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：侯明志　地址：臺北市石牌路2段201號　電話：02-2875-7289
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、周千瀅、李婉詩、朱佩欣

112年12月
第 33 卷 第 12 期

版權所有
翻印必究

消息報導
News Watch

持續優化臨床試驗藥品處方系統 提升受試者用藥安全

邱予芹、廖志峯、何沁沁、張豫立

為強化臨床試驗藥品管理效率及維護受試者用藥安全，藥學部持續優化臨床試驗藥品處方系統，自109年6月起，本院門診及住院之臨床試驗藥品須由醫令系統開立臨床試驗處方。藥學部參照各試驗案提供相關文獻資料建置藥檔並制定臨床試驗藥品專用處方箋及藥袋內容，藥檔名稱組成原則為「本院試驗編號/藥名/劑型/含量」，如C20-XXX MK-3475 inj 200 mg/mL，若有盲性設計之需求，採「藥名/PBO (安慰劑placebo之縮寫)」表示。門診處方介面有試驗用藥獨立頁籤，且依醫師選擇之試驗案代碼僅會顯示該試驗案專用的藥品列表；住院/急診處方模式比照院內常備藥物，於藥名搜尋處以「本院試驗編號」搜尋即可帶出該試驗案專用藥品列表。處方畫面中若同時有試驗藥品與院內常備藥品並列的情況，則藥名前端加註「試」字以區別於處方搜尋畫面，截至目前共計1600餘項臨床試驗藥檔。

自111年8月新增試驗計畫主持人、共同主持人及受試者之自動查核警示功能，將藥學部臨床試驗藥檔與臨床試驗線上審查系統 (Protocol Tracking & Management Syste, PTMS) 中主持人及共同主持人名單資料及臺北榮民總醫院新藥臨床試驗中心 (General Clinical Research Center, GCRC) 平台上之受試者資料進行串接，針對不同臨床試驗案檢核對應之試驗計畫主持人、共同主持人及受試者，於醫令處方系統自動勾稽，限定處方系統僅可由特定試驗案主持人、共同主持人開立，若非前述人員即跳出警示訊息 (圖1)。此外，自112年6月起新增醫令處方系統自動檢核特定試驗案受試者功能，處方開立時，若非該案受試者則跳出警示訊息提醒試驗主持人，以避免配發疏失 (圖2)。謹此特別感謝院部長官的支持及資訊室協助程式設計，使各項優化功能順利進行。

圖1、自動檢核試驗主持人、共同主持人警示畫面

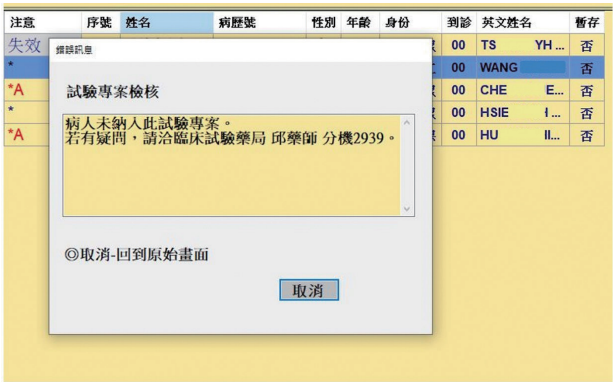

圖2、自動檢核試驗受試者警示畫面

處方討論
Rx Focus

高劑量Minocycline用於CRAB感染

黃偉倫

案例：C先生，69歲，因感染院內肺炎伴隨呼吸衰竭與敗血性休克，置入氣管內管使用呼吸器，進入加護病房治療。由於肺部X光顯示肺浸潤，痰液培養顯示碳青黴烯類抗藥性鮑氏不動桿菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)，抗生素感受性顯示colistin之MIC為0.5 mg/L (I)、minocycline之MIC為1 mg/L (S)，故醫師開立colistin 166.7 mg q8h IH與minocycline 100 mg q12h IV，然而治療兩天後，病人臨床症狀與肺部X光未顯著改善，抽血檢查結果顯示WBC 18,650 / μL (參考值：4,180 - 9,380 / μL)，CRP 13.5 mg/dL (參考值：<0.5 mg/dL)，且伴隨持續發燒。臨床藥師建議minocycline劑量增加至 200 mg q12h IV。經藥物治療調整後，病人臨床狀況穩定，胸部X光有顯著改善，WBC下降至8,550/ μL、CRP 下降至5.6 mg/dL，於抗生素治療一週後脫離呼吸器，三套痰液培養呈陰性後解除接觸隔離，轉出至普通病房，並順利出院。

討論：CRAB是加護病房常見的致病菌。2023年第一季臺灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統監視季報結果顯示，醫學中心加護病房*Acinetobacter baumannii*對碳青黴烯類抗生素具抗藥性的比例由2014年63.9%增加至2023年第一季80.4%，區域醫院則由74.4%增加至 93.9%，造成治療困難。目前臺灣可用於治療CRAB的抗生素包括sulbactam、tigecycline、aminoglycosides、colistin等抗生素，而minocycline針劑在2022年4月取得臺灣健保給付後，成為新的治療選擇。

Minocycline屬於四環類抗生素 (tetracycline)，透過結合至細菌核醣體30S次單元進而抑制細菌蛋白質合成，對多數革蘭氏陽性菌與陰性菌具有抑菌效果，一般口服或靜脈注射劑量為100 mg q12h，每日劑量不得超過400 mg。藥物動力學/藥物效力學 (PK/PD) 研究顯示minocycline之蛋白質結合率約76% (55-96%)，且投藥後分布快速，組織與肺部穿透性佳，肺表皮內襯液 (epithelial lining fluid, ELF) 與血中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{ELF,0-24}/AUC_{plasma,\ 0-24}$) 比值為2.5-2.8。其抗菌效果與未結合態之濃度-時間曲線下面積 (area under the curve) 除以CRAB之最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration) 的比值 (即fAUC/MIC) 有關，當fAUC/MIC為12.2時可達抑菌效果；fAUC/MIC為18時可達菌量減少10倍之抗菌效果。然根據藥物動力學公式估算，若治療CRAB (MIC breakpoint為4 mg/L)，至少需使用200 mg q12h之劑量，fAUC/MIC值才較可能達12 (估計AUC為199 mg・h/L、fAUC 為48 mg・h/L)。此估算結果亦由一項第四期開放性藥動學/藥效學試驗證實。Thomas等人於2021年分析58位重症病人使用minocycline 200 mg q12h IV之PK/PD參數，將血中濃度帶入藥物動力學模型預測後顯示，當MIC ≤0.5 mg/L時，90% 以上病人之fAUC/MIC可達18 (即 log 1 抑菌效果)；當MIC ≤1 mg/L時，90% 以上病人之fAUC/MIC可達12；然而當MIC ≤4 mg/L 時，僅不到25% 的病人之fAUC/MIC達 12。至於CRAB之MIC >1 mg/L 時，minocycline是否需使用更高之劑量，則尚需更多研究證實其療效與安全性。美國感染症醫學會 (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) 於2023年更新多重抗藥性革蘭氏陰性菌治療指引，以minocycline治療CRAB感染時，建議合併其他抗生素治療 (combination therapy)，且建議使用高劑量 (即200 mg q12h)，但須注意噁心等劑量相關之副作用。

本例病人痰液培養結果之CRAB對於minocycline具感受性，MIC為0.5 mg/L，考量病人感染未控制良好，因此藥師建議minocycline之劑量由100 mg q12h IV增加至200 mg q12h IV，以優化抗生素之PK/PD指標。經藥物調整後，病人臨床狀況顯著改善，胸部X光肺浸潤減少，WBC下降至8,550/μL、CRP下降至5.6 mg/dL。臨床實務判讀抗生素感受性時，除S (sensitive)、I (intermediate)、R (resistant) 報告外，更須注意菌種MIC之數值，以協助選擇適當抗生素、並適當應用PK/PD原理優化抗生素之使用。

參考資料：

1. Lodise TP, Van Wart S, Sund ZM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of minocycline for injection following a single infusion in critically ill adults in a phase IV open-label multicenter study (ACUMIN). Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e01809-20.
2. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious diseases society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. Clin Infect Dis 2023;ciad428.

表、本院現有治療CRAB之注射型四環類抗生素

學名	Minocycline	Tigecycline
商品名	Menocik®	Tygacil®
劑型含量	100 mg/vial	50 mg/vial
用法用量	LD：200 mg MD：100 mg q12h (高劑量：200 mg q12h，每日最大劑量為400 mg)	LD：100 mg (高劑量：200 mg) MD：50 mg q12h (高劑量：100 mg q12h)
劑量調整	無肝腎功能劑量調整建議	無腎功能劑量調整建議 Child-Pugh C：維持劑量改為 25 mg q12h
副作用	噁心、暈眩、頭痛、顱內壓增高、肝功能異常、光敏感性、皮膚或牙齒色素沉澱等	噁心、腹痛、肝功能異常、急性胰臟炎等
每日藥費(正常肝腎功能者)	一般劑量：約1,795元 高劑量：約3,590 元	一般劑量：約3,058元 高劑量：約6,116 元

備註：LD：負載劑量，loading dose；MD：維持劑量，maintenance dose。

藥品諮詢 Question & Answer

肥胖病人化療藥品劑量計算應採實際體重或理想體重？

廖旭晨、林韋綺

問：肥胖癌症病人化療藥品劑量計算方式為何？使用理想體重或是實際體重？

答：依據衛生福利部公布之體位定義，18歲以上成人過重指身體質量數 (body mass index, BMI) 介於24至27 kg/m^2；BMI值超過27 kg/m^{2}則為肥胖。肥胖會對藥品之藥物動力學產生相關影響，包含以下四個層面，1.吸收：肥胖病人可能由於腸道灌注增加以及加快胃排空的速率而增加口服藥品的可用率；另一方面，肥胖病人皮下脂肪組織中的血流失調，可能因此

降低皮下注射和經皮給予藥品的吸收速率。2.分布：肥胖病人由於組織灌流和心臟功能下降，因而影響藥品的分布體積。3.代謝：大部分的藥品主要透過肝臟所代謝，而肥胖病人通常有較高的機率會出現肝臟脂肪浸潤、脂肪變性、發炎等反應，導致肝臟功能出現異常，進而影響到藥品的代謝。4.排泄：肥胖可能會對病人肝臟和腎臟功能造成影響，改變藥品之清除率。此外，還有許多肥胖對藥動學的其他影響。由於相關文獻較為不足，因此早期對於肥胖癌症病人的化療藥品劑量計算方式 (使用理想體重抑或是實際體重) 仍未有共識，其中最大的挑戰是如何在藥品療效和毒性之間取得平衡。

安全性部分，2013年一項系統性回顧與統合分析，共收納12篇比較依照實際體重給予化療藥品劑量的肥胖和正常體重之成人病人之相關研究，共收納9314位病人，包含13種不同類別的癌症，而當中大多數的病人為大腸癌 (55%) 或乳癌 (29%)。結果顯示，在第三級或第四級血液毒性部分，肥胖病人產生血液毒性之風險顯著低於正常體重者 (OR 0.73, 95% CI 0.55–0.98, I^2 41%)。第三級或第四級非血液學毒性部分，在肥胖和正常體重病人之間並沒有顯著差異。而在所有第三級或第四級毒性部分，肥胖病人產生毒性反應之勝算比顯著低於正常體重病人 (OR 0.75, 95% CI 0.65–0.87, I^2 0%)。此外，療效的部分，在收錄的12篇研究當中，有8篇探討整體存活期 (overall survival, OS) 或疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，大部分的研究結果顯示，肥胖和正常體重病人兩組之間，對於整體存活期或疾病無惡化存活期部分並無達到顯著差異。因各篇研究在療效部分的呈現格式不同，故此篇研究並未進一步去做療效部分的統合分析。此篇研究證明，對於接受依照實際體重計算化療藥品劑量的病人而言，肥胖病人相較於正常體重者，並不會有較高的機率產生相關毒性反應。

2012年Chambers等人發表一篇針對FOCUS trial、FOCUS 2 trial和COIN trial之事後分析研究，共收納 4781 位晚期大腸癌病人。在 4781 位病人當中，體重正常病人 (BMI < 25) 有 2158 位 (45%)；體重過重病人 (BMI介於25-29) 有1753 (37%)；肥胖病人 (BMI ≥ 30) 有870位 (18%)。研究結果顯示，肥胖病人中，為了減少毒性反應而接受化療減量治療者 (劑量低於應接受劑量的95%) 相較於接受足量治療者，一年疾病無惡化存活期顯著較差 (14.8% *vs*. 21.2%, HR 1.21, 95% CI 1.06-1.39)，但兩組之整體存活期並無統計學上顯著差異。因此，對於肥胖病人而言，接受足量化療藥品劑量治療與接受減量治療相比，似乎有較佳的治療效果。

2021年美國臨床腫瘤醫學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 發表之成年肥胖癌症病人全身治療之適當劑量最新指引當中明確指出，無論病人是否肥胖，皆建議應依據實際體重來計算其化療藥品之劑量，但對於bleomycin而言，因有相關嚴重毒性副作用的風險，仍建議使用固定劑量。此外，若肥胖病人後續出現相關嚴重毒性反應，建議處置應與一般正常體重病人相同。

綜上所述，對於肥胖癌症病人而言，儘管其藥動學可能會受到一些因素所影響，目前研究結果缺乏相關明確證據支持根據實際體重給予化療藥品劑量會增加後續相關毒性反應之風險。療效部分，一些相關研究之結果也顯示，接受足量化療劑量治療之病人與接受減量治療之病人相比，似乎有較佳的治療效果。因此，建議所有肥胖癌症病人皆應使用「實際體重」來計算其化療藥品劑量 (bleomycin除外)，藉此以達到最佳的治療效果。開始治療後，仍應密切監測病人之情況，根據病人之實際情況，進行相關的用藥調整，以確保病人之用藥安全。

參考資料：

1. Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR, et al. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2013;24:2952-62.
2. Chambers P, Daniels SH, Thompson LC, et al. Chemotherapy dose reductions in obese patients with colorectal cancer. Ann Oncol 2012;23:748-53.
3. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al. Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39:2037-48.