



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

105 年 11 月第 140 期

本期專題

1. 血管新生因子抑制劑 (Vascular endothelial growth factor inhibitors)
新型抗癌藥物 aflibercept (Zaltrap[®]) 介紹
2. 鴉片類止痛藥或止咳藥併用 benzodiazepines 發生嚴重不良反應

血管新生因子抑制劑 (Vascular endothelial growth factor inhibitors) 新型抗癌藥物 aflibercept (Zaltrap[®]) 介紹

撰稿：翁敏慈藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

根據衛生福利部指出，台灣地區大腸癌發生及死亡人數，每年呈快速增加的趨勢，104 年已增至 5,687 人，標準化死亡率為每 10 萬人口 14.9 人，與上期比較上升 12%，六度蟬聯癌症發生人數第一名。資料分析顯示，在早期個案的 5 年存活率，大腸癌存活率為 80.7~85.5%¹，在早期篩選與治療上，扮演重要的角色，但隨著罹癌期別的增加，存活率也就愈來愈低，到了第四期（轉移性大腸癌）則只約有 10%²。臨床上治療轉移性大腸直腸癌第一線用藥，為一種對抗血管內皮增生因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的單株抗體，臨床上常與其他化學療法合併使用。Aflibercept (Zaltrap[®]) 不同於現行健保給付第一線抗血管新生標靶藥，為新一代大腸直腸癌二線標靶藥物，可對抗三種血管新生因子：人類血管內皮生長因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、人類血管內皮生長因子 B (vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B)、人類胎盤生長因子 (placental growth factor, PLGF)，可更有效抑制血管新生，進而抑制腫瘤生長。³

貳、Aflibercept (Zaltrap®) 簡介⁴

從動物試驗的結果可看出，aflibercept 會抑制內皮細胞的增生，因此會抑制新血管的生長，對小鼠異種移植之結腸腫瘤有抑制生長作用。

Aflibercept 就像一個可溶性的受體，它可與人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A)、人類血管內皮生長因子 B (VEGF-B)、及人類胎盤生長因子 (PLGF) 鍵結，抑制這些內生性配體 (endogenous ligands) 其同源受體的鍵結及活化，減少新血管的形成並降低血管的通透性。

參、Aflibercept (Zaltrap®) 療效試驗⁵

本藥的療效試驗方法是採隨機分配和雙盲試驗。病人為轉移性大腸直腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC)，且已接受過或 6 個月內使用含 oxaliplatin 組合治療，合併或不合併 bevacizumab，但病情仍持續惡化或對藥品已經產生抗藥性。病人總數為 1226 人，以 aflibercept/FOLFIRI 組 (人數為 612) 和安慰劑/FOLFIRI 組 (人數為 614) 做比較。實驗治療療程為 2 週循環一次 (表一)。

表一、實驗治療療程

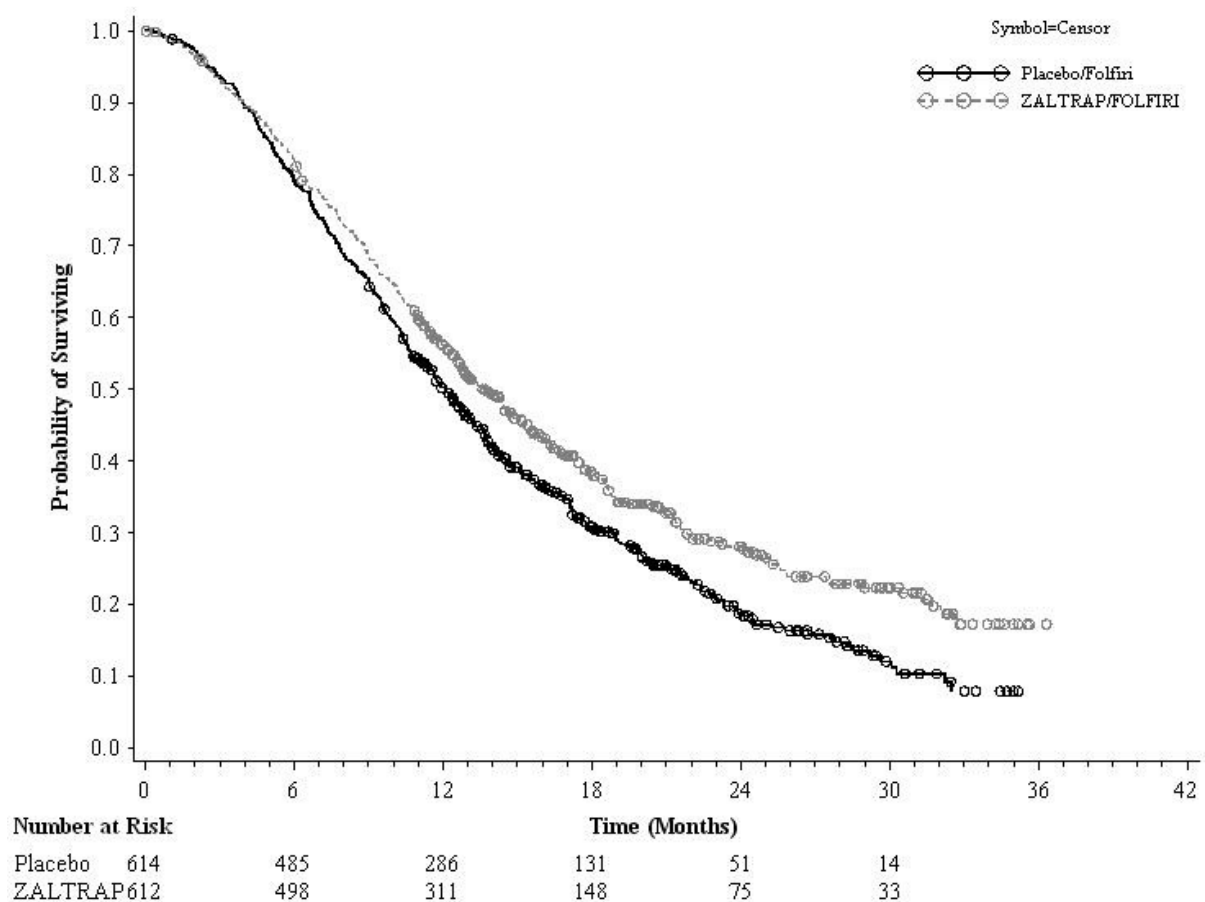
	Aflibercept/FOLFIRI	安慰劑/FOLFIRI
第一天	Aflibercept (4 mg/kg, IV infusion = 1 小時) Irinotecan (180 mg/m ² IV infusion > 90 分) Leucovorin (400 mg/m ² IV infusion > 2 小時) 5-FU 400 mg/m ² IV bolus	Irinotecan (180 mg/m ² IV infusion > 90 分) Leucovorin (400 mg/m ² IV infusion > 2 小時) 5-FU 400 mg/m ² IV bolus
第二天	5-FU (2400 mg/m ² 連續 IV infusion > 46 小時)	5-FU (2400 mg/m ² 連續 IV infusion > 46 小時)

實驗以美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 評估病人日常體能狀態 (performance status, PS) 的分數，及先前是否使用 bevacizumab 來分組。1226 位病人中，平均年齡為 61 歲，59% 為男性，87% 為白種人，7% 為亞洲人，3.5% 為黑人。98% 病人的日常體能狀態落在 0 或 1 分。1226 位病人被隨機分配至安慰劑/FOLFIRI 組及 aflibercept/FOLFIRI 組，這兩組分別有 89% 及 90% 是轉移性大腸直腸癌，且先前使用過含 oxaliplatin 合併療法。

實驗結果，使用 aflibercept/FOLFIRI 組，病人平均存活為 13.50 月 (95% CI, 12.52–14.95)，相較於使用安慰劑/FOLFIRI 組，病人平均存活為 12.06 月 (95% CI, 11.07–13.08)，達顯著性差異 (HR=0.817; 95% CI: 0.714–0.935; p=0.0032) (表二) (圖一)。使用 aflibercept/FOLFIRI 組，病人死亡人數為 403 (65.8%) 人，相較於使用安慰劑/FOLFIRI 組，病人死亡人數為 460 (74.9%) 人。

表二、主要結果分析

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
整體存活率		
死亡人數 (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
平均病人存活 (95% CI) (月)	12.06 (11.07 to 13.08)	13.50 (12.52 to 14.95)
Stratified Hazard ratio (95% CI)	0.817 (0.714 to 0.935)	
Stratified Log-Rank test p-value	0.0032	
無惡化存活期		
病人數 (%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
平均無惡化存活期 (95% CI) (months)	4.67 (4.21 to 5.36)	6.90 (6.51 to 7.20)
Stratified Hazard ratio (95% CI)	0.758 (0.661 to 0.869)	
Stratified Log-Rank test p-value	0.00007	
整體反應率 (95% CI) (%)	11.1 (8.5 to 13.8)	19.8 (16.4 to 23.2)
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value	0.0001	



圖一、整體存活率 (月) – Kaplan-Meier curves

肆、Aflibercept (Zaltrap®) 藥品介紹⁴

一、適應症

本藥之適應症為轉移性大腸直腸癌，與 5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan (FOLFIRI) 合併使用，治療已使用含有 oxaliplatin 化學療法無效，或惡化之轉移性大腸直腸癌病患。

二、用法用量

Aflibercept 的建議劑量為 4mg/kg 以靜脈注射給藥，每 2 週一次，每次輸注時間需超過 1 小時。在治療當天，早於 FOLFIRI 治療組合中的任何一個藥物，應該先行 aflibercept 給藥，並應持續使用，除非是疾病惡化或出現不可接受的毒性為止。輕度至中度肝、腎功能不完的患者無須調整劑量，而由於嚴重肝、腎功能的相關資料有限，這些病患接受治療時仍應小心。

三、副作用及注意事項

使用 aflibercept 時常見的不良反應為高血壓 (41%)、疲倦 (48%)、腹瀉 (69%)、頭痛 (22%)、白血球減少症 (78%)、口腔炎 (50%)、ALT (GPT) 指數增加 (50%)、AST (GOT) 指數增加 (62%) 等。嚴重不良反應有增加出血風險、胃腸道穿孔、傷口癒合不易、較高的瘻管發生率，也曾有動脈血栓栓塞事件和靜脈血栓栓塞事件的報導。

如果發生嚴重出血、胃腸道穿孔、傷口不易癒合、瘻管形成、高血壓危象或高血壓性腦病變、動脈血栓栓塞事件、腎病症候群或血栓性微血管病變，或可逆性後腦白質病變症候群時應停藥。在進行選擇性手術前至少 4 週應暫停使用本藥，大型手術完成後至少 4 週內，及手術傷口完全癒合前不應重新給藥。若為小型手術，如中央靜脈導管注射座之置放、切片及拔牙，則在手術傷口完全癒合後即可開始/重新給藥。若患者的傷口癒合不易，應予以停藥。

Aflibercept 會增加第 3-4 級高血壓的風險。治療期間，血壓應每 2 週監測一次，或依臨床需要增加監測頻率。若患者的血壓未獲得控制，則應暫停使用，直到血壓獲得控制為止，aflibercept 在隨後治療週期的使用劑量應永久降低至 2 mg/kg。

當 24 小時內排出的尿蛋白大於 2 克或更多時，aflibercept 應暫停給藥，且必須等 24 小時的尿蛋白排出量少於 2 克時才能再次給藥。若尿蛋白的不良反應又復發，則必須再次暫停至 24 小時的尿蛋白排出量少於 2 克時才能再次給藥，且 aflibercept 的劑量要永久降至 2 mg/kg。若出現腎病症候群或血栓性微血管病變，則應永久停藥。

四、使用前準備事項

Aflibercept 包裝含量為 100 mg/4ml，應連同原始包裝盒貯存於 2°C 至 8°C 的冰箱中，避免光照 (圖二)。Aflibercept 為一澄清、無色至淡黃色的溶液，使用前應先以肉眼檢查玻璃小瓶，以確認正常狀態；若溶液變色、混濁或出現顆粒，則不得使用。玻璃小瓶內剩下的任何未使用藥品應予丟棄，針頭不可重覆戳入玻璃小瓶。自小瓶抽出 aflibercept 之處方劑量，再以藥典規定的 0.9% 氯化鈉溶液，或 5% 葡萄糖注射溶液稀釋成 0.6-8 mg/mL 之最終濃度，且必須使用含有鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯 (DEHP) 的聚氯乙烯 (PVC) 輸注袋，或聚烯烴 (polyolefin) 輸注袋。Aflibercept 的稀釋溶液在 2-8°C (36-46°F) 下約可儲存 4 小時，輸注袋中剩下的任何未使用藥品應予丟棄。



圖二、Zaltrap 藥品外觀⁵

五、病患諮詢資訊

1. 可能引起嚴重出血。若有出血或出血的症狀，包括頭暈在內，應告訴健康照護人員。
2. 會提高傷口癒合不易的風險。患者在尚未與健康照護人員討論前，不得進行手術或醫療處置（包括拔牙在內）。
3. 可能引發高血壓或使原有的高血壓情況惡化。患者應定期監測血壓，若有血壓上升或高血壓的症狀出現（包括嚴重頭痛、頭暈或神經方面的症狀），應與健康照護人員連絡。當有嚴重腹瀉、嘔吐或嚴重腹痛時，應告訴健康照護人員。
4. 當出現發燒或其他感染症狀時，應告訴健康照護人員。
5. 本品會增加動脈血栓栓塞事件的風險。
6. 懷孕或哺乳的婦女使用 aflibercept 時，對胎兒或新生兒有潛在的風險，因此男性或女性患者在 aflibercept 治療期間，及最後一次給藥後的至少 3 個月內，應採取高度有效的避孕措施。若患者或其伴侶在 aflibercept 治療期間懷孕，應立刻告訴其健康照護人員。

伍、結論

Aflibercept 合併使用 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan 的 FOLFIRI 治療組合，aflibercept 可改善大腸直腸癌整體存活期，可提供轉移性大腸直腸癌的治療選擇，但目前尚缺乏長期使用 aflibercept 的效果、安全性及交互作用之研究，仍待進一步的發展和觀察。

陸、參考資料：

1. 衛生福利部國民健康署。Available at <http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Web/HealthTopic/TopicArticle.aspx?No=200907210002&parentid=200802140005>. Accessed 09/30/2016
2. 行政院衛生署中央健康保險局。Available at <http://www.nhi.gov.tw/epaper/ItemDetail.aspx?DataID=2732&IsWebData=0&ItemTypeID=7&PapersID=233&PicID=>. Accessed 09/30/2016

3. 新一代大腸直腸癌二線標靶藥核准使用。Available at <file:///C:/Users/Owner/Downloads/ECCAB748-FD84-4277-A83E-CF38C26F816F.pdf>. Accessed 09/30/2016
4. 藥品仿單：中文版 Aflibercept (Zaltrap[®])
5. 藥品仿單：英文版 Aflibercept (Zaltrap[®])。Available at <http://products.sanofi.us/zaltrap/zaltrap.html#S14>. Accessed 09/30/2016

藥物安全資訊

撰稿：官玫秀藥師；校稿：楊淑瑜主任

壹、鴉片類止痛藥或止咳藥併用 benzodiazepines 發生嚴重不良反應

美國 FDA 發現鴉片類藥物併用 benzodiazepines，或其他抑制中樞神經系統的藥物，發生嚴重不良反應的案例越來越多。這些嚴重的不良反應包括：吸呼速率變慢、呼吸困難及死亡。為了減少鴉片類藥物與 benzodiazepines，或與中樞神經抑制劑的併用，美國 FDA 在這幾類藥品仿單上加註了避免併用的相關警語。

一、醫療照護人員應注意事項：

除非其他的治療選擇療效不佳，否則應該限制鴉片類藥物與 benzodiazepines，或與中樞神經抑制劑的併用。如果真的需要併用，應該要使用能達到療效的最小劑量及最短療程。併用處方開立後，應提醒病人可能會發生吸呼速率變慢、呼吸困難，或鎮靜的不良反應，還有其相關的症狀。另一方面，應避免處方鴉片類藥物給正在使用 benzodiazepines，或中樞神經抑制劑的病人，其中包括酒精成癮相關疾病的病人。

二、病人和消費者應注意事項：

當併用鴉片類藥物與 benzodiazepines、或中樞神經抑制劑、或酒精時，應注意是否發生不尋常的頭暈或頭重腳輕，極度的嗜睡，呼吸速率變慢或呼吸困難，或反應遲鈍。所謂的反應遲鈍，是指病人無法正常的回答問題或做反應，或是無法叫醒。

鴉片類的藥物是強效的麻醉藥品，用來治療其他止痛藥物無法使用的疼痛，或無法控制的嚴重疼痛。鴉片類的藥品有嚴重誤用、濫用、成癮、過量或造成死亡的風險。這類藥物，如 codeine 和 hydrocodone，也同時被核准與其他藥物併用來治療咳嗽。Benzodiazepines 則是被廣泛的用來治療焦慮、失眠及癲癇。

美國 FDA 回顧一些研究，發現併用鴉片類藥物與 benzodiazepines、或與中樞神經抑制劑、或酒精會有嚴重的不良反應。根據這些研究資料，美國 FDA 針對鴉片類藥物及 benzodiazepines 的藥品仿單進行了資訊的更新，包括警語及注意事項、藥物交互作用，及病患用藥資訊的部分。美國 FDA 持續在評估 benzodiazepines 或中樞神經抑制劑，與用來治療鴉片成癮的輔助治療藥物（medication-assisted therapy, MAT）併用是否會有不良反應，目前也正在評估中樞神經抑制劑，是否也需要更新藥品仿單的資訊。

貳、本院鴉片類止痛及止咳藥物品項：

醫令代碼	商品名	成分	含量	中文名
OCODE2	Codeine	codeine phosphate	15 mg/tab	磷酸可待因錠
OPAIN1	Painkyl	fentanyl citrate	200mcg/tab	平舒疼口頰溶片
TDURO4	Durogesic	fentanyl	12mcg/H	多瑞喜穿皮貼片
TFENT2	Fentanyl	fentanyl	25mcg/H	吩坦尼穿皮貼片劑
TFENT5	Fentanyl	fentanyl	50mcg/H	吩坦尼穿皮貼片劑
OJURN1	Jurnista	hydromorphone HCl	8mg/tab	釋通緩釋錠
OPETH1	Pethidine	meperidine HCl	50 mg/tab	鹽酸配西汀錠
OMORP1	Morphine	morphine HCl	10 mg/tab	嗎啡
OOXYN1	Oxynorm	oxycodone	5mg/cap	奧諾美
OCAMA2	Camadol	tramadol	50mg/cap	卡莫德

貳、資料來源

FDA Drug Safety Communication: FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>.

Accessed .10/9/2016