



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：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9月
第26卷第9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

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

靜脈注射Vitamin K1 可能導致急性過敏反應

林家潔

Vitamin K1又稱phytonadione，為脂溶性維生素，可促進肝臟合成凝血因子II、VII、IX、X、protein C及protein S，進而幫助凝血酶原 (prothrombin) 轉化為凝血酶 (thrombin)，維持正常的凝血功能，臨床用途主要為因缺乏vitamin K1引起之出血症 (如warfarin過量引起之出血) 或新生兒因缺乏凝血酶原之出血預防及治療。

因vitamin K1為脂溶性，其針劑需添加助溶劑，可由皮下、肌肉或靜脈注射給藥，但自1953年上市後陸續發現多起因靜脈注射vitamin K1導致臉部潮紅、胸痛、呼吸困難等過敏反應事件，較嚴重案例可能會在數分鐘內即產生發疔、休克、心跳停止或死亡，根據中國國家食品藥品監督管理總局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 統計資料，2004年1月至2011年5月共有8,146例與vitamin K1相關之不良反應案例，其中以靜脈給藥之案例佔95.3%。Vitamin K1導致嚴重過敏的確切機轉尚未釐清，早期的研究指出可能與其助溶劑castor oil有關，而目前最廣為使用的助溶劑已改為polysorbate 80 (又名Tween 80)，本院品項Phytonadione inj 10 mg/1 ml之助溶劑亦為後者，但值得注意的是，越來越多研究發現polysorbate 80也可能導致過敏反應，藉由動物實驗以靜脈注射polysorbate 80 1 mg/kg於實驗犬會直接活化肥大細胞 (mast cells) 及嗜鹼性細胞 (basophils)，而引起non-IgE-mediated

anaphylactoid reactions，此種過敏型態不需要經過致敏的過程，可於第一次接觸該過敏原即發生過敏反應。臨床上以polysorbate 80為助溶劑之針劑如paclitaxel及cyclosporin等亦有類似之過敏案例報告 (然本院paclitaxel品項Genetaxyl Crem Less[®]、Taxol[®] inj 30 mg/5 ml及cyclosporin品項Sandimmun[®] inj 50 mg/ml之助溶劑皆為polyoxyethylated castor oil，非polysorbate 80)。另有研究發現，vitamin K1靜脈給藥導致過敏反應與其輸注速率過快或未經稀釋相關。

綜合上述結果，vitamin K1於藥典之警語及給藥方式清楚標示：靜脈給藥方式應限於無法以其他方式給藥者或緊急情況，且須評估靜脈投藥的好處大於產生過敏的潛在風險；當以靜脈給藥，不可直接快速推注，給藥速率應以小於1 mg/min，或以50 ml以上之相容輸注液 (NS、D5W或D5NS) 稀釋後以輸注幫浦滴注20分鐘以上。本院處方系統雖未限制vitamin K1針劑不得靜脈給藥，但仍提醒醫療人員此藥靜脈給予具急性過敏風險，若無法避免靜脈給藥，須特別留意輸注速率或稀釋後給藥，並密切觀察給藥後反應。

參考資料：

1. Mi YN, Ping NN, Xiao X, et al. The severe adverse reaction to vitamin K1 injection is anaphylactoid reaction but not anaphylaxis. PLoS One 2014;9:e90199.
2. Coors EA, Seybold H, Merk HF, et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:593-9.

藥品新知

Drug Update

癌症治療新紀元 - 免疫療法

胡晉嘉

根據衛生福利部國民健康署統計，癌症已連續33年蟬聯國人十大死因之首，癌症治療方式大致可分為手術治療、放射線治療及藥物治療，其中藥物治療包含化學治療、標靶治療和荷爾蒙治療等，而免疫療法(cancer immunotherapy)則是目前較新的藥物治療方式，其概念為增加癌症病人免疫能力來對抗癌細胞，達到治療的目的。免疫療法最早在1891年由威廉·柯里醫師(William Coley)所提出，一百多年來學者們試過許多方法，包括注射干擾素(interferon)和介白素(interleukin-2)等，但都因副作用及臨床治療效果欠佳而未廣泛使用於癌症治療，直到近年來隨著T細胞表面免疫檢查點的發現才讓免疫療法露出了曙光。

人體可藉由T細胞對體內自體抗原清除之機制達到抑癌目的，因此調節這些控制T細胞活性的訊號，統稱為免疫檢查點(immune checkpoint)，就成為癌症免疫療法的關鍵。T細胞表面有兩群受體，一群是正向活化免疫系統的受體(co-stimulatory receptors)，例如CD28 (cluster of differentiation 28)等；另一群則是負向抑制免疫系統的受體(co-inhibitory receptors)，例如CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)、PD-1 (programmed cell death 1)等。正向受體的活化可對抗外來的抗原，而負向受體的抑制則能避免自體免疫傷害，以維持免疫平衡(immune homeostasis)。T細胞活化進而達到抗癌之作用需經由幾個步驟，首先由抗原呈現細胞(antigen presenting cell)，例如樹突細胞(dendritic cell)等，藉由胞飲作用得到癌細胞抗原並處理成肽片，之後移動到淋巴結並利用主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex)將其肽片藉由T細胞受體(T cell receptor)呈現給T細胞，接著樹突細胞配體B7-1/B7-2會與T細胞另外一個受體CD28結合，才可促使T細胞活化。分

化增殖後的T細胞可離開淋巴結進入血液循環，一旦遭遇癌細胞，細胞毒性T細胞便可直接毒殺腫瘤細胞，輔助T細胞也會分泌干擾素及細胞激素協助消滅腫瘤細胞。T細胞活化時抑制性受體如CTLA-4會增加表現以避免T細胞過度活化，而免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)就是一種全新機轉的抗癌藥品，本身為抑制性受體的抗體，結合後不但能使T細胞保持活化，癌細胞也無法和這些抑制性受體結合而逃避免疫系統的攻擊，藉此達到利用T細胞清除癌細胞之目的。

免疫療法對於化療效果不好的T細胞浸潤型腫瘤(T cell-inflamed tumor)如黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、腎細胞癌及膀胱癌皆有良好治療成效，但對其他T細胞貧乏型腫瘤(T cell-poor tumor)如乳癌，則效果不佳。免疫療法之較嚴重副作用來自於自體免疫傷害，會出現腦下垂體功能低下(hypophysitis)、甲狀腺機能亢進/低下(hyper/hypothyroidism)、腎上腺低下(hypoadrenalism)等情形，可投予類固醇(prednisone, hydrocortisone)及補充甲狀腺素或抗甲狀腺亢進之藥品治療，此外也會有肺炎、腹瀉/結腸炎、神經感覺異常及紅疹/瘙癢/口腔黏膜炎等副作用，有些病人甚至會因為自體免疫反應引起肝炎，因此B型或C型肝炎病人宜評估使用的必要性。癌細胞會表現出PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1)和T細胞表面的PD-1結合以抑制T細胞活化，目前已有PD-L1 inhibitor (MPDL3280A)在進行臨床試驗，直接結合癌細胞的PD-L1不但有同樣的藥效，也較不會干擾自體免疫的平衡機制，如果成功上市可望降低免疫療法的副作用。

本院現有之免疫療法藥品為ipilimumab (Yervoy[®])、nivolumab (Opdivo[®])及pembrolizumab (Keytruda[®])，如附表。Ipilimumab屬於CTLA-4 inhibitor，是基因重組的人類免疫球蛋白IgG1

kappa同型單株抗體，衛福部核准用於曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素細胞瘤之病人。根據2010年Hodi等人執行的跨國、隨機、雙盲第3期試驗，676個擁有HLA-A*0201基因型、無法開刀切除的第3或第4期黑色素瘤病人隨機分成三組，一組合併使用ipilimumab和癌症疫苗glycoprotein 100 (gp 100)，一組單獨使用ipilimumab，另一組則單獨使用gp 100。三組的整體存活期中位數分別為10.0、10.1和6.4個月 ($p<0.001$)，一年存活率則分別為43.6%、45.6%和25.3% ($p<0.05$)，顯示ipilimumab可顯著延長病人存活時間。PD-1 inhibitor中，nivolumab是基因重組的人類免疫球蛋白IgG4 kappa同型單株抗體，衛福部核准用於無法開刀及轉移性黑色素瘤及轉移性非小細胞肺癌，根據2015年Borghaei等人執行的跨國、隨機、開放性第3期試驗，582個疾病持續惡化的晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人隨機分成兩組，一組使用nivolumab，另一組使用化療藥docetaxel，整體存活期中位數分別為12.2和9.4個月 ($p=0.002$)，病人一年存活率分別為51%和39% ($p=0.002$)。而pembrolizumab也是基因重組的人類免疫球蛋白IgG4 kappa同型單株抗體，衛福部核准用於無法以手術切除或轉移性黑色素細胞瘤。根據2015年Robert等人執行的KEYNOTE-6隨機對照第3期臨床試驗，834個接受過傳統藥品治療且手術無法切除的3到4期黑

色素瘤病人隨機分成3組，第1組每2週注射pembrolizumab，第2組每3週注射pembrolizumab，第3組每3週注射ipilimumab；總共注射4次，病人的無疾病惡化一年存活率分別為74.1%、68.4%以及58.2% ($p=0.0005$ & 0.0036)。

根據以上試驗數據，CTLA-4和PD-1 inhibitor能延長病人存活期，並顯著提高存活率，雖然目前國內免疫療法的適應症只有黑色素細胞瘤及非小細胞肺癌，但其他像腎細胞癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、膀胱癌、頭頸癌及大腸癌也都正在進行臨床試驗，可望造福更多病人。但免疫療法並非人人適用，由於臨床試驗均排除B型或C型肝炎及自體免疫病人，因此免疫療法對此類病人的風險未知，使用前須評估其利弊。此外，病人體內是否有可供評估療效的生物標記(例如癌細胞表現的PD-L1)及此類藥品費用昂貴且健保尚未給付，故特殊生物標記與經濟狀況也是使用免疫療法需要考量的重點。

參考資料：

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.

表、本院免疫療法之藥品比較

學名	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab
英文商品名	Yervoy [®]	Opdivo [®]	Keytruda [®]
中文商品名	益伏	保疾伏	吉舒達
規格含量	Vial, 50 mg/10 ml	Vial, 100 mg/10 ml Vial, 20 mg/2 ml	Vial, 50 mg
作用機轉	CTLA-4 inhibitor	PD-1 inhibitor	PD-1 inhibitor
美國FDA適應症	黑色素細胞瘤	黑色素細胞瘤，非小細胞肺癌， 腎細胞癌，何杰金氏淋巴瘤	黑色素細胞瘤 非小細胞肺癌
衛福部適應症	黑色素細胞瘤	黑色素細胞瘤，非小細胞肺癌	黑色素細胞瘤
用法用量	3 mg/kg Q3W (Max 4 doses)	3 mg/kg Q2W	2 mg/kg Q3W
自費藥價	200,000元/支	100 mg/vial：169,200 元/支 20 mg/vial：43,663 元/支	119,000元/支
(以60 kg計算)	3,200,000元/療程	8,121,600元/年	5,712,000元/年

用藥新警訊

Medication Watch

2016年7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
7/26	美國FDA核准全身性fluoroquinolones (ciprofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin、levofloxacin、ofloxacin) 仿單變更。這些藥物因可能造成肌腱、肌肉、關節、神經及中樞神經系統永久性損傷並造成失能，遂更新最高風險警示 (Boxed Warning)、警語&注意事項、用藥指導 (Medication Guide) 等欄位。並於適應症欄位新增使用限制，用於急性細菌性鼻竇炎、慢性細菌性支氣管炎急性惡化和非複雜性泌尿道感染，因治療風險大於其臨床效益，應保留至無其他替代治療選擇時使用。	美國FDA於2008年7月、2013年8月及2016年5月曾發佈全身性fluoroquinolones可能造成肌腱炎、肌腱斷裂和永久性神經損傷之安全性警訊。美國FDA評估後發現全身性fluoroquinolones治療與肢體障礙及潛在永久性嚴重不良反應相關，可能影響肌腱、肌肉、關節、神經及中樞神經系統，且可能同時發生，因此建議限縮其使用，並持續進行評估中。經查衛福部核准口服及注射劑型之fluoroquinolones類藥品許可證共93張，仿單皆已加註相關警語，衛福部表示將於收集國內外相關資料後，再評估是否修訂仿單。本院現有品項包括 levofloxacin (Cravit [®] tab 500 mg; Cravit [®] inj 500 mg)、ciprofloxacin (Ciproxin [®] tab 250 mg; Ciproxin [®] inj 200 mg)、moxifloxacin (Avelox [®] tab 400 mg; Avelox [®] inj 400 mg)。
7/16 8/09	因產品確認遭細菌 <i>Burkholderia cepacia</i> 污染，PharmaTech公司主動回收包含Diocto [®] Liquid (docusate sodium) 等所有液劑產品。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於美國FDA接獲數例 <i>Burkholderia cepacia</i> 細菌感染個案通報，部份個案服用PharmaTech公司製造之Diocto [®] Liquid (docusate sodium)，因此該公司於2016年7月16日宣布主動回收，Diocto [®] Liquid由PharmaTech公司製造，並由Rugby Laboratories行銷販售。因無法排除其他產品造污染之風險，2016年8月9日該公司宣布擴大回收該廠生產之所有液劑產品。但截至目前為止，FDA並未接獲服用該公司其他產品造成感染之相關通報。相關產品分別由Rugby、Major、Bayshore、Metron、Centurion及Virtus 6家公司行銷販售。
7/22	因無法確保其無菌性，Talon Compounding Pharmacy (TCP) 主動回收其調製及分裝之所有未過期lyophilized HCG and sermorelin。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收為FDA近期查廠後之預防性措施，目前尚未接獲任何不良反應通報。經查上述品項均未取得台灣許可證。

