



杏輝

cGMP 藥品

杏瑞鉑靜脈注射液5毫克/毫升 ORECTALIP IV Injection 5mg/mL *Saphar*

【主成分】
每 mL 含 Oxaliplatin 5mg。

【其他成份】
Water for Injection。

【劑型】
澄明無色注射液

【適應症】
和 5-fluorouracil (5-FU) 及 folinic acid (FA) 併用，作為
第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。
治療轉移性結腸直腸癌

【劑量與用法】依文獻記載
本藥須由醫師使用。

劑量
限成人使用
Oxaliplatin 使用於手術後輔助療法的建議劑量為85mg/m²，以靜脈途徑給藥，每2週給藥一次，持續 12 個療程(6 個月)。
Oxaliplatin 使用於治療轉移性結腸直腸癌的建議劑量為85mg/m²，以靜脈途徑給藥，每2 週給藥一次。
當 Oxaliplatin 和 fluoropyrimidines 併用時，應在給與 fluoropyrimidine 前先給與 Oxaliplatin。
Oxaliplatin 一般以250-500mL 的 5%葡萄糖注射液稀釋至濃度不低於0.2mg/mL 後以持續 2-6 小時點滴給藥。
通常 Oxaliplatin 和 5-fluorouracil 併用，以靜脈點滴給藥。每兩週重複給藥一次的治療，其 5-FU 的給藥方式亦可以 bolus dose 合併靜脈點滴給藥。

具有潛在危險性的特殊病人群
腎功能不良的病人
Oxaliplatin 尚未對重度腎功能不良的病人進行研究(請參看【禁忌】欄)。
對於中度腎功能不良的病患，可以建議劑量開始治療(請參看【警語及注意事項】欄)。輕度腎功能不良的病人則不需調整劑量。
肝功能不良的病人
Oxaliplatin 尚未對重度肝功能不良的病人進行研究，對於肝功能異常的病人使用 Oxaliplatin 後並未觀察到有急性肝毒性加劇的現象，在臨床試驗時對於肝功能異常的病患並無調整劑量。
老年病人
對於65歲以上的病患，單獨使用 Oxaliplatin 或和 5-FU 併用時並未觀察到有嚴重的毒性加劇的現象，因此老年病人不需調整劑量。

用法
Oxaliplatin 以點滴給藥。
給與 Oxaliplatin 時，病患不需要先給與過多的水分。
以 250-500mL 的 5%葡萄糖注射液稀釋成濃度不低於0.2 mg/mL 的注射液後之 Oxaliplatin 必須由中央靜脈管或週邊靜脈持續 2-6 小時點滴給藥。
Oxaliplatin 一定要在 5-FU 之前輸注。
當發生藥物外滲時，應立即停藥。

藥品之處理
Oxaliplatin 在給藥前應先稀釋再靜脈點滴給藥，僅有建議的溶劑才可以用來稀釋本藥(請參看使用指導欄)。

【禁忌】依文獻記載
Oxaliplatin 禁用下列病人：
對 Oxaliplatin 過敏者。
懷孕婦女
治療前有骨髓抑制(myelosuppression)現象的病人(中性白血球數目 < 2 × 10⁹/L 或血小板數目 < 100 × 10⁹/L)
治療前有周邊感覺神經變異且功能異常者
重度腎功能不良的病人(creatinine clearance < 30mL/min)

【警語及注意事項】依文獻記載
Oxaliplatin 僅可在具有給與抗腫瘤藥物設備之醫療機構使用。Oxaliplatin 應在有經驗的臨床腫瘤醫師的監督下使用。
懷孕及哺乳
懷孕之使用
對於懷孕及哺乳，目前尚無安全資料，因此應避免使用。若因治療需要而懷孕，應密切監測胎兒發育，並考慮終止懷孕。
對於其他 platinum 類藥物過敏的病患使用 Oxaliplatin 時應監測其過敏反應，若有疑似 Oxaliplatin 過敏的反應發生時，應立即停藥，且開始採取合適的症狀治療，對於此類病人禁止再次使用 Oxaliplatin。
若有 Oxaliplatin 外滲的情況發生時，應立即停止點滴給藥且開始採取合適的方法治療局部症狀。
使用 Oxaliplatin 時應小心監測其神經毒性，尤其是和其他有特殊神經毒性的藥品併用時，應在每次給藥前進行神經學檢查，之後亦應做定期的神經學檢查。若採用 2 小時點滴給藥的劑量，在治療期間發生急性周邊感覺異常(請參看【不良反應】欄)者，下次點滴給藥時應延長為 6 小時。
若發生神經學症狀(如 paresthesia, dysaesthesia)，Oxaliplatin 的劑量應依神經學症狀的時間長短和嚴重程度來調整：
-若症狀持續超過 7 天而且會造成病人困擾，則下一個療程 Oxaliplatin 的劑量應自 85mg/m² 治療轉移性結腸直腸癌時或降至 75 mg/m² (手術後輔助療法時)。
-若感覺異常但無功能上之障礙的症狀持續到下一個療程，則下一個療程 Oxaliplatin 的劑量應自 85mg/m² 治療轉移性結腸直腸癌時或降至 75mg/m² (手術後輔助療法時)。
-若伴隨有功能不良的感覺異常持續到下一個療程，則 Oxaliplatin 應停藥。
-若上述症狀隨著 Oxaliplatin 的停藥而改善，應考慮重新開始治療。
應告知病人在治療結束後，周邊感覺神經病變仍可能持續存在。在手術後輔助療法治療結束後，周邊感覺神經病變可能影響功能性活動長達數年。
周邊感覺毒性的主要症狀為噁心、嘔吐，可以給與病人預防性/治療性止吐劑來防止(請參看【不良反應】欄)。
脫水、痙攣性腸阻塞、腸阻塞、低血鉀症、代謝性酸中毒及腎功能不良可能會導致嚴重的噁心/嘔吐，特別容易發生於 Oxaliplatin 和 5-FU 併用時。若發生血液毒性(中性白血球數目 < 1.5 × 10⁹/L 或血小板數目 < 50 × 10⁹/L)時，下一個療程應延後到白血球恢復到可接受之程度後，且應在重新開始治療前及之後每次給藥前進行全血球數檢查。
應適度的告知病人在接受 Oxaliplatin/5-FU 治療後可能有發生噁心/嘔吐、點滴炎胃炎和中性白血球缺乏之危險，病人應緊急通知醫師並做適當的處理。
若病人治療後產生點滴炎/胃炎，無論是否伴隨有中性白血球減少症，應延遲下一個療程直到點滴炎/胃炎降至一級以下和中性白血球數目 ≥ 1.5 × 10⁹/L。
當併用 Oxaliplatin 和 5-fluorouracil (併用/不用 folinic acid) 時，5-fluorouracil 的毒性應依 5-fluorouracil 常用之劑量調整方式調降劑量。若發生等級 4 的噁心、等級 3-4 的噁心或中性白血球減少症(噁心中性白血球數目 < 1 × 10⁹/L)或等級 3-4 的血小板減少症(血小板 < 50 × 10⁹/L)時，除了 5-fluorouracil 應依其常用之劑量調整方式調降劑量外，Oxaliplatin 的劑量亦應減少自 85mg/m² 治療轉移性結腸直腸癌時或降至 75mg/m² (手術後輔助療法時)。若發生無法解釋的呼吸困難症狀，如非過敏性咳嗽、呼吸困難的胸悶聲(dyspnoea crackles)或放射線可見之肺炎洞(pulmonary infiltrates)，應停止給與 Oxaliplatin 並進行肺部檢查，直到排除間質性肺炎的可能後才可使用(請參看【不良反應】欄)。

交互作用
對於在給與 5-FU 之前接受單一劑量 85mg/m² 的 Oxaliplatin，並未觀察到 5-FU 的血液中濃度有改變。
體外試驗顯示下列藥品對 Oxaliplatin 和血漿蛋白結合之取代性不明顯：
erythromycin, salicylates, granisetron, paclitaxel 和 sodium valproate。

懷孕及哺乳
到目前為止，本藥尚無孕婦使用的安全性資料，根據臨床前資料顯示，Oxaliplatin 在建議治療劑量下可能對人類胎兒有致死性或致畸胎性，因此懷孕時禁用本藥。僅有在通知病人此藥對胎兒的危險並獲得孕婦同意的特殊情況下，才可考慮使用本藥。
Oxaliplatin 是否會由乳汁排除尚未被研究，因此授乳時禁用本藥。

操作機械能力
無資訊

【不良反應】依文獻記載

Oxaliplatin 和 5-fluorouracil / folinic acid (5FU/FA) 併用時最常見的不良反應為胃腸不適(噁心、嘔吐及點滴炎)、血液學異常(中性白血球減少症、血小板減少症)及神經方面異常(急性和劑量累積性周邊感覺神經病變)。整體而言，上述為 Oxaliplatin 和 5-FU/FA 併用時和 5-FU/FA 單獨使用時比較之常見或較嚴重之不良反應。
下表所列之不良反應發生率的數據乃取自於轉移性結腸直腸癌之治療及手術後輔助療法的臨床試驗結果(其中，以 Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療的病人數分別為 416 人及 1108 人)與藥品上市後的使用經驗數據。以及 Oxaliplatin 用於治療周邊的不良反應報告分析，主要評估台灣的第二期的臨床試驗，共有 95 人。

下表對於發生頻率的解釋乃依照慣例加以定義，即：極常見(> 1/10)，常見(> 1/100，≤ 1/10)，不常見(< 1/1000，≥ 1/100)，罕見(> 1/10000，≤ 1/1000)，極罕見(< 1/10000)包括特殊的個案。
更進一步的詳細資料將列於表後。

不良反應依系統器官分類			
極常見	常見	不常見	罕見
施打部位的反應+			
* 外滲作用可能導致局部的疼痛與發炎，它有可能嚴重至引起併發症，特別是 Oxaliplatin 經由周邊靜脈給予靜脈點滴時較容易發生(請參看【警語及注意事項】欄)。			
自主神經系統的失調			
潮紅			
全身性的整體不適*			
發燒+++，發冷 過敏/過敏反應++ 疲倦 疼痛 體重增加(術後輔助療法)	胸痛 體重減輕(轉移性結腸直腸癌之治療)		過敏反應性的血小板減少症，溶血性貧血
++ 常見的過敏反應如皮膚疹(特別是蕁麻疹)、結膜炎及鼻炎。 常見的過敏反應包括，支氣管痙攣、血管水腫、低血壓性的過敏性休克。			
+++發燒極為常見，可能為感染(不論是否伴隨有發熱性的噁心中性白血球減少症)或過敏反應所引起的單克隆性發燒。			
中樞及周邊神經系統*			
周邊感覺神經病變 眩暈 感覺失調	癱瘓 運動神經炎 假性腦脊膜腦炎		構音困難

腸胃系統失調			
噁心、嘔吐 口腔炎/點滴炎 腹瀉、便秘	消化不良 胃腸道逆流 打嗝	腸塞 腸道阻塞	結腸炎，包括 Clostridium difficile 腹瀉
代謝與營養方面的失調			
	脫水	代謝性酸中毒	
極常見	常見	不常見	罕見
肌肉-骨骼系統的失調			
背痛	關節痛 骨節疼痛		
血小板、出血與血液凝固方面的失調			
流鼻血	出血 血尿 深部血栓性靜脈炎 肺部栓塞 虛弱出血		
精神方面的失調			
	憂鬱症、失眠	神經質	
抗藥性機轉的問題			
感染			
呼吸系統的失調			
呼吸困難 咳嗽	鼻炎 上呼吸道感染		肺間質疾病 肺纖維病變
皮膚及其附屬組織之疾病			
皮膚病變 光敏感	皮膚剝落(例如，手腳方面的症狀)， 紅斑性的皮膚疹， 皮膚疹，出汗增多， 指甲的疾患		
極常見	常見	不常見	罕見
特殊感覺及其他的異常			
味覺倒錯		耳聾性	耳聾
尿道系統的失調			
	排尿困難 排尿頻率異常		
視覺方面的失調			
	結膜炎 視覺異常		視覺敏感暫時性下降，視野上的障礙， 視神經炎
檢驗數值的異常			
血液方面 貧血，噁心中性白血球減少症，血小板減少症，血中淋巴球減少症	血液方面 伴有發燒的噁心中性白血球減少症，噁心中性白血球減少症，血中淋巴球減少症	血液方面 伴有發燒的噁心中性白血球減少症，噁心中性白血球減少症，血中淋巴球減少症	血液方面 伴有發燒的噁心中性白血球減少症，噁心中性白血球減少症，血中淋巴球減少症
化學方面 Alkaline phosphatase 增加，Bilirubin 增加，血鉀降低，LDH 增加，低血鉀症，肝酶異常(SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) 增加。	化學方面 Creatinine 增加		

血中鈉濃度異常					
* 參看下表之詳細資料 ** 請參看【警語及注意事項】。					
血液方面的毒性					
依照病人數及等級所統計的發生率(%)					
Oxaliplatin併用5-FU/FA 85mg/m ² 每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級 第4級
貧血	82.2	3	<1	75.6	0.7 0.1
中性白血球減少症	71.4	28	14	78.9	28.8 12.3
血小板減少症	71.6	4	<1	77.4	1.5 0.2
伴有發燒之中性白血球減少症	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7 0.0
中性白血球減少之敗血症	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6 0.4

在台灣的第二期的胃癌臨床試驗的 55 位病人中，發生貧血、中性白血球減少症和血小板減少症的發生率如下：

每三週給藥劑量 130 mg/m ²			
Oxaliplatin 和 5-FU併用(胃癌)	所有等級	第3級	第4級
貧血 (% 病人數)	70.9	7.34	1.8
中性白血球減少症(% 病人數)	94.5	16.4	5.5
血小板減少症 (% 病人數)	72.7	12.7	0

消化道方面的毒性					
依照病人數及等級所統計的發生率(%)					
Oxaliplatin併用5-FU/FA 85mg/m ² 每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級 第4級
噁心	69.9	8	<1	73.7	4.8 0.3
嘔瀉	60.8	9	2	56.3	8.3 2.5
嘔吐	49.0	6	1	47.2	5.3 0.5
點膜炎/口腔炎	39.9	4	<1	42.1	2.8 0.1

在台灣的第二期的胃癌臨床試驗的 55 位病人中，發生噁心、嘔吐、瀉瀉和胃炎/咽炎的發生率如下：

每三週給藥劑量 85 mg/m ²			
Oxaliplatin 和 5-FU併用(胃癌)	所有等級	第3級	第4級
噁心 (% 病人數)	92.7	10.9	0
嘔吐 (% 病人數)	100	12.7	0
瀉瀉 (% 病人數)	81.8	7.3	5.5
胃炎/咽炎 (% 病人數)	54.5	3.6	0

口腔點膜在結腸直腸癌患者的發生率約為9%，但在本試驗之胃癌的患者之發生率為3.6%(以胃炎/咽炎被報告)。

可以給與強效的止吐劑加以預防及或治療。

嚴重瀉瀉/嘔吐有可能導致脫水、麻痺性腸阻塞、腸阻塞、低血鉀症、代謝性酸中毒以及腎功能受損，特別是 Oxaliplatin 併用 5-fluorouracil 時較容易發生。

神經系統

Oxaliplatin 引起的神經毒性為和 Oxaliplatin 的劑量相關。Oxaliplatin 會造成周圍感覺神經病變，其特徵為四肢末梢感覺異常，可能伴隨有痙攣的症狀，低溫會誘發或加劇此症狀。這些症狀可能發生在 95%被治療的病人身上，此症狀通常會在療程間自行復原，但會隨著治療次數的增加而加劇。治療時若發生疼痛或常能觸碰時，根據其持續時間及症狀，可能需調整劑量甚至於停藥(請參看【警語及注意事項】欄)。

這些功能性的障礙包括在施展精細的動作上之困難，這可能是由於感覺神經受損的結果。劑量累積至 850 mg/m²(給藥10次)與 1020 mg/m²(給藥12次)時，發生永久性症狀的機率分別為 10%及 20%。大多數這類個案在停藥後，其神經方面的症狀及徵兆就可獲得改善或完全恢復。於直腸癌的手術後輔助療法中，停藥6個月後有 87%的病人已無任何症狀或症狀輕微。在經過長達3年的追蹤後，約只有 3%的病患有中度(2.3%)的持久性局部麻痺或有干擾功能性的活動的麻痺症狀(0.5%)。曾有出現急性感覺神經徵兆之報告(請參看【臨床前安全性資料】欄)。這些徵兆通常在給藥後數小時內發生，而且大多發生在暴露於天冷的情況下，其症狀包括暫時性麻痺、觸覺痛感及感覺遲鈍或咽喉痛、急性電氣、咽喉感覺疼痛的急性徵兆之發生率約為 1%至 2%，其特徵為主觀性感覺的各種困難或呼吸困難，但並無任何呼吸窘迫的客觀證據(無發紺或氧氣不足)或喉嚨變窄或支氣管痙攣(喉嚨或哮喘)；但隨著學、舌頭的異常感覺、構音困難及胸部有壓迫感等曾出現過。雖然這些病人可給與抗組織胺及支氣管擴張劑治療，但即便不給與藥物，這些症狀也會很快地消失。延長診察點的時間將有助於降低此類症狀發生的機率(請參看【警語及注意事項】欄)。

其他神經方面的症狀，例如抽筋困難、深部肌腱反射消失及Lhermitte's徵兆也都會在Oxaliplatin治療期間被報告過。視神經炎的零星個案亦曾被提及過。神經毒性雖然為一常被報告的不良反應(發生率可高達85.5%)但很少發生嚴重的神經毒性，在台灣的胃癌臨床研究中顯示約有 12.7%的病人發生第三級或第四級的神經毒性。

過敏反應

依照病人數及等級所統計的發生率(%)

Oxaliplatin併用5-FU/FA 85mg/m ² 每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級 第4級
過敏性反應/過敏	9.1	1	<1	10.3	2.3 0.6

過量

目前 Oxaliplatin 尚無解毒劑，過量時不良反應會加劇，此時應開始監測血液學參數並針對症狀給予治療。

【藥理學特性】依文獻記載

藥效學特性

細胞生長抑制劑-其他類抗腫瘤藥物。

ATC code: L01XA03

(L: anti-neoplastic and immunosuppressants - platinum)

Oxaliplatin 為新一代 platinum 類之抗癌藥，是 oxalate 和 1,2-diaminocyclohexane ("DACH") 與 platinum 原子所組成之複合物。Oxaliplatin 無光學異構物 (a single enantiomer) 為 (cis-[(1R,2R)-1,2-Cyclohexanediamine-N,N']oxalate(2-)-O,O'] platinum)。

Oxaliplatin 對於許多的腫瘤細胞模型系統包括人類結腸直腸癌模型，具極廣泛的體外細胞毒性及體內抗腫瘤活性。在許多已對 Cisplatin 產生抗藥性的腫瘤細胞模型中，Oxaliplatin 亦被證實具體外及體內活性。

Oxaliplatin 和 5-FU 併用時，體外和體內試驗證實有細胞毒性加成作用。Oxaliplatin 的作用機轉雖尚未完全明瞭，仍顯示其經生體轉化後之水解產物與去氧核糖核酸(DNA)作用後，形成DNA股內及股間的交互聯結(intra and interstrand crosslinks)，經破壞DNA合成達到細胞毒性及抗癌效果。以 Oxaliplatin (85mg/m² 每兩週給藥一次)併用 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) 治療轉移性結腸直腸癌的患者，其療效可由下列3項臨床試驗的結果得知：一第一線的治療，二為隨機性、兩組比較性，編號EFC2962的第三期臨床試驗，進行隨機分組的病人共420名，一組為單獨接受5-FU/FA治療(LV5FU2，病人數為210名)，另一組則為Oxaliplatin併用5-FU/FA治療(FOLFOX4，病人數為210名)。一已接受其它抗癌藥物治療的病人，共選取821名對irinotecan (CPT-11)併用5-FU/FA治療無效者，以納入隨機性、三組比較性，編號EFC4584的第三期臨床試驗。三組治療組分別為單獨使用5-FU/FA(LV5FU2，病人數為275名)，或 Oxaliplatin 單獨治療(病人數為275名)，或 Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治(FOLFOX4，病人數為271名)。

一最後，無對照組、編號EFC2964的第二期臨床試驗收納的病患為對單獨以 5-FU/FA 治療無效者，改以 Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療(FOLFOX4，病人數57名)

在上述兩個隨機性臨床試驗中，即 EFC2962 之第一線治療與 EFC4584 的已接受其它抗癌藥物治療病患，證實了相較於單獨使用 5-FU/FA，Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療在統計上有明顯較高的反應率與較長的疾病沒有惡化的存活時間(PFS)/疾病發生惡化的時間(TTP)。在 EFC4584 臨床試驗中，先前治療無效但已接受其它抗癌藥物治療復發之病患，若併用 Oxaliplatin 與 5-FU/FA 治療，它與單獨使用 5-FU/FA 治療者在整體存活時間中位數 (median overall survival, OS) 的比較上，其差異並未達到統計上的意義。

FOLFOX4 相對於 LV5FU2 之反應率

反應率, % (95%信賴區間) 獨立放射性 檢視ITT分析 第一線的治療 EFC2962 每8週做一次反應評估	LV5FU2 22 (16-27)	FOLFOX4 49 (42-46)	Oxaliplatin 單藥治療 NA*
	p值=0.0001		
已接受其它抗癌藥物治 療的病患EFC4584 (以CPT-11併用5-FU/FA 治療無效者) 每6週做一次反應評估	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	p值<0.0001		
已接受其它抗癌藥物治 療的病患EFC2964 (以5-FU/FA治療無效者) 每12週做一次反應評估	無數據	23 (13-36)	NA*

*NA: 無數據

疾病沒有惡化的存活時間中位數(PFS)/疾病發生惡化的時間中位數(TTP)

FOLFOX4 相對於 LV5FU2 之反應率

PFS/ITT比值的的中位數， 月數(95%信賴區間) 獨立放射性 檢視ITT分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962(PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	log p值=0.0003		

已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC4584(TTP) (以CPT-11併用5-FU/FA 治療無效者)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	log p值<0.0001		
已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC2964 (以5-FU/FA治療無效者)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

*NA: 無數據

FOLFOX4 相對於 LV5FU2 的整體存活時間的中位數
Median Overall Survival (OS)

整體存活時間的中位數， 月數(95%信賴區間) 獨立放射性 檢視ITT分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
	log p值=0.12		
已接受其它藥物治療的 病患EFC4584 (TTP) (以CPT-11與5-FU/FA併 用治療無效者)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	log p值=0.09		
已接受其它藥物治療的 病患EFC2964 (以5-FU/FA治療無效者)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

*NA: 無數據

已接受其它抗癌藥物治療的病患(EFC4584)在納入試驗前皆有某些症狀，這些與疾病相關的症狀在接受 Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 的治療組中會比單獨使用 5-FU/FA 治療有較高比例的改善(27.7%相對於14.6%，p=0.0033)。

對於非已接受其它藥物治療的病患(EFC2962)，兩個治療組在任何方面的生活品質上並無統計上顯著的差異。然而，在評估整體的健康狀態與疼痛的生活品質指數上，對照組的得分較高，Oxaliplatin 組則因噁心與嘔吐的因素表現較差。

在手術後輔助療法中，MOSAIC隨機比較性的第三期臨床試驗(EFC3313)有2246名完成結腸癌原發腫瘤切除的病人(899人為第二期/Duke's B2，1347人為第三期/Duke's C)，治療藥物為單獨使用 5-FU/FA (LV5FU2，病人數為 1123人 (B2/C=448/675)，或併用 Oxaliplatin 及 5-FU/FA (FOLFOX4，病人數為 1123人 (B2/C=451/672))。

EFC3313臨床試驗中所有病患之3年無疾病復發的存活率(ITT分析)*

治療組	LV5FU2	FOLFOX4
3年無疾病復發之存活率(%) (95%信賴區間)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
危險係數(95%信賴區間)	0.76 (0.64-0.89)	
Stratified log rank 測試	p=0.0008	

*追蹤時間的中位數為44.2個月(所有的病人都至少追蹤3年)

經由研究證實，以 Oxaliplatin 併用 5-FU/FA (FOLFOX4) 的治療組在3年無疾病復發的存活率上明顯優於單獨使用 5-FU/FA 的治療組(LV5FU2)。

依照疾病的等級來探討EFC3313臨床試驗中，3年無疾病復發的存活率(ITT分析)。

病患的疾病等級	第二級 (Duke's B2)		第三級 (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3年無疾病復發的 存活率(%) (95%信賴區間)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
危險指數 (95%信賴區間)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.9)	
log-rank測試	p=0.151		p=0.002	

*追蹤時間的中位數為44.2個月(所有的病人都至少追蹤3年)

整體存活率(ITT分析)

MOSAIC臨床試驗主要的評估終點為3年無疾病復發的存活率。在該分析的評估時間點，仍然存活的病人於FOLFOX4組有85.1%，於LV5FU2組則為83.8%。此結果說明整體死亡率降低了10%，其中以FOLFOX4組表現較佳，但尚未達到統計上的意義(危險指數0.90)。在第二級(Duke's B2)的次族群(危險指數為1.01)中，FOLFOX4組與LV5FU2組之存活率分別為92.2%及92.4%，在第三級(Duke's C)的次族群(危險指數為0.87)中，FOLFOX4組與LV5FU2組之存活率分別為80.4%及78.1%。在台灣、韓國及法國所進行的三個多中心第二期的臨床試驗顯示，對於未接受其它藥物治療之晚期胃癌，以Oxaliplatin (85mg/m²)，每2週給藥一次或130mg/m²，每3週給藥一次和HDFL併用治療，其總反應率為44-56%，治療有效期間之中位數為5.2-6.2個月，存活期之中位數為8.8-12個月。

【藥動學特性】依文獻記載

各個活性代謝物的藥動學性質尚未被測定。以劑量130mg/m²的Oxaliplatin持續2小時的點滴，每3週給藥一次，進行1-5個療程及Oxaliplatin 85mg/m²每2週給藥一次，進行1-3個療程後，超微濾platinum例如所有未接合型態的活性和非活性platinum之藥動學參數如下：

劑量	C _{max} μg/mL	AUC ₀₋₂₄ μg.h/mL	AUC ₀₋₁₂ μg.h/mL	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} L/h	CL L/h
85mg/m ² 平均標準 偏差	0.814 0.193	4.19 0.647	4.68 1.40	0.43 0.35	16.8 5.74	391 406	440 199	17.4 6.35
130mg/m ² 平均標準 偏差	1.21 0.10	8.20 2.40	11.9 4.60	0.28 0.06	16.3 2.90	273 19.0	582 261	10.1 3.07

平均AUC₀₋₂₄及C_{max}乃在第3次(85mg/m²)或第5次(130mg/m²)給藥時測定。

平均AUC、V_{ss}、CL、CL_{ss}則在第1次給藥時就能測定。

C_{max}、C_{min}、AUC、AUC₀₋₂₄、V_{ss}及CL經由non-compartmental分析計算而得。

t_{1/2α}、t_{1/2β}、t_{1/2γ}乃經由compartmental分析計算而得(取自第1-3次給藥之數據)。

2小時的點滴後，給與的platinum約有15%存在於全身血液循環中，其餘的85%則迅速分布到組織內或經由尿液排除。由於其與紅血球細胞和血蛋白自然的結合的結果，其半衰期與紅血球細胞和血蛋白自然的更新相近。以每2個星期給藥一次，每次85mg/m²劑量點滴注射或每3個星期給藥一次，每次130mg/m²劑量點滴注射，其在超微濾血漿中並無累積現象，而且在第一個療程就達到了血中的穩定狀態。個體差異小。

Oxaliplatin在體外的生體轉化作用不經酵素降解，亦無任何跡象顯示其diaminocyclohexane (DACH)經cytochrome P₄₅₀代謝。Oxaliplatin在體內受到廣泛的生體轉化作用，兩小時點滴給藥終止時，在超微濾血漿中無法偵測到未代謝原形，在全身循環中可偵測到許多細胞毒性代謝物包括monochloro-, dichloro-和diaquo-DACH platinum型式者，並於稍後可偵測到一些無活性的接合產物。

Platinum主要由尿液中排除，主要的清除率出現在投藥後48小時內，在第5天，約有54%的總劑量經由尿液排除，小於3%的總劑量經由糞便排除。腎功能不良的病人其清除率明顯下降，從17.6±2.18 L/h降至9.95±1.91 L/h，其分佈體積亦明顯下降，330±40.9降至241±36.1，嚴重腎衰竭的病人其platinum的清除率尚未被研究。

【臨床前安全性資料】依文獻記載

以單一劑量和重複給藥方式的臨床前動物試驗(如老鼠、大鼠、狗和猴子)，其標的器官包括有骨髓、消化系統、腎臟、睪丸、神經系統和心臟。Oxaliplatin與其它型態的platinum以及其它以作用於DNA來治療人類腫瘤的細胞毒性藥物，除了心臟毒性外，在這些動物標的器官的毒性相似。對心臟的作用，僅於狗觀察到伴有致命性心律失常運動的電生理學異常，心臟毒性應考慮為狗的特例，不完全是因為只發生於狗身上。同時也因為投與的劑量幾近於狗的致死量(150mg/m²)，人類對此劑量有很好的耐受性。以大鼠感覺神經進行的臨床前試驗認為與Oxaliplatin有關的急性感覺神經症狀可能是與鈉離子的電流出入口有關。

Oxaliplatin於哺乳類細胞測試系統中顯示有致突變(mutagenic)和致變(clastogenic)作用，並於大鼠顯示出胚胎毒性。雖然Oxaliplatin的致癌力尚未被測試，但仍可能是一個致癌物。

【藥學特性】依文獻記載

配伍禁忌

除了在使用與操作指南中所建議的藥品外，本品請勿與其它藥品混合。

一勿和鹼性藥品或溶液(特別是含5-fluorouracil)的溶液，鹼性溶液，trometamol或

以trometamol為賦形劑而含folinic acid的藥品)併用。

一勿以生理食鹽水稀釋。

一勿於點滴瓶內混以其他藥品或以同一點滴管注射(●)與有關同時投與folinic acid的

指示。

一勿使用含鋁之注射材料。

貯藏期

以衛生物觀點而言，點滴溶液應立即使用。如不立即使用，使用者應自行判斷使用前的狀況和效期。

貯存時的注意事項

點滴藥品保存在外盒中來避光保存。

嚴防冷凍。

稀釋後：此類準備注射用之輸液可在室溫下保存24小時。

使用與操作指南

與所有劇毒藥品一樣，要小心的處理和配製Oxaliplatin。

使用指導

醫護人員處理這類細胞毒性藥物時，須非常小心以保障自身與環境的安全。

須由受過如何使用這類產品訓練的專業人員，在確實保護環境與自身健康的情況下，來配製細胞毒性藥物的點滴輸液。將要有專用的操作設備，禁止吸煙和飲食。

一必需有適當的配備，特別是長袖實驗衣、面罩、帽子、護目鏡、拋棄式滅菌手套、處置以及盛裝廢棄物的容器和袋子。

一排泄物和廢物必須小心處理。

一必須必須知道如何處理這類細胞毒性藥物。

一壞壞的容器須以細胞毒性藥物處理。

一將廢棄藥物裝在緊密封口的容器內加以焚化(●考慮廢棄物的處理)。

皮膚接觸到注射劑及點滴溶液時，應立即以清水沖洗之。

點滴接觸到注射劑及點滴溶液時，應立即以清水沖洗之。

使用時的注意事項

一絕不使用含鋁的注射器具。

一絕不投與未經稀釋的藥品。

一絕不以生理食鹽水來稀釋本品

一絕不在同一個點滴瓶或點滴管內併用它藥(特別是含5-FU，鹼性溶液，trometamol以及含folinic acid以trometamol為賦形劑的藥品)。
Oxaliplatin可以與folinic acid同時投與，應使用Y型管在注射部位之前放入。不可以於點滴瓶內混合。
Folinic acid應以等濃輸注液如5%葡萄糖溶液稀釋，絕不可使用氯化鈉溶液或鹼性溶液，投與Oxaliplatin之後要沖洗輸液管。
一只能使用建議的稀釋液(如下文)。

注射前的準備

使用前須加以攪拌。只有澄清而無沉澱的溶液可以使用。

此藥劑只能單一使用，任何未使用的部份必須丟棄。

點滴前的稀釋

取出適量的Oxaliplatin注射劑，以250到500mL的5%葡萄糖注射液稀釋，可得到高於0.2mg/mL的濃度。之後以靜置輸液給藥。

使用前須加以攪拌。只有澄清而無沉澱的溶液可以使用。

此藥劑只能單一使用，任何未使用的部份必須丟棄。勿使用含氯化鈉之溶液來稀釋或稀釋。

點滴

給與Oxaliplatin時，應是不需要先行prehydration療法。

以250-500mL的5%葡萄糖注射液稀釋後之Oxaliplatin濃度高於0.2mg/mL，必須由周邊靜脈或中央靜脈持續2-6小時點滴給藥。當Oxaliplatin和5-FU併用時，應在給與5-FU前先給與Oxaliplatin。

廢棄物之處理

所有在稀釋和投藥過程中所用或未使用的物品均應依照醫院之毒性廢棄物標準作業程序辦理。

儲存：30℃以下儲存。

包裝：10毫升、20毫升、40毫升玻璃小瓶裝，100瓶以下盒裝。

本藥原由醫師使用

衛署藥製字第055934號

G- 11239號



杏輝藥品工業股份有限公司
SINPHAR PHARMACEUTICAL CO., LTD.

台灣 宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
84, CHUNG SHAN ROAD, CHUNG SHAN VILLAGE, TONG SHAN SHEN, I-LAN TAIWAN
電話：(0800)21053-0151 website: http://www.sinphar.com