

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 95 年 05 月

本期要目：

專題報導—Vinorelbine (Navelbine®) 口服化療製劑

全國藥物不良反應通報中心—重要藥品安全資訊通告

Paroxetine 相關使用警訊、Oral Sodium Phosphate 相關使用警訊

Vinorelbine (Navelbine®) 口服化療製劑

宋立文 藥師 編譯

前言

Vinorelbine 是長春花生物鹼(vinca alkaloids)藥物家族中最新的成員。它是半合成的長春花生物鹼(vinca alkaloids)藥物，但比天然長春花生物鹼有更廣泛之抗癌效果。Vinorelbine 的抗癌作用主要是和微小管(microtubule，為有絲分裂紡錘體的形成所必須)發生交互作用，進而抑制有絲分裂之進行，造成細胞死亡。與 vinblastine 和 vincristine 比較，vinorelbine 在較高的濃度才會影響軸索微小管，表示它的神經毒性相對比較輕微。靜脈給藥的劑型早於 1998 年經健保局核准使用於非小細胞肺癌及轉移性乳癌。

對於非小細胞肺癌，一些第三期臨床試驗 (Phase III Study) 顯示，以 vinorelbine 合併 cisplatin 治療的整體反應率約為 26-43% (Depierre et al¹、LeChevalier et al²、Wozniak et al³、Kelly et al⁴)，整體存活中位時間值為 8-9.3 個月。

對於晚期乳癌，一些第二或三期臨床試驗顯示，以 vinorelbine 合併 doxorubicin 治療整體反應率約為 38-75%，整體存活中位時間值為 13.8-27.5 個月 (Spielmann et al⁵、

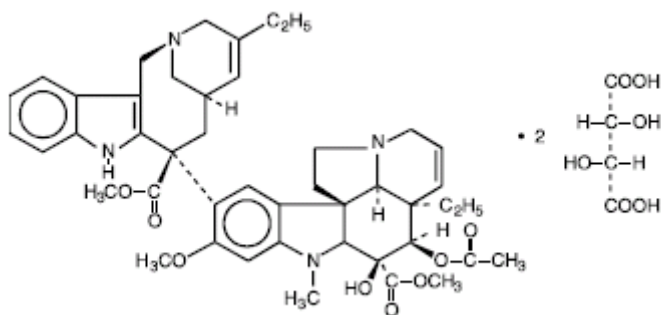
Hochster et al⁶、Blajman et al⁷、Norris et al⁸)。

嗜中性白血球減少症是 vinorelbine 最主要的劑量限制毒性，每週靜脈給藥一次發生第 3-4 級嗜中性白血球減少症的比例約為 14-52%。

如果療效不變，能夠選擇的話，病人自然比較想要口服的化學治療，不但可避免靜脈管道的進針、與住院或門診治療室做化療的不方便，更可避免給藥過程中意外的發生。Vinorelbine 之口服新劑型的上市，正好符合癌症患者的需求，也更能增加病患用藥順從性。

化學結構

長春花生物鹼主要由兩個環狀結構物所組成，一為vindoline，另一為catharanthine，不像其他之長春花生物鹼抗癌藥，Vinorelbine是經由Catharanthin環結構改變而製成的脂溶性化療藥物，因而大幅提高抗癌療效，也明顯降低神經毒性。結構式如下⁹：



作用機轉

Vinorelbine的抗癌作用主要是因為和微小管發生交互作用，因而阻斷G2+M 期細胞有絲分裂，使細胞在分裂期間或隨後的細胞有絲分裂時死亡。和Vincristine不同的是Vinorelbine在高濃度才會產生軸索微小管的去聚合作用⁹。

藥物動力學

Vinorelbine經由口服之後，快速被吸收且會在 1.5 至 3 小時出現最高血中濃度，在服用 80 mg/m²的劑量下，血漿濃度最高可升至 130 ng/mL。生體可用率約為 40%，與食物併服並不會顯著影響Vinorelbine的 C_{max}值與AUC值，建議在進食些許食物(light meal)後服用，還可減少嘔吐的發生率。口服劑量 60 mg/m²和 80 mg/m²與靜脈注射劑量 25 mg/m²和 30 mg/m²的生體可用率相等。

Vinorelbine 與血漿蛋白質的結合率約為 13.5%，然而與血球、特別是血小板、有高度的結合率，約為 78%。

靜脈投藥後 Vinorelbine 會廣泛的分布在身體內，達穩定狀態下的分布體積較高，約為 11~21L/kg，表示組織會大量地攝入 Vinorelbine。

Vinorelbine的半衰期介於 35~40 小時之間。口服Vinorelbine大部份經由肝臟膽汁排除，少數會由尿液排除¹⁰。

口服 Vinorelbine 用於晚期非小細胞肺癌

Jessem等人研究口服Vinorelbine合併Cisplatin用於晚期非小細胞肺癌，56位未曾接受化療之晚期非小細胞肺癌患者，接受每28天為一療程之治療，第1天靜脈給予Cisplatin 100 mg/m²以及Vinorelbine 25 mg/m²，接著第8，15，與22天改以口服Vinorelbine 60 mg/m²。患者接受療程之中位數為4個療程。

研究結果：反應率約達33%，疾病無惡化存活(progression-free survival, PFS)之中位時間值為5.5個月，整體存活中位時間值為8.9個月。最常見血液方面副作用為嗜中性白血球減少症（第3-4級）與貧血（第3-4級），病人發生比例前者為73%後者為11%。與肺癌症狀相關之生活品質問卷調查顯示，生活品質達穩定不變或甚至有所改善。結論是：靜脈注射與口服Vinorelbine交替給藥，且與Cisplatin併用，對於晚期非小細胞肺癌患者的療效，與完全靜脈給藥比較，效果差不多。但口服的方便性更受病患歡迎¹¹。

O'Brien等人研究Vinorelbine口服與靜脈注射交替給藥，合併Carboplatin，用於晚期非小細胞肺癌，52位未曾接受化療之晚期非小細胞肺癌患者，接受每21天為一療程之治療，第1天靜脈給藥Carboplatin (AUC=5)以及Vinorelbine 25 mg/m²，接著第8天（如果嗜中性白血球<1500/mm³則延後在第15天）改以口服Vinorelbine 60 mg/m²。患者接受療程之中位數為4個療程。研究結果：反應率約達18.2%，疾病無惡化存活之中位時間值為5.1個月，整體存活中位時間值為9.3個月。結論是：如此之治療方案為耐受良好的化療組合，疾病控制率(部分反應率加上病情穩定率)高，疾病無惡化之存活時間、整體存活率都在預期範圍內，對於晚期非小細胞肺癌患者是安全且方便的化療組合¹²。

De Lena等人的研究則是給予4個療程之口服Vinorelbine合併Cisplatin用於晚期非小細胞肺癌，之後再加上鞏固性治療(consolidation therapy)。

56位接受口服Vinorelbine合併Cisplatin，其中25位同時接受鞏固性治療。第1個療程第1天與第8天給予口服Vinorelbine 60 mg/m²，第1天再加上Cisplatin 80 mg/m²，3週為1個療程。第2至第4個療程的第1天給予口服Vinorelbine 80 mg/m²加上Cisplatin 80 mg/m²。做完4個療程之後，對於有反應或病情穩定的患者，則接著給予口服Vinorelbine 60mg/m²/week共3週，第4週起給予口服Vinorelbine 80mg/m²/week，此為鞏固性治療(consolidation therapy)。研究結果：口服Vinorelbine合併Cisplatin做完4個療程之後，部分反應率26.5%，病情穩定率44.9%。疾病無惡化存活之中位時間值為4.2個月，整體存活中位時間值為10個月，1年存活率為42.6%。結論是：口服Vinorelbine合併Cisplatin與靜脈給藥合併Cisplatin的療效相當，若再加上鞏固性治療可能會進一步延長口服Vinorelbine合併Cisplatin之療效¹³。

口服 Vinorelbine 用於晚期乳癌

Bonneterre等人研究口服Vinorelbine用於晚期乳癌的藥動學，26病患接受60至100 mg/m²/week，結果發現最高耐受劑量(MTD)為100 mg/m²/week，劑量受限於嗜中性白血球減少症neutropenia、噁心嘔吐、便秘等副作用。若是80 mg/m²/week，則最主要的副作用為嗜中性白血球減少症，13位患者中有10位發生了第3或4級之嗜中性白血球減少症，噁心、嘔吐、或腹瀉雖然常見，但多不嚴重¹⁴。

之後Freyer等人進行第二期臨床研究，64位晚期乳癌患者接受每星期一次口服Vinorelbine作為第一線之治療，基本上共8星期的治療。前3週劑量為60 mg/m²/week，如果沒有發生第4級之嗜中性白血球減少症或2次以上之第3級之嗜中性白血球減少症之副作用，則劑量增加為80 mg/m²/week。有反應或病情穩定的患者，則持續12週或12週以上的治療。研究結果：完全反應率6.9%，部分反應率24.1%，整體反應率為31%，疾病無惡化存活之中位時間值為17.4週。主要的副作用為17.2%患者發生第4級之嗜中性白血球減少症、第3或4級之噁心嘔吐各約發生在3.1%與4.6%的患者身上。結論是：作為晚期乳癌第一線之治療，口服Vinorelbine提供有效且耐受良好的另一種選項¹⁵。

Baweja等人則對於65歲或大於65歲晚期乳癌患者，共25位使用口服Vinorelbine治療，前4週劑量為60 mg/m²/week，如果沒有發生第4級之嗜中性白血球減少症或2次以上之第3級之嗜中性白血球減少症之副作用，則劑量增加為70 mg/m²/week。治療持續至疾病惡化或發生不可耐受之副作用為止。1位患者(4%)獲得部分反應並持續超過13週，另2位患者(8%)獲得病情穩定。1年存活率約為48%，疾病無惡化存活之中位時間值為4.7個月。約12.5%患者發生第3級之嗜中性白血球減少症，約12.5%患者發生虛弱無力之副作用。結論是：如此之治療方案對於65歲或大於65歲晚期乳癌患者提供耐受良好的治療，但是療效卻有限¹⁶。

Nole`等人則研究口服Vinorelbine與口服capecitabine用於晚期乳癌的藥動學，這第一期臨床研究發現完全口服治療方式是安全的並且方便給藥，建議第二期臨床研究之劑量從口服Vinorelbine 60 mg/m²/week合併口服capecitabine 2000 mg/m²/day，第1天至第14天，每3週為1個療程的模式，作為晚期乳癌的第一線之治療進行研究¹⁷。

結語

研究資料支持口服Vinorelbine與靜脈給藥Vinorelbine有相近似之代謝途徑，PK/PD關係圖形也都一致¹⁸。口服Vinorelbine前3週劑量為60 mg/m²/week，接著劑量增加為80 mg/m²/week，獲得之療效與靜脈給藥Vinorelbine相比較，無論是疾病無惡化之存活時間、整體存活率、整體反應率，兩者相當。此外，輕微至中等之腸胃道副作用，依標準措施因應，當不難處理。口服Vinorelbine顯示對於晚期非小細胞肺癌或是晚期乳癌都有顯著效果，其最大好處在於明顯減少住院頻次，增加用藥順從性¹⁹。將是治療癌症的一個新趨勢。

參考資料：

1. Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994;5:37-42.
2. LeChevalier T, Brisgand D, Douillard J-Y, et al. Randomised study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicentre trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
3. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomised trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a South West Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-65.

4. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. A randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a South West Oncology Group (SWOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:461a (abstr. 1777).
5. Spielmann M, Dorval T, Turpin F, et al. Phase II trial of vinorelbine/doxorubicin as first-line therapy of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1764–70.
6. Hochster HS. Combined doxorubicin/vinorelbine (Navelbine) therapy in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22(Suppl. 5):55–60.
7. Blajman C, Balbiani L, Block J, et al. A prospective, randomized phase III trial comparing chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer* 1999;85:1091–7.
8. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385–94.
9. Navelbine Prescribing Information
10. Navelbine Oral Prescribing Information
11. Jassem J, Kosmidis P, Ramlau R, et al. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2003; 14:1634-9
12. O'Brien M, Szczesna A, Karnicka, et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Annals of Oncology* 2004; 15:921-7
13. Lena MD, Ramlau R, Hansen O, et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48:129-35
14. Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology* 2001; 12:1683-91
15. Freyer G, Delozier T, Lichinister M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:35-40
16. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, et al. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patient ≥ 65 years of age: an NCCTG study. *Annals of Oncology* 2006; 17:623-9
17. Nole` F, Catania C, Sanna G, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of an all-oral combination regimen of oral vinorelbine and capecitabine for patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17:322-9
18. Variol P, Bonnetterre J, Marty M, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of IV and Oral Vinorelbine (Navelbine®) in Phase I Patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 435)
19. [Gebbia V](#), [Puozzo C](#). Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile. [Expert Opin Drug Saf.](#) 2005 ;4:915-28.

全國藥物不良反應通報中心

重要藥品安全資訊通告

Paroxetine 相關使用警訊

編號：95-12 95年5月15日

荷商葛蘭素史克藥廠 (GSK) 日前通知各醫療人員，關於 paroxetine 各劑型仿單警語部分之臨床症狀惡化與自殺危險性變更，這些仿單變更與成人病患，特別是年輕病患有關。

GSK 最近進行一項臨床研究整合分析(meta-analysis)，收集以患有 Major Depressive Disorder (MDD)及其他憂鬱疾病或非憂鬱疾病之精神異常成人病患為對象，有安慰劑為對照之臨床試驗，分析自殺行為(suicidal behavior)與意念(ideation)構成。這項研究共包含了 8958 位服用 paroxetine 的病患，及 5953 位服用安慰劑的病患。結果顯示，年輕成年 (18-24 歲) 病患以 paroxetine 治療，其自殺行為機率比安慰劑較高 (17/776 〈2.19%〉 vs. 5/542 〈0.92%〉)；在年紀較大 (25-64 歲與 ≥65 歲) 的族群中，則無發生機率增高的發現。在年輕成人病患的發現並無統計上的顯著差異，然而在以 paroxetine 治療的憂鬱及非憂鬱病患兩者間，則有顯著差異。

另一項分析研究顯示，患有 MDD 的成年病患 (各年齡層)，服用 paroxetine 其自殺行為的傾向較安慰劑為高 (11/3455 〈0.32%〉 vs. 1/1978 〈0.05%〉)。

因此，所有病患，特別是年輕病患與症狀正進步中的病患，接受 paroxetine 治療的同時，重要的是應接受定期完善之監測照顧。

根據現有回溯性的資料，因缺乏完整直接的證據，GSK 無法對 paroxetine 與自殺行為或意念 (suicidality) 的關係下結論。然而，仿單警語之增修主要強調治療中定期監測的重要性，醫療相關人員需對此可能之自殺傾向特別注意。

資料來源 <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#paxil>

全國藥物不良反應通報中心 轉譯

Oral Sodium Phosphate 相關使用警訊

編號：95-11 95年5月8日

急性磷酸鹽腎病(Acute phosphate nephropathy)，為急性腎衰竭的一種，與作為腸道淨空的口服磷酸鈉(oral sodium phosphate, OSP)之使用相關，是一個罕見、但嚴重的不良反應。美國上市後通報資料顯示，有 21 位病患在服用 Fleet 系列產品 OSP 口服液後出現急性磷酸鹽腎病。發生急性磷酸鹽腎病的危險因子包括：老年、腎臟疾病、血管容積減少、或使用其他影響腎功能的藥品 (如利尿劑、ACEIs、ARBs、和 NSAIDs)。

診斷

急性磷酸鹽腎病的表現如同急性腎衰竭，伴隨極少的蛋白尿與正常尿液沉渣檢查。腎臟切

片顯示：急性和/或慢性腎小管受損（依診斷的時間決定），磷酸鈣結晶沈積於遠端小管與集尿管。

考慮

醫療人員在選擇腸道淨空藥品時應考慮以下幾點：

- ✱ 對患有腎臟病、腎功能不全、脫水、或電解質不正常的病患避免使用 OSP。
- ✱ 使用 OSP 時，避免超過建議劑量，並避免併用其他含磷酸鈉的緩瀉劑。
- ✱ 病患如正在服用利尿劑、ACEIs、ARBs、和 NSAIDs，使用 OSP 時需特別注意。
- ✱ 在腸道淨空過程中，鼓勵病患服用正確之 OSP 劑量，並喝充分的清澈液體(clear liquid)。
- ✱ 對發生急性磷酸鹽腎病危險性較高的病患（包括嘔吐和/或有缺水跡象），建議取得術後的基礎檢驗數據（電解質、鈣、磷酸鹽、BUN、和 creatinine）。
- ✱ 對於較衰弱的病患或不能飲水的病患，可使用靜脈點滴來補充水分。

以 OSP 作腸道淨空會使病人一次暴露於大量的磷酸鹽負荷，也會降低血管內容積。在使用 OSP 產品進行腸道淨空後，有極少數病人會發生急性磷酸鹽腎病和慢性腎功能不全。為確保每位病患的安全，醫療人員應對使用 OSP 產品可能引發的危險性有透徹的瞭解，並囑咐病人補充充分之水分。

資料來源 <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#phosphate>

全國藥物不良反應通報中心 轉譯