



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年6月
第26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、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

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

版權所有
翻印必究

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Temozolomide引起 史蒂芬強森症候群-毒性表皮溶解症

顏家拓

案例：Y先生，57歲，身高175公分，體重68公斤，體表面積為1.82 m²，無過去病史及藥物過敏記錄。2015年12月診斷為多形神經膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBMs)，依WHO (World Health Organization) 分級屬第四級，入院進行手術切除，病理樣本基因檢測為野生型 (wild type) 的IDH1 (isocitrate dehydrogenase) 及甲基化MGMT (*O*⁶-methylguanine DNA methyltransferase)。術後持續使用levetiracetam (Kappra[®]) 500-1000 mg bid PO控制癲癇發作，且自2016年1月起開始進行放射及化學治療 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT)，預計接受25次，放射治療總劑量約60 Gy (Gray) 並搭配每週5天服用temozolomide (Temodal[®]) cap 160 mg qdac PO。然而於同年2月初再次進行CCRT時，發現病人背部有兩處已乾的水泡 (2x2 cm²及1.5x1 cm²)、左大腿後側亦有一水泡 (1.5x1.5 cm²)，遂加以消毒並處方neomycin 塗擦患部。2月中時發現病人下唇有零星潰瘍且背部出現紅疹，會診皮膚科後開始使用chlorpheniramine 4 mg 1 tab tidcc PO，並將CCRT的總頻次與劑量降低至22次共44 Gy，且調降temo-

zolomide 劑量為每週服用4天、每次 100 mg qdac。放療療程結束後病人持續使用temozolomide治療，家屬發現病人頭部、雙耳、後頸及背部皮膚皆發紅，同時左耳有1x1 cm²破皮，使用prednisolone 5 mg 2 tab tid PO與chlorpheniramine 4 mg 1 tab stat PO後範圍仍持續擴大並惡化，受損區域占其體表總面積 (total body surface area, TBSA) 11%，會診整形外科醫師後懷疑為temozolomide導致之史蒂芬強森症候群-毒性表皮溶解症 (Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis overlap, SJS-TEN overlap)，故暫停使用temozolomide。本案例依Naranjo score 評分為6分，屬「可能」案例，若依ALDEN (algorithm, algorithm of drug causality for EN) score評分為5分，屬「極有可能」案例。

討論：Temozolomide 為具 triazene 結構的烷化劑 (alkylating agent)，進入體內後快速轉化為烷化活性代謝物 [(methyl-triazene-1-yl)-imidazole-4-carboxamide] (MTIC)，並主動針對DNA上的鳥嘌呤*O*⁶及*N*⁷位置進行甲基化，進而造成DNA的雙股裂解，達到癌細胞凋亡的目的，作用機轉不受

細胞週期性的影響。本藥的口服吸收快速且完整，生體可用率可達100%，分佈體積為0.4 L/kg，穿透血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)後幾乎可達血液濃度的35-39%，因此廣泛被用於腦腫瘤治療。

根據2014年EANO (European Association for Neuro-Oncology) 治療指引建議，WHO分級第4級的GBMs，手術切除為治療關鍵步驟，除了可做為切片診斷外，更可降低腦壓並改善臨床症狀。2002年Stewart 等人分析高度惡性膠質瘤 (high-grade glioma) 所做的統合分析結果顯示，合併放射治療及nitrosourea compound的化學治療可提高新診斷GBMs病人1年及2年存活率，分別為6%及4%。近年來的治療趨勢則是以temozolomide作為放射治療的同步或輔助治療藥品。Temozolomide在放射治療期間的合併治療建議劑量為75 mg/m²；放療結束後則以每28天口服5天，每次劑量150-200 mg/m²，持續六個循環，對於年齡超過70歲以上或基因型呈現甲基化MGMT promoter的病人治療效果更佳。

文獻中，temozolomide可能造成皮疹(>10%)、皮膚剝落(0.1-1%)，上市後亦有罕見之多型性紅斑、SJS、TEN報告，屬於可能引起嚴重皮膚黏膜不良反應(severe cutaneous adverse reactions, SCAR)之風險藥物。Temozolomide引起的SJS和TEN，過去僅有極少數的案例報告提及，發生時間差異極大，介於用藥後7天至6週，而這些病人通常使用多種藥物治療(包括抗癲癇藥品)，且多半同時合併顱部放射治療，因此在因果關係及時序性的分析上相對困難。根據目前的研究證據推測此不良反應的機轉可能與合併temozolomide及顱部放射治療後所造成的免疫及代謝問題有關。雖然中低劑量的放射治療(30-40 Gy)並不會直接造成嚴重的皮膚不良

反應，但卻會加強SCAR風險藥物產生嚴重及致命型之皮膚不良反應。臨床上最著名之SCAR風險藥物為抗癲癇藥品，以phenytoin及carbamazepine尤為常見，其造成SCAR之機轉主要藉由抑制酵素的作用或讓代謝酵素功能喪失，使得這些藥物無法代謝為活性代謝物，而以原型態存於體內進而促發二級免疫反應(secondary immunologic response)，temozolomide造成SCAR的機轉尚不清楚，但推測可能與上述機轉相關。除此之外，亦有研究發現radiotherapy可能會改變抑制型T淋巴細胞(T-suppressor lymphocytes)的作用。上述兩機轉可解釋病人同時接受temozolomide和放射治療時更容易發生嚴重皮膚不良反應之可能性。

針對因藥物引起的SJS-TEN，目前的治療方式可根據2016年5月英國提出的最新治療指引建議，除應立即停止可疑藥物(temozolomide)外，皮膚照護主要以支持性療法為首選，包含以無菌生理食鹽水清潔病灶處、使用無菌或含銀敷料，並儘可能在每48小時更換一次所有管路以避免不必要的院內感染。僅在有感染證據下，才使用全身性抗生素治療，此外，亦可使用局部或全身性類固醇降低急性期的免疫反應。

本案例Y先生在發現皮膚、眼部及口腔產生潰瘍、紅斑及水泡後即停藥並給予藥品治療，亦提供相關支持性療法，最後病人於SJS-TEN發生後54天，症狀趨緩後出院返家。

參考資料：

1. Sarma N. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap due to oral temozolomide and cranial radiotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:264-7.
2. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:e119-53.



藥品新知

Drug Update

Nintedanib-原發性肺纖維化新藥

吳建興

原發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 為下呼吸道纖維障礙的慢性疾病，因肺泡上皮細胞功能異常造成纖維母細胞及肌纖維母細胞異常增生，而分泌過多的細胞外基質，造成肺部結構遭到破壞而產生纖維化，使肺功能逐漸惡化，一旦確診後存活期約2.5-3.5年。治療IPF以支持性療法為主，包括氧氣治療、肺部復健 (pulmonary rehabilitation) 等，肺部移植是患者最後的希望，隨著nintedanib (Ofev[®]，抑肺纖，150 mg/cap) 上市，使得IPF治療停滯許久的窘境露出一線曙光。

Nintedanib為多重標靶酪胺酸激酶抑制劑 (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor)，能抑制第1-3型血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、第1-3型纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF)、 α 及 β 型血小板衍生生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3) 等受體的訊息傳導，進而抑制纖維母細胞的增生、轉移和轉化 (transformation)。臺灣食品藥物管理署於2015年8月核准nintedanib用於治療IPF。

Richeldi等人於2014年針對nintedanib 進行多國、多中心、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，共納入1061名IPF患者，以3比2比例隨機分派接受nintedanib或安慰劑治療，為期52週，nintedanib組每天2次，每次口服150 mg，結果顯示nintedanib組相較於安慰劑組能顯著減緩用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的降幅 (-113.6 ml vs. -223.5 ml, 95% CI 75.9-144, $p<0.001$)，但第一次急性惡化的時間，兩組並無顯著差異 (HR 0.64, 95% CI 0.39-1.05, $p=0.08$)。另外藉由問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) 評估病人的生活品質，分數愈高代表品質愈差，兩組SGRQ分數改變亦無顯著差異 (3.53 分 vs.

4.96分, 95% CI -3.09-0.23, $p=0.09$)。

Nintedanib治療劑量為每12小時口服150 mg，每天最大劑量300 mg，服用時應搭配食物以利藥品吸收，另外，為避免苦味產生，需整顆吞服，不可咀嚼或壓碎。Nintedanib經由肝臟酵素CYP3A4及UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferases) 代謝，因此臨床上應避免與CYP3A4 強效誘導劑 (如：rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital、St. John's wort) 或抑制劑 (如：ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、葡萄柚) 併用，中、重度肝功能不全者 (Child-Pugh class B-C) 不建議使用，由於主要經由糞便排除 (93%)，故腎功能不全者不需調降劑量，懷孕分級為D級。Nintedanib常發生的副作用包括腹瀉 (62%)、噁心 (24%)、腹痛 (15%)、出血 (10%)、體重減輕 (10%)、嘔吐 (12%)、厭食 (11%)、頭痛 (8%)、高血壓 (5%)、動脈血栓 (3%)、心肌梗塞 (2%)、甲狀腺低下 (1%) 及支氣管炎 (1%) 等，此外，nintedanib亦會引起肝功能異常，建議開始治療前需檢測肝功能 (AST及ALT)，治療期間的前三個月每月監測一次、之後每三個月監測一次，若AST或ALT大於5倍、或大於3倍正常值上限且合併有嚴重肝損傷症狀時，則應永久停止使用。若AST或ALT大於3倍至小於5倍正常值上限且沒有嚴重肝損傷症狀時，可降低劑量至每天兩次100 mg，若病人無法耐受，則建議永久停用，若可耐受可再調增劑量至每天兩次150 mg。

Nintedanib為目前唯一核准用於治療IPF之新藥，但尚未獲得健保給付，須自費使用，藥品單價1690元，每月花費約10萬元，倘若未來能納入健保給付，可望能為更多IPF病人帶來希望。

參考資料：

1. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434-45.

2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.

用藥新警訊

Medication Watch

2016年4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
4/5	美國FDA發佈警訊，saxagliptin和alogliptin可能增加心臟衰竭風險，尤其是已有心臟或腎臟疾病之患者。FDA並要求將此安全事件加註於仿單警語欄位。	Saxagliptin和alogliptin屬DPP4抑制劑，用於治療第二型糖尿病。Scirica B等人2013年發表於NEJM的臨床試驗結果顯示，和安慰劑相較服用saxagliptin顯著增加病人心衰竭住院率，但未增加死亡率和其他心臟病發、中風等心血管風險。美國FDA遂於2014年2月11日發佈警訊，表示將擴大評估各類第二型糖尿病用藥與心臟衰竭風險之關聯性。本次FDA係根據SAVOR和EXAMINE 2個大型臨床試驗結果發佈警訊，上述兩試驗納入的病人均有心臟疾病，saxagliptin及alogliptin與安慰劑相較均顯著增加因心臟衰竭住院之風險 (Saxagliptin: 3.5% vs. 2.8%; Alogliptin: 3.9% vs. 3.3%)，危險因子為具心臟衰竭病史和腎功能不良。FDA建議有心衰竭之病人應停用saxagliptin和alogliptin，並改用其他降血糖藥物控制血糖。本院現有品項為saxagliptin (Onglyza [®] tab 5 mg)。Alogliptin則尚未取得國內許可證。
4/8	美國FDA發佈安全警訊，確認metformin用於輕中度腎功能不良之病人之安全性，同時更新含metformin藥品之仿單內容。	Metformin原仿單標示禁止用於腎功能不良之病人，以避免增加lactic acidosis風險。本次FDA更新之建議包括：(1) 首次使用metformin前應監測病人之eGFR。(2) Metformin禁用於eGFR低於30 ml/min/1.73 m ² 之病人。(3) 未使用過metformin之病人，若eGFR介於30-45 ml/min/1.73 m ² ，不建議選用metformin。(4) 服用metformin之病人每年至少應監測一次eGFR，老人及腎功能不良高風險病人應更頻繁監測。(5) 正在服用metformin的病人，若eGFR下降至低於45 ml/min/1.73 m ² 時，應權衡繼續使用metformin之利弊。若eGFR下降至低於30 ml/min/1.73 m ² 則應停用。(6) 影像檢查時若需使用含碘顯影劑，下列狀況建議暫時停用metformin，包括：eGFR介於30-60 ml/min/1.73 m ² 、有肝疾患、酗酒及心臟衰竭病史、採動脈內注射含碘顯影劑。影像檢查48小時後再次評估eGFR，若腎功能穩定可重新開始使用metformin。本院含metformin品項包括Glucophage [®] tab 500 mg和Ansures [®] ER tab 500 mg。
4/26	Mølgaard-Nielsen D等人2016年發表於JAMA的丹麥的大型世代研究結果顯示，孕期使用口服fluconazole可能增加流產風險。美國FDA表示，針對上述安全事件正持續評估相關資料，待評估完成後再提出進一步之結論與建議。	現行fluconazole仿單標示，人體研究顯示孕婦單次口服治療劑量150 mg治療陰道念珠菌感染，並不會增加懷孕風險或胎兒發育異常等問題；然而曾有孕婦使用高劑量(400-800 mg)超過一次以上造成生產異常之報告。丹麥的研究中，孕婦多數口服1-2次 150 mg fluconazole。FDA提醒，懷孕婦女應謹慎使用口服fluconazole。根據美國疾病控制及預防中心治療指引，懷孕婦女陰道念珠菌感染僅建議使用外用抗黴菌劑治療，若持續感染或復發時應延長治療期。本院現有口服fluconazole為Diflucan cap 150 mg。