



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥劑部
 總編輯：劉采艷
 執行編輯：陳仲揚
 編輯：陳怡珊、張維舜、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

新化療藥-單株抗體與藥物結合體

-Ado-Trastuzumab Emtansine

張維舜 藥師

約有 20-25% 乳癌患者，其癌細胞具有第 2 型人類上皮生長因子接受體 HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 的過度表現，因此，選擇性作用在 HER2 的標靶藥物 trastuzumab 為 HER2 陽性乳癌主要治療藥物。但治療失敗或復發的轉移性乳癌病人，繼續使用 trastuzumab 合併其他化療藥可能會增加心毒性。有些病人會使用 lapatinib 合併 capecitabine，而現在有了更新的治療藥物 - ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®，賀癌寧) 可供選擇。

Trastuzumab emtansine 是一種新的抗體藥物結合體 (antibody-drug conjugate，ADC) 化療藥物，將單株抗體藥物 trastuzumab 與 DM1 (a derivative of maytansine) 的細胞毒性藥物結合而成，一般通用縮寫是 T-DM1。其中 DM1 與硫醚結合物 (4 - [N-maleimidomethyl] cyclohexane - 1 carboxylate，MCC) 的共價連結複合物稱為 emtansine。目前用於 HER2 陽性的轉移性乳癌，必須之前有接受過轉移性癌症治療，或是在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。

T-DM1 先藉由 trastuzumab 專一性的與乳癌細胞上的 HER2 受體結合，藉由內化作用進入乳癌細胞，再利用溶酶體放出 DM1。DM1 會與乳癌細胞內的微管蛋白結合，導致癌細胞凋亡 (apoptosis)。另一方面，trastuzumab 也會阻礙 HER2 的訊息傳遞，抑制癌細胞生長。

在一個 phase III 臨床試驗中，共有 991 位轉移性 HER2 陽性乳癌病人，隨機分配為 T-DM1 或是對照組 (lapatinib + capecitabine 治療)。治療結果發現，T-DM1 的無惡化存活期 (PFS) 9.6 個月，優於對照組的 6.2 個月 ($p < 0.0001$)。在總存活期方面，第一次期中分析兩組並無差異，但在第二次期

中分析，T-DM1 明顯優於對照組 (T-DM1 存活中位數是 30.9 個月，對照組是 25.1 個月)，因而提早停止試驗。

T-DM1 治療乳癌之建議劑量為 3.6 mg/kg，每 3 周靜脈輸注一次，每次輸注 90 分鐘；若沒有輸注相關不良反應 (潮熱、冷顫、發燒、呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣以及心跳過快等)，之後可縮短為輸注 30 分鐘。在有第 3 級肝臟毒性或第 3 級高膽紅素血症，或是血小板低於 $25000/\text{mm}^3$ 時，需考慮調降劑量。第一次調降劑量是用 3 mg/kg，第二次調降劑量則是使用 2.4 mg/kg。在腎功能不全 ($\text{ClCr} : 30-90 \text{ mL/min}$) 不需要調整劑量； ClCr 小於 30 mL/min 則因缺乏資料，不建議使用。

治療期間建議須監測血小板數目、肝功能指數、治療前病人是否有懷孕、左心室功能、輸注期間 (包含輸注後 90 分鐘) 的相關不良反應、出血症狀、腎功能與肺臟毒性。T-DM1 的懷孕用藥分級是 D 級，一般建議病人接受治療期間與最後一劑後的 6 個月內須採取避孕方式。由於免疫球 IgG 會進入乳汁，因此不建議哺餵母乳。

常見副作用有噁心 (39.8%)、疲倦 (36.3%)、骨骼肌肉疼痛 (36.1%)、出血 (32%)、血小板低下 (31.2%)、肝功能指數上升 (28.8%) 與頭痛 (28.2%)。特別的是要注意心臟毒性，左心室功能若有明顯的下降，須暫停治療。

藥物交互作用方面，主要考慮 DM1 的代謝是經由 CYP3A4，為避免 DM1 毒性過大，不要與 itraconazole、voriconazole 及 clarithromycin 併用。若必須併用，則需注意是否有 T-DM1 相關不良反應發生。

由於此本院新藥的學名 trastuzumab emtansine 與 Herceptin® 的學名 trastuzumab 相似，為了避免名稱相似而混淆兩者，故此新藥之學名另外用「Ado」開頭，因此稱之為 ado-trastuzumab emtansine。在臨床使用上也要特別注意，Kadcyla® 與 Herceptin® 雖然都有 trastuzumab，但兩者是不可互相取代使用的。

1. Kadcyla®中文仿單
2. Micromedex 2.0: [http:// www.micromedexsolutions.com/micromedex2 /librarian](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian) (cited: Oct/27/2015)
3. Patel KC, Hageman K & Cooper MR: Ado-trastuzumab emtansine for the

treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. American Journal of Health-System Pharmacy. 71(7):537-48, 2014 Apr 1.

期刊閱讀分享

<p>篇名</p>	<p>Afrezza® (insulin human) Inhalation Powder: A Review in Diabetes Mellitus</p>
<p>內容摘要</p>	<p>Afrezza® (insulin human) Inhalation Powder 為吸入乾粉型的人類基因重組速效胰島素 (Rapid-acting Technosphere® insulin (TI))，藉由一個稱為 Gen2 inhaler 經口吸入給藥，提供需 prandial insulin 的糖尿病患者使用以控制飯後血糖值。TI 是將吸附在 Technosphere®專一載體上的乾粉胰島素，傳送到肺部深層的肺泡後，再快速吸收進入全身循環作用，以達到降低血糖的目的。美國 FDA 已核准 Afrezza® 用於改善成人第一型及第二型糖尿病的血糖控制。</p> <p>關於此藥的有效性研究，文中提到兩個臨床試驗，其中一項在針對第一型糖尿病 (T1DM) 為期 24 周的隨機開放性多國第三期不劣性試驗中，實驗組給予 TI 與對照組給予 insulin aspart，且兩組受試者皆合併使用 basal insulin，研究結果顯示：TI 組在 HbA1C 降低的比例不劣於對照組；在與對照組 insulin aspart 相較，TI 組在空腹血漿將血糖值有顯著降低，另在低血糖及體重增加發生率也顯著較少。另一項在針對第二型糖尿病 (T2DM) 為期 24 周的隨機雙盲安慰劑對照第三期 superior 臨床試驗中，與安慰劑組相較，TI 組在 HbA1C 有顯著的降低，且達到統計學上的意義。</p> <p>在副作用方面，Afrezza®用於第一型及第二型糖尿病的治療耐受性良好，常見副作用除了低血糖外；咳嗽是最常見的副作用，但症狀是輕微的且是乾咳，隨著藥物使用時間咳嗽症狀會逐漸改善，喉嚨疼痛或刺激也是常見的副作用。</p> <p>吸入型 TI 用於成人第一型及第二型糖尿病的餐後血糖控制是有療效的且耐受性良好，可改善病患用藥的順從性；另外對於有 injection phobia 和低血糖及體重增加疑慮之病患，提供另一解決之道。</p>
<p>臨床結語</p>	<p>雖然現在吸入劑型的胰島素無法完全取代皮下注射胰島素，但對需胰島素控制的糖尿病患者，卻可提供更多的治療選擇。國內目前尚無吸入型的胰島素可供臨床使用，期待這個藥物未來可以進入國內市場，為糖尿病的治療提供一個新的治療選擇。</p>
<p>資料來源</p>	<p>Drugs. DOI 10.1007/s40265-015-0472-0</p>
<p>撰稿作者</p>	<p>花蓮慈濟醫院藥劑部 臨床藥學科 <u>彭鳳宜</u> 藥師</p>

含 febuxostat 成分藥品可能造成嚴重皮膚不良反應

我國全國藥物不良反應通報中心近年接獲數件疑似使用含 febuxostat 成分藥品後發生嚴重皮膚不良反應，如：Stevens-Johnson syndrome (SJS) 或 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 之案例，其中包含 1 件死亡通報個案。

該等通報個案主要為老年或慢性腎功能不全患者，雖皆有併用其他可能引起嚴重皮膚不良反應之藥品，但仍無法排除與含 febuxostat 成分藥品之相關性。

食品藥物管理署說明：

經查，我國核准含 febuxostat 成分藥品 (Feburic®) 之中文仿單「上市後經驗」處，已刊載有：「全身性皮疹、史蒂文生氏強生症候群、過敏性皮膚反應」等不良反應。

本院品項：Feburic 80 mg/tab (Febuxostat)

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報中心

※ 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 電話通報。

▶▶ 健保給付規定修正

4.2.1.Human Albumin :(100/8/1)

自一百零四年十一月一日生效

1. 本保險對象因病使用 Human Albumin 以符合下列適應症為限 (96/6/1 、 104/11/1)：

(1) 休克病人擴充有效循環血液量

I 休克病人至少已給生理鹽水或林格爾液等類溶液 1000 mL 後尚不能維持穩定血流動態，血比容 (hematocrit) > 30%，或血色素 (hemoglobin) > 10 gm/dL 需要繼續靜脈輸液時，宜優先使用合成膠類溶液，如 dextran、hydroxyethylstarch、polyvinylpyrrolidone 等。若無上述合適製劑，可給白蛋白溶液，每一病人用量限 50 gm (86/1/1)。

II 70 歲以上老人及二歲以下幼兒或併有心衰竭的休克病人，無法忍受太多靜脈輸液時，可一開始即使用白蛋白溶液，每一病人用量限 50 gm。

(2) 病危、有腹水或水腫併有血清白蛋白濃度偏低病人

I 血清白蛋白濃度低於 2.5 gm/dL

i. 肝硬化症 (有相當之腹水或併發水腫) 每日最多用量限 25 gm。

ii. 腎病症候群 (嚴重蛋白尿致血清白蛋白下降)，每日最多用量限 25 gm。

iii 嚴重燒燙傷。

iv 肝移植。

v. 蛋白質流失性腸症 (protein-losing enteropathy) (104/11/1)

依下列規範使用：

(i) 經內視鏡或手術或病理報告證實為蛋白質流失性腸症；或糞便 alpha-1-antitrypsin 升高。

(ii) 滿 18 歲以內兒童。

II 血清白蛋白濃度低於 3.0 gm/dL (96/6/1)

I 嚴重肺水腫。

ii 大量肝切除 (> 40 %)

III 開心手術用於維持體外循環液，用量限 37.5 gm。

2. 注意事項

- (1) 血清白蛋白濃度檢驗日期限最近 3 天以內，如係多次注射，限上次注射後，最近 3 天內之結果。
- (2) 醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險病人使用 Human Albumin 申報表」(請詳附表四)，並附原始治療醫囑單於當月份申報醫療費用時送局辦理。
- (3) 醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。(100/8/1)

本院品項： Albiomin (百合) 20%, 50 ml/bot (Albumin)

9.27. Cetuximab (如 Erbitux): (96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、101/12/1、104/11/1) 附表七之三

自一零四年十一月一日生效

1. 直腸結腸癌治療部分：

- (1) 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，K-ras 基因及 NRAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。(101/12/1、104/11/1)

I. 本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

II. 使用總療程以 24 週為上限。

III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。

- (2) 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型且 K-ras 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。(98/8/1)

I. 本藥需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

II. 使用總療程以 18 週為上限。

2. 口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1、99/10/1)

- (1) 限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：

I. 年齡 \geq 70 歲；

II. $Ccr < 50\text{mL}/\text{min}$ ；

III. 聽力障礙者(聽力障礙定義為 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝)；

IV. 無法耐受 platinum-based 化學治療。



- (2) 使用總療程以接受 8 次輸注為上限。

- (3) 需經事前審查核准後使用。

本院品項： Erbitux 100 mg/20 ml/vial (Cetuximab)

104 年 10 月新進藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Cefoxitin 1000 mg/vial	Cexitin 速新乾粉注射劑 (瑞安) 衛署藥製字第 040982 號	針劑/注射	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。	※臨採新藥,限病患使用。 (1041016 公告)	113 元
					
Oxitriptan 100 mg/cap	5-HTP 5-羥基色氨酸膠囊 (中化) 衛署藥製字第 038948 號	白色/淺綠色 長橢圓形 口服/膠囊	治療 B H 4 缺乏型苯酮尿症患者。	※罕病臨採新藥,限病患使用。 (1041020 公告)	36.9 元
					





成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Posaconazole 100 mg/tab	Posanol 波賽特錠劑 (默沙東) 衛部藥輸字第 026376 號	黃色 長橢圓形 口服/膜衣錠 100	1.對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。 2.適用於 13 歲以上高危險病人，用於預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 AML 或高危險 MDS 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症	※臨採新藥，限血腫科與感染科使用。 需整粒吞服，不可剝半或磨粉。 本院另有同成分不同劑型藥品 Posaconazole (Posanol) 40mg/mL, 105mL/bot 。 (1041020 公告)	696 元
					
Morphine Sulphate 60 mg/cap	MXL 60 默痛舒 (管管局) 衛署藥輸字第 023779 號	棕色 長橢圓形 口服/膠囊 MS OD60	緩解嚴重及頑固性疼痛。 說明:用於緩解需要使用類鴉片(Opioid Analgesics)重複劑量超過數天以上之中度至至重度嚴重疼痛患者。	※藥委會決議。長效劑型，可打開膠囊直接服用或管灌，不可磨粉。 (1041023 公告)	95 元
					

104 年 10 月換廠藥品

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Progesterone 25mg/1mL/amp	Progesterone 黃體素 (安星) 衛署藥製字第 002657 號	針劑/注射	Progesterone 黃體素 (濟生) 衛署藥製字第 0057889 號	針劑/注射	習慣性流產、機能性子宮 出血、月經異常等。	※廠商缺貨 (1040929公告)	15 元
							
Triamcinolone Acetonide 40mg/1mL/amp	Shincort 信可得 (永信) 衛署藥製字第 011475 號	針劑/注射	Triamcinolone 安西諾隆 (台裕) 衛署藥製字第 014914 號	針劑/注射	變形性關節炎、外傷性 關節炎、脊椎炎、腱炎、 腱周圍炎、坐骨神經 痛、尋常性濕疹、支氣 管氣喘、皮膚炎。	※廠商缺貨 (1040930公告)	23 元
							

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Cefotaxime 500 mg/vial	Claforan 可活能 (賽諾菲) 衛署藥輸字第 022319 號	針劑/注射	Cetax 賜達 (生達) 衛署藥製字第 028650 號	針劑/注射	革蘭氏陽性菌及陰性菌所 引起之全身或局部性感染 症。	※廠商缺貨 (1041005公告)	116 元
							
Diazepam 5 mg/tab	Diapine 大安源 (強生) 內衛藥製字第 012914 號	粉紅色 圓形 口服/錠劑 5	Dupin 樂平片 (中化) 衛署藥製字第 027850 號	黃色 圓形 口服/錠劑	焦慮狀態、失眠、肌肉 痙攣。	※Dupin [®] 廠商恢復 供貨 (1041006公告)	2 元
							

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Vitamin B complex (B1+B6+B12) amp	Felinamin 回利他命 (濟生) 衛署藥製字第 013651 號	針劑/注射 10 mL/amp	Anvita 安維他 (安星) 衛署藥製字第 035641 號	針劑/注射 20 mL/amp	神經痛、神經炎、營養不良、貧血、腳氣病的治療預防。	※Felinamin 缺貨,以 Anvita® 替代;新舊藥品規格不同。 (1041007公告)	9.4 元
							
Tobramycin Sulfate 3 mg/mL	Cleo 麗明 (瑞安) 衛署藥製字第 033968 號	外用/眼用 3.5 mL/bt	Tobrex 點必效 (愛爾康) 衛署藥輸字第 016548 號	外用/眼用 5 mL/bt	眼睛感染及眼附屬器官的感染、對於一般抗生素有抗性的細菌感染症。	※廠商缺貨,藥品規格不同:原 3.5 mL/bt 改為5 mL/bt (1041005公告)	37.9 元
							

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Bupropion SR 150 mg/tab	Wellbutrin 威博雋 (葛蘭素) 衛署藥輸字第 023428 號	紫色 圓形 口服/膜衣錠 GX CH7	Buprotrin 慮舒妥 (皇佳) 衛署藥製字第 049322 號	紫色 圓形 口服/膜衣錠	治療憂鬱症、及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助。	※廠商缺貨 (1041020公告)	19.9 元
							
Hydroquinone 40 mg/g ; 10 g/tube	Shines 嘉芙康 (健喬信元) 衛署藥製字第 037094 號	外用/軟膏	Melauine 美白軟膏 (杏輝) 衛署藥製字第 021570 號	外用/軟膏	黑斑、雀斑。	※廠商缺貨 (1041023公告)	自費價 66 元
							

104 年 10 月 停用藥品公告

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Morphine Sulphate 60 mg/tab	MST 60 硫酸嗎啡 (管管局) 衛署藥輸字第 019000 號	橘紅色 圓形 口服/錠劑 60 mg	解除末期癌症病人之嚴重疼痛。	Morphine (MXL [®]) 60 mg/cap 進藥後，停用 MST [®] 60。 (1041023 公告)	80元
					

