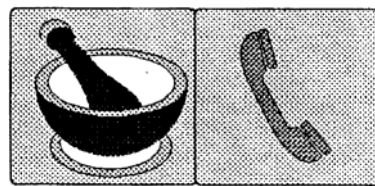


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：王丹江 總編輯：陳本源
編輯：湯念湖、林逸銘、紀炤君、陳秀美、劉兆鴻、劉嫻媚
地址：台中市港路三段160號 藥劑部 毒藥物諮詢中心
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

Erlotinib

林逸銘 藥師

前言

自民國71年以來，癌症即為國人十大死亡原因之首，而肺癌又是名列前茅的癌症之一。根據台灣癌症登記小組的統計資料顯示，民國95年，肺癌的年齡標準化發生率為每10萬人口31.44人，排名第四，僅次於女性乳癌、肝癌和大腸直腸癌，而肺癌的死亡率為每10萬人口26.57人，排名第二，僅次於肝癌。

所有的肺癌病患中，約有85%為非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC），小細胞肺癌（Small cell lung cancer, SCLC）僅占15%，而晚期的非小細胞肺癌又是非常難治癒的，絕大多數的病患會在一年內死亡，五年存活率不到百分之十。所以醫學界積極研究肺癌發生惡化的機轉，並設法加以阻斷，近年來所開發針對表皮生長因子接受器（epidermal growth factor receptor；EGFR）的標靶治療，就是

一個成功的例子，目前上市的兩種口服代表藥物則是 Gefitinib（Iressa，艾瑞莎）和 Erlotinib（Tarceva，得舒緩）。

藥理作用

Erlotinib 與 Gefitinib 都是屬於與表皮生長因子接受器有關的酪胺酸激酶（tyrosine kinase）抑制劑，能穿透細胞膜而抑制酪胺酸激酶的細胞內磷酸化，進而阻斷一些重要訊息傳遞，達到抑制腫瘤之生長，轉移及血管增生，以及增加腫瘤細胞的凋亡。

Erlotinib 在衛生署所通過的適應症為先前已接受過化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。另外美國食品藥物管理局（FDA）也核准它可用於胰臟癌治療方面。

藥物動力學性質

Erlotinib 之口服生體可用率約有60%，若與食物並服可以提升生體可用率至

100%，與血漿蛋白的結合率約 92%。Erlotinib 主要經由肝臟細胞色素 CYP3A4 代謝，少量經由 CYP1A1 與 CYP1A2。在排除方面，約 91%會以代謝物型態排除，其中 83%經由糞便，8%則經由尿液；排除半衰期約 36 小時；抽煙會使 Erlotinib 的廓清率增加 24%。

劑量與用法

雖然食物可以提升 Erlotinib 的生體可用率，但還是建議在飯前 1 小時或飯後 2 小時後服用。在非小細胞肺癌方面，建議劑量為每天 150 mg，一天服用一次。而在胰臟癌方面，建議劑量為每天 100 mg。對於無法吞藥的病人，可將 Erlotinib 藥錠，放入 100 毫升的飲用水中，攪拌直到藥錠溶解後立即喝下；另外此溶液也可經由鼻胃管餵食。不建議將 Erlotinib 藥錠磨粉或切半。

當與 CYP3A4 抑制劑併用時，例如 clarithromycin、telithromycin、erythromycin、diltiazem、verapamil、itraconazole、ketoconazole、ritonavir 及葡萄柚等，因會增加 Erlotinib 的血中濃度，故須小心使用，可能要降低使用劑量。

而與 CYP3A4 誘導劑併用時，例如 carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin、及 St. John's Wort，則會降低 Erlotinib 的血中濃度，需考慮增加給藥劑量。

副作用及注意事項

服用 Erlotinib 最常見的藥物不良反應是皮疹和腹瀉，第三/四級皮疹和腹瀉發生的機率分別為 9%和 6%。當患者出現嚴重

的皮膚反應，可能須降低劑量或暫時停止治療。其他較嚴重的副作用包括間質性肺部疾病(interstitial lung disease, ILD)、肝毒性、凝血功能異常和出血傾向、結膜炎和角膜炎等。

肝臟功能不全病患在使用 Erlotinib 時應特別小心，如果發現肝臟功能嚴重變壞，應該降低劑量或是停止用藥，例如血中總膽紅素濃度升高兩倍，或是轉氨酶濃度上升超過治療前的三倍。Erlotinib 在懷孕婦女的使用等級為 D，故於治療期間要避免懷孕，以及治療完成後的至少 2 週內，都應採取適當的避孕措施。

Erlotinib 與 Gefitinib 之比較

Gefitinib(Iressa)是第一個 FDA 核准上市的表皮生長因子接受器酪胺酸激酶抑制劑，但在最近的一些大型臨床試驗顯示，對於治療非小細胞肺癌並沒有明顯延長存活時間；不過在次族群的分析發現，對於女性、未吸煙者及亞洲人種能增加存活率並具統計學上之意義。而 Erlotinib 比 Gefitinib 更具有臨床療效，對於大部分族群都可以明顯地增加存活率。兩者在藥物動力學和副作用方面非常相似，但在用法方面，Erlotinib 是建議空腹服用，而 Gefitinib 於空腹或與食物併用都可以。

結論

有很多研究報告指出，不少癌症腫瘤有上皮生長因子接受器過度表現的情形，也有很多針對表皮生長因子接受器的標靶治療用於其他癌症的臨床試驗，期望將來有更多的癌症病人，也能有機會接受這種新療法；不過目前這種標靶治療已經發現有抗藥性

的情形，可能與某些基因發生突變有關，所以如何篩選最適合接受標靶治療的病人，和開發新的治療組合，以達到個人化醫療的目的，是未來醫學界努力的方向。

健保給付規定：

Erlotinib 限單獨使用於：

- (1) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。
- (2) 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

需經事前審查核准後使用：

- (1) 用於第二線用藥

(2) 用於第三線用藥

- (3) 每次申請事前審查之療程以三個月為限
 - 醫師每次開藥以兩週為限，每兩週應回門診追蹤一次。
 - 本藥品與 Gefitinib (Iressa) 不得併用。
 - 若使用本藥品治療失敗或無法忍受其副作用，不得替換使用 gefitinib。

參考資料

1. 癌症專家 <http://cancer.idv.tw/>
2. Comis RL. The current situation: Erlotinib (Tarceva[®]) and Gefitinib (Iressa[®]) in non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2005; 10: 467-70.
3. 藥品仿單。

專題報導

老人用藥安全

紀炤君、陳秀美 藥師

隨著醫療技術進步及生育率降低，國內人口老化的速度日趨快速，預估在民國 116 年，每四位成年人要扶養一位老年人。根據 1995 年美國長照機構的研究結果指出，約 79% 的 70 歲以上老年人，每人至少患有一到七種所謂慢性多重性疾病，包括心血管疾病、關節炎、糖尿病、老人失智症、呼吸道疾病、高血壓與癌症等。

老人多重用藥的影響

由於老年人的身體機能隨著年紀逐漸退化，導致體內恆定維持能力 (homeostasis) 不足，肝、腎功能變差，藥品於體內之吸收、分佈、代謝、排泄與效用均異於年輕人。加上同時患有多種慢性疾病，使得藥品的使用隨之增加。多重用藥的結果，除服藥順從性變差外，更會增加藥物交互作用及藥物不良反應之發生，因此老人用藥應格外的小心。

本院老年人多重用藥臨床指引

本院高齡醫學團隊在藍忠亮副院長的指導下，依據臨床上最常被使用的高齡用藥準則 **Beers Criteria**，訂定本院老年病人多重用藥臨床指引，希望能改善本院高齡患者的照顧品質，增進老人用藥安全。近期我們更針對"老年人潛在性不適當用藥"中屬於高

風險的藥物，加以整理並說明不適合使用的原因，請資訊室建置 **web 醫囑警示系統**，供臨床醫師開處方時參考。

老人不適當用藥警示之藥品

目前線上會出現提示畫面的"老年人潛在性不適當用藥"的藥物種類、品項及原因說明如下表：。

藥物種類	藥名	本院常備藥	原因說明
肌肉鬆弛劑	Chlorzoxazone	Chlorzoxazone tab 250 mg	當使用劑量達療效時，老年人通常無法忍受此藥引起之抗膽鹼（ anticholinergic ）副作用，如口乾、嗜睡、虛弱無力等不良反應。
	Methocarbamol	Bolaxin tab 500 mg	
	Oxybutynin	Ditropan tab 5 mg	
	Orphenadrine	Norflex tab 100 mg	
抗憂鬱劑	Amitriptyline	Trynol tab 25 mg	於老年人易產生嗜睡的副作用和抗膽鹼（ anticholinergic ）副作用。
	Doxepine	Sinequan cap 10 mg, 25 mg	
	Fluoxetine	Fluxen cap 20 mg	由於其半衰期過長，可能引起過多中樞神經刺激作用，睡眠障礙，以及過度焦躁不安，可選用其他更安全的替代藥物。
	Thioridazine	Thirizine tab 25 mg	於老年人較易引起中樞神經方面之副作用，如眩暈、嗜睡、錐體外副作用、急性肌張力不全（ acute dystonia ），靜坐不能（ akathisia ）和巴金森氏症候群（ parkinsonism ）。
長效 Benzo-diazepines	Diazepam	Diazepam inj 10 mg Vanconin tab 2 mg, 5 mg	因半衰期較長，在老人可長達數天，老年人對這類藥品的中樞神經系統敏感度遠比年輕族群高。此鎮靜效果可能過久而引起跌倒以及骨折風險。老人如需使用，應以短效 benzodiazepine 為優先選擇。
短效 Benzo-diazepines	Lorazepam	Anzepam tab 0.5 mg	老人對鎮靜安眠劑較為敏感，因此應該使用最低有效劑量，以不超過 Lorazepam 3mg/day , oxazepam 60mg/day , alprazolam 2mg/day 為原則。
		Anxiedin tab 1mg	
	Neuropam inj 10 mg		
Oxazepam	Alepam tab 15 mg	Vanipen tab 0.5 mg	
	Alprazolam		Xanax tab 0.5 mg

藥物種類	藥名	本院常備藥	原因說明
抗組織胺藥物	Chlorpheniramine	Chlorpheniramine inj 5 mg CTM tab 4 mg	因具有抗膽鹼 (anticholinergic) 副作用，可能引起老年人意識混亂或有過強的鎮靜作用，尤以有尿失禁的高齡患者為甚。
	Cyproheptadine	Cyprodine tab 4 mg	
	Diphenhydramine	Benamine cap 50 mg	
抗血小板製劑	Ticlopidine	Licodin tab 100 mg	其預防血栓效果並未較 aspirin 好，且其副作用 (嗜中性球減少症、血小板減少症) 較多，且有其他更安全有效的替代藥物。
非類固醇消炎止痛劑	Ketorolac	Keto inj 30 mg Keto tab 10 mg	不管是短期或長期使用在老年人都是不合適的，因為老年人發生腸胃出血通常是無症狀的。
	Naproxen	Genuproxin tab 250mg	長期使用可能有潛在的風險會引起腸胃出血、腎功能不全、高血壓以及心臟病。
瀉劑	Bisacodyl	Bisacodyl tab 5 mg	長期使用，可能會惡化大腸蠕動功能。
心臟血管藥物	Nifedipine	Adalat cap 5 mg	可能造成低血壓或便秘等副作用。
	Amiodarone	Cordarone inj 150 mg Cordarone tab 200 mg	此藥在老年病人的療效較差，而且會引起 QT interval 延長，甚至造成 torsades de pointes 的副作用，故應避免使用。
	Methyldopa	Methyldopa tab 250mg	在老人應避免使用，因可能造成心搏過慢，及原有的憂鬱症症狀惡化。
賀爾蒙製劑	Methyltestosterone	Methyltestosterone tab 10 mg	可能引起攝護腺增生或週邊水腫。
Narcotic 止痛劑	Meperidine	Pethidine inj 50 mg Pethidine tab 50 mg	於老年人易產生意識混亂。

結論

希望可以藉此警示系統，適時提醒醫師適當修正處方，避免可能造成之藥物不良反應，保障老年病人用藥安全。

參考資料:

1. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2723
2. Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin Proc 2003;78:1564-1577
3. Drug prescribing for elderly patients. Mayo Clin Proc 1995; 70: 685-693


藥品異動

97 年 10-12 月新上線藥品

劉兆鴻 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	97.10.01	Ovidrel inj 250 mcg (Choriogonadotropin)	默克	AO260	自費 1050.0	1. 實施人工生殖協助技術 (ART)，如體外受精(IVF)的超誘導排卵:投與 Ovidrel 可引起最終濾泡成熟與經刺激成長的濾泡黃體化。2.無排卵過少婦女的誘導排卵:投與 Ovidrel 可引起經刺激濾泡成長的無排卵過少婦女的排卵及黃體化。
2	97.10.29	40 mg Pravastatin (Mevalotin)	第一三共	BP160	57.0	1.高血脂症:對於原發性高膽固醇血症及合併高膽固醇血症與高三酸甘油脂血症之病人，在使用低脂低膽固醇及低卡路里食物療法與其他非藥物療法(如運動)後，仍不能充份降低膽固醇之情況下，可並用 MEVALOTIN 以降低血中升高之總膽固醇與低密度脂蛋白質。2.初發性預防:對於患有高膽固醇血症但無明顯冠

						狀動脈心臟病之病人，可降低心肌梗塞之初次發作及因冠狀動脈心臟疾病致死之風險。 3.再發性預防: 對於曾患有明顯冠狀動脈心臟疾病之病人，可降低心肌梗塞之重複發生、因冠狀動脈心臟疾病致死、需要心臟血管重建手術、及發生中風或暫時性缺血發作之風險。 4.可降低因接受心臟移植之後續免疫抑制治療產生之移植手術後高脂血症。
3	97.11.11	Concerta tab 18 mg (Methylphenidate)	嬌生	BM020	54.0	治療注意力不全的過動兒症狀
4	97.11.14	Gemifloxacin tab (Factive)	聯亞生技	AG470	142.0	慢性支氣管炎之急性惡化、社區型肺炎。★住院病人使用需感染科審核，門診限感染科及胸腔內科使用
5	97.11.21	Gefitinib tab-250 (Iressa)	阿斯特 捷利康	AG480	1,839.0	Iressa 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。★需經事前審查核准後使用
6	97.12.10	Amilo tab 5mg (Amlodipine)	台灣默克 委託南光 製造	BA600	13.3	高血壓、心絞痛

7	97.12.11	Velcade inj 3.5mg (Bortezmib)	嬌生	AB790	41512.0	曾接受過至少一種治療方式 且已經接受或不適宜接受骨 髓移植的進展性多發性骨髓 癌病人。曾接受過至少一種治 療方式的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人
8	97.12.15	Pramipexole 0.25mg (Mirapex)	百靈佳	BP800	16.0	治療自發性巴金森氏症的徵 候及症狀、治療原發性腿部躁 動症 (Primary restless legs syndrome)的症狀
9	97.12.15	1mg Pramipexole (Mirapex)	百靈佳	BP810	59.0	
10	97.12.15	Erlotinib tab-100	羅氏	AE530	1,671.0	適用於先前已接受過化學治 療後，但仍局部惡化或轉移之 肺腺癌病患之第二線用藥
11	97.12.15	150-Erlotinib tab	羅氏	AE540	2,256.0	