



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年1月

第23卷第1期

主編：周月卿

網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

版權所有

編輯：何沁沁、張豫立、蔡涵怡、王斯郁、王苾如

翻印必究

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

藥品新知

Drug Update

美國 FDA 核准 Everolimus (Afinitor®) 用於停經後婦女之晚期乳癌

邱子芹

荷爾蒙療法是荷爾蒙受體 (包括：estrogen receptor, ER及progesterone receptor, PR) 陽性乳癌的治療基石，停經前婦女以動情素受體調節劑 (serum estrogen receptor modulator, SERM)，例如：tamoxifen (Nolvadex®, 諾瓦德士，10 mg/tab) 為第一線治療；而停經後婦女則以芳香酶環抑制劑 (aromatase inhibitors, AIs) 為第一線選擇，AIs依結構區分為兩類，包括類固醇性 (steroidal) AI 如 exemestane (Aromasin®, 諾曼癌素，25 mg/tab) 及非類固醇性 (non-steroidal) AI 如 letrozole (Femara®, 復乳納，2.5 mg/tab)、anastrozole (Arimidex®, 安美達，1 mg/tab)。停經後婦女若對於AIs治療無效或產生抗藥性時，則須考慮第二線荷爾蒙治療，包括estrogen receptor antagonists 如 fulvestrant (Faslodex®, 法洛德，50mg/mL)、SERM或選擇與第一線不同結構的AIs。

Mammalian target of rapamycin (mTOR) 是一個非典型 serine/threonine kinase，在調節細胞的增生、分化、遷移及存活佔有重要角色。當mTOR調節異常及過度活化會促進腫瘤生成 (tumorigenesis)，在多種人類癌症細胞

中均有mTOR調節異常及過度活化的情形，everolimus (Afinitor®, 癌伏妥，5 mg/tab) 是 rapamycin的延伸物，為mTOR抑制劑，藉由異位結合 (allosteric binding) mTOR複合體1 (mTOR complex 1, mTORC1) 而抑制mTOR。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准Afinitor®用於經其他治療仍惡化之末期腎細胞癌、胰臟來源的神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor)、不須立即手術的腎血管肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma) 和結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC)、及需治療但不適合根治性手術與TSC相關的腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (subependymal giant cell astrocytoma)。

目前較新的研究結果指出，乳癌之荷爾蒙療法的抗藥性與 mTOR 訊息傳遞路徑的活化有關，故以荷爾蒙療法併用 mTOR 抑制劑可加強治療效果並延緩抗藥性發生。細胞實驗發現，使用 everolimus 合併 AIs 在抑制癌細胞增生及誘發癌細胞凋亡具協同 (synergistic) 效果。Baselga 等人於2009年執行的第二期隨機臨床試驗以新診斷荷爾蒙受體陽性乳癌病人為受試者，比較在前置化療 (neoadjuvant) 中使用

everolimus 合併 letrozole 或單用 letrozole，發現合併療法的反應率 (response rate) 高於單用 letrozole (68% vs 59.1%， $p=0.062$ ，該研究設定 $p<0.1$ 為顯著)。

Baselga 等人於2012年執行之第三期隨機雙盲臨床試驗進一步評估 everolimus 用於晚期乳癌之有效性與安全性。此試驗納入724名ER陽性、HER2陰性之晚期乳癌患者，平均年齡約62歲，均已停經，其中56%的患者有內臟轉移，所有病患都曾經接受過 letrozole 或 anastrozole 治療但復發或惡化，48%使用過 tamoxifen，16%使用過 fulvestrant，68%使用過化學治療。受試者分成兩組：實驗組為 everolimus 10 mg/day 併用 exemestane 25 mg/day，對照組為單獨使用 exemestane 25 mg/day。結果顯示，實驗組的無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 顯著優於對照組 (10.6 months vs 4.1 months, hazard ratio 0.36, 95% CI 0.27-0.47, $p<0.001$)。副作用方面，合併 everolimus 組有較高比例發生嚴重副作用 (23% vs 12%)，其中最常發生的第三、第四級副作用包括口腔炎 (8% vs 1%)、貧血 (6% vs < 1%)、呼吸困難 (4% vs 1%)、

高血糖 (4% vs < 1%)、疲倦 (4% vs 1%)。

2012年7月20日美國 FDA 新增 Afinitor® 適應症，核准合併 exemestane 用於 letrozole 或 anastrozole 治療失敗或復發之ER陽性、HER2 陰性停經後婦女之晚期乳癌。目前在臺灣 everolimus 有兩種品項：Certican®及 Afinitor®。臺灣衛生署核准 Certican®用於預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用，Afinitor®則用於治療患有結節性硬化症相關腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤且須介入治療但不適合接受治療性外科切除手術的患者、使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患或治療進展性、無法切除或轉移性分化良好或中度分化之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患。目前臺灣衛生署尚未核准 everolimus 用於停經後婦女晚期乳癌之治療，期望未來亦能納入，以嘉惠更多病患。

參考資料：

1. FDA approves Afinitor for advanced breast cancer. Retrieved July 20, 2012, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312965.htm>.
2. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似 Fluorouracil 引起之高血氨

王怡凱

案例：C先生，70歲，新診斷罹患胃癌合併淋巴及左腎上腺轉移，遂接受每三週一次之 PFL (Platinum/Fluorouracil/Leucovorin) 組套化學治療，即第1天靜脈輸注carboplatin (Paraplatin®) 300

mg，第1-2天24小時連續靜脈輸注5-FU (fluorouracil) 2000 mg (1500 mg/m²) 合併 leucovorin (folinic acid) 100 mg (75 mg/m²)。在進行第三次PFL後，病患發生噁心、嘔吐及意識不清的情形，此時肝功能指數正常、

Ccr 35 ml/min、血氨 (NH₃) 值高達 581 μg/dl (參考值5-69 μg/dl)，乃給予 lactulose 與靜脈輸液處置，24小時後血氨值下降為 49 μg/dl，病患意識恢復正常。第四次PFL療程後，病患再次發生意識不清的情形，當時肝功能指數正常、Ccr 37 ml/min、血氨值為385 μg/dl，遂再次給予 lactulose 與靜脈輸液處置，病患意識逐步改善至正常，懷疑為5-FU造成之高血氨，經Naranjo scale評估為7分，屬「可能」案例。由於病患對PFL治療效果很好，因此第五次化療時，醫師將靜脈輸注的5-FU與 leucovorin 改為口服Ufur[®] (tegafur 100 mg + uracil 224 mg) 與folinate calcium (Folina[®], 15 mg/tab) 每日4次，各服用1顆，給藥後病患無不良反應，且血氨值正常，四天後出院。

討論：5-FU主要抗癌機轉為與thymidylate synthetase (TS) 結合，阻斷癌細胞製造thymidylate，也可嵌入RNA與DNA中，影響RNA與DNA功能。5-FU較常發生的副作用包括腹瀉、骨髓抑制、皮疹、皮膚炎、噁心、嘔吐、食道炎及胃炎等，而高血氨急性腦病變的發生主要與5-FU的使用劑量有關。根據Yeh等學者1997年的研究指出，高劑量5-FU (2600 mg/m²) 輸注造成高血氨相關急性腦病變的發生率約為5.7%，發生時間約在5-FU輸注後10-30小時間，常以迷失方向感、意識不清、躁動、聽力受損、恍惚及重度昏迷等症狀表現，若血氨持續超過 300 μg/dl而未接受任何治療，可能造成病人死亡。文獻認為5-FU 造成高血氨相關急性腦病變的機轉仍不明確，推測高劑量5-FU輸注，

會快速產生大量NH₃，導致腦中星狀細胞 (astrocyte) 對 glutamate 與 glutamine 控制失調，造成腦部損傷，所幸通常當NH₃血中濃度下降後，相關症狀隨即消失；此外5-FU 的代謝產物 fluoroacetate 會抑制Krebs循環中的酵素，造成乳酸中毒及破壞尿素循環，亦可能惡化腦病變。造成高血氨相關急性腦病變之危險因子包括體重下降、便秘、肝功能不佳 (總膽紅素>5 mg/dl)、腎功能不佳、脫水及全靜脈營養輸注等。便秘、肝腎功能不佳等情況，會導致5-FU及NH₃排除速率下降；體重下降則會促使體內 glutamine 分解為 glutamate，同時釋放出NH₃；全靜脈營養輸注因增加血中的含氮量，促使高血氨發生率上升。目前對5-FU 引起高血氨的處置方式為給予 lactulose (每天約3-4次，每次約30-45 ml)、靜脈輸液、灌腸及口服 neomycin (每6-8小時給予 500-2000 mg持續5-6天) 等，約78%的病患血氨值可在處置後2天內回復正常，相關之急性腦病變症狀也隨即消失。

本案例病患5-FU的使用總劑量為3000 mg/m²，且併有輕微便秘、體重略為下降的情形，Ccr平時介於50-60 ml/min之間，兩次發生高血氨時的Ccr分別為35與37 ml/min，均可能影響NH₃的排除，在給予 lactulose 與靜脈輸液24小時後，病患意識恢復正常。高劑量5-FU輸注造成之高血氨經早期治療後往往可迅速恢復正常，醫療人員應隨時留意病患狀況及評估危險因子，以確保病患用藥安全；若病人對持續5-FU 輸注耐受不佳，則可考慮以5-FU 前驅物 (tegafur或capecitabine) 替代。

參考資料：

1. Kim YA, Chung HC, Choi HJ, et al. Intermediate dose 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:55-9.
2. Kikuta S, Asakage T, Nakao K, et al. The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion-A report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:295-9.

用藥新警訊

Medication Watch

2012年11月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
11.01	繼10月發現美國麻州新英格蘭藥品調製中心 (NECC) 製造之 methylprednisolone acetate (80 mg/mL) 有真菌污染，又檢驗出 betamethasone (6 mg/mL) 及 cardioplegia solution 有細菌污染。	美國FDA強調對該調製中心缺乏無菌製劑的疑慮，並建議不要使用NECC的任何產品。
11.02	美國 FDA 的 Mini-Sentinel 藥物主動監控計畫顯示使用 dabigatran (Pradaxa [®]) 發生出血事件的比率與使用 warfarin 相比並無較高。但FDA建議使用 dabigatran 應謹慎調整劑量，尤其是腎功能不全患者，以減少出血的風險；心房震顫患者不建議自行停藥，否則可能提高中風風險，造成永久殘疾或死亡。	Dabigatran 可降低非瓣膜性心房纖維顫動病患中風及栓塞風險。使用 dabigatran 前應監測腎功能，腎功能正常患者建議劑量為150 mg，一天兩次；Ccr介於30-50 ml/min 建議劑量為110 mg/min，一天兩次；Ccr介於15-30 ml/min，建議劑量為75 mg，一天兩次；洗腎患者或Ccr小於15 ml/min 應避免使用本藥。因台灣衛生署核准之劑量僅有150 mg及110 mg，故Ccr小於30 ml/min不建議給藥。另本藥不建議打開膠囊以避免影響吸收率，
11.28	因發現藥品之注射器內有可見顆粒，Bracco Diagnostics Inc.自主性回收2010年1月至2012年5月共9批 Isovue [®] (iopamidol injection) 注射劑藥品。	Isovue [®] 為心臟血管造影之顯影劑，將有顆粒的藥品注入動脈可能造成中風。經查該注射劑未輸入台灣。
11.28	因懷疑錠劑中有異物，Ranbaxy製藥公司自主性回收41批 atorvastatin calcium tablets (10 mg、20 mg及40 mg)。	藥品 atorvastatin 可用來降低膽固醇。錠劑中的玻璃微粒，即使顆粒小於1毫米，吞服後還是有可能產生身體不適。經查 Ranbaxy 製藥公司之 atorvastatin calcium tablets 未輸入台灣。

