



# 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

103年1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 24 卷 第 1 期 編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濛、李婉詩、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 1 0 3 5 2 號

藥品評估

Drug Evaluation

## Calcitonin

### 可能增加罹患惡性腫瘤之風險

陳昱汝

抑鈣素 (calcitonin) 是一種多胜肽荷爾蒙，經由與蝕骨細胞 (osteoclast) 上的受體結合，抑制骨質溶蝕 (resorption) 釋出鈣離子，並減少腎小管對於鈣離子的再吸收，增加尿鈣的排除，常用於高血鈣危象、帕哲特氏症 (Paget's disease) 及停經後引起的骨質疏鬆之治療。然而2012年8月歐洲醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及加拿大衛生單位 (Health Canada) 陸續發佈 calcitonin 之用藥安全警訊：calcitonin 治療組相較於安慰劑組會顯著增加罹患惡性腫瘤的風險。台灣衛生福利部乃針對 calcitonin 之療效及安全性進行再評估，並於2013年10月公佈結果指出：由於 calcitonin 用於停經後婦女骨質疏鬆之療效尚有疑慮，且長期使用可能增加罹患惡性腫瘤之風險，故刪除 calcitonin 藥品用於「停經後引起的骨質疏鬆」之適應症，並限縮 calcitonin 針劑在帕哲特氏病之使用；而針對鼻噴劑型 calcitonin 藥品，考量其風險大於臨床效益，於2013年12月正式廢止 calcitonin 鼻噴劑之藥品許可證。

Calcitonin 和惡性腫瘤之間的關聯性最早在1995年諾華藥廠的 PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) 試驗中被提出，該試驗收錄1255名停經後婦女進行安慰劑對照實驗，以評估 calcitonin 鼻噴劑之療效，根據試驗結果美國 FDA 核准 calcitonin 鼻噴劑

用於停經後婦女骨質疏鬆之治療。但該試驗中亦發現，使用 calcitonin 鼻噴劑治療組罹患惡性腫瘤之比率明顯高於安慰劑組 (8.9 % vs. 5.1 %)，且以基底細胞癌 (basal cell carcinoma) 比例最高。此結果雖引發各界討論，但因受試者多為停經後之高加索 (Caucasian) 婦女，在年齡及種族的分佈上本身即為基底細胞癌高風險族群，因此該議題隨時間日漸平息。

此議題於2010年再度浮上檯面，起因於口服劑型 calcitonin 第三期臨床試驗中，評估口服 calcitonin 用於骨關節炎及停經後婦女骨質疏鬆之療效，但在 C2301 及 C2302 子試驗所收錄的 776 位男性受試者中，使用口服 calcitonin 治療之男性，共發現6個前列腺癌案例，然而安慰劑組並無案例被報導，藥廠發現此關聯性，並進一步將該子試驗九成之受試者做前列腺癌檢測，發現口服 calcitonin 治療組罹患前列腺癌比例略高於安慰劑組 (5.4 % vs. 4.0 %)。歐洲 EMA 遂對於 calcitonin 進行再評估，透過統合分析 (meta-analysis) 的方式分析17篇隨機對照雙盲試驗，發現 calcitonin 鼻噴劑治療組罹患惡性腫瘤風險為安慰劑組的1.61倍 (OR 1.61, 95% CI 1.1-2.3)，而針對口服 calcitonin 三篇臨床試驗的統合分析結果，同樣觀察到治療組風險為安慰劑組的1.33倍 (RR 1.33, 95% CI 1.04-1.72)。因此EMA建議應停止 calcitonin 用於骨質疏鬆症之治療，並限縮針

劑於帕哲特氏病的使用，同時決定停止使用所有calcitonin鼻噴劑。

台灣衛生福利部在評估相關文獻後，認為calcitonin鼻噴劑用於停經後骨質疏鬆療效尚有疑慮，而在高血鈣及帕哲特氏病則以針劑治療為主，故於2013年12月廢止calcitonin鼻噴劑之藥品許可證，並刪除calcitonin針劑用於停經後骨質疏鬆之適應症，僅核准用於治療高血鈣危象及帕哲特氏病，其中帕哲特氏病限用於對替代療法無效或不適合的病人(如腎功能嚴重受損者)，且應使用最低有效劑量治療及最短治

療期間為原則。本院現有calcitonin針劑品項為Calcinin® 50 IU/ml，若針對腎功能正常之帕哲特氏病人，目前建議替代品項為zoledronic acid (Aclasta®, 骨力強)。

#### 參考資料：

1. European Medicines Agency. Assessment report for calcitonin containing medicinal products. Retrieved February, 2013, from the World Wide Web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Calcitonin\\_31/WC500146172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146172.pdf).
2. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1675-84.

## 處方討論

### Rx Focus

# 洗腎者使用 Isoniazide 需每日口服補充維生素 B6 100 mg

樊蓉

**案例：**L女士，83歲，體重46.7公斤，Scr 5 mg/dL (參考值：0.5-1.5)，Ccr 7.3 ml/min 洗腎中，因肺結核需持續服用 ethambutol (Ebutol®, 醫肺妥) tab 400 mg 2# tiw、pyrazinamide (Mide®, 邁得) tab 500 mg 2# tiw及Rifinah-300® (樂肺寧, rifampicin 300 mg + isoniazide 150 mg) 1.5# qdac治療，臨床藥師建議補充 pyridoxine (維生素B6) tab 50 mg 2# qd以避免isoniazide引起週邊神經副作用。

**討論：**Ethambutol、rifampicin、isoniazid和pyrazinamide為新診斷肺結核病患之標準用藥組合，每日劑量分別為 ethambutol 15-20 mg/kg、rifampicin 8-12 mg/kg、isoniazid 4-6 mg/kg和 pyrazinamide 15-30 mg/kg，新診斷TB病人應併用兩個月的療程，再給予 ethambutol、rifampicin和isoniazid 持續治療4個月。當腎功能不良時(Ccr < 30 ml/min)，ethambutol和pyrazinamide

須調降頻次至一週三次，洗腎病人則為洗腎後才給藥。Isoniazid可能會造成週邊神經毒性副作用，其機轉為抑制pyridoxine磷酸化，降低pyridoxal 5-phosphate生成，而pyridoxal 5-phosphate為glutamic acid轉換成GABA等神經傳導物質重要的輔酶，進而降低抑制性神經傳導物質GABA的合成而增加腦部興奮，甚至產生癲癇。週邊神經毒性常見症狀包括感覺異常(paresthesias)、失調(ataxia)、肌肉無力和癱瘓。中樞神經毒性表現為發音困難(dysarthria)、震顫、易怒和欣快感。此尤其在糖尿病、腎功能不全、營養不良、癲癇、孕婦、授乳女性、酗酒、HIV感染者及已患未梢神經炎等高風險的病人會增加危險性。

研究指出，預防isoniazid引起的週邊神經毒性，一般人可以給予口服pyridoxine 10 mg/day。而在高危險族群，如腎功能不全或是給予高劑量的isoniazid (16-20 mg/day)病患則建議給予口服pyridoxine 25-50 mg/day。Siskind等人於1993年的研究顯示，洗腎病患給予pyridoxine 50 mg/day無法預防isoniazid產生的週

邊神經毒性，必須使用pyridoxine 100 mg/day才可有效預防副作用。雖然在部份洗腎病患中測量到pyridoxine的濃度是正常值，然而其活性結構pyridoxal phosphate卻是缺乏的，其原因為活性結構會更快速被洗腎洗掉。故洗腎者需要給予更高劑量的pyridoxine才能有效預防週邊神經病變的副作用。本例為洗腎病人，醫師接

受臨床藥師建議開立pyridoxine tab 50 mg 2# qd以避免isoniazid造成的週邊神經副作用。

#### 參考文獻：

1. Snider DE, Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
2. Siskind MS, Thienemann D, Kirlin L. Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron* 1993;64:303-6.

### 預防用藥疏失

### Drug Interaction

## Prolia® vs. Xgeva®

(抗骨質疏鬆) (抗骨轉移)

黃文靖

**案例：**66歲前列腺癌合併骨轉移男性病人，醫師處方時誤開立denosumab inj 60 mg (Prolia®, 保骼麗，60 mg/syringe) 皮下注射，經藥師審核時發現，建議更改為denosumab inj 120 mg (Xgeva®, 癌骨瓦，120 mg/vial) 皮下注射治療。根據美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

**討論：**Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)是一種對蝕骨細胞之形成、功能與存活極為重要的穿膜蛋白。Denosumab為可專一性與RANKL結合之單株抗體，藉由抑制RANKL活化其接受器，影響蝕骨細胞之活性，可降低骨溶蝕作用、增加骨密度及避免實體腫瘤發生骨轉移所致

之骨骼病變。目前denosumab有兩種商品，Prolia®適應症為治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，建議劑量為60 mg每半年皮下注射一次；健保給付規定為停經後婦女因骨質疏鬆症引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症 (osteopenia) 引起脊椎或髖部2處或2次（含）以上之骨折。Xgeva®一般用於固態腫瘤已有骨轉移之成人病患，預防發生病理性骨折、骨骼放射治療、骨骼手術或脊髓壓迫等相關事件，建議劑量120 mg每月皮下注射一次；健保給付規定限用於乳癌、前列腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患。此例醫師處方denosumab為治療該病患前列腺癌續發的骨轉移，因此應選用Xgeva®。兩種藥品雖成份相同，但劑量、適應症及健保給付條件皆不同，選用錯誤品項不僅會導致健保別退，更因劑量不足而使病患未能接受適當治療。藥師調劑時應確認處方藥品與適應症相符，以避免此類疏失案件發生。

表、Prolia®與Xgeva®之對照

英文商品名	Prolia®	Xgeva®
中文商品名	保骼麗	癌骨瓦
學名	Denosumab	Denosumab
規格含量	Syringe, 60 mg	Vial, 120 mg
適應症	骨質疏鬆	固態腫瘤骨轉移
用法用量	SC, 60 mg q6m	SC, 120 mg qm
健保單價	6,344元	11,102元



## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2013年11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
11/1	美國FDA核准更新 ezogabine (Potiga <sup>®</sup> ) 藥品說明書，於最高風險警示 (boxed warning) 加註視網膜異常、視力減損風險，並強調可能引發皮膚變色，上述不良反應可能為永久性損傷，建議保留該藥於無其他替代選擇時再使用。	Ezogabine可作為成人癲癇局部發作 (partial-onset seizures) 的輔助治療。使用該藥品的病人應於治療前及治療後每半年接受眼部檢查，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。
11/6	美國FDA更新低分子量肝素 (low molecular weight heparins, LMWH) 藥品說明書，建議醫療人員執行脊髓/硬膜外麻醉或脊髓穿刺前，應先確認病人是否接受抗凝血劑 (如enoxaparin) 治療，正在使用抗凝血劑者應依抗凝血劑之劑量及半衰期審慎評估進行脊髓導管放置或移除及再度投予抗凝血劑的時機，以降低脊柱出血及併發癱瘓。	硬膜外血腫和脊髓血腫是使用LMWH者進行脊髓處置時已知之風險，並已標示於藥品說明書，然此不良反應仍持續被通報。為降低出血風險，美國FDA建議使用低劑量enoxaparin者，宜於給藥後12小時再進行脊髓導管放置或移除，使用高劑量 (1 mg/kg 一天兩次，或1.5 mg /kg 每天一次) 者則於給藥24小時後進行；而移除脊髓導管至少4小時後，才能再度投予enoxaparin；且針對所有案例均須審慎權衡血栓及出血之風險利弊得失。使用任何抗凝血劑者於進行脊髓處置時均有發生脊柱出血之風險，美國FDA目前正持續評估其他抗凝血劑之安全性，以決定是否更新藥品說明書。本院現有LMWH為enoxaparin (Clexane <sup>®</sup> inj 2000 IU/0.2 mL; 6000 IU/0.6 mL)。
11/13	用於術前或注射前皮膚清潔的非處方 (over-the-counter, OTC) 局部外用抗菌消毒劑 (antiseptics)，如isopropyl alcohol、ethyl alcohol、povidone iodine、poloxamer iodine、benzalkonium chloride、benzethonium chloride或chlorhexidine gluconate，造成之感染雖不常見卻持續被通報，因此美國FDA要求廠商變更為單次使用包裝，並要求於藥品說明書標示是否為無菌製劑，同時呼籲醫療人員應循標示正確使用，以減少感染風險。	OTC局部外用抗菌消毒劑包括單次及多次使用兩種包裝，正確使用下可安全有效的減少皮膚細菌數，不當使用卻可能造成污染。美國FDA接獲之通報案例均係由污染的局部抗菌消毒劑所導致，感染範圍包括局部感染、全身性感染、甚至導致死亡。
11/20	美國FDA發出警告，使用regadenoson (Lexiscan <sup>®</sup> ) 和adenosine (Adenoscan <sup>®</sup> ) 可能引起罕見嚴重之心臟病發 (如心肌梗塞)，並可能致命，FDA核准更新藥品說明書，並建議檢查前應備妥心臟復甦設備 (cardiac resuscitation equipment)。若有急性心肌梗血，如不穩定型心絞痛 (unstable angina) 或心血管不穩定 (cardiovascular instability) 症狀之病人應避免使用，以防發生心血管不良反應。	美國FDA核准regadenoson和adenosine用於不能適當運動病人之核醫心臟灌注造影壓力測試 (cardiac nuclear stress tests)。兩藥能擴張冠狀動脈，增加未阻塞血管之血流，降低堵塞血管血流，以偵測冠狀動脈堵塞。FDA接獲之通報案例多發生於給藥後6小時內，現階段兩藥品之風險差異仍無法得知。本院現有品項為adenosine (Adenocor <sup>®</sup> inj 6 mg/2 mL)，regadenoson則尚未取得台灣許可證。
11/25	因近期資料顯示，rosiglitazone與metformin、sulfonylurea相較並未增加心臟病發風險，美國FDA取消rosiglitazone只能用於其他糖尿病用藥皆無效時之處方限制。醫療人員及病患使用該藥時亦不必再參與風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)。	Rosiglitazone為thiazolidinediones (TZDs) 類降血糖藥品，因會增加發生心血管事件 (如心肌梗塞) 風險，2010年美國FDA宣佈限縮rosiglitazone之使用，同時要求藥商 (GSK) 提交該藥品REMS，以降低用藥風險。台灣FDA自99年9月起亦限縮其使用，目前尚未取消使用限制。本院目前已無此品項。