



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6月
第28卷第6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、周千滢、李婉詩、陳奇良、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Fentanyl 口頰溶片

許櫻寶

Fentanyl是一種強效類鴉片止痛劑，屬phenylpiperidine衍生物，主要作用在 μ -鴉片接受器，強度約為morphine的100倍，若經口服易受肝臟首渡代謝作用 (first-pass metabolism)，生體可用率僅不到30%，但fentanyl分子小且具高親脂性 (pH值7.4時，正辛醇-水分佈係數為816:1)，易穿透生物細胞膜，經黏膜或穿皮給藥，生體可用率可達50-90%，故臨床上主要採用注射、穿皮貼片、經口腔黏膜等非經腸道給藥劑型，可發揮更大的療效。Fentanyl口頰溶片(Painkyl[®]，平舒疼，200 mcg/tap) 運用了生物可溶性黏膜黏附 (BioErodible MucoAdhesive，BEMA[®]) 雙層釋放技術，以水溶性聚合物作為薄膜層之組成成份，其雙層構造由一粉紅色生物黏著劑層和一層白色非活性物質構成，其中生物黏著劑含有活性成份fentanyl citrate，此層於給藥時黏附至濕潤的頰內口腔黏膜上。經口腔黏膜給藥的fentanyl劑量與薄膜表面積呈比例關係，而非活性層能隔絕唾液，避免唾液與生物黏著劑層接觸，有助於頰內口腔黏膜之fentanyl達最大吸收量。Fentanyl口頰溶片，按壓於口腔黏膜後約15-30分鐘內即完全溶解，起始作用時間約5-15分鐘，能快速緩解疼痛，適用於癌症病患突發性疼痛 (breakthrough pain)，且限用於18歲 (含) 以上正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並對類鴉片藥物具耐受性者。Fentanyl口頰溶片經口腔黏膜給藥，有51%於頰內口

腔黏膜快速吸收，其餘49%則隨唾液吞入並於腸胃道緩慢吸收，腸道中約有總劑量的20%是不經肝臟與腸道首渡代謝而能為全身所利用，生體可用率為71%，但若咀嚼或吞入口頰溶片將可能降低濃度及生體可用率。

Fentanyl口頰溶片起始劑量不可超過200 mcg，劑量之調整應依個別病患的止痛效果及副作用耐受性。對未曾使用過類鴉片藥物的患者而言，fentanyl之最低有效止痛之血中濃度為0.6-1.5 ng/ml，但應避免同時使用超過4片口頰溶片，且多片使用時，不可相互堆疊，應分別貼附於兩側之口腔黏膜。若病患使用後仍每日發生超過四次突發性疼痛事件，則應考慮提高規律使用 (around-the-clock) 之鴉片類藥物劑量。Fentanyl口頰溶片相較於其他fentanyl製劑，在藥物動力學特性上有顯著之不同，導致吸收程度具有臨床上之差異，因此開立處方時，無法直接以mcg單位換算之方式互相替代。Fentanyl的分佈體積大 (6l/kg)，可迅速分佈至腦部、心臟、肺臟、腎臟與脾臟，接著再以較慢之速度重新分佈至肌肉與脂肪中，血漿蛋白結合率約為80%。Fentanyl主要是在肝臟內由CYP3A4代謝，主要代謝物norfentanyl不具活性，但若與CYP3A4抑制劑 (如indinavir、nelfinavir、ritonavir、clarithromycin、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、saquinavir、telithromycin、aprepitant、diltiazem、erythromycin、flucon-

azole、葡萄柚汁、verapamil或cimetidine等) 併用可能會造成fentanyl的血中濃度增加，因而增加或延長藥品的療效及副作用，此外，也可能會造成嚴重的呼吸抑制。Fentanyl具有類鴉片藥物相關不良反應，包括噁心、嘔吐、便秘、頭暈、嗜睡、皮膚搔癢等，最嚴重者為呼吸抑制、循環抑制、低血壓及休克。

目前院內用於突發性疼痛之短效類鴉片止痛劑另有oxycodone (OxyNorm[®] IR，奧諾美，5 mg/cap) 及morphine sulfate (Morphine sulfate[®]，硫酸嗎啡錠，15 mg/tab) 可供選擇。Painkyl[®]與其他類鴉片止痛劑無相等強度換算建議，單顆健保價275元，相較於OxyNorm[®] (14.5元/粒)及

Morphine sulfate[®] (3.3元/錠) 昂貴。與其他類鴉片止痛劑相同，fentanyl口頰溶片具成癮、濫用及不當使用的風險，應謹慎合理使用並嚴密監控病患情形，且因有呼吸抑制的風險，禁用於類鴉片藥物不耐病患及急性或術後疼痛之處置 (包含頭痛、偏頭痛)。

參考資料：

1. Blick SK1, Wagstaff AJ. Fentanyl buccal tablet: in breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer. *Drugs* 2006;66:2387-93.
2. Schug SA, Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update. *Drugs* 2017;77:747-63.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似 Pembrolizumab 引起肺炎

樊蓉

案例：C先生，43歲，診斷為非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 並伴隨骨頭、右腎上腺及腦部轉移，給予傳統化學療法治療後效果不佳，癌細胞持續擴散，決定改用免疫療法 pembrolizumab (Keytruda[®]) 合併 docetaxel (Taxotere[®]) 治療。在給予第3個療程結束後，病患持續三天乾咳嘔吐至急診就醫，檢驗顯示白血球減少 ($1800/\text{mm}^3$)、ANC ($972/\text{mm}^3$) 及CRP (12 mg/dl) 升高，胸部X光顯示雙側肺葉浸潤懷疑有急性支氣管炎及感染入院治療。隨後因呼吸衰竭及肺水腫，給予氧氣及呼吸器轉入加護病房。依照斷層掃描結果、過去用藥及臨床症狀評估，懷疑是pembrolizumab引起肺炎 (pneumonitis)，給予methylprednisolone脈衝治療 (pulse therapy) 1000 mg qd。三天後病患狀態穩定，降階給予methylprednisolone 31.25 mg q6h持續

治療。病人呼吸狀況穩定後給予口服 methylprednisolone tab 4 mg 4# bidcc出院持續門診追蹤。本例Naranjo score評分為4分，屬「稍有可能」案例。

討論：Pembrolizumab為選擇性拮抗PD-1 (programmed death receptor 1) 的人類IgG4單株抗體，藉由阻斷PD-1和PD-L1 (programmed death ligand 1) 結合，達到癌細胞被T細胞辨認並摧毀的作用。目前美國FDA核准其用於第一線轉移性肺癌病患，其建議治療劑量為每3週給予pembrolizumab 200 mg，最多治療24個月，如癌症惡化或產生無法耐受副作用則停藥。然而本案例病患使用適應症外治療，針對含鉑類化療無效或治療後仍惡化病患給予每3週一次的pembrolizumab 2 mg/kg，總共150 mg。

PD-1抑制劑造成免疫相關副作用 (immune-related adverse effects, irAEs) 的

病因及機轉不明，推測和T細胞活化放大免疫反應導致正常組織產生自體免疫相關發炎反應有關，其可能侵犯身體每一個器官。常見的irAEs如疲倦、皮膚相關（如搔癢、紅疹、Stevens Johnson Syndrome）、肺炎和肝臟毒性等，其中肺炎副作用常出現在肺癌病患（5%），常見的臨床症狀為呼吸困難（53%）和咳嗽（35%）。臨床上副作用的嚴重程度根據CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 第四版定義，由輕至重分1至5級。研究顯示，PD-1抑制劑引發肺炎之所有分級的發生率為0%至10.6%，3級以上的發生率為0%至4.3%，約0.2%-2.3%的案例會導致死亡。發生的時間中位數為2.8個月，但其分布從9天至19.2個月皆有案例報導，

針對PD-1抑制劑導致肺炎的治療藥物，建議給予類固醇來反轉irAEs造成的發炎反應，其治療機轉作用於T細胞、B細胞及吞噬細胞，藉由抑制interleukins轉錄，降低細胞激素 (cytokines) 合成、抑制嗜中性球凋亡及減少巨噬細胞功能。而類固醇治療無效的案例則建議加入免疫抑制劑，如infliximab、mycophenolate mofetil、tacrolimus和cyclosporine等。臨床治療上，一旦發生PD-1抑制劑引起肺炎，立刻停用PD-1抑制劑，並依照嚴重程度不同選擇適合的治療方式。1級無症狀可利用影像學協助判斷肺炎惡化狀況，PD-1抑制劑停藥3-4週後進行肺部電腦斷層，若曾有肺功能記錄的病患亦可重新檢測以評估肺炎症狀，若肺炎改善，則可繼續使用PD-1抑制劑，若未改善則以2級肺炎處置。2級肺炎建議進行支氣管肺泡沖洗術並給予經驗性抗生素併用prednisolone 1-2 mg/kg/day，每三天密切監測病患症狀及脈搏血氧飽和度，若臨床症狀於投予prednisolone後的48-72小時內未改善，則改採3級肺炎治療。若症狀控制良好，

prednisolone每週調降5-10 mg，並持續治療4-6週，PD-1抑制劑停用直到改善至1級肺炎或甚至更佳。3-4級肺炎病患需入院治療，投予經驗性抗生素併用methylprednisolone靜脈注射1-2 mg/kg/day，若48小時內症狀未改善可考慮再加入免疫抑制劑，治療同時，需排除感染可能及施行支氣管肺泡沖洗術與活體組織切片，若症狀好轉，類固醇需降階並持續治療4-6週，病患若產生3-4級肺炎或為2級肺炎復發必須永久停用PD-1抑制劑。

本案例因呼吸衰竭及肺水腫轉入加護病房，使用呼吸器及氧氣治療合併脈衝methylprednisolone 1000 mg qd及抗生素doripenem 500 mg q8h，兩天後肺部影像學顯示發炎狀況已好轉，第3天後類固醇降階給予methylprednisolone 31.25 mg q6h，持續密切追蹤臨床症狀，出院前狀態穩定，改口服methylprednisolone tab 4 mg 4# bidcc出院門診追蹤。近年崛起的免疫療法如PD-1抑制劑等可提供癌症病患新的選擇，然而亦有產生免疫相關副作用如肺炎等的風險，建議投藥的同時給予病患及家屬相關的衛教資訊，醫療人員亦須密切監測可能的副作用，提早確認不良反應症狀，才可適時對症下藥，維護病人用藥安全。

參考資料：

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.



用藥新警訊

Medication Watch

2018年4月藥物安全警訊

王苾如、周千澧、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
04/25	美國FDA警告，lamotrigine (Lamictal [®])可能會引起罕見但可能致命的免疫系統過度活化反應，噬血球性淋巴組織球增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。FDA要求所有含lamotrigine成分藥品仿單警語新增此安全性資訊。	Lamotrigine為抗癲癇藥品，亦常用於雙極性情感疾病。美國FDA回顧不良反應通報系統 (FAERS) 和醫學文獻發現8例使用含lamotrigine藥品後發生HLH之案例，通報個案中HLH發生於開始服藥後8至24天內。HLH為罕見但嚴重且可能危及生命之不良反應，典型的HLH會出現持續性發燒 (通常高於38.5°C)，且可能導致血球減少和肝、腎、肺等器官問題，若未即時診斷及治療可能造成多重器官衰竭而需住院甚至死亡。FDA提醒醫療人員，HLH之初期症狀，如發燒與皮疹，並不具特異性，診斷時亦可能與其他嚴重免疫相關不良反應混淆，如DRESS。當病人出現發燒或皮疹，應儘速進行評估，若懷疑為HLH或其他嚴重免疫相關不良反應，應立即停藥並進行相關檢測以確診，且應由血液科醫師進行評估。若病人出現下列症狀中的5項以上，即可被確診為HLH：(1) 發燒與皮疹；(2) 脾腫大；(3) 血球減少；(4) triglycerides升高或fibrinogen降低；(5) ferritin過高；(6) 骨髓、脾臟或淋巴結切片鑑定出血球吞噬現象 (hemophagocytosis)；(7) Natural killer cell活性降低或消失；(8) CD25血中濃度升高，顯示免疫細胞活化時間延長。TFDA表示，目前國內核准含lamotrigine成分藥品之中文仿單均未刊載HLH相關警語，TFDA正評估是否需採取相關風險管控措施。本院現有品項包括Lamictal chewable tab 5 mg、Lamictal tab 50 mg和100 mg。
04/02	因可能遭微生物污染，MarcasUSA, LLC和 Industria Farmacéutica Andromaco, S.A. de C.V.主動回收4批Pasta De Lassar Andromaco [®] Skin Protectant (25% zinc oxide) (批號: 17LP117、15PL041、15PL040、15PL039)。	Pasta De Lassar Andromaco [®] 為含25% zinc oxide之非處方 (OTC) 皮膚保護劑，可用於治療和預防尿布疹和其他輕微皮膚刺激。本次回收肇因於美國FDA分析相關產品後確認Pasta De Lassar Andromaco [®] 含有大量的酵母菌、黴菌和細菌。雖然檢測證實遭污染之特定批號產品並未在美國銷售，但仍預防性回收美國市場上流通的4批產品。
04/12	因無法確保無菌，Premier Pharmacy Labs主動全國性回收其調製之所有注射產品。	本次回收肇因於例行檢測留樣產品時發現生物污染，經確認為製程問題，遂進行全面回收。