

常見適應症 (藥物於 2015 年 FDA 允許上市)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Gastric cancer, advanced or metastatic disease Lancet 2014 Jan ;383(9911):31-39	使用過 fluoropyrimidine or platinum-containing chemotherapy REGARD trial : ramucirumab (n=238) or Placebo (n=117).	mOS : 5.2 months (ramucirumab) vs 3.8 months (placebo) (p=0.047)	單用或與 paclitaxel 併用。 IV : 8 mg/kg every 2 weeks, 直到疾病惡化或無法耐受。
Non-small cell lung cancer, Metastatic (2014) Lancet 2014 Aug 23;384(9944):665-73	過去使用過 platinum-based chemotherapy ramucirumab + docetaxel (pts : 628) vs docetaxel (pts : 625).	phase III trial (REVEL) mOS : 10.5 months (ramucirumab) group vs 9.1 (p=0.023) mPFS (4.5 vs 3.0 months, P= .024)	與 docetaxel 併用 IV : 10 mg/kg on day 1 every 21 days · 直到疾病惡化或無法耐受。
Metastatic colorectal cancer Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):e262	使用過 bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine Ramucirumab + second-line FOLFIRI (pts: 536) vs FOLFIRI	phase 3 study (RAISE) mOS : 13.3 months (ramucirumab) vs 11.7 months (placebo) (p=0.0219). ADR : ≥Grade 3 (5%)	與 FOLFIRI 併用。 IV 8 mg/kg ramucirumab plus FOLFIRI every 2 weeks

	(pts:536)	neutropenia (38%) , febrile neutropenia (3%), hypertension (11%), diarrhoea (11%), fatigue (12%)	until disease progression
--	-----------	--	---------------------------

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival, ADR: adverse reaction

作用機轉

標靶藥物。為一種單株抗體，和血管內皮生長因子結合，阻止腫瘤的微血管形成，以延緩腫瘤的生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：無。
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球減少 (5% to 24%; grade \geq 3: 8%), 血小板減少症狀(46%; grade \geq 3: 8%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：高血壓(16% ; 3/4級: 8%)、動脈栓塞(2% ; 包含心肌梗塞、腦血管事件)。請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物。
 - 第三級：收縮壓 \geq 160 mmHg 或舒張壓 \geq 100 mmHg，需要兩種以上藥品進行治療。
 - 第四級：可能危及生命(包含惡性高血壓、暫時或永久性神經缺陷、高血壓危象)，需進行緊急處理。
2. 神經系統副作用：疲倦(36%)、頭痛(9-14%)、失眠(11%)。
3. 神經骨骼系統副作用：背痛 (10%)
4. 皮膚方面副作用：皮疹(4%)。

5. 代謝及內分泌方面副作用：低蛋白血症(33%)、低血鈉(6%)、低血鈣(16%)。
6. 胃腸方面副作用：腹痛 (25%)、食慾下降 (23%)、腹瀉 (14%)、噁心 (19%)、腸阻塞 (2%)、嘔吐 (10%)、胃腸道穿孔(<1%)。
7. 生殖泌尿系統副作用：蛋白尿(8~17%；3級以上：1%)
8. 血液方面副作用：紅血球減少(11%)、嗜中性球低下(5-24%，3級 8%)、貧血 (4%)、低血小板 (46%，3級 8%)、出血(2~4%)。
9. 免疫系統副作用：產生抗藥性抗體(3%)、輸注反應(≤16%；可由事前給予抗組織胺預防)。
10. 呼吸系統副作用：鼻出血(5%)、肺炎 (3%)。
11. 肝臟系統副作用：腹水 (3% 至 18%)、肝性腦病 (≤6%)、肝腎症候群 (≤6%)
12. 其他方面：發燒 (10%)、注射相關反應 (≤9% ；利用術前用藥將反應降至最低)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全調整劑量：無需調整劑量。
- 肝功能不全劑量調整：
 - 輕度 (正常膽紅素，AST > ULN 或總膽紅素 > 1 至 1.5 倍 ULN (正常值上標) 和任何 AST) 或中度 (總膽紅素 > 1.5 至 3 倍 ULN 和任何 AST) 受損：無需調整劑量。
 - 嚴重損害 (總膽紅素 > 3 倍 ULN 和任何 AST)：無研究報告。只有當治療的潛在益處超過臨床惡化的潛在風險時，才可用於 Child-Pugh B 級或 C 級肝硬化患者。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 胃腸道穿孔：ramucirumab 可能會增加胃腸道穿孔的風險，這是一種潛在的致命事件。在經歷 GI 穿孔的病人中永久停用 ramucirumab。

副作用	嚴重度	劑量調整
胃腸道毒性：穿孔或瘻管(Fistula) 1. 有憩室炎(diverticulitis),腸阻塞,腹腔內癌轉移擴散(abdominal carcinomatosis), 未切除大腸直腸腫瘤或有過腹腔放療。要小心照顧評估。 2. 有腸憩室病史、潰瘍或進行胃鏡檢查，要小心照顧評估。 3. 長期使用 ASA/NSAIDs 病人。	任何級別	永遠停用 Ramucirumab

- 出血：ramucirumab 與胃腸道出血風險增加有關，包括≥ 3 級事件，可能是嚴重的或有時是致命的。在經歷嚴重 (3 級或 4 級) 出血的病人永久停用 ramucirumab。接受非類固醇抗發炎藥 (NSAID) 的病人被排除在一些臨床試驗之外。此外，一些非小細胞肺癌試驗中的各種排除標準包括近期大咳血病史、使用治療性抗凝劑或慢性非類固醇抗發炎藥或其他抗血小板治療 (每日一次阿司匹林除外)，或證據 (包括放射學證據) 有氣道或血管受腫瘤影響或腫瘤內空洞；尚不清楚符合此類標準的病人發生肺出血的風險。

副作用	嚴重度	劑量調整
出血 1. 每次問是否有出血史 2. 給 ramucirumab 前，是否有 coagulopathy 或有給抗凝血藥。 3. 不可用於未治療的腦部轉移。	3 或 4 級	永遠停用 ramucirumab

- 高血壓：可能導致或加重高血壓；使用 ramucirumab 會增加嚴重高血壓的發生率。在一項非小細胞肺癌研究中，與接受安慰劑加 erlotinib 的病人相比，接受 ramucirumab 聯合 erlotinib 的病人出現新的或惡化的高血壓，需要開始≥3 種抗高血壓藥物治療的發生率更高。在治療開始前控制高血壓。在治療期間每 2 週監

測一次血壓（如果有需要，需更頻繁監控）。如果發生嚴重高血壓，暫時停用 ramucirumab 直至得到良好控制。如果醫學上高血壓無法獲得良好控制或在有高血壓危象或高血壓腦病變病人，永久終止 ramucirumab。

副作用	嚴重度	劑量調整
Hypertension 治療中，每日量血壓。	1-3 級	治療開始前，控制病人血壓。治療期間，至少每兩週監測血壓。 若發生嚴重高血壓時，暫時停藥至血壓被控制；若無法以藥物控制時，需永久性停藥。
	嚴重高血壓 (未經藥物處理)	暫停 ramucirumab; 當高血壓獲得控制後，重新給藥。
	高血壓危象	停用 ramucirumab
	高血壓性腦病變	停用 ramucirumab

- 輸注反應：輸注反應：ramucirumab 與輸注相關反應（可能很嚴重），通常在第一次或第二次給藥時發生。輸液反應的症狀包括寒顫、潮紅、低血壓、支氣管痙攣、呼吸困難、缺氧、喘息、胸痛/胸悶、心搏過速、背痛/痙攣、寒顫/震顫和/或感覺異常。建議在輸注前預先用藥。在輸注期間監測輸注反應症狀。

副作用	嚴重度	劑量調整
輸注反應	1 級或 2 級輸液反應	預先用藥再加上 dexamethasone 和 acetaminophen，並減少 50% 輸注速率。
	3 級或 4 級輸液反應	立即和永久停用 ramucirumab。給予適當的治療 (eg, epinephrine, corticosteroids, IV antihistamines, bronchodilators, and/or oxygen).

- 蛋白尿/腎病症候群：Ramucirumab 與蛋白尿有關（包括 ≥ 3 級蛋白尿和腎病症後群）。在治療期間通過尿試紙和/或 urinary protein creatinine ratio 監測蛋白尿，以了解蛋白尿的進展或惡化。對尿蛋白 ≥ 2 g/24 小時，停 Ramucirumab 治療；重新開始治療時降低劑量。對尿蛋白 > 3 g/24 小時或

腎病症後群，永久終止 Ramucirumab。

副作用	嚴重度	劑量調整
蛋白尿/腎病症候群 1.每次治療前檢測尿試紙和/或 urinary protein creatinine ratio 監測蛋白尿 2. 如果尿試紙有 2+以上的尿蛋白，需要收集 24 小時的尿蛋白收集。	1+ proteinuria (dipstick)	續用 Ramucirumab
	尿蛋白 <2g (24-h urine)	續用 Ramucirumab 與監測 24 小時尿蛋白。如果 24 小時尿蛋白降至 < 1g, 重新用 dipstick 監測。
	尿蛋白 > 2g (24-h urine)	暫停用藥。當尿蛋白 <2 g/24 hr，以較低劑量重新給藥。若起始劑量為 8mg/kg，以 6mg/kg 給藥；若起始劑量為 10mg/kg，以 8mg/kg 給藥。
	若蛋白尿含量 >3 g/24 hr 或出現 nephrotic syndrome	則需永久停藥

- 動脈血栓事件：ramucirumab 曾發生嚴重且有時是致命的動脈血栓事件，包括心肌梗塞、心臟停止、腦血管意外和腦缺血，包括 ≥ 3 級。在經歷動脈血栓的病人中需永久停用 ramucirumab。

副作用	嚴重度	劑量調整
血栓栓塞事件	任何級別	停用 Ramucirumab

- 傷口癒合併發症：血管內皮生長因子 (VEGF) 或 VEGF 受體抑制劑可能會導致傷口癒合。擇期手術前停 Ramucirumab 28 天，大手術後至少停 2 週

副作用	嚴重度	劑量調整
傷口癒合不良	手術前停藥，術後停藥至傷口有適當癒合。	發生傷口併發症 (傷口延緩癒合，或出血)，需停藥至傷口完全癒合。

➤ 可逆性後腦部白質病變症候群 (PRES)

副作用	嚴重度	劑量調整
Reversible leukoencephalopathy Syndrome (可逆性後腦部白質病變症候群)	監測症狀: 頭痛、噁心/嘔吐、癲癇發作、失明或意識改變，伴有或不伴有高血壓。用MRI 確認 PRES 的診斷	1. 停 ramucirumab 2. 症狀處理 (如癲癇) 3. 如有高血壓，控制。

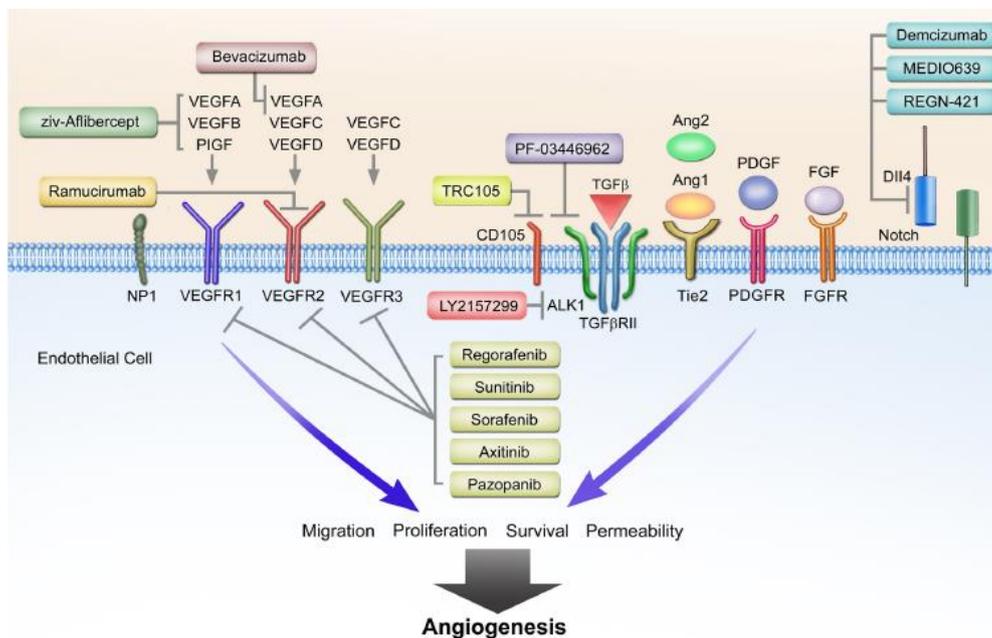
- 肝毒性：在接受 ramucirumab 治療的 Child-Pugh B 級或 C 級肝硬化病人中，已經報告了臨床惡化，包括新發或惡化的腦病、腹水或肝腎症候群。只有在潛在益處大於潛在風險時，才可用於 Child-Pugh B 級或 C 級肝硬化病人。根據治療肝細胞癌的臨床試驗數據，與接受安慰劑的患者相比，接受 ramucirumab 的 Child Pugh A 級肝硬化病人肝性腦病和肝腎症候群的合併發病率增加。

臨床監測項目

- 肝功能檢查；
- 尿蛋白（通過urine dipstick和/或尿蛋白肌酐比率）；
- 甲狀腺功能、
- CBC/DC (全血球計數及白血球分類) ；
- 在治療前（有生殖能力的女性）檢查妊娠狀態。
- 監測血壓（每2週一次；如果有需要，則需更頻繁）；
- 輸注相關反應的症狀（輸注過程）；
- 動脈血栓栓塞的症狀、
- 出血、
- 胃腸道穿孔、
- 傷口癒合困難和可逆性後部腦白質變性(RPLS，reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

機轉

Ramucirumab 是一種重組單株抗體，可抑制血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR2)。Ramucirumab 對 VEGFR2 具有高親和力，與其結合並阻斷 VEGFR 配體、VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 的結合，從而抑制 VEGFR2 的活化，從而抑制配體引發內皮細胞增生和遷移。抑制 VEGFR2 會導致減少腫瘤血管分佈和生長。(Fuchs 2014).



藥師小叮嚀

1. 請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物。
2. 請觀察是否有出血，解黑便的情形。
3. 請注意藥物輸注過敏反應。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物。
6. 每次複診需驗尿中是否有蛋白尿。
7. 監測胃腸道穿孔或瘻管（包括腹痛、便秘、嘔吐和發熱）、出血（包括流鼻血、咳血、胃腸道和/或中樞神經系統出血）、
8. 如有癲癇發作、頭痛、意識改變、視覺干擾，請告知醫師。
9. 如有胸悶、腿部紅腫熱痛，請盡快就醫。
10. 如有傷口，請監測傷口癒合。
11. 如果有疲倦、走路很喘等症狀。請告知醫護人員。
12. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後（女性3個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
13. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
14. 臨床監測項目: 監測蛋白尿(通過尿液試紙分析)、量血壓、腎功能、定期監測心電圖和電解質。