



# 北醫藥訊

發行人: 陳瑞杰

總編輯: 簡淑真

執行編輯: 郭沁怡

電話: 27372181-8444

地址: 台北市吳興街 252 號

中華民國一百零六年一月一日 出刊

第 75 期

本期內容：  
● 淺談雙磷酸鹽用於乳癌輔制性治療 / 王毓峰 藥師  
● 子宮肌瘤一定要開刀？Esmya®(Ulipristal acetate)新藥介紹 / 林千玳 藥師  
● 癌症免疫治療藥物—檢查哨抑制劑 / 陳玠亭 藥師  
● 藥劑部 105 年 10 月-105 年 12 月藥品異動



## 淺談雙磷酸鹽用於乳癌輔制性治療

王毓峰 藥師

### 前言

衛生福利部於 104 年國人死因統計結果中，惡性腫瘤佔十大死因首位，入本院治療的癌症病患更是逐年攀升，北醫且預計將於幾年後落成癌症大樓，癌症治療的相關研究和討論值得投入更多的關注。其中乳癌且為台灣女性發生率第一的惡性腫瘤，於此在台灣多中心乳癌篩檢計畫(TAMCS)更進行了選擇性的乳癌篩檢計畫，在一等親乳癌病史的婦女中，接受年度的乳房攝影、超音波以及理學檢查。2004 年開始，政府也針對 50-69 歲婦女全面免費進行每二年之乳房 X 光攝影之篩檢。早期的發現對於疾病的治療有絕對的幫助，本篇藥訊即討論，早期乳癌的治療中雙磷酸鹽類輔助性治療扮演的角色。

### 流行病學研究

根據統計，台灣在過去 20 年中，乳癌之年發生率有超過 4 倍之成長，於民國 92 年起，台灣乳癌之年發生率已超過子宮頸癌而成為台灣女性發生率第一的惡性腫瘤，而且每年以 7%-8% 持續增加中。在國民健康局民國 94 年的資料顯示，女性及男性乳房惡性腫瘤發生個案數分別占全部惡性腫瘤發生個案數的 9.57% 及 0.07%，女性及男

性乳房惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 3.87% 及 0.02%。亞洲婦女的乳癌好發年齡介於 40-55 歲 (45-50 歲為最高峰)，比西方的白人年輕 10-15 歲 (白人的好發年齡為 55-65 歲)。由此乳癌對於婦女健康是一重大威脅。

關於乳癌的篩檢和早期發現對乳癌死亡率的影響，參考下圖表(一)、圖表(二):

圖表(一)

乳癌篩檢和死亡率的分析

Study	年齡	篩檢方法	人數	相對危險性
HIP (1963)	40 ~ 63	M+CBE	60, 995	0. 78
Malmö(1976)	40 ~ 70	M	60, 076	0. 78
Two-county(1977)	40 ~ 74	M	133, 065	0. 68
Edinburgh(1978)	45 ~ 64	M+CBE	44, 268	0. 78
Stockholm(1981)	40 ~ 64	M	60, 117	0. 90
NBSS-I (1980)	40 ~ 49	M+CBE	50, 430	0. 97
NBSS-II (1980)	50 ~ 59	M+CBE	39, 405	1. 02
Gothenburg (1982)	39 ~ 59	M	51, 611	0. 79
總合			499, 967	0. 80

Winchester & Winchester 等 Breast Cancer, 2<sup>nd</sup> ed, BC Decker Inc 2006

圖表(二)

Breast Cancer Guidelines, Japanese Breast Cancer Society, Kanehara Co. Tokyo, 2011  
不同乳癌期數和 5 年存活率 (1997 ~ 2000 年)

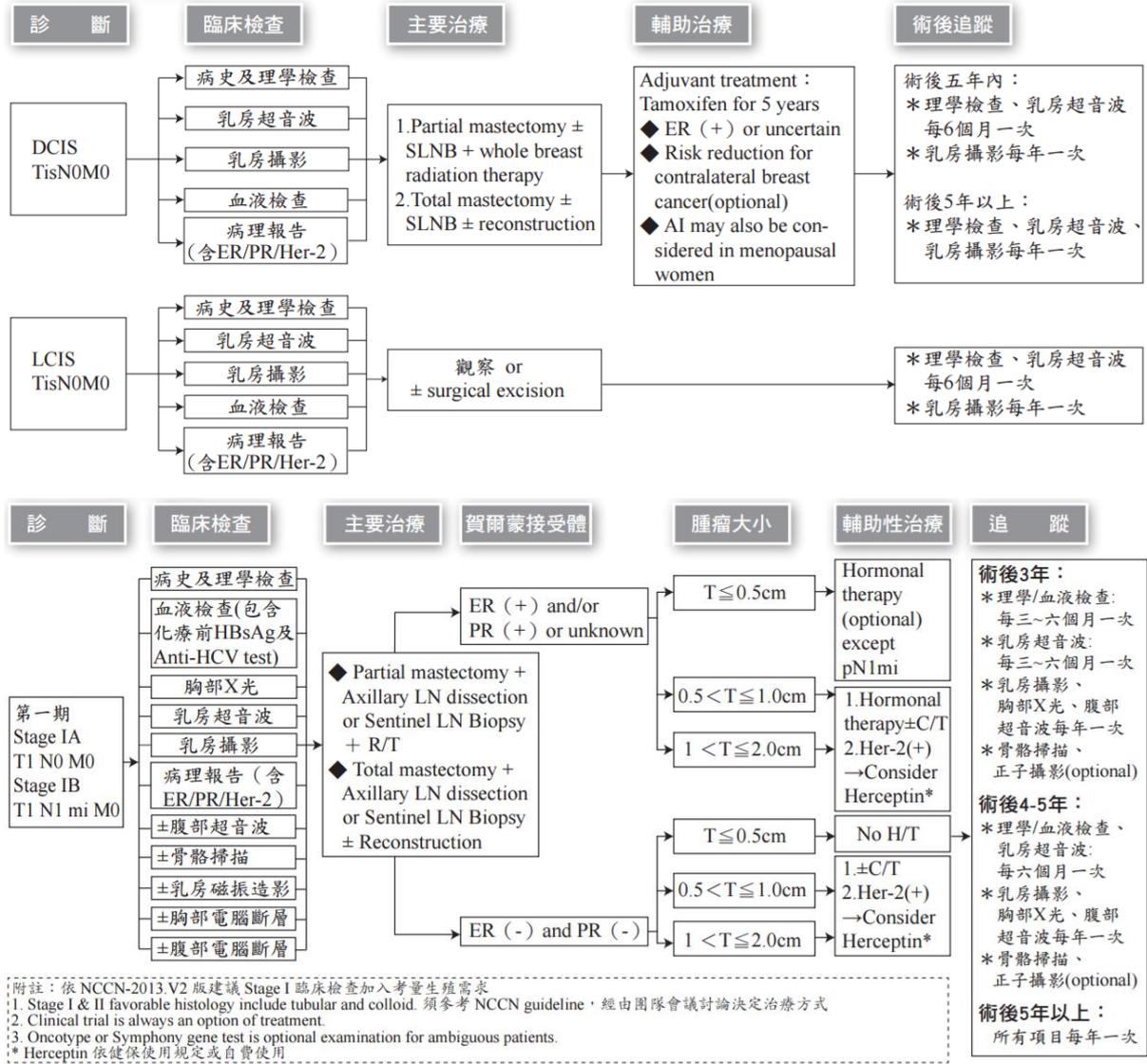
臨床病期	例數	比例 (%)	實際存活率(%)
I	3, 457	29. 3	(早期)95. 3
II	5, 345	45. 4	(早期)88. 8
III	1, 177	10. 0	65. 7
IV	483	4. 1	30. 4
不明	1, 319	11. 2	76. 6
全部	11, 781	100	84. 7

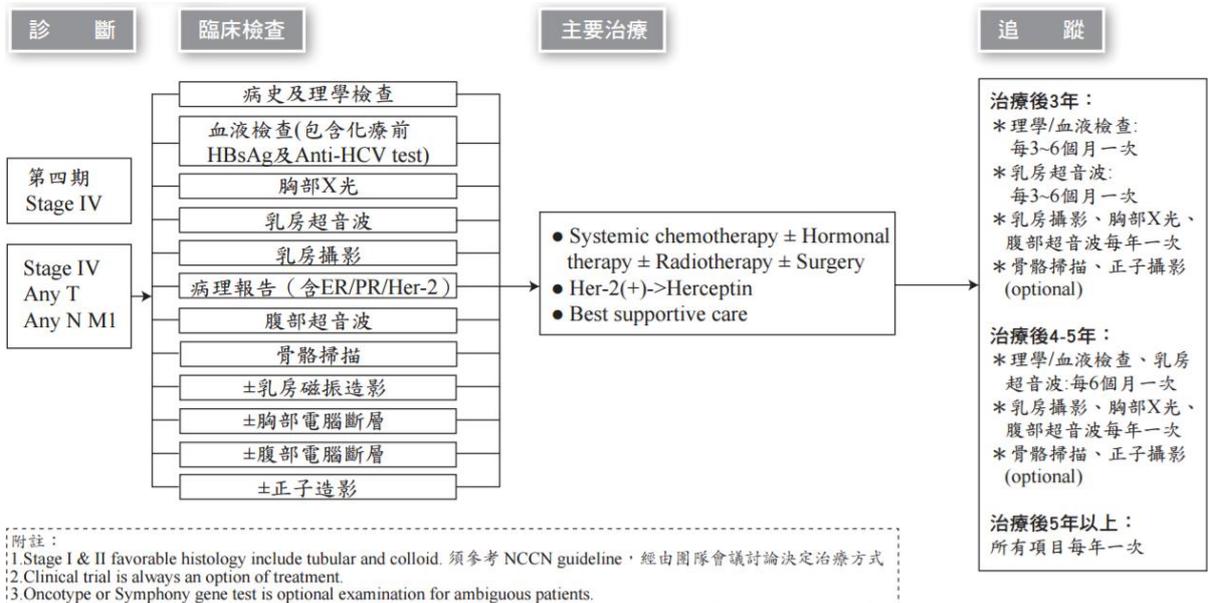
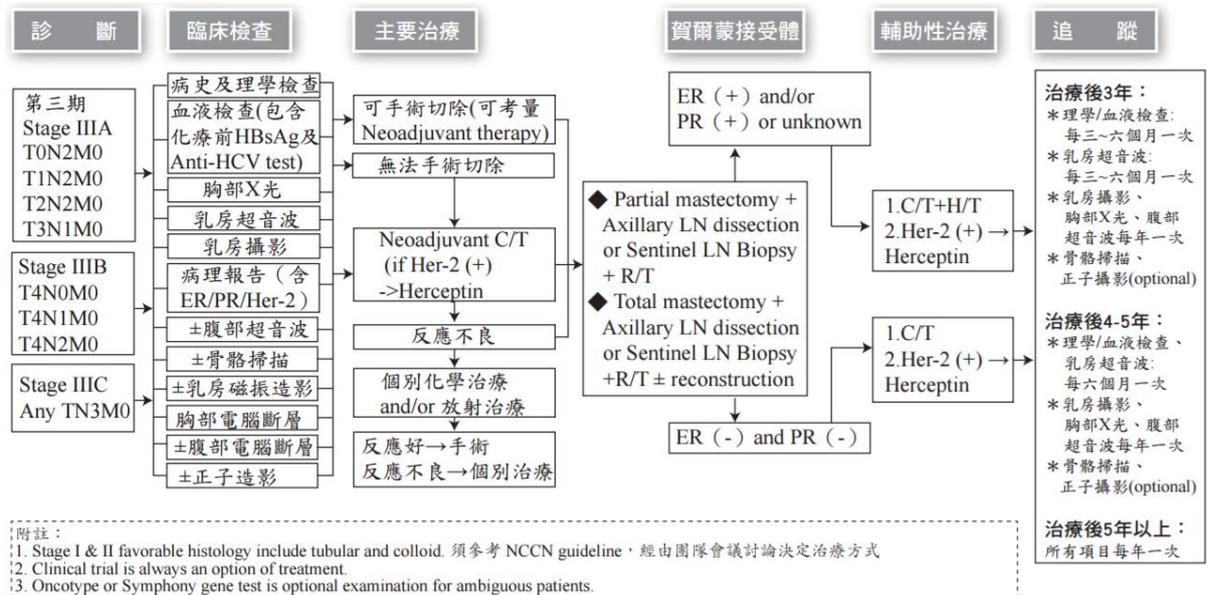
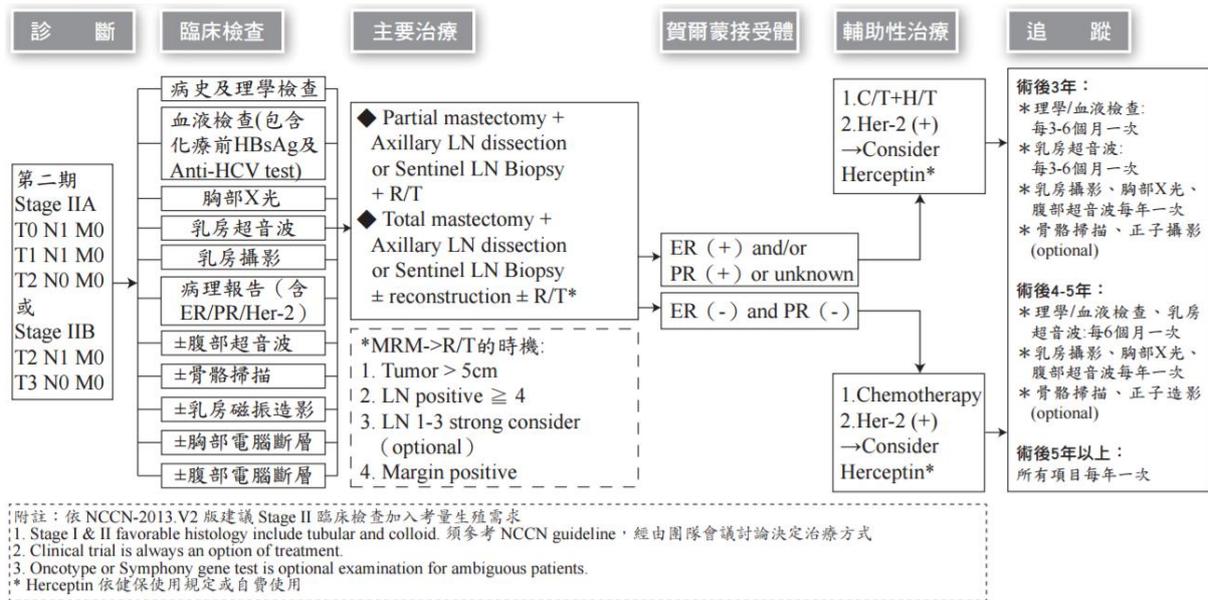
乳癌 Guidelines，日本乳癌學會 2008 年

# 乳癌的治療指引

治療參考指引-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <http://www.NCCN.org> 每年大約有 2 次的修訂。

北醫、萬芳、雙和醫院的乳癌(於原位癌 0 期至 1-4 期)整治共識:





## 雙磷酸鹽類藥物介紹

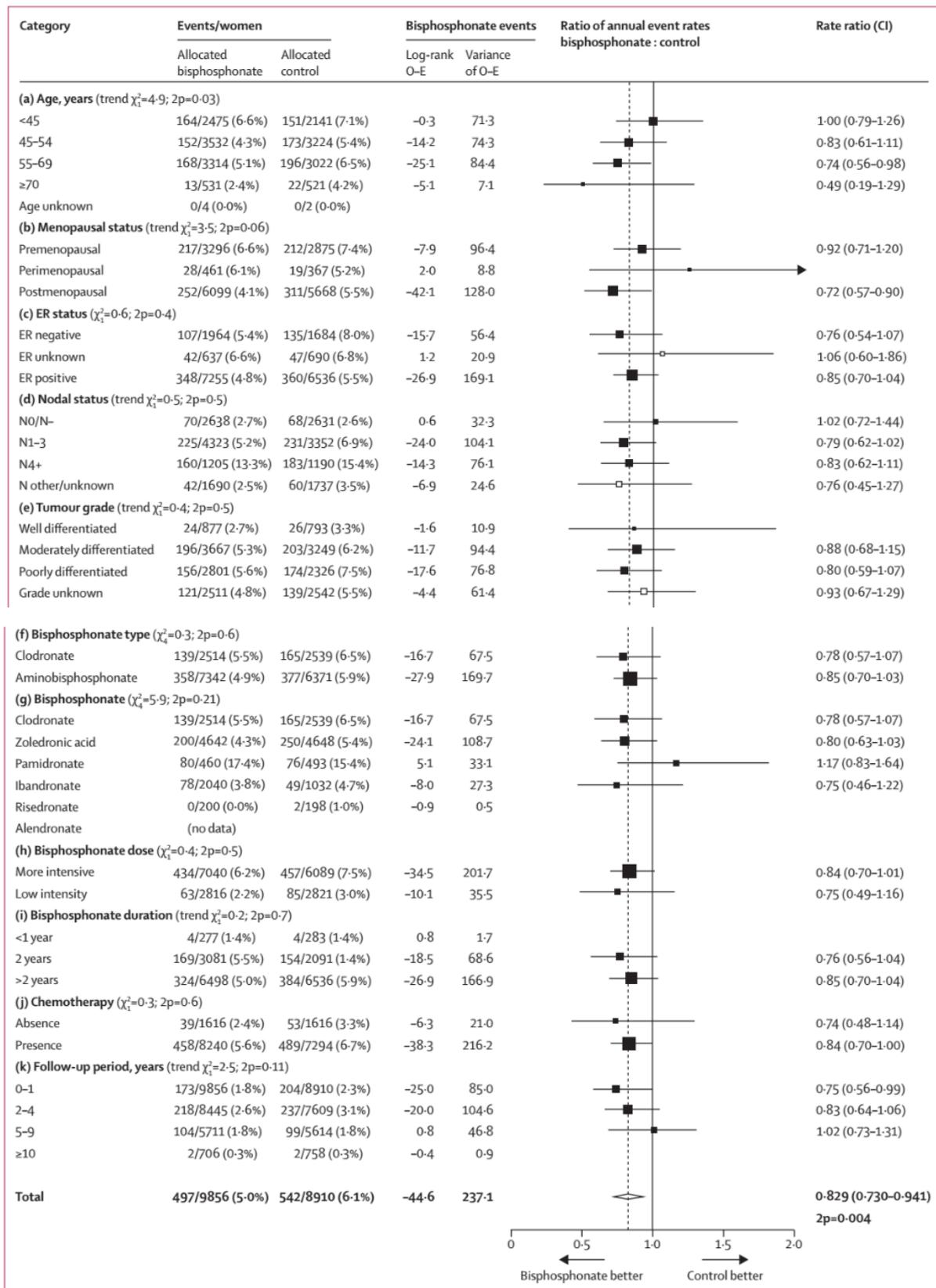
雙磷酸鹽類藥物目前臨床主要用於減緩和預防骨細胞的受損，減少骨量流失，使骨密度增高、骨折率降低，用於骨質疏鬆病患的疾病治療。在一些癌症的發展進程中(轉移)，某些癌症(如乳癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤)也易於引起骨疼痛和骨量流失，一些化學治療和免疫療法也會有相同的狀況，此時會以雙磷酸鹽類作為輔助性治療。

雙磷酸鹽類的作用機轉，雙磷酸的結構中有 P-C-P，此結構對於鈣離子的螯合能力相當強，當雙磷酸鹽進入人體後便大量累積在人體鈣濃度最高的地方-骨骼。當蝕骨細胞進行骨質再吸收時，雙磷酸鹽類會從骨骼表面經由蝕骨細胞的胞飲作用進入蝕骨細胞中抑制蝕骨細胞的功能。

目前臨床上常使用的雙磷酸藥物有- alendronate sodium 一週一次/ ibandronic acid 三個月一次/ Zoledronic Acid 一年一次。關於不良反應，在藥品上市後一段時間後，發現雙磷酸鹽類在臨床上使用後陸續有使用者出現顎骨壞死的嚴重副作用。最早的報告是美國口腔顎面外科醫師 Marx 在 2003 年提出 35 例多發性骨髓瘤或乳癌骨轉移患者及 1 例骨質疏鬆症患者，在使用 Aredia®及 Zometa®後而產生缺血性顎骨壞死。

## 雙磷酸鹽類用於乳癌輔助性治療的研究

對於早期乳癌患者使用雙磷酸鹽類為輔助性治療一直存在著一些爭議。EBCTCG 於 Lancet 於 2005 年發表了一篇 meta-analysis 分析了 26 篇 trails，討論雙磷酸鹽類在早期乳癌的輔助性治療效果，從早期乳癌所有無干擾性的雙磷酸鹽之隨機試驗進行分析，以乳癌復發、遠處復發和死亡作為 primary outcomes。共有 18766 位乳癌患者使用雙磷酸鹽類 2-5 年，討論了許多不同的 subgroups。如下表：



**Figure 2: Multiple subgroup analyses of effects on bone recurrence in trials of bisphosphonate versus no bisphosphonate (control)**  
 Results are plotted as black squares with horizontal lines that denote 99% rather than 95% CIs to allow for multiple hypothesis testing. Total is plotted as a white diamond that denotes 95% CI. ER=estrogen receptor. O-E=observed minus expected.

分析結果中發現，停經後婦女使用雙磷酸鹽類對於降低乳癌的復發、遠處轉移、骨轉移和死亡率有顯著的幫助，骨折的發生率也降低了。這個研究的結果認為雙磷酸藥物作為輔助性使用對停經後婦女在治療上有顯著益處。

另有一個研究試驗(Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trail)，受試者為年輕婦女，經由卵巢抑制的荷爾蒙治療，製造了人為似停經後狀態，並以雙磷酸鹽類作為輔助性治療，發現其治療結果和停經後婦女使用雙磷酸藥物輔助治療相似。

在 EBCTCG 所發表的這篇研究中，也建議了臨床上針對停經後婦女使用雙磷酸藥物作為輔助性治療的用法-Clodronate，1600mg 口服，每天一次；Zoledronic acid，4mg 靜脈注射，每六個月一次，建議療程為 3-5 年。其中使用的效果，以含氮的 Zoledronic acid 作用較明顯一些。

## 結論

對於已知雙磷酸鹽類藥物對於停經後婦女的骨骼保護有益處，特別是接受芳香酶抑制劑的荷爾蒙治療患者，更進一步的，透過 EBCTCG 所發表的此項大型分析研究，結果說明雙磷酸類藥物的輔助性治療可以減少停經後乳癌婦女的骨轉移，遠端癌症復發和乳癌的死亡率。提供了臨床乳癌治療一個照護選擇，將可以有助於提高目前乳癌治療的成效!

## 參考文獻

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015 ; 386 : 1-9
2. 衛生福利部統計處. 104 年國人死因統計結果. <http://www.mohw.gov.tw/news/572256044>.
3. 張金堅(King-Jen Chang)，郭文宏(Wen-Hung Kuo)，王明暘(Ming-Yang Wang) et al. The Epidemiology of Breast Cancer in Taiwan. *中華民國癌症醫學會雜誌*； 24 卷 2 期 (2008 /04 /01)， P85 - 93
4. King-Jen Chang，Wen-Hung Kuo，Ming-Yang Wang et al. The Epidemiology of Breast Cancer in Taiwan. *中華癌醫會誌 (J. Chinese Oncol. Soc.)* 2008； 24(2)： 85-93



## 子宮肌瘤一定要開刀？

### Esmya® (Ulipristal acetate) 新藥介紹

林千玳 藥師

#### 前言

子宮肌瘤是婦女骨盆腔腫瘤中最常見者，好發於生育年齡的婦女，大約每四到五位女性就有一人患有子宮肌瘤。多數的子宮肌瘤是沒有症狀的，而有症狀者，則可能會出現不正常的子宮出血、腹部疼痛、腹部腫塊壓迫周圍組織、泌尿道相關症狀，甚至少數人會出現不孕或流產的現象。臨床上，以前對子宮肌瘤的治療以手術切除為主，藥物則多為症狀治療，成效不彰且需要長期使用，而現在我們有了一種全新的治療藥物：Esmya® 恩惜膜。

#### 成分

Esmya® 恩惜膜每錠含有 ulipristal acetate 5 mg。

#### 作用機轉

Ulipristal acetate 為一種具口服活性的合成選擇性黃體素受體調節因子，具部分黃體素拮抗作用，具有組織特異性。Ulipristal acetate 會對於子宮內膜直接作用，並可藉由抑制細胞增生與誘導細胞凋亡的方式，對於纖維瘤直接作用，以縮小其體積，且較不易有全身性的副作用。

#### 核准適應症

使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前治療之用。

使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為間歇性治療之用。

## 建議劑量與用法

每日口服一次 5 mg 的藥錠，空腹使用或與食物併服皆可，每次療程最長為期 3 個月。

只能在月經發生期間開始治療：

- 第一次療程應在月經期間的第一週展開治療。
- 重複的療程最早應於前一次療程完成後的第二次月經期間的第一週開始。醫生應向病患解釋療程之間須有間隔(無治療期)。關於重複間歇性治療的臨床研究，目前最多進行 4 次間歇性療程。

若病患忘記服用一次劑量，則病患應儘速補服 ulipristal acetate。若忘記服用某次劑量超過 12 小時，則病患不應該補服忘記的劑量，只需於一般的下次服藥時間繼續服藥即可。

## 副作用

全身器官分類	第一次療程發生的不良反應			
	相當常見	常見	不常見	罕見
精神疾病			焦慮、情緒疾病	
神經系統疾病		頭痛	暈眩	
耳部與迷路疾病		暈眩		
呼吸、胸腔與縱膈疾病				流鼻血
胃腸道疾病		腹痛、噁心	口乾、便秘	消化不良、脹氣
皮膚與皮下組織疾病		痤瘡	脫髮、皮膚乾燥、多汗症	
肌肉骨骼與結締組織疾病		肌肉骨骼疼痛	背痛	

腎臟與泌尿道疾病			尿失禁	
生殖系統與乳房疾病	無月經、子宮內膜增厚	熱潮紅、骨盆腔疼痛、卵巢囊腫、乳房觸痛/疼痛	子宮出血、血崩、生殖器官分泌物、乳房不適	卵巢囊腫破裂、乳房腫脹
全身疾病與給藥部位症狀		疲倦	水腫、虛弱	
檢驗報告		體重增加	血中膽固醇升高、血中三酸甘油酯升高	

### 禁忌

懷孕及哺乳者、不明原因或非由子宮纖維瘤引起之生殖器官出血者、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌或乳癌

### 警告

1. 在進行治療前，應先行排除懷孕的可能，並於治療期間進行非荷爾蒙類的避孕措施。
2. 監測子宮內膜的變化和出血模式。

### 藥物交互作用

1. 不建議併用中效或強效的 CYP3A4 抑制劑以及用強效的 CYP3A4 誘導劑
2. 荷爾蒙類避孕藥與黃體素藥物併用可能會因為對於黃體素受體的競爭作用，而降低 ulipristal acetate 的療效或導致避孕藥功效降低。
3. 根據體外試驗資料顯示，ulipristal acetate 在吸收時，其於胃腸道管壁具有臨床相關性的濃度可能成為 P-gp 抑制劑。因此建議 ulipristal acetate 與 P-gp 受質併用時，應至少間隔 1.5 小時。
4. 同時使用 ulipristal 和 vinblastine 可能導致 vinblastine 暴露量增加。若必須同時使用，建議仔細監測 vinblastine 相關毒性（過度骨髓抑制，SIADH，神經毒

性，包括麻痺性腸梗阻，腹痛）。

5. 同時使用 quinidine 和 ulipristal 可能導致 quinidine 血漿濃度增加。若需同時使用，建議仔細監測 quinidine 血漿濃度，並觀察 quinidine 相關毒性（耳鳴、複視、頭痛、噁心、譫妄、精神病、低血壓）等臨床症狀。

## 使用於特殊族群

### 腎功能不全

1. 輕度或中度腎功能不全：不須調整劑量。
2. 重度腎功能不全：不建議使用，除非病患接受密切監測。

### 肝功能不全

1. 輕度肝功能不全：不須調整劑量。
2. 中度或重度肝功能不全：不建議使用，除非病患接受密切監測。

### 兒童族群

Ulipristal acetate 目前並無使用於兒童族群的相關使用方式。Ulipristal acetate 的安全性與療效僅建立於 18 歲以上的女性身上。

### 氣喘病患

不建議使用於患有嚴重氣喘且以口服葡萄糖皮質素控制不佳的女性。

## 健保使用規範

目前無健保給付，需自費使用

## 儲存方式

請將鋁箔包裝保存於外盒中，以保護不受光線照射。

## 結論

在以往，患有子宮肌瘤的患者的治療多以手術為主，但接受 Esmya 治療之後的患者，在子宮肌瘤體積減小之後，若未出現相關症狀，則可以考慮持續觀察即可，無須手術；即使是需要手術治療的病人，亦可先用 Esmya 減少子宮肌瘤體積，以減少傷口和出血量。至今為止，Esmya 副作用大多較輕微，也不會造成子宮內膜惡性病變，故在未來有望取代傳統的手術切除成為治療子宮肌瘤的主要手段。

## 文獻資料

1. Esmya®仿單
2. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: December/10/2016).



### 前言

過去多年來，癌症治療主要以手術、放射療法、化學療法，三種治療方法來提高癌症病人的治癒率及存活率，儘管醫療科技不斷進步，仍有部分癌症無法獲得緩解，近年來癌症治療出現新的選擇：癌症免疫療法(cancer immunotherapy)，為癌症治療展開新的一頁。癌症免疫療法(cancer immunotherapy) 主要是透過提升癌症病人免疫力來對抗癌細胞，以達到治療癌症的目的，目前已有三個癌症免疫療法藥物上市－ Yervoy® (Ipilimumab) 、 Keytruda®(pembrolizumab) 、 Opdivo® (nivolumab)。2011 年 Yervoy® (Ipilimumab)獲得美國 FDA 核准黑色素細胞瘤的適應症，而其他不同機轉的癌症免疫藥物也陸續問世，分別為 Keytruda® (pembrolizumab)及 Opdivo® (nivolumab)，目前台灣核准的適應症為黑色素細胞瘤及非小細胞肺癌，且已廣泛在臨床上使用，目前更針對多種不同癌症進行臨床試驗中。

### 機轉

目前癌症免疫療法主要著重於 T 細胞，T 細胞的活性會受活化及抑制訊號影響。T 細胞表面有許多受體，依照受體與其相對應的配體結合後的反應分為正向的活化免疫系統之受體，及負向的抑制免疫系統之受體，這些調控 T 細胞免疫反應的訊號，統稱為免疫檢查哨(immune checkpoint)，T 細胞上具有多種檢查哨，其中又以負向免疫系統的兩個檢查哨最廣為研究：CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)及 PD-1(programmed cell death 1)。CTLA-4 會影響 T 細胞和抗原呈現細胞( APC ; antigen-presenting cells)的作用，而 PD-1 則會和癌細胞的 PD-L1、PD-L2 作用。免疫療法藥物即是透過抑制負向的免疫系統來活化 T 細胞，因此免疫療法藥物又稱為檢查哨抑制劑(checkpoint inhibitor)。

## CTLA-4 抑制劑機轉

Yervoy® (Ipilimumab)：一種人類重組免疫球蛋白(IgG1)單株抗體，Ipilimumab 可與 CTLA-4 相結合，並阻斷 CTLA-4 與其配體—抗原呈現細胞(antigen-presenting cells) 上 CD80/CD86 的相互作用。目前已經證實，阻斷 CTLA-4 可增強 T 細胞的活化和增生。

## PD-1 抑制劑機轉

Keytruda®(pembrolizumab)：一種人類免疫球蛋白(IgG4κ)單株抗體，pembrolizumab 可阻斷 PD-1 與其配體(PD-L1 與 PD-L2)之間的交互作用。在某些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，而透過 PD-1 抑制劑的阻斷作用可以活化 T 細胞對腫瘤的免疫監視作用。

Opdivo® (nivolumab)：一種人類免疫球蛋白(IgG)單株抗體，它可與 PD-1 受體結合並阻斷其與配體 PD-L1 和 PD-L2 之間的交互作用，進而釋出調節 PD-1 途徑的免疫抑制作用，包括抗腫瘤免疫反應。

## 適應症比較

### Yervoy® (Ipilimumab)

衛生福利部核准適應症	美國食品藥物管理局核准適應症
1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤	1. 無法切除或轉移性黑色素瘤： (1) 治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤 (2) 黑色素瘤輔助治療：有大於 1mm 的局部淋巴結被侵犯，且接受過淋巴節切除術的皮膚黑色素瘤的輔助治療

Keytruda®(pembrolizumab)

衛生福利部核准適應症	美國食品藥物管理局核准適應症
<p>1. <u>無法切除或轉移性黑色素瘤</u>：適用於治療罹患無法切除或有轉移現象之黑色素瘤且在使用 ipilimumab 及 BRAF 抑制劑(若呈 BRAF V600 突變陽性)治療後出現疾病惡化現象的患者。</p>	<p>1. <u>無法切除或轉移性黑色素瘤</u>：適用於治療罹患無法切除或有轉移現象之黑色素瘤且在使用 ipilimumab 及 BRAF 抑制劑(若呈 BRAF V600 突變陽性)治療後出現疾病惡化現象的患者。</p> <p>2. <u>非小細胞肺癌</u>：</p> <p>(1) 為 PD-L1 高表現性(Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%)、轉移性非小細胞肺癌的第一線療法。</p> <p>(2) 為 PD-L1 陽性(TPS ≥1%)、先前對於白金類(platinum-based)化療藥物失敗的轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3. <u>頭頸癌</u>：先前對於白金類(platinum-based)化療藥物失敗的轉移性的頭頸鱗狀細胞癌。</p>

Opdivo® (nivolumab)

衛生福利部核准適應症	美國食品藥物管理局核准適應症
<p>1. <u>無法切除或轉移性黑色素瘤</u></p> <p>(1) 適用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並接受 ipilimumab 和 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)治療後疾病惡化的成人患者。</p> <p>(2) 適用於治療患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型 (wild-type)黑色素瘤的成人患者。</p> <p>2. <u>非小細胞肺癌</u>：適用於治療接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)成人患者。</p>	<p>1. <u>無法切除或轉移性黑色素瘤</u></p> <p>2. 適用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並接受 ipilimumab 和 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)治療後疾病惡化的成人患者。</p> <p>3. 適用於治療患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型 (wild-type)黑色素瘤的成人患者。</p> <p>4. <u>非小細胞肺癌</u>：適用於治療接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)成人患者。</p> <p>5. <u>腎小細胞癌</u>：適用於先前使用血管新生抑制劑失敗的腎小細胞癌。</p> <p>6. <u>典型何杰金氏淋巴瘤</u>：適用於經自體幹細胞移植和 brentuximab vedotin 治療失敗或復發的典型何杰金氏淋巴瘤。</p> <p>7. <u>頭頸癌</u>：先前對於白金類(platinum-based)化療藥物失敗的轉移性的頭頸鱗狀細胞癌。</p>

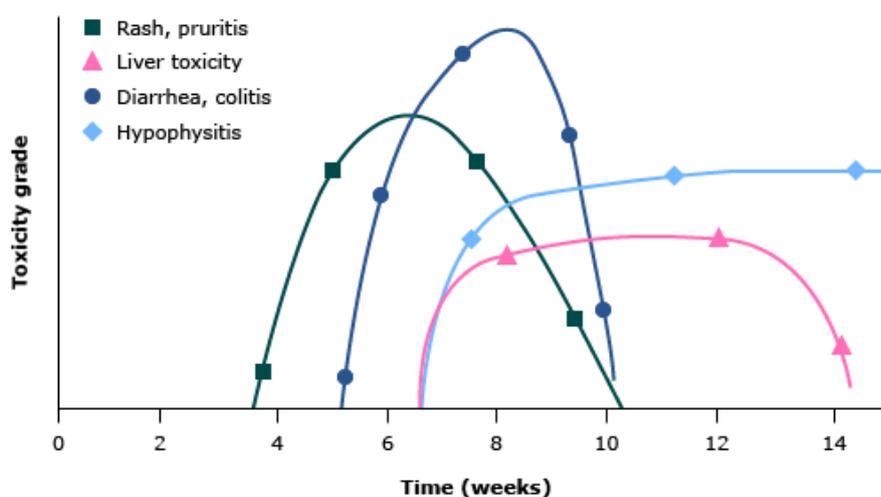
## 副作用

檢查哨抑制劑能抑制免疫系統的負向調節系統，達到有效的癌症治療，同時也可能導致免疫系統失衡，產生自體免疫問題，免疫系統失衡所造成的發炎反應，稱之為免疫相關副作用(immune-related adverse events (irAEs))，免疫相關的副作用可能涉及任何一個器官系統，但最常發生在腸道、皮膚、內分泌系統、肝臟等。根據目前臨床經驗，常發生的免疫相關副作用包括皮疹/搔癢(rash/ pruritus)、肝炎(hepatitis)、腹瀉/腸炎(diarrhea/colitis)、肺炎(pneumonitis)、內分泌失調(endocrinopathies)等，較罕見的副作用則是發生於胰臟、骨髓及神經系統，如胰臟炎(Pancreatitis)、血液毒性(Hematologic Toxicities)等。

## 副作用發生頻率及時間

根據臨床研究，PD-1 抑制劑免疫相關副作用發生率低於 CTLA-4 抑制劑，另外當 CTLA-4 抑制劑與 PD-1 抑制劑併用時，免疫相關副作用的發生率也會較單一使用來得高。其中第一、二級副作用主要發生在皮膚及腸道，而第三、四級副作用則限於消化道。在 CTLA-4 抑制劑的臨床研究中，大多免疫相關副作用會在使用檢查哨抑制劑後 3-6 個月內發生，皮膚副作用多發生在使用檢查哨抑制劑 2-3 週後，腸胃道及肝臟副作用則在 6-7 周後，內分泌相關副作用則平均發生在 9 周後(如圖一)。

### Kinetics of appearance of immune-related adverse event



(圖一)

## 常見副作用及處置

### 皮疹(rash)/搔癢(pruritus)

皮疹(rash)或搔癢(pruritus)是檢查哨抑制劑最常見的免疫相關副作用，使用 CTLA-4 抑制劑的患者約有 50%發生此副作用，而使用 PD-1 抑制劑的患者約有 40%發生此副作用，發生的皮膚副作用症狀多為輕微，只有約不到 10%是屬於第三、四級副作用。在處置此副作用上，會先給予支持性治療，皮疹可用中高強度的局部類固醇來緩解，而搔癢症狀則可以用冰敷、局部類固醇或使用抗組織胺來緩解。當接受癌症免疫療法出現第一或第二級的皮膚副作用是可以繼續接受免疫治療的，但若發生較嚴重的較嚴重第三或第四級副作用就必須使用口服類固醇來緩解，如每日 prednisone 1mg/kg。

### 腹瀉/腸炎(diarrhea/colitis)

腹瀉或腸炎也是使用檢查哨抑制劑常見的副作用，使用 CTLA-4 抑制劑發生第三、四級腸炎的比例為 7%，而 PD-1 抑制劑的發生比例為 1.8%。使用檢查哨抑制劑引起的腹瀉被認為與大腸發炎反應相關。當接受癌症免疫療法的病人出現腹瀉情形，首先須排除造成此症狀的其他可能原因，如梭狀困難桿菌 (*Clostridium difficile*) 或其他細菌病毒感染。一開始可使用一般治療腹瀉的藥品，如 Imolex (loperamide)，若症狀無獲得改善，且超過三天以上，則應該考慮使用口服或靜脈注射類固醇(口服：prednisone 1-2 mg/kg/day；靜脈注射：methylprednisolone 2 mg/kg 一天兩次)。對靜脈注射類固醇反應不佳的病人，則可考慮使用免疫抑制劑 Humira (infliximab) 5 mg/kg 兩周一次，病人通常在一到三天症狀可以緩解，若無緩解可再給予第二個劑量(根據發炎性腸病的治療)。

### 肝炎

使用檢查哨抑制劑導致的肝炎，通常會伴隨AST、ALT與總膽紅素升高的情形，在處理肝炎副作用前，需排除肝指數升高是否因病毒或其他藥物所致。肝炎的處理一樣會使用類固醇來治療，每日prednisone 1-2mg/kg或methylprednisolone 0.5-1 mg/kg。在少數案例中，對類固醇無效的病人可使用免疫調節藥物來治療，如 CellCept (mycophenolate mofetil) 500-1000 mg 每12小時一次。不同於腹瀉或腸炎的副作用，不建議使用 Humira (infliximab)來治療肝炎，因其本身有肝毒性的淺在風險。

## 結論

癌症免疫治療藥物目前在臨床上有不錯的治療效果，但人體的免疫系統相當複雜，仍有許多與免疫反應有關的不良反應發生，這需要更長期的臨床觀察，我們也都得抱著謹慎的態度，並給予適當的醫療處理。

## 參考資料

1. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA, et al. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review JAMA Oncol. 2016; 2(10):1346-1353.
2. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016; 54:139-48.
3. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; 76-83.
4. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012 ; 30(21):2691-7.
5. Yervoy® (Ipilimumab) 益伏注射劑藥品仿單
6. Keytruda® (pembrolizumab) 吉舒達凍晶注射劑藥品仿單
7. Opdivo® (nivolumab) 保疾伏藥品仿單
8. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information of Yervoy. 2015
9. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information of Keytruda. 2016
10. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information of Opdivo. 2016



## 藥劑部 105 年 10 月-105 年 12 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
Zaditen Eye Drops (ketotifen) (TZAD)	<b>Kinzaten Eye Drops (ketotifen) (TKINZ)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢。</li> <li>2. 本品項成分為：Ketotifen，0.25mg/mL；5mL/bot。</li> <li>3. 本品項為同成分、同劑量取代。</li> </ol>
Quinax (Sodium dihydroazapentacene polysulfonate) (TQUI-1)	<b>KARY UNI Oph. Susp. (Pirenoxine) (TKAR)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：初期老人性白內障。</li> <li>2. 本品項成分為：Pirenoxine，0.05mg/mL，5mL/bot。</li> <li>3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。</li> </ol>
Symbicort turbuhaler (Budesonide/Formote rol) (TSYM)	<b>Symbicort Rapihaler(Budeson ide/Formoterol) (TSYMB)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：氣喘(Asthma) Symbicort Rapihaler 適用於適合使用吸入型皮質類固醇及長效 <math>\beta</math>2 作用劑(<math>\beta</math>2-agonist)合併治療的氣喘(asthma)常規治療。</li> <li>2. 本品項成分為： Budesonide160mcg/Formoterol 4.5mcg。</li> <li>3. 本品項為同成分、同劑量、不同劑型取代。</li> </ol>
Lantus SoloStar 300unit/3mL (Insulin glargine) (ILAN01)	<b>Toujeo 450units/1.5mL (Insulin glargine) (ITOU)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：成人之糖尿病。</li> <li>2. 本品項成分為：Insulin glargine 450units/1.5mL。</li> <li>3. 本品項為同成分、不同劑量取代。</li> </ol>
Saizen 3.33mg (10 Units) (Somatropin)(ISAI-1)	<b>Saizen 6mg/vial (Somatropin) (ISAIZ)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：腦下垂體生長激素。</li> <li>2. 本品項成分為：Somatropin 6mg/vial。</li> <li>3. 本品項為同成分、不同劑量取代。</li> </ol>
Proternol-L 0.2mg/1mL/amp 專案進口 (Isoproterenol) (IPTN)	<b>Proternol- L0.2mg/1mL/amp (Isoproterenol) (IPRO-1)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：有症狀之高度房室傳導阻斷、(阿丹斯史妥克斯徵候群)支氣管氣喘及支氣管痙攣、休克、心肌衰竭。</li> <li>2. 本品項成分為：Isoproterenol 0.2mg/1mL/amp</li> <li>3. 本品項為同成分、同劑量取代。</li> <li>4. 本產品原品項為專案進口日本廠(Kowa)改為有健保給付之台灣廠(聯亞)藥品。</li> </ol>

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
Lepax F.C. (Escitalopram Oxalate) (OLEP01)	Leeyo F.C. (Escitalopram Oxalate) (OLEEY)	1. 適應症：憂鬱症之治療及預防復發。 2. 本品項成分為：Escitalopram Oxalate 10mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Oxocin (Oxytocin) (IOXO)	Oxytocin (Oxytocin) (IOXY)	1. 適應症：分娩子宮收縮之誘發、子宮出血之治療。 2. 本品項成分為：Oxytocin 10 nit/1mL/amp。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Potassium phosphates 20mL/amp (Potassium phosphate) (IPOTA)	Potassium phosphates 15mL/vial (Potassium phosphate) (IPOT-1)	1. 適應症：體內磷缺乏及不平衡所引起的症狀。 2. 本品項成分為：Potassium phosphate 15mL/vial；(K+=4.4mEq/mL；P=3mM/mL)。 3. 本品項為同成分、不同劑量取代。
Castor oil 50mL/bot (Castor oil) (LCA50)	Oleum Ricini 30mL/bot (Castor oil) (TKAR)	1. 適應症：緩瀉劑。 2. 本品項成分為：Castor oil 30mL/bot。 3. 本品項為同成分、不同劑量取代。

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
ELONVA 150mcg/0.5mL/syri. (Corifollitropin alfa) (IELO-150)	1. 適應症：在婦女接受人工協助生殖技術計劃時，本品與性腺刺激素釋放激素拮抗劑併用，使用於控制下刺激卵巢，以誘導多個濾泡發育。 2. 本品項成分為：Corifollitropin alfa 150mcg/0.5mL/syri。
計價成人公費 A 型肝炎疫苗 (VAQTA) (Hepatitis A Vaccine) (IHEPA)	1. 適應症：配合106年度A型肝炎疫苗擴大施打計畫，僅供HIV患者、新確診淋病或梅毒者公費施打。僅限感染科醫師開立。 2. 本品項成分為：Hepatitis A Vaccine 1440unit/1mL/vial。
Jevtana Injection 10mg/mL (Cabazitaxel) (IJEV-1)	1. 適應症：與prednisone或prednisolone併用治療對荷爾蒙無效的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療者。 2. 本品項成分為：Cabazitaxel. 10mg/mL/vial。
Ibrance 125mg (專案進口用藥) (Palbociclib) (OIBR)	1. 適應症：轉移性乳癌 2. 本品項成分為：Palbociclib 125mg/tab。

<b>Cytomel 25mcg (專案進口用藥) (Liothyronine Sodium) (OCYTO)</b>	1. 適應症：甲狀腺機能減退症 2. 本品項成分為：Liothyronine Sodium 25mcg/tab。
<b>Xtandi Soft Capsules 40 mg (Enzalutamide) (OXTA)</b>	1. 適應症：治療 (1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 (2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。 2. 本品項成分為：Enzalutamide 40 mg/cap。
<b>Esmya 5mg/tab (Ulipristal acetate) (OESM)</b>	1. 適應症：手術前治療患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性。 2. 本品項成分為：Ulipristal acetate 5mg/tab。