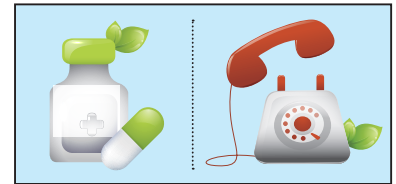


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：李三剛 總編輯：劉文雄
編輯：湯念湖、劉嫵媚、許嘉純、邱敬婷、張雁霖、林逸銘
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw/pharmacy/index.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

第二期

新藥介紹

Pazopanib

許嘉純 藥師

前言

腎臟癌 (kidney cancer) 是第三個常見的泌尿道癌症，其中以腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 最常見，佔所有腎臟惡性腫瘤的 90%。依病理分類，以透明細胞型最多約佔所有腎細胞癌的 75%，其次為乳突型，約占 10%，其他較少見的則包括 chromophobe、oncocytoma 等類型的腎細胞癌。

腎細胞癌常見的危險因子有抽菸、肥胖、高血壓、末期腎病、染色體異常等。此癌症早期通常沒有症狀，近年來由於醫學影像檢查的普遍使用，約有一半的患者是在健康檢查時偶然發現。當腫瘤擴散時才會出現症狀，常見的症狀有側腹疼痛、血尿、腹部有明顯硬塊、貧血、間歇性發燒、高血鈣等。腎細胞癌若早期發現其治癒率很高，但晚期或轉移的腎細胞癌，預後則非常不好，對於化學治療的效果也很差。

目前對腎細胞癌的治療方式有外科手術、化學治療、放射治療、免疫療法以及最新的標靶藥物治療，選擇最適當的療

法是根據腫瘤的期別及病人的狀態而定。腎細胞癌對化學治療的反應不佳，主要原因是腫瘤血管嚴重增生，此乃癌細胞分泌血管增生因子所致，針對此而發展出一系列的標靶藥物。常用的標靶藥物有 Sunitinib、Sorafenib、Temsirrolimus、Everolimus、Pazopanib 等，其中 Pazopanib (Votrient[®]，福退癌) 是最新研發出的藥物，在 2009 年 10 月美國 FDA 核准它可使用於晚期腎細胞癌的治療。

作用機轉

Pazopanib 是一種多重酪胺酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，作用目標包含血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor) VEGFR-1、VEGFR -2、VEGFR -3，血小板衍生生長因子受體 (platelet-derived growth factor receptor) PDGFR- α 與 - β ，纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor) FGFR-1 與 -3，細胞激素受體 (cytokine receptor) (Kit)，第二型介白素受體

誘導 T 細胞激酶 (interleukin-2 receptor inducible T-cell kinase) (Itk)，白血球特定蛋白質酪胺酸酶 (leukocyte-specific protein tyrosine kinase) (Lck)，以及穿膜糖蛋白受體酪胺酸酶 (transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase) (c-Fms)，也因為 Pazopanib 可抑制多種的酪胺酸酶，它能透過阻斷多種細胞內訊息傳遞路徑達到抑制癌細胞血管增生，進而抑制癌細胞的生長。

臨床應用

Sternberg 等學者所做的第 3 期臨床試驗：採隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心研究，將局部晚期和 / 或轉移性腎細胞癌患者 (共 435 位) 以 2:1 比例，隨機分配使用 Pazopanib 800 mg/day (n=290) 或安慰劑 (n=145)。研究發現，不論患者是否曾接受治療，服用 Pazopanib 的病人其中無惡化存活期 (progression-free survival) 從 4.2 個月延長為 9.2 個月 ($p<0.001$)，惡化風險降低 54% (HR=0.46, $p<0.0001$)。而且患者的整體反應率可達 30%，明顯高於安慰劑組的 3%，中位的持續反應時間 (median duration of response) 長達 58.7 週。美國食物暨藥物管理局 (FDA) 與歐洲醫藥管理局 (EMA) 也因這個臨床試驗結果而核准 Pazopanib 可用於治療晚期腎細胞癌。

另外，NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 的治療指引將 Pazopanib 歸類為復發型或第四期 (手術無法切除) 腎細胞癌的第一線治療，或已接受過細胞激素 (cytokine) 治療的腎細胞癌的第二線治療。

藥物動力學

口服 Pazopanib 後約 2 至 4 小時可

達到最高血中濃度，Pazopanib 與食物併服，會使 AUC 與 Cmax 增加大約 2 倍；因此，Pazopanib 應於至少餐前 1 小時或餐後 2 小時服用。Pazopanib 與人體血漿蛋白高度結合 (> 99%)，體外試驗結果顯示 Pazopanib 是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳癌阻抗蛋白質 (breast cancer resistant protein, BCRP) 的受質。

Pazopanib 主要經由肝臟 CYP3A4 酵素代謝，少部分由 CYP1A2 與 CYP2C8。代謝後大部分是經由糞便排除，少於 4% 的投予劑量是從腎臟排除。服用建議劑量 800 mg Pazopanib 後，平均排除半衰期為 30.9 小時。

劑量與用法

Pazopanib 的建議劑量為一天一次，每次 800 mg，必須於空腹服用 (至少飯前 1 小時或飯後 2 小時)，服用時必須整粒吞服，不可壓碎藥錠，因為會增加吸收速率及全身暴露量。初次劑量調降時應調整為 400 mg，接續的劑量減少或增加應根據個別患者的耐受性，每次調整 200 mg。Pazopanib 每日最大劑量不應超過 800 mg。

於輕度肝功能不全患者 (bilirubin 小於 1.5 倍正常值上限或 Alanine aminotransferase (ALT) 大於正常值上限) Pazopanib 不須劑量調整，中度肝功能不全患者 (bilirubin 大於 1.5-3 倍正常值上限) 的劑量應調降至每日 200 mg，而嚴重肝功能不全患者 (bilirubin 大於三倍正常值上限併有 ALT 值上升) 則不建議使用。

不良反應及注意事項

1. 常見的不良反應為腹瀉 (52% to 59%)、高血壓 (40 to 42%)、髮色改變 (38 to 39%)、噁心 (26 to

- 56%)、疲勞 (19 to 65%)、食慾不振 (22 to 40%)、嘔吐 (21 to 33%)。
2. 使用 Pazopanib 治療可能會導致肝膽功能的檢驗結果異常，在開始治療前及治療後前 4 個月內每四週至少監測一次；如有臨床需要時，也應監測血清肝功能指數。4 個月之後，仍應持續定期監測。如果有眼白與皮膚泛黃 (黃疸)、不尋常的深色尿液、異常疲倦、右上腹部疼痛等症狀應立即通知醫療人員。
 3. 當病患的 ALT 值大於 8 倍正常值上限時，應暫停 Pazopanib 治療，直到 ALT 恢復至第 1 級或基期值。若再次使用 Pazopanib 治療的可能益處大於肝毒性的風險，則應先由較低劑量開始使用，即不超過一天一次，每次 400mg；並每週監測血清肝功能指數持續 8 週。若 ALT 值大於 3 倍正常值上限與膽紅素大於 2 倍正常值上限，則應永久停用 Pazopanib，並應持續監測患者的狀況，直到數值恢復正常。
 4. Pazopanib 用於腎細胞癌的臨床試驗中，曾發生出血事件〔所有級數 (16%)，第 3 至 5 級 (2%)〕。對於過去 6 個月內有咳血、腦部出血、或臨床上有嚴重胃腸道出血病史的患者，不建議使用 Pazopanib。
 5. 高血壓患者需在血壓控制良好的情況下，才可開始使用 Pazopanib。應留意監測患者是否出現高血壓，並在需要時以降血壓藥治療。若使用降血壓藥治療後，仍持續有高血壓的狀況，則應降低 Pazopanib 的劑量。若使用降血壓藥治療且降低 Pazopanib 劑量後仍持續有嚴重的高血壓狀況，則應停用。
 6. Pazopanib 用於懷孕婦女時，可能會導致胎兒受到傷害，屆生育年齡之婦女於

接受 Pazopanib 治療期間應避免懷孕。

7. 因 Pazopanib 主要是由 CYP3A4 酵素代謝，若與會抑制或誘發此酵素活性的藥物併用，則會影響 Pazopanib 的代謝。例如若與強效的 CYP3A4 抑制劑併用 (如 ketoconazole、clarithromycin)，則可能使得 Pazopanib 的血中濃度上升；而與強效的 CYP3A4 誘導劑併用 (如 rifampin) 則可能使 Pazopanib 的血中濃度降低；因此應避免與這些藥物併用。另外，葡萄柚會抑制 CYP3A4 的活性，因而可能增加 Pazopanib 的血中濃度，故也應避免服用。

結語

Pazopanib 是一種多重酪胺酸酶抑制劑，Pazopanib 建議劑量為每日服用一次，每次 800 mg，必須於空腹服用。由於主要經由肝臟 CYP3A4 酵素代謝，故必須避免與強效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑併用。服用時必須監測病人的血壓、肝功能及腹瀉情形。從第 3 期臨床試驗結果顯示 Pazopanib 可以改善腎細胞癌病人的無惡化存活期及藥物耐受性，因此提供了腎細胞癌患者另一項治療選擇。

參考資料

1. Amy M. Pick, Kelly K. Nystrom. Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Therapeutics* 2012; 34: 511-520.
2. Herbert T. Cohen, Francis J. McGovern. Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90.
3. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1061-1068.
4. Christian Griffiths, Nicola Hay, Frances Sutcliffe, Andrew Stevens. NICE guidance on pazopanib for first-line treatment of advanced renal-cell carcinoma. *Oncology* 2011; 12: 221-222.
5. Pazopanib 藥品仿單

制酸劑的藥物交互作用

邱敬婷 藥師

前言

制酸劑即俗稱的胃藥、胃乳或胃散，它是一種弱鹼性物質，可以中和胃酸以緩解胃酸過多帶來的不適感。在 1980 年代它曾是治療胃酸過多引起上腸胃道疾病（如消化性潰瘍、胃食道逆流）的首選用藥，但之後因更有效且服用方便的抑制胃酸分泌藥物問世，如 1990 年代的乙型組織胺受體阻斷劑（H₂RAs）及 2000 年代的氫質子幫浦抑制劑（PPIs），制酸劑已逐漸被取代較少成為處方用藥，而是一般藥局可販售的非處方藥物。

由於一般民衆常認為吃藥會傷胃或因腸胃不適而自行購買制酸劑服用，因此制酸劑仍是民衆居家自我照護最常使用的藥物之一。然而根據文獻報告制酸劑與許多藥物也會產生藥物交互作用，因而影響其它藥物的藥效；這也是在給病人做用藥指導時必須注意之處。本文將簡介臨床上重要的制酸劑藥物交互作用發生機轉及如何處置，希望能正確使用藥物以確保藥物療效。

制酸劑的組成與藥理作用

制酸劑是由多價的金屬陽離子（如鋁、鎂、鈣）與鹼基（如 hydroxide、trisilicate、carbonate）組合而成的弱鹼性化合物，市面上制酸劑的產品種類很多，大部分是以氫氧化鋁、或氫氧化鋁與氫氧化鎂組成的複方為主成分；其他則有碳酸鈣、碳酸鎂及碳酸氫鈉等。

制酸劑可以中和胃酸使得胃及十二指腸球部的 pH 值上升，當胃內的 pH 值大於 4 時，它可以抑制 pepsin 的蛋白質分解作用。制酸劑不會覆蓋在胃粘膜內層但可能有局部收斂作用，制酸劑也會增加下

端食道括約肌的張力。鋁離子會抑制胃平滑肌收縮，因而抑制胃的排空；若病人有胃出口阻塞問題，使用含鋁製劑時須特別小心。

在選用制酸劑時須考量它的酸中和能力（acid neutralizing capacity, ANC），每種制酸劑產品的 ANC 不相同，一般是以 mEq/mL 表示。ANC 的毫當量（mEq）定義為在體外能使制酸懸浮劑的 pH 值維持在 3.5 持續 10 分鐘所需的 HCl 毫當量數。一個制酸劑的單次劑量必須能中和至少 5 毫當量以上，而且某產品若要視為制酸劑，其中任何成分必須能貢獻至少 25% 的總酸中和能力。

不同劑型的制酸劑其中和酸的效果也不同，一般而言液體狀的胃乳中和酸的效果大於錠劑或散劑，因此為達最大效果，必須把錠劑完全嚼碎。另外，在飯前空腹服用制酸劑，減少胃酸的效果大約只有 20-40 分鐘，因胃迅速排空之故；但若在飯後一小時服用，則可持續至少三小時。

制酸劑的藥物交互作用機轉

1. 胃內 pH 值改變因而影響藥物溶解度

因大部份的藥物是以固體型態（如錠劑或膠囊）服用，必須在胃液或腸液中溶解後才會被吸收。而有許多因素會影響藥物溶解度，其中胃液 pH 值改變對於弱酸性或弱鹼性藥物的吸收有重要影響。典型例子是 itraconazole，它是屬於弱鹼性藥物，在 pH 值大於 4 時，幾乎不會溶解。有研究發現若與制酸劑併服，itraconazole 的時間濃度曲線下面積（AUC）會減少 66%。但同屬 imidazole 類的抗黴菌藥物如 fluconazole、ketoconazole 則不受影響。

2. 產生螯合作用

當多價的金屬陽離子（如鋁、鎂、鈣）與有機分子在溶液中結合形成環狀複合物，即產生所謂螯合反應。有許多研究報告證實 tetracycline 類及 Fluoroquinolone 類抗生素會與多價的金屬陽離子螯合形成不溶於水的複合物，因而無法為腸道黏膜吸收。因此應避免這些藥物與制酸劑同時服用，若要併用一定要錯開適當的給藥間隔。

3. 增加尿液 pH 值因而影響藥物的排出

尿液 pH 值上升會抑制鹼性藥物的排出（如 quinidine, amphetamine），因而可能增強此類藥物的藥理作用。反之，尿液 pH 值上升會增加酸性藥物的排出（如 salicylates, sulfonamide），因而可能降低此類藥物的藥理作用。制酸劑中碳酸氫鈉對尿液 pH 值的影響最明顯。

我們將重要的會與制酸劑產生藥物交互作用的院內品項、交互作用機轉與處理方式整理成表，供大家參考。

表一、與制酸劑產生明顯藥物交互作用的院內藥品

藥物	交互作用機轉	處理方式
Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, Moxifloxacin)	產生不溶性螯合物，吸收減少	避免一起服用，在服用制酸劑前 2 小時或後 6 小時給予
Tetracyclines (tetracycline, doxycycline)	產生不溶性螯合物，吸收減少	在服用制酸劑前 2 小時或後 6 小時給予
Bisphosphonates (Alendronate, Clodronate)	產生不溶性螯合物，吸收減少	與制酸劑至少應錯開半小時以上
Eltrombopag	產生不溶性螯合物，吸收減少	必須與制酸劑或其他多價金屬離子間隔至少 4 小時服用
Penicillamine	產生不溶性螯合物，吸收減少	在服用制酸劑前 1 小時或後 2 小時給予
Atazanavir	易受 PH 值的改變而影響溶離，吸收減少	在服用制酸劑前 2 小時或後 1 小時給予
Itraconazole	易受 PH 值的改變而影響溶離，吸收減少	在服用制酸劑前 2 小時或後 1 小時給予
Dasatinib	易受 PH 值的改變而影響溶離，吸收減少	與制酸劑錯開至少兩小時

參考資料

1. Ryuichi Ogawa and Hirotochi Echizen. Clinically Significant Drug Interactions with Antacids. Drugs 2011;71 (14) :1893-1864.
2. Antacids. In: Drug Facts and Comparisons, Wolters Kluwer, 2013:p 2168-2174
3. Micromedex 2.0,2013.

 藥物諮詢

台大 3 號、5 號輸液與其他注射藥物之相容性

張雁霖 藥師

台大輸注液有 1 至 5 號，是由台灣大塚製藥製成之產品，商品名簡稱台大 (Taita)。它們是綜合電解質、基礎營養補充液及熱能的維持補充液，可使下症之治 與熱能補充 安全、方 和有效。各注射液之組成如表一，其特性為含有

電解質鈉、鉀、鎂 (台大 1 號與 5 號才有) 之外，還含有磷酸鈉、及葡萄糖；而其中所含的 acetate 可在末稍組織轉化成 bicarbonate，故可有效預防及改善酸中毒；另外含有豐富的磷質，可預防及治療低磷血症。

表一. 台大 1 號至 5 號輸注液之組成

	包裝 (ml)	電解質 (mEq/L)						Glucose (g/L)	Ca/L	pH	Osmolality (mOsm/L)
		Na	K	Mg	Cl	Phosphate (mM/L)	Acetate				
Taita No.1	500	25	18	3	20	6	20	38	152	5-6	300
Taita No.2	500	40	12		26	6	20	33	132	5-6	287
Taita No.3	500	75	12		61	6	20	20	80	5-6	285
Taita No.4	500	110	20		102	12	16	8	32	5-6	300
Taita No.5	400	36	18	3	17	12	28	100	400	5-6	669

目前本院進用的台大輸注液為台大 3 號與 5 號兩種。衛生署核准台大 3 號 (Taita No.3, 500 ml/bot) 之適應症為水份、電解質、養份補充、維持液，等張性下 及第一型 病引起之酮病的治。台大 3 號所含之鈉離子，氯離子約為生理食鹽水之半，另含鉀、磷、acetate 及 2% 葡萄糖，屬等張輸注液。台大 5 號 (Taita No.5, 400 ml/bot) 之適應症為手術前後及未能進食病人之水份、電解質、熱能補充、維持液。台大 5 號所含之鈉離子 (36 mEq/

L) 與氯離子 - (17 mEq/L) 較台大 3 號低，但鉀 (18 mEq/L)，phosphate (12 mM/L)，acetate (28 mEq/L)，以及葡萄糖 (10%) 都比 3 號高，是各台大電解質輸液中含 acetate 及熱量最高者；滲透壓 669 mOsm/L，屬高張溶液；可用於需高熱量電解質補充液及低磷血症。

由於台大輸注液含有多種電解質及磷，若要添加其他注射藥物時，需注意相容性問題：

1. 因台大輸注液都含有磷，若與含鈣製劑

混合則會產生沉澱，故不可與含鈣製劑混合注射。

2. 因注射用之質子幫浦抑制劑 (proton-pump inhibitors, PPIs) 皆添加有 EDTA，若與台大 3 號或 5 號輸液混合則會出現黑色沉澱；故應避免與 PPIs 注射劑混合，例如 Nexium 40mg inj、

Omezol-40 Lyo-inj、Pantoprazole 40 mg inj。另外 aminophylline Inj、ceftriaxone inj、propofol Inj、也不可與台大 3 號或 5 號輸液混合。

3. 依據大塚製藥提供的資料，整理出本院能與台大 3 號或 5 號輸液相容的注射藥物，如表二。

表二 . 能與台大 3 號或 5 號輸液相容的注射藥物

藥名、含量	配合比 (Taita No 3 / 他藥)	配合比 (Taita No 5 / 他藥)	備註
10% MgSO ₄ Inj 20ml/amp	—	400mL: 100mL	具相容性。
50% G/W inj 20cc/amp	500mL: 20 mL	400mL: 20 mL	具相容性。
Acyclovir Inj 250mg/vial	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	Acyclovir 先用 NS 10mL 溶解
Amikacin Inj 500mg/vial	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	Amikacin 先用 NS 5mL 溶解。
Cefazolin Inj 1gm	500mL: 0.5gm	400mL: 0.5gm	Cefazolin 先用 Lidocaine inj. 2ml 溶解。
Cefoperazone 1.0gm	500mL: 0.5gm	400mL: 0.5gm	Cefoperazone 先用 NS 5mL 溶解。
Ceftazidime Inj 500mg	2mL : 溶解液 1mL	2mL : 溶解液 1mL	Ceftazidime 先用滅菌注射用水 5mL 溶解、具相容性。
Erythromycin Inj 500mg	500mL: 1 vial 500mL: 2 vial	400mL: 1 vial 400mL: 2 vial	稀釋後濃度: 1- 5mg/mL 皆相容。
Gentamicin Inj 80mg/2ml	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	具相容性。
Imipenem 500mg + Cilastatin 500mg Inj	60mL : 1vial	60mL : 1vial	Imipenem 先用 NS 10 ~ 20mL 溶解後再混合，具相容性。
15% KCL inj 5ML	—	400 mL: 40 mEq	具相容性。
Minocycline Inj 100mg	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	Minocycline 先用 NS 5mL 溶解、具相容性。
Oxytocin Inj 10 IU/mL	—	400mL: 2 mL	具相容性。
Penicillin G Sod Inj 3MU/ vial	500mL: 10MU	400mL: 10MU	Penicillin G 先用 NS 溶解、具相容性。
Piperacillin Inj 2gm	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	Piperacillin 先用 NS 6 mL 溶解、具相容性。
Vancomycin Inj 500mg	500mL: 1 vial	400mL: 1 vial	具相容性。

NS: normal saline

參考資料

- 輸液治療原則 (2001 年 11 月)。台北市：台灣大塚製藥。
- Taita solution 與他藥之配合表：台灣大塚製藥
- 藥物仿單

 藥品異動

102 年 1-3 月新上線藥品

林逸銘 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	102.01.23	Alfuzosin XL tab 10mg (Xatral)	賽諾菲	BA810	11.1	良性前列腺肥大
2	102.01.23	Denosumab inj 60mg (Prolia)	荷商葛蘭 素史克	BD380	6,344.0	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症
3	102.01.23	OPH Sol' n Cravit 0.5% (Levofloxacin)	臺灣參天 製藥	AL720	141.0	外眼部細菌性感染症
4	102.02.19	FREE TB- Capastat inj 1g (Capreomycin)	Akorn	BC770	疾管局 給付	結核病第二線用藥
5	102.02.25	Through tab (Sennoside A+B)	中美製藥	BS310	1.19	緩解便秘
6	102.03.11	TPN Smofkabiven 1477mL	台灣費森 尤斯卡比	BS410	1,416	靜脈營養輸注，適用於無法由口腔進食或經腸道獲取足夠營養，或禁止由口腔及腸道進食之成年患者。
7	102.03.11	Smofkabiven PERI. 1448mL	台灣費森 尤斯卡比	BS420	883	
8	102.03.26	Piracetam soln 200mL	晟德	BP830	122	對腦血管障礙及老化所引起的智力障礙可能有效、皮質性陣發性抽搐之輔助療法。
9	102.03.26	Pergoveris 150/75 (r-hFSH/r-hLH 150/75 IU)	臺灣默克	BP750	自費 3,000	使用於黃體刺激激素 (LH) 與濾泡刺激激素 (FSH) 嚴重缺乏的婦女，以刺激濾泡發育。
10	102.03.26	Nuspas tab 0.125mg (Hyoscyamine sulfate)	景德製藥	AH530	2.55	下列疾患之痙攣及運動機能亢進、胃潰瘍、胃酸分泌過多、內臟痙攣、痙攣性結腸炎、膀胱炎、幽門痙攣、妊娠嘔吐、腎痙痛、膽痙痛、痛經。
11	102.03.26	Olanzapine inj 10mg (Zyprexa®)	臺灣禮來	AO350	360	成人精神分裂及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。
12	102.03.29	Deferiprone cap 500mg (Kelfer®)	康寧藥業	BD390	60	重型海洋性貧血 (THALASSEMIA MAJOR) 病人，使用 DEFERRIOXAMINE 治療不理想或無法接受時或在醫師嚴格監測不良反應 (如：白血球數目、肝功能狀況等…) 下，與 DEFERRIOXAMINE 合併使用。