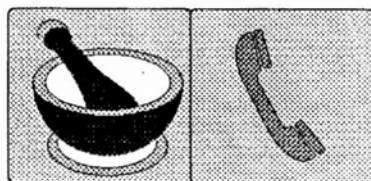


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin

發行人：雷永耀 總編輯：陳本源
 編 輯：湯念湖、洪娟瑜、林怡忻、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

第二期

新藥介紹

Rivaroxaban

林怡忻 藥師

前言

血栓性疾病並非一特定疾病，而是具有高危險因子（例如：重大手術後、高齡、身體質量指數(BMI)>30、心衰竭、栓塞病史、安裝人工瓣膜、使用荷爾蒙療法等）的病患皆有可能發生，且依栓塞部位不同而有不同症狀表現。抗凝血藥物為治療及預防血栓性疾病的主要用藥，Heparin 為最早（1916 年）被用於治療血栓的藥物，因半衰期短，使用時須監測活化凝血酶原時間(aPTT)，自 1961 年低分子量肝素（Low molecular weight heparin，LMWH）被研發出來後，因 LMWH 安全性高且不需監測凝血功能，已逐漸取代 Heparin 的治療地位。Heparin 的副作用除了出血之外，甚至可能引起血小板低下症，且注射劑型不方便病患出院後長期使用。另外口服劑型的抗凝血藥物—Warfarin，服用方便，但因治療範圍狹窄、容易和其他藥物及食物產生

交互作用且須常常監測國際標準比值(INR)。以上的抗凝血劑都是針對多個凝血因子靶點產生抑制，藥理學特性不易預測，且存在許多臨床使用上的侷限性。

是否有更安全、更便利的抗凝血藥物可用呢？自從有文獻指出，直接抑制活化型第十凝血因子（factor Xa）可達到這項要求，故此類藥理機轉的藥物已成為抗凝血藥物研究的主要目標。Rivaroxaban（Xarelto®）為此類新藥理作用機轉中第一個上市的藥物，已於 2008 年獲歐洲藥品管理局(EMEA)核准上市，用於預防髋關節（THR）及膝關節置換手術（TKR）術後靜脈栓塞（VTE）的發生。

藥理作用

凝血反應可經由外在途徑（extrinsic pathway）和內在途徑（intrinsic pathway）啟動而引發一連串連鎖反應，而 factor Xa

為兩條途徑的匯合最早起始點，也是凝血反應中的速率決定步驟，一旦 factor Xa 形成凝血酶原酶複合物 (prothrombinase complex)，就會以 1 比 1,000 的比率將第二凝血因子 (凝血酶原，factor II/prothrombin) 活化，產生將近 1,000 個以上的凝血酶分子(thrombin)，使下游的凝血反應放大，進而生成纖維蛋白 (fibrin) 完成凝血反應。

Rivaroxaban 可直接同時抑制游離的 factor Xa、結合 fibrin 的 factor Xa 以及 prothrombinase complex 的活性，因而阻斷了 thrombin 的大量產生，及接下來的連鎖反應，抑制凝血反應的發生。Rivaroxaban 藥理作用迅速、競爭性強、專一性高且具有劑量相關性 (dose-dependent)，因此治療效果顯著。

藥物動力學

Rivaroxaban 的口服生物利用度約 80~100%，且吸收快速，服藥後 2~4 小時可達到最高血中濃度。與血漿蛋白結合率約 92~95%。在體內約三分之二是經肝臟代謝 (CYP3A4、CYP2J2) 後，從尿液和糞便排出體外；另外三分之一未經代謝的原型藥物則經由腎臟排泄出體外。經由靜脈注射給予的排除半衰期約為 4.5 個小時，口服給予則為 7~11 個小時。

臨床療效

在一個全球性納入 12,500 例患者的第三期臨床試驗中 (RECORD1~4)，分別針對接受髖關節置換手術 (THR) 及膝關節置換手術 (TKR) 的病患，以每天服用 10 mg Rivaroxaban 為實驗組，而將目前治療準則：每天施打 40mg Enoxaparin 作為對照組；實驗時間根據臨床指引，在 THR 組為長期療程 (31~39 天)，TKR 組為短期療程 (10~14 天)；另外在 THR 組比較長期

使用 Rivaroxaban 與短期使用 Enoxaparin，主要療效指標為術後任何深層靜脈栓塞發生率、非致命性肺栓塞和總致死率，主要安全性指標為嚴重出血發生率。

結果顯示，對於接受 THR 和 TKR 的病患，Rivaroxaban 顯示出可明顯降低靜脈栓塞發生率、總致死率及術後重大靜脈栓塞發生率 ($P < 0.001$)，且長期使用 Rivaroxaban 比短期使用 Enoxaparin 更能達到療效指標。此四項臨床試驗皆顯示在嚴重出血副作用發生率方面，Rivaroxaban 及 Enoxaparin 的發生率並無明顯差異。

目前衛生署核准的 Rivaroxaban 適應症為用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。除了 VTE 的預防，Rivaroxaban 的其他大型臨床試驗例如 VTE 的治療，其結果已在 2010 年 8 月發表於歐洲心臟病學大會 (European Society of Cardiology, ESC)；心房顫動患者中風預防的初步結果也在 2010 年 11 月於美國心臟學會 (American Heart Association, AHA) 發表，預計今年可望取得美國 FDA 的上市許可；其他正在進行中的臨床試驗為急性冠狀動脈症候群的預防。

劑量用法

Rivaroxaban 用於預防髖關節 (THR) 及膝關節置換手術 (TKR) 的術後併發症靜脈栓塞 (VTE)。劑量為 10mg 口服，一天一次；起始劑量應於手術後 6~10 小時，確定止血後給予，且進行髖關節置換手術 (THR) 病人應持續服用 5 個星期，膝關節置換手術 (TKR) 病人應持續服用 2 個星期。不同於 Heparin 及 Warfarin 於使用時須監測病患的活化凝血酶原時間

(aPTT) 及 國 際 標 準 比 值 (INR) , Rivaroxaban 則不須監測凝血功能。

副作用

Rivaroxaban 使用後最常見(1%~10%) 的副作用為出血；其他可能發生的副作用為噁心、嘔吐、肝功能指數 (GOT 、 GPT) 上升。少見(0.1%~1%) 的副作用為蕁麻疹、皮膚紅腫或其他腸胃道不適。本藥並無解毒劑，當發生嚴重出血現象時，應使用第七凝血因子來治療，但臨床上缺乏相關使用經驗。

注意事項

Rivaroxaban 禁用於有明顯出血現象及因肝臟疾病而凝血困難的病人。當病患在服用此藥時，應告知病人可能會增加出血的機率，服藥期間需注意是否有異常出血的現象。

Rivaroxaban 在肝腎功能不全病人的血中濃度較高，可能會增加出血的機率，因此肌酸酐清除率 (Clcr) 小於 30ml/min 者不建議使用。動物實驗顯示具有生殖毒性且會分佈到乳汁中，孕婦及哺乳婦禁用。

結論

Rivaroxaban 藉由直接抑制 factor Xa 來抑制凝血反應，臨床試驗顯示療效優於注射施打的 Enoxaparin : 因其藥物動力學較穩定，抗凝血效果為可預期，除使用時應注意是否有異常出血現象，不需另外監測凝血功能，病患使用這類藥物的安全性

優於其他抗凝血藥物，且發生出血副作用的機率與 Enoxaparine 相較並無明顯差異。但長期使用下是否有其他副作用仍需觀察。

總結來說，臨床試驗結果已證明，單一凝血因子抑制劑具備理想抗凝血劑的許多特性，有可能取代多標靶凝血因子抑制劑的趨勢。相信待未來其他臨床試驗報告出爐後，將有更多的患者可受惠於這種新型抗凝血劑所帶來的好處。

參考資料 :

1. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Health Syst Pharm. 2008 Aug 15;65(16):1520-9.
2. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011 Jan;10 (1):61-75.
3. Eriksson BI et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. J Bone Joint Surg Br 2009; 91: 636–644.
4. Micromedex Healthcare Series, 2011

雙磷酸鹽類藥物之臨床用途

廖怡茹 藥師

1. 骨質疏鬆症

骨質疏鬆為骨溶蝕作用大於骨生成作用而導致，停經後的雌激素缺乏或藥物如類固醇等是造成骨質疏鬆的主要因素，雙磷酸鹽可以抑制骨溶蝕作用並且有相對較少的副作用，因此被廣泛的使用於預防及治療骨質疏鬆。

目前的治療以每週口服 alendronate 一次為主，這是第一個也是唯一被衛生署核准為預防及治療停經後骨質疏鬆的口服藥物，在 1995 年上市時治療劑量為每天口服 10mg，之後經由臨床試驗證實每週口服一次 70mg 的 alendronate 在療效以及副作用上與每日口服 10mg 並無差異，於是在 2000 年每週一次 70mg 的口服劑型上市，並成為今日治療骨質疏鬆的主要藥物。除了預防及治療停經後的骨質疏鬆症，alendronate 還可以用在類固醇造成的骨質疏鬆症(1999 年)以及男性骨質疏鬆症(2000 年)。對於無法耐受口服雙磷酸鹽類藥物或無法達到服藥建議事項的民衆，可改成靜脈輸注雙磷酸鹽類藥物，可選擇的品項有每年注射一劑 zoledronic acid 5 mg 或每三個月注射一劑 ibandronate 15 mg。

目前尚未有確切的證據顯示需要多久的治療期，但在 FLEX(fracture intervention trial long-term extension)研究中，連續服用五年 alendronate 的婦女，在其停藥後五年雖然骨密度有逐漸下降且 bone turnover 的生化指標也逐漸升高，但仍比未服用雙磷酸鹽類藥物時較佳，發生非脊椎性骨折的風險與持續服用 alendronate 的婦女並

無差異，但發生脊椎性骨折(由醫師診斷)的風險略為提高。所以 drug holiday 是可以被允許的，但何時開始再次服藥必須視停藥時間、骨密度以及 bone turnover 的生化指標而定：若發現病患在間隔至少一年的兩次雙能量吸光儀(DXA)檢查中，骨密度持續下降 5%，就會開始再使用雙磷酸鹽類藥物；另外，對於服用雙磷酸鹽類藥物有效的病患而言，建議在停藥後的三至五年再次開始服藥。

2. 惡性腫瘤之骨轉移及惡性高血鈣

雙磷酸鹽類藥物可以預防或延遲乳癌患者的骨病變，並緩解骨轉移帶來的疼痛，對於正在接受荷爾蒙治療的病患，也能夠預防骨質的流失減少骨折發生，雖然不能改善存活率，但可以改善整體結果，所以建議經斷層掃瞄或磁振照影發現骨骼破壞的乳癌病患每月注射 pamidronate 90 mg 或 zoledronic acid 4 mg，建議一旦開始用藥就持續用藥。目前沒有文獻能比較兩者的優劣，但就使用方便性來說，zoledronic acid 只需 15 分鐘的輸注時間，是優於需輸注 2 小時的 pamidronate 的。

在攝護腺癌的病患，雖然此族群的骨轉移以成骨細胞為主，以致雙磷酸的使用更具爭議，但動物實驗已證實 zoledronic acid 是能夠同時抑制蝕骨細胞以及破骨細胞，因此能有其影響，另外接受 ADT (androgen deprivation therapy)的病患其骨溶蝕作用增加也易造成骨質疏鬆。與對照組相比，每三週注射一次 4 mg zoledronic acid 可以延遲骨轉移病患的骨

頭疼痛與骨折，而對於接受 ADT 的病患在使用 pamidronate 後也可見骨流失的減少；目前建議 castrate resistance 及骨轉移的病患固定使用 zoledronic acid，由於價格昂貴，接受 ADT 的病患則建議出現骨質疏鬆症狀後再開始使用雙磷酸鹽類藥物。

除了乳癌及攝護腺癌，骨轉移亦常見於其他癌症而且是一重要的次發性疾病，然而並沒有足夠的證據足以評估雙磷酸鹽類藥物在此類病患的使用，目前有一針對非乳癌及攝護腺癌骨轉移病患的試驗 (n=773)，比較給予 zoledronic acid 4 或 8mg 與對照組的差別，在此試驗中發現使用 4 mg zoledronic acid 的病患有較少的骨骼相關症狀。

3. 多發性骨髓瘤

多發性骨髓瘤(multiple myeloma)的患者在使用雙磷酸鹽後，雖不見整體存活率的進步，但在治療期間與骨骼相關的症狀(如骨折或脊椎壓迫)及額外需要的治療(放射線治療或手術)相對減少，更可以緩解病患的骨骼疼痛，ASCO (American Society of Clinical Oncology)針對骨骼有溶蝕性破壞(lytic destruction)或脊椎壓迫性骨折的多發性骨髓瘤病患，建議每三至四週使用一次 pamidronate 90 mg 或 zoledronic acid 4 mg 並持續治療兩年，之後如果有其他的骨骼相關病灶則需再次接受雙磷酸鹽治療，另外必須特別注意的是每次注射前需測量病患的血清肌酐酸以依腎功能調整劑量。

4. Paget's disease

發生在骨骼的 Paget's Disease 又稱為畸形性骨炎，因為 bone remodeling 加速而有過度的骨溶蝕作用，再加上過量且不規則的骨骼形成，臨床最常見的症狀為疼痛及骨骼畸形，除此之外，骨折、骨骼腫瘤、神經病變、心臟疾病及鈣磷的不平衡也常見於這類病患，目前治療的主要目

的為緩解疼痛以及恢復正常的 bone remodeling 速度。是否需要治療需以症狀判斷，建議具症狀及不具症狀但血中鹼性磷酸酶(ALP，alkaline phosphate)高於正常值二至四倍的病患開始接受治療。

新一代含氮的雙磷酸鹽能有效抑制破骨細胞的骨溶蝕作用，為治療的首選藥物，臨床試驗也可見這類藥物有效緩解疼痛、減少不正常的骨骼的流失及沉積，並可降低 ALP 濃度，可使用的藥物有口服 alendronate 、 riseridronate 及注射 pamidronate 、 zoledronic acid：連續每天口服 riseridronate 30 mg 兩個月或 alendronate 40 mg 六個月為一療程，針劑中以 zoledronic acid 較強效，注射一次 5 mg 後可持續一至兩年的效果；另一個可選擇的藥物是 pamidronate，一個療程需連續三天每天注射 30 mg，但效果小於 zoledronic acid 且需 4 小時的輸注時間，而且再次接受治療的病患曾產生抗藥性，因此 zoledronic acid 較常被選擇做為治療藥物。

年紀較長或病灶範圍較大者建議選用 zoledronic acid 治療，而年輕或受影響部位較小者可依病患喜好選擇口服或注射，接受一次治療後，若病患再次產生相關症狀，可考慮再次接受治療。

結語

雙磷酸鹽類藥物能夠改善骨密度並具有良好的耐受性，隨著新藥的開發，加上每週或每三個月甚至一年使用一次的方便性，不但提昇病人的服藥依順性也因此增加療效。目前廣泛被使用在骨質疏鬆以及腫瘤或 Paget's disease 導致之骨骼病症，在使用時必須考慮各藥物的特性及注意事項，如口服藥物需空腹使用並避免服藥後 30 分鐘內躺下，針劑使用時必須緩慢輸注，及需根據病人腎功能調整劑量等，以使其效果達到最佳並減低副作用。

表一、雙磷酸鹽藥物的使用適應症及頻次

藥名 頻 適應症 次	Alendronate	Clodronate	Ibandronate	Pamidronate	Zoledronic acid
男性骨質疏鬆症	每週一次	-	-	-	每年一次
停經婦女骨質疏鬆症	每週一次	-	每三個月一次	-	每年一次
預防停經婦女骨質疏鬆症	每週一次	-	每三個月一次	-	每兩年一次
惡性腫瘤高血鈣症	-	每天一次	每三-四週一次	每週一次	每週一次
惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移	-	每天一次	-	每三-四週一次	每月一次
骨佩吉特氏病	每天一次	連續五天	-	連續三天	一劑

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

消息報導**藥害救濟法部分修正****洪娟瑜 藥師**

台灣食品藥物管理局發佈：立法院於100年4月19日三讀通過藥害救濟法部分修正條文，將放寬藥害救濟給付要件。

未來國人如有「適應症外使用藥品」而受害之情形，經審議後認定符合用藥當時之醫學原理及用藥適當性者，亦可獲得

藥害救濟給付，衛生署食品藥物管理局將配合立法院所通過的附帶決議，加強相關配套措施，以保障病人的用藥安全。

本次藥害救濟法的部分條文修正，除配合法制體例做修正外，最重要的修正為新增第13條第8款的但書。在原有的制度

下，藥品如未依許可證所載之適應症或效能而使用，受害者無法獲得藥害救濟給付，但依新修正條文，對未依照藥品許可證所載之適應症或效能使用藥品（即適應症外使用藥品），只要符合用藥當時之醫學原理，並具用藥適當性，民衆就仍可依法申請藥害救濟，至於是否給予藥害救濟給付，仍必須由「衛生署藥害救濟審議委員會」審議。此外，隨案也通過3項附帶決議：（1）未來藥害救濟委員會在審議案件時，如發現醫師不當開立仿單適應症外

使用藥品處方時，應移送主管機關懲處，

（2）藥商依法不得對「適應症外使用藥品」進行行銷，主管機關對此應加強管制，（3）所謂「符合當時醫學原理」的認定，由衛生署藥害救濟審議委員會依用藥當時具公信力的醫學文獻個案為之。

衛生署食品藥物管理局將依此次藥害救濟法修正條文及附帶決議之內容加強相關配套措施，以期在放寬藥害救濟同時，亦能保障病人用藥安全。

藥品異動

100 年 1-3 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	100.2.01	Divina (Estradiol 2mg + Medroxyprogesterone 10mg)	健喬 信元	BD220	4.52	動情激素缺乏、更年期諸症、骨 鬆症、無月經症、月經過少、卵巢 切除手術後之治療。
2	100.2.14	Aminoplasma Hepa 10%, 500ml (AminoplasMAL Hepa)	臺灣 柏朗	BA700	286.0	不能攝取適當食物之患者之輔 助治療劑、蛋白質之消化吸收機 能及合成利用障礙：嚴重創傷、 火傷、骨折時蛋白質之補給、蛋 白質攝取減少之營養失調症。
3	100.2.14	Eraxis inj 100mg (Anidulafungin)	輝瑞	BA730	3924.0	治療非白血球低下之成人念珠 菌血症，念珠菌腹膜炎及念珠

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
						菌腹腔內膿瘍。
4	100.3.30	Xarelto tab 10mg (Rivaroxaban)	台灣拜耳	AR570	自費 (380.0)	用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)。
5	100.3.30	Aloxi inj 0.25mg (Palonosetron)	和聯	BP460	2876.0	限中、高致吐化學治療之前使用，每次化療療程限用一支，且不可和其他 5HT-3 藥品合用。
6	100.3.30	Crinone 8% vag gel (Progesterone)	臺灣默克	BP320	自費 (280.0)	配合實施人工生殖體外受精之不孕症治療(具正常排卵週期，因輸卵管、自發性或子宮內膜異位引起之不孕症)。
7	100.3.30	Dipeptiven inj 50ml/bot (Glutamine)	臺灣費森尤斯卡比	BD320	自費 (1000)	做為一般非經腸道營養須額外補充麩胺(GLUTAMINE)的病人(如異化過度或新陳代謝過度之病人)氨基酸溶液之補充品。
8	100.3.29	Diagnogreen inj 25mg (Indocyanine green)	台灣第一三共	AI440	自費 (1034)	肝臟、循環機能診斷用藥，神外檢查用科室公藥，需開立處方，藥局不需發藥。
9	100.3.29	Innohep inj 10000 IU /ml (Tinzaparin)	禾利行	BT500	420.0	①治療深層靜脈栓塞。②預防一般手術和骨科手術後產生深層靜脈栓塞。③預防體外循環和血液透析時留置靜脈導管產生血塊，本院目前限用於洗腎室科室公藥。