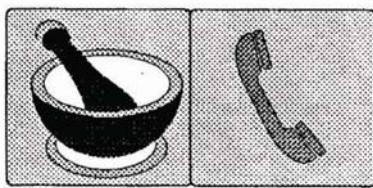


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin

發行人：雷永耀 總編輯：陳本源
 編 輯：湯念湖、劉媖媚、宋明撰、廖怡茹、梁元俊
 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

Everolimus

宋明撰 藥師

前言

根據財團法人器官捐贈移植登錄中心的資料顯示，目前臺灣有近七千名患者在等候接受器官移植，其中約有 77% 的人需要接受心臟或腎臟移植。在移植手術成功後，為了讓身體接受新植入的器官，必須使用免疫抑制劑即所謂的抗排斥藥，使植入的器官不被自己的免疫系統所攻擊，並能發揮作用。本文將介紹於 2008 年為衛生署核准可用於預防腎臟或心臟移植後器官排斥的新藥 Everolimus (Certican, 卓定康)。

作用機轉

Everolimus 是從 sirolimus 演變而來的巨環類免疫抑制劑，它們是一種細胞增生訊息抑制劑，能抑制經抗原活化的 T-cell 增生來達到免疫抑制的效果，亦即當 T-cell 生長因子結合至受體後會產生細胞增生的訊息傳遞，當此訊息傳遞被 everolimus 阻斷，細胞將會停留在生長週期的 G1 期。

再詳細說，everolimus 進入人體後，會和細胞質中的蛋白 FK binding protein 12 (FKBP-12)結合形成複合物，此複合物能與 FKBP-12-rapamycin associated protein (FRAP，亦稱 mammalian Target of Rapamycin，m-TOR)結合而干擾 FRAP 的功能。FRAP 是一調節性蛋白，控制細胞的代謝、生長及增生。除了 T-cell 外，everolimus 也能抑制由生長因子刺激所造成的造血或非造血細胞增生，例如血管平滑肌。當內皮細胞受損後，生長因子會刺激血管平滑肌細胞增生因而導致內膜增生，這在器官移植後的慢性排斥扮演一重要的致病原理。動物試驗顯示 everolimus 在大老鼠主動脈異體移植模擬試驗能抑制血管內膜形成。

臨床應用

由於 everolimus 具有抑制細胞增殖及血管新生的作用，在臨床上有多種用途。美國 FDA 核准的適應症包括預防腎臟移植

後之器官排斥，治療晚期腎細胞癌，及做為塗藥支架預防經皮冠狀動脈介入治療後之血管再狹窄。

目前健保局給付的適應症為與減量之 *ciclosporin* 微乳製劑及類固醇併用，預防腎臟或心臟移植的成人病患之器官排斥；所使用的劑型為每錠 0.25 mg, 0.5 mg, 及 0.75 mg。Everolimus 用於治療使用 *sunitinib* 或 *sorafenib* 療法無效後之晚期腎細胞癌病人，所使用的劑型為每錠 5 mg (*Afinitor*, 癌伏妥)。健保局將於 100 年 2 月起給付，但需經事前審查核准後使用。

藥物動力學

Everolimus 的生體可用率約 30%，口服給藥後 1-2 小時會達到最高血中濃度。和高脂肪餐食併服最高血中濃度與濃度時間曲線下面積(AUC)會分別降低 60% 與 16%，為使變異性減至最小，*everolimus* 應固定與食物或不與食物併服。在健康人體和中度肝功能不良的病患其血漿蛋白結合率約 74%。*Everolimus* 是 CYP3A4 與 P-glycoprotein 的受質，與 *cyclosporin*, *tacrolimus*, *sirolimus* 相似；在人體主要經由肝臟酵素 CYP3A4 代謝，代謝物有 80% 由糞便排出，5% 從尿液排出。

在肝功能正常者 *everolimus* 的排除半衰期約 30 小時，而中度肝功能不良的病人其 AUC 及排除半衰期皆會增加，半衰期延長至 79 小時。

劑量與用法

用於預防腎臟或心臟移植的成人病患之器官排斥，*Everolimus* 須和 *cyclosporin* 微乳製劑和類固醇併用，建議初始劑量為每次 0.75mg，每十二小時使用一次；達穩定血中濃度的時間約需四天。根據 *everolimus* 的全血濃度(建議維持血中最低濃度 3-8 ng/mL)、病人耐受性、療效反應、臨床症狀等來調整劑量；而降低 *cyclosporin* 使用劑量則可減少腎毒性。對

於肝功能不良患者，若符合膽紅素大於 200mg/dL、白蛋白小於 3.5g/dL、INR > 1.3(凝血時間延長大於四秒)，其中兩項時則須減半劑量並密切監測 *everolimus* 的血中濃度。

用於治療晚期腎細胞癌的建議劑量為每次 5-10 mg，每天服用一次。服藥時須整顆藥錠吞服並以整杯水配服，不可咀嚼或咬碎藥錠。

交互作用

Everolimus 主要在肝臟和部分在小腸壁由酵素 CYP3A4 代謝，*everolimus* 也是多重藥物排出運送幫浦 P-glycoprotein(PgP) 的受質，因此 *everolimus* 之吸收和排除可能會被影響 CYP3A4 或 PgP 活性的藥物所影響。*Ciclosporin* 是 CYP3A4/PgP 抑制劑，若與 *cyclosporin* 併用 *everolimus* 的生體可用率則會增加，*everolimus* 的藥物濃度-時間曲線下面積和最大血中濃度分別增加 168% 及 82%。其他可能增加 *everolimus* 血中濃度的 CYP3A4/PgP 抑制劑如 *fluconazole*、*ketonazole*、*itraconazole*、*diltiazem*、*verapamil*、*clarithromycin*、*erythromycin*、葡萄柚等。*Rifampicin* 是 CYP3A4 誘導劑，會增加 *everolimus* 的代謝且降低血中濃度。其他誘導劑如 *cabamazepine*、*phenobarbital*、*phenytoin*、*rifabutin*、*St. Johns worts*(金絲桃草)等。

不良反應及注意事項

1. 使用 *everolimus* 常見的副作用有高血脂、白血球減少、血小板減少、貧血、下肢水腫、腹瀉、噁心、嘔吐、高血壓、青春痘、容易感染等。
2. *Everolimus* 的懷孕用藥安全分級屬於 D，因此服藥期間及停藥後八週內都應做好避孕措施。另外目前尚未知 *everolimus* 及其代謝物是否會分泌至母乳，因此服用 *everolimus* 的婦女不應餵母乳。

3. 免疫抑制劑可能會影響預防接種的反應，於 everolimus 治療期間預防接種效果可能會降低，應避免使用活性疫苗。
4. 由於 everolimus 是屬於治療濃度範圍狹小的藥物，故服藥期間須定期監測血中藥物濃度，一般是測給藥前濃度，目標值建議維持在 3-8 ng/ml。

結語

Everolimus 是一種細胞增生訊息抑制劑，具有抑制細胞增殖及血管新生的作用，在臨床上的用途包括預防腎臟或心臟移植後之器官排斥，治療腎細胞癌，及做為塗藥支架預防冠狀動脈血管再狹窄。

與 sirolimus 比較，everolimus 的排除半衰期較短，口服生物可用率較佳。目前

在器官移植病人的研究發現 everolimus 與低劑量的 calcineurine inhibitor 藥物（例如 cyclosporin, tacrolimus）併用，能達到良好的預防器官排斥療效；因此也讓器官移植用藥多一項新選擇。

參考資料：

1. Steven Gabardi and Steven A. Baroletti. Everolimus: A proliferation Signal Inhibitor with Clinical Applications in Organ Transplantation, Oncology, and Cardiology. *Pharmacotherapy* 2010;30(10):1044-1056.
2. Micromedex Healthcare Series, 2010
3. Certican 中英文仿單。

專題報導

雙磷酸鹽類藥物之分類及特性

廖怡茹 藥師

前言

骨骼是支撐人體活動並提供保護的堅硬組織，也是體內鈣、鎂、磷、鈉的儲存庫，可以提供這些離子在血液中的恆定。骨骼在人的一生中不停的汰舊換新，是種具動態平衡(dynamic)的組織。此平衡稱為 bone remodeling，它包含了骨溶蝕作用 (bone resorption) 及骨生成作用 (bone formation)，而調控 bone remodeling的主要細胞為成骨細胞(osteoblasts)及破骨細胞(osteoclasts)，當破骨細胞受某些激素刺激而活化，溶蝕作用增強使骨質大量流失而產生骨質疏鬆症，嚴重者會因鈣離子大量從骨質中釋放而導致高血鈣。根據統

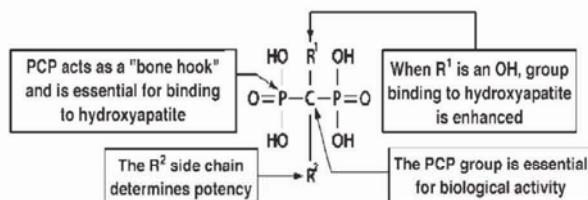
計，約有20%的惡性腫瘤病患會有高血鈣的情形，其中以實體腫瘤(solid tumor)中的肺部鱗狀細胞瘤及腎臟腫瘤較容易發生，這兩種腫瘤都會促進破骨細胞的溶蝕作用；另外直接侵犯骨髓的血液腫瘤如白血病(leukemia), 淋巴癌(lymphoma)還有多發性骨髓瘤(multiple myeloma)會產生激素刺激破骨細胞，也較易有高血鈣的情形，而雙磷酸鹽可以抑制破骨細胞，因此在此類疾病的治療中扮演重要的角色，表一為雙磷酸鹽藥物的適應症與健保給付規定。

化學結構與作用機轉

雙磷酸鹽為 pyrophosphates 的類似物，其結構如圖一，進入人體後會迅速

與骨骼表面的 hydroxyapatite 結合，並在骨溶蝕時釋出進入破骨細胞，此時他們的作用有兩種方式：(1)不含氮的雙磷酸鹽如 clodronate 會干擾破骨細胞的養分供給並致使其凋亡(apoptosis)。(2)含氮的雙磷酸鹽則會抑制 GTPase 訊息傳遞蛋白的 prenylation 而干擾 mevalonate pathway，抑制破骨細胞的作用並導致細胞凋亡。

另外雙磷酸鹽會取代破骨細胞的 proton pump 並使酸性物質無法分泌而減少溶蝕作用，也會抑制破骨細胞的前驅物轉化為破骨細胞，此抑制在成骨細胞亦可能有相同的影響，但第二代雙磷酸鹽則較少。



圖一、雙磷酸鹽藥物結構

結構中的 P-C-P 為與 hydroxyapatite 結合的必要結構，並防止藥物在口服時被水解，R1 支鏈決定藥物與骨骼的結合力，R1 支鏈為氫氧化基時其結合力最強 (hydroxyl(-OH) > hydrogen(-H) > no group > chlorine(-Cl))；R2 支鏈則影響藥物的抗骨溶蝕效力，具有含氮側鏈的雙磷酸鹽藥效較強，但也較容易有顎骨壞死的副作用。以不含氮的 etidronate 為基準，含有一級胺的 pamidronate 與 alendronate 強度為 10 至 100 倍；具有三級胺結構的 ibandronate 抑制破骨細胞的強度則又更強，而具有六環結構如 riseridronate 或 zoledronate 者效果最強，可以達一千倍之多，所以藥物的強度由低至高為 etidronate、tiludronate、pamidronate、alendronate、ibandronate、riseridronate、zoledronate，由於結構上的差異，每個藥物都有其特性。

藥物動力學

由於雙磷酸鹽藥物的口服吸收率小於 2%，再加上食物會影響雙磷酸鹽的吸收，

此類藥物必須空腹服用。且血中半衰期只有數小時，被吸收的藥物中大約有一半會被保存在骨骼中，其餘的藥物則以原型經尿液排除，因此肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 小於 30 ml/min 或 35 ml/min 者不適合使用此類藥物，詳細的腎功能劑量調整見表二。

給藥時注意事項

1. 口服雙磷酸鹽（例如 alendronate, clodronate）：建議病人於起床空腹後伴隨 250ml 開水整粒吞服，服藥後 30 分鐘內不得進食並保持上半身直立，此建議是為了避免藥物停留在食道造成傷害，並讓藥物的生體可用率增加至最大。
2. 靜脈輸注雙磷酸鹽：輸注時必須依腎功能調整劑量，調整方式如表二，並注意輸注速率， zoledronic acid 必須輸注 15 分鐘以上， ibandronate 必須直接由靜脈注射 15 至 30 秒，而 pamidronate 則必須輸注兩小時以上。

副作用

口服雙磷酸鹽類藥物的副作用以腸胃道方面為主，可能會造成吞嚥困難、食道發炎及消化道潰瘍；注射型的副作用主要有類流感症候群 (flu-like symptom)、發燒、頭痛及肌肉關節疼痛等，這些症狀會在短時間內出現並在兩三天內緩解，可暫時投與 acetaminophen 來緩解。

大部分的病患長期使用雙磷酸的耐受性良好，但仍有幾個併發症必須特別注意：例如腎病症候群 (nephrotic syndrome)、腎功能不足、低血鈣、顎骨壞死 (ONJ, osteonecrosis of the jaw)，另外還有少數關於視覺障礙的病例報告。

腎毒性常發生在接受靜脈注射雙磷酸鹽類藥物的病患，且大部分為多發性骨髓瘤病患，此毒性與劑量及輸注速率有關，因此除了密切注意病患的腎功能之外，必須依腎功能調整劑量及有足夠的輸注時間。因此，ASCO 建議多發性骨髓瘤的病患在每次注射前評估腎功能，若出現不明原因的血清肌酸酐增加 (大於基礎值 0.5 mg/dL 以上或原先正常增加至 1.4 mg/dL) 則必須暫停治療，等待腎功能恢復正常後方可繼續療程，但必須特別注意劑量及輸

注速率：其他腫瘤的病患則未特別建議。

使用雙磷酸鹽類藥物的病患其血鈣都會稍微降低，但因為副甲狀腺素受回饋作用分泌增加，通常不至於造成影響，只有在具特殊疾病如：缺乏維生素 D、副甲狀腺切除、副甲狀腺低下，低血鎂的病患容

易出現低血鈣的症狀，所以除非病患已有高血鈣，適當補充鈣質及維生素 D，每日攝取元素鈣 1000mg 及維生素 D 800 IU 是非常重要的，另外在治療時也要監測病患的血鈣、血鎂以及血磷。

表一、本院雙磷酸鹽藥物之適應症與健保給付規定

學名	Aendronate	Clodronate	Ibandronate	Pamidronate	Zoledronic acid	
商品名	FOSAMAX	BONEFOS	BONVIVA	AREDIA	ACLASTA	ZOMETA
劑型 劑量	70mg/tab	400mg/cap, 300mg/5ml inj	3mg/3ml inj	15mg/5ml inj	5mg/100ml inj	4mg inj
衛生署核准之適應症	1.停經後婦女骨質疏鬆症 2.男性骨質疏鬆症	1.惡性腫瘤之蝕骨性骨轉移 2.惡性高血鈣症	停經後婦女骨質疏鬆症	1.惡性腫瘤之蝕骨性骨轉移 2.惡性高血鈣症	1.骨佩吉特氏病 2.停經後婦女骨質疏鬆症	1.多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移 2.惡性腫瘤之高血鈣併發症
健保給付規定	1.男性及停經後婦女因骨質疏鬆症引起脊椎或頸部骨折 2.骨質疏少症引起脊椎或頸部 2 次(含)以上之骨折	1.高血鈣 2.惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者 3.多發性骨髓瘤、乳癌、攝護腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患	1.停經後婦女因骨質疏鬆症引起脊椎或頸部骨折 2.骨質疏少症引起脊椎或頸部 2 次(含)以上之骨折。	1.高血鈣 2.惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者 3.多發性骨髓瘤、乳癌、攝護腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患	1.停經後婦女因骨質疏鬆症引起脊椎或頸部骨折 2.骨質疏少症引起脊椎或頸部 2 次(含)以上之骨折	1.惡性腫瘤之高血鈣併發症 2.多發性骨髓瘤、乳癌、攝護腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患 3.攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者
健保價	259	68/740	3343	1556	12703	12384
製造廠	MSD	Leiras	Vetter	Novartis	Novartis	Novartis

附註：

骨質疏鬆症：須經雙能量吸光儀 (DXA) 檢測骨密度 (BMD) 之 $T\text{ score} \leq -2.5\text{ SD}$

骨質疏少症：經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5\text{ SD} < T\text{ score} < -1.0\text{ SD}$

高血鈣：血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L 或游離鈣大於 5.6 mg /dL 者

作為骨質疏鬆治療藥物時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物，且病患之血清肌酸酐須符合藥物仿單之建議規定

表二、雙磷酸鹽藥物依腎功能調整劑量

Clcr (mL/min)	Alendronate	Clodronate		Ibandronate	Pamidronate	Zoledronate
		針劑	口服			
60-80	不需調整	減少劑量 25%	1600 mg QD	不需調整	不需調整	4mg
50-60		減少劑量 25-50%	1200 mg QD		輸注速率不得超過 90 mg/4 hr	3.5 mg
40-49		減少 50% 劑量	800 mg QD	不建議使用	3.3mg	3 mg
30-39					不建議使用	不建議使用
12-30	Clcr < 35 不建議使用					不建議使用
<12						

參考資料：

1. Licata AA. Discovery, Clinical Development, and Therapeutic Uses of Bisphosphonates. Ann Pharmacother 2005 Apr 1;39(4):668-77.
2. Harrison online, 2010
3. Thomson Micromedex, Volume-143
4. UpToDate, 2010

藥品異動

99 年 10-12 月新上線藥品

梁元俊 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	99.10.07	Durogesic 12μg/hr (Fentanyl D-Trans)	嬌生	FF040	188.0	需要使用類鴉片製劑控制的慢性疼痛和頑固性疼痛。
2	99.10.16	Topsym cream 5g (Fluocinonide)	臺灣田邊	AF860	50.0	急性濕疹、慢性濕疹、乳、小兒濕疹、脂漏性濕疹、貨幣狀濕疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、尋常性乾癬、圓形脫毛症、尋常性白斑、癢疹類。(蕁麻疹樣苔癬、粟粒疹或小丘疹、固定蕁麻疹)

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
3	99.10.16	Calmday tab 5mg (Nordazepam)	SANICO N.V.	AN730	4.37	焦慮、緊張引起之精神障礙。
4	99.10.16	Stilnox CR 6.25mg (Zolpidem Tartrate)	賽諾菲	AZ170	5.4	失眠症。
5	99.10.16	Witgen tab 10mg (Memantine HCl)	美時	BM370	23.9	治療中重度及重度阿滋海默症。
6	99.10.28	Ribomustin inj 100mg (Bendamustine HCl)	Thissen Lab.	AB840	自費	治療 Chronic lymphoid leukemia 及 Non-Hodgkin's lymphoma。
7	99.11.03	Buprotrin SR tab 150mg (Bupropion HCl)	皇佳化學	AZ130	自費 (24.75)	治療憂鬱症、及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助。
8	99.11.05	Evoxac cap 30mg (Cevimeline HCl)	Astellas	BC540	27.1	治療 Sjogren's syndrome 所引起的口乾症狀。
9	99.11.05	Moriamin S cap (Moriamin)	中國化學	BM380	自費 (16.8)	發育不良、營養補給、虛弱體質、熱性消耗性疾患之補助治療、妊娠婦之營養補給、不能攝取適當食物之患者之補助治療劑、蛋白質之消化吸收機能及合成利用障礙。
10	99.11.16	Afinitor tab 5mg (Everolimus)	諾華	AE650	2175.0	治療 使用 Sunitinib 或 Sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。
11	99.11.17	X-Dapsone tab 100mg (Dapsone)	五洲製藥	AD050	自費 (13.2)	麻瘋病。
12	99.12.10	Certican tab 0.25mg (Everolimus)	諾華	AE660	97.0	併用減量之 Cyclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用。
13	99.12.10	Certican tab 0.5mg (Everolimus)	諾華	AE670	194.0	併用減量之 Cyclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用。
14	99.12.13	Foscavir inj 6g/250mL (Foscarnet)	Fresenius Kabi	AF880	自費 (1485.0)	治療巨細胞病毒(CMV)感染。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
15	99.12.13	Lucentis inj 2.3mg (Ranibizumab)	諾華	AR580	35134.0	適用於治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。
16	99.12.13	Zinc Sulfate inj 5mL (Zn=6.75mg)	信東	AZ160	自費 (90.0)	全靜脈營養注射液 (TPN) 之調配。

藥物諮詢



台大 3 號與 5 號輸液使用須知

劉媖媚 藥師

1. 台大 3 號 (Taita No.3, 500 ml/bot)：含有鈉離子 (75 mEq/L) 與氯離子 (61 mEq/L)，約等於 0.45% sodium chloride；另外含有鉀離子 12 mEq/L、phosphate 6 mM/L、acetate 20 mEq/L 及 2% glucose；它的滲透壓為 285 mOsm/L，屬等張性溶液。適用於①小兒用補充液：小兒急性消化不良、消化不良性中毒症狀、痙攣等引起之下痢、嘔吐。②急診時使用：內科、外科之需要緊急輸液時，入院前狀況(經口進食量、輸液量、體液平衡等)不明時。③因 acetate 在各末梢組織轉化成 bicarbonate，可治療糖尿病性酸中毒。

2. 台大 5 號 (Taita No.5, 400 ml/bot)：含有鈉離子 36 mEq/L、氯離子 17 mEq/L、鉀離子 18 mEq/L、鎂離子 3 mEq/L、phosphate 12 mM/L、acetate 28 mEq/L 及 10% glucose；滲透壓為 669 mOsm/L，屬高張性溶液。適用於①低磷血症病人之 phosphorus 補充(非糖尿病人)。②持續性下痢、肝炎、酒精中毒、營養不良患者之高熱能及電解質補

充。③ 外科、婦產科手術前後營養及電解質之補充(尤其是骨折病人)。④中心靜脈營養注射之基礎液。

3. 對於下列病人需謹慎使用：① 乏尿、無尿或腎衰竭。② 高血鉀症、Addison 氏病。③ 高磷血症、副甲狀腺功能低下者。④ 高鎂血症、副甲狀腺功能低下者(避免使用台大 5 號)。⑤ 心衰竭等心臟功能不良時。
4. 因台大 3 號與 5 號都含有磷，若與含鈣製劑混合會產生沉澱，故不可與含鈣製劑混合注射。
5. 因 proton-pump inhibitors (PPIs) 注射劑有添加 EDTA，若與台大 3 號或 5 號輸液混合會出現黑色沉澱；故應避免與 PPIs 注射劑混合，例如 Nexium 40mg inj、Omeprazole-40 Lyo-inj、Pantoprazole 40 mg inj。另外 Aminophylline Inj 也不可與台大 3 號或 5 號輸液混合。

附註：此兩種輸液為臺灣大塚製藥的產品，故商品名簡稱台大。