



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年8月
第32卷第8期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

全新長青樓化療藥局正式啟用

李婉詩、張豫立

本院化療藥局負責調配全院化療處方，處方量逐年增長，目前尖峰日處方量約400筆，舊有位於中正B1樓之空間已不敷使用，適逢本院長青樓新建並主要規劃為腫瘤病房與門診化療注射室，故化療藥局亦同步規劃搬遷至長青樓二樓。長青樓化療藥局於111年6月30日正式啟用，空間與設備都比過去更加充足與新穎。環境部份，設有正壓前室(潔淨度等級符合ISO Class 7)、負壓調配室(潔淨度等級符合ISO Class 7)、負壓藥庫及負壓拆藥室；設備部份，設有9座垂直式第二級生物安全操作櫃(潔淨度等級符合ISO Class 5)，其中6座為部份排氣式機型、3座為全部排氣式之美規Type B2機型(用於調配揮發性高之化療藥品如5-FU、oxaliplatin等)，設備與環境均符合美國藥典USP 800危害性藥品調配作業之規範，確保調配藥師之作業安全與調配之藥品品質。為確保環境之溫度、濕度及壓力穩定，設有環境即時監控系統，若有異常會發出警報並將訊號傳送至中控室即時處理，且環境與設備都會定期檢測與保養。

設置化療藥局的過程比一般藥局更為困難，從上述的調配環境需求可知，需要搭配複雜且精密的空調工程才能達成。此次長青樓化療藥局設置了3座全部排氣式之美規Type B2生物安全操作櫃，顧名思義可以完全將櫃內氣體抽出，用來調配揮發性高之化療藥品最為安全。但此種機型所需之抽氣量較大，且若抽氣量不足將會強制關機無法使用，故需要穩定的抽氣系統，否則將嚴重影響作業效率。過去在中正B1樓化療藥局礙於既有管線空間限制，只能所

有機台共用一支抽氣管，恐較難達到抽氣量穩定，故無法使用此種機型。此次長青樓化療藥局在規劃階段即預計採用全排式機型，且排氣管設計為一機一管，故能穩定調控全排式機型抽氣量。此機型除用於調配高揮發性化療藥品外，亦規劃用於調配近年來蓬勃發展之基因治療藥品，此化療調配室規格可調配NIH危險等級RG1及RG2之基因治療藥品(如以病毒為載體等)。

本部一直以來非常重視化療用藥安全，化療處方開立後會經由臨床藥師即時審核，若有疑義會立即聯絡處方醫師討論修正。在化療調配流程中共設置了9個檢核點，每個步驟都有雙重核對，但為更加提升化療藥抽取劑量正確性，此次長青樓化療藥局特別設立高解析度攝影系統，可清晰拍攝藥師將化療藥抽至針筒刻度的畫面，可即時將畫面傳送至調配室外之電腦螢幕，也可供後續紀錄存查。另本部於105年與資訊室共同建置化療條碼配發藥系統，完整記錄每個調配步驟之時間與執行者，提供處方評估與調配相關資訊供藥師參考，具有藥品及輸液之實務條碼比對功能避免取藥錯誤，且可與其他院內系統串連提供資訊，如與BCMA系統連結顯示調配進度及成品重量以利計算滴速、與勤務系統連結顯示藥品點交狀態、與處方系統連結當化療藥品已開瓶調劑提醒審慎評估是否確定改變醫囑。

感謝院方長官全力支持增加藥師作業人力，也感謝工務室與統包工程團隊的共同努力，讓長青樓化療藥局得以順利啟用。未來期

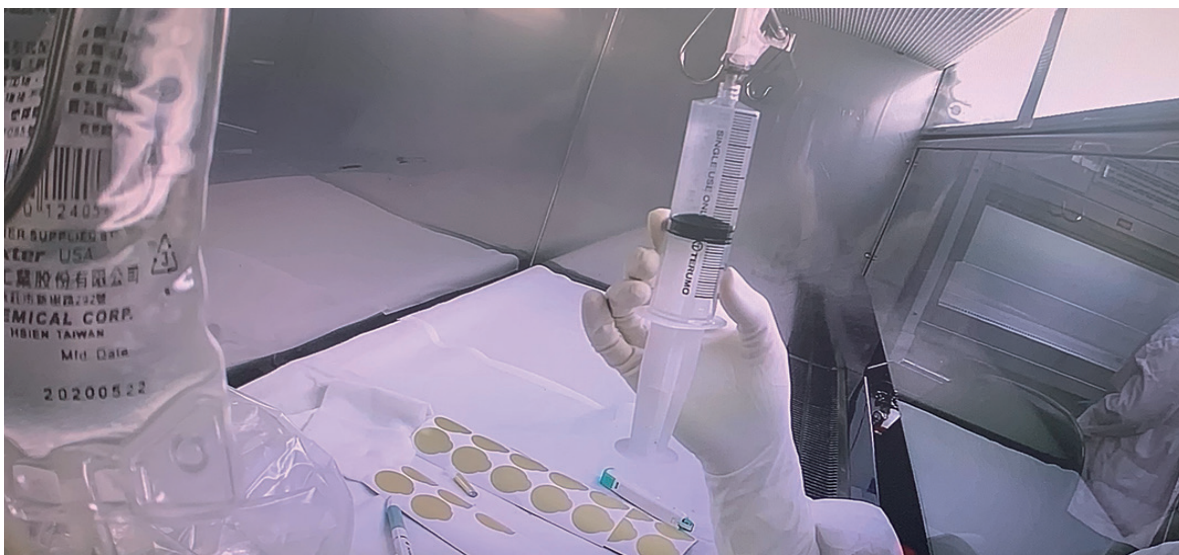
許能引進自動化調配設備，提升化療調配作業安全與效率。



圖一、化療負壓調配室與生物安全操作櫃



圖二、環境即時監控系統



圖三、高解析度化療調配攝影系統畫面

藥品諮詢

Question & Answer

Trametinib及Dabrafenib治療黑色素瘤是否需併用？

施立于

問：病人近期診斷為第四期黑色素瘤，有BRAF V600基因突變，醫師開立trametinib及dabrafenib，請問這兩種藥物是否一定要併用？服用時的注意事項為何？

答：近半數黑色素瘤病人在絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶B-Raf (serine-threonineprotein kinase B-Raf, BRAF) 具基因突變，使Ras激酶被活化而將訊息傳遞至下游如MAP kinase kinase (MEK)、extracellular signal regulated kinase (ERK) 等激酶，進而活化有絲分裂蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 訊息傳遞途徑，使細胞持續分裂和分化，導致腫瘤細胞不正常的增生。當中近九成具BRAF基因突變者在codon 600上麩胺酸 (glutamic acid) 會取代纈氨酸 (valine)，簡稱BRAF V600E，其餘則為BRAF V600K突變。因此發展出相對應之標靶藥品，藉由抑制MAPK途徑的B-raf或MEK等激酶達到抑制腫瘤細胞增生之目的。

臺灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 目前核准用於晚期黑色素瘤的BRAF抑制劑有vemurafenib和dabrafenib。在dabrafenib第三期臨床試驗中，收錄250名18歲以上未接受過治療的BRAF V600E突變陽性第三期無法手術切除或第四期黑色素瘤病人，以3:1隨機分配接受口服dabrafenib 150 mg一天兩次或每三週靜脈注射dacarbazine 1000 mg/m²。結果顯示，與dacarbazine相比，口服dabrafenib使癌症惡化風險下降70% [hazard ratio (HR) 0.30, 95% CI 0.18-0.51; $p < 0.0001$]，無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 中位數分別為5.1個月和2.7個月，反應率則分別為50%與6%。且BRAF抑制劑對於腦轉移之黑色素瘤病人亦有治療效果。儘管如此，使用BRAF抑制劑之晚期黑色素瘤病人無惡

化存活期只有近6個月，顯示黑色素瘤細胞會快速產生抗藥性而導致治療失敗，產生抗藥性的可能原因為腫瘤細胞藉由下游的MEK再度活化MAPK途徑，故進而發展出MEK抑制劑以增加抗腫瘤的效果。而TFDA核准之MEK抑制劑有cobimetinib和trametinib。根據trametinib第三期臨床試驗，對於具BRAF V600基因突變之晚期黑色素瘤病人，trametinib之PFS (4.8個月 vs. 1.5個月) 及第6個月整體存活率 (overall survival rate) (81% vs. 67%, HR 0.54, 95% CI 0.32-0.92) 皆優於dacarbazine，唯對於具BRAF V600突變之黑色素瘤病人治療效果仍不甚理想。

不論是單用BRAF抑制劑或MEK抑制劑，產生抗藥性的速度皆少於6個月，後續研究發現併用BRAF抑制劑與MEK抑制劑對於具BRAF V600突變的黑色素瘤病人有較佳的治療效果。在dabrafenib合併trametinib的雙盲、隨機、多中心的第三期臨床試驗中，收錄423名18歲以上未接受過治療的BRAF V600陽性第三期無法手術切除或第四期黑色素瘤病人，以1:1隨機分配接受口服trametinib 2 mg一天一次或安慰劑，兩組皆合併口服dabrafenib 150 mg一天兩次。結果顯示，PFS (11.0個月 vs. 8.8個月, HR 0.67, 95% CI 0.53-0.84; $p < 0.0004$) 與整體存活期 (overall survival, OS) (25.1個月 vs. 18.7個月, HR 0.71, 95% CI 0.55-0.92; $p = 0.0107$) 皆是合併trametinib組較佳。併用組之治療相關不良事件發生率為87%，單用dabrafenib組為90%，嚴重不良事件發生率則分別為32%與31%。綜上所述，藉由合併抑制MEK及BRAF對於抑制MAPK途徑有較佳的作用，相比單獨抑制BRAF或MEK有較長的無惡化存活期及整體存活期且副作用相似，因此目前對於具BRAF V600突變之晚期黑色素瘤病人，併用BRAF/MEK抑制劑為優先治療方式。

其後，Long GV等人在2017年於NEJM發表dabrafenib合併trametinib做為術後輔助性治療的

第三期臨床試驗結果。此試驗納入870名已完整切除腫瘤，BRAF V600突變陽性之第三期黑色素瘤病人，以1:1比例隨機接受口服dabrafenib合併trametinib或安慰劑為期12個月的時間。併用組的預期3年無復發 (relapse-free) 存活率 (58% vs. 39%, HR 0.47, 95% CI 0.39-0.58; $p < 0.001$) 與3年整體存活率 (86% vs. 77%, HR 0.57, 95% CI 0.42-0.79; $p < 0.0006$) 皆優於安慰劑組在併用組與安慰劑組。用藥組之安全性與用於晚期黑色素瘤病人之試驗結果一致。

Dabrafenib不論單一療法或與trametinib併用，建議劑量皆為150 mg每日兩次空腹服用，兩劑之間應間隔12小時，目前對於肝腎功能不全者無相關劑量建議，應謹慎使用。常見不良反應為高血糖 (50-57%)、皮膚角化過度 (17-37%)、低血磷 (35-37%)、發燒 (28-33%)、頭痛 (30-32%)、關節疼痛 (27-31%) 等。Dabrafenib主要經由CYP2C8與CYP3A4代謝，應盡量避免與CYP2C8或CYP3A4的強效誘導劑併用；dabrafenib亦是CYP3A4、CYP2Cs與CYP2B6誘導劑，與warfarin併用會導致warfarin的體內暴露量降低，故併用及停用時應謹慎，並建議監測國際標準化比值 (international normalized ratio, INR)。Trametinib不論單一療法或與dabrafenib併用，建議劑量皆為每日一次空腹服用2 mg，目

前對於肝腎功能不全者無相關劑量建議，應謹慎使用。最常見的不良反應包括肝指數上升 (39-60%)、皮疹 (57%)、腹瀉 (43%)、貧血 (38%)、水腫 (32%)、瘡瘡樣皮膚炎 (19%) 等，並注意是否有左心室功能障礙、間質性肺病、視覺障礙、栓塞等情形。

根據最新的NCCN治療指引，dabrafenib合併trametinib可做為腫瘤已完全切除之第三期黑色素瘤病人術後輔助治療；對於無法手術切除或轉移性黑色素瘤病人，BRAF V600突變陽性者第一線建議合併使用BRAF與MEK抑制劑，如dabrafenib合併trametinib、vemurafenib合併cobimetinib (本院尚無此品項) 等；不具BRAF突變者，建議優先使用免疫檢查點抑制劑。故dabrafenib與trametinib建議併用以獲得最佳的療效，兩者併用已納入健保給付於黑色素瘤病人，隨著近期癌症治療的蓬勃發展，提供黑色素瘤病人多一項用藥選擇。

參考資料：

1. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-51.
2. Curti BD and Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med* 2021;384:2229-40.

表、本院現有BRAF抑制劑及MEK抑制劑

學名	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib
商品名	Zelboraf [®]	Tafinlar [®]	Mekinist [®]
規格含量	240 mg/tab	50 mg, 75 mg/cap	0.5 mg, 2 mg/tab
藥品分類	BRAF抑制劑	BRAF抑制劑	MEK抑制劑
適應症	BRAF V600突變陽性且無法手術切除或轉移性黑色素瘤	兩藥單用或併用於具BRAF V600突變且無法手術切除或轉移性成人黑色素瘤 兩藥併用作為BRAF V600突變且經完全切除後之第III期黑色素瘤的術後輔助治療 兩藥併用於BRAF V600突變晚期非小細胞肺癌	
用法用量	960 mg q12h 與食物併服或空腹服用	150 mg q12h：不論是否與trametinib併用 空腹	2 mg qd：不論是否與dabrafenib併用 空腹
肝功能不全	重度：ND ^a	重度：ND	中度至重度：ND
腎功能不全	重度：ND	重度：ND	重度：ND
副作用	SCr ^b 上升、關節痛、皮膚毒性、疲倦、QT區間延長、腹瀉等	皮膚反應、皮疹、高血糖、低血磷、白血球減少、疲倦等	皮膚毒性、肝指數異常、腹瀉、貧血等
健保價	736元	908元	3636元

^aND: not defined

^bSCr: serum creatinine