



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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

107年3月
第28卷第3期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Granisetron Transdermal Patch 用於化療引起之噁心嘔吐

盧志嘉

化療引起噁心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 為化療常見副作用，嚴重影響病患生活品質，且可能延遲化學藥物治療療程。過去傳統止吐藥品如corticosteroids、metoclopramide (Primperan[®])與prochlorperazine (Novamin[®])療效不佳，用藥後仍有超過七成化療病人會有噁心嘔吐副作用，隨著新一代止吐藥品包括選擇性5-HT₃受體拮抗劑 (5-HT₃ receptor antagonist) 如granisetron (Setron[®]或Kytril[®])、ramosetron (Setoral[®])、palonosetron (Aloxi[®])及神經激肽受體拮抗劑 (neurokinin-1 receptor antagonist) 如aprepitant (Emend[®])的問世，CINV發生率已大幅下降至25%。新一代止吐藥品雖然止吐效果佳，但給藥途徑限於注射或口服劑型，注射劑型對於需多日給藥病人相當不便，口服劑型對於無法吞服病人亦很困擾。Granisetron transdermal patch (Sancuso[®])為第一個核准用於預防CINV之貼片型止吐劑，能提供持續穩定的藥品血中濃度，有效預防CINV的發生。

Granisetron transdermal patch是透過被動式擴散吸收進入全身循環，52平方公分貼片每日釋出3.1毫克，使用後大約48小時可達最高血中濃度，藥品血中濃度可穩定長達7天。應在化療前24至48小時使用，每次使用一片貼片，最終於完成化療後24小時將貼片撕下，依照各種化療療程不同調整使用天數，每片貼片最長可貼7天。貼片應整片使用，貼於上臂外側乾燥及完

整的健康皮膚，可正常淋浴洗澡，但應避免游泳及使用蒸氣或按摩浴缸。此藥主要經由肝臟CYP 1A1、3A4代謝，不需依腎功能調整劑量，雖然依靜脈注射granisetron之資料，肝腫瘤造成肝損傷會使granisetron血漿清除率減少一半，但考量granisetron超過建議劑量的劑量耐受性佳，故肝功能損傷亦不需調整劑量。

本藥常見副作用包括便秘、頭痛、腹痛及局部皮膚刺激反應等，症狀多數輕微。細胞試驗顯示，granisetron可能具有光基因毒性，光刺激下會增加染色體異常比例，故貼片黏貼期間與撕掉後10天內，若有暴露於陽光的情形，應教導病人用衣物等遮蓋貼片處。如同其他5-HT₃受體拮抗劑，曾有文獻指出併用granisetron與其他具血清素活性藥物如SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors)、SNRIs (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)等藥品後出現血清素症候群 (serotonin syndrome)，包括精神狀態改變、自律神經功能障礙及神經肌肉異常等症狀，如需併用granisetron與其他具血清素活性藥物時，應告知病人此危險性並觀察用藥反應，若發現血清素症候群之症狀，應立即停藥並給予支持性治療。

根據一項跨國性、多中心、雙盲的第三期臨床試驗，將641位、15歲以上首次接受多日中致吐或高致吐性化學治療的癌症病人，以1比1比例隨機分派為貼片組 (化療前24至48小時使用

含34.3毫克granisetron的52平方公分貼片7天及化療前1小時口服安慰劑膠囊) 及對照組 (化療前24至48小時使用52平方公分安慰劑貼片7天及化療前1小時口服2毫克granisetron膠囊)，主要試驗目標以完全控制CINV (無嘔吐、無輕度以上噁心與未使用救急藥物) 評估療效，結果顯示貼片組與對照組的完全控制CINV率分別為 60%與65% (差異-4.9%；95% CI -12.9-3.1)，無統計學差異，另貼片組與對照組的便秘發生率分別為6.6%與3.1%，頭痛發生率分別為0.3%與2.5%，其他不良反應包括腹痛及局部皮膚刺激反應，兩組皆低於1%。

嚴重的CINV往往造成病人延後治療或甚至拒絕治療，隨著新一代止吐劑包括選擇性5-HT₃受體拮抗劑及神經激肽受體拮抗劑的問世，已大幅改善CINV副作用，但過去只有口服與注射

劑兩種劑型可選用。Granisetron transdermal patch可提供穩定且持續的藥物血中濃度，效果可長達7天，衛生福利部於101年9月核准用於預防連續5天使用中度及/或高度致吐性化學療法療程的病人所引起的噁心及嘔吐，此藥亦已獲得健保給付，但因價格昂貴 (每片2046元)，目前限用於符合5-HT₃受體拮抗劑使用規範且無法口服之病患，提供如口腔黏膜嚴重潰爛無法吞服的癌症患者另一個治療選擇。

參考資料：

1. Duggan ST, Curran MP. Transdermal granisetron. *Drugs* 2009;69:2597-605.
2. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011;19:1609-17.

藥品諮詢

Question & Answer

鈣片應如何服用

陳佳慧

問：鈣片應空腹或飯後服用？

答：鈣是體內重要微量元素之一，與調控血管收縮、肌肉收縮、神經傳導等功能有關，經由副甲狀腺素、甲狀腺素、腎上腺皮質素、降鈣素 (calcitonin)、維生素D、男女性荷爾蒙等調控血鈣濃度以維持恆定，不會隨攝取量而波動過大。99%鈣儲存於骨骼中，骨骼不停進行再吸收與鈣沉積產生新骨質的平衡，此平衡與年齡有關，在幼兒及青少年時期骨質形成大於再吸收，成人後兩者維持相對平衡，隨年齡漸增，尤其是女性更年期後，骨骼再吸收比例大於形成新骨骼，因此易造成骨質流失，骨質流失過多會導致骨質疏鬆症 (osteoporosis) 及骨折機率上升。根據衛福部食藥署「國人膳食營養素參考攝取量及其說明」第七版，不同年齡層每日攝取元素鈣建議量如下，1-3歲500 mg，4-6歲600 mg，7-9歲800 mg，10-12歲1000 mg，13-18歲1200 mg，

19-50歲以上成人1000 mg，可經由食物及補充品 (如鈣片) 攝取。然而根據國民營養調查發現19-64歲男性每日平均攝取鈣約611 mg，女性為563 mg，僅達每日建議攝取量50-70%。

常見鈣補充品包含碳酸鈣、檸檬酸鈣、磷酸鈣、乳酸鈣、葡萄糖酸鈣、胺基酸鈣等，不同鹽類鈣片其元素鈣 (鈣離子) 含量及吸收率不同，而本院藥品級口服鈣包含碳酸鈣、磷酸鈣、醋酸鈣，如表所示。觀察性研究及動物實驗發現胃酸可能在鈣離子吸收扮演重要角色，當鈣鹽進入胃部後會溶解並解離成鈣離子，在pH值越低環境中解離率越高，以碳酸鈣為例，在37°C水中1小時後只有1%鈣解離，在pH5.5環境中解離率達86%，而在與胃酸相近之pH2.5環境中解離率達100%。雖不同鹽類鈣片解離率不同，對生體可用率之影響目前仍無定論。碳酸鈣及磷酸鈣吸收率約為27%及25%，元素鈣含量約40%，因受胃酸影響因此建議於胃酸分泌較多時 (飯後) 服用，以增加鈣元素解離吸收率。檸

檸檬酸鈣被證實不受pH值影響解離度，因此可於空腹使用，亦適合胃酸分泌較少或服用胃藥之病人，其吸收率約40%，元素鈣含量約20%。乳酸鈣及葡萄糖酸鈣含鈣元素量較低，約為13%及9%，因此不被當做鈣質補充首選。

鈣離子於腸胃道吸收分成主動運輸及經由腸道黏膜被動擴散，該主動運輸通道稱為TRPV6 (transient receptor potential vanilloid channel type6)，主要分布於十二指腸，在小腸越遠端通道越少，TRPV6受維生素D3調控，當攝取鈣質量較少時，人體以主動運輸為主要吸收方式，因此攝取足夠維生素D3有助於鈣吸收。而被動運輸通道分布於整個小腸，鈣通過腸道時在黏膜細胞與腸道間產生濃度梯度，故當鈣離子濃度越高時吸收效果越好。鈣質吸收率隨年齡及身體狀態改變，在嬰兒時期、青少年期及女性懷孕初期鈣質吸收率較高，而當年齡漸增、女性過更年期後鈣質吸收率下降，Heaney等人研究指出從40歲開始每年鈣吸收率下降0.21%，可能與主動運輸通道減少有關，因此年齡漸增時需要攝取更多鈣以增加被動吸收效能。鈣吸收率亦與服用鈣離子總量有關，當一次服用總量越多則吸收率下降，每次服用鈣離子最大吸收量為500 mg，假設每日欲攝取1000 mg鈣離子，則建議分成兩次以上服用。

植酸 (phytic acid) 或草酸 (oxalic acid) 含量較多之食物易與鈣產生不溶性沉澱干擾鈣吸收，富含植酸食物包含全穀類、種子、堅果、黃豆等，草酸則在菠菜、芥藍菜、番薯、大黃等含量較高，然而研究指出當攝取食物種類變

化高時，食物之間的交互影響對鈣質吸收結果影響微乎其微。鈣離子吸收後會經由尿液、糞便、流汗等方式排出體外，有些食物除了會降低吸收外亦會增加排除，例如咖啡，一杯沖泡咖啡約會導致 2-3 mg 鈣流失，但不至於影響年輕女性的骨密度。

此外，碳酸鈣及醋酸鈣亦可治療腎病末期病人高血磷症，其中醋酸鈣的元素鈣含量較低(約25%)，較常用於降磷。根據研究，鈣與磷在pH值5.0以上環境中較易結合形成非溶性化合物排出體外，此時碳酸鈣未完全解離，與磷結合效率低，而醋酸鈣的溶解度為碳酸鈣的10000倍，可結合更多磷，與食物併服可有效結合食物中的磷，若與吃飯間隔2小時以上則磷結合率低，反而增加鈣吸收。其餘鈣鹽與碳酸鈣相比皆無法證明更能有效結合磷，檸檬酸鈣則可能增加鋁吸收，因此不被建議用於降磷。

服用鈣時應注意適應症、鹽類、含量、服用時間、飲食習慣、是否有足夠維生素D等，因為上述因素皆可能影響鈣吸收；用於補鈣，碳酸鈣、磷酸鈣皆建議飯後服用，檸檬酸鈣不受胃酸影響空腹或飯後服用皆可，每次服用之元素鈣劑量不超過500 mg。醋酸鈣用於降磷時應隨餐服用，補鈣則應空腹服用以增加鈣吸收。

參考資料：

1. Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 2013;93:189-268.
2. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorous binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl* 2004;90:S25-32.

表、本院口服鈣製劑比較

| 學名 | Calcium carbonate | Tricalcium phosphate | | Calcium acetate |
|-------|--------------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | Bio-cal [®] PLUS | All-Right [®] | |
| 英文商品名 | Calcium carbonate [®] | Bio-cal [®] PLUS | All-Right [®] | Caphos [®] |
| 中文商品名 | 碳酸鈣 | 滋骨 | 優乳鈣 | 鈣臨 |
| 鈣鹽 | 碳酸鈣 | 磷酸鈣 | 磷酸鈣 | 醋酸鈣 |
| 含鈣百分比 | 40% | 39% | 39% | 25% |
| 元素鈣含量 | 200 mg/tab | 450 mg/chewable tab | 40 mg/ml | 169 mg/tab |
| 吸收率 | 27% | 25% | 25% | 40% (饑餓) 30% (有食物) |
| 用法 | 飯後 (補鈣) 隨餐 (降磷) | 飯後嚼碎 (補鈣) | 飯後 (補鈣) | 空腹 (補鈣) 隨餐 (降磷) |

用藥新警訊

Medication Watch

2018年1月藥物安全警訊

王苾如、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

| 日期 | 摘要 | 說明 |
|-------|---|--|
| 01/11 | 美國FDA要求含codeine或hydrocodone之咳嗽、感冒處方藥變更仿單標示，限制只能用於18歲以上之成人，同時更新最高風險警示，新增可能造成呼吸減緩、呼吸困難、誤用、濫用、成癮、過量及致死風險。部份州核准含codeine或hydrocodone之咳嗽、感冒成藥，FDA亦考慮規範其使用。 | 美國FDA認為該年齡層使用這些藥物的風險遠大於好處，並提醒大眾感冒或上呼吸道造成的咳嗽可以自行痊癒，通常不需使用藥物治療，如需治療也有其他替代選擇，如dextromethorphan、benzonatate。目前衛福部食藥署針對含codeine成分處方藥品之使用建議如下：(1) 未滿12歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用。(2) 12至18歲具呼吸功能不全之青少年，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用。(3) 產婦於哺乳期間應禁止使用，因可能造成餵哺之嬰兒opium中毒。如需使用，應避免母乳餵哺。而非處方藥品的使用建議則包括，(1) 禁止使用於未滿12歲兒童及哺乳婦女。(2) 12至18歲具呼吸功能不全者，應經醫師診治後處方使用。本院無含codeine及hydrocodone之咳嗽、感冒藥，但Liquid brown mixture含有opium tincture 0.012 ml/ml。 |
| 01/12 | Becton-Dickinson (BD) 公司通知美國FDA，已更換注射針筒中有問題的橡膠塞，以改善因藥品與針筒內之橡膠塞產生化學作用，導致藥品效價減損之問題。 | 美國FDA於2015/8/18和2015/9/8曾發佈警訊，提醒勿使用BD公司生產的注射針筒及餵食針筒做為調製後及再分裝藥品之保存容器，以避免放置一段時間後藥品效價減損，經BD公司確認效價減損為針筒內之橡膠塞與藥品產生化學作用所致，遂更換為新的橡膠塞。FDA亦再次強調，這些針筒是用來注射和抽吸藥品用，FDA並未確立其作為密閉容器貯存藥品之妥適性。 |
| 01/16 | 美國FDA警告，Varubi [®] (rolapitant) injectable emulsion注射後可能發生全身過敏性反應(anaphylaxis)、過敏性休克(anaphylactic shock)和其他嚴重的過敏反應(hypersensitivity reactions) | Rolapitant為substance P/neurokinin 1 receptor antagonist，核准用於預防化療引起之延遲性嘔心嘔吐。Varubi [®] 上市後報告顯示可能發生全身過敏性反應，可能發生於輸注中、或輸注後不久，且多數發生於輸注的最初幾分鐘內。過敏反應的症狀包括喘息或呼吸困難、臉部或喉嚨腫脹、蕁麻疹或潮紅、搔癢、腹部痙攣、腹痛或嘔吐、背痛或胸痛、低血壓或休克。FDA提醒醫療人員於給藥前應詳細詢問病人是否對該產品組成(如大豆油)、或可能產生交叉過敏之其他物質(如豆類等)過敏，並於給藥期間留意過敏徵兆，若發生過敏反應應立即停藥，並給予適當之醫療處置(如給予epinephrine或抗組織胺藥品)，並永久停用。經查Varubi [®] injectable emulsion並未取得臺灣許可證。 |
| 01/30 | 為促進安全使用loperamide止瀉成藥，美國FDA正與廠商合作，希望藉由變更包裝減少過量使用，相關措施包括改用泡殼包裝或其他單一劑量包裝，或限制每個包裝中之顆粒數。 | Loperamide作用於腸道之opium受體，可減緩腸道蠕動，核准用於治療腹瀉，成人最高核准劑量於成藥為每日8 mg、處方藥為每日16 mg，且2歲以下兒童不建議使用。美國FDA於2016/6/7提出警告，loperamide於建議劑量下正確使用是安全的，但若服用超過建議劑量可能造成嚴重之心臟問題，包括QT間期延長、Torsades de Pointes、其他心室心律不整、暈厥、心跳驟停，甚至致死，這些風險亦可能因為併用交互作用藥品而增加。儘管FDA已發出警訊、仿單亦已加註相關警語，FDA仍持續收到因使用過量而造成嚴重心臟問題和死亡的通報，主要來自蓄意服用高劑量或濫用個案，這些個案蓄意使用超高劑量來緩解opioid戒斷症狀或獲取欣快感，甚至併用其他具交互作用之藥品 (CYP3A4 inhibitor、CYP2C8 inhibitor、P-glycoprotein inhibitor) 企圖增加吸收及血腦障壁通透、抑制代謝、增加其欣快反應。美國FDA提醒服用loperamide時 (1) 務必依建議劑量使用，用藥後若仍持續腹瀉超過兩天，應停藥並就醫；(2) 若發生昏倒、心跳快速或心律不整、或對叫喚無反應，應立即送醫急救。(3) 如果懷疑為loperamide造成之心毒性應立即停藥，並給予必要治療，若藥物治療無法緩解Torsades de Pointes，則必須使用心律調節器(electrical pacing)或心律調復術(cardioversion)。本院現有品項為Loperam [®] cap 2 mg。 |