

三總藥訊

(ISGH 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 96 年 11 月

本期專題：

化療止吐藥 Aprepitant (Emend[®]) 介紹

化療止吐藥 Aprepitant (Emend[®]) 介紹

葉雅婷 藥師

前言

對於癌症病人來說，噁心嘔吐(emesi s)是化學治療中最令人感到痛苦的副作用之一，控制不好的噁心嘔吐會導致脫水、營養不良、電解質不平衡的症狀產生，進而造成治療上的延遲或是降低治療的順從性。從經濟的角度來看，化學治療所引起的噁心嘔吐也會增加病人住院的時間及花費。

化學治療引起的噁心嘔吐 (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) 可分為三種：一、急性 (acute CINV)：主要跟 serotonin 相關，發生在化學治療後 24 小時內；二、延遲性 (delayed CINV)：部分跟 substance P 相關，發生在化學治療後的 24 小時至數天；三、預期性 (anticipatory CINV)：常見於會受到味道、氣味、思想影響或是焦慮過去對於止吐劑的反應效果不好而產生的噁心嘔吐的病人，或是在先前的化療療程接受不合適的預防性止吐劑所引起的噁心嘔吐的病人。使用具有致吐性的化療藥物是 CINV 主要的發生風險指標，化療藥物致吐性大致可依致吐的程度區分為：高致吐性 (90%)、中致吐性(30% - 90%)、低致吐性 (10% - 30%)和最低致吐性 (< 10%)(見表二)。若是以病人的特性來看，女性及年輕病

人、過去酒精攝取量低的人、懷孕時有過孕吐經驗、社交功能不佳以及有過化學治療經驗的人都是已知的危險因子，進行化療時，引起嘔吐的風險都較高。

隨著止吐藥物的發展，現今將近70 - 80%化療病人的噁心嘔吐是可以預防的，且併用不同作用機轉的止吐藥已成為抗噁心嘔吐的標準療法。臨床上，5-HT₃ receptor antagonist (例如：Granisetron、Ondansetron) 加上類固醇 (例如：Dexamethasone) ，最常被用來治療使用cisplatin化療導致的噁心嘔吐。雖然，5-HT₃ receptor antagonist可以明顯降低化療後噁心嘔吐的頻率，但是仍有為數不少的病人還是繼續忍受這些不舒服的副作用，尤其是延遲性的噁心嘔吐。近幾年來的研究發現substance P這種神經傳導物質透過和neurokinin (NK₁) receptor的作用，跟延遲性的噁心嘔吐的產生有密切相關。一個可以口服的新一類止吐藥— Aprepitant (Emend[®])，2005在台灣上市，即是一種NK₁ receptor antagonist，能夠顯著的降低延遲性的噁心嘔吐的發生率。

作用機轉

Aprepitant 是一個對 neurokinin 1 (NK₁) receptors 具有選擇性及高度親和力的拮抗劑，作用的機轉和其它類止吐劑不同，其不作用於 serotonin (5-HT₃)、dopamine 和 corticosteroid 的接受器。Aprepitant 可以阻止一種會引起噁心嘔吐的神經傳導物質 substance P 和腦部的 neurokinin 1 (NK₁) receptors 結合，用於預防化學治療所引起的噁心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 及手術後的噁心嘔吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV)。

Substance P 是一種 tachykinin (neurokinin)，位於中樞和周邊神經系統的神經元，跟許多疾病的病理生理有關，包括氣喘、疼痛、偏頭痛、精神分裂症、焦慮、噁心嘔吐，特別是化學治療引起的延遲性噁心嘔吐。Aprepitant 競爭性地結合到 neurokinin 1 (NK₁) receptors 上，而阻斷了 substance P 的效用。Aprepitant 可以穿透血腦障壁，並佔據腦部的 neurokinin 1 (NK₁) receptors，對中樞系統的作用時間很長，可以抑制急性和延遲性的噁心嘔吐，若和其他的藥物併用，可針對不同的受體而產生協同作用，提高治療的效果。

臨床適應症

衛生署核准的適應症：與其他止吐藥劑併用，可以防止由高致吐性及中致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。

FDA 核准的適應症：

1. 用於預防高致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐。
2. 用於預防中致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐。
3. 用於手術後產生的噁心嘔吐。

用法用量

成人：

(1) 用於預防高致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐：

	第一天	第二天	第三天	第四天
Aprepitant	125 mg PO 1 hr prior to chemotherapy	80 mg PO in the morning	80 mg PO in the morning	
5- HT₃ antagonist	Ondansetron 32 mg IV 30 mins prior to chemotherapy			
Dexamethasone	12 mg PO 30 mins prior to chemotherapy	8 mg PO in the morning	8 mg PO in the morning	8 mg PO in the morning

(2) 用於預防中致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐：

	第一天	第二天	第三天
Aprepitant	125 mg PO 1 hr prior to chemotherapy	80 mg PO in the morning	80 mg PO in the morning
5- HT₃ antagonist	Ondansetron (1) 8 mg PO , 30 to 60 mins prior to chemotherapy (2) 8 mg PO , 8 hours after the first dose		
Dexamethasone	12 mg PO 30 mins prior to chemotherapy		

(3) 用於手術後產生的噁心嘔吐：在麻醉誘導前三小時內口服 40 mg

藥物動力學

Aprepitant (80 - 125mg 的劑量範圍) 的口服生體可用率約 60 - 65%，食物不影響其吸收，到達最高血中濃度約在口服後 3 - 4 小時。與蛋白質結合率大於 95%，能通過血腦障壁，分布到腦脊髓液中，到達穩定狀態之分布體積約為 70 公升。在肝臟代謝，主要經由 Cytochrome P450 中的 CYP3A4 酵素代謝，有少部分是由 CYP1A2 和 CYP2C19 代謝。

Aprepitant 主要是經由代謝作用來排除，排除半衰期是 9 -13 小時，透析對於藥物的排除沒有影響。

副作用與注意事項

常見的副作用包括暈倦、虛弱或無力、倦怠、打嗝、腹瀉、便秘、噁心、厭食、頭痛、肝功能指數 ALT 和 AST 升高。

Aprepitant 的懷孕分級為 B 級；目前尚不知本藥品是否會分泌至人類乳汁中，哺乳的安全性也尚未確立。對於小兒患者的安全性和有效性尚未建立。老年人、嚴重腎功能不全患者、需洗腎的末期腎病患者、輕度至中度肝功能不全患者皆不需調整劑量，沒有重度肝功能不全患者的臨床使用資料。

藥物交互作用

Aprepitant 是 CYP3A4 酵素的受質、中度抑制劑、也是其誘發劑 (inducer)。同時也是 CYP2C9 的誘發劑，因此容易產生藥品交互作用。Aprepitant 不能與 pimozide、terfenadine、astemizole、cisapride 同時使用(併用為使用禁忌)，因為 aprepitant 會抑制 CYP3A4，而引起前述藥物血中濃度上升，導致嚴重甚至危及生命的反應發生。

併用時需要注意的藥物包括：(1) 經由 CYP3A4 代謝的藥物 (CYP3A4 的受質)：corticosteroid (dexamethasone、methylprednisolone)、化療藥物 (etoposide、vinorelbine、docetaxel、paclitaxel、ifosfamide、irinotecan)、benzodiazepines (midazolam、alprazolam、triazolam)、fentanyl。由於aprepitant是 CYP3A4 酵素的中等抑制劑，aprepitant 會增加經由上述由 CYP3A4 代謝的併用藥物的血中濃度。(2) CYP2C9 的受質：例如 warfarin、tolbutamine。由於aprepitant 是 CYP2C9 的誘發劑，會減少上述藥物的血中濃度，對於治療指數狹窄的藥物應注意其監測指標，例如 warfarin，若需併用，在開始使用 aprepitant 治療後的 2 星期 (尤其是第 7 - 10 天)，應小心監測病人 prothrombin time。(3) CYP3A4 抑制劑：例如azole類抗黴菌藥 (ketoconazole、itraconazole)、clarithromycin、diltiazem、nefazodone、nelfinavir、ritonavir 等。因為aprepitant 是 CYP3A4 的受質；因此若與會抑制 CYP3A4 酵素活性的藥物併用時，可能使 aprepitant 血中濃度增加。(4) CYP3A4 誘導劑：carbamazepine、rifampin、phenytoin。與可誘發 CYP3A4 活性的藥物併用時，aprepitant 血中濃度會降低，或是併用的 CYP3A4 誘導劑血中濃度也會降低(例如phenytoin)，因而降低藥效。(5) 口服避孕藥：aprepitant 和口服避孕藥併用後，會使口服避孕藥的效果降低，但機轉未明，所以在使用 aprepitant 的期間，應使用其他替代或輔助性避孕法。(6) Paroxetine 和 aprepitant 併用會造成兩個藥物的 AUC 和 C_{MAX} 降低，目前機轉未明。

Neurokinin-1 receptor antagonist 與 5- HT₃ receptor antagonist 比較表

學名	Aprepitant	Granisetron	Ondansetron
商品名	Emend cap 80mg	Kytril 1mg tab Kytril 1mg/ml inj	Zofran 2mg/ml inj
作用機轉	Antiemetic ; Substance P/ Neurokinin-1 Receptor antagonist	Antiemetic ; 5-HT ₃ receptor antagonists	Antiemetic ; 5- HT ₃ receptor antagonists
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 預防高致吐性、中致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐。 2. 預防手術後的噁心嘔吐。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 預防化學治療藥物所引起的噁心嘔吐。 2. 預防手術後的噁心嘔吐。 3. 治療手術後的噁心嘔吐。 4. 預防放射線治療引起的噁心嘔吐。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 預防高致吐性、中致吐性癌症化學治療藥物所引起的噁心嘔吐。 2. 預防手術後的噁心嘔吐。 3. 預防放射線治療引起的噁心嘔吐。
藥動學	<p>口服生體可用率：60 - 65%</p> <p>到達最高血中濃度時間：4 hrs</p> <p>分布體積 (Vd)：70 L</p> <p>能通過血腦障壁</p> <p>蛋白質結合率：> 95%</p> <p>代謝：肝臟酵素 CYP3A4 (major)、CYP1A2(minor) CYP2C19(minor)</p> <p>排除半衰期：9 - 13 hrs</p>	<p>Duration：24hrs</p> <p>分布體積 (Vd)：2 - 4 L/kg</p> <p>蛋白質結合率：65%</p> <p>代謝：肝臟酵素 CYP3A，N-demethylation，oxidation followed by conjugation</p> <p>排除：尿液 (11 - 12% unchanged, 48 - 49% as metabolites)、糞便 (34 - 38% as metabolites)</p> <p>排除半衰期：5 - 9 hrs</p>	<p>Onset：~ 30 mins</p> <p>分布體積 (Vd)： 2.2 - 2.5 L/kg (成人) 1.7 - 3.7 L/kg (小孩)</p> <p>蛋白質結合率：70~76%</p> <p>代謝：主要經由肝臟 hydroxylation followed by glucuronide or sulfate conjugation、demethylation(minor)</p> <p>排除：尿液 (44 - 60%)、糞便 (25%)</p> <p>排除半衰期：3 - 5.5 hrs</p>
副作用	<p>中樞神經：疲倦 (18 - 22%)</p> <p>腸胃：噁心 (7 - 13%)、便秘 (9 - 12%)</p> <p>肌肉骨骼：虛弱無力 (3 - 18%)</p> <p>其它：打嗝 (11%)</p>	<p>中樞神經：頭痛 (9 - 21%)</p> <p>腸胃：便秘 (3 - 18%)</p> <p>肌肉骨骼：虛弱無力 (5 - 18%)</p>	<p>中樞神經：頭痛 (9 - 27%)、抑鬱/疲倦 (9 - 13%)</p> <p>腸胃：便秘 (6 - 11%)</p>

學名	Aprepitant	Granisetron	Ondansetron
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 對 aprepitant 有過敏反應者 不可與 pimozone、terfenadine、astemizole 或 cisapride 同時使用 	對 granisetron 或其他的 5-HT ₃ receptor antagonists 有過敏反應者	對 ondansetron 或其他的 5-HT ₃ receptor antagonists 有過敏反應者
健保規定 (*)	<ol style="list-style-type: none"> 使用高致吐性藥品後，引起急性或延遲性噁心嘔吐，且使用 dexamethasone 及 5-HT₃ 之藥物無效。 限用三天，除第一天外，不得併用 5-HT₃ 之藥物。 	<ol style="list-style-type: none"> 血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時。 惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病（如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、貝西氏症、皮肌炎/多發性肌炎、硬皮症、血管炎等）患者依下述情形使用： <ol style="list-style-type: none"> 前述患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 Ondansetron 8 - 32mg、Granisetron 1 - 3mg、Tropisetron 5mg 一日劑量。必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。 前述患者處方中致吐性藥品，可預防性使用 Ondansetron 8 - 32mg、Granisetron 1 - 3mg、Tropisetron 5mg 一日劑量。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不得超過五日為原則。病歷須有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之記錄。 接受腹部放射照射之癌症病人，得依下列規範使用 ondansetron、granisetron 等藥品： <ol style="list-style-type: none"> total body or half body irradiation pelvis or upper abdominal region of single irradiation dose > 6 Gy 腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethasone、metoclopramide 或 rochlorperazine 等傳統止吐劑無效，仍發生嚴重嘔吐之患者。 	
注意事項	<ol style="list-style-type: none"> 授乳安全性/孕婦用藥分級：?/ B。 小兒(<18 歲)的安全性及有效性尚未確立。 Aprepitant 是 CYP3A4 酵素的受質、中度抑制劑、也是其誘發劑。同時也是 CYP2C9 的誘發劑，因此和其他藥物併用時要小心。 	<ol style="list-style-type: none"> 授乳安全性/孕婦用藥分級：?/ B。 小兒(<2 歲)的安全性及有效性尚未確立。 Granisetron 可能會遮蔽腸道阻塞或胃脹的噁心嘔吐症狀，使用時要注意。 	<ol style="list-style-type: none"> 授乳安全性/孕婦用藥分級：?/ B。 小兒(<1 month)的安全性及有效性尚未確立。 Ondansetron 可能會遮蔽腸道阻塞或胃脹的噁心嘔吐症狀，使用時要注意。 重度肝功能不全之患者要小心使用。
健保價	NT: \$ 715 (80 mg TAB)	NT: \$ 296 (TAB) NT: \$ 450 (AMP)	NT: \$ 389

(*) 備註 (健保給付規定) :

1. 高致吐性藥物：cisplatin ($> 50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，carmustine ($\geq 250 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，cyclophosphamide ($> 1500 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，methotrexate ($\geq 1.2 \text{ gm/m}^2/\text{day}$)。
2. 中致吐性藥品：cisplatin ($\geq 30\text{mg/m}^2/\text{day}$ ， $\leq 50\text{mg/m}^2/\text{day}$)，carmustine ($< 250 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，cyclophosphamide ($\leq 1500 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，Doxorubicin ($\geq 45 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，epirubicin ($\geq 70 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，CPT-11，idarubicin ($\geq 10\text{mg/m}^2/\text{day}$)，daunorubicin ($\geq 60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，Dactinomycin (actinomycin-D)，Arsenic trioxide，Melphalan ($\geq 50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)，Cytarabine，Carboplatin，oxaliplatin，ifosfamide，Mitoxantrone，Dacarbazine，且其使用劑量為一般公認治療劑量或上述規定劑量時。
3. 血液腫瘤病患接受化學治療，須使用前述中、高致吐性抗癌藥品時，得依患者接受抗癌藥品實際使用天數使用本類製劑。

結語

許多的臨床試驗證實採用合併療法可以更有效的預防化學治療中可能產生的噁心和嘔吐反應。2006年 ASCO (American Society of Clinical Oncology) 更新了止吐劑使用的指導方針，建議在接受高致吐性化學治療前併用 5-HT₃ antagonists，dexamethasone 和 aprepitant，也建議在接受 anthracycline 和 cyclophosphamide 化學治療的病患合併使用這三種藥物。而對於接受其他中致吐性化學治療的病患，則維持合併使用 5-HT₃ antagonists 和 dexamethasone。致於接受 cisplatin 與其他高致吐性化學治療藥物的病患，guideline 建議併用 dexamethasone 與 aprepitant 來預防延遲性的嘔吐，另外 ASCO 已不再建議只併用 5-HT₃ receptor antagonists 與 dexamethasone 預防高致吐性化學治療藥物所引起的延遲性嘔吐(見表一)。

儘管 aprepitant 對於接受高致吐性、中致吐性化學治療的病患所產生噁心嘔吐的預防提供臨床上的效益，但是仍有許多病患還是時常會發生延遲性的噁心嘔吐而影響到病患的生活品質。期望未來有更多有效及安全的新藥上市或是有新的合併治療方法，使接受化療者免於噁心嘔吐的副作用。

表一、 Summary of Recommendations for Antiemetics in Oncology: Antiemetic Regimens

Table 2. Summary of Recommendations for Antiemetics in Oncology: Antiemetic Regimens	
Recommendation Category	Current Recommendations
Specific emetic risk categories	<p><i>High (> 90%) emetic risk.</i> The three-drug combination of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant is recommended before chemotherapy. In all patients receiving cisplatin and all other agents of high emetic risk, the two-drug combination of dexamethasone and aprepitant is recommended. The Update Committee no longer recommends the combination of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist and dexamethasone on days 2 and 3.</p> <p><i>Moderate (> 30% to 90%) emetic risk.</i> The three-drug combination of a 5-HT₃ receptor serotonin antagonist, dexamethasone, and aprepitant is recommended for patients receiving AC. For patients receiving chemotherapy of moderate emetic risk other than AC, we recommend the two-drug combination of a 5-HT₃ receptor serotonin antagonist and dexamethasone. In patients receiving AC, aprepitant as a single agent is recommended on days 2 and 3. For all other chemotherapies of moderate emetic risk, single-agent dexamethasone or a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist is suggested for the prevention of emesis on days 2 and 3.</p> <p><i>Low (10% to 30%) emetic risk.</i> Dexamethasone 8 mg is suggested. No routine preventive use of antiemetics for delayed emesis is suggested.</p> <p><i>Minimal (< 10%) emetic risk.</i> No change from the original guideline. No antiemetic should be administered routinely before or after chemotherapy.</p> <p><i>Combination chemotherapy.</i> No change from the original guideline. Patients should be administered antiemetics appropriate for the chemotherapeutic agent of greatest emetic risk.</p> <p><i>Multiple consecutive days of chemotherapy.</i> No change from the original guideline. It is suggested that antiemetics appropriate for the risk class of the chemotherapy, as outlined above, be administered for each day of the chemotherapy and for 2 days after, if appropriate.</p> <p><i>Antiemetic agents: lower therapeutic index.</i> For persons receiving chemotherapy of high emetic risk, there is no group of patients for whom agents of lower therapeutic index are appropriate first-choice antiemetics. These agents should be reserved for patients intolerant of or refractory to 5-HT₃ serotonin receptor antagonists, NK₁ receptor antagonists, and dexamethasone.</p> <p><i>Antiemetic agents: adjunctive drugs.</i> Lorazepam and diphenhydramine are useful adjuncts to antiemetic drugs, but are not recommended as single agents.</p> <p><i>Antiemetic agents: combinations of antiemetics.</i> It is recommended that 5-HT₃ serotonin receptor antagonists be administered with dexamethasone and aprepitant in patients receiving chemotherapy of high emetic risk and in patients receiving AC. A 5-HT₃ serotonin receptor antagonist combined with dexamethasone should be used in patients receiving agents of moderate emetic risk other than AC.</p>
Abbreviations: 5-HT ₃ , 5-hydroxytryptamine-3; NK ₁ , neurokinin 1; AC, anthracycline and cyclophosphamide.	

American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006

表二、Emetic Risk of Intravenously Administered Antineoplastic Agents

Table 5. Emetic Risk of Intravenously Administered Antineoplastic Agents	
Emetic Risk (incidence of emesis without antiemetics)	Agent
High (> 90%)	Cisplatin Methotrexate Streptozotocin Cyclophosphamide $\geq 1,500$ mg/m ² Carmustine Dacarbazine Dactinomycin
Moderate (30 to 90%)	Oxaliplatin Cytarabine > 1 g/m ² Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide < 1,500 mg/m ² Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan
Low (10% to 30%)	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexate Mitomycin Gemcitabine Cytarabine $\leq 1,000$ mg/m ² Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab
Minimal (< 10%)	Bevacizumab Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

References

1. Ton M. Dando and Caroline M.Perry: Aprepitant- A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*, 2004; 64(7): 777-94.
2. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ: Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations, [Oncologist](#), 2007 Sep; 12(9): 1143-50
3. DRUGDEX[®] Evaluations of aprepitant. In Micromedex[®] Healthcare Series. Vol 134.
4. Emend[®] Prescribing information. Merck & Co., Inc.
5. Charles F. Lacy, Lora L. Armstrong, et al. :Drug information handbook,15th ed, 2007: pp152-153, pp865-866, pp1345-1347.
6. 全民健康保險藥品給付規定。九十六年七月, p 48-49
7. Kris, Mark G; Hesketh, Paul J; et al.: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *Journal of clinical oncology* 2006 24(18): 2932-2947