



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

112年2月
第33卷第2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

藥品新知

Drug Update

Niraparib用於卵巢癌

吳汶儒

根據全球統計，卵巢癌是女性中第七大最常見的癌症，而國內卵巢癌是導致婦科癌症死亡的主要原因，依衛生福利部2019年癌症死亡統計，卵巢癌躍居女性癌症發生率第七位，盛行率僅次於子宮頸癌。卵巢癌因初期無明顯症狀，且卵巢位置特殊，一旦病變不容易被發現，又稱為「寧靜的殺手」，為婦女常見疾病。

近期研究發現，遺傳性卵巢癌通常是由BRCA1和BRCA2 (BRCA gene) 基因的突變引起的，此為重要危險因子，而10%至15%的卵巢癌屬於遺傳性卵巢癌症候群 (hereditary ovarian cancer syndrome, HOCS)。早年卵巢癌的治療主要以手術後加化學療法，採用paclitaxel加上carboplatin/cisplatin (platinum- and taxanes-based chemotherapy) 以三週為一周期，總共六個療程作為第一線治療，對超過80%的化療病人有效。儘管病人對鉑金類和紫杉醇治療的初始反應率很高，但治療的有效性會隨著時間的推移而降低，且大多數病人會有復發的情況產生，因此PARP (poly ADP-ribose polymerase) 抑制劑的誕生，讓卵巢癌的治療有了新的曙光。目前美國FDA已核准四個藥物上市，olaparib (Lynparza®)、rucaparib (Rubraca®)、niraparib (Zejula®) 以及 talazoparib (Talzenna®)，目前臺灣於2019年olaparib上市，2020年接續niraparib上市，用於復發性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成年病人的維持治療。

Niraparib是一種高度選擇性的PARP酵素抑制劑，在BRCA1/BRCA2基因有缺陷的腫瘤組織內將PARP的功能加以抑制，累積不可修復的DNA傷害進而造成癌細胞死亡，同時困住PARP-DNA複合物讓癌細胞無法進行修復，造成更多

的癌細胞死亡。此外研究顯示對先前含鉑藥品敏感且缺乏BRCA突變以及非BRCA蛋白參與DNA損傷的同源重組修復基因 (homologous recombination repair, HRR) 的細胞株和小鼠腫瘤模型中，niraparib治療後同樣發現細胞毒性和抗腫瘤活性增加。

NOVA (NCT01847274) 試驗是一項雙盲、安慰劑對照試驗，收錄對含鉑化療有反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的病人 (n=553)，在最後一次治療的8週內，以2:1的比例隨機分配至每日口服300 mg niraparib與安慰劑，持續治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。所有病人皆已接受至少兩次含鉑療法，且對於最近一次的含鉑療法有反應。依據BRAC Analysis CDx的結果分至兩個群體，帶有致病性或疑似致病性的細胞BRCA突變 (gBRCAm) 的病人 (n=203)，和未帶有細胞BRCA突變 (non-gBRCA) 的病人 (n=350)。試驗結果顯示niraparib組病人的PFS皆明顯優於安慰劑組，gBRCAm組別給予niraparib與安慰劑相比維持治療的PFS為21.0和5.5個月 (HR 0.27, 95% CI 0.17-0.41)；non-gBRCA組別給予niraparib與安慰劑相比維持治療的PFS為9.3和3.9個月 (HR 0.45, 95% CI 0.34- 0.61, $p<0.001$)，研究結果顯示在BRCA突變者gBRCAm組中藥品治療效果更為明顯。Niraparib組最常見的3級或4級不良事件是血小板減少症 (33.8%)、貧血(25.3%) 和顆粒性白血球減少症 (19.6%)，發生以上不良反應後需進行劑量調整。

先前研究發現同源重組缺陷homologous recombination deficiency (HRD) 呈現陽性腫瘤之病人，對於DNA的斷裂更難自我修復。因此HRD陽性的病人可能對於PARP抑制劑效果更顯著，

NOVA 試驗將non-gBRCA 組別再細分為HRD 陽性組和HRD陰性組。HRD陽性組中與安慰劑相比niraparib治療顯著延長了PFS (12.9 vs.3.8個月; HR 0.38, 95% CI 0.24- 0.59, $p<0.001$); HRD陰性組為6.9 vs.3.8個月。此外, 此研究還針對HRD陽性組內的兩組人群中進行了預先指定的探索性分析, 以評估觀察niraparib治療效果是否因病人BRCA基因型態有關。與安慰劑組相比, niraparib組具有先天遺傳的wild-type BRCA (wtBRCAm) 基因突變的HRD陽性腫瘤病人的PFS更長 (9.3 vs. 3.9個月, HR 0.38; 95% CI 0.23-0.63); 患有HRD陽性和後天產生somatic BRCA mutations (sBRCAm) 基因突變的病人對PFS也顯著高於安慰劑組 (20.9 vs. 11.0個月, HR 0.27; 95% CI 0.08-0.90; $p=0.02$)。結果顯示在non- gBRCA組中三個亞群 (HRD陽性、wtBRCAm、sBRCAm), 無論是哪種基因型態, niraparib皆具有顯著的臨床效益。

Niraparib用於晚期卵巢癌之第一線維持治療, 病人體重低於77公斤或基礎血小板數量低於150,000/ μL , 建議劑量為每日一次口服200 mg; 體重大於 (含) 77公斤且基期血小板數量高於 (含) 150,000/ μL , 建議劑量為每日一次口服300 mg。復發性卵巢癌之維持治療, 建議劑量是每日一次口服300 mg, 且病人應在最近一次含鉑療法後8週內開始接受治療。每顆膠囊必須整顆吞服, 在吞嚥前不要咀嚼, 壓碎或撥開以免增加暴露藥物風險及改變藥品在身體的吸收。可隨餐或空腹服用, 睡前服用為可降低噁心症狀之機率。

當病人發生不良反應像是血液毒性時, 請考慮中斷治療或降低劑量。若初始劑量為200 mg則初步建議將劑量減少為每日100 mg; 若初始劑量為300 mg則初步建議將劑量減少為每日200 mg, 如果需要應減少至每日100 mg。對於表、本院PARP抑制劑:

學名	Niraparib	Olaparib
英文商品名	Zejula [®]	Lynparza [®]
中文商品名	截永樂	令癌莎
規格含量	Cap 100 mg	Tab, 150 mg
適應症	晚期表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌, 以上腫瘤必須為同源重組缺陷 (HRD) 陽性	具遺傳性BRCA1/2突變卵巢癌、乳癌
用法用量	PO, 300 mg qd	PO, 300 mg bid
副作用	噁心、血糖上升、血小板減少、貧血、疲倦、虛弱、肝指數異常、嗜中性白血球減少、肌肉骨骼疼痛等	平均紅血球體積增加、噁心、疲倦、腹痛、頭痛、發燒、水腫等
價格 (自費)	243,450元/月	193,920元/月

輕度腎功能不全 (Cockcroft-Gault估算為Clcr 60-89 mL/min) 至中度腎功能不全的病人 (Clcr 30-59 mL/min) 的病人不需要調整劑量。中度肝功能不全病人應降低起始劑量為每日一次200 mg, 並監測病人血液學毒性。近期niraparib成分藥品安全資訊評估報告中顯示曾有使用該成分藥品後發生嚴重高血壓之案例報告, 其中包含發生罕見高血壓危象 (hypertensive crisis) (發生率可能達0.1%), 該不良反應最早可能於開始治療第一個月內發生, 英國藥物及保健產品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 已修訂產品仿單之警語內容, 將高血壓危象和可逆性後腦病變症候群增列為罕見不良反應, 且建議在治療初期更頻繁地監測血壓。

Niraparib與同類藥品之比較, 在臨床研究中發現olaparib及rucaparib對PARP1有較專一的抑制, 而niraparib可同時抑制90%以上的PARP1和PARP2, 因同時抑制PARP1/2, 造成病人發生血小板減少症和顆粒性白血球減少症的比率高於olaparib及rucaparib。Niraparib之優勢在於半衰期長, 一天一次給藥即可, 且不經過CYP (cyprotone acetate) 代謝, 藥物交互作用相對較少。

近幾年, 因為PARP抑制劑的藥物誕生, 讓卵巢癌病人產生了新的曙光, 相對於早期只能不斷地重複給予化療藥物進行治療, 現在多了新的標靶藥, 治療上多一重選擇, 但PARP抑制劑的藥品價格昂貴, 對病人可能會有稍許負擔, 同時也希望未來新的藥物持續發展, 提供病人更多選擇。

參考資料:

- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with Newly diagnosed advanced ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2391.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154.

藥品諮詢

Question & Answer

Azithromycin用於支氣管擴張症

樊心蓉

問：我因慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性發作合併支氣管擴張症 (bronchiectasis) 及肺部感染入院治療，出院後回診醫師繼續開立抗生素 azithromycin 250 mg 1 tab qd 三個月，若無感染症狀是否可以停藥？

答：支氣管擴張症是肺部支氣管壁結構破壞，引起氣道不可逆的擴張。支氣管擴張症的病理生理機轉可分為感染階段和慢性發炎階段，由兩個階段相互交替形成不斷惡性循環，最終破壞支氣管而伴隨臨床症狀。初始肺部感染會觸發毒素 (toxins) 的釋放和氣道內的炎症反應，這種發炎反應包括在支氣管腔內釋放嗜中性細胞、淋巴細胞和巨噬細胞。嗜中性細胞會破壞纖毛上皮的功能，導致纖毛搏動頻率下降和黏液腺分泌過多，進而損害黏液纖毛清除，使氣道容易受到微生物定殖 (colonization) 影響。此外，嗜中性細胞還會再誘發強烈的慢性炎症反應，發炎介質釋放促使更多嗜中性細胞遷移到支氣管腔和粘膜，並破壞支氣管彈性蛋白和其他支持肺結構，導致支氣管永久性擴張。當氣道壁變厚，正常的黏膜和肌肉層被水腫、潰瘍或纖維化所取代，加上黏液積聚、感染和炎症交替循環，導致氣道損傷和反覆感染。病人常見的臨床症狀為咳嗽、慢性咳痰、反覆下呼吸道感染、咳血、呼吸困難和慢性鼻竇炎。前述症狀造成生活品質下降、疲勞、住院，甚至因感染惡化死亡。

支氣管擴張症病人常見的定殖菌叢包括 *Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Staphylococcus aureus* 和 *Pseudomonas aeruginosa*，由於體內存在大量細菌病原體和發炎反應，給予抗生素治療可減少細菌量並降低氣道和全身發炎介質。隨著抗生素用量增加，產生抗藥性菌種的可能性也相對提高，尤其過往曾靜脈注射抗綠膿桿菌抗生素，則更容易導致 *Pseudomonas aeruginosa* 感染。抗生素的初始治療通常基於既往痰液細菌學培養、既往使用抗生素治療成功或失敗的經驗，以及藥物過敏史來做選擇。除抗生素外，為改善纖毛搏動頻率降低和黏液分泌過多等狀況，可使用清除呼吸道黏液的祛痰藥品 (mucoactives)，分為能誘發咳嗽的祛痰劑 (expectorants)、纖毛促動劑 (mucokinetics) 如高張鹽水 (hypertonic saline)、化痰劑 (mucolytics) 如 carbo-

cysteine 和 黏膜調節劑 (mucoregulators) 如醣類皮質激素。

英國胸腔學會 (British Thoracic Society) 針對成人支氣管擴張症訂定之治療指引建議，如使用上述治療一年內仍有三次以上支氣管擴張症惡化的病人，可考慮加入長期巨環類抗生素治療。Wong 等人收錄總共 141 名病人，其中 71 人使用 azithromycin tab 500 mg 一週三次，治療持續六個月，病人惡化次數為每人 0.59 次，較安慰劑組 (每人 1.57 次) 顯著降低 ($p < 0.0001$)。Altenburg 等人收錄 83 名病人，其中 43 人給予 azithromycin tab 250 mg 一天一次，持續治療一年，結果顯示 azithromycin 亦能明顯降低惡化次數 (治療組 0.84 次/人，安慰劑組 2.05 次/人， $p < 0.001$)。而 Serisier 等人收錄 117 名病人，其中 59 人給予 erythromycin cap 250 mg 一天兩次，持續 48 週治療，惡化次數在治療組為 1.29 次/人，安慰劑組為 1.97 次/人 ($p = 0.003$)。三個研究收錄的病人樣態差異雖大，但結果均顯示在長期給予巨環類抗生素治療後，惡化頻率皆有顯著降低。已知 azithromycin 和 clarithromycin 在肺泡巨噬細胞的細胞內濃度通常是血清濃度的 400 至 800 倍，即使是低濃度依然可以達到殺菌及抗發炎的作用。Erythromycin 雖價格便宜，但 Guang Ying 等人的研究中進一步分析發現相較於 erythromycin，azithromycin 降低惡化發生的頻率較佳。如服用 erythromycin 出現腹瀉、腸胃不適及肝毒性等副作用無法耐受或治療數週後症狀沒有改善時，建議改換其他巨環類抗生素。

目前治療指引針對長期使用巨環類抗生素於支氣管擴張症病人的劑量和療程未有定論，但多數案例顯示療程最少需要 6 個月。支氣管擴張症的預防與治療，藉由祛痰藥物清除氣管分泌物減少呼吸道阻塞，以及口服抗生素控制感染症狀，再加上低劑量的巨環類抗生素降低惡化頻率減少急性發作。因此建議病人持續服用 azithromycin 並按時回診追蹤病情。相較於 erythromycin 的藥品交互作用與副作用較多 (如影響心臟節律，尤其是 Q-T 波延長問題、腸胃不適等)，azithromycin 常見的副作用為腸胃不適，且其副作用發生頻率和劑量呈正相關，用於免疫調節時因使用較低的劑量頻次較不易產生副作用，如出現腸胃不適等症狀請再回診讓醫師評估，給予適當的處置。

參考資料：

1. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74:1-69.

藥品評估

Drug Evaluation

短期間歇性吸入性類固醇 用於幼童病毒性喘鳴

張齡方

氣喘是一種呼吸道慢性發炎的疾病，特徵為復發性的呼吸道阻塞，症狀包括呼吸困難、咳嗽、喘鳴、胸悶及胸痛等，嚴重時可能致命。根據2019年美國疾病管制與預防中心統計，小於18歲的族群氣喘盛行率約7%，2017年臺灣國健署的國民健康訪問調查則顯示，未滿12歲兒童氣喘盛行率約5.6%，其中每年約有9.2%病童因氣喘發作需至急診就醫。相較於成人使用「用力呼氣一秒量」(forced expiratory volume in one second) 和「尖峰呼氣流速」(peak expiratory flow rate) 等客觀評估工具作為氣喘診斷指標，兒童因肺活量之個體差異極大，故以臨床症狀作為主要診斷方式。依全球氣喘創議組織(Global Initiative For Asthma, GINA) 指引建議，5歲以下的學齡前幼童可依：(1) 有上呼吸道感染時，症狀出現(咳嗽、喘鳴及呼吸沉重)超過10天；(2) 每年至少出現3次症狀、或嚴重發作與夜間惡化；(3) 每次發作間隔中，病童還是會出現偶發的咳嗽、喘鳴或呼吸沉重；(4) 過敏體質(異位性皮膚炎、食物過敏或有氣喘家族史)來評估病童罹患氣喘的可能性，然因學齡前幼童的臨床症狀常是多變且不具特異性，診斷上更具難度，可能使病童於疾病初期未接受適當藥物治療，而導致急性發作。

兒童氣喘治療與成人相似，皆為階梯式治療，多數兒童病患屬輕度氣喘病患，除常備緩解型藥物短效乙二型交感神經致效劑(short-acting $\beta 2$ agonists) 供急性發作使用外，針對5歲以下幼童，2022年新版GINA指引建議，若病童偶發出現病毒性喘鳴及或合併少量間歇性症狀，可考慮開始第一階治療，即出現病毒感染相關的症狀時，可予以短期間歇性吸入性類固醇。此變更係參考一收錄1-6歲學齡前幼童的隨機分配、三盲、安慰劑對照的平行分組試驗，受試者納入條件包括：(1) 曾因上呼吸道感染導致喘鳴；(2) 非感染時期無相關症狀；(3) 過去半年內曾至少使用一次、或一年內至少使用兩次全身性類固醇療程(中度惡化指標)。排除條件含：(1) 曾因呼吸道病症插管；(2) 具相關病史包括：新生兒呼吸道症狀、過敏性鼻炎或已確診之過敏史，以及其他慢性疾病。研究時程為6-12個月，期間一旦出現感冒症狀(流鼻水、鼻塞、喉嚨痛或耳朵痛) 便立即給藥，一組給予高劑量吸入性類固醇fluticasone propionate 750 μg (n=62)，另一組給予安慰劑 (n=67)，一天兩次，持

續給藥到至少48小時無咳嗽或喘鳴，療程至多10天。首要研究結果顯示提早使用高劑量吸入性類固醇，可下降病童需全身性類固醇治療風險(8% vs. 18%, OR 0.49, 95% CI 0.30-0.83)。次要研究結果則發現，治療組在氣喘症狀持續天數(OR 0.82, 95% CI 0.71-0.95)、救援 $\beta 2$ 致效劑使用天數(OR 0.80, 95% CI 0.68-0.94) 與生活品質(OR 0.49, 95% CI 0.10-0.89) 均顯著改善。然安全性分析卻顯示，治療組相較於安慰劑，生長速度(6.23 \pm 2.62公分, z score -0.19 \pm 0.42 vs. 6.56 \pm 2.90公分, z score 0.00 \pm 0.48; 組間z score 差距 -0.24, 95% CI -0.40 - -0.08) 及體重增加情形(1.53 \pm 1.17公斤, z score -0.15 \pm 0.48 vs. 2.17 \pm 1.79公斤, z score 0.11 \pm 0.43; 組間z score 差距 -0.26, 95% CI -0.41 - -0.09) 略受抑制，骨齡、骨密度與cortisol濃度則未受影響。本研究證實，針對具氣喘體質的學齡前幼童，在出現感冒症狀時即給予高劑量吸入性類固醇，可降低需全身性類固醇治療的風險，惟可能略影響生長發育。

依2022年GINA指引建議，學齡前幼童出現病毒性喘鳴，可開始第一階氣喘治療，即短期使用間歇性吸入性類固醇，若症狀仍控制不佳，應考慮升階治療，首選維持治療為每日低劑量吸入性類固醇，然類固醇可能具生長抑制副作用，宜選擇生體可用率較低者，且盡量使用低劑量，以降低風險。兒童氣喘症狀控制評估方式如下：病童就診前4週是否曾發生(1) 每週超過1次，持續數分鐘以上的日間症狀；(2) 日常活動因氣喘受到限制(跑跳/玩耍較其他兒童少/行走或玩耍時較容易感到疲倦)；(3) 每週需使用緩解藥物超過1次；(4) 夜間因氣喘而咳嗽或醒來。若無符合任何一項則屬控制良好，可繼續維持並考慮降階治療；若符合1至2項，則屬部分控制，可考慮升階治療以達控制良好；若符合3至4項，則屬未獲控制，應升階治療直到氣喘控制良好。家長應協助孩童正確吸入藥物，確保藥物療效，並降低過敏原暴露，避免氣喘惡化影響肺功能。

參考資料：

1. Global Initiative for Asthma (GINA) global strategy for asthma management and prevention. GINA 2022.
2. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009;360:339-53.