



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6月
第23卷第6期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濤、李婉詩、王苾如

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

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug update

Pazopanib (Votrient®) 用於晚期腎細胞癌之治療

陳昱汝

腎細胞癌(renal cell carcinoma, RCC)為最常見的腎臟惡性腫瘤，早期治療以根除性手術為主，但由於疾病初期症狀不明顯，往往被診斷出時已進展到疾病晚期。晚期或轉移性腎細胞癌對化學及荷爾蒙治療反應不佳，過去主要依賴細胞激素(cytokine)的免疫治療，但無法顯著延長病人存活期，且毒性強病患耐受性不佳。近年來標靶治療發展突飛猛進，相較傳統治療副作用較少，且能明顯增加病患存活期，現已成為轉移性腎細胞癌的重要治療選擇。藥品機轉以抑制腫瘤細胞增長及抑制血管新生為主，可分為兩類：(1) mTOR (mammalian target of rapamycin)抑制劑，如temsirolimus (Torisel®, 特癌適, 30 mg/1.2 ml)、everolimus (Afinitor®, 癌伏妥, 5 mg/tab)。(2) 酪胺酸激酶(tyrosine kinase)抑制劑，如 sunitinib (Sutent®, 舒癌特, 12.5 mg/cap)、sorafenib (Nexavar®, 蕾莎瓦, 200 mg/tab)及pazopanib (Votrient®, 福退癌, 200 mg/tab)。

2013年 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)治療準則中，針對酪胺酸激酶抑制劑用於腎細胞癌之治療，將 pazopanib、sunitinib及sorafenib皆歸類在轉移性腎細胞

癌且病理上診斷為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)患者的第一線用藥，而在2012年歐洲腫瘤內科學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)發表的治療指引中，將 pazopanib和sunitinib歸類於低度或中度風險轉移性亮細胞癌第一線標準治療，sorafenib 可做為替代選擇，目前此三種藥品衛生署皆核准用於晚期腎細胞癌治療，其中 sunitinib 和 pazopanib 為第一線用藥，sorafenib 則用於免疫治療失敗的腎細胞癌患者，臨床上較常使用在肝細胞癌治療(三者比較如附表)。過去晚期或轉移性腎細胞癌治療藥物主要為 sunitinib，但病患常發生手足症候群之副作用，四肢皮膚紅腫疼痛，嚴重者甚至會有潰瘍、起水泡的情形，而新一代 pazopanib 的上市就針對改善副作用，提升病患生活品質為主。Pazopanib 為目前最新之酪胺酸激酶抑制劑，其作用機轉為阻斷第1-3型的血管內皮細胞生長因子、 α 及 β 型血小板衍生生長因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及第1、3型纖維母細胞生長因子(fibroblast growth factor, FGFR)等多種受體的訊息傳導。根據2012年 Motzer 等學者發表的第三期臨床試驗指出，將1110名未曾接

受治療的轉移性腎細胞癌患者，隨機分配接受 pazopanib(每日一次，每次口服800 mg，連續治療)或sunitinib(每日一次，每次口服50 mg，治療四週停藥兩週)治療，結果顯示兩者在療效上無顯著差異(overall response rate 31% vs. 25%, $p=0.03$)，但使用 pazopanib 之組別明顯降低手足症候群(29% vs. 50%；95% CI 0.50-0.68)、口腔黏膜炎(11% vs. 26%；95% CI 0.33-0.56)、甲狀腺低下(12% vs. 24%；95% CI 0.38-0.65)、血小板低下(10% vs. 34%；95% CI 0.23-0.40)以及貧血(7% vs. 19%；95% CI 0.26-0.52)等副作用之發生率。

美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)於2009年10月核准 pazopanib 用於晚期腎細胞癌治療，台灣衛生署則於2011年6月核准於晚期腎細胞癌第一線治療或用於已接受細胞激素治療失敗之晚期腎細胞癌患者，健保給付於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，且病理上診斷為亮細胞癌的病患，惟需經事前審查核准後使用。Pazopanib建議用量

為每日一次，每次口服800 mg連續治療，與食物併服會造成藥物血中濃度增加，因此需空腹服用，此藥主要經由肝臟代謝，應依照肝功能調整劑量，中度肝功能不全患者劑量應調降至每日200 mg，嚴重肝功能不全患者則不建議使用。常見的副作用包含高血壓、腹瀉及噁心嘔吐等，在臨床試驗中曾有案例發生嚴重且致命之肝毒性，故用藥期間應定期監測肝功能。

雖然目前晚期或轉移性腎細胞癌第一線治療藥品仍以sunitinib為主，但是對於無法忍受sunitinib之手足症後群等副作用，或是其他原因造成耐受性不佳的患者，pazopanib提供了患者另一個治療新選擇。

參考資料：

1. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): result of the COMPARZ trial. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 9): ix13.
2. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.

表、治療腎細胞癌的酪胺酸激酶抑制劑之比較

學名	Pazopanib	Sunitinib	Sorafenib
英文商品名	Votrient®	Sutent®	Nexavar®
中文商品名	福退癌	舒癌特	蕾莎瓦
規格含量	Tab, 200 mg	Cap, 12.5 mg	Tab, 200 mg
適應症	第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，或用於已接受細胞激素治療失敗之晚期腎細胞癌患者	(1) 第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌 (2) 胃腸道間質腫瘤 (3) 胰臟神經內分泌腫瘤	(1) 針對晚期腎細胞癌且已接受INF- α 或IL-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患 (2) 轉移性或晚期肝細胞癌患者
用法用量	空腹時口服800 mg，每日一次	口服50 mg，每日一次（治療四週，停藥兩週）	空腹時口服400 mg，每日兩次
嚴重不良反應	肝毒性，胃腸道不適，高血壓	手足症候群，肝毒性，左心室功能障礙，胃腸道不適	手足症候群，出疹，胃腸道不適
健保單價(元)	711	1,334	1,092
每年健保藥費(元)	1,038,060	1,298,427	1,594,320

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似靜脈脂肪乳劑 引起高三酸甘油血症

姚舒婷

案例：H女士，70歲，58.6公斤，有子宮頸癌轉移肝臟、腸阻塞、高膽固醇血症病史，因髂肌(iliacus muscle)膿瘍住院，放置管路引流合併抗生素doripenem、metronidazole治療，因懷疑腸穿孔及肛門瘻管，計劃禁食一週以上，因此使用全靜脈營養(total parenteral nutrition, TPN)補充，每日TPN含葡萄糖225 g、胺基酸75 g、脂肪50 g (Lipofundin® 10% 500 ml，輸注8小時)、電解質等營養成份，使用TPN前未測triglyceride (TG)值，使用兩週後例行血液檢查發現TG高達334 mg/dl(參考值20-200 mg/dl)，因此將Lipofundin® 劑量減半，但一週後血中TG仍持續升高至412 mg/dl，遂立即停用Lipofundin® 並提高其他營養素含量以補足每日所需熱量，停藥一週後TG降至228 mg/dl，隨後重新使用Lipofundin® 並調整劑量為一週給予兩次脂肪50 g，追蹤TG數值未再超過300 mg/dl。此案例經評估後Naranjo Scale 得分為5分，屬可能案例。

討論：靜脈營養為因病無法進食或少量進食病患的暫時性營養補充方法，而脂肪乳劑(lipid emulsion)則為靜脈營養的組成之一，提供熱量與補充必需脂肪酸。脂肪乳劑為水包油劑型，由中、短、長鏈三酸甘油脂、卵磷脂(乳化劑)、甘油組成，成份來源包括大豆油、椰子油、橄欖油、魚油等，本院品項有Lipofundin®、Lipoplus®、SMOFlipid®、ClinOleic®，成人使用建議劑量範圍為0.7-1.5 g/kg/day，劑量依病人狀況與疾病而異，

但不超過2.5 g/kg/day，小兒劑量依年齡而有不同建議範圍，早產兒可增加劑量至3 g/kg/day。

使用靜脈脂肪乳劑可能副作用包括高三酸甘油血症、膽汁鬱積、肝指數異常、感染、過敏等，其中高三酸甘油血症為常見的副作用之一，發生率約為6-38%，危險因子包含輸注脂肪乳劑速度過快、醣類或脂肪劑量過高、高膽固醇血症病史等，可能併發症如降低免疫力、惡化呼吸系統(如呼吸窘迫)、導致急性胰臟炎發生等，因此，依美國靜脈暨腸道營養學(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)建議，成人使用靜脈脂肪乳劑時可接受的血中TG濃度為小於400 mg/dl，而歐洲臨床營養與代謝學會(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)進一步建議血中TG值在嬰兒不超過250 mg/dl及兒童不超過400 mg/dl。由於人體有固定的血中TG清除能力，若輸注速度過快則累積於血中造成暫時性的高三酸甘油血症，因此成人建議脂肪乳劑輸注速率不超過0.15 g/kg/hr，若發生TG過高時，應增加輸注時間至大於8-10小時(但不超過12小時)，且脂肪劑量減少至小於總熱量的30%(或小於1g/kg/day)；若TG大於400 mg/dl，則應減量或停用脂肪乳劑，但長期停用脂肪可能導致必需脂肪酸缺乏，因此可適當補充少量脂肪，如改為一週1-2次使用。使用靜脈營養患者需例行血液檢查以利營養劑量調整，血中TG值為檢查項目之一，監測時間為使用靜脈脂肪乳劑前及初使用時，之後一週監測一次，若異常可增加監測頻率，監測時間點為脂肪乳劑滴注前，以免干擾TG數值。

本案例病人使用脂肪乳劑劑量為0.85 g/kg/day、輸注速率為0.1 g/kg/hr均在TG正常病人建議範圍內，但使用兩週後測得TG值為334 mg/dl已高於參考值，劑量減半一週後TG仍持

續升高至412 mg/dl，因此停用脂肪乳劑至TG小於400 mg/dl，劑量調整方式符合歐美學會建議，但為預防必需脂肪酸缺乏，投予頻次延長為一週兩次，之後每週監測TG值均在可接受範圍，因此持續使用至病人可由口進食。但本案例有高膽固醇血症病史，為容易發生高三酸甘油血症病人，因此依照建議，應於使用脂肪乳劑前監測TG，若TG過高則使用初即應減量，可避免TG過高及併發症發生。

參考資料：

1. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, et al. State of the art review: intravenous fat emulsions: current applications, safety, profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010;44:688-700.
2. Koletzko, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S19-27.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年4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
4.01 4.26	Hospira藥廠發佈兩則流通於美國境內的生理食鹽水(0.9% sodium chloride, 1000 mL)回收警訊。一則藥碼NDC 0409-7983-09，批號25-037-JT，為溶液中發現灰棕色顆粒，經檢驗含銅、鋅及鉛。另一則藥碼NDC 0409-7984-23，批號05-201-JT，為4包溶液分別發現含聚酯纖維、尼龍纖維、棉纖維及硝化纖維(nitrocellulose)顆粒。	若不慎將金屬顆粒輸注體內，可能造成小靜脈阻塞、銅中毒引發之溶血或肝毒性(包括肝壞死)，嚴重可能導致死亡。若意外將纖維顆粒輸注體內，可能造成局部發炎、靜脈炎、過敏反應或栓塞，甚至產生肺肉芽腫(pulmonary granulomatous)。
4.11 4.16 4.22 4.23	因無法確保藥品無菌及正確無菌操作，Green Valley藥廠、Balanced Solutions製劑公司及Nora Apothecary & Alternative Therapies公司全面回收流通於美國境內所有無菌製劑；NuVision藥廠則回收美國境內的HcG 5000 IU (5 mL)及Sermorelin/GHRH6 (5 mL)凍晶藥品。	NuVision藥廠、Balanced Solutions製劑公司及Nora Apothecary & Alternative Therapies公司於FDA稽查後，發佈相關的自主性回收警訊；Green Valley藥廠則是因內部品管之疑慮，主動發佈該回收警訊。
4.26	美國FDA警示抗癲癇藥品Potiga® (ezogabine)可能引發藍皮膚(blue skin discoloration)及視網膜色素沉澱的不良反應，進而導致視力減損或失明；而藍皮膚多在連續服藥4年後發生在嘴唇、腳或手的指甲，可能擴散至臉部、眼部鞏膜或結膜以及下肢。FDA正在進一步釐清該藥品相關不良反應之資訊。	Ezogabine可作為成人癲癇局部發作的附加治療。使用該藥品者應定期接受眼部檢查，包括視力及眼底檢查(dilated fundus photography)，建議可進一步接受眼部螢光血管攝影(fluorescein angiograms)、眼斷層掃描(ocular coherence tomography)、視野測量(perimetry)及視網膜電圖(electroretinograms)，如發生任何異常建議停藥；若產生皮膚變色，應積極考慮使用替代藥品。經查該藥品未取得台灣許可證。
4.30	延續1月美國FDA發佈tolvaptan (Samsca® tablet 15 mg、30 mg)之肝臟損傷警訊，FDA建議此藥品不可連續使用超過30天，且有肝臟疾病者(如肝硬化)不建議使用。上述建議將列入仿單。	Tolvaptan為選擇性血管加壓素(vasopressin) V2受體拮抗劑，可用來治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉，先前核准於肝硬化之適應症已取消。使用該藥品期間若發生肝功能異常亦建議立即停藥。經查tolvaptan錠劑為衛生署核准之新藥，但本院尚未進用。
4.30	因配製後溶液產生沈澱及結晶，Apotex公司代表Hospira藥廠回收15批流通美國境內的piperacillin/tazobactam 40.5 g針劑，藥碼為NDC 60505-0773-00。	Piperacillin/tazobactam針劑為penicillin類抗生素加上beta-lactamase抑制劑。若誤將該沈澱及結晶不良產品輸注體內，可能造成靜脈炎、腎功能損傷、末端栓塞及缺血和血管炎，此外，沈澱及結晶也可能使抗生素濃度不足而延誤病情。