



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：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年6月
第34卷第6期

主編：周千澄 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

消息報導 News Watch

藥品儲存環境控管應遵循國際標準

陳美瑜

藥品的品質與療效息息相關，除製造過程需有嚴謹的規範維護品質外，藥品之運送傳遞過程及儲存環境，亦需依各藥品仿單提示之儲存條件而設有適當環境控制，如儲藏處溫濕度範圍、是否需要避光等，以確保品質無虞。其中，環境的溫度控制，仿單中常以室溫、冷藏等敘述說明，少有明確數據或控制範圍，濕度亦少有明確規範。國內相關法規規定，僅「西藥優良運銷準則」於附錄中提到溫度環境之操作型定義，濕度則無相關說明。部分國際指引對於藥品儲存環境之溫濕度有明確建議，如世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)、國際製藥工程協會 (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE)、美國藥典 (US Pharmacopeia, USP) 等，其標示敘述與儲存條件整理如表一。

本院藥品儲存環境遵循國際作業規範，設有符合標準之安全措施。藥庫及各藥局採中央空調系統，設有自動溫濕度監控。其控制設定參考ISPE指引建議，一般藥品儲存區室溫控制在25°C以下，濕度控制在20-75% (上限80%)；

須冷藏的藥品則存放於專用冰箱，溫度控制在2-8°C，連接緊急供電系統，並設有溫度異常警示器，警報器連接急診藥局24小時監控，有異常可立即處理。為確保用藥品質，藥品交付時亦於藥袋上提示特殊儲存條件，提醒臨床護理師及病人注意藥品存放環境，以免藥品在使用前變質影響療效。

參考文獻：

1. 西藥優良運銷準則，衛生福利部衛授食字第1061107539號令
2. WHO Technical Report Series, no. 1025. Annex 7: Good storage and distribution practices for medical products. 17 June 2020. (Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-7>)
3. Nicholas Haycocks, Norman A. Goldschmidt, Ulla Thomsen. Temperature & Humidity Requirements in Pharmaceutical Facilities. ISPE (The International Society for Pharmaceutical Engineering) (Available at: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2021/temperature-humidity-requirements-pharmaceutical>)
4. United States Pharmacopeia <659> Packaging and storage requirements. (Available at: www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/659_rb_notice.pdf)



表一、國內外藥品儲存環境相關指引及操作型定義彙整

指引規範	臺灣衛福部: 西藥優良運 銷準則	WHO: Good storage and distribution practices for medical products.	ISPE: Temperature & Humidity Requirements in Pharmaceutical Facilities (Finished goods storage)	USP 659: Packaging and Storage Requirements
溫度				
Controlled room temperature	室溫 15-25°C	15-25°C	20-25°C (lower limit 15°C ; upper limit 30°C)	20-25°C (lower limit 15°C ; upper limit 30°C)
Cold or cool place	低溫 8-15°C	8-15°C	NA	cold: ≤8°C cool: 8-15°C
Refrigerator/ Chilled	冷藏 2-8°C	5 ± 3°C	3-7°C (lower limit 2°C ; upper limit 8°C)	2-8°C
Freezer	冷凍 < -15°C	-20 ± 5°C	NA	-25- -10°C
Deep freezer	NA	-70 ± 10°C	NA	NA
相對濕度 (relative humidity, % RH)				
Controlled room	NA	NA	20-75% RH (upper limit 80%)	NA
Store in a dry place/ Dry storage	NA	No more than 60% RH	30-40% RH (upper limit 45%); Stor- age in a container validated to protect the article from moisture vapor, including storage in bulk, is consid- ered a dry place.	No more than 40% RH at 20° C or the equivalent water vapor pressure at other temperatures; Stor- age in a container vali- dated to protect the article from moisture vapor, including storage in bulk, is considered a dry place.
Protect from moisture	NA	No more than 60% RH	NA	NA
光線遮蔽條件				
Protect from light	NA	To be maintained in the original manufacturer's light-resistant containers	NA	To be packaged in a light- resistant container

NA: not available

藥品評估

Drug Evaluation

BRAF抑制劑用於轉移性大腸直腸癌

胡晉嘉

大腸直腸癌是一種常見的癌症，而轉移性大腸直腸癌則是指腫瘤已侵犯到其他器官。過去治療轉移性大腸直腸癌的方法相對有限，只能以全身性的化學治療(例如5-FU搭配oxaliplatin或irinotecan)為主。2004年起，加上表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制劑 (例如cetuximab) 和血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制劑 (例如bevacizumab) 等標靶藥品則有更好的療效，近年來隨著精準醫療的興起，提供更加個人化治療選擇。精準醫療的核心是透過研究病人腫瘤的基因，讓醫師能確定癌細胞的特定變異，從而選擇更加精準的治療方案。例如對於KRAS (Kirsten rat sarcoma virus)-G12C和BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase)-V600E基因的突變，目前已有特定的藥品如sotorasib和encorafenib或dabrafenib可以針對擁有KRAS和BRAF基因突變的癌細胞。在精準醫療的架構下，標靶治療及免疫療法將成為轉移性大腸直腸癌的重要治療方式，可提高病人生存率。

大腸癌細胞中訊息傳遞路徑KRAS-BRAF-MEK-ERK一旦成功活化之後便能促進血管新生並使得癌細胞進一步生長，而EGFR及HER2位於這條路徑的上游，一旦KRAS產生突變便會使得EGFR抑制劑 (如cetuximab和panitumumab) 失效；BRAF則位於KRAS的下游，少數大腸癌病人會產生BRAF突變，最常見的突變型為BRAF-V600E，這類病人除了對化療的反應比BRAF原生型者差之外，即使KRAS為原生型仍會導致

EGFR抑制劑治療失敗，故BRAF-V600E突變的病人須以BRAF抑制劑 (encorafenib/dabrafenib) 和MEK抑制劑 (binimetinib/trametinib) 來搭配EGFR抑制劑才有療效。2020年在BEACON-CRC2開放性的第三期臨床試驗中，共收錄665位先前治療過但仍惡化的BRAF-V600E突變大腸癌病人，以1:1:1的方式隨機分成三組，三合一治療組為224人使用cetuximab (起始劑量400 mg/m²，維持劑量250 mg/m²) 合併encorafenib (300 mg QD) 及binimetinib (45 mg BID)；二合一組為220人使用cetuximab合併encorafenib；控制組為221人使用cetuximab合併傳統化療 (5-FU和irinotecan)。三組的中位存活期分別為9.0、8.4和5.4個月，整體反應率分別為26%、20%和2%，六個月存活率則為71%、65%和47%，三級以上不良反應率為58%、50%和61%，三組整體較常見的不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐、痊瘡樣皮疹及貧血。三合一和二合一治療組相較於控制組有較佳的生活品質，但兩組之間並無顯著差異，不論使用癌症病人生命質量測定量表、大腸直腸癌病人癌症功能性評估量表、歐洲五維健康量表和病人總體印象變化都看到一致的結果。目前美國食品藥物管理局已核准encorafenib合併cetuximab用於BRAF突變型的大腸癌病人，2020年起美國國家癌症資訊網治療指引也將encorafenib合併cetuximab列為這一類病人的第一線治療。在另一個2018年的開放性第一期臨床試驗中，共收錄142位BRAF-V600E突變大腸癌病人，同樣分成三組，第一組為91人使用panitumumab (4.8或6 mg/kg Q2W)合併dabrafenib (150

mg BID) 和 trametinib (1.5或2 mg QD)，第二組為20人使用 panitumumab 合併 dabrafenib，第三組為31人使用 panitumumab 合併 trametinib，三組的整體反應率分別為21%、10%和0%，以合併三種藥品組最佳；中位無疾病惡化存活期則為4.2、3.5和2.6個月，也是合併三種藥品組最長。

Vemurafenib 雖然單獨使用沒有效果而未取得大腸直腸癌的適應症，但臨床腫瘤學雜誌 (journal of clinical oncology, JCO) 在2021年發表了一項關於 vemurafenib 合併使用 irinotecan 和 cetuximab 來治療具有 BRAF 基因突變的轉移性大腸直腸癌開放性第二期臨床試驗，該試驗納入106名先前接受過化學或免疫治療均失敗的病人，以隨機分配的方式分為三合一組 (vemurafenib + irinotecan + cetuximab) 及二合一組 (irinotecan + cetuximab)，irinotecan 的劑量為180 mg/m²，cetuximab 的劑量為500 mg/m²，vemurafenib 的劑量則為960 mg QD。結果顯示二組的整體反應率分別為17%和4%，疾病控制率分別為65%和21%，無疾病惡化存活期分別為4.2和2.0個月 (HR=0.5, 95% CI: 0.32-0.76, $p=0.001$)，整體存活期則沒有顯著差異 (HR=0.77, 95% CI: 0.5-1.18, $p=0.23$)；

在安全性方面，第三級以上的不良反應發生率在三合一組均較高，包括嗜中性白血球低下 (30% vs. 7%)、貧血 (13% vs. 0%) 和噁心 (19% vs. 2%)，此外三合一組的腹瀉及疲倦的發生率也較二合一組高。

儘管精準醫療為轉移性大腸直腸癌病人帶來了新希望，但治療成本高、基因檢測的準確性、治療效果的持久性都是需要不斷攻克的難題。透過深入的基因分析、標靶治療和免疫療法等手段，將有望為病人提供個人化且有效的治療方式。

參考文獻：

1. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):4039.
2. Corcoran RB, André T, Atreya CE et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF^{V600E}-Mutant Colorectal Cancer. Cancer Discov 2018;8:428-43.
3. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). J Clin Oncol 2021;39:285-94.

表、臨床現有BRAF抑制劑的比較

學名	Encorafenib	Dabrafenib	Vemurafenib
英文商品名	Braftovi [®]	Tafinlar [®]	Zelboraf [®]
中文商品名	迫癌癰	泰伏樂	日沛樂
規格含量	Capsule, 50 mg ; 75 mg	Capsule, 75 mg	Tablet, 240 mg
適應症	治療帶有BRAF V600突變且無法切除或有轉移現象的成人黑色素瘤和曾接受全身性療法的成人轉移性結腸直腸癌	治療BRAF V600突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤和成人晚期非小細胞肺癌	治療BRAF V600突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤
用法用量	黑色素瘤: 450 mg QD 結腸直腸癌: 300 mg QD Child-Pugh A: 300 mg QD 避免與葡萄柚汁同時服用	黑色素瘤: 150 mg Q12H 非小細胞肺癌: 150 mg Q12H 餐前1小時或餐後2小時服用	960 mg Q12H 避免持續在空腹狀態下服用 避免與葡萄柚汁同時服用
健保價	無	636元/cap	709元/tab