

246887

MRG5080013 ผศ.ดร.พญ. ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



246887



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทีนิบ เมื่อบริหาร
ร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาติน และไฟว์เอฟยูใน
ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

โดย พญ.ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์และคณะ

30 พฤศจิกายน 2551

600851464

246887

สัญญาเลขที่ MRG5080013

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทีนิบ เมื่อบริหาร ร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาติน และไฟว์เอฟยูใน ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร



คณะผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภัทรพิมพ์ สรรพวิรวงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ จารุรัตนศิริกุล

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สังกัด

คณะแพทยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุน

สนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) ที่สนับสนุนแหล่งทุนในการทำงานวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณบริษัท แอสตราเซเนกา จำกัด ที่ให้การสนับสนุนยาเจฟิทิเนียมและสารเคมีที่ใช้ในการทำวิจัย ขอขอบคุณ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และบริษัทห้องปฏิบัติการกลางตรวจสอบผลิตภัณฑ์เกษตรและอาหาร จำกัด ที่มีส่วนสนับสนุนในงานวิจัยนี้ และท้ายสุดขอขอบคุณเป็นอย่างสูงแก่ คุณณฐวรรตน์ สุวรรณมณี อดีตผู้ช่วยวิจัยฝ่ายห้องปฏิบัติการ คุณหทัยรัตน์ หงษ์พฤษ์ ผู้ช่วยวิจัยฝ่ายห้องปฏิบัติการ ประจำสาขามะเร็งวิทยา อาจารย์สมชาย ศรีวิริยะจันทร์ อดีตนักวิทยาศาสตร์ประจำสาขาเภสัชวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือสำหรับโครงการวิจัยนี้จนสำเร็จ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	1
Abstract	3
บทนำ	5
วิธีดำเนินการวิจัย	7
รูปแบบการวิจัย	7
การวิเคราะห์ระดับยาเจฟิทิโนบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในพลาสมา	8
การหาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์	10
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์	10
ผลการศึกษา	11
ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	11
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์	12
การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิโนบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในพลาสมา	12
สรุปผลการทดลอง	18
บทวิจารณ์	19
เอกสารอ้างอิง	21

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดง Gradient elution condition ในการวิเคราะห์ยาเจฟิทินิบ	9
ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา	11
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	12
ตารางที่ 4 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	13
ตารางที่ 5 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทินิบในผู้ป่วย 8 ราย	14
ตารางที่ 6 ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	15
ตารางที่ 7 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิสพลาตินในผู้ป่วย 8 ราย	16
ตารางที่ 8 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	17
ตารางที่ 9 สรุปผลค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของการศึกษาการใช้ยาเจฟิทินิบและซิสพลาติน เมื่อให้ร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร	18

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	13
รูปที่ 2 ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	15
รูปที่ 3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	17

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ MRG5080013

ชื่อโครงการ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทินิบเมื่อบริหารร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาติน/ไฟว์เอฟยู ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

นักวิจัย ผศ.พญ.ภัทรพิมพ์ สรรพวิรวงศ์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์E-mail Address spatrapai@medicine.psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 1 ธันวาคม 2549 ถึง 30 พฤศจิกายน 2551

246887

ความเป็นมา: โรคมะเร็งหลอดอาหารเป็นมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญของประชากรภาคใต้ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีโปรตีน Epidermal growth factor receptor (EGFR) เพิ่มขึ้น การใช้ยาต้าน EGFR เช่น เจฟิทินิบ (Gefitinib (Iressa®)) ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาจึงอาจให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทินิบเมื่อบริหารร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยูในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

วัสดุและวิธีการ: ผู้ป่วยจะได้รับยาเจฟิทินิบ ต่อเนื่องทุกวัน วันละ 250 มก. ในแต่ละรอบการให้ยาเป็นเวลา 21 วัน โดยผู้ป่วยรับประทานยาเจฟิทินิบ 250 มก. พร้อมกับให้ยาซิสพลาติน 65 มก./ตรม. โดยหยดผ่านทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ของรอบการให้ยา เมื่อให้ยาซิสพลาตินเสร็จแล้วจะให้ยาไฟว์เอฟยู 800 มก./ตรม. โดยหยดผ่านทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมงต่อเนื่องนาน 5 วันในแต่ละรอบการให้ยา ซึ่งจะวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวในรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 โดยการเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจความเข้มข้นของยาเจฟิทินิบในวันที่ 21 ของรอบการให้ยาที่ 1, วันที่ 1 และ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา ยาซิสพลาตินเริ่มเก็บในวันที่ 1 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 72, 144, 216, 240, 264, 288 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด และยาไฟว์เอฟยูเริ่มเก็บในวันที่ 1 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 2, 48, 72, 120 ชั่วโมงหลังได้รับยาของรอบการให้ยาที่ 1 และ 2

ผลการศึกษา: จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย ค่าเฉลี่ยตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทินิบในวันที่ 21 ของรอบการให้ยาที่ 1 และวันที่ 1 และ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาซิสพลาตินที่เวลา 0 ถึง 288 ชั่วโมงกับเวลาและค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายของยาดังกล่าวมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 การศึกษาครั้งนี้ผลตอบสนองที่ดีที่สุดของผู้ป่วยคือมี complete response 1 ราย และ partial response 7 ราย ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up time) เป็นระยะเวลา 15.3 เดือนจนถึงเดือนกรกฎาคม 2553 พบว่าปัจจุบันผู้ป่วยยังมีชีวิต 1 ราย และเสียชีวิตแล้ว 7 ราย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรค (median

progression-free survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 7.2 เดือน (95%CI: 3.09, 11.31) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม (median overall survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 11.27 เดือน (95%CI: .00 , 27.76)

สรุป: การบริหารยาเจฟิทินิบร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยูในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารไม่ได้ทำให้ค่าเฉลี่ยตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทินิบมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

คำหลัก : เภสัชจลนศาสตร์, เจฟิทินิบ, ไฟว์เอฟยู, ซิสพลาติน, มะเร็งหลอดอาหาร

Abstract

Project Code : MRG5080013

Project Title : The study of pharmacokinetics of gefitinib coadministered with cisplatin/5-FU chemotherapy in esophageal cancer patients

Investigator : Patrapim Sunpaweravong, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

E-mail Address : spatrapi@medicine.psu.ac.th

Project Period : December 1, 2006 – November 30, 2008

246887

Background : Esophageal carcinoma remains a problematic cancer among population in the Southern Thailand. Approximately half of the patients overexpress epidermal growth factor receptor (EGFR) protein, therefore using anti-EGFR inhibitor such as gefitinib (Iressa®) with chemoradiation may improve treatment outcome. The purpose of this study was to examine pharmacokinetics of gefitinib when giving with cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) for stage II-IV carcinoma of the esophagus.

Method : Patients received gefitinib 250 mg/day added to cisplatin 65 mg/m² as a 1 hour infusion on day 1, and 5-FU 800 mg/m²/day infused continuously on day 1-5. Cycles were repeated every 3 weeks for up to six cycles. A Pharmacokinetic analysis was performed during cycles 1 and 2. Blood sample were collected to measure plasma concentration of gefitinib on day 21 of cycle 1, days 1 and 5 of cycle 2 at pre-dose and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after gefitinib administration. Cisplatin concentration was measured at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 72, 144, 216, 240, 264 and 288 hours whereas concentration of 5-FU was measured at pre-dose, 2, 48, 72 and 120 hours of each cycle.

Results : Eight patients completed pharmacokinetic data evaluation. Mean pharmacokinetic parameters of gefitinib were not significantly different between day 21 of cycle 1 and days 1 and 5 of cycle 2. Mean AUC_{0-t} and clearance of cisplatin were significantly different for cycles 1 and 2, except for C_{max} and t_{1/2} which were similar. One patient achieved complete response and seven partial responses. Median follow-up time of the patients in this study until July 2010 was 15.3 months. One patient was alive and remained disease-free whereas seven were dead. The median progression-free survival time was 7.2 months (95%CI: 3.09, 11.31) and the median overall survival was 11.27 months (95%CI: .00 , 27.76).

Conclusions : Administration of gefitinib with cisplatin and 5-FU did not alter pharmacokinetics parameters of gefitinib significantly in patients with stage II-IV esophageal carcinomas.

Key Words : Pharmacokinetics, Gefitinib, 5-fluorouracil, Cisplatin, Esophageal cancer