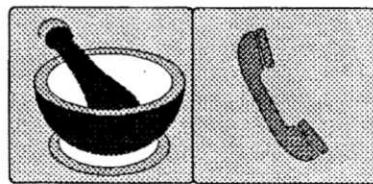


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源
 編 輯：湯念湖、劉媖媚、林逸銘、宋明撰、董侑淳、李維馨
 地 址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部
 網 址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
 電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
 創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592539

第一期

新藥介紹

Cetuximab

林逸銘 藥師

前言

近年來國人因飲食習慣和生活習慣的改變，造成罹患大腸直腸癌的機率大幅上升，每年約有八千多人得到大腸癌，並有近四千人因大腸癌死亡，現已居所有癌症發生率及死亡率的第三位。在大腸直腸癌的治療方面，以開刀後加上化學治療為主，而近幾年許多學者開始著手研究癌症的致病機轉，開發出許多針對癌細胞生長過程的藥物，*Cetuximab* (Erbitux®，爾必得舒)即是其中一例。

藥理作用

Cetuximab 為一種人鼠混合基因重組的單株抗體，可以特定地與腫瘤細胞的上皮細胞生長因子接受體(epidermal growth factor receptor, EGFR) 結合，競爭性地抑制 EGF 和其它配體(例如腫瘤生長因子 TGF- α)與 EGFR 的結合。*Cetuximab* 和 EGFR 的結合阻斷了接受體相關激酶

(EGFR-associated kinases)的磷酸化和活化，進而抑制腫瘤細胞的生長、誘發細胞的凋亡、和減少基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase)和血管內皮細胞生長因子(VEGF)的製造。

臨床上用來治療具有 EGFR 過度表現的腫瘤，衛生署核准用於具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型的轉移性直腸結腸癌，以及與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。

藥物動力學

Cetuximab 是從靜脈注射給藥，不論是單獨使用或和化學療法或放射線療法併用都顯示出非線性的藥物動力學特性。當劑量從 20 mg/m^2 體表面積增加到 400 mg/m^2 體表面積時，曲線下面積 (AUC) 增加的比率大於劑量增加的比率。當劑量從 20 mg/m^2 體表面積增加到 200 mg/m^2 體表面積時，*cetuximab* 的清除率從 0.08

$L/hr/m^2$ 體表面積降低至 $0.02 L/hr/m^2$ 體表面積；而當劑量大於 $200 mg/m^2$ 體表面積時，它則不再降低而呈現穩定的清除率。

在使用標準建議劑量(起始劑量 $400 mg/m^2$ 體表面積，然後每週 $250 mg/m^2$ 體表面積)之後，*cetuximab* 會在第三次輸注時達到血中穩定濃度，平均排除半衰期為 114 小時($75\sim188$ 小時)。

劑量與用法

1. *Cetuximab* 的用法是一星期注射一次，不論是否併用 *irinotecan*，*cetuximab* 的建議起始劑量(第一次輸注)是 $400 mg/m^2$ 體表面積，靜脈輸注 120 分鐘；之後每週的維持劑量是 $250 mg/m^2$ 體表面積，靜脈輸注 60 分鐘以上。最大輸注速率是 $5 mL/min$ 。
2. *Cetuximab* 不可以由靜脈內快速注射或推注(Not IV push or bolus)。靜脈輸注時一定要單獨使用一條靜脈注射管路，且管路上必須附有 0.2 微米大小孔徑的過濾器。
3. 為預防一些與輸注相關的不良反應，建議於注射 *cetuximab* 前先給予抗組織胺藥物(例如注射 *diphenhydramine* 50 mg)，且於輸注期間及完成輸注後一小時內必須密切觀察病人是否出現不良反應。與輸注相關的反應有發燒、寒顫、噁心、嘔吐、頭痛、發疹或呼吸困難。

副作用

常見的不良反應包括痤瘡樣皮疹、無力、疲倦、發燒、噁心、嘔吐、腹痛、便祕、腹瀉和黏膜炎等。而較嚴重的副作用包括輸注相關的反應、肺臟毒性、皮膚毒性、指甲病變(例如：指溝炎)、腎衰竭、肺栓塞等，若發生這些較嚴重的副作用時，就必須停止 *cetuximab* 的輸注，並給予適

當的治療，如果發生嚴重痤瘡樣皮疹，則必須調整 *cetuximab* 的使用劑量(如附表)。

注意事項

1. 治療期間及完成治療後的 8 週內應定期監測血液中電解質，以免發生低血鎂、低血鈣及低血鉀情形。
2. 因 *cetuximab* 會引起皮膚對光敏感及加重皮膚的不良反應，故應建議病人外出時，需做好防曬措施，並持續至完成治療後的 8 週內。
3. *Cetuximab* 在懷孕婦女的使用等級為 C，若孕婦需使用，應評估其安全性。因為不確定是否會分泌至乳汁，所以不建議用於哺乳婦女，但若因病情需要，非得使用 *cetuximab*，哺乳期間則需暫停哺乳，且在最後一次用藥後，至少需隔六十天後才可再進行哺乳。
4. 最近研究報告發現，轉移性直腸結腸癌病人的腫瘤細胞若有 KRAS 基因發生突變情形，使用 *cetuximab* 並不能得到任何益處，與傳統化學治療比較並無統計學上的差別。因此美國臨床腫瘤協會建議，轉移性直腸結腸癌病人在使用 *cetuximab* 之前，應先做 KRAS 基因的檢測，以避免一些不必要的醫療浪費。

結論

近年來隨著標靶治療的盛行，*cetuximab* 可望成為大腸直腸癌患者另一個新選擇，配合傳統的化學治療，可以明顯提升治療反應率和增加病人存活率。又自 98 年 7 月起健保也增加給付於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。目前也有很多其他部位的癌症正在進行 *cetuximab* 臨床試驗，期望未來有更多癌症病人能受惠。

❖ Cetuximab 劑量調整準則 ❖

嚴重痤瘡樣皮疹 (severe acneform rash)	Cetuximab	結果	劑量調整
第一次發生	延遲 1~2 星期再輸注	改善	繼續給予 250 mg/m^2
		未改善	停藥
第二次發生	延遲 1~2 星期再輸注	改善	劑量降為 200 mg/m^2
		未改善	停藥
第三次發生	延遲 1~2 星期再輸注	改善	劑量降為 150 mg/m^2
		未改善	停藥
第四次發生		永久停藥	

參考資料

1. UpToDate online <http://www.uptodate.com/>
2. Cetuximab (Erbitux®) 藥品仿單
3. 癌症專家
<http://cancer.idv.tw/>

專題報導**C 型肝炎之最新治療指引****宋明撰 藥師****前言**

C 型肝炎是一種經由 C 型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV) 引起的肝臟疾病，全世界有超過 1.7 億人口受到 C 型肝炎病毒感染。在台灣，C 型肝炎是僅次於 B 型肝炎的肝臟疾病，盛行率約 2%~5%，長期慢性感染的結果可能造成肝硬化、肝細胞癌，甚至肝衰竭進而須要肝移植。因此，做好慢性 C 型肝炎的防治已成為醫界與衛生機關相當重視的議題。

C 型肝炎病毒是一種 RNA 病毒，在分類上屬於黃病毒屬 (Flavivirus)，進入人體後主要的侵犯目標是肝臟和 B 淋巴細胞。

C 型肝炎病毒具有高突變率，目前根據基因體序列的差異將其分為六種主要基因型（基因型 1~6）和多種基因亞型，在台灣盛行的基因型主要為 1b。C 型肝炎病毒的傳播是透過血液的接觸傳染；注射針具不當使用、洗腎病患或接受輸血的人都是屬於感染 C 型肝炎病毒的高危險群。

診斷

通常受到 C 型肝炎病毒感染初期不會有明顯症狀，僅有輕微疲倦、噁心的情況，若只依症狀要診斷出 C 型肝炎是不容易的。因此須依靠實驗室的檢查來確認是否感染，包括血清學分析檢查血液中是否有

anti-HCV 抗體，以及利用分子分析，以定量和定性的方式檢查血液中 C 型肝炎病毒的 RNA 數量。另外，鑑定出 C 型肝炎病毒的基因型可用來決定治療方向及預測對藥物治療的反應，其他如血清轉氨酶 (AST、ALT)、肝臟切片等檢查可用來評估肝臟是否發炎。

治療

C 型肝炎病毒若在急性感染期間未被清除乾淨，之後將會演變成慢性肝炎，最後發展成肝硬化甚至肝癌。慢性 C 型肝炎的主要治療目標是根除 C 型肝炎病毒的 RNA，使受病毒感染的肝臟發炎及纖維化進展能停止。測量血液中 C 型肝炎病毒的 RNA 濃度，可用來觀察對藥物治療的反應。若停止治療 6 個月後，血液中 C 型肝炎病毒的 RNA 濃度仍然測不到，則稱為有持續的病毒反應 (sustained virologic response, SVR)，這是判斷治療是否成功的指標。目前治療 C 型肝炎的藥物有干擾素 (interferon-alfa) 及雷巴威林 (ribavirin)，傳統的干擾素由於藥效較短，須每週皮下注射三次；經過劑型上的改變，在 interferon-alfa 分子加上 methoxy-polyethylene glycol (稱作 pegylation)，使得干擾素在體內的代謝變慢，成為目前的長效型干擾素 (peginterferon-alfa)，每週只要注射一次即可。

美國肝病協會 (American Association for the Study of Liver Diseases, 簡稱 AASLD) 於 2009 年發表的最新治療指引指出，治療慢性 C 型肝炎的最佳方式為同時併用長效型干擾素及雷巴威林，且針對不同基因型的 C 型肝炎病毒感染有不同的治療方式。美國肝病協會提供了基因型第 1 與第 4 型、第 2 與第 3 型的建議療程及用藥劑量 (見附表)。根據文獻，基因型為第 1 型的 C 型肝炎通常較難治好，需要較長的時間及標準的藥物劑量才能達到較好的

治療反應。一般建議療程為 48 週，但應依病人的治療反應而調整：(1) 當開始治療至第 12 週時，若未達到早期病毒反應 (early virologic response, EVR)，亦即 HCV RNA 濃度下降未超過 2 個 log 時，可能須停止治療。(2) 當治療至第 12 週，未達到完全早期病毒反應 (測不到 HCV RNA)，必須在第 24 週時再檢測一次；若仍呈現陽性，則應停止治療。(3) 在治療至第 12 至 24 週期間，若 HCV RNA 呈現陰性，則可考慮延長療程至 72 週。反之基因型為第 2 和 3 型的 C 型肝炎治療成功的機率則較高，研究結果顯示療程縮短和使用較低的藥物劑量即能達到良好反應；一般建議療程為 24 週。因此在開始藥物治療前，先做 C 型肝炎病毒基因型的檢查，能幫助醫師決定治療的方式，並在治療期間依病人情況做藥物調整。

藥物簡介

干擾素 (interferon-alfa)：目前干擾素用來治療 C 型肝炎病毒感染的機轉仍不清楚，一般認為是干擾素藉著調控免疫功能而影響病毒的蛋白質合成、組裝及複製。開始用藥前須先確認病人有無自體免疫性肝炎、肝功能代償不全或藥物過敏等禁忌。用藥後常見的副作用有類似感冒症狀、發燒、疲倦、血小板減少、注射部位發紅、白血球減少、憂鬱等；若發生嚴重副作用則需依病人情況降低劑量甚至暫時停藥。本院的長效型干擾素有兩種，一是 peginterferon alfa-2a (Pegasys, 180 mcg/syringe)，另一是 peginterferon alfa-2b (Peg-Intron, 100 mcg/vial)，兩種干擾素的治療效果及副作用非常相似，差別主要在於 Pegasys 是已預先填充好藥物的注射針筒，裝上針頭即可施打；Peg-Intron 則須先自行配製再抽藥施打。

雷巴威林 (ribavirin)：雷巴威林是一種核苷類 (nucleoside analog) 的口服抗病毒藥物，它會抑制 RNA 病毒的複製。治

療 C 型肝炎病毒感染的機轉可能是增加對 C 型肝炎病毒的免疫反應、抑制病毒複製及病毒的 RNA 聚合酶、使病毒無法再感染正常肝細胞等。使用前需先檢查是否有遺傳性血色素疾病（如鐮刀型貧血）或貧血，有嚴重心血管疾病及腎功能不良的病人則不宜使用。另外由於雷巴威林有致畸胎的可能，需停止用藥六個月後才適合懷孕；常見的副作用包括疲倦、頭痛、噁心、皮膚癢、呼吸不順、貧血等。治療期間要定期監測血紅素，若發生貧血情況則須降低藥物劑量或合併使用升血紅素藥物。

健保給付相關規定

自 98 年 11 月 1 日起，健保局放寬了慢性 C 型肝炎治療的給付規定：過去丙氨酸氨基轉氨酶（ALT）值在半年內間隔三個月監測過兩次的結果值必須大於或等於正常值上限兩倍以上，且須做肝組織切片才能給付藥物治療。現變更為 ALT 值異常且 anti-HCV 和 HCV RNA 皆為陽性，或經由肝組織切片（血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片），以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於

或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者皆可給付，不再要求一定要做肝臟切片。給付療程也做了更動，以體內測得的病毒量為依據來決定療程長短。療程區分如下：(1)有快速病毒反應(rapid virological response, RVR)者，給付治療不超過 24 週。(2)無快速病毒反應，但有早期病毒反應(early virologic response, EVR)者，給付治療 48 週。(3)到第 12 週未達到早期病毒反應者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。(4)第一次治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，給付不超過 48 週。

結論

自全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫實施以來，已有許多 C 型肝炎患者受惠。目前最新治療趨勢是根據病患感染的病毒基因型、病毒量、治療後的反應來打造最佳療程，健保局也順應潮流提供更符合病患需求的給付資格，若再輔以宣導加強民衆對 C 型肝炎的認識與防治，假以時日必能提高 C 型肝炎患者治癒率，進而降低花費在 C 型肝炎病人的醫療成本。

美國肝病協會建議之慢性 C 型肝炎治療方式

基因型	第 1 型與第 4 型	第 2 型與第 3 型
藥物	一、Pegasys 180 mcg/week 皮下注射 併用 ribavirin 口服， ribavirin 劑量依體重區分： $\leq 75 \text{ kg}$: 1000 mg/day $> 75 \text{ kg}$: 1200 mg/day 二、Peg-Intron 1.5 mcg/kg/week 皮下注射 併用 ribavirin 口服， ribavirin 劑量依體重區分： $< 65 \text{ kg}$: 800 mg/day $> 65 \sim 85 \text{ kg}$: 1000 mg/day $> 85 \sim 105 \text{ kg}$: 1200 mg/day $> 105 \text{ kg}$: 1400 mg/day	Pegasys 180 mcg/week 或 Peg-Intron 1.5 mcg/kg/week 併用 ribavirin 800 mg/day
療程	48 週	24 週

附註：ribavirin 口服劑量須分成早晚服用

參考資料：

1. Marc G. Ghany, Doris B. Strader , David L. Thomas , Leonard B. Seeff . Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009; 49(4): p1335-1374
2. MICROMEDEX® Health Series, 2009
3. 中央健保局

用藥安全

Clopidogrel 之藥物交互作用

董侑淳 藥師

美國食品與藥物管理局(FDA)於2009年11月發布一則藥品安全資訊提醒醫療人員，關於降低胃酸分泌的藥品 omeprazole 與抗凝血藥物 clopidogrel 具有交互作用，二者若併用會降低 clopidogrel 之療效因而增加血栓形成之風險，導致心臟病發作或中風。

Clopidogrel 是一種前趨藥(prodrug)，必須經由細胞色素P-450酶(cytochrome P-450 isoenzyme, CYP)代謝成活性代謝物，才具有抑制血小板凝集的作用；而omeprazole是一種氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)，它會抑制CYP2C19酶的活性而減少clopidogrel活性代謝物的形成(約減少45%)，因而降低clopidogrel的作用。而且即使將clopidogrel和omeprazole錯開給藥時間也無法減少二者的交互作用，而有心肌梗塞或中風的風險。因此使用clopidogrel來防止血液凝集的病人，如果併用omeprazole，將無法達到完全的保護效果。

根據藥品交互作用分析工具(Lexi-Interact)的資料顯示，omeprazole屬

於強度之CYP2C19酶抑制劑，此外esomeprazole為omeprazole之光學異構物(S-isomer)，應視同omeprazole也應避免與clopidogrel合併使用；而lansoprazole及rabeprazole屬於中度CYP2C19酶抑制劑同樣會降低clopidogrel的作用。氫離子幫浦抑制劑中pantoprazole是被認為不會影響CYP2C19酶之活性，且有部分文獻指出該藥物並不影響clopidogrel的臨床效益，倘若醫療上需併用氫離子幫浦抑制劑，臨床醫師可於審慎評估病人之風險與效益後選用pantoprazole。在降低胃酸分泌的藥品中，cimetidine必須避免與clopidogrel併用；而其他的第二型組織胺受體拮抗劑(H2-blockers)及制酸劑目前則被認為不會影響CYP2C19酶的活性。若消化道出血症狀不嚴重或單純用於預防消化道出血，cimetidine除外的H2-blockers或許是可以替代氫離子幫浦抑制劑的用藥選擇。

另外，FDA也提醒其他藥物包括fluconazole、ketoconazole、voriconazole、etravirine、felbamate、fluoxetine、fluvoxamine和ticlopidine，同

樣會抑制CYP2C19酶，故與clopidogrel 有相似的交互作用，應盡量避免併用，如須併用應密切監測血管栓塞的相關徵兆。

本院目前現有之clopidogrel 品項有保栓通膜衣錠 (Plavix)及健克栓膜衣錠 (Thrombifree)兩種。除了須注意上述因藥物干擾代謝酵素所引起之交互作用外：當併用其它會增加出血風險之藥物例如非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)、Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors、血栓溶解劑、肝素、維生素K拮抗劑、直接凝血酶(thrombin)抑制劑等亦須特別小心，並且教育病人不可自行購買藥物服用如止痛藥、中草藥及保健食品如銀杏等，以免產生非預期之不良反應。

參考文獻：

1. Food and Drug Administration - Drug Safety Information for Healthcare Professionals. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>
2. Lexi-Comp Online Interaction Lookup 2009
3. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention.

藥品異動

98 年 10-12 月新上線藥品

李維馨 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	98.10.01	Lexapro tab 10mg (Escitalopram)	禾利行	AE600	32.1	鬱症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症及強迫症之治療。
2	98.10.01	Anxokast tab 5mg (Montelukast chewable tab)	聯亞生技	BM320	19.9	適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀及防止運動引起的支氣管收縮、緩解成人及小兒的日間及夜間季節性過敏性鼻炎症狀 (Seasonal allergic rhinitis)。
3	98.10.14	Bisoprolol tab 5mg (Concor)	默克	AB810	5.5	高血壓，狹心症，穩定型慢性中度至重度 (NYHA class III、IV) 心衰竭。
4	98.10.14	Revatio tab 20mg (Sildenafil citrate)	輝瑞	BS140	256.0	肺動脈高血壓(WHO Group I)之治療以改善運動能力。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
5	98.10.14	Teriparatide inj 20 mcg/dose (Forteo)	禮來	BT450	15766.0	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者，男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具有高度骨折風險者。
6	98.10.28	Lidopat patch 5% (Lidocaine)	美時	AL460	156.0	用於緩解皰疹後神經痛(Post-herpetic Neuralgia)。使用部位僅限於未受損的皮膚。
7	98.10.28	Nilotinib cap 200 mg (Tasigna)	諾華	AN680	1252.0	治療慢性期及加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者，且該患者至少有過一次對先前的治療(包括imatinib)有阻抗性或耐受性不良的經驗。
8	98.10.28	Mepro tab 100mg (Medroxyprogesterone)	強生	BM290	12.8	不能手術及復發性或轉移性之子宮內膜癌之輔助療法及舒減療法，停經後婦女之乳癌。
9	98.10.28	Otilonium tab 40mg (Catilon)	東洋	AO270	4.34	腸躁症腹痛症狀之緩解。
10	98.11.04	Combigan oph sol (Timolol 0.5% + Brimonidine 0.2%)	愛力根	BC520	513.0	適用於慢性隅角開放性青光眼及慢性隅角閉鎖性青光眼合併已接受為暢通的周邊虹膜切除術或高眼壓病人，當以上病患使用單方降眼壓製劑控制效果不佳時，本品可作為降眼壓之用。
11	98.11.24	Tapimycin inj 2.25 g (Piperacillin 2 g/ Tazobactam 0.25 g)	永信	BT440	233.0	對Piperacillin具有感受性，以及對Piperacillin具抗藥性但對Piperacillin/Tazobactam有感受性之 β -Lactamase產生菌株所引起之中至嚴重程度感染。
12	98.12.04	Actein tab 600 mg (Acetylcysteine)	健喬	BA580	6.3	減少呼吸道粘膜分泌的粘稠性、蓄意或偶發之Acetaminophen中毒之解毒劑。