



## 新藥介紹

### 治療轉移性胰腺癌新藥

#### - Nab-paclitaxel

劉育泰 藥師

審稿：黃詠銘、彭鳳宜 藥師

胰臟癌為 2017 年臺灣癌症十大死因第 8 名，又以腺癌最多，腺癌比率男性為 65.83%，女性為 62.85%。15-20% 初期診斷為胰臟癌病人以手術治療為主，其餘局部惡化及轉移性胰臟癌，則以化學療法為主。

轉移性胰腺癌第一線複方化學療法

FOLFIRINOX ( leucovorin + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan )，被證實比單方化學療法 gemcitabine 效果更佳。本院新藥 nab-paclitaxel ( Abraxane<sup>®</sup> for injectable suspension 亞伯杉注射劑 ) 合併 gemcitabine 化學療法是比 FOLFIRINOX 毒性較小的第一線替代療法。

由於 paclitaxel 為高疏水性藥品，因此將 paclitaxel 改變為白蛋白結合形式的 nab-paclitaxel，能有效提高廓清率與增加血管外分佈體積。Nab-paclitaxel 作用機轉為促進微管蛋白 ( tubulin ) 組合成微管 ( microtubules )，防止去聚合作用而穩定微管，此作用導致有絲分裂中止，進而抑制細胞複製。

一項多國、多中心、隨機分配、開放標記的第 3 期臨床試驗，收納 861 名 Karnofsky performance-status score ( KPS )  $\geq 70$  分，未曾治療的轉移性胰腺癌病人，以 1 : 1 分派，分為

nab-paclitaxel + gemcitabine 組與 gemcitabine 組。結果顯示：nab-paclitaxel + gemcitabine 組整體存活率 ( overall survival ) 為 8.5 個月 ( 95 % CI = 7.9-9.5 )，gemcitabine 組為 6.7 個月 ( 95 % CI = 6.0-7.2 )，風險比為 0.72 ( 95 % CI = 0.62-0.83 )；疾病無惡化存活期 ( progression-free survival )，nab-paclitaxel + gemcitabine 組為 5.5 個月 ( 95 % CI = 4.5-5.9 )，gemcitabine 組為 3.7 個月 ( 95 % CI = 3.6-4.0 )，風險比為 0.69 ( 95 % CI = 0.58-0.82 )；nab-paclitaxel + gemcitabine 組的整體存活率與疾病無惡化存活期均較 gemcitabine 組多 1.8 個月。

Nab-paclitaxel 使用方式是在 28 天療程的第 1、8、15 天，以 125 mg/m<sup>2</sup> 輸注 30-40 分鐘，再以 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 輸注 30-40 分鐘，此療法常見不良反應為貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少、疲倦、周邊神經病變。

療程開始或療程中，需評估絕對嗜中性白血球與血小板計數。當絕對嗜中性白血球數量  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> 或血小板數  $< 50,000$  cells/mm<sup>3</sup>，應暫停給藥；若療程第 1 天的絕對嗜中性白血球計數  $< 1,500$  cells/mm<sup>3</sup> 或血小板數  $< 100,000$  cells/mm<sup>3</sup>，則延遲下個週期的給藥。

對於 AST 大於 10 倍正常值上限，且總膽紅素濃度大於 1.5 倍正常值上限的肝功能不全病人，不可使用 nab-paclitaxel；此藥不建議使用於懷孕婦女，男性使用期間也須避孕。

Nab-paclitaxel 經由 CYP2C8、CYP3A4 代謝，但目前尚無此藥的交互作用資料。因此，如併用抑制或誘導 CYP2C8、CYP3A4 的藥物需謹慎

使用。

Nab-paclitaxel 目前為自費藥品，合併 gemcitabine 使用比單用 gemcitabine 可多存活

1.8 個月。在療效與費用的評估下，為 eastern cooperative oncology group ( ECOG ) 0-1 分的轉移性胰腺癌病人，提供第一線治療的一項新選擇。

## 參考資料

1. Abraxane® 藥品仿單
2. 衛生福利部統計處 106 年死因統計。Available at : <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-3960-41756-113.html> (cited : December 12 2018).
3. UpToDate. Chemotherapy for advanced exocrine pancreatic cancer. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-advanced-exocrine-pancreatic-cancer> (cited: December 12 2018).
4. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369(18):1691-1703.

## 藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

### 停用 fingolimod 可能發生永久性殘疾的多發性硬化症惡化之不良反應風險

美國 FDA 發佈，停用治療復發型多發性硬化症藥品 fingolimod，可能發生罕見但可能導致永久性殘疾的多發性硬化症惡化（比開始用藥前或用藥期間更嚴重）之風險。根據文獻結果，發現停用 fingolimod 後，發生失能程度嚴重增加伴隨腦部 MRI 影像出現多處新增病灶的案例。該等案例停藥前使用 fingolimod 期間介於 7-96 個月，而不良反應發生於停藥後 2-24 周間，但多數案例發生於停藥後 12 周內。其次，停藥後發生失能程度嚴重增加的情況比典型多發性硬化症復發的症狀更嚴重，且與病人先前的疾病狀態無關。有些病人在停用 fingolimod 前，可以在無人輔助下自行走路，但停藥後情況惡化到需使用輪椅甚至臥床的程度。故開始 fingolimod 治療前，應告知病人停用 fingolimod 可能發生失能程度嚴重增加的潛在風險；停藥後應密切觀察病人，若發現病人出現多發性硬化症惡化或失能程度增加的情形，應進行腦部 MRI 檢查以確認是否出現新增或增強的病灶，必要時應給予適當的治療。此外，fingolimod 亦可能導致其他嚴重不良反應，包括：心跳減慢（心率過緩或緩脈心律不整）、眼睛內部水腫（黃斑部水腫）、感染（包含罕見的腦部感染-進行性多灶性白質腦病）。因此，應告知病人若發生不良反應，請立即尋求醫療協助，勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。

本院品項：Gilenya® Capsule 0.5 mg/cap ( Fingolimod )

※ 資料來源：U.S. FDA MedWatch

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。



9.3.Docetaxel : ( 87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1 )

自一百零八年一月一日生效

1.乳癌：

(1)局部晚期或轉移性乳癌。

(2)與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)

(3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1 )

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。

4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1)

5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)

本院品項：Nolbaxol<sup>®</sup> Injection 20 mg/1 ml/vial ( Docetaxel )

8.2.4.1.Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab(如 Humira)；tocilizumab ( 如 Actemra ) (94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1、105/10/1、108/1/1)：兒童治療部分

自一百零八年一月一日生效

1.Etanercept 限使用於 4 歲(含)以上的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 2 歲(含)以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 ( 101/12/1、105/10/1、108/1/1 )。tocilizumab 限使用於 2 歲(含)以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。( 102/10/1 )

2.限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。

3.年齡大於 18 歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療 ( 8.2.4.2 ) 規定申請。( 108/1/1 )

4.需事前審查核准後使用。

(1)申報時需檢附 methotexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。

(2)使用 etanercept、adalimumab 或 tocilizumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。( 101/12/1、102/10/1 )

5.病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用

(1)病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：

I 全身性 ( systemic)

II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)

III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)

(2)標準療法失敗者 (符合下列任一項)

I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。

充分治療的定義：

10 毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)

II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。

(3)最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項：

I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。

II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 $\geq$ 3 個。

(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。

6.需排除 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 使用的情形(102/10/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

(3)未經完整治療之結核病的病患 ( 包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )。(102/1/1)

(4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

(6)免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

7.需停止 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 治療的情形(102/10/1)

如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I 惡性腫瘤。

II 該藥物引起的嚴重毒性。

III 懷孕 (暫時停藥即可)。

IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。

療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。

療效定義：

I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30%以上效果者。

i.活動性關節炎的總數

ii.關節活動範圍受到限制的關節總數

iii.醫師的整體評估

II 上述各種指標惡化程度達 30%以上者不得超過一項

◎附表十六:全民健康保險活動性多關節幼年型慢性關節炎使用 etanercept/adalimumab/tocilizumab 申請表

◎附表十六之二:(刪除)

本院品項：

1. ENBREL<sup>®</sup> 25 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
2. ENBREL<sup>®</sup> 50 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
3. Humira<sup>®</sup> 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
4. Actemra<sup>®</sup> 200 mg/10 ml/vial ( Tocilizumab )
5. Actemra<sup>®</sup> 80 mg/4 ml/vial ( Tocilizumab )

8.2.4.8. Abatacept 靜脈注射劑 ( 如 Orencia IV ) ( 101/10/1、102/1/1、104/8/1、108/1/1 )：用於幼年型慢性關節炎治療部分

自一百零八年一月一日生效

1. 給付條件：

(1) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑(如 etanercept)治療，但未達療效或無法耐受之 6 歲(含)以上有幼年型慢性關節炎之兒童患者。( 108/1/1 )

I. Etanercept 的療效：

i. 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30%以上效果者。

a. 活動性關節炎的總數。

b. 關節活動範圍受到限制的關節總數。

c. 醫師的整體評估。

ii. 上述各種指標惡化程度達 30%以上者不得超過一項

II. 無法耐受的定義：無法忍受 etanercept 治療的副作用。

(2) 需與 methotrexate 併用 ( 但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外 )。

2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。

3. 年齡大於 18 歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療 ( 8.2.4.2 ) 規定申請。( 108/1/1 )

4. 需經事前審查核准後使用：

(1) 申請初次治療時，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子拮抗劑之用藥結果，包括種類、劑量、關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告、及副作用報告等資料。

(2) 使用 abatacept 之後，每 6 個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。

5. 需排除 abatacept 使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 懷孕或正在授乳的婦女。

(2) 罹患活動性的感染症的患者。

(3) 未經完整治療之結核病的患者 ( 包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )。(102/1/1)

(4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

(6)免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

6.需停止 abatacept 治療的情形如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I.惡性腫瘤。

II.該藥物引起的嚴重毒性。

III.懷孕 (暫時停藥即可)。

IV.嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。

(2)療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。

療效定義：

I.紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30%以上效果者。

i.活動性關節炎的總數

ii.關節活動範圍受到限制的關節總數

iii.醫師的整體評估

II.上述各種指標惡化程度達 30%以上者不得超過一項。

◎附表三十一：全民健康保險使用 abatacept 申請表(六歲以上兒童)

本院品項：

1. Orenzia<sup>®</sup> 250 mg/vial ( Abatacept )
2. Orenzia<sup>®</sup> 125 mg/ml/syringe ( Abatacept )

