



發行人：陳瑞杰

總編輯：簡淑真

執行編輯：陳姿廷

電話：27372181-8444

地址：台北市吳興街 252 號

---

中華民國一百零四年七月一日 出刊

第 69 期

---

本期內容：

- 🌿 抗愛滋病毒藥物 – 接合酶抑制劑：Isentress®/游秀靜 藥師
- 🌿 治療乳癌的新希望—Halaven® (Eribulin) 賀樂維/ 陳緯真 藥師
- 🌿 Velafaxin 與 Metoclopramide 藥物交互作用造成錐體外症候群不良反應  
案例分享/ 江宜芳 藥師
- 🌿 藥劑部 104 年 4 月- 104 年 6 月藥品異動



抗愛滋病毒藥物 – 接合酶抑制劑：Isentress®

游秀靜 藥師

### 前言

從 1984 年到 2015 年 3 月為止，疾病管制署接獲通報本國籍感染 HIV 病毒的人數共有 29,234 人，其中發病者有 12,888 人。

目前我國的政策是提供 HIV 患者高效能抗愛滋病毒療法，藉由藥物治療來降低患者體內的病毒量，並減少傳染他人的機率，達到「以治療作為預防」的公共衛生目的。

### 高效能抗愛滋病毒療法

高效能抗愛滋病毒療法(Highly Active Antiretroviral Therapy；HAART)俗稱雞尾酒療法，是組合三種以上的抗愛滋病毒藥物來控制患者的血清病毒數量(serum viral load)、提高 CD4 淋巴球數、降低伺機性感染的風險，並減少愛滋病毒的傳播。一般以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors；NRTI) 為治療主軸，再搭配非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors；NNRTI)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors；PI)、病毒融合抑制劑 (fusion

inhibitors)、接合酶抑制劑 (integrase inhibitors) 或 CCR5 antagonist 等機轉的藥物挑選一種，來治療愛滋病毒。

### 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

爲了兼顧財政預算及感染者的醫療權益，疾管署自 2012 年 6 月 1 日起實施「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，臨床使用應以第一類藥物處方給予治療。如果第一類藥物治療失敗且進行人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測發現病毒有抗藥性，或病患對於使用中的藥物出現無法耐受的副作用時，才可向疾管署申請使用二、三、四類藥物，依次序往後選擇。

此規範的四類藥品處方內容，第一類與第二類的藥品處方爲兩種 NRTI 搭配一種 NNRTI。第三類則是兩種 NRTI 搭配 PI、integrase inhibitors 或 CCR5 antagonist。第四類藥品處方則爲其餘每月超過 17,500 元之處方。詳細藥物品項搭配內容請見附件。

以上抗病毒藥物建議於發病後 72 小時內投與，可達到之效果較佳。

### 藥品名稱及外觀

宜昇瑞 膜衣錠，Isentress<sup>®</sup> film coated tablets 400mg，(raltegravir, MSD)，爲粉橘色橢圓錠，一面有刻痕 227。



### FDA 的適應症

HIV infection

### 機轉

Raltegravir 可以抑制 HIV-1 接合酶 (integrase) 的催化活性，此接合酶是 HIV 病毒複製所必需的酵素。嵌合失敗的 HIV-1 基因無法生成新感染性病毒顆粒，因此，抑制嵌合作用可遏阻病毒感染擴大。但是，Raltegravir 並不會抑制 DNA 聚合酶  $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$ 。

### 藥物動力學

1. 吸收：在空腹狀態下，Raltegravir 可以快速被身體所吸收，其 Tmax 大約為 3 小時，其口服生體可用率 $\geq$ 32%。
2. 分布：在 2~10 $\mu$ M 的濃度範圍，Raltegravir 與人類血漿蛋白結合（protein binding）的比率大約為 83%。Raltegravir 可以通過大鼠的胎盤，但沒有足夠證據說明 Raltegravir 會通過血腦障壁（B.B.B.）。
3. 代謝：主要是透過肝臟的葡萄糖醛酸化作用（uridine diphosphate glucuronosyltransferase-mediated glucuronidation）所代謝。
4. 排除：Raltegravir 的排除半衰期為 9 小時，32% 由腎臟排除，51% 由糞便排除。

### 用法用量

成人：口服投予 Isentress 400mg，每日兩次。

兒童及青少年：六歲(含)以上，體重 25 公斤以上：口服投予 Isentress 400mg，每日兩次。

### 劑量調整

1. 腎功能不全病人：不需調整劑量。
2. 肝功能不全病人：輕度到中度，不需調整劑量。重度肝功能不全病人，目前並無文獻說明。

### 懷孕分級及哺乳

懷孕分級：C 級，在動物實驗發現有致畸胎性。

哺乳：目前不確定 Raltegravir 是否會排入母乳中。

### 藥物交互作用

1. Raltegravir 主要透過一種由 UGT1A1 所媒介的葡萄糖醛酸化路徑進行代謝，進而排出體外，因此，併用具有強力 UGT1A1 誘導的藥物，例如：Rifampin，可能會

降低 Raltegravir 的血中濃度。若病患有併用 Rifampin，成人劑量應調整為 800mg，每日兩次。

2. 併用鎂鋁制酸劑，可能會減少 Raltegravir 的吸收，如須併用，應間隔六小時。
3. 併用 HMG-coA inhibitors 可能會增加肌痛或肌病的風險。
4. 併用 proton pump inhibitors 或 H2 antagonists 可能會增加 Raltegravir 的血中濃度。

## 副作用

腸胃道方面：噁心、嘔吐

神經方面：頭痛（2-9.3%）、失眠（4%）

皮膚方面：Stevens – Johnson syndrome、Toxic epidermal necrolysis

免疫方面：過敏反應（< 2%）

骨骼肌肉方面：肌痛、橫紋肌溶解

精神方面：疲勞、異常作夢、作惡夢、失眠、憂鬱

肝臟方面：ALT 及 AST 上升

腎臟方面：腎衰竭（< 2%）

## 追蹤及監測

1. Viral load：建議每 4 - 8 周追蹤病毒數量直到病毒量小於 200 copies/ml，之後可視臨床症狀評估每 4 - 6 個月追蹤。
2. CD4 counts：開始治療的前兩年或 CD4 counts 少於 300 cells/mm<sup>3</sup>，建議每 3 - 6 個月追蹤，之後可每年追蹤一次。
3. ALT、AST 及 Total bilirubin：建議可以每 3 - 6 個月追蹤或視臨床症狀決定。

## 其他資訊

1. Isentress 在本院屬於緊急採購藥品。
2. Isentress 除了膜衣錠外，尚有懸浮液及咀嚼錠的劑型，不過目前台灣尚未核准。因此，根據衛福部核准的中文仿單，只有 25 公斤以上，滿六歲的兒童、青少年及成年人能使用此成分之藥品。

## 結語

根據 2013 年 9 月疾管署所制定的「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，Isentress 屬於第三類藥品處方，當病人有不適用 NNRTI 的情況出現時才能使用。因此，目前在台灣臨床上並不會給予初期感染的患者處方此藥品。

HARRT 治療，可降低病毒數量，提高 CD4 淋巴球數，進而減少伺機性感染的風險，降低愛滋病患者的死亡率。而患者是否能遵照醫囑，按時服藥，才是整個治療能發揮最大效果的關鍵。

## 附件

抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範		
類別	藥品處方	使用規範
一	Combivir <sup>®</sup> (Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC) + Stocrit <sup>®</sup> (Efavirenz ; EFV)	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	Combivir <sup>®</sup> (Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC) + Viramune <sup>®</sup> XR (Nevirapine ; NVP)	
	Combivir <sup>®</sup> (Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC) + Edurant <sup>®</sup> (Rilpivirine ; RPV)	
	Duovir- N <sup>®</sup> ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudin ; 3TC / Nevirapine ; NVP)	
二	Viread <sup>®</sup> (Tenofovir ; TDF) + 3TC <sup>®</sup> (Lamivudine ; 3TC) + Stocrit <sup>®</sup> (Efavirenz ; EFV)	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 ZDV 之原因。病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先。
	Kaletra <sup>®</sup> ( Abacavir ; ABC / Lamivudine ; 3TC ) + Stocrit <sup>®</sup> ( Efavirenz ; EFV )	
	Truvada <sup>®</sup> ( Tenofovir ; TDF / Emtricitabine ; FTC ) + Stocrit <sup>®</sup> ( Efavirenz ; EFV )	

	Viread® ( Tenofovir ; TDF ) + 3TC® ( Lamivudine ; 3TC ) + Viramune® 200mg ( Nevirapine ; NVP ) × 2 顆	
	Kaletra® ( Abacavir ; ABC / Lamivudine ; 3TC ) + Viramune® 200mg ( Nevirapine ; NVP ) × 2 顆	
	Truvada® ( Tenofovir ; TDF / Emtricitabine ; FTC ) + Viramune® 200mg ( Nevirapine ; NVP ) × 2 顆	
	Viread® ( Tenofovir ; TDF ) + 3TC® ( Lamivudine ; 3TC ) + Viramune® XR ( Nevirapine ; NVP )	
	Kaletra® ( Abacavir ; ABC / Lamivudine ; 3TC ) + Viramune® XR ( Nevirapine ; NVP )	
	Truvada® ( Tenofovir ; TDF / Emtricitabine ; FTC ) + Viramune® XR ( Nevirapine ; NVP )	
	Atripla® ( Tenofovir ; TDF / Emtricitabine ; FTC / Efavirenz ; EFV )	
三	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC ) + Celsentri® ( Maraviroc ; MVC )	(接受器阻斷類藥物) 醫師應於用藥前完成 CCR5 趨性試驗，並將試驗報告歸入病歷。
	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC ) + Prezista® 800 mg ( Darunavir ; DRV ) + Novir® 100 mg ( Ritonavir ; RTV )	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不 宜使用 NNRTI 之原因。
	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC ) + Kaletra® ( Lopinavir ; LPV / Ritonavir ; RTV )	
	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC ) + Reyataz® 400 mg ( Atazanavir ; ATV )	
	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC ) + Reyataz® 300 mg ( Atazanavir ; ATV ) + Novir® 100 mg ( Ritonavir ; RTV )	
	Combivir® ( Zidovudine ; ZDV / Lamivudine ; 3TC )	

	+ Isentress <sup>®</sup> (Raltegravir ; RAL)	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查。
<p>注意事項：</p> <p>一、藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。</p> <p>二、若無醫療相關使用禁忌，建議優先使用價格較低之處方組合。</p> <p>三、本規範以常用處方為主，其他組合在 17,500 元以下者不需事前審查。</p> <p>四、個別藥物之適用狀況，請參考衛生福利部疾病管制署最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。</p> <p>五、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。</p> <p>各藥品學名、成分簡寫及 商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以疾病管制署全球資訊網公布 之資訊為主。</p>		
104.1.1 版		

#### 文獻資料

1. 仿單
2. Micromedex
3. Uptodate
4. 衛生福利部疾病管制署
5. 愛滋病檢驗及治療指引(第四版)
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



## 前言

根據衛生福利部國民健康署統計，民國 101 年乳癌發生率，在臺灣女性癌症排名第 1 位，死亡率的排名於女性為第 4 位。民國 101 年女性初次診斷為乳房惡性腫瘤者為 10,525 人，且當年死因為乳房惡性腫瘤者在女性有 1,912 人。因此隨著罹患乳癌的人數逐漸增加，治療乳癌相關的新藥在近幾年來也不停地蓬勃發展。

## 乳癌的症狀

乳癌是由乳房乳腺管細胞或腺泡細胞不正常的分裂後，繁殖而形成的固態惡性腫瘤。早期乳癌通常不會引起疼痛，可能完全沒有症狀，醫師觸診時也無法觸摸得到；但隨著癌症生長會造成異常，例如：乳房腫塊、凹陷、大小或形狀改變、乳頭異樣分泌物、淋巴腺紅腫等。

## 乳癌篩檢

乳房 X 光攝影檢查：

能偵測到乳房鈣化點或腫瘤，發現無症狀的 0 期乳癌。我國 45-69 歲婦女為罹患乳癌高峰，國民健康署提供 45-69 歲及 40-44 歲具乳癌家族史婦女，每 2 年一次乳房 X 光攝影檢查。

乳房超音波檢查：

利用超音波反射原理來檢查乳房內有無腫塊，解像力及穿透力足以檢視整個乳房。

## 乳癌的分期

目前乳癌的分期是依據：T:腫瘤大小，N:腋下淋巴腺轉移與否，M:遠處是否轉移等 TNM 系統來分為：(依據 UICC，AJCC2002 分期)

零期乳癌：即原位癌，為最早期乳癌，癌細胞仍在乳腺管基底層或乳小葉內。

- 第一期乳癌：腫瘤小於 2 公分以下的浸潤癌且腋下淋巴結無癌轉移。
- 第二期乳癌：腫瘤 2-5 公分之間的浸潤癌；或腫瘤 < 2 公分但腋下淋巴結 1~3 顆有癌轉移。



- 第三期乳癌：局部廣泛性乳癌，腫瘤大於 5 公分的浸潤癌，且腋下淋巴結有任何癌轉移或有胸壁皮膚的浸潤乳癌。或鎖骨上淋巴結轉移，或腋下淋巴結 4 顆以上有轉移。
- 第四期乳癌：轉移性乳癌，已有遠處器官轉移(如肝、肺、骨)等。

## Halaven<sup>®</sup> (Eribulin)簡介

Eribulin 是由西太平洋的黑色軟海綿 (Halichondria okadai) 所發展出來的新藥，其為黑色軟海綿中分離出來的 halichondrin B 的合成類似物。這種化合物的療效機轉為微小管動態抑制劑(Microtubule dynamic inhibitor)，對於微小管的末端具有高親和性，因此可以抑制微小管的多聚合化，進而阻斷其增長，造成不可逆的有絲分裂阻斷，而導致細胞凋亡。

## 適應症及健保規範

Halaven<sup>®</sup> (Eribulin)於 2010 年 11 月獲得美國食品藥物管理局的核准使用，台灣於 2014 年 3 月也核准上市，並於 2014 年 12 月獲得健保給付(表一)，其適應症:用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療(先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療)。

健康保險藥物給付項目及支付標準—第六編第八十三條

「藥品給付規定」修正規定

第 9 節 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

(自 103 年 12 月 1 日生效)

修正後給付規定	原給付規定
9.48. Eribulin (如 Halaven): <u>(103/12/1)</u> <u>1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</u> <u>2. 需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。</u>	無

備註：劃線部份為新修訂之規定。

表一: Halaven® (Eribulin)健保給付規定

## 臨床試驗

Eribulin 之所以變成晚期乳癌新穎的化學治療藥物，主要根據一項名為 EMBRACE 的開放性且隨機的第三期臨床試驗結果：

試驗收納了 762 位具有轉移性乳癌且曾經接受 2-5 種化學療程(包含 anthracycline 和 taxane 為基礎之輔助性或針對轉移性乳癌的化學治療)的患者。試驗中以 2:1 的比例將患者隨機分配至 Halaven® (治療組，n=508)或至隨機分組前已選擇之單一療法(對照組，n=254)。Halaven®組給予的劑量為:第 1 天和第 8 天給予 Halaven® 1.4mg/m<sup>2</sup>，每 21 天為一週期。患者接受 Halaven®治療時間中位數為 5 個週期(範圍：1~23 個週期)。對照組的病患則是交由臨床治療醫師選擇接下來的用藥，對照組包括 97%化學治療(分別為 26% vinorelbine，18% gemcitabine，18% capecitabine，16% taxane，9% anthracycline，10% 其他化學治療)和 3% 荷爾蒙治療。患者中位年齡為 55 歲(範圍：27~85 歲)且其中 92% 為白人。

結果發現 Halaven®實驗組的整體存活時間為 13.1 個月，對照組為 10.6 個月，大約可以減少風險 19%，具有統計學上的顯著改善。兩組之腫瘤預後特性相似，且患者先前接受化學治療之中位數兩組皆為 4 次。隨機分配至 Halaven®治療組之患者中，依照 RECIST 標準之客觀反應率為 11% (95%CI: 8.6%，14.3%)，中位反應期間為 4.2 個月 (95%CI: 3.8，5.0 個月)。

嚴重的副作用情況兩組非常類似，使用 Halaven®實驗組最常見的兩大副作用，分別為(1)疲憊，嚴重疲憊大約為 8.8%；(2)嗜中性白血球減少，其屬於嚴重程度的大約為 45%，表示單一性使用這個藥物其耐受性是可以接受的；另外，與其他化療藥物相比，Halaven®比較不會出現噁心、嘔吐等副作用。

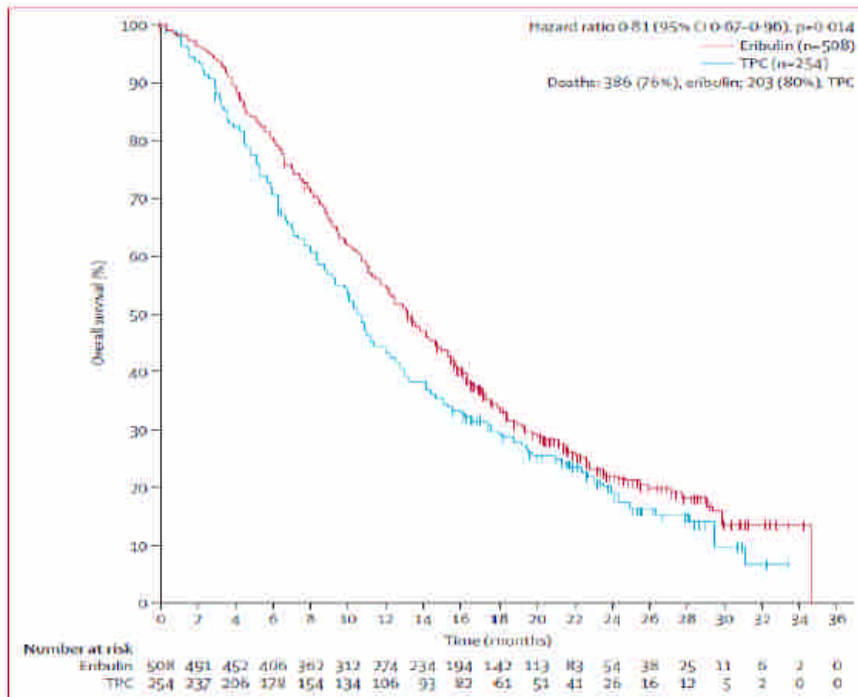


Figure 5: Kaplan-Meier graph of overall survival in an updated analysis. Analysis included the intention-to-treat population and was not protocol prespecified. Tickmarks show censored data. TPC=treatment of physician's choice.

圖一:Halaven®治療組與對照組整體存活期之分析

### 配置與儲存

- 製備及給藥說明：自單次使用之小瓶中抽取所需劑量之 Halaven®，給予未稀釋或以 100 mL 0.9% 氯化鈉溶液稀釋之注射液(USP)。
- 勿以葡萄糖溶液稀釋或是用含葡萄糖溶液之靜脈注射管線給藥。
- 勿與其他藥物併用相同之靜脈注射管線給藥。
- 注射器中未稀釋或是稀釋後之 Halaven®於室溫下最長可放置 4 小時，於冷藏 (40°F/4°C)最長可放置 24 小時。

### Halaven®建議劑量

- 單位劑量 1.4 mg/m<sup>2</sup>，於第 1 天和第 8 天以靜脈注射 2 至 5 分鐘給藥，每 21 天為一週期。
- 輕度肝功能不全患者(Child-Pugh A)，建議劑量為 1.1 mg/m<sup>2</sup>，療程同上。
- 中度肝功能不全患者(Child-Pugh B)，建議劑量為 0.7 mg/m<sup>2</sup>，療程同上。
- 中度腎功能不全患者(肌酸酐清除率 30-50 mL/min)，建議劑量為 1.1 mg/m<sup>2</sup>。
- 劑量調整：每次給藥前須評估周邊神經病變及全血球計數。
- 延後給藥之建議：如有以下任一情況，則勿在第 1 天或第 8 天給予 Halaven®：

- 絕對嗜中性白血球計數 (ANC) < 1,000/mm<sup>3</sup>
- 血小板 < 75,000/mm<sup>3</sup>
- 3 級或 4 級非血液性毒性
- 第 8 天給藥最多可延後一週。若於第 15 天毒性未消除或嚴重度未降低至 2 級(含)以下，則停止給藥。若於第 15 天毒性消除或嚴重度降低至 2 級(含)以下，則降低 Halaven®給藥劑量，且不可於 2 週內開始下一週期。

### 特殊族群使用

- 懷孕：D級，可能會對於胎兒造成傷害。在動物實驗中，對大鼠投與約人體建議劑量的一半，即可觀察到胚胎毒性及致畸性。若於懷孕期間使用Halaven<sup>®</sup>，或是使用Halaven<sup>®</sup>期間懷孕，應告知其對胎兒之潛在風險。
- 授乳：目前對於Halaven<sup>®</sup>是否會分泌到乳汁中仍無法確定。
- 小兒使用：18歲以下之小兒患者使用Halaven<sup>®</sup>之安全性及療效尚未確立。
- 老年人使用：其安全性於這些受試者與年輕受試者未觀察到整體差異。

### 注意事項及副作用

最常見之不良反應(≥25%)為：嗜中性白血球減少症、貧血、乏力/疲勞、禿髮、周邊神經病變、噁心及便秘等。最常見的嚴重不良反應為：嗜中性球減少症合併發燒(4%)及嗜中性白血球減少症(2%)。最常導致中斷治療的不良反應是周邊神經病變(5%)。因此，應該密切監視患者是否出現周邊運動和感覺神經病變之徵象。另外，可能會造成 QT 波延長(QT-interval prolongation)的心臟毒性，應儘量避免併用可能增加延長 QT 波風險之藥物。必須併用時，應定期監測心電圖。對於肝臟 CYP450 酵素酶的活性並無顯著影響，也預期不會與 P-glycoprotein 抑制劑產生藥物交互作用。

MedDRA 10版	HALAVEN® n=503		對照組 n=247	
	所有 等級	≥3級	所有 等級	≥3級
<b>血液及淋巴系統異常<sup>a</sup></b>				
嗜中性白血球減少症	82%	57%	53%	23%
貧血	58%	2%	55%	4%
<b>神經系統異常</b>				
周邊神經病變 <sup>b</sup>	35%	8%	16%	2%
頭痛	19%	<1%	12%	<1%
<b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b>				
乏力/疲勞	54%	10%	40%	11%
黏膜發炎	9%	1%	10%	2%
發熱	21%	<1%	13%	<1%
<b>胃腸消化系統異常</b>				
便秘	25%	1%	21%	1%
腹瀉	18%	0	18%	0
噁心	35%	1%	28%	3%
嘔吐	18%	1%	18%	1%
<b>骨骼肌肉及結締組織異常</b>				
關節痛/肌痛	22%	<1%	12%	1%
背痛	16%	1%	7%	2%
骨骼疼痛	12%	2%	9%	2%
四肢疼痛	11%	1%	10%	1%
<b>臨床檢查</b>				
體重下降	21%	1%	14%	<1%
<b>代謝及營養方面異常</b>				
缺乏食慾	20%	1%	13%	1%
<b>呼吸道、胸部及橫膈異常</b>				
咳嗽	14%	0	9%	0
呼吸困難	16%	4%	13%	4%
<b>皮膚及皮下組織異常</b>				
禿髮	45%	NA <sup>c</sup>	10%	NA <sup>c</sup>
<b>感染和寄生蟲感染</b>				
尿道感染	10%	1%	5%	0

表二:使用 Halaven®中患者發生率至少 10%之不良反應

## 結語

乳癌病患面臨復發、轉移的患者不少，且通常大多已使用過紫杉醇（taxane）與小紅莓類（anthracycline）治療藥物。此時的治療策略，通常會先評估患者以前接受過哪些治療藥物，看能否重複搭配再使用，不過治療效果可能有限；Eribulin (Halaven®)為經過臨床研究證實可有效延長乳癌患者存活期的新藥，算是對晚期或復發轉移性乳癌患者帶來另一個希望。相較於其他治療轉移性乳癌的藥物，Halaven®使用程序較為簡便，可以減少患者入院後長時間化療藥物靜脈滴注的煎熬，且不需事先投予類固醇或抗過敏藥物，較不會影響肝臟 CYP450 酵素酶的活性，加上治療反應佳、副作用較輕微，患者治療的意願相信也會提高。通過健保給付後，對於許多轉移性乳癌患者，是一大福音。

## 資料來源

1. 中華民國 101 年癌症登記報告 衛生福利部 國民健康署 104 年 2 月出版
2. 衛生福利部 中央健康保險署 <http://www.nhi.gov.tw/>

3. 乳癌防治基金會 <http://www.breastcf.org.tw/>
4. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-23
5. Uptodate-Eribulin: Drug information
6. Micromedex -Eribulin<sup>®</sup>: Drug information.
7. Halaven<sup>®</sup> (Eribulin)賀樂維<sup>®</sup>注射液藥品仿單



## Velafaxin 與 Metoclopramide 藥物交互作用造成錐體外症候群不良反應案例分享

江宜芳 藥師

### 案例簡介

60 歲男性，於 104 年 1 月 20 日因有降結腸腺癌 pT3N1cM0 Stage IIIB 而做腹腔鏡將作左側半結腸切除，之後在門診定期追蹤並持續服用 Xeloda<sup>®</sup>(Capecitabine)治療，近兩星期因嘔吐腹瀉且腹痛而體重下降 6 公斤，因營養過度缺失，於 4 月 23 日收入院作週邊靜脈營養補充。

自入院後每天給予病人一袋週邊靜脈營養 SmofKabiven<sup>®</sup> (Glucose 13% , Lipid , Amino acid)1448mL 作為營養補充，並且每天三次給予 Primperan<sup>®</sup>(Metoclopramide)針劑一支來緩解病患嘔吐的症狀，但症狀仍未得改善。24 日安排胃鏡檢查，發現十二指腸有多處潰瘍，開始給予 Nexium<sup>®</sup> (Esomeprazole Sodium)1vial QD；同時合併有發燒的症狀，給予預防性抗生素 Cefa<sup>®</sup> (Cefazolin) 1g q8h。

28 日凌晨 00:58 病人表示：「從下午 5-6 點就開始有坐立難安情形，現在想休息，但就覺得很躁，跟之前情形一樣，是不是因為打幫助腸胃蠕動的針有關？」，告知值班醫師，之後開立 Diphenhydramine 1 amp stat，施打後病人的症狀緩解能入睡休息，後續觀察病人狀況穩定，隨後出院。

訪視病人後得知：病人長期服用在他院處方的精神科用藥 Rivotril<sup>®</sup>0.5mg (Clonazepam) 1 tab QN，Effexor<sup>®</sup> XR 75mg(Venlafaxine) 1tab QDPM，Xanax<sup>®</sup> 0.5mg (Alprazolam) 1tab QDPM，此次住院期間以自備藥方式服用藥品，病人自述每日都依醫囑按時服藥；比對此次住院用藥紀錄後，發現 Venlafaxine 與 Metoclopramide 之間有嚴重藥物交互作用，會造成錐體外症狀 (extrapyramidal symptom；EPS)，或者是抗精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome；NMS) 的藥物不良反應。

### 討論

Venlafaxine (Effexor<sup>®</sup> XR 75mg)在人體中的抗憂鬱機轉與加強中樞神經介質的活性有關，臨床研究顯示，Venlafaxine 與其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)會加強抑制神經性血清素(Serotonin)及正腎上腺素(Norepinephrine)的再吸收作用，而對多巴胺(Dopamine)再吸收的抑制作用較弱；Metoclopramide (Primperan<sup>®</sup>)是很強的中樞 Dopamine 受體(D2 receptor)拮抗劑，具有止吐與鎮定作用，是個多功能的腸胃藥，其

止吐作用來自對延腦中 Dopamine 受體的直接抑制，但在較高劑量下可能會再進行經由拮抗中樞 Serotonin 受體作用的 5-HT<sub>3</sub> 路徑而達到止吐的效果，由此說明高劑量使用的療效會比低劑量更顯著；經由兩者藥物的作用機轉可見：在同時併用之下可能會使神經元對 Serotonin 的再吸收效果下降，再加上 Serotonin 受體被 Metoclopramide 拮抗，而導致神經細胞外的 Serotonin 濃度急遽上升，因此可能造成血清素症候群 (serotonin syndrome) 或者抗精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome；NMS)；再者，由於 Venlafaxine 對 Dopamine 再吸收的抑制作用較弱，同時合併高劑量 Metoclopramide 競爭 Dopamine 受體，導致 Metoclopramide 對 Dopamine 產生高拮抗作用的結果，會因而造成神經系統的錐體外症狀 (extrapyramidal symptom；EPS) 的藥物不良反應。

抗精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome；NMS) 的特徵有意識狀況改變、肌肉僵直、高體溫與自律神經功能異常，可能發生使用抗精神分裂藥物後的三天至數星期不等，病程約持續七天左右；血清素症候群特徵：意識狀態的改變、肌肉僵化、活動失能和自律神經異常，其中噁心、嘔吐及腹瀉有別於抗精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome；NMS) 的臨床症狀，而血清素症候群通常發生的速度很快，大約數分鐘就會產生，而病程約不超過二十四小時，大部分六小時內即可達到症狀緩解；錐體外症狀會產生急性肌張力不全、靜坐不能、似 Parkinsonian 症狀、肌肉張力過高與易激動，可以肌肉注射 antihistamine 如：diphenhydramine 50mg 即可緩解症狀 (Table 1)。

Table 1. NMS、Serotonin syndrome 與 EPS 的相互比較表

	Neuroleptic Malignant Syndrome	Serotonin Syndrome	Extrapyramidal Symptom
<b>臨床特徵</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>意識狀況改變</li> <li>肌肉僵直</li> <li>持續高體溫(&gt;38°C)</li> <li>自律神經功能異常</li> <li>可能發生使用抗精神分裂藥物後的三天至數星期不等，病程約持續七天左右。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>意識狀況改變</li> <li>自主神經過度興奮</li> <li>神經肌肉異常</li> <li>高體溫</li> <li>顫抖</li> <li>通常發生的速度很快，大約數分鐘就會產生，而病程約不超過二十四小時，大部分六小時內即可達到症狀緩解。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>急性肌張力不全</li> <li>靜坐不能</li> <li>似巴金森氏症</li> <li>遲發性運動不能 (Tardive dyskinesia)</li> </ol>
<b>Risk factor</b>	抗精神病藥品: 1.劑量:使用劑量過高	常見藥品 1.SSRIs	常見藥品 1. <a href="#">Haloperidol</a>



	2.速度:劑量增加太快 3.劑型:使用注射劑型超過五天	2. MAOIs 3.Valproate 4.Nacrotics 5.Antiemetics 6.Antimigraine agent 7.Sibutramine 8.Antibiotics 9.Lithium	2. <a href="#">Fluphenazine</a> 3. <a href="#">Metoclopramide</a> 4. SSRI SNRI NDRI ( <a href="#">Duloxetine</a> , <a href="#">Sertraline</a> , <a href="#">Escitalopram</a> , <a href="#">Fluoxetine</a> , and <a href="#">Bupropion</a> )
<b>Diagnosis</b>	主要：1.高體溫 2.肌肉僵直 3.CPK 數值過高 次要：1.BP 過快 2.血液動力學異常 3.意識狀況改變 4.盜汗 5.WBC 上升	<u>Hunter Toxicity Criteria</u> <u>Decision Rule</u> 1.自發性肌肉痙攣 2.誘發性肌肉痙攣 + 焦慮或盜汗 3.眼部誘導性肌肉痙攣+焦慮或 4.顫抖 + 反射亢進. 5.緊張亢進 + 高體溫(>38°C) +眼部誘導性肌肉痙攣	
<b>Lab data</b>	1.CPK 上升 2.持續性白細胞增多症 (Leukocytosis) 3.LDH, ALP, AST,ALT 些微上升 4.蛋白尿、急性腎衰竭 5.血鐵偏低	沒有切確的臨床檢驗可做為診斷的依據，但略會有下列現象發生： 1.WBC 上升 2.CK 上升 3.HCO <sub>3</sub> 下降	
<b>Antidote</b>	1.Dantrolene 2.Bromocriptine 3.Amatadine	Cyproheptadine	<a href="#">Diphenhydramine</a> Aanticholinergic agents： <a href="#">Benztropine</a> <a href="#">Trihexyphenidyl</a>
<b>處置</b>	1.停用可能造成不良反應的藥品 2.支持治療 3.投予解藥	1.停用可能造成不良反應的藥品 2.支持治療 3.給予 BZD (控制焦慮症狀) 4.投予解藥	1.停用可能造成不良反應的藥品 2.支持治療 3.投予解藥

### 結語

經由上述討論後，此案例所發生的不良反應雖然有造成血清素症候群(serotonin syndrome)或抗精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome ; NMS) 的危險因子存在，但臨床反應尚未達到上述兩者的診斷條件，僅有符合錐體外症狀 (extrapyramidal symptom ; EPS) 的臨床條件，因此評定此不良反應案件為 Easyfor SR 與 Primperan 藥物交互作用造成錐體外症候群不良反應。

由於目前使用抗憂鬱藥品亦廣泛併用 Metoclopramide 的人數增加，因此對於同時使用具有 SSRI 作用的抗憂鬱藥品與 Metoclopramide 產生藥物交互作用不良反應發生率也可能會上升，而此類藥物不良反應發生的嚴重度差異性很大，甚至可能會造成死亡，藉由上述的案例及討論中，我們要小心謹慎併用 Venlafaxine 與 Metoclopramide，如有必要併用時需事先告知病人可能發生的藥物不良反應，而做到密切觀察達到及早發現盡快給予適當的處置，避免後續嚴重的事件發生。

#### 資料來源

1. Knodel LC, Black J. Venlafaxine Hydrochloride. In: Gelman CJ, Rumack BH, editors. DRUGDEX Information System. Denver: MICROMEDEX, Inc., 1994.
2. Knodel LC, Black J. Metoclopramide Hydrochloride. In: Gelman CJ, Rumack BH, editors. DRUGDEX Information System. Denver: MICROMEDEX, Inc., 1994.
3. Knodel LC, Black J. Metoclopramide Hydrochloride. In: Gelman CJ, Rumack BH, editors. DRUGDEX Information System. Denver: MICROMEDEX, Inc., 1994.
4. Fisher A & David M: Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake inhibitors metoclopramide interaction. Ann Pharmacother 2002; 36:67-71.
5. Eelco FM Wijdicks, MD, Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate



## 藥劑部 104 年 4 月-104 年 6 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Morphine★◎10mg (Morphine HCl) (OMOR)	<b>MORPHINE★◎ 15mg (Morphine Sulfate) (OMOR-1)</b>	1. 適應症：重度疼痛之緩解。 2. 本品項成分為：Morphine sulfate, 15mg/tab。 3. 本品項為一級管制藥品，需使用專用處方籤。 4. 本品項為不同成分、不同劑量取代。
Butyscol 10mg (Scopolamine) (OBUT)	<b>Petho S.C 10mg (Piperilate Ethobromide) (OPET)</b>	1. 適應症：胃腸管道、膽囊、膽道、尿路痙攣。 2. 本品項為不同成分、不同劑量取代。 3. 本品項成分為：Piperilate Ethobromide, 10 mg/tab。
Foxone susp.0.02% 5ml/bot (Fluorometholone) (TFOX)	<b>FOXONE susp.0.02% 10ml/bot(Fluoro metholone) (TFOX-1)</b>	1. 適應症：眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎。 2. 本品項為同成分、同劑量、不同包裝量取代。
Brown Mixture 200ml (LBMC)	<b>BROWN Mixture 120ml (LBMC-1)</b>	1. 適應症：鎮咳祛痰。 2. 本品項為同成分、同劑量、不同包裝量取代。
Pyricobamin(B- complex)20ml (IPYRI)	<b>Anvita (B- complex)20ml (IANV)</b>	1. 適應症：神經痛、神經炎、營養不良、貧血、腳氣病的治療預防。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。 3. 本品項成分為：(Thiamine 50mg, Pyridoxine 100mg, B12 1mg)/10ml, 20ml/amp
Maxtam 500mg/vial (Sulbactam) (IMAXT)	<b>Sulbactam 500mg/vial (Sulbactam) (ISULB)</b>	1. 適應症：本藥為 $\beta$ -lactamase 抑制劑，必須與 Ampicillin 併用，適用於治療中度至嚴重細菌感染。 2. 本品項成分為：Sulbactam, 500mg/vial。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。

Loforan 1g (Cefotaxime) (ILOF)	<b>Claforan 2g (Cefotaxime) (ICLA-1)</b>	1. 適應症：對下列疾病具感受性細菌之感染： 下呼吸道感染、泌尿器官感染、生殖器官感 染、敗血症、皮膚感染、腹腔感染、骨骼關節 炎症、中樞神經系統感染。 2.本品項成分為：Cefotaxime，2 g/vial。 3.本品項為同成分、不同劑量取代。
Gibicef 1000mg/vial (Cefuroxime) (IGIBI)	<b>Furoxime 750mg/vial (Cefuroxime) (IFURO)</b>	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、 腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染 症。 2.本品項成分為：Cefuroxime，750mg/vial。 3.本品項為同成分、不同劑量取代。
Eurotech Whitening cream 20g/tube (TEURO)	<b>Tri-Luma cream 15gm (TTRI)</b>	1. 適應症：臉部中度至重度肝斑之短期治療， 合併各項防曬措施，包括使用防曬劑。 2.本品項成分為：Tretinoin 0.5mg/gm, Flucinolone 0.1mg/gm, Hydroquinone 40mg/gm， 15gm/tube。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。 4.本品項為自費品項。
AZeic-A 12gm/tube (Azelaic acid) (TAZ12)	<b>Azel 12gm/tube (Azelaic acid) (TAZEL)</b>	1. 適應症：尋常性痤瘡。 2.本品項成分為：Azelaic acid，200mg/gm； 12gm/tube。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Ueraly 16g/tube (Hydrocortisone/Ure a) (TUER)	<b>Ureson Cream 16g/tube(Hydro cortisone/Urea) (TURES)</b>	1. 適應症：濕疹或皮膚炎、去角質。 2.本品項成分為：Hydrocortisone 1%/Urea 10%，16 g/tube 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Sunbin cream 10g/tube (Triamcinolone) (TSUN)	<b>Cort.S.1% 50gm/bot (Hydrocortison e Acetate) (TCO-PF)</b>	1. 適應症：濕疹或皮膚炎。 2.本品項成分為：Hydrocortisone Acetate， 10mg/gm;50gm/bot。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。 4.本品項為自費品項。

Calglon★10% 10ml/Amp (ICAL01)	VitaCAL★ 20ml/Amp (IVIT-1)	1. 適應症：止血、營養。 2. 本品項成分為：2% CaCl <sub>2</sub> +10% Glucose， 20ml/Amp；Ca <sup>2+</sup> : 0.272 meq/ml。  3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。
Haldol drop 30ml (Haloperidol) (LHAL-1)	Haldomin Oral solution 100mL (Haloperidol) (LHAL-2)	1. 適應症：躁病、精神病狀態、噁心、嘔吐、 攻擊性與破壞性之行為障礙、舞蹈病。 2. 本品項成分為：Haloperidol，2mg/ml， 100ml/bot。  3. 本品項為同成分、同劑量、不同包裝量取 代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Piperacillin/tazobactam 4.5g (IPIP)	Piperacillin/tazobactam 2.25g (IPIP-1)	1. 適應症：對Piperacillin具有感受性，以及對Piperacillin具抗藥性但對Piperacillin/Tazobactam有感受性之β-lactamase產生菌株所引起之中至嚴重程度感染。 2. 本品項成分為：Piperacillin/Tazobactam， (2/0.25)g/vial。 3. 本品項為同成分、不同劑量取代。
Proctosedyl 15g/tube (TPROCT)	Hemodin 10g/tube (THEMO)	1. 適應症：外痔核、痔出血、痔疼痛、肛門周圍炎、肛門搔癢症、肛門濕疹、肛門潰瘍、肛門裂創。 2. 本品項成分為： Betamethasone/Phenylephrine/Lidocaine， 10g/tube。  3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。
Zoloft 50mg (Sertraline HCl) (OZOLO)	You-Jet F.C. 50mg/tab (Sertraline HCl) (OYOU)	1. 適應症：鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群（PTSD）、社交恐懼症及經前不悅症（PMDD Premenstrual Dysphoric Disorder）。 2. 本品項成分為：Sertraline HCl，50mg/Tab。  3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Oxacillin 1g Inj. (Oxacillin Sodium)	Oxacillin inj. 1g/vial(Oxacillin)	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、

(IOXAC01)	<b>Sodium) (IOXAC-1)</b>	腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。 2.本品項成分為：Oxacillin Sodium，1g/vial。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Callate(Ca-citrate) (OCALL)	<b>Kai-Ho 950mg (Calcium citrate) (OKAIH)</b>	1. 適應症：鈣質補充不劑及腎性骨發育不全症之緩解。 2.本品項成分為：Calcium citrate，950mg/tab。 3.本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>HUMalog Mix 50★ 300IU/3ml/pen k w i k p e n (IHUM50)</b>	1. 適應症：糖尿病。 2.本品項成分為：Insulin 超短效+中長效、50% + 50% (100units/ml)。 3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
<b>Linicor F.C.T. 500/20mg (OLINI)</b>	1. 適應症：高血脂症，且適合同時使用 Niacin 及 lovastatin 治療者。患者在接受 Linicor 治療之前應採用標準之低膽固醇飲食療法，並且在 Linicor 治療期間仍應持續進行這種飲食療法。 2.本品項成分為：(Niacin 500mg / Lovastatiin 20mg)/tab。 3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!