



# 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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

108年12月  
第29卷第12期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>  
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千澐、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

## 藥品新知

### Drug Update

# 鐳-223用於去勢抗性攝護腺癌骨轉移

林子超

根據衛生福利部2016年統計資料顯示，攝護腺癌在男性十大癌症死因發生率排名第五，死亡率排名第七。攝護腺癌最常轉移至骨頭，造成骨頭結構破壞並引起疼痛，嚴重時甚至可能導致病理性骨折、硬膜外脊髓壓迫等。目前對於攝護腺癌症狀性骨轉移較常見治療方式包括體外放射線治療 (external beam radiotherapy, EBRT)、骨靶向放射性同位素 (bone-targeted radioisotopes)、雙磷酸鹽類藥品如zoledronic acid、破骨細胞抑制劑denosumab及止痛劑等。若骨痛僅限於一個或有限的部位，適合用體外放射線治療。骨靶向放射性同位素包括過去較常見的 $\beta$ 放射性同位素如strontium (Sr, 銻)-89和samarium (Sm, 釷)-153，與近期治療新選擇 $\alpha$ 放射線同位素radium (Ra, 鐳)-223 (Xofigo<sup>®</sup>, 鐳治骨)。銻-89半衰期最長 (50.5天)，有最大能量範圍 (7 mm) 及反應時間 (14-28天)；釷-153半衰期最短 (1.9天)，能量相對最小 (4 mm)，兩者雖能減輕疼痛，但無法顯著延長整體存活期 (overall survival, OS)；而 $\alpha$ 放射線同位素鐳-223有最大能量，是放射性同位素中唯一可以延長攝護腺癌骨轉移病人整體存活期且減少症狀性骨骼事件發生的放射性藥物。

鐳-223有88個質子及135個中子，具放射性，半衰期約11.43天，靜脈注射後，主要分佈於骨頭及骨轉移病灶，注射24小時後存留於血液中剩餘不到1%，不被吸收的部份會經由糞便經腸胃道排出體外。鐳-223是治療用的 $\alpha$ 粒子放射藥品，其活性組成鐳-223 (鐳-223二氯化物) 為擬似鈣離子，可與骨礦物質羧基磷灰石形成複合物選擇性作用在骨頭，尤其是骨轉移區域。鐳-223藉由 $\alpha$ 放射線高線性能量轉移，會導致腫瘤細胞的雙股去氧核糖核酸 (DNA) 斷裂，產生強效的細胞毒殺效果，與 $\beta$ 放射性同位素銻-89相比較，對

癌細胞更具殺傷力。此外，鐳-223放射的 $\alpha$ 粒子範圍小、穿透能力差，且鐳-223高比例集中在骨表面，因此能將周圍正常組織受到的傷害降到最低，相對而言較不會造成骨髓抑制的副作用。

依據Parker等學者於2013年進行的雙盲、多國、多中心、隨機對照第三期臨床試驗，納入已接受、不適合接受或拒絕接受docetaxel 治療的921位有症狀骨轉移且尚未有臟器轉移的轉移性去勢抗性攝護腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 病人，追蹤三年，以2:1隨機分派至鐳-223組 (每4週靜脈注射50 kBq/kg，共6劑) 及安慰劑組，兩組均有接受最佳標準治療，包括局部體外放射線治療、雙磷酸鹽藥物、皮質類固醇、抗雄性素等。研究結果顯示，鐳-223組與安慰劑相比較，能延長整體存活期中位數3.6個月 (14.9個月vs. 11.3個月， $p<0.001$ )，且能延緩首次發生有症狀的骨骼事件約5.8個月 (15.6個月vs. 9.8個月， $p<0.001$ )。

臺灣衛生福利部於2015年6月核准鐳-223用於治療去勢抗性攝護腺癌 (castration-resistant prostate cancer) 合併有症狀骨轉移且尚未有臟器轉移之病人。鐳-223每四週靜脈注射一次 (緩慢地在1分鐘注射完)，每公斤給予55 kBq，共施打6劑。鐳-223為即用型溶液，不需稀釋或與任何溶液混合。注射前後須以等滲透壓的NaCl 0.9%注射用溶液沖洗靜脈輸注管路或導管。鐳-223常見的副作用包括貧血 (93%；grades 3/4：6%)、淋巴球減少 (72%；grades 3/4：20%)、噁心 (36%)、腹瀉 (25%)、嘔吐 (19%) 及血小板減少症 (31%；grades 3/4：1~6%)。對於老年人、輕度至中度的腎功能及輕度肝功能不全病人無需調整劑量，對於重度腎功能及中重度肝功能不全病人，因缺乏臨床資料，無劑量調整資料。

接受鐳-223治療的病人因曾有骨髓抑制報導，須在每次治療前進行血液學評估，第1次給藥前，絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 應 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板計數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 且血紅素 $\geq 10.0 \text{ g/dl}$ ；後續注射給藥前，ANC應 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 且血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 。目前尚未確立鐳-223併用化學治療的安全性與療效，若併用雙磷酸鹽藥物如 zoledronic acid，可能增加顎骨壞死 (osteonecrosis of jaw, ONJ) 的風險。因無法排除鐳-223與鈣和磷酸的交互作用，於開始治療前幾天起建議暫停使用鈣、磷酸和維生素D的補充劑。此藥每次劑量可能含有高達2.35 mmol (54 mg) 的鈉，限鈉飲食病人須特別注意。由於放射活性主要經由糞便排除，雖然病人發出的放射性非常微量，治療期間應注意個人衛生，每次上完廁所後或遇尿液、糞便、嘔吐物潑灑應徹底洗淨雙手。

鐳-223具有安全性高、對癌細胞具選擇性殺傷力且穿透能力差的優點，故較不會造成骨髓抑制副作用，但在有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移的病人使用才能發揮作用。根據ERA 223第三期臨床試驗發現，使用鐳-223合併新一代口服抗

賀爾蒙藥物abiraterone治療相較於使用安慰劑合併abiraterone的病人有較高的骨折風險 (29% vs. 11%)，美國FDA將鐳-223與abiraterone併用列為禁忌；臺灣食品藥物管理署風險溝通說明書中，建議鐳-223不要使用於骨轉移數量少之成骨性骨轉移與無症狀之骨轉移病人，鐳-223除了可與黃體素類似物 (LHRH analogues) 併用外，亦不建議併用其他全身性抗癌療法。美國國家綜合癌症網路 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療準則已將鐳-223列為轉移性去勢抗性攝護腺癌有骨轉移且尚未有臟器轉移的第一線用藥，此藥已於2019年3月納入健保給付，每次費用約144,181元，整個療程 (六次) 費用約865,086元。

#### 參考資料：

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:213-23.
2. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:408-19.

### 藥品評估

#### Drug Evaluation

## 治療原發性肺纖維化藥品 Nintedanib vs Pirfenidone

吳建興

原發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 為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，使病人肺功能逐漸惡化，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、肺部復健等，肺部移植是患者最後的希望，隨著口服給藥的 nintedanib (Ofev<sup>®</sup>，抑肺纖，100、150 mg/cap) 及 pirfenidone (Pirespa<sup>®</sup>，比樂舒活，200 mg/tab) 上市，使得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)、 $\alpha$  及  $\beta$  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。而pirfenidone能抑制發炎細胞激素〔 $\alpha$ 型腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ )、第1、6型介質素 (interleukin 1、6, IL1、IL6)〕、促進抗發炎性細胞激素〔第10型介質素 (interleukin 10, IL10)〕產生，另外也能抑制 $\beta$ 型轉化生長因子 (transforming growth factor  $\beta$ , TGF  $\beta$ )、FGF、PDGF，進而降低膠原蛋白 (collagen) 的生成，減少纖維母細胞增生。

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的降幅 (113.6 ml vs. 223.5 ml, 95% CI 75.9-144,

$p < 0.001$ )。Taniguchi等人於2010年針對pirfenidone進行多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，共納入275名IPF患者，以2比1比2比例隨機分派接受pirfenidone高低劑量組或安慰劑組治療，為期52週，結果顯示pirfenidone高劑量組(每天三次，每次600 mg)相較於安慰劑組能顯著減緩肺活量降幅(0.09 L vs. 0.16 L, 90% CI 0.01-0.13,  $p=0.0416$ )，而pirfenidone低劑量組(每天三次，每次400 mg)相較於安慰劑組也能顯著減緩肺活量的降幅(0.08 L vs. 0.16 L, 90% CI 0.02-0.16,  $p=0.0394$ )。

Nintedanib治療劑量為每12小時口服150 mg，每天最大劑量300 mg，另外，為避免苦味產生，需整顆吞服，不可咀嚼或壓碎。而pirfenidone治療劑量為療程開始前2週，每天3次，每次口服200 mg，第3-4週，每天3次，每次口服400 mg，第5週後，每天3次，每次口服600 mg。有關治療IPF藥品之比較如附表。Nintedanib經由CYP3A4代謝，因此臨床上應避免與CYP3A4強效誘導劑或抑制劑併用，中、重度肝功能不全者不建議使用，而pirfenidone經由CYP1A2代謝，因此臨床上若與CYP1A2強效抑制劑併用時，需調降劑量至每天3次，每次口服200 mg。若與CYP1A2中效抑制劑併用時，需調降劑量至每天3次，每次口服400 mg。輕、中度肝功能不全者小心使用，而重度肝功能不全者則不建議使用。Nintedanib經由糞便排除，故腎功能不全者不需調降劑量，而pirfenidone經由尿液排除，輕至重度腎功能不全者小心使用，需接受透析之末期腎臟疾病則不建議使用。Nintedanib與pirfenidone之比較

edanib與pirfenidone常發生的副作用包括腹瀉、噁心、體重減輕、嘔吐、厭食、頭痛及肝功能異常等。

Nintedanib與pirfenidone臨床上皆顯著減緩IPF肺活量的降幅，皆可選擇使用，目前並無研究比較兩者的療效與安全性，但以服藥順從性而言，nintedanib一天只需服藥兩次比pirfenidone三次方便，病人接受度高。但以藥品經濟學的觀點，每月療程的藥費nintedanib(約5萬元)比pirfenidone貴(約3.5萬元)，故價錢方面是一大考量，臺灣健保已有給付規定如下：1. 需檢附肺部高解像度的電腦斷層掃描影像檢查 2. 經確診為IPF，病人的用力肺活量在50-80%之間。3. Nintedanib用於IPF，且用力肺活量>80%之病患，需具明顯症狀(如呼吸困難、喘或咳嗽等)。4. 停止治療：(1) 用力肺活量在50-80%間，肺功能出現惡化(用力肺活量預測值降低10%或以上)，得以續用或得申請使用不同機轉藥物治療並觀察12週，如用力肺活量未改善應停止使用。(2) 用力肺活量>80%病人，肺功能出現惡化，得以續用並觀察12週，如用力肺活量未改善應停止使用。5. Nintedanib與pirfenidone不得同時併用。6. 需經事前審查，每24週需檢送評估資料。期望能為更多IPF病人帶來希望。

#### 參考資料：

1. 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.
2. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.

學名	Nintedanib	Pirfenidone
英文商品名	Ofev®	Pirespa®
中文商品名	抑肺纖	比樂舒活
規格含量	Cap, 100、150 mg	Tab, 200 mg
蛋白質結合率	98%	50-58%
半衰期	9.5小時	3小時
達到最高血中濃度時間	4小時	3小時
代謝	CYP3A4	CYP1A2
主要排除途徑	糞便	尿液
給藥途徑	口服	口服
給藥劑量	150 mg bid	第1-2週: 200 mg tid 第3-4週: 400 mg tid 第5週後: 600 mg tid
腎功能異常	不需調降劑量	輕至重度:小心使用 透析之末期腎臟疾病:不建議使用
肝功能異常	Child-Pugh class B-C:不建議使用	Child-Pugh class A-B:小心使用 Child-Pugh class C:不建議使用
健保單價	876元/cap	136元/tab
平均每月藥費	約5萬元	約3.5萬元



## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

# 口服或IV投予Minocycline對於腦部受傷病人具有神經保護功效？

林家潔

問：Minocycline對於腦部受傷病人有神經保護功效？

答：Minocycline為半合成的第二代四環類抗生素，用於治療嚴重皮膚痊瘡、立克次體等感染。此藥具高脂溶性，可有效穿透血腦屏障，於細胞及動物試驗中發現，minocycline可降低發炎反應物質（如IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及matrix metalloproteinase等）、抑制細胞凋亡物質（如caspase-1、caspase-3）及減少氧化物質（如誘導型一氧化氮合成酶，iNOS），因導致腦神經損傷的病理機轉多與發炎反應及氧化物等有關，因而開啟後續多項人體臨床試驗研究minocycline之神經保護作用。

2018年Malhotra K等人發表隨機對照試驗之系統性文獻回顧與統合分析，探討minocycline對於急性缺血性中風（acute ischemic stroke, AIS）或顱內出血（intracerebral hemorrhage, ICH）之影響，共收錄7篇試驗合計426位病人，其中收錄對象為AIS 4篇、ICH 2篇、AIS合併ICH 1篇，minocycline使用劑量為口服200 mg/day或靜脈注射200 mg~400 mg/day（或10 mg/kg，max: 700 mg/day），所有療程皆為5天，療效指標為第3個月之modified Rankin Scale, mRS（失能評估量表，分數由0至6分，分數正比於失能程度）、National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS（美國國家衛生研究院腦中風量表，分數由0至42分，分數正比於中風嚴重程度）及Barthel Index, BI（巴氏量表，分數由0至100分，分數正比於自理能力），結果發現使用minocycline者，3-month mRS 0-2分（無至輕度失能）之風險值（risk ratio, RR）為1.31（95% CI: 0.98, 1.74， $p=0.06$ ），

顯示比較不會造成失能；3-month NIHSS分數之平均差（mean difference, MD）為-1.93（95% CI: -4.88, 1.02， $p=0.20$ ），顯示中風嚴重程度降低；3-month BI之平均差為6.92（95% CI: -0.92, 14.75， $p=0.08$ ），顯示可顯著提升自理能力；其中又以AIS更有顯著好處包含3-month mRS 0-2分之風險值為1.59（95% CI: 1.19, 2.12， $p=0.002$ ）、3-month NIHSS之平均差為-2.84（95% CI: -5.55, -0.13， $p=0.04$ ）及3-month BI之平均差為12.37（95% CI: 5.60, 19.14， $p=0.0003$ ），顯示AIS使用minocycline可顯著減少失能及中風相關後遺症。而minocycline未增加死亡、再次中風、心肌梗塞或次發性出血之風險。

Minocycline對於蜘蛛膜下腔出血（aneurysmal subarachnoid hemorrhage, SAH）引起之遲發性腦缺血（delayed cerebral ischemia, DCI）之研究，結果顯示minocycline可抑制matrix metalloproteinase-9（MMP-9）而達到神經保護功效，但目前尚處於動物實驗階段，仍有待進一步人體試驗支持其保護神經作用。

根據以上試驗結果，minocycline可能具有神經保護功效，其中又以缺血性中風達顯著差異。但由於過去發表之研究受試人數有限，部份研究如預防蜘蛛膜下腔出血之血管收縮作用尚處於動物實驗階段，期待未來有更大型研究證實其神經保護特性，增進神經受損患者之預後。

## 參考資料：

1. Malhotra K, Chang JJ, Khunger A, et al. Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurol*. 2018;265:1871-9.
2. Vellimana AK, Zhou ML, Singh I, et al. Minocycline protects against delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage via matrix metalloproteinase-9 inhibition. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4:865-76.