



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：李發耀 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

109年9月  
第30卷第9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、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Abemaciclib用於轉移性乳癌

邱予芹

依據衛生福利部105年癌症登記報告，女性乳癌發生率是臺灣女性10大癌症第一位，死亡率位居第三位。45-69歲是乳癌發病的高峰期，其中荷爾蒙激素受體 (hormone receptor, HR) 包括雌激素受體 (estrogen receptor, ER) 陽性或黃體激素受體 (progesterone receptor, PR) 陽性的乳癌患者占所有乳癌患者的75%，對於這類HR陽性病人，治療以降低病人體內的女性荷爾蒙為主，會使用抗雌激素藥物以減低雌激素對癌細胞的刺激；而更年期後的女性雖然女性荷爾蒙減少，但體內的芳香環轉化酶 (aromatase) 仍會把腎上腺製造的雄激素轉成雌激素，此時需使用芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor, AI) 阻礙雌激素生成，使癌細胞停止生長。對於已轉移之HR陽性的乳癌病人而言，第一線荷爾蒙治療的反應率估計約30%，無疾病無惡化存活期約為9-12個月，另有30%的病人可維持疾病穩定，但仍有40%病患對荷爾蒙治療的效果反應不佳；但第二線荷爾蒙療法，反應率則低於10%，疾病無惡化期僅3-4個月。為改善接受過荷爾蒙療法仍發生疾病惡化之乳癌病人的結果，促成了細胞週期蛋白依賴性激酶4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6) 抑制劑的誕生。由於ER誘發的細胞增生需要週期素D (cyclin D) 的參與，而cyclin D是CDK4和CDK6的催化劑 (catalyst)，CDK4和CDK6的過度活化會促進細胞週期 (cell cycle) 進展。目前美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已核准三個CDK 4/6抑制劑，分別是palbociclib、ribociclib及abemaciclib，均已取得臺灣許可證，用於治療停經後ER陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 陰性晚期或轉移性乳癌婦女。

Abemaciclib (Verzenio<sup>®</sup>) 為口服激酶抑制劑 (kinase inhibitor)，選擇性抑制CDK4和CDK6，

阻止其磷酸化視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 使細胞停在G1期而導致細胞衰老和細胞凋亡。Abemaciclib的結構與ribociclib及palbociclib不同，且在酵素實驗 (enzymatic assays) 中，其對cyclin D1/CDK 4和cyclin D3/CDK 6的抑制力提高14倍，而三個CDK4/6抑制劑之用法及副作用略有不同，比較如表。2017年Sledge等人進行的隨機雙盲第三期臨床試驗MONARCH 2，共納入669位HR陽性且HER2陰性的進展性乳癌病人，日常體能狀態經美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 評估0-1分，過去一年內對荷爾蒙療法無效且不可接受超過一種荷爾蒙療法或接受過任一種化學治療。病人隨機以2:1分成兩組，各接受abemaciclib 150 mg bid或安慰劑，均併用fulvestrant 500 mg qm。結果顯示，追蹤中位數19.5個月，abemaciclib合併fulvestrant組的無疾病存活期 (progression-free survival, PFS) 中位數比單用fulvestrant顯著延長 (16.4個月 vs. 9.3個月, HR 0.553, 95% CI 0.449-0.681,  $p < 0.001$ )，另對於可測量病灶 (measurable disease)，abemaciclib組的客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 也顯著優於對照組 (48.1% vs. 21.3%,  $p < 0.001$ )。同年另一項第三期臨床試驗MONARCH 3，納入493位HR陽性、HER2陰性的進展性乳癌之停經後婦女，這群病人ECOG $\leq$ 1且過去尚未接受過治療或結束術前/術後輔助性荷爾蒙治療已超過1年。病人隨機以2:1分成兩組，各接受abemaciclib 150 mg bid或安慰劑，併用非類固醇AI包括 anastrozole 1 mg qd或letrozole 2.5 mg qd。結果顯示，追蹤中位數17.8個月，abemaciclib組PFS中位數還在延長中，顯著優於對照組14.7個月 (HR 0.54, 95% CI 0.41-0.72,  $p = 0.000021$ )，另abemaciclib組的ORR也顯著優於對照組 (48.2% vs. 34.5%,  $p = 0.002$ )。美國FDA於2017年9月28日

核准abemaciclib併fulvestrant用於對荷爾蒙治療失敗之HR陽性、HER2陰性的進展性或轉移性乳癌。2018年2月26日核准其併用AI用於HR陽性、HER2陰性之進展性或轉移性的停經後乳癌病人做為第一線荷爾蒙療法。

臺灣衛福部核准Abemaciclib適應症包括：(1) 併用AI，可做為治療停經後HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線荷爾蒙療法；(2) 併用fulvestrant，可治療HR陽性、HER2陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女；(3) 單獨用於HR陽性、HER2陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。Abemaciclib與fulvestrant或AI併用時，建議劑量為150 mg bid；單獨使用時，建議劑量為200 mg bid。可隨餐或空腹使用。若服用後嘔吐或漏服一劑藥物，請病人依照排定時間服用下一劑藥物。此藥應整顆吞服，不可咀嚼、壓碎或切半。肝功能不良Child-Pugh class C須降低頻次至每日一次，腎功能不良不須調整。極常見不良反應(發生率 $\geq 20\%$ )包括腹瀉、疲倦、貧血、噁心、食慾不振、淋巴球降低、腹痛、嗜中性球降低、感染、嘔吐、ALT上升、AST上升、頭痛。與強效和中效CYP3A4抑制劑併用會使abemaciclib及其活性代謝物的曝露量增加，進而導致毒性增加。依據文

獻資料，ketoconazole會使abemaciclib的AUC增加最高達16倍，建議二者避免併用。與非ketoconazole之強效CYP3A抑制劑併用時，應降低劑量至100 mg bid。若已降低至100 mg bid，應進一步降低至50 mg bid。併用中效CYP3A抑制劑時，須監測不良反應，需要時以每次減少50 mg來調整。併用強效或中效CYP3A誘導劑會使abemaciclib及其活性代謝物的血漿濃度降低，造成活性降低，應避免併用並考慮替代藥物，同時避免食用葡萄柚製品。依動物試驗發現此藥具有致畸胎性且會導致胎兒體重減輕，應告知懷孕婦女此藥物可能對胎兒造成之潛在危害，此外，亦可能造成授乳嬰兒嚴重不良反應，應告知哺乳婦女於治療期間及接受最後一劑治療後至少3週內不可哺乳。Palbociclib及ribociclib已於2019年10月1日通過健保給付，期待abemaciclib納入健保給付以嘉惠病人。

#### 參考資料：

1. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy J Clin Oncol 2017;35:2875-84.
2. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017;35:3638-46.

寶表、本院現有乳癌CDK4/6抑制劑比較

	Abemaciclib (Verzenio <sup>®</sup> )	Palbociclib (Ibrance <sup>®</sup> )	Ribociclib (Kisqali <sup>®</sup> )
適應症	1. HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌 2. 與AI併用做為第一線荷爾蒙療法 3. 合併fulvestrant用於荷爾蒙治療失敗 4. 單獨用於荷爾蒙治療及化學治療失敗	1. HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌 2. 與AI併用於停經後婦女 3. 合併fulvestrant用於先前曾接受荷爾蒙治療者	1. HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌 2. 與AI併用於停經前/正在停經或停經後婦女之初始荷爾蒙治療 3. 合併fulvestrant用於荷爾蒙治療失敗的停經後婦女 4. 單獨用於荷爾蒙治療及化學治療失敗
用法用量	200 mg bid 單用28天或150 mg bid 併用letrozole 2.5 mg PO qd或併用fulvestrant 500 mg IM qm	125 mg qd 21天, 停藥7天 併用letrozole 2.5 mg PO qd或併用fulvestrant 500 mg IM qm	600 mg qd 21天, 停藥7天 併用letrozole 2.5 mg PO qd或併用fulvestrant 500 mg IM qm
腎功能不良	不須調整	不須調整	eGFR 15 to $<30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 降低起始劑量至 200 mg qd
肝功能不良	Child-Pugh class C: 降低頻次至qd	不須調整	Child-Pugh B or C: 降低起始劑量至 400 mg qd
副作用發生率 (高→低排列)	Scr上升、腹瀉、疲倦、噁心、食慾降低、腹痛、嘔吐、貧血、嗜中性白血球降低、ALT/AST上升、血小板降低等	嗜中性白血球降低、貧血、白血球降低、ALT/AST上升、疲倦、噁心、落髮、口腔炎、腹瀉、血小板降低、嘔吐等	嗜中性白血球降低、Scr上升、噁心、ALT/AST上升、疲倦、腹瀉、白血球降低、落髮、嘔吐、關節痛、便秘、貧血等
健保價	無，150 mg自費價約3000元/粒	3215元/粒	1129元/粒

## 藥物不良反應

## Adverse Drug Reaction

## 疑似Amiodarone引起甲狀腺風暴

林子瑄

案例：M先生，61歲，157.6公分，67公斤，菸齡30年（已戒菸5年），過去有高血壓、疑似腦血管阻塞病史。108年6月起偶有心悸合併顫抖、呼吸喘鳴聲等症狀，醫師門診診斷為正常收縮分率心衰竭（HF-pEF）、心房顫動，開立valsartan 80 mg qd、bisoprolol 1.25 mg qd、dabigatran 150 mg bid，未使用任何降血脂藥品。108年7月回診確認甲狀腺功能，free T4:2.24 ng/dL（參考值：0.93~1.7）、TSH:<0.003 uIU/mL（參考值：0.4~4.0），增加藥物amiodarone 200 mg bid、diltiazem 90 mg bid、isosorbide-5-mononitrate 60 mg qd、furosemide 60 mg qd，同時會診新陳代謝科開立propylthiouracil 50 mg tid，定期追蹤甲狀腺功能。後續M先生未再回新陳代謝科門診追蹤，持續用藥至109年1月，因呼吸喘、拉肚子持續2日至急診。急診檢查發現體溫高達 41.4°C、心跳達每分鐘152下、呼吸達每分鐘34次，血壓由129/60 mmHg逐步降至72/42 mmHg，膽紅素升高至3.16 mg/dL（參考值：<1.2），甲狀腺賀爾蒙數值皆大幅超過正常範圍free T4:7.48 ng/dL，free T3:21.5 pg/mL（參考值2.0~4.4），TSH:<0.005 uIU/mL；血清肌酐酸在正常範圍內serum creatinine:1.01 mg/dL（參考值：0.7~1.2），無明顯出血症狀且血紅素數值無明顯變化。醫師診斷為甲狀腺風暴合併心因性及敗血性休克，立即停用amiodarone、diltiazem、dabigatran等藥物，開立抗生素meropenem及teicoplanin、甲狀腺亢進用藥propylthiouracil 200 mg q6h PO、類固醇hydrocortisone 100 mg q8h IVA，收入加護病房治療。住院期間，M先生共接受11次血漿置換術（plasmapheresis）及口服propranolol 30~240 mg/day 治療，並陸續給予propylthiouracil、carbimazole、lithium等藥物協助降低甲狀

腺素，但free T4仍維持於6.22~7.60 ng/dL間，且合併肝臟衰竭及凝血功能不全、橫紋肌溶解、腎臟衰竭、敗血性休克、呼吸衰竭等症狀，於住院治療21日後因敗血性休克過世。

討論：Amiodarone是目前抗心律不整第一線用藥之一，屬於第三型（class III）抗心律不整藥品，藥理機轉廣泛且療效顯著。臺灣衛福部核准適應症為預防及治療心臟節律失調相關的疾病，包括室性心搏過速、心房撲動、心房纖維顫動、心室纖維顫動等，臨床上適用於各種型態的心律不整。常見副作用包括甲狀腺功能異常、視覺模糊或出現光暈、皮膚變色或對日光敏感、肝臟酵素血中濃度升高、腸胃不適、心跳速率減緩等。Amiodarone分子結構與甲狀腺素相當類似且含大量碘元素，每日200毫克amiodarone約可釋出6 mg碘至全身血液循環中，遠高於一般飲食的碘攝取量0.3 mg。日本調查研究顯示，原本甲狀腺功能正常的患者使用amiodarone時，16%患者出現明顯甲狀腺功能低下，32.7%患者出現與甲狀腺功能低下有關的臨床症狀，9.5%患者出現amiodarone導致的甲狀腺功能亢進（amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT）。平常碘攝取較不足的患者，服用amiodarone將導致碘攝取大量增加，amiodarone引起甲狀腺功能異常更易以AIT為主要表現。Amiodarone引起甲狀腺功能異常的發生時間，可能在服用amiodarone初期、數月甚至數年以後，臨床醫療人員應隨時提高警覺。

相較於amiodarone引起甲狀腺功能低下，甲狀腺功能亢進更可能造成嚴重症狀，或進展至甲狀腺風暴、多重器官衰竭甚至死亡。AIT依可能的致病機轉分為第一型和第二型：第一型AIT的機

轉是身體接受大量碘，促使甲狀腺素製造而導致甲狀腺亢進，較常見於原本就有甲狀腺結節或潛伏性Grave's disease者，建議以thionamide類抗甲狀腺藥品(如口服propylthiouracil, carbimazole)治療。第二型AIT則是因amiodarone直接傷害甲狀腺濾泡上皮細胞，導致甲狀腺素釋出造成甲狀腺亢進，較常見於原本沒有甲狀腺相關疾病者，第一線治療藥物為類固醇(如口服prednisone、靜脈注射hydrocortisone)。臨床上亦可能出現綜合兩種機轉(mixed)或難以鑑別(indefinite)的AIT，可能需要併用多種藥物治療。若AIT進展至甲狀腺風暴或危及生命，可能需要增加其他治療方式，如血漿置換術(快速移除血漿中的甲狀腺素)、高劑量propranolol(控制交感神經相關症狀、抑制週邊甲狀腺素轉換)、碘溶液(阻止甲狀腺素釋出)、lithium(阻止甲狀腺素釋出)、cholestyramine(抑制甲狀腺素經腸肝循環再吸收)等。AIT對人體造成的影響可能為輕度、中度或嚴重，曾有零星致死案例，尤其是老年人或原本左心室功能不全者風險較高。Amiodarone仿單建議開始用藥前應確認甲狀腺功能，用藥後應定期追蹤甲狀腺功能相關數值及甲狀腺功能異常的臨床症狀。因amiodarone在人體內半衰期長約50天(範圍：26-107天)，停藥後數個月內也應持續追蹤。歐洲甲狀腺學會

(European Thyroid Association, ETA)治療準則建議，使用amiodarone發生甲狀腺亢進的患者(尤其是老年人)皆應視為具潛在性甲狀腺危象，應積極進行醫療處置，使甲狀腺功能恢復並維持正常。

本案例為61歲男性，因心房顫動和心衰竭使用amiodarone 200 mg bid。用藥前略有甲狀腺亢進現象，新陳代謝科開立propylthiouracil且醫囑應定期追蹤甲狀腺功能。本案例後續未回新陳代謝科追蹤，持續使用amiodarone 6個月後發生高熱、呼吸喘、心搏過速症狀至急診，診斷為甲狀腺風暴合併心因性及敗血性休克。住院期間經多次血漿置換及藥物治療，病患仍因多重器官衰竭及敗血性休克過世。醫療人員使用amiodarone時，應積極追蹤甲狀腺功能及相關數值，提醒病人遵循醫囑定期回診，尤其是老年人、心臟功能不佳、原有甲狀腺相關疾病者應特別謹慎，以確保病人用藥安全。

#### 參考資料：

1. Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid storm in the ICU: a retrospective multicenter study. Crit Care Med 2020;48:83-90.
2. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Eur Thyroid J 2018;7:55-66.

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2020年8月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
08/26	美國FDA回顧相關資料，撤除藥品仿單有關canagliflozin可能增加下肢截肢風險加框警語(Boxed Warning)。	Canagliflozin屬sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 抑制劑，會抑制腎臟的葡萄糖再吸收作用，藉此將血中過多的葡萄糖排泄至尿液中，達到降低血糖效果，此藥核准用於治療第二型糖尿病。2017年5月16日美國FDA根據兩大型臨床試驗結果，曾發佈警訊警告canagliflozin可能增加下肢截肢風險，要求仿單新增相關加框警語(Boxed Warning)。但後續臨床試驗證實，canagliflozin可減少第二型糖尿病患者罹患心血管疾病及腎功能惡化風險，儘管canagliflozin仍可能增加下肢截肢風險，但風險較之前評估結果低，且目前被持續監控，因此美國FDA決議撤除仿單相關加框警語(Boxed Warning)，但相關資訊仍加註於仿單中警語及注意事項。美國FDA提醒醫療人員及病患，仍須持續注重足部照護及觀察下肢是否出現疼痛、觸痛、潰瘍、感染等問題，醫師處方前應評估病患本身是否具有截肢危險因子。本院現有品項為Canaglu <sup>®</sup> tab 100 mg。