

藥訊

發行人: 曾碧萊

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 97年4月



本期內容

I 藥物安全藥品異動訊息

1.1 慢性阻塞性肺疾治療藥物
Tiotropium bromide 可能增加
中風之危險

1.2 紅血球生成素增加血液凝結
及死亡發生率

2 Q&A:

Q1 Cravit(levofloxacin)注射液
如何給藥?

Q2: 含ketorolac 成份之注射劑
型藥品可否用於退燒?

3 藥物相關專題介紹

3.1 癌症的分子標靶治療

4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 Memantine因合併使用Tri-
methoprim導致的肌陣攣及精神
錯亂。

4.2 Levodopa 與腸道營養的交
互作用。

4.3 Lapatinib: 一個嶄新的雙重
抑制HER2及EGFR之酪胺激酶活
性。

I. 藥物安全藥品異動訊息

I.1 慢性阻塞性肺疾治療藥物Tiotropium bromide 可能增加中風之危險

Boehringer Ingeheim 藥廠分析29個臨床研究(其中25個研究是美國核准之Spiriva HandiHaler 治療,另外4個研究是給予歐洲核准之Spiriva Rspimat)資料,初步評估發現,病患使用Spivira治療一年後,相較於安慰劑組的病患有較高之風險發生中風。

依據現有的數據,未能確認使用Spivira藥物與發生中風之關聯性;Spivira之風險效益有待進一步蒐集資料評估。衛生署提醒醫療人員及病患應正確使用氣喘及慢性阻塞性肺疾吸入性治療藥物。

本部因應措施: 於該藥品基本檔案加註警語提醒。

I.2 紅血球生成素可能增加血液凝結及死亡發生率

美國FDA發表訊息表示:於某些癌症患者使用含darbepoetin alfa、epoetin alfa之紅血球生成素可能增加血液凝結及死亡發生率。衛生署核定之適應症為「治療慢性腎衰竭且伴隨症狀性貧血病人、治療與癌症化學治療有關的貧血」。紅血球生成素於癌症患者治療時之血紅素(Hb)治療範圍為10-12g/dl,超過12g/dl會增加血栓性栓塞等副作用之發生率。健保局規定Hb超過10 gm/dL應即停止使用本類藥品。

目前美國FDA尚未做出任何使用該藥品之新建議;衛生署亦呼籲醫師為病患處方紅血球生成素藥品時,應謹慎評估其用藥之風險與效益,以降低不良反應之發生。

本部因應措施: 於該藥品基本檔案加註警語提醒。

2. Q&A:

Q1：Cravit(levofloxacin)注射液如何給藥？

A1：Levofloxacin屬於Fluoroquinolone類抗生素，可用於對levofloxacin有感受性病菌引起的感染症，如肺炎、泌尿道感染，皮膚和軟組織感染。本院現供應之藥品為Aventis Pharma Deutschiand 公司所生產之Cravit，每瓶為50ml，含levofloxacin 250mg；建議給藥方法為緩慢靜脈輸注，輸注速率如下：

劑量mg(ml)	250mg(50ml)	500mg(100ml)	750mg(150ml)
建議給藥時間	30分鐘	60分鐘	90分鐘

Q2：含ketorolac成份之注射劑型藥品可否用於退燒？

A2：1、依據衛生署97年四月公告，含ketorolac成份之注射劑型藥品適應症統一為“無法口服之病人，通常短期（≤5天）使用於手術後中重度急性疼痛之治療”。

2、且公告中規定含ketorolac成份之口服及注射劑型藥品仿單應刊載“**ketorolac 不可用於退燒**，且禁止使用於產科相關止痛。“之警語。

3. 藥物相關專題介紹

3.1 癌症的分子標靶治療

高毓璐同學
陳儷佳藥師

壹、前言

臨床腫瘤學的快速進展始於1960至1970年代，當時原本難以控制的何杰金氏病 (Hodgkin disease, HD) 及生殖細胞癌，成功地以化學治療藥物治癒，之後陸陸續續發現許多癌症對化學治療藥物具敏感性 (chemosensitive)，而且亦可藉由化療控制轉移性癌症的惡化。在1990年代晚期至2000年代初期，腫瘤科醫師可使用的新藥比起過去的三十年增加了許多，癌症的治療也有了長足的進步；但是癌症整體的存活率並沒有隨著使用更多的化療藥物而有更進一步增加，反而毒性變多，抗藥性的問題仍然存在。因此為了進一步改善治療成績，發展低毒性治療，科學界與藥廠於是利用癌症分子生物學的深入了解，尋求新的藥物作用標靶。理想的分子標靶應具備下列特點：(1) 大多數癌細胞有此標靶且大量表現 (2) 與癌症的致病機轉相關 (3) 與癌細胞的生存功能有關 (4) 其功能對正常細胞則非必要或較少表現 (5) 此分子標靶在腫瘤中少有變異性或突變率低 (6) 不易由細胞表面脫落或分泌；自1990年代末期起，標靶治療的新藥如雨後春筍般推出，許多藥物都有令人驚喜的療效，並且已經上市。以下將針對腫瘤分子標靶治療區分為單株抗體、表皮生長因子受體、血管新生與其他抑制訊息傳遞路徑相關的標靶作簡略的介紹。

貳、單株抗體 (monoclonal antibodies)

1、藥理機轉

單株抗體是一種經基因轉殖技術製造的免疫球蛋白，可區分為抗原接合區 (Fab domain) 與Fc區 (Fc domain)，Fab domain 在接合癌細胞上的特殊抗原後，可能經由三種機轉對癌細胞產生毒殺作用：(1) 抗體依賴型吞噬細胞毒殺作用 (antibody dependent cellular cytotoxicity)：經由Fc區活化具有Fc受體的自然殺手細胞或毒殺型T細胞，對癌細胞產生毒殺作用；吞噬細胞上的Fc受體的變異性，會影響受體與單株抗體Fc區接合能力 (binding affinity) 的強弱程度不一，而影響單株抗體的療效，甚至會造成抗藥性。(2) 補體依賴型細胞毒殺作用 (complement-dependent cytotoxicity)：Fc區活化補體形成膜攻擊複合體 (membrane attack complex) 造成癌細胞的崩解。(3) 抑制表面受體相關的細胞內訊息傳遞：單株抗體接合癌細胞表面的受體標靶後，使受體進入細胞並減少受體與胞外的生長因子結合，如此可以影響特殊訊息傳遞路徑造成細胞凋亡。

2、院內現有的單株抗體藥物

藥物	健保給付規定
藥名：Rituximab 商品名：Mabthera 中文名：莫須瘤 標靶：CD20	1.限用於 (1)復發或對化學療效有抗性之低惡度B細胞非何杰金氏淋巴瘤 (2)併用CHOP或其他化學療法，用於CD20抗原陽性之B瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患 (3)併用CVP化學療法，用於未經治療之和緩性 (組織型態為濾泡型) B細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人 (4)用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。 2.需經事前審查核准後使用。

參、表皮生長因子受體抑制劑 (epidermal growth factor receptor, EGFR inhibitors)

1、藥理機轉

表皮生長因子受體有四種：(1) erbB-1 (又稱EGFR)、(2) erbB-2 (又稱HER-2/neu)、(3) erbB-3、(4) erbB-4。這些受體延伸至細胞內的部份，除erbB-3之外，皆具有酪胺酸激酶 (tyrosine kinase, TK)，當TK和ATP接合後會將細胞內受體上的酪胺酸根磷酸化，進而活化下游的訊息傳遞路徑來刺激細胞生長。表皮生長因子 (EGF) 是一種生長促進因子，會接合到具有表皮生長因子受體的組織器官以調控許多生理機能。癌細胞則會因為受體過度表現或生長因子不受調控，而過度生長促進癌化過程。受體接合生長因子後會雙體化 (dimerization)，而可以形成兩個一樣的受體 (homodimer) 或兩個不同的受體 (heterodimer)。雙體化之後的表皮生長因子受體會活化彼此細胞內酪胺酸激酶區，進一步活化下游不同的訊息傳遞路徑，如：(1) PI3K / AKT 路徑、(2) Ras / Raf / MEK / MAPK 路徑、(3) STAT 路徑；以上路徑的訊息傳遞若失去正常調控，則會造成細胞過度生長、抑制細胞凋亡、增加血管新生、增加腫瘤的侵犯與轉移能力。

2、院內現有表皮生長因子受體抑制劑藥物

藥物	健保給付規定
藥名：Gefitinib 商品名：Iressa 中文名：艾瑞莎 標靶：EGFR	1.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腺性非小細胞肺癌之第三線用藥。 2.需經事前審查核准後使用。 3.醫師每次開藥以兩週為限，每兩週應回門診追蹤一次。 4.本藥品與erlotinib (如Tarceva) 不得併用。 5.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erlotinib (如Tarceva)。
藥名：Erlotinib 商品名：Tarceva 中文名：得舒緩 標靶：EGFR	1.限單獨使用於先前已使用過 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。 2.需經事前審查核准後使用。 3.醫師每次開藥以兩週為限，每兩週應回門診追蹤一次。 4.本藥品與gefitinib (如Iressa) 不得併用。 5.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 (如Iressa)。
藥名：Cetuximab 商品名：Erbix 中文名：爾必得舒 標靶：EGFR	1.cetuximab 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan及oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。 2.本案需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以9週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。使用總療程以18週為上限。
藥名：Trastuzumab 商品名：Herceptin 中文名：賀癌平 標靶：HER2	1.單獨使用於治療腫瘤細胞上有過度HER2表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。 2.與paclitaxel 或docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為IHC Test3 或FISH(+) 者。 3.經事前審查核准後使用。

肆、血管新生抑制劑 (inhibitors of angiogenesis)

1、藥理機轉

血管內皮成長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 會促使內皮細胞存活並不斷分裂，而且增加內皮細胞的移行性，造成腫瘤血管新生而促進癌細胞轉移。VEGF會增加血管通透性而使體液鬱積，亦促進內皮原始母細胞從骨髓中釋放到周邊循環。在大腸癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、攝護腺癌、肺癌與黑色素癌的研究中發現，VEGF 的過度表現會造成這些腫瘤的惡化與進展，是一個不好的預後因子。所謂的VEGF 包括一群結構類似血小板源生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)的雙體醣化蛋白 (dimeric glycoprotein)，目前已知的有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 與VEGF-E等。其中，VEGF-A是最早發現、研究最透徹，而且是最強的血管通透因子。VEGF-A促進血管新生的機轉，主要是透過與第二型VEGF受體 (VEGFR-2) 結合，經由受體在細胞內的酪胺酸激酶F1k-1，活化下游的phospholipase C-gamma / protein kinase C / Raf / MAPK 和PI3K / AKT 路徑，來促成腫瘤的血管新生。

2、院內現有血管新生抑制劑藥物

學名	商品名	中文名	標靶	衛生署適應症
Bevacizumab	Avastin	癌思停	VEGF-A	轉移性大腸直腸癌
Sunitinib	Sutent	紓癌特	VEGFR PDGFR	胃腸道間質瘤 亮細胞癌

伍、訊息傳遞相關之分子標靶治療 (signal transduction-related molecular-targeted therapy)

1、imatinib－酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors)

慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 幾乎都有第九和第二十二對染色體的轉位，也就是t (9;22) 或費城染色體 (Philadelphia chromosome)。這個染色體轉位造成第九染色體上的ABL 和第二十二染色體上的BCR 基因連在一起，形成一個嵌合基因 (chimeric gene)，而且會製造出BCR-ABL 嵌合蛋白。ABL是一個胞內酪胺酸激酶，基因轉位產物BCR-ABL則因為結構改變，造成ABL功能持續活化，經由下游訊息傳遞路徑STAT、PI3K / AKT、Ras / Raf / MAPK 促進癌化過程。Imatinib是一個小分子酪胺酸激酶抑制劑，有特異的作用對象，如BCR-ABL、C-KIT 與PDGFR。作用機轉則是經由佔據激酶的ATP接合處來達到抑制活性。

藥物	健保給付規定
藥名：Imatinib 商品名：Glivec 中文名：基利克 標靶： BCR-ABL、c-KIT	限用於 1.治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者使用。 2.用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。 3.治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。 4.使用前須先檢送病歷資料、用藥紀錄及治療計畫並經事前審查核准後使用。

2、蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors)

(1)藥理機轉

Bortezomib 是一個在哺乳動物細胞內26S蛋白酶體類似胰凝乳蛋白酶活動的可逆性抑制劑。26S蛋白酶體是一個很大的蛋白質複合體，可以分解有ubiquitinated標記的蛋白質。ubiquitin-proteasome 路徑在調控細胞內特定蛋白質的濃度扮演很重要的角色，而維持細胞平衡。抑制26S 蛋白酶體能阻止有ubiquitinated標記的蛋白質被分解，進而影響細胞內多重訊息傳遞正常的細胞平衡機制，造成細胞死亡。

(2)院內現有蛋白酶體抑制劑藥物

藥物	健保給付規定
藥名：Bortezomib 商品名：Velcade 中文名：萬科 標靶：proteasome	1.限用於經兩種化學治療藥物治療無效後之多發性骨髓癌病人。 2.每次使用以8 個療程為限，惟使用4個療程後，必須確定paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示為response 或stable status) 或對部分non-secretary type MM 病人以骨髓檢查plasma cell 為療效依據，方可使用後4個療程。 3.需經事前審查核准後使用。

3、mTOR激酶抑制劑 (mammalian target of rapamycin kinase, mTOR inhibitors)

(1)藥理機轉

mTOR分子是一種激酶，負責調節細胞增生訊號的傳遞。當mTOR被上游 (如：生長因子與其細胞表面受器結合) 的訊息活化後，可啟動下游訊息的傳遞，促使細胞分化或增生；當這種調節機制失控時，會導致細胞不正常的增生及分化不全而形成腫瘤，因此mTOR分子提供了科學家們在研究抗癌藥物的標靶治療上一個理想的目標。

(2)院內現有mTOR激酶抑制劑藥物

學名	商品名	中文名	標靶	衛生署適應症
Temsirolimus	Torisel	多你壽	immunophilin FKBP-12	腎細胞癌

參考資料

1. Tien, H. F. Molecular Therapy in Hematologic Malignancies. Formosan. J. Med. 2003;7:212-21
2. Hsieh, R. K. Molecular Targeted Therapy for Solid Tumors. Formosan. J. Med. 2003;7:222-6
3. Melisi, D. & Troiani, T. V. Damiano Therapeutic integration of signal transduction targeting agents and conventional anti-cancer treatments. Endocrine-Related Cancer 2004;11:51-68
4. Daniela D. Rosa, Gustavo Ismael, Lissandra Dal Lago Ahmad Awada Molecular-targeted therapies: Lessons from years of clinical development Cancer Treatment Reviews 2008;34, 61-80
5. 教育部顧問室。「生物技術科技人才培育先導型計畫」特定標的之新藥開發第十四章 癌症的分子標靶治療。
6. www.fda.gov/cder/foi/label/2001/21335lbl.pdf
7. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022088lbl.pdf>
8. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/021602lbl.pdf>

4. 醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要具有臨床啟發性之文章或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題：Memantine因合併使用Trimethoprim導致的肌陣攣及精神錯亂。

英文標題：Memantine-Induced Myoclonus and Delirium Exacerbated by Trimethoprim.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy. 2008; 42(3):443-447.

摘要內容:

Memantine是一低親合力、非競爭性的NMDA接受器的拮抗劑，因此可以防止glutamate的不正常傳導，改善認知功能，是amantadine的20-30倍強。是目前唯一美國FDA核准用於治療中至重度阿茲海默氏症的NMDA拮抗劑。本文描述一位78歲女性因阿茲海默氏症合併持續惡化的肌陣攣而入院，入院前4年開始服用 donepezil 5mg/day，前1年又加入memantine 10mg BID。後因尿路感染使用trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX 160 mg/800 mg)治療，而發生肌陣攣及精神錯亂。停用TMP/SMX後才恢復。數週後，加入trimethoprim 100 mg用於預防尿路感染，數週後又發生自發性全身性肌陣攣導致無法走路，並開始精神錯亂。入院前一週給予levodopa/carbidopa 250 mg/100 mg用於治療四肢抖動，結果病人變得更混亂及有攻擊性，於是入院接受治療。由於這些副作用與amantadine類似，而memantine的結構與amantadine很類似，懷疑memantine引起的，於是停用memantine。Trimethoprim可能與memantine有交互作用，亦停用。3天後，病人恢復原狀，不再躁動並配合性良好而出院。討論：Memantine因主要由腎臟排除，劑量必需因腎功能調整。凡是會干擾腎排除的藥物如：trimethoprim、metformin、imipramine，將可能導致memantine的蓄積。此病人腎功能已經不好，加上併用trimethoprim與memantine，於是發生嚴重的肌陣攣及精神錯亂。(曾淑鈺科主任)

中文標題：Levodopa與腸道營養的交互作用。

英文標題：Interaction Between Levodopa and Enteral Nutrition.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy. 2008; 42(3):439-442.

摘要內容：

Levodopa 是 dopamine 的前驅物，它與 dopamine 不同，可以通過血腦屏障，在基底神經節及周邊代謝轉變為 dopamine，產生藥理作用及副作用。周邊 decarboxylase 抑制劑，如 carbidopa 與 benserazide，會抑制 levodopa 的周邊脫羧基化(decarboxylation)，與 levodopa 併用時，使更多的 levodopa 到達腦部。這些周邊 decarboxylase 抑制劑本身不會通過血腦屏障，所以不會影響 levodopa 在中樞神經的代謝。Carbidopa 在治療劑量下沒有明顯的藥效，它使 levodopa 的劑量降低 70-75%，並提高 levodopa 的血中濃度、延長半衰期、降低 dopamine 及 homovanillic acid 的血中及尿中濃度。減少腦部以外組織形成 dopamine，可避免 dopamine 引起的心律不整。

本文描述一位77歲男性，患有帕金森氏症多年，此次因腦內出血住進加護病房，為補充營養，給予口服胃管灌食，最初以連續性1.4 g/kg/day 的蛋白質投與。住院期間仍持續給藥：carbidopa /levodopa 25mg/100mg 1.5# QID、pramipexole 1.5mg TID、entacapone 200mg QID，但發現藥物無效，病患出現嚴重僵硬。經文獻查證，蛋白質會干擾 levodopa 的吸收，造成治療失敗。於是減少蛋白質的投與為 0.9 g/kg/day，並將連續性灌食改為間斷性，且與 levodopa 給藥的時間分開。調整之後，病患帕金森氏症獲得明顯改善。此病例依 Naranjo 可能性分類為非常可能的。因此可知高蛋白食物將會降低 levodopa 的吸收。(曾淑鈺科主任)

中文標題：Lapatinib：一個嶄新的雙重抑制HER2及EGFR之酪胺酸激酶活性。

英文標題：Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy. 2006; 40(2) : 261-269

摘要內容：

Lapatinib為一口服之活性小分子，可同時強力而可逆性的抑制HER2及EGFR之酪胺酸激酶活性，臨床試驗前已證實不會產生trastuzumab之交叉抗藥性情形。美國食品暨藥物管理局（FDA）於2007年3月快速核准乳癌標靶治療之口服用藥lapatinib上市，與capecitabine併用於治療伴有腫瘤呈現HER2過度表現及曾使用anthracyclines、taxanes及trastuzumab治療之進展性或轉移性乳癌。Lapatinib對酪胺酸激酶之雙重抑制作用（同時抑制ErbB1及ErbB2），有別於只抑制ErbB2之細胞外部份的單株抗體（如trastuzumab）。就理論而言，這種雙重酪胺酸激酶抑制劑比單一酪胺酸激酶抑制劑更具優勢。經由口服方式投與，建議劑量為每日1250 mg（每日一次，在飯前或飯後至少1小時服用），連續使用21天（Days 1- 21）；capecitabine 口服劑量為每日2000 mg/m²（每日分二次服用，間隔12小時；與食物併服或飯後30分鐘內服用），連續使用14天（Days 1-14），以21天為一次治療週期。治療療程必須一直持續，直至患者疾病惡化或產生無法接受的副作用為止。最常見的副作用為腹瀉、手足症候群（hand-foot syndrome）、噁心、嘔吐、皮膚紅疹、虛弱及厭食等，其中副作用等級大多屬於一、二級，而三、四級副作用則罕見。最常見的三、四級副作用為腹瀉及手足症候群，而腹瀉是最常造成停藥的原因。Lapatinib使用於左心室功能損害、嚴重肝功能不良及心電圖呈現QT波延長者時須特別小心，可能需要調降藥物劑量。一般在劑量高達每日1800mg仍呈現良好耐受性，且並無anthracyclines及trastuzumab之心臟毒性。藥物動力學：具高度蛋白結合率，主要經由肝臟代謝，其中以CYP3A4及CYP3A5為主要代謝酵素，經由糞便排除佔藥物劑量約27%(3 - 67%)；其腎排除率很低，約不到2%。(曾淑鈺科主任)