



# 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7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7期 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 翻印必究

國內郵資已付  
北投郵局證  
許可  
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

消息報導

News Watch

## 接種卡介苗可能產生 骨炎及骨髓炎等罕見嚴重不良反應

陳慶鴻

卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG) 是從致病株 *Mycobacterium bovis* 經減毒所製造的活菌減毒疫苗，用於預防幼童結核病，由於肺外結核(如結核性腦膜炎)及傳播性結核(如粟粒性腦膜炎)可造成腦積水、脊髓損傷等不可逆之中樞神經病變，且伴隨高死亡率(約20-40%)，因此世界衛生組織建議在結核病中高度流行區，應儘早為新生兒接種卡介苗，建議施打時機為新生兒出生24小時後，體重達2500公克以上且身體狀況正常時接種一劑。新生兒接種卡介苗對結核性腦膜炎具85-100%預防力，在臺灣未接種卡介苗的幼童與接種者相比，罹患結核性腦膜炎風險高達47倍，可見卡介苗確實能有效保護幼童免於發生結核性腦膜炎。

臺灣所使用的卡介苗為Tokyo172菌液，經冷凍乾燥製成白色粉末，配製後皮內(intracutaneous)注射於上臂三角肌中央。接種後多會出現局部反應，最常見是在接種部位出現小結癬，然後慢慢結痂，這種局部發炎一般在2-3個月後消失，並留有一道微紅色疤痕。卡介苗接種是否成功產生免疫力，可在接種3個月後以結核菌素測驗(purified protein derivative, PPD)呈現陽性作為判定指標，PPD是臨床上診斷結核病的方法之一，通常在感染結核菌後2-10週產生陽性反應，一旦感染結核菌後，雖經藥物治療痊癒，終其一生均呈現陽性反應。許多因素可能影響PPD結果，如年齡、營養不良、免疫不全、病

毒感染(尤其是麻疹、水痘等)及嚴重的瀰漫性結核病等，然而如何分辨PPD陽性反應是由卡介苗接種或自然感染後所引發，仍是臨床上一大難題。近來診斷潛伏結核感染的新方法是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型肝炎干擾素(M. tuberculosis specific interferon- $\gamma$ )，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌所帶來的偽陽性干擾。

接種卡介苗後，最常見併發症是淋巴腺炎，多發生在新生兒預防接種，歐洲發生率約為千分之0.01-17.2，亞洲及非洲發生率較高，研究顯示此併發症與使用疫苗菌株種類、注射方式、劑量、體質等有關。卡介苗導致的淋巴腺炎多發生於接種手臂同側腋下及鎖骨上方，大小約1-2公分，多在注射後5個月內發生，若淋巴結腫大太快、膿瘍超過1公分、外圍皮膚合併感染及瘻管形成，則考慮外科切除。其餘較少見併發症包含多形性紅斑(erythema multiforme)、尋常性狼瘡(lupus vulgaris)、瀰漫性卡介苗感染、蜂窩性組織炎、骨炎(osteitis)及骨髓炎(osteomyelitis)。瀰漫性卡介苗感染發生率小於百萬分之5，主要與免疫不全有關；而卡介苗骨炎、骨髓炎在臺灣發生率約為百萬分之55，與接種之卡介苗菌種有關，臺灣使用的Tokyo172是最安全的菌株之一。臺灣1989年至2014年8月期間，因卡介苗接種發生不良反應而獲救濟

之案件數共140件。根據「預防接種受害救濟申請案」統計，卡介苗接種位居首位，衛福部遂於103年1月訂定新版「卡介苗接種敬告家長書」，內容包括接種後可能發生之嚴重副作用(如骨髓炎、軟組織腫塊等)，及發生率、症狀和注意事項。若施打後出現局部腫脹、肢體無力、步態不穩等骨炎、骨髓炎症狀，應至小兒科診療評估，並於就診時主動告知醫師卡介苗接種時間。

結核病至今仍是臺灣疾病管制重要議題，

為使傳播有效降低，精確診斷與有效治療皆為臨床努力追求之目標，然預防勝於治療，縱使接種卡介苗少部份嬰幼兒可能產生不良反應，但卻可有效預防因結核病感染所造成的嚴重疾病，希冀藉由衛福部發佈的「卡介苗接種敬告家長書」詳細說明使家長瞭解利弊之處。

#### 參考資料：

1. 行政院衛生福利部疾病管制署：感染與疫苗，民國102年2月。
2. 行政院衛生福利部疾病管制署：結核病診治指引第五版，民國102年8月。

## 藥品新知

### Drug Update

# 肺癌標靶藥品Afatinib (Giotrif®) 新一代不可逆EGFR-TKI

林欣怡

根據衛福部國健署統計，肺癌為2011年10大癌症發生率第三名。肺癌在臨床上依疾病表徵、治療策略及預後不同，主要可分為非小細胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)及小細胞肺癌(small cell lung carcinoma, SCLC)。NSCLC依組織病理學分類，大致可再區分為腺癌(adenocarcinoma)、鱗狀上皮細胞癌(squamous-cell carcinoma, SCC)、大細胞癌(large cell carcinoma)等，最常採用的治療方式為手術切除、放射線或化學治療，當癌細胞出現上皮生長因子接受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因變異時，則可使用標靶藥品。

EGFR為一種跨細胞膜的受體蛋白，屬於ErbB/HER家族，該家族內主要由四個成員組成，依序為ErbB1(HER1/EGFR)、ErbB2(HER2/neu)、ErbB3(HER3)及ErbB4(HER4)，當EGFR基因外顯子(exon)產生突變，如exon-19缺失或exon 21/L858R點突變時，則受體內的酪胺酸酶(tyrosine kinase)將會不受外部控制，直接活化促進細胞分裂並抑制其凋亡，故目前市面上常見的肺癌標靶藥品 gefitinib (Iressa®，艾瑞莎)、erlotinib (Tarceva®，得舒緩)及新一代的 afatinib

(Giotrif®，妥復克)，皆為上皮生長因子接受體-酪胺酸酶抑制劑(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)，藉由抑制細胞內磷酸化進而減弱下游訊息傳導達到細胞凋亡之效，其中gefitinib及erlotinib是可逆性抑制EGFR，而afatinib為不可逆性抑制EGFR，此為第一個EGFR-TK不可逆抑制劑，且本藥亦不可逆抑制ErbB2(HER2/neu)及ErbB4(HER4)。三藥之比較如表。

LUX-Lung 3 納入局部晚期或轉移性(stage IIIB/IV) NSCLC患者之大型隨機雙盲臨床試驗結果指出，afatinib相較於cisplatin/pemetrexed作為第一線治療時，可有效延長中位無疾病存活期(median progression free survival, median PFS)約4.2月(11.1月vs. 6.9月,  $p=0.001$ )，分層分析發現afatinib與gefitinib及erlotinib相似，用於女性、亞洲族群、未吸菸者及基因為exon-19缺失者效果較佳。因afatinib具不可逆抑制特性，故LUX-Lung 1的phase 2b/3隨機分配臨床試驗將afatinib用於對gefitinib、erlotinib產生抗藥性的病人，發現相較於僅接受最佳支持照顧的病人仍有部份益處，顯示此藥或許可作為病人使用其他標靶藥品後疾病仍惡化時的用藥選擇之一，

故2014年National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NSCLC治療指引指出，本藥品不僅可作為EGFR-TK突變病人之第一線用藥，亦可作為此類病人使用其他標靶藥品後疾病仍惡化時的用藥選擇之一。

Afatinib為2013年衛福部食藥署核准的新一代不可逆肺癌口服標靶藥品，適應症限用於EGFR-TK突變之局部晚期或轉移性NSCLC病患之第一線治療，市面上共有四種劑量品項，分別為每錠20 mg、30 mg、40 mg或50 mg，建議空腹服用(飯前一小時或飯後兩小時)，起始劑量為每日40 mg，若病人耐受性良好，則可視臨床療效需求增至每日50 mg，反之當病人產生副作用時，則可依症狀輕重降至每日30 mg或20 mg。Afatinib常見之副作用包括腹瀉(96%)、痤瘡型皮膚反應(90%)、口腔炎(71%)、甲溝炎(58%)及食慾降低(29%)等，副作用和gefitinib及erlotinib類似，但發生率較高。

Afatinib於2014年5月納入健保給付，作為具有EGFR-TK基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB期或第IV期)肺腺癌第一線治療，另健

保規定gefitinib及erlotinib可作為先前已使用過platinum類第一線化學治療，或70歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌的第二線治療，而erlotinib則可給付作為先前已使用過platinum類及docetaxel或paclitaxel化學治療後，但仍局部惡化或轉移之NSCLC之第三線用藥。三藥均需經事前審查核准使用，若因治療需轉換成份不同含量品項(如erlotinib及afatinib)，得經報備後依臨床狀況轉換使用，每次申請以三個月為限，再次申請需附相關資料作為療效評估，治療可持續至疾病惡化，或無法耐受為止，且三藥不得併用。

#### 參考資料：

1. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
2. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-38.

表、治療肺癌的 EGFR-TKI 比較

學名	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib
英文商品名	Iressa <sup>®</sup>	Tarceva <sup>®</sup>	Giotrif <sup>®</sup>
中文商品名	艾瑞莎	得舒緩	妥復克
規格含量	Tab: 250 mg	Tab: 100 mg, 150 mg	Tab: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg
機轉	可逆性抑制 EGFR-TKI	可逆性抑制 EGFR-TKI	不可逆性抑制 EGFR-TKI
用法用量	1# qd (空腹隨餐皆可)	1# qd ; 可依副作用調降至 100 mg	1# qd (空腹) ; 可調升為50 mg或依副作用調降至30 mg或20 mg
主要代謝	CYP3A4	CYP3A4 (主要) CYP1A1, CYP1A2 (次要)	和蛋白質及親核小分子共價結合
肝功能不良	嚴重肝功能不良：建議停藥	Total bilirubin > ULN或 Child-Pugh A-C：謹慎使用	Child Pugh C：密切觀察及調降劑量
腎功能不良	無須調整	無須調整	Ccr <30 ml/min: 謹慎使用
FDA懷孕分級	D	D	D
常見不良反應	腹瀉(48- 67%)、紅疹(43- 54%)、痤瘡皮膚反應(25- 33%)、甲溝炎(14%)等	紅疹(49-85%)、腹瀉(20- 62%)、殘弱(≤53%)、厭食(9-52%)、疲倦(9- 52%)呼吸困難(41- 45%)等	腹瀉(96%)、痤瘡皮膚反應(90%)、口腔炎(71%)、甲溝炎(58%)、食慾降低(29%)等
健保價(元/錠)	250 mg: 1251	150 mg: 1251; 100 mg: 834	20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg: 1438

註：ULN: upper limit of normal；EGFR-TKI: EGFR tyrosine kinase inhibitor

## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2014年5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
5/13	美國FDA根據近期完成之Medicare保險資料庫研究發佈，服用dabigatran較warfarin更能降低缺血性中風及死亡風險；然dabigatran比warfarin有較高之胃腸道出血風險，而對於降低心肌梗塞風險，兩藥則無顯著差異。	Dabigatran為direct thrombin inhibitor。美國FDA利用Medicare保險資料庫進行觀察型世代研究，分析134,000名、65歲以上、半年內新診斷為心房顫動、初次使用dabigatran或warfarin之病人，發現服用dabigatran相較於warfarin更能降低缺血性中風(HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.96)、顱內出血(HR: 0.34; 95% CI: 0.26-0.46)及死亡風險(HR: 0.86; 95% CI: 0.77-0.96)，但有較高之胃腸道出血風險(HR: 1.28; 95% CI: 1.14-1.44)，而心肌梗塞風險則無顯著差異(HR: 0.92; 95% CI: 0.78-1.08)。該試驗之重要性在於較以往所分析之上市後資料更為大型且全數為高齡病患。本研究結果除心肌梗塞風險以外，均和RE-LY試驗結果一致，顯示服用dabigatran造成胃腸道出血之風險隨年齡增長而上升。本院現有品項為Pradaxa® cap 110 mg 和 150 mg。
5/15	美國FDA警告，eszopiclone因會造成隔日仍有思睡風險，建議降低起始劑量為1 mg，並同步要求廠商修正藥品說明書之建議劑量。	Eszopiclone為non-benzodiazepine類安眠藥，為zopiclone (鏡像異構物混合體)分離純化後之左旋異構物。研究發現服用原建議劑量3 mg後，隔日早晨血中濃度仍偏高，造成病人思睡，影響開車、記憶力及協調性，時間持續達11小時，上述影響無性別差異，因此建議男女起始劑量均調降為1 mg。如有臨床需要仍可調高劑量，最大建議劑量為3 mg，老人及嚴重肝疾患者則為2 mg，因隔日思睡風險隨劑量提升，應提醒病人留意。Eszopiclone 3 mg之效果約等於zopiclone 7.5 mg，美國現以eszopiclone取代zopiclone，國內則同時存。本院目前無eszopiclone，僅有zopiclone (Imovane® tab 7.5 mg)。
5/15	因有可見微粒，Hospira藥廠主動回收1批Dobutamine Injection, USP, 250 mg, 20 mL, single-dose fliptop vial (批號27-352-DK)，該批產品僅流通於美國境內。	Dobutamine為心肌收縮劑(inotrope)，本次回收源於使用者通報藥品溶液變色、溶液中有玻璃微粒且有玻璃碎片嵌於瓶頸中。藥品溶液變色可能肇因於汙染或dobutamine氧化所致。本院無該產品，而現有同成份品項為Gendobu® inj 250 mg/20 mL/vial，製造廠為健亞生物科技股份有限公司。
5/16	因有可見微粒，Hospira藥廠主動回收1批1% Labetalol Hydrochloride Injection, USP, 100 mg/20 mL (5 mg/mL) 20 mL multidose vial (批號36-225-DD)，該批產品僅流通於美國境內。	Labetalol為降壓劑，本次回收源於使用者通報藥品溶液中有懸浮粒子，且有微粒嵌於玻璃瓶身中。經確認溶液中之懸浮微粒為iron oxide，玻璃瓶身中鑲嵌之微粒則為不鏽鋼。玻璃瓶身瑕疵肇因於玻璃供應商端。本院無該產品，而現有同成份品項為GSK之Trandate® inj 5 mg/ml, 5 mL，委託聯亞生技開發股份有限公司製造。