

# 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 09 月

本期要目：

專案藥品 **BEVACIZUMAB (AVASTIN<sup>®</sup>)** 之介紹

**Herceptin<sup>®</sup>** 相關使用警訊—全國藥物不良反應通報中心

## 專案藥品 **BEVACIZUMAB (AVASTIN<sup>®</sup>)** 之介紹

林宗坤 藥師

### 前言

美國 FDA 於 2004 年 02 月核准上市抗癌新藥—bevacizumab，FDA 核准之 indications 為 Colorectal carcinoma, metastatic: used in combination with 5-fluorouracil-based chemotherapy as first line therapy。在臨床上，尚未被核准的臨床適應症目前則是可用於 Renal cell cancer (monotherapy)：in patients with metastatic clear-cell renal cancer。在台灣，衛生署則於 94 年 5 月核發 bevacizumab 的藥品許可證，核准適應症為 bevacizumab 與含有 irinotecan / 5-fluorouracil / leucovorin 或 5- fluorouracil / leucovorin 的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

## 標準劑量

Avastin<sup>®</sup>的建議劑量為每公斤體重 5 毫克，以靜脈輸注的方式每 14 天給予一次。不建議因不良反應而降低使用的劑量。如果必要時，應先停止或暫緩使用Avastin<sup>®</sup>，例如若發生需治療的高血壓的不良反應(與治療劑量有關)，則Avastin<sup>®</sup>之治療應暫時中斷到血壓獲得控制再恢復；若高血壓無法用藥物控制或產生了高血壓危象，則須終止Avastin<sup>®</sup>的治療。建議以Avastin<sup>®</sup>持續治療至潛在疾病病情惡化為止。

## 作用機轉

Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab) 是一重組的人化單株抗體，可選擇性地與人類血管內皮生長因子 (VEGF) 結合，並抵消其生物活性。Bevacizumab 內含人類的構造部位 (framework regions)，其帶有人化鼠科抗體之補體決定部位 (complementarity-determining regions)，可與VEGF結合。Bevacizumab 是利用DNA重組技術，在含有抗生素gentamicin的營養培養基中，由中國倉鼠的卵巢哺乳動物細胞基因作用體系培養產生，並經過特定的病毒去活化及去除步驟純化而成。Bevacizumab 由 214 個氨基酸所組成，分子量約為 149,000 daltons。Avastin<sup>®</sup> 會抑制VEGF與其位於內皮細胞表面上的受體Flt-1 及KDR結合，抵消VEGF的生物活性而減少腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤的生長。

Bevacizumab 或其前趨的鼠科抗體在投予由異種移植模式得到癌症的裸鼠後，顯示其對人類的癌症，包括腸癌、乳癌、胰臟癌及攝護腺癌等皆有廣泛的抗腫瘤活性。轉移性的病程被抑制，且微血管通透性亦被降低。

## 藥物動力學特性

Bevacizumab 的藥物動力學資料來自於硬腫瘤 (solid tumors) 病人的八個臨床試驗。所有臨床試驗，皆以靜脈輸注的方式投予 bevacizumab。輸注速度根據耐受性而定，起始輸注的時間為 90 分鐘。在最初第一期臨床試驗中，bevacizumab 在 1 到 10 毫克/公斤的劑量範圍時的藥物動力學呈線性關係。

## 分佈

根據以 491 位接受Avastin<sup>®</sup>治療的受試者，以每週一次、每兩週一次或每三週一次的用法、劑量從 1 到 20 毫克/公斤所做之族群藥動學分析，女性及男性受試者的中央室分佈體積 (Vc) 分別為 2.66 公升及 3.25 公升。在以體重修正後分析結果也顯示，男性受試者的Vc比女性大 (+22%)。

## 代謝

靜脈注射一劑<sup>125</sup>I-bevacizumab至兔子後，評估bevacizumab的代謝，結果顯示其代謝組成與對天然的IgG所預期的類似，不會與VEGF結合。

## 排除

女性的 bevacizumab 清除率為 0.207 公升/天，男性為 0.262 公升/天。中央室分佈體積 (Vc) 及清除率，與起始半衰期 1.4 天及最終半衰期 20 天(女性)和 19 天(男性)相符。這個半衰期與人體內自生性的 IgG 的最終排除半衰期(18 到 23 天)一致。族群藥動學分析結果顯示，在以體重修正過後，男性受試者的 bevacizumab 清除率比女性高 (+26%)。Bevacizumab 清除率和受試者年齡之間沒有任何關聯性。白蛋白(albumin)低 ( $\leq 29\text{g/dl}$ ) 且鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)高 ( $\geq 484\text{U/l}$ ) (二者皆為疾病嚴重度的指標)的病人與具有中位實驗室檢查值的病人相比，其 bevacizumab 的清除率大約快 20%左右。

## 特定族群的藥動學

分析 bevacizumab 的族群藥物動力學來評估不同性質的族群對藥物動力學的影響，研究結果顯示 bevacizumab 在各年齡的藥物動力學之間並無顯著差異。

## 副作用

目前從臨床試驗得到的經驗，Avastin<sup>®</sup>的整體安全性資料是根據1132位轉移性大腸或直腸癌、局部後期或轉移性非小細胞肺癌、轉移性乳癌及有賀爾蒙抗性的前列腺癌患者單獨使用Avastin<sup>®</sup>或Avastin<sup>®</sup>合併化學療法的臨床試驗。

最嚴重的不良反應為：胃腸穿孔、出血與動脈血栓栓塞。在所有臨床試驗中，接受Avastin<sup>®</sup>合併或不合併化學療法的病人最常出現的不良反應為無力、腹瀉、噁心及其他未註明之疼痛。另外，根據臨床安全性資料的分析結果顯示Avastin<sup>®</sup>治療所發生的高血壓及蛋白尿與其劑量有關。

## 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

在臨床試驗中 (AVF2107g)，單獨使用 IFL (Irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin) 的病人和使用Avastin合併IFL治療的病人其irinotecan濃度相似。分析了一小群病人其irinotecan的活性代謝物SN38 濃度，每個治療組大約有 30 個人，合併使用IFL和Avastin<sup>®</sup>的病人SN38 的濃度平均比單獨使用IFL的病人高 33%。由於病人之間的差異很大且試驗樣本有限，因此不清楚所觀察到的SN38 濃度增加是否為Avastin<sup>®</sup>所致。接受Avastin<sup>®</sup>合併IFL治療的病人有稍微多一點的不良反應，例如腹瀉及白血球減少 (為irinotecan已知的藥物不良反應) 及較多的irinotecan劑量調降報告。使用Avastin<sup>®</sup>和irinotecan合併治療時發生嚴重腹瀉、白血球減少或嗜中性白血球減少的病人應依irinotecan產品仿單之建議，調整irinotecan的劑量。目前尚未進行正式的Avastin與其他抗癌藥物之間藥物交互作用的研究。不過現有的資料顯示 bevacizumab 不會影響 5-fluorouracil (5-FU)、carboplatin、paclitaxel 及 doxorubicin 的藥物動力學。

## 懷孕及授乳之安全性

Avastin<sup>®</sup>用於兔子顯示其具有胚胎毒性及致畸胎性。所觀察到的影響包括母親及胎兒的體重減少、胚胎再吸收的數目增加及胎兒特定整體及骨骼改變的發生率增加。對胎兒不良的結果在所有 10-100 毫克/公斤的測試劑量中都出現。血管新生已被證實對胎兒的發展非常重要。血管新生在使用Avastin<sup>®</sup>後會受到抑制，此可能會導致不良的懷孕結果。目前尚未對孕婦進行適當且控制良好的研究。已知人體之IgG會穿過胎盤屏障，而Avastin<sup>®</sup>可能會抑制胎兒的血管新生，因此懷孕期間不應使用Avastin<sup>®</sup>。建議有生育能力的女性在Avastin<sup>®</sup>治療期間應採取適當的避孕措施。基於藥物動力學的考量，建議避孕措施應持續至接受最後一劑Avastin<sup>®</sup>後 6 個月以上。Bevacizumab是否會分泌到乳汁中尚不清楚。但因為母體本身的IgG會分泌到乳汁中，而Avastin<sup>®</sup>會傷害嬰兒的生長及發育，因此女性在Avastin<sup>®</sup>治療期間最好不要哺乳，而且在接受最後一劑Avastin<sup>®</sup>後至少 6 個月內不要餵哺母乳。

### 使用、操作及處理說明

Avastin<sup>®</sup>應按照醫療專業無菌操作技術進行配製。抽取相當於每公斤體重 5 毫克 (5mg/kg body weight)劑量體積的Avastin<sup>®</sup>，再以 0.9%滅菌無熱源的氯化鈉注射液稀釋至總體積 100 毫升。本品不含防腐劑，所以藥瓶中剩餘未使用的部分不可再用。進行輸注前，應先目視檢查是否有微粒物質或變色的情形。第一次使用Avastin時，靜脈輸注時間應大於 90 分鐘。若患者對第一次輸注的耐受性良好，則第二次的輸注時間大於 60 分鐘即可。如果對 60 分鐘輸注的耐受性依然良好，則以後的輸注時間可大於 30 分鐘即可。Avastin<sup>®</sup>的起始劑量應於化學治療後投予，之後的所有劑量於化學治療前或化學治療後給藥皆可。

### 特別注意事項

1. 藥瓶需儲存於 2°C-8°C的冰箱中。因具光敏感性，藥瓶請放置於原包裝盒中儲存。請勿冰凍、勿搖晃瓶子。Avastin<sup>®</sup>不含任何抗菌防腐劑，配製完成之溶液應確保其無菌狀態。
2. 已證明Avastin<sup>®</sup>在 0.9%氯化鈉溶液中，於 2°C-30°C的環境下，其化學及物理安定性可達 48 小時。從微生物學的觀點來看，則藥品應於配製稀釋後立即使用。如果未立即使用，使用者應注意有效的儲存時間及環境，通常在 2°C-8°C的環境下也不可超過 24 小時，除非稀釋步驟是在控制且證實為無菌的狀況下進行。
3. Avastin<sup>®</sup>注射液不可與葡萄糖或葡萄糖溶液混合或同時使用。Avastin<sup>®</sup>與聚氯乙稀 (polyvinyl chloride) 或聚烯烴 (polyolefin) 軟袋之間沒有不相容的情形發生。以葡萄糖溶液 (5%) 稀釋Avastin<sup>®</sup>時，Avastin<sup>®</sup>的藥效會產生與濃度有關的降解情形。
4. 不可以靜脈推注或快速靜脈注射 (bolus) 的方式給藥。

參考資料：

1. Micromedex 2005
2. Drug@FDA
3. Avastin 衛生署核准藥品仿單

# 全國藥物不良反應通報中心

## 國外重要藥品安全資訊通告

94年9月5日

### Herceptin<sup>®</sup>相關使用警訊

美國FDA與Genentech藥廠日前通知醫療專業人員關於使用Herceptin<sup>®</sup>(trastuzumab)而產生心毒性的最新相關資訊。此訊息來自於National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) – 一個以2043位患有可動手術、HER2過度表現的乳癌女性病患所做的隨機、第三階段之臨床試驗(B-31)。這個試驗證明隨機分配於使用含Herceptin<sup>®</sup>進行化療的病人，相較於其他未使用Herceptin<sup>®</sup>只接受化療的病人，其心毒性明顯提高。

NSABP B-31 試驗為評估附加Herceptin<sup>®</sup>於標準化學療程之價值。其化學療程包括四週期的doxorubicin與cyclophosphamide (AC)，接著每三週一次為期四週期的paclitaxel；病人隨機分配接受在完成paclitaxel週期治療後為期一年的Herceptin治療(Arm 1)，或是只接受paclitaxel (Arm1)。分析NSABP B-31及North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study (N9831)試驗之安全性資料，統計上發現，接受含Herceptin<sup>®</sup>治療組之三年累積發生紐約心臟協會分級三和四及之充血性心臟衰竭及心因死亡率，遠高於控制組(4.1% vs 0.8%)。然而，Herceptin<sup>®</sup>治療組未發生心因死亡，而唯一心因死亡案例發生於控制組。最終關於NSABP B-31及NCCTG N9831試驗之安全性資料分析仍在持續進行。

Herceptin<sup>®</sup>適用於已轉移之乳癌病患，其腫瘤過度表現HER2蛋白質，並且接受過至少一種以上的化學治療療程。Herceptin<sup>®</sup>必須使用於癌症病人其腫瘤已被分析預測確認為HER2蛋白質過度表現。Herceptin<sup>®</sup>不適用於任何其他病人，包括初始診斷、可動手術之乳癌。

❖ 資料來源 <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Herceptin>

全國藥物不良反應通報中心 轉譯