



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥學部 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11月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第23卷第11期 編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如 翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

Pegfilgrastim (Neulasta®) 長效型嗜中性白血球增生劑

邱子芹

問：我是第一期乳癌患者，目前在進行術後輔助性化療，化療後須每日施打一劑嗜中性白血球增生劑，連續施打三天，但我有一位在他院治療的乳癌病友，化療後卻只要打一針嗜中性白血球增生劑，我不能只打一針嗎？

答：化學治療具有骨髓抑制之副作用，會造成白血球下降而增加感染風險，故化療結束24小時後，需視白血球下降程度，適時給予嗜中性白血球(neutrophil)增生劑。嗜中性白血球增生劑是一種人類基因重組之白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，生物活性與內生性G-CSF相似，會促進嗜中性白血球增生與活化。目前市售之嗜中性白血球增生劑共有三種，分別為lenograstim (Granocyte®)、filgrastim (Filgrastim®)及pegfilgrastim (Neulasta®，倍血添，6 mg/6 ml)。Lenograstim和filgrastim為短效型嗜中性白血球增生劑，衛生福利部食品藥物管理署核准適應症為動員造血幹細胞至週邊血液中、造血幹細胞移植時促進嗜中性白血球之增加、化療所引起之嗜中性白血球缺乏症、骨髓發育不良而造成之嗜中性白血球缺乏症及先天性嗜中性白血球缺乏症。Lenograstim有50 μ g、100 μ g及250 μ g三種劑量，建議每天皮下注射2 μ g/kg或靜脈注射5 μ g/kg，

filgrastim有75 μ g、150 μ g及300 μ g三種劑量，建議皮下或靜脈注射每天給予5 μ g/kg，療程約6天，依病情需要調整給藥天數，仿單建議給予到絕對嗜中性白血球數量(absolute neutrophil count, ANC)增加至5000/mm³時停藥。Lenograstim和filgrastim之半衰期短，lenograstim靜脈注射半衰期為1-1.5小時，皮下注射為3-4小時，filgrastim靜脈注射半衰期為1.8-3.5小時，故兩者皆需每日施打。為提升給藥方便性及服藥順從性，新發展出長效型嗜中性球增生劑pegfilgrastim，其結構是於filgrastim的N端共價鍵結連接20 kDa的大分子 polyethylene glycol (PEG)，PEG片段會使藥品的分子量變大，降低藥品的腎臟清除率，故半衰期可延長至80小時。Neulasta®是台灣目前唯一的長效嗜中性白血球增生劑，核准用於非骨髓性癌症患者在接受易引起嗜中性白血球減少症合併發燒之抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率，並建議於每次化療結束後預防性皮下單一劑量注射6 mg (小於18歲者使用之安全性及有效性尚未確立)。

許多研究指出pegfilgrastim之療效優於filgrastim。Holmes等人於2002年的多中心雙盲隨機臨床研究，納入310位乳癌病人，分成兩組，在每週期的docetaxel和doxorubicin化療後分別皮下給予5 μ g/kg的filgrastim或100 μ g/kg pegfilgrastim，結果發現4個週期後使用

pegfilgrastim之病人嗜中性白血減少症發生率較低(9% vs 18%)。Green等人於2003年的多中心、雙盲、隨機、對照臨床試驗，收案157位乳癌病人，分成兩組，在每週期的doxorubicin和docetaxel化療後分別皮下給予5 μ g/kg的filgrastim或6 mg pegfilgrastim，4個週期後發現使用pegfilgrastim之病人嗜中性白血減少症發生率較低(13% vs 20%)。Cooper等人於2011年進行的統合分析研究，比較filgrastim及pegfilgrastim預防嗜中性白血球減少症之差異，結果發現使用pegfilgrastim之病人嗜中性白血減少症合併發燒之發生率顯著低於filgrastim，其相對風險(relative risk)為0.66 (95% CI 0.44-0.98)。而在安全性方面，Green等人於2003年及Holmes等人於2002年的第三期、多中心、雙盲、隨機、對照臨床試驗結果皆顯示，pegfilgrastim和filgrastim在不良事件發生率、檢驗數據改變(例如：ALT、AST、血紅素、血小板等)及骨痛副作用均相似並無差異。

Lenograstim、filgrastim和pegfilgrastim在化療引起的嗜中性白血球缺乏症之健保給付規範不同，Granocyte[®]及Filgrastim[®]可用於在接受化學治療後曾發生白血球少於1000/mm³或

ANC少於500/mm³之患者，若患者白血球超過4000/mm³或ANC超過2000/mm³時(健保給付條件較嚴格)，應立即停藥。但當預估其骨髓功能不易恢復時，雖血球已達上述標準，仍可給予半量治療；若半量可維持血球數，則可給予四分之一劑量；若四分之一劑量可維持血球數則停用。而Neulasta[®]則限用於非骨髓性癌症合併骨髓侵犯之患者，在抗癌藥物治療後曾經發生白血球少於1000/mm³或ANC少於500/mm³者使用。

此案例為乳癌第一期患者，過去化療曾發生白血球少於1000/mm³且ANC低於500/mm³之情形，可健保使用短效型血球增生劑，由於其無骨髓轉移情形，故不符合Neulasta[®]之健保給付規定，因此醫師並未開立Neulasta[®]，建議此病患可考慮自費使用。(健保價：21515元)

參考資料：

1. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet 2011;50:295-306.
2. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14:29-35.

藥品諮詢

Question & Answer

Non-Benzodiazepine類 安眠藥之選用

趙凡琇

問：我今年50歲，最近半年出現更年期症狀，常常睡不著，醫師開Onsleep[®](zaleplon，入眠順，10 mg/cap)安眠藥，需要時睡前一粒，服藥後睡眠品質已改善，但近來又出現服藥睡著後3-4個小時又再度醒來，翌日總有睡不飽的疲倦感，醫師改開立睡前一粒Stilnox[®] CR (zolpidem，使蒂諾斯長效錠，6.25 mg/tab)，但我可以改吃Onsleep[®]兩顆嗎？

答：現今治療失眠的主要藥品為non-benzo-

diazepine(non-BZD)類安眠藥，本院現有zolpidem (Semi-Nax[®], 10 mg/tab；Stilnox[®], 10 mg/tab；Stilnox[®] CR, 6.25 mg/tab)、zopiclone (Imovane[®], 7.5 mg/tab)、zaleplon (Onsleep[®], 7.5 mg/cap)等三項，藥品特性比較請參考附表。此類藥物的化學構造雖與BZD類或巴比妥類鎮靜劑不同，但仍可與 γ -aminobutyric acid (GABA_A)受體結合，尤其對GABA_A alpha-1亞型受體具高度選擇性之結合能力，故此類藥品僅具安眠的效果而無抗痙

攀及肌肉鬆弛的效果。Non-BZD類安眠藥物因作用時間迅速且半衰期短，對改善入睡困難或睡眠中斷需再次入睡的效果佳，

且不易產生隔日嗜睡，為其優點。

Zolpidem是第一個上市的non-BZD類安眠藥物，結構屬於imidazopyridine類，與GABA_A alpha-1受體結合力較GABA_A alpha-2及GABA_A alpha-3強，不僅對治療失眠有效且會增強第3及第4週期的深度睡眠。Zolpidem長效控釋劑型(controlled released, CR)具有雙層藥錠，服用後60%的藥品會迅速釋放，而40%藥品則延遲至服藥3-6小時後再緩慢釋出。藥物動力學研究顯示zolpidem速效型10 mg/tab或持續型12.5 mg/tab兩者達藥物尖峰濃度(1.6小時 vs. 1.5小時)及半衰期(2.5小時 vs. 2.8小時)的時間均相似，惟持續型比速效型可延長血中藥物濃度至3小時，故較速效型藥錠能維持較長時間睡眠。

Zopiclone結構屬於cyclopyrrolone類的鏡像異構物混和體(racemic mixture)，詳細機轉尚未完全明瞭，但已知可與GABA_A alpha-1之gamma-2亞型受體結合產生安眠療效。Zopiclone的藥效開始時間迅速，15-30分鐘內即可達有效作用，半衰期約為4-5小時，亦可用於治療睡眠中斷與睡眠時數不足的病人。本藥可分離純化為左旋(S)-enantiomer及右旋(R)-enantiomer兩種異構物，左旋異構物eszopiclone在GABA_A受體的結合力比右旋異構物強50倍，其半衰期約為6小時，藥效維持時間可能比zopi-

clone更久，同時具改善入睡困難及延長睡眠之特性。美國現以eszopiclone取代zopiclone，國內則同時存在市場上。

Zaleplon結構屬於pyrazolopyrimidine類，作用在GABA_A alpha-1受體上具高度結合力，口服約1小時後可達尖峰濃度，適合用在入睡困難或睡眠中斷時需再次入睡之病人，但隨即經肝臟首渡效應代謝而排出體外，半衰期僅有1小時，無法同時改善入睡困難又需較長時間睡眠者的失眠問題。

2007年3月美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)曾警告巴比妥類、BZD類及非BZD類等鎮靜安眠藥品，均可能發生夢遊、幻覺、暴力衝突，甚至在睡夢中駕車、進食等複雜性相關行為之報告。美國FDA遂要求各藥廠於仿單加註相關警語，另要求臨床人員對病患進行適當用藥指導。2013年1月美國FDA再度提出有關睡前服用zolpidem後可能影響次日開車及其他需要專注力工作之警訊。而女性因代謝zolpidem速率較男性慢，易使藥品蓄積於體內，故影響上述認知功能的情形更加顯著。因此美國FDA建議不論男女，速效型zolpidem之起始劑量應自10 mg降至5 mg，長效型則由12.5 mg降至6.25 mg。若藥效不足則視需要逐漸增加至速效型10 mg或長效型12.5 mg。Zaleplon除具誘導入眠及減少隔日嗜睡的優點，和zolpidem長效控釋劑型相比，亦較不易產生幻覺或影響認知功能，惟半衰期短，即

表、本院Non- benzodiazepine類安眠藥品之比較

學名	Zolpidem			Zopiclone	Zaleplon
英文商品名	Stilnox® CR	Stilnox®	Semi-nax®	Imovane®	Onsleep®
中文商品名	史蒂諾斯長效錠	史蒂諾斯	舒眠諾斯	宜眠舒	入眠順
規格含量	CR Tab, 6.25 mg	Tab, 10 mg	Tab, 10 mg	Tab, 7.5 mg	Cap, 10 mg
生體可用率	70%	70%	70%	80%	30%
主要排除途徑	腎臟 (48-67%) 肝臟 (29-42%)	腎臟 (48-67%) 肝臟 (29-42%)	腎臟 (48-67%) 肝臟 (29-42%)	腎臟 (~75%) 肝臟 (~16%)	腎臟 (~70%) 肝臟 (~17%)
半衰期	2.8小時	2.5小時	2.5小時	5-6小時	1小時
藥效開始時間	N/A	30 分鐘	30 分鐘	15-30分鐘	快速
藥效持續時間	N/A	6-8小時	6-8小時	N/A	N/A
懷孕分級	C	C	C	C	C
用法用量	6.25-12.5 mg hs	5-10 mg hs	5-10 mg hs	7.5 mg hs	10 mg hs
健保價/錠	4.99元	3.28元	3.3元	3.54元	5.1元

使增加服藥量對延長睡眠時數的效益不大。

Zopiclone的半衰期及藥效作用時間較zaleplon長，睡眠維持效果不亞於zolpidem長效型錠劑。針對此病人無法維持睡眠的狀況，建議可換成睡前服用一顆zolpidem CR 6.25 mg或zopiclone 7.5 mg。服用安眠藥應遵照醫囑所指示的藥量於睡前服用，服藥期間應避免開車、操作機械及需要警覺性之工作，並避免飲

酒，同時配合門診定期追蹤以評估其療效及安全。

參考資料：

1. Ebert B, Wafford KA, Deacon S. Treating insomnia: current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacol Ther* 2006;112:612-29.
2. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. *Psychiatric services* 2005;56:332-43.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年9月藥物安全警訊

王苾如、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
9/23	美國FDA要求變更fentanyl長效釋放型貼片標示顏色以利辨識，避免小孩、寵物或他人誤觸或誤食貼片造成抑制呼吸甚至死亡。美國FDA提醒病患及醫療人員，黏貼3天後之貼片仍含有50% fentanyl，因此誤觸貼片仍有危險。	根據台灣FDA公告之吩坦尼穿皮貼片劑使用管理注意事項規範，使用過之貼片劑，應將背膠面對折後放回原包裝袋，連同使用紀錄繳回藥局點收，由藥局列冊集中銷燬，並作成紀錄備查。剩餘未曾使用之貼片劑，應退還（醫院）藥局，其處理並應作成紀錄備查。本院現有品項為Fentanyl Transdermal Patch 25 μ g/hr “PPCD”及Fentanyl Transdermal Patch 50 μ g/hr “PPCD”。
9/25	美國FDA發佈使用ofatumumab (Arzerra [®])及rituximab (Rituxan [®])可能造成B型肝炎復發，要求加註於仿單之最高風險警示(Boxed Warning)，並建議醫療人員於病患接受該藥物治療時應針對B型肝炎篩檢、追蹤及處置，以減少復發風險。	Ofatumumab及rituximab均屬抗CD20之單株抗體，為免疫抑制及抗癌藥品，ofatumumab用於治療chronic lymphocytic leukemia (CLL)，rituximab則用於治療non-Hodgkin's Lymphoma、CLL及類風溼性關節炎等其他疾病。本院現有品項為rituximab (Mabthera [®] inj 100 mg/10 mL; 500 mg/50 mL)，ofatumumab則尚未取得台灣許可證。
9/27	美國FDA強調使用Tygacil [®] 與其他抗生素治療相比死亡風險增加0.6% (95% CI 0.1-1.2)，建議保留於無其他替代選擇時再使用，並加註最高風險警示(Boxed Warning)。	美國FDA及TFDA核准Tygacil [®] (tigecycline)之適應症為複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症及社區感染性肺炎。
9/03	因接獲通報有外來可見物質，Hospira藥廠主動回收一批流通於美國境內之Aminosyn [™] II 10%, sulfite free, 500 mL (批號26-138-JT)。	本品為胺基酸注射製劑，經Hospira藥廠確認後，該外來物質為人類頭髮，造成此疏失之根本原因尚在調查中。經查該藥品未取得台灣許可證。
9/08	因發現細微塑膠顆粒，McNeil Consumer Health公司主動回收3批流通於美國境內之Concentrated Motrin [®] Infants' Drops Original Berry Flavor 1/2 fl oz bottles (批號DCB3T01、DDB4R01、DDB4S01)。	該品項之主成份為ibuprofen，該顆粒源於ibuprofen原料藥。經查該藥品未取得台灣許可證。
9/08	因無法確保防腐劑於效期內均能有效作用，Altaire Pharmaceuticals主動回收9批不同商品名之carboxymethylcellulose Sodium 0.5% 30 mL眼藥水。	Carboxymethylcellulose Sodium 0.5% 30 mL為成藥，用於緩解眼睛乾澀。因接獲民眾抱怨眼藥水於開封使用後發霉，遂進行主動回收。經查上述品項均未取得台灣許可證。
9/13	因接獲通報有可見顆粒物質，Hospira藥廠主動回收一批0.25% Bupivacaine HCl Inj., USP (2.5 mg/ml), 30 mL Single-dose Vial (批號18-136-DK*)，0.75% Bupivacaine HCl Inj., USP (7.5 mg/ml), 30 mL Single-dose Preservative-Free Vial (批號23-338-DK*)。	Bupivacaine為局部麻醉劑，經Hospira藥廠確認後0.25% Bupivacaine HCl Inj. 中之顆粒為不鏽鋼 (大小約542-1700 microns)；0.75% Bupivacaine HCl Inj. 中之顆粒為 iron oxide (平均大小為2000 microns)。經查該回收批號僅流通於美國境內，並未輸入台灣。
9/27	因發現The Compounding Shop所調製的鼻腔灌洗用budesonide solution (1000 mL/bot)有fungus污染，美國FDA提出警告勿使用該公司所配製之budesonide solution。	美國FDA於近期再度稽查該公司，發現其所調製的鼻腔灌洗用budesonide solution (1000 mL/bot)有可見白色懸浮物，經鑑定後確認為fungus。經查該公司配製品項皆未輸入台灣。