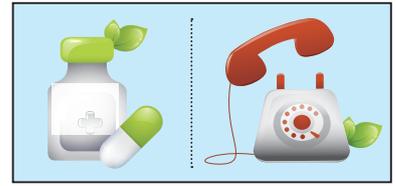


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：許惠恒 總編輯：劉文雄
編輯：吳明芬、劉嫵媚、宋惠琳、黎美惠
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部
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

第三期

新藥介紹

Ibrutinib

宋惠琳 藥師

前言

被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 為非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma) 的一個亞型，佔非何杰金氏淋巴瘤的 6%，臨床上，好發於 60 歲左右的男性。主要病因為體細胞中的基因突變導致 DNA 中的 t (11:14) 染色體易位，使得 MCL 細胞的週期蛋白 D1(Cyclin D1) 過度表現，其有助於惡性 B 淋巴細胞的異常增殖。因為腫瘤細胞最初來自淋巴結的“套管區”，因此稱為“被套細胞淋巴瘤”。過去多半被歸類在瀰漫性淋巴球或小裂核細胞淋巴瘤裡，乍看之下並非很惡性，但臨床表現卻像中度惡性，預後又差，可以說是淋巴瘤中最難治療的一種。大部份患者在診斷時已經是第

三或第四期。約有四分之一患者在初診斷時就有胃腸道症狀，臨床上以胃腸不適、食慾變差等症狀來表現，通常會伴隨全身淋巴腫脹或肝脾腫大及骨髓的侵犯，5 年存活率約 30%。

目前被套細胞淋巴瘤的治療主要為化療合併單株抗體的標靶治療，如 R-CHOP，HyperCVAD+ rituximab。由於化療無法治癒 MCL，因此對於年輕的病患在身體狀況許可下，於第一次完全緩解之後，應考慮幹細胞移植。而近年來也發展出新的標靶藥物應用於難纏或化療效果不好的被套淋巴瘤，像是蛋白酶體抑制劑 bortezomib，mTOR 抑制劑 temsirolimus，P110 δ 抑制劑 idelalisib 以及 lenalidomide，而 ibrutinib 亦為其

中之一。它是一個口服的 Bruton 酪胺酸激酶抑制劑，在一突破性國際臨床試驗中，研究顯示單一使用這種藥物於復發或有抗藥性的被套細胞淋巴瘤病人，其療效比目前可用的化療更顯著，適用於不願打針、老人或無法耐受傳統化療的病人。2013 年 11 月美國食品藥物管理局 (FDA) 核准 ibrutinib 用於治療對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤，慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)，17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病，及 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM)。並於 2015 年 11 月取得台灣食藥署核可，適應症相同。

作用機轉

Ibrutinib (Imbruvica, 億珂) 是一種有效且不可逆的小分子 Bruton 酪胺酸激酶抑制劑 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)。BTK 是 B 細胞抗原受體 (BCR) 及細胞激素受體 (cytokine receptor) 作用路徑的訊息傳導分子，在活化的 B 細胞表面受體的訊息傳遞扮演重要角色，是 B 細胞成熟、活化的必要物質。Ibrutinib 會與 BTK 活性部位中的半胱胺酸殘基 (cysteine residue) 形成一個共價鍵，進而抑制 BTK 的酵素活性，來減少惡性 B 細胞的增殖與存活，但不影響正常的 T 細胞和自然殺手細胞 (NK-cell)，而達到抗癌的效果。

藥物動力學

Ibrutinib 口服投予後，約 1~2 小時會達到最高血中濃度 (T max)，藥效可持續 24 小時，口服絕對生體可用率為 2.9%。此藥與食物併服會影響其吸收，和空腹時相比，與食物併服會使 ibrutinib 的 Cmax 和 AUC 分別升高約 2~4 倍和 2 倍。Ibrutinib 與血漿中蛋白的結合率為 97.3%，主要是經由肝臟 CYP3A4 酵素代謝，少部分則經由 CYP2D6。Ibrutinib 具有活性代謝物 PCI-45227，它是一種二氫二醇代謝物，其對 BTK 的抑制活性比 ibrutinib 低約 15 倍。而 ibrutinib 主要是以代謝物的形式排出 (約佔 90% 以上)；其中 80% 都是經由糞便排出，經尿液排出的少於 10%。半衰期為 4~6 小時。

臨床試驗

在一項開放性、多中心、單組臨床試驗中，收納 111 位先前曾接受至少一種治療的 MCL 患者，評估 ibrutinib 的安全性與療效。主要療效指標為由研究人員進行評估的整體療效反應率 (ORR)，次要指標為療效反應持續時間 (DOR)、無惡化存活時間 (PFS)、整體存活期 (OS) 及安全性。受試者的年齡中位數為 68 歲 (40-84 歲)，有 77% 為男性，並有 92% 為高加索人。治療前有 89% 之患者的基礎 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 活動能力狀態為 0 或 1。從確診到收案時間之中位數為 42 個月，先前曾接受之治療的中位數為 3 種 (1-5 種)，其中有 11% 的患者曾接受幹細胞移植，有

39% 的受試者有至少一個 ≥ 5 公分的腫瘤，49% 有骨髓浸潤，並有 54% 有淋巴結外侵犯的現象。試驗中受試者每日口服投予一次 560 毫克的 ibrutinib，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

研究結果發現，投與 ibrutinib 的整體療效反應率 (ORR) 為 67.6%(95%CI，58.9-76.3)，完全療效反應率 (CR) 為 20.7%，部份療效反應率 (PR) 為 46.8%，療效反應持續時間 (DOR) 為 17.5 個月，達到治療反應的時間中位數為 1.9 個月，無惡化存活時間 (PFS) 的中位數為 13.9 個月，在 18 個月時的整體存活率為 58%。

副作用方面常見的為輕微至中度的腹瀉、疲倦、噁心，常見 3 級以上的血液學相關不良反應為嗜中性白血球減少症、血小板減少以及貧血。

抗藥性

臨床上發現有少數病人在使用 ibrutinib 後產生抗藥性，可能與 BTK 的結合位 C481 和下游的磷脂酶 PLC γ 2 的突變有關。由於結合位置由 cysteine 換成了 serine，導致 ibrutinib 對於 BTK 共價結合的親和性減少，加上它的半衰期又短，使其抑制 BCR 的功能變成短暫且可逆的；而 PLC γ 2 的突變導致 BCR 能夠自發性

的被活化，使得原有的抑制失去效用而出現抗藥性，未來仍需更多的研究以發展出合適的治療策略來預防及處理此抗藥性的發生。

劑量與用法

Ibrutinib 用於治療對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤患者。應每天於固定時間服用一次，一次劑量為 560 毫克 (140 毫克 \times 4 顆)，可空腹或與食物併服。膠囊應整顆隨水吞服，切勿打開、破壞或咀嚼膠囊。如果在預定的時間未服用，可於同一天內儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。不可為了彌補漏服的劑量而額外服用更多的藥物。

如果發生任何第 3 級 (含) 以上的非血液學毒性反應、第 3 級 (含) 以上的嗜中性白血球減少症合併感染或發燒、或第 4 級的血液學毒性反應，應暫時停用 ibrutinib。一旦毒性反應的症狀緩解至第 1 級或治療前的狀態，可以起始劑量重新開始 ibrutinib 治療。如果再度出現毒性反應，應以減少一顆膠囊 (140 毫克) 的方式來降低劑量。如之後仍再出現毒性反應，可考慮將劑量再減少一顆。如果這些毒性反應在兩次降低劑量之後仍持續存在或再度發生，則應停用 ibrutinib。建議劑量調整方式如下表。

毒性反應發生次數	復原後的 MCL 劑量調整方式 起始劑量 = 560 毫克 (4#)
第一次	以每日 560 毫克的劑量重新開始治療 (4 顆)
第二次	以每日 420 毫克的劑量重新開始治療 (3 顆)
第三次	以每日 280 毫克的劑量重新開始治療 (2 顆)
第四次	完全停用 ibrutinib

1. Ibrutinib 常見的副作用為血小板減少症 (52-69%)、腹瀉 (42-59%)、嗜中性白血球減少症 (44-53%)、出血 (48-51%)、貧血 (36-43%)、疲倦 (41%)、肌肉骨骼疼痛 (25-37%)、周邊水腫 (35%)、上呼吸道感染 (16-47%)、噁心 (20-31%)、瘀傷 (12-51%) 等。建議應每月監測病人的全血球計數。
2. Ibrutinib 的懷孕用藥安全分級為 D 級，故婦女在服用期間應避免懷孕。而此藥於授乳的安全性未知，因此應衡量藥物對母親的重要性，決定是否要停止哺餵母乳或是停用藥物。
3. 對於輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 的患者，ibrutinib 的建議劑量為每日 140 毫克 (一顆膠囊)。而對中度或重度肝功能不全 (Child-Pugh B 級與 C 級) 的患者，應避免使用。
4. 在輕度至中度腎功能不全的患者 ($CL_{cr} = 30-89 \text{ mL/min}$)，不需要劑量調整。而在重度腎功能不全 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) 及接受透析治療的患者方面，目前尚無任何相關的資料。
5. 應避免和強效 CYP3A 抑制劑 (如 ritonavir、indinavir、nelfinavir、saquinavir、clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone 等) 併用。若是短期併用強效 CYP3A 抑制劑 (如療程為 ≤ 7 天的抗黴菌劑與抗生素，如 itraconazole、voriconazole、posaconazole、clarithromycin、telithromycin)，應考慮在使用期間暫時停用 ibrutinib。如果必須使用一種中效的 CYP3A 抑制劑 (如 fluconazole、darunavir、erythromycin、diltiazem、atazanavir、aprepitant、crizotinib、imatinib、verapamil 及 ciprofloxacin)，應將 ibrutinib 的劑量降低至 140 毫克，並且密切監視是否出現毒性反應。另外，使用 ibrutinib 期間也應避免食用葡萄柚。
6. 應避免與強效的 CYP3A 誘導劑 (如 carbamazepine、rifampin、phenytoin 和 聖約翰草) 併用，因可能會降低 ibrutinib 的血漿濃度而影響療效，應考慮改用 CYP3A 誘導作用較弱的藥物。
7. 根據體外研究顯示，ibrutinib 並非 P-gp 的受質。不過由於口服投予後在胃腸道局部濃度較高，因此可能會對胃腸道中的 P-gp 受質造成影響。口服治療指數狹窄的 P-gp 受質 (如 digoxin) 和 ibrutinib 合併投予可能會升高其血中濃度，應密切監測。
8. 高達 6% 的患者曾發生第 3 級 (含) 以上的出血事件 (硬腦膜下血腫、胃腸出血、血尿及手術後出血)，其中最常導致治療停止者為硬腦膜下血腫 (1.8%)。在併用藥物方面，warfarin 或其他維他命 K 的拮抗劑不應和 ibrutinib 同時服用，可能會增加出血的風險。此外，魚油和維他命 E 等補充品也應避免，如果出現任何出血徵象或症狀，應立即向醫師通報。在手術前後應評估是否須停用 ibrutinib 3 至 7 天。

- 9.曾有患者發生第3級(含)以上的感染，最常見者為肺炎(7%)，也曾有進行性多灶性白質腦病(PML)的病例報告。應監測是否出現疑似感染的徵象或症狀，並立即告知醫師。
- 10.曾有發生心房纖維顫動與心房撲動的病例(6~9%)，特別是在併有心臟危險因子、急性感染、以及有心房纖維顫動過往病史的患者。應定期評估，若患者出現心律不整症狀或突發性呼吸困難，應進行心電圖檢查，如果症狀持續發生，應考慮調整劑量。
- 11.有33%的患者在開始使用ibrutinib時出現短暫的淋巴球數目增加的現象(較基礎值升高 $\geq 50\%$ ，且絕對淋巴球計數超過5,000/mcL)。此現象通常都是在治療的最初幾週出現，平均在8週內緩解。而這種淋巴球增多症是一種藥效學的反應，不應該被認為是疾病惡化。

結語

Ibrutinib 是一種口服的 Bruton 酪胺酸激酶抑制劑，用於先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤，其單用的療效優於傳統化療，且副作用也大為減少，為此類病人提供了另一種用藥選擇。另外，它也取得治療慢性淋巴白血病及華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia, WM)的適應症，對治療慢性淋巴瘤帶來新希望。

參考資料

1. Wang, M. L. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369 (6): 507-516.
2. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286-2294.
3. UpToDate 2016. Ibrutinib: Drug information
- 4.藥物仿單

SGLT2 抑制劑類藥品可能引起酮酸中毒及嚴重泌尿道感染

劉嫻媚 藥師

SGLT2 抑制劑類藥品 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) 是最新的口服降血糖藥物，canagliflozin 在 2013 年 3 月，dapagliflozin 與 empagliflozin 分別在 2014 年 1 月與 8 月獲得美國 FDA 通過用於治療第二型糖尿病；目前 dapagliflozin 與 empagliflozin 已取得台灣的藥品許可證。其作用機轉是抑制近端腎小管的鈉－葡萄糖共同轉運蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)，減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，從而減低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，藉此增加葡萄糖經由尿液的排泄量。這類藥品可單獨使用，也可與其它口服降血糖藥或基礎胰島素併用。

2015/12/4 美國 FDA 發布 SGLT2 抑制劑類藥品可能引起酮酸中毒 (ketoacidosis) 及嚴重泌尿道感染之安全性資訊，並更新所有含 SGLT2 抑制劑類藥品仿單以包含上述風險。緣由是美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (2013 年 3 月至 2015 年 5 月) 共發現 73 例通報使用 SGLT2 抑制劑之第一型或第二型糖尿病患者出現酮酸中毒 (ketoacidosis) 情形，所有不良反應案例皆需住院或至急

診接受治療，且因不良反應發生時之血糖值低於典型糖尿病酮酸血症 (diabetic ketoacidosis, DKA) 之預期數值，故多起案例並未及時被發現而導致延遲治療。同時也發現 19 例使用 SGLT2 抑制劑患者因泌尿道感染導致血液 (尿路敗血症) 及腎臟感染 (腎盂腎炎) 之危及生命案例。所有不良反應患者皆需住院治療，有些患者甚至需入住加護病房或接受血液透析以治療腎臟衰竭問題。

因此，2016 年 3 月食藥署也要求國內 dapagliflozin 與 empagliflozin 中文仿單應加刊載酮酸中毒及尿道感染之相關警語；同時提醒醫療人員應注意下列事項：

1. 美國 FDA 已新增酮酸中毒及嚴重泌尿道感染 (包括尿路敗血症及腎盂腎炎) 之警語於所有含 SGLT2 抑制劑類藥品仿單，此二種不良反應皆可能導致病患需住院治療。
2. 酮酸中毒：
 - (1) SGLT2 抑制劑並未被核准用於治療第一型糖尿病。
 - (2) 處方 SGLT2 抑制劑前應考量病患是否具有容易引起酮酸中毒之病史，包括任何原因導致胰臟分泌之胰島素不

足、熱量限制及酗酒。

(3)若病人出現嚴重代謝性酸中毒之症候及症狀（包括噁心、嘔吐、腹痛、全身倦怠及呼吸急促），不論當時血糖值高或低，皆應評估酮酸中毒的可能性，因 SGLT2 抑制劑相關之酮酸中毒不良反應甚至可能出現在血糖值小於 250 mg/dL 時。許多通報案例（尤其是第一型糖尿病患者）都因血糖值（小於 250 mg/dL）低於典型糖尿病酮酸血症之預期值，而未及時被發現導致延遲治療。

(4)當懷疑為酮酸中毒時，應停用 SGLT2 抑制劑並評估病患狀況採取適當的治療，包括給予胰島素、水分及碳水化合物之補充。

(5)從一些通報案例發現容易引發酮酸中毒的因素包含：減少胰島素劑量、急性發熱性疾病、因疾病或手術而減少熱量攝取、胰臟疾病而有胰島素分泌不足之虞（如第一型糖尿病及胰臟炎或胰臟手術病史）和酗酒。

(6)可考慮監控 SGLT2 抑制劑使用者之酮酸中毒相關風險因素或數值，或在病人處於已知易引發酮酸中毒之臨床狀況下（如由於急性疾病或手術造成之長時間禁食）暫時停藥。

3. 尿路敗血症及腎盂腎炎：

(1)評估病患是否出現泌尿道感染之症候及症狀並及時給予治療。

(2)告知病患泌尿道感染相關之症候及症

狀及提醒若出現前述症狀應立即就醫。

參考來源：

1. <http://www.fda.gov.tw> .
2. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm>

 藥品異動

105 年 04-06 月上線新藥

黎美惠 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1050401	Free-Rifapentine tab 150mg-CDC (Free-Priftin tab)	Sano-fi-Aventis (Italy)	PRI03	0.0	抗結核劑
2	1050406	NuTRIflex Lipid Specialinj 625mL (NuTRIflex Lipid Special)	台灣柏朗	NUT01	1200.0 (自費)	2 歲以上患者在無法使用、不適宜使用或不充足使用口服、腸道營養劑時，作為靜脈營養治療之熱量、必需脂肪酸、胺基酸、電解質及液體的補充。
3	1050407	Free-Nivolumab inj 100mg (Free-Opdivo)	Ono pharmaceutical Co., Ltd (Japan)	NIV01	0.0	1. 適用於治療成人無法切除或轉移性黑色素瘤。 2. 轉移性非小細胞肺癌
4	1050424	Heparin Lock Flush 1,000 U/10mL (Hepac Lock Flush)	南光化學製藥	HEP01	0.0	用於維持血管通道裝置的暢通。 說明：本品不可用於抗凝血治療。
5	1050425	Amlodipine / Olmetec tab 5/20mg (Sevikar tab 5/20mg)	台灣第一三共	SEV02	13.7	治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療。
6	1050427	Clarithromycin susp 125mg/5mL (Klaricid susp)	美商亞培	KLA01	248.0	治療下列有感受性的微生物所引起之感染症：1. 上呼吸道感染 (如：鏈球菌咽喉炎 STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS)。2. 下呼吸道感染 (如：細枝氣管炎、肺)。3. 急性中耳炎。4. 皮膚及皮膚結構感染 (如：膿疱病、毛囊炎、蜂窩組織炎、膿瘍)。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
7	1050427	Hepatitis A Virus Vac.- adult (Vaqta Vaccine inj-adult)	美商 默沙東	VAQ01	1800.0 (自費)	預防 A 型肝炎
8	1050427	Free-Pomalid- omide cap 2mg (Free-Pomalyst)	Celgene Internat- ional Sarl (Switzer- land)	POM01	0.0	用於患有多發性骨髓瘤的 患者，且之前接受過含 lenalidomide 和蛋白 體 抑制劑在內的至少兩種療 法，但最後治療時或結束 後 60 天內證明疾病惡化。
9	1050427	Dexamethasone eye drops 0.1% 5mL (Desalone eye drops)	麥迪森醫 藥	DES01	14.6	敏感性瞼緣炎、非特異性 表層角膜炎、深部角膜炎、 帶狀疱疹眼炎、水泡性角 膜結膜炎、虹彩毛樣體炎、 虹彩炎。
10	1050428	Bazedoxifene tab 20mg (Viviant)	輝瑞大藥 廠	VIV01	43.2	治療停經後婦女骨質疏鬆 症。
11	1050502	Carbidopa/Levodo- pa CR tab 50/200 (Sinemet CR)	美商 默沙東 藥廠	SIN06	13.3	1. 特發性帕金森氏症。2. 腦 炎後之帕金森氏徵候群。 3. 症狀性帕金森氏徵候群 (一氧化碳或錳中毒)。 4. 正服用含有 Pyridoxin 維 他命製劑之帕金森氏症或 帕金森氏徵候群的病人。 可降低先前曾以 levodopa/ decarboxylase 抑制劑之複 方製劑或使用 levodopa 單 方製劑治療的病人之無反 應期，這些病人的運動功 能波動特徵在藥效末期時 有惡化 (Wearing off) 現象， 尖峰劑量之運動困難，運 動不能或短期運動失調之 類似現象。
12	1050502	Aminofluid inj 1000mL	台灣大塚 製藥	AMI03	295.0	手術前後之營養補給、低 蛋白血症、消化道潰瘍、 營養障礙之補給。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
13	1050520	Fondaparinux inj 2.5mg (Arixtra)	安沛國際 有限公司	ARI02	313.0	1. 預防接受骨科下肢手術 (髌骨骨折, 膝關節或髌關節置換手術) 之靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 患者發生靜脈血栓栓塞事件 (VTE)。 2. 治療患有不穩定型心絞痛或非 ST 段升高型心肌梗塞 (UA/NSTEMI) 且不適合接受緊急 (120 分鐘內) 侵入性治療 (PCI) 的成人。 3. 治療 ST 段升高型心肌梗塞 (STEMI) 的急性冠狀症候群, 藉以預防使用血栓溶解劑治療或原先即不準備接受任何其它型式之再灌注治療的患者發生死亡和心肌再度梗塞。
14	1050525	Baclofen inj 0.05mg (Lioresal)	Novartis	LIO01	150.0 (自費)	緩解痙攣症狀、降低張力強度、減輕肌張力異常造成之疼痛。
15	1050525	Baclofen inj 10mg (Lioresal)	Novartis	LIO02	850.0 (自費)	
16	1050530	Free-Ibuprofen inj 234mg (Free-Ibusin)	中國化學 製藥	IBU01	0.0	供早產兒 (限三個月以下之新生兒) 關閉開放性動脈導管 PDA 時使用
17	1050622	Factor VIII inj 500IU (Advate)	百昇特生 技醫藥	ADV02	13050.0	控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件。成人及兒童 A 型血友病患者手術前中後之處置。做為例行預防, 預防或降低成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件發生率。說明: 本品不能做為 von willebrand 氏疾病之治療。
18	1050623	Policresulen VAG supp 90mg (Polinin vag supp)	培力 藥品	POL01	12.7	子宮頸糜爛、子宮頸炎 (含由毛滴蟲及念珠菌引起者)、陰道炎、白帶。
19	1050627	Dolutegravir@ tab 50mg (Tivicay)	荷商葛蘭 素史克藥 廠	TIV01	355.0	與其他抗反轉錄病毒藥物合併用於治療成人及 12 歲以上青少年的人類免疫不全病毒 (HIV) 感染症。