

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Fulvestrant

鄭涵勻¹、林雅如

前言

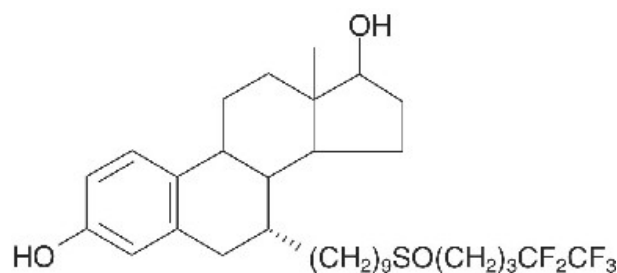
乳癌在台灣的发生率一直都是女性十大癌症中第一位；而乳癌的治療方式包含手術（乳房保留手術、全乳房切除術）、放射線治療、化學治療、荷爾蒙治療及標靶治療，其中以手術治療最常見。在輔助治療中，以荷爾蒙療法及化學治療比例較高。在荷爾蒙治療中，以降低雌激素的生成為主要機轉，由於雌激素在乳癌患者會促進腫瘤細胞生長，因此藉由阻斷雌激素的釋放或作用，即可以減少腫瘤細胞的增生。本文將介紹雌激素受體的專一性拮抗劑- fulvestrant。

劑型規格

Fulvestrant 為雌激素 estradiol 的合成類似物，結構如圖一。其規格為 250 mg/5 mL/syringe (50 mg/mL)。

核准適應症

美國 FDA 於 2002 年核准 fulvestrant 上市，台灣則於 2006 年核准用於治療已接受輔助抗雌激素療法，但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化的停經婦女，且其雌激素受體為陽性的局部晚期或轉移性乳癌。



圖一、Fulvestrant 結構式

作用機轉

Fulvestrant 為雌激素專一性受體拮抗劑，主要機轉為降低雌激素受體的表現，透過體內的一種蛋白質--泛素 (ubiquitin)，其主要功能為標記需要被分解的蛋白質，泛素結合到雌激素受體上，使雌激素受體被蛋白酶 (proteasome) 分解，進而降低雌激素受體的表現。

正常體內雌激素 estradiol 結合到受體上，會同時活化兩個點- AF1 及 AF2，而 tamoxifen 可使 AF2 不活化，但是 AF1 仍有部分活化，因此會產生部份作用，而 fulvestrant 可使兩者皆不活化，幾乎不會結合到 DNA 上產生作用，進而降低腫瘤細胞的增生。

臨床療效

Di Leo A 等人在 CONFIRM 臨床試驗中比較 fulvestrant 500 mg（於第 1、14、28 天及之後每 28 天給藥一次）與 fulvestrant 250 mg

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生

(每28天注射一次)兩種劑量的療效及安全性，發現500 mg組有較長的整體存活期(overall survival)(hazard ratio = 0.81; 95% confidence interval = 0.69-0.96; P = 0.02)，且二者安全性相當。Robertson JF等人比較fulvestran 每月使用500 mg與anastrozole每天服用1 mg作為停經後且雌激素受體陽性的乳癌患者第一線治療的療效及安全性(n=205)，結果顯示在最佳整體反應(best overall response)及客觀反應率(objective response rate)的評估上，兩組無顯著差別。另分析治療至疾病惡化時間(time to progress, TTP)、治療失敗時間(time to treatment failure, TTF)，則fulvestrant組優於anastrozole。

Gong DD等人於2014年以統合分析法比較fulvestran 250 mg與 anastrozole 1 mg對停經後婦女罹患晚期乳癌的療效及病患的耐受性，結果顯示fulvestrant較anastrozole有較長的反應期間(duration of response)(HR = 1.31, 95% CI 1.13-1.51)，而在治療失敗的時間(time to treatment failure)、完全反應率(complete response)、部分反應率(partial response)的分析上，兩者在統計上並無顯著差異。

藥動學

Fulvestrant 可於投藥後第15天達到最高血中濃度，其全身分布體積可達3-5 L/kg，會經由CYP系統或非CYP系統代謝，兩者的比例尚不明確；fulvestrant 主要經由糞便排除，高達90%。

劑量與用法

Fulvestrant 於初期使用的第一個月，必須要兩週給藥一次，每次500 mg，以肌肉注射給藥，分別將兩支5 mL(每支250 mg)的藥物注射在兩邊的臀部上。之後每個月給藥一次。

藥物交互作用

Fulvestrant 目前未有已知的藥物交互作用。

不良反應

Fulvestrant 的副作用少，也不嚴重，較常見的有噁心、衰弱無力、注射部位疼痛、肝臟酵素上升(ALT、AST、ALP)等。

注意事項

輕、中度腎功能不佳的患者不需要調整劑量，而重度腎功能不佳患者的劑量調整方式，目前尚無建議資料。

中度肝功能不全患者建議將劑量減半為每個月使用250 mg。目前尚未有對重度肝功能不全患者的給藥建議。

結論

Fulvestrant 為專一性荷爾蒙受體拮抗劑，用來治療局部晚期或轉移性乳癌，接受過抗荷爾蒙療法疾病仍復發或惡化且荷爾蒙受體為陽性的停經婦女。從臨床試驗顯示本藥在療效上不劣於anastrozole，且於TTP，TTF上優於anastrozole，因此對anastrozole無反應或不耐受的病患，fulvestrant 是一個可替代的藥物。

院內同類藥品比較

學名	Fulvestrant	Tamoxifen	Anastrozole	Letrozole	Exemestane
商品名	Faslodex	Nolvadex	Arimidex	Femara	Aromasin
規格含量	50 mg/mL, 5 mL/syrg	10 mg/tab	1 mg/tab	2.5 mg/tab	25 mg/tab
給藥途徑	肌肉注射	口服	口服	口服	口服
成人劑量	500 mg qm	10-20 mg bid	1 mg/day	2.5 mg/day	25 mg/day
適應症	已接受輔助抗雌激素療法，但疾病仍復發或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化的停經婦女，且其雌激素受體為陽性的局部晚期或轉移性乳癌。	轉移性乳癌之治療 乳癌手術後之輔助療法	治療停經後婦女晚期乳癌。	荷爾蒙接受器呈陽性及 lymph node metastasis positive 之乳癌病人作為 tamoxifen 輔助療法之後的延伸治療。	已接受抗雌激素無效之停經婦女晚期乳癌
機轉	專一性 ER 抑制劑	選擇性 ER 抑制劑	降低雌激素生成	降低雌激素生成	降低雌激素生成
T1/2	40 天	5-7 天	40-50 小時	2-4 天	1 天

參考資料

1. Ratanaphan A. A DNA Repair BRCA1 Estrogen Receptor and Targeted Therapy in Breast Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2012;13:14898-14916
2. Gong DD et al. Fulvestrant 250 mg versus Anastrozole 1 mg in the Treatment of Advanced Breast Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials . APJCP. 2014;15:2095-2100
3. Robertson JR et al. Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. Clin Oncol. 2009;27(27):4530-4535
4. Robertson JR et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for The First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Follow-Up Analysis From the Randomized 'FIRST' Study. Breast Cancer Res Treat. 2012;136(2):503-11
5. Di Leo A et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(30):4594-600