或放射線治療之晚期腫瘤患者，化學治療依舊是主要的療法之一。雖然愈來愈多的標靶治療用於癌症的治療，但多與化療合併使用，目前還無法完全取代化療。¹

噁心嘔吐是化學治療最令人厭煩的副作用之一。化療相關副作用中噁心名列最害怕排行榜的第一名，嘔吐名列第四名。5-HT₃ 受體之拮抗劑的使用確實降低嘔吐的發生率，然而噁心的發生率卻不降反升。化療導致的噁心嘔吐盛行率據估計大約介於 60 至 72%之間。²

化療導致的噁心嘔吐一般分為三大類：一、急性的噁心嘔吐(acute emesis)：發生在化學治療後 24 小時內；二、延遲性的噁心嘔吐(delayed emesis)：發生在化學治療後 24 小時後，可能持續長達 7 天；三、期待性的噁心嘔吐(anticipatory emesis)：發生在化學治療前數天至數小時，尤其是先前化療有過噁心嘔吐經驗的患者比較容易發生。

止吐劑新藥

Palonosetron

雖然化療導致噁心嘔吐的起因尚未完全了解，不過研究得知它受一些生理反應途徑的影響所致。體內有三個區域扮演重要角色：位於腦中的嘔吐中樞、chemoreceptor trigger zone、以及胃腸道。³胃腸道粘膜受到致吐性化療藥物的傷害，使得小腸內之腸嗜鉻性細胞(enterochromaffin cells)釋放出 serotonin 即 5-hydroxytryptamine(5-HT)，接著激發位於 vagal afferents 的 5-HT₃ 受體，傳遞訊息到腦幹的嘔吐中樞而引起噁心嘔吐。⁴

Palonosetron 是 5-HT₃ 受體拮抗劑中第五個上市的新藥，與同類其他藥 (dolasetron、ondansetron、granisetron、tropisetron) 不同之處在於 palonosetron 對於 5-HT₃ 受體有較強的結合吸引力，排除之終半衰期的時間至少多了 3 倍以上 (37 小時比上 3-9 小時)，因此有較長時間的止吐效果，對於延遲性的噁心嘔吐也有較強的預防療效。^{1,5}

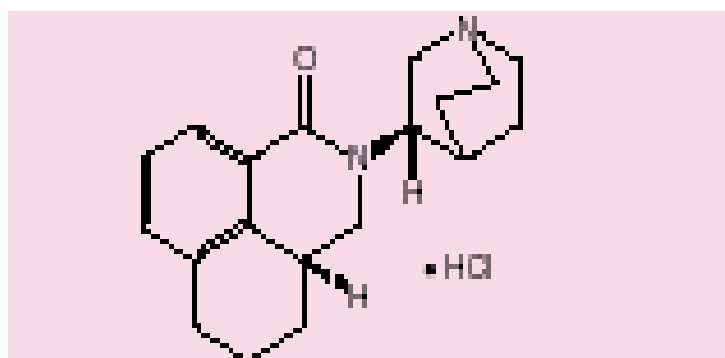
在兩項大型隨機第 III 階段之臨床研究均顯示 palonosetron 比同類其他藥具同等甚至更佳之治療效果。兩項研究的人數都超過 500 人，並且都針對中致吐性抗癌藥品之止吐療效來加以比較。中致吐性抗癌藥品有：cisplatin($\geq 30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, $\leq 50\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$)，cyclophosphamide(≤ 1500

mg/m²/day), Doxorubicin(≥ 45 mg /m² /day), epirubicin (≥ 70 mg/ m² /day)等。⁹

Gralla 等人之研究顯示給予 0.25mg palonosetron 這一組對於急性的噁心嘔吐(0-24 小時)的療效比 32mg ondansetron 來的好, 81.0%比 68.6%; 延遲性的噁心嘔吐的療效(24-120 小時)也是如此, 74.1%比 55.1%; 整體療效(0-120 小時)也較好, 69.3%比 50.3%。⁵

Eisenberg 等人之研究也有相同結果: 0.25mg palonosetron 這一組對於急性的噁心嘔吐的療效比 100mg dolasetron 較好, 63.0%比 52.9%; 延遲性的噁心嘔吐的療效 48.1%比 36.1%; 整體療效 41.8%比 30.9%。⁴

至於高致吐性抗癌藥品化療, Eisenberg 等人之後也發表單獨給予 palonosetron 之止吐療效的研究。沒有併用類固醇的情況下, 給予不同劑量之 palonosetron, 分別是 0.3,1,3,10,30,90 μ g/kg, 其中較高的 4 種劑量對於急性的噁心嘔吐達到相類似的療效, 完全反應(沒有嘔吐, 沒有 rescue medication)的比例分別是 46%,40%,50%與 46%, 3 μ g/kg 是最低的有效劑量。延遲性的噁心嘔吐的療效方面, 10 或 30 μ g/kg 這兩組化療後的 7 天期間, 完全反應約可達到三分之一的比例。然而單獨使用 palonosetron 來治療高致吐性抗癌藥品化療導致之噁心嘔吐仍需進一步評估確定。⁶ 高致吐性抗癌藥品有: cisplatin(>50 mg/m² /day), cyclophosphamide (>1500 mg/m²/day), methotrexate (≥ 1.2 gm/m² /day)等。⁹



Palonosetron 之化學結構式

Aprepitant

Aprepitant 是第一個口服 protachykinin 1 受體之拮抗劑用於急性或延遲性噁心嘔吐的治療。與 protachykinin 1 受體結合之後, aprepitant 阻止 protachykinin 1 之結合。protachykinin 1 是一種內生性神經傳導物質(endogenous neurotransmitter), 能調節許多生理反應包括疼痛、發炎、或噁心嘔吐等。它是在腦幹孤立束核(brainstem nucleus tractus solitarii)以及 postrema 區域支配之神經元(包括 vagal afferent fibers)中發現的四種哺乳動物性 tachykinin 的一種, 而上述之區域正好就是會引起嘔吐的神經中樞區域。¹

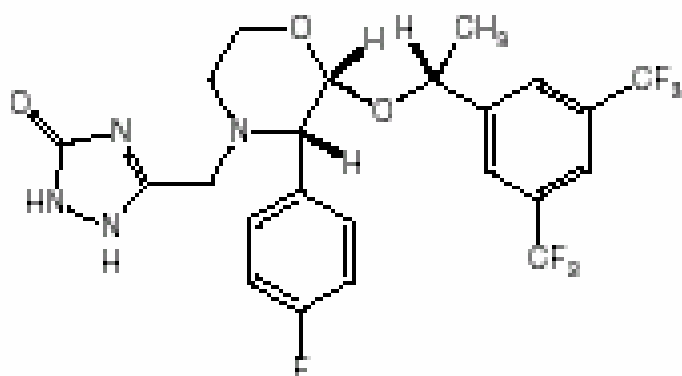
一些第 II 階段之臨床研究建議在化療的第一天給予 5-HT₃ 受體之拮抗劑、dexamethasone 以及 aprepitant, 接著第二天至第五天給予 dexamethasone 和 aprepitant 對於接受 cisplatin >50 mg/m² /day 的患者, 不論是急性的或是延遲性的噁心嘔吐, 如此組合的三藥療法預防效果最好。¹

兩項大型隨機雙盲第 III 階段之臨床研究證實上述論點，兩項研究的人數都超過 500 人，並且都接受包含 cisplatin $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ 的化療。一組接受標準療法：第一天給予 ondansetron 和 dexamethasone，接著第二天至第四天給予 dexamethasone；另一組則接受 aprepitant 組合療法：第一天給予 aprepitant、ondansetron 及 dexamethasone，接著第二天與第三天給予 aprepitant 及 dexamethasone，第四天則只給予 dexamethasone。

Poli-Bigelli 等人之研究顯示 aprepitant 這一組對於急性的噁心嘔吐的療效比標準療法好，82.8% 比 68.4%；延遲性的噁心嘔吐的療效也是如此，67.7% 比 46.8%；整體療效也比較好，62.7% 比 43.3%。⁷

Hesketh 等人獲得相同的結果：aprepitant 這一組在急性的噁心嘔吐的療效比標準療法好，89.2% 比 78.1%；延遲性的噁心嘔吐的療效 75.4% 比 55.8%；整體療效 72.7% 比 52.3%。⁸

至於生活品質問卷顯示沒有受化療導致的噁心嘔吐影響或最少影響的比例，前者為 74.7% 比 63.5%，後者則是 74.0% 比 64.3%，兩項研究一致顯示 aprepitant 這一組日常生活品質較佳。^{7,8}



Aprepitant 之化學結構式

結語：

噁心嘔吐無疑地嚴重影響患者生活品質，對於化學治療心生畏懼，若因此而中斷治療，真是半途而廢，前功盡棄，誠屬可惜。在接受高劑量 cisplatin 治療時，仍然有高達 50% 的患者遭受延遲性噁心嘔吐之苦，有效的預防措施依然迫切需要。Palonosetron 與 aprepitant 提供了新的選擇，當然需要進一步更多更詳盡的研究以確立最理想、最安全的劑量與組合，達到最有效的預防效果。

參考資料：

1. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ: Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncology* 6:93-102, 2005
2. Miller M, Kearney N: Chemotherapy-related nausea and vomiting - past reflections, present practice and future management. *European Journal of Cancer Care* 13(1):71-81, 2004
3. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, et al: Chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Clinical Journal of Oncology Nursing 6(2):94-102, 2002

4. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al: Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 98(11):2473-82, 2003
5. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al: Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of Oncology* 14(10):1570-7, 2003
6. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Annals of Oncology* 15(2):330-7, 2004
7. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al: Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97(12):3090-8, 2003
8. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al: The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology* 21(22):4112-9, 2003
9. 全民健康保險藥品給付規定改版, 2004 年版