



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部
總編輯：劉采艷
執行編輯：何振珮
編輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

治療晚期肝癌藥物

- Lenvatinib

林奕汝 藥師

審稿：何振珮、王雅賢 藥師

肝與肝內膽管癌為 2018 年台灣十大癌症死因第 2 名，其中因肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC）死亡人數佔 90%，是一個或少量肝細胞惡性變化產生的腫瘤。晚期肝癌病人藥物治療首選是標靶藥物，一線藥物為 2007 年核准的 sorafenib；二線藥物為 2017 年核准的 regorafenib。2018 年美國食品藥物管理局核准 lenvatinib (Lenvima[®], 樂衛瑪) 用於晚期肝癌一線治療，使之成為第二個用於治療晚期肝癌的一線藥物。

過去 lenvatinib 的適應症為分化型甲狀腺癌與腎細胞癌，日前台灣食品藥物管理署已核准此藥用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。Lenvatinib 是一種多重激酶抑制劑，可抑制血管內皮生長因子受體 VEGFR1-3、纖維母細胞生長因子受體 FGFR1-4、RET、KIT 和血小板衍生生長因子受體 PDGFR- α 之激酶活性，以此抑制腫瘤生長及血管新生。

REFLECT 是一隨機分配、開放性、多中心、第三期不劣性臨床試驗，將無法手術切除的 HCC 病人以 1:1 比例隨機分配至 lenvatinib 組 (n = 478) 或 sorafenib 組 (n = 476)。結果發現整體存活期 (overall survival, OS) 中位數 lenvatinib 不劣於 sorafenib [13.6 個月 vs 12.3

個月，HR 0.92 (95% CI = 0.79-1.06)]；lenvatinib 相對於 sorafenib 的 HR 不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 為 1.08。Lenvatinib 組無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 中位數為 7.4 個月，比 sorafenib 治療組 3.7 個月延長 3.7 個月 (HR = 0.66; 95% CI = 0.57-0.77)。在腫瘤惡化時間 (time to progression)，lenvatinib 組中位數為 8.9 個月，比 sorafenib 組延長 5.2 個月 (HR = 0.63; 95% CI = 0.53-0.73)。Lenvatinib 組客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 與 sorafenib 組比較，為 24.1% vs 9.2% (OR=3.13; 95% CI = 2.15-4.56)。

此藥用於治療 HCC 的建議劑量為體重 ≥ 60 kg 的病人每日口服 12 mg，體重 < 60 kg 的病人每日口服 8 mg。輕度肝功能不全與輕、中度腎功能不全病人不須調整劑量；中、重度肝功能不全與重度腎功能不全病人，目前無建議劑量，如需使用應審慎評估其安全性。兒童、懷孕與哺乳婦女的安全性、療效尚未確立，不建議使用，故在治療期間與停藥 30 天內應避免懷孕，且至少停藥 1 週後才可哺乳。

常見不良反應為高血壓 (42%)、腹瀉 (39%)、食慾減退 (34%)、疲勞 (30%)、蛋白尿 (25%)、噁心 (20%)、腹痛 (17%)、甲狀腺功能低下 (16%)、嘔吐 (16%) 與便秘 (16%)。此藥於治療前應先控制好血壓，治療 1 週後須監測血壓，並於開始治療的 2 個月，應每 2 週監測一次血壓，之後每個月至少監測一次。當發生嚴重不良反應時，應視嚴重程度暫停或永久停用此

藥，反應較輕者，待症狀緩解後，降低劑量繼續治療。

Lenvatinib 是繼 sorafenib 後，十年來第二個被核准用於治療晚期肝癌的一線藥物。目前 lenvatinib 用於晚期肝癌尚無健保給付，為自費藥品，不能與 sorafenib 合併使用。此藥相較於

sorafenib 有較高的腫瘤客觀緩解率、較長的無惡化存活期與腫瘤惡化時間。副作用方面，sorafenib 最令病人困擾的手足症候群、掉髮，在 lenvatinib 則較少發生。因此，lenvatinib 能提供晚期肝癌病人另一項治療選擇，也對於第一線晚期肝癌治療立下一個重要里程碑。

表一本院 HCC 標靶藥物比較：Lenvatinib、Sorafenib 及 Regorafenib 的整理

藥名	Lenvatinib	Sorafenib	Regorafenib
藥品含量	4 mg/cap 10 mg/cap	200 mg/tab	40 mg/tab
作用機轉	抑制 VEGFR、FGFR、RET、KIT、PDGFR	抑制 RAF 激酶、RET、VEGFR、cKIT、FLT-3、PDGFR	抑制 RAF 激酶、RET、VEGFR、KIT、FGFR、PDGFR、TIE2、RAF-1、BRAF、BRAF ^{V600E}
一般劑量	Wt ≥ 60 kg：12 mg QD Wt < 60 kg：8 mg QD	400 mg BID	前 21 天：160 mg QD，休息 7 天 *28 天為一週期
腎功能劑量調整	輕、中度：不須調整劑量 重度：無建議劑量	CrCl 20-39：200 mg BID CrCl <20：無劑量資料 洗腎：200 mg QD	CrCl ≥15：不須調整劑量 洗腎：無建議劑量
肝功能劑量調整	輕度：不須調整劑量 中、重度：無建議劑量	輕、中度：不須調整劑量 重度：無建議劑量	重度：不建議使用
交互作用	會延長 QT/QTc 間隔， 避免併用可能會延長 QT/QTc 間隔藥物	併用強效 CYP3A4 誘導劑，會降低 sorafenib 血中濃度，應避免併用	會經 CYP3A4 代謝，避免與強效 CYP3A4 誘導劑與抑制劑併用
常見副作用	高血壓、腹瀉、食慾減退、疲勞、蛋白尿、噁心、腹痛、甲狀腺功能低下	疲倦、感染、體重減輕、食慾減退、皮疹、手足皮膚反應、掉髮、腹瀉、噁心、腹部疼痛、高血壓、出血	疲倦、手足皮膚反應、腹瀉、食慾降低、高血壓、粘膜炎、發音異常、感染、疼痛、體重減輕、腹部疼痛、皮疹、發燒、噁心
禁忌症	無	使用 carboplatin 與 paclitaxel 治療鱗狀細胞肺癌時，禁止併用 sorafenib	無

參考資料

1. Lenvima[®] 藥品仿單
2. 衛生福利部，107年國人死因統計結果。Available at: <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-3960-41756-113.html> (cited: March 7 2019).
3. Baxter MA, Glen H, Evans TR. Lenvatinib and its use in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Future Oncol 2018;14(20):2021-2029.
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised Phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391(10126):1163-1173.
5. 衛生福利部中央健康保險署，全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-107年版。Available at: https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&top%20n=3FC7D09599D25979 (cited: June 25 2019).
6. 衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢。Available at: <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx> (cited: June 25 2019).
7. 大林慈濟醫院藥品查詢系統。Available at: https://dlweb01.tzuchi.com.tw/tchw/lphqryChinese/DesktopModules/WesternMedicine/Pill_Search.aspx?mid=21&Hospital=DL (cited: July 1 2019).

Carbimazole 與 methimazole 成份藥品可能增加急性胰臟炎與胎兒先天性畸形之風險

瑞士醫藥管理局發佈含 carbimazole 與 methimazole 成份藥品，可能增加「急性胰臟炎」與「胎兒先天性畸形」的發生風險。過去案例發現，有病人服用含 carbimazole 或 methimazole 成份藥品後，發生急性胰臟炎相關症狀，停藥後如再次投予，可能導致急性胰臟炎復發。因此，若治療期間出現任何急性胰臟炎相關症狀，應立即停藥，且不應再次處方 carbimazole 或 methimazole 於曾服用此兩種藥品後，發生急性胰臟炎的病人。其次，近期研究報告指出，懷孕期間使用含 carbimazole 或 methimazole 成份藥品，可能會導致胎兒先天性畸形的風險，特別是在第一孕期與使用高劑量的情況下。處方 carbimazole 或 methimazole 於懷孕婦女前應審慎評估其臨床效益與風險，且應於沒有額外給予其它甲狀腺賀爾蒙的情況下，以最低有效劑量進行治療，並密切監測母體、胎兒與新生兒的身體狀況。所以醫療人員應告知具生育能力的婦女使用 carbimazole 或 methimazole 可能發生致畸胎的風險，並提醒病人在藥物治療期間應採取有效的避孕措施。

本院品項：

1. Carbizo® 10 mg/tab (Carbimazole)
2. Methimazole® 5 mg/tab (Methimazole)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 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。

●●健保給付規定修正

3.3.6."Baxter" Extraneal Peritoneal Dialysis Solution With 7.5% Icodextrin (93/12 /1、96/1/1、99/9/1、100/2/1、108/8/1)

自一百零八年八月一日生效

1.限下列病患使用：

- (1)high transporters 病患，用於每天長留置期。(100/2/1)
- (2)high average transporters 病患，每天使用 1 袋 $\geq$ 2.5%葡萄糖腹膜透析液。(108/8/1)
- (3)脫水衰竭病患及臨界脫水衰竭邊緣之病患，即病患下列情形之一者：
 - I.使用 4.25%傳統式葡萄糖腹膜透析液 4 小時內脫水量小於等於 400cc.者。
 - II.每天使用總袋數 1/2 以上(含) $\geq$ 2.5%葡萄糖腹膜透析液。(108/8/1)
- (4)HbA1c 大於 7.0%的糖尿病腹膜透析病患，用於每天長留置期。
- (5)腹膜炎病患。

2.每天限用一袋。

3.申報時，應檢附最近 1 個月內，殘餘尿量與每日脫水量之相關文件，以及使用 Extraneal solution 前，每日脫水量等相關資料，供審查參考。(99/9/1、108/8/1)

本院品項：

1. Extraneal® PD With Icodextrin Ultrabag 7.5% 2000ml/bag
2. Extraneal® PD With Icodextrin 7.5% 2000ml/bag