

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：蔡蕙君

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (109年4-6月)

- Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 eszopiclone、zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
- Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表
- Pyridoxine (vitamin B6) 成分藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (109年4-6月)

3. 本院新藥介紹

- Insulin glargine / Lixisenatide (Soliqua®)
- Abemaciclib (Verzenio®)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (109 年 4-6 月)

公告日期	標題
20200407	Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表
20200424	Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
20200427	公告含 eszopiclone、zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
20200611	Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表
20200616	Pyridoxine (vitamin B6)成分藥品安全資訊風險溝通表

Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2020/3/4 美國 FDA 發布 montelukast 成分藥品可能導致神經精神學相關 (neuropsychiatric events) 副作用，包括自殺想法及行為，故擬將此風險以加框警語方式加註於仿單之安全資訊。

1. 美國 FDA 迄今於不良事件通報資料庫 (FAERS) 中接獲 82 件疑似與使用含 montelukast 成分藥品有關聯的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。在通報資訊較完整的 34 件案件中，多數案例另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病等。而有 6 案明確提及未獲得醫療人員提供對於該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關教育。
2. 美國 FDA 運用主動監控系統 (Sentinel System) 對於 6 歲以上氣喘病人執行之觀察性研究，並回顧文獻中其他觀察性研究結果，皆沒有發現含 montelukast 成分藥品相較於吸入性類固醇會增加發生精神相關不良反應的風險。然這些研究有其限制，可能影響研究結果的解讀。
3. 由於含 montelukast 成分藥品具有潛在嚴重神經精神相關不良反應的風險，美國 FDA 認為部分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時才能使用；而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前應考量其臨床效益與風險。

二、醫療人員應注意事項：

1. 開立處方含 montelukast 成分藥品前應審慎評估其風險與效益，用藥期間應監測病人是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病人或其照護者嚴密監視服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員。
2. 大部分病人的神經精神相關不良反應發生於含 montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應。

Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2020/3/27 歐洲醫藥管理局(EMA)發布安全資訊，經評估 fosfomycin 成分藥品之有效性及安全性後，建議限縮該成分藥品之使用。

- 1.含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品現在只應用於不適用其他抗生素治療之特定嚴重感染，例如：影響心臟、肺部、血液及腦部的相關感染，或難以治療之感染，例如：腹部、泌尿道或皮膚及軟組織之複雜性感染疾病。
- 2.含 fosfomycin 成分之口服劑型藥品可繼續用於治療成年及青少年女性之非複雜性膀胱炎。而含 fosfomycin 成分之顆粒劑型(granules)藥品(含 fosfomycin trometamol)亦可繼續用於男性接受前列腺切片處置時的感染預防。EMA 已要求廠商提供進一步數據，以確認繼續使用含 fosfomycin trometamol 及 fosfomycin calcium 成分口服藥品之合理性。
- 3.應暫停含 fosfomycin 成分肌肉注射劑型及用於兒童(12 歲以下)的口服顆粒劑型 (2g)藥品之販售使用，因無明確證據顯示此類藥品用於目前核可之適應症上具足夠有效性。

二、醫療人員應注意事項：

- 1.應謹慎使用含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品用於感染症之治療。
- 2.含 fosfomycin 成分之顆粒劑藥品不可用於未滿 12 歲之兒童。

公告含 eszopiclone、zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜

摘要：因含eszopiclone、zaleplon、zolpidem及zopiclone成分藥品已知具有可能發生複雜性睡眠行為(complex sleep behaviors)而導致嚴重傷害或死亡之不良反應，衛福部依據藥事法第48條重新評估其臨床效益及風險，評估結果為：含eszopiclone、zaleplon、zolpidem 及zopiclone成分藥品禁止使用於曾使用該類藥品後發生複雜性睡眠行為(如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動)者。

Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2020/5/12 歐盟EMA發布安全資訊，含brivudine成分藥品與fluoropyrimidine類藥品(例如fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine)，若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。

- 1.Brivudine 成分藥品之主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品之酵素 - dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品的毒性，且潛在致命風險。
- 2.Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少 4 週的等待期(例如在 fluorouracil 兩次療程間隔中穿插使用 brivudine)而導致死亡。

二、醫療人員應注意事項：

- 1.Brivudine不應使用於近期曾接受、現正接受或4週內預計接受fluorouracil (含局部使用劑型)、capecitabine、tegafur、flucytosine或是含上述成分之複方產品治

療的病人。

- 2.處方fluoropyrimidine類藥品前，建議確認病人是否有使用brivudine成分藥品。
- 3.DPD酵素缺乏或DPD活性部分缺乏者，使用fluoropyrimidine類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

Pyridoxine (vitamin B6)成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：. 一、2020/5/5澳洲藥品管理局(TGA)發布安全資訊，提醒pyridoxine (vitamin B6)可能具周邊神經病變之副作用。

- 1.周邊神經病變為 vitamin B6 的已知副作用，通常於手或腳會有刺痛、灼熱或麻木等症狀，且周邊神經病變通常與高劑量使用或長期使用含 vitamin B6 產品有關，與正常飲食中攝入的 vitamin B6 無關。
- 2.澳洲目前含量超過 50 mg 之 vitamin B6 產品標示需刊載「若您感覺到刺痛、灼熱或麻木，請停止使用此藥品，並盡速尋求醫療協助」之警語。而含量為 50 mg 或更低劑量的產品並未被要求刊載相關警語。但這可能使民眾難以識別 vitamin B6 造成的周邊神經病變症狀，導致持續暴露於此類產品及惡化神經病變。
- 3.TGA 於近期澳洲及國際間報告中注意到下列情形可能發生周邊神經病變：
 - 每日 vitamin B6 攝取量低於 50mg
 - 民眾服用一種以上含 vitamin B6 成分產品

二、醫療人員應注意事項：

- 1.處方含vitamin B6成分藥品時，應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診。
- 2.治療具周邊神經病變之病人時，應考慮其病症是否與使用輔助性醫療產品 (complementary medicine)及膳食補充品有關。
- 3.若病人出現周邊神經病變症狀，需回顧其vitamin B6攝取來源，例如：維生素B群、複方維生素及/或含鎂製劑產品，特別是合併使用多種製劑。

國泰綜合醫院藥品異動 (109 年 4-6 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Ciclosporin 0.3 mg/0.3 mL	Ikervis [®] eye drops, emulsion (UDV)	治療嚴重乾性眼角結膜炎(Schirmer test without anesthesia < 5mm/5min)併角結膜上皮病變患者之發炎反應，但在目前使用局部抗發炎藥物或使用淚點塞病患未見療效者。治療4歲以上兒童至18歲青少年之嚴重春季型角膜結膜炎(VKC)。
2	Dinalbuphine sebacate 150 mg/2 mL	Naldebain [®] ER inj	對預期手術後之中、重度急性疼痛，以預先給藥的方式緩解。
3	Dimethyl fumarate 240 mg	Tecfidera [®] gastro-resistant hard cap	復發-緩解型多發性硬化症(relapse-remission multiple sclerosis)成人患者之治療(前一年有一次或一次以上復發者)
4	Paliperidone 525 mg/2.625 mL	Invega Trinza [®] inj	INVEGA TRINZA (paliperidone palmitate)是一種3個月型注射劑，用於已使用 INVEGA SUSTENNA [®] (1個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液)充分治療至少4個月後之思覺失調症患者。
5	Methylphenidate HCl 20 mg	Ritalin [®] LA cap	治療6歲(含)以上及60歲(含)以下患有注意力不足過動症之兒童、青少年及成人病人。
6	Factor II, VII, IX, X, Protein C, S antigen	Beriplex [®] P/N 500 inj	1.治療及手術前後期間預防因後天性缺乏凝血酶原複合凝血因子，如因接受維生素K拮抗劑治療造成之缺乏或維生素K拮抗劑過量，且須快速校正缺乏量時之出血。2.治療及手術前後期間預防因先天性缺乏任一種維生素K依賴型凝血因子的情況下，且無法供應純化之特定凝血因子濃縮製劑時之出血。
7	Clarithromycin IV 500 mg	Klaricid [®] IV inj	適用於治療因受下列有感受性微生物所引起之感染症：1.下呼吸道感染(如：支氣管炎、肺炎)。2.上呼吸道感染(如：咽炎、鼻竇炎)。3.皮膚及軟組織感染(如：毛囊炎、蜂窩組織炎、丹毒)。4.由禽結核桿菌(Mycobacterium avium)或胸胞內分枝桿菌(Mycobacterium intracellulare)所引起之散發性或局部分枝桿菌感染。由龜鼈結核桿菌(Mycobacterium chelonae)、偶然結核分枝桿菌(Mycobacterium fortuitum)或堪薩斯分枝桿菌(Mycobacterium

項次	學名	商品名	適應症
			kansasii)引起之局部感染。
8	Baricitinib 4 mg	Olumiant [®] FC tab	合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療。
9	Glycyrrhizin / Glycine / L-Cysteine HCl 2/20/1 mg/mL	Stronger Neo-Minophagen [®] C inj	維護肝臟正常功能、藥物過敏症、食物過敏
10	L-Isoleucine 0.952 g / L-Leucine 1.904 g / L-Valine 1.144 g	Licure [®] suspension	支鏈胺基酸之營養補給。
11	Lactobacillus rhamnosus 150 mg	MoProbi-LR [®] cap	緩解輕度腹瀉、腹痛及便秘、整腸(調整排便)，軟便。
12	Benralizumab 30 mg/1 mL	Fasenra [®] inj	FASENRA 適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。
13	Menotrophin HP 600 IU	Menopur [®] multidose inj	1.對 clomiphene citrate 治療無反應之無排卵症不孕婦女，包括：多囊性卵巢症(polycystic ovarian disease)。2.接受人工協助生殖技術之婦女，於受控制下刺激卵巢，以誘發多個濾泡的發育(如 體外授精、配子輸卵管植入和單精子胞漿內注射。
14	Dinoprostone vaginal delivery system 10 mg	Propess [®] vaginal delivery system	適用於妊娠足月(懷孕滿 37 週)時促進子宮頸成熟。
15	Venetoclax 100 mg	Venclexta [®] FC tab	1. 慢性淋巴球性白血病(CLL)：與 obinutuzumab 併用，適用於先前未曾接受過治療的慢性淋巴球性白血病病人。適用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人。 2.急性骨髓性白血病(AML)：併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 或併用低劑量 cytarabine 適用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病(AML)病

項次	學名	商品名	適應症
			人。
16	Tolvaptan 15 mg	Jinarc [®] tab 15 mg	適用於自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)且 eGFR 大於 25mL/min/1.73m ² 之慢性腎臟病成人患者，已出現病情迅速惡化跡象，用以延緩自體顯性多囊性腎臟病之囊泡的生長及腎功能的惡化。
17	Tolvaptan 30 mg	Jinarc [®] tab 30 mg	
18	Tolvaptan 45 mg	Jinarc [®] tab 45 mg	
19	Tolvaptan 60 mg	Jinarc [®] tab 60 mg	
20	Tolvaptan 90 mg	Jinarc [®] tab 90 mg	
21	Apixaban 2.5 mg	Eliquis [®] FC tab	用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括：(1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)，(2)年齡大於或等於 75 歲，(3)高血壓，(4)糖尿病，及(5)有症狀之心衰竭(NYHA Class ≥ II)。在成人中治療深靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)，以及預防深靜脈血栓與肺栓塞復發。
22	Flecainide acetate 100 mg	Tambacor [®] tab	突發性上室心搏過速，突發性心房纖維顫動，嚴重心室性心搏過速
23	Insulin Glargine / Lixisenatide 300 U/150 mcg / 3 mL	Soliqua [®] inj	適用於基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。適用於當 metformin 合併使用另一種口服降血糖藥或 metformin 合併使用基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。
24	Empagliflozin / Linagliptin 25/5 mg	Glyxambi [®] FC tab	GLYXAMBI 錠劑適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病人者的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。Empagliflozin 用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，可降低心血管原因死亡的風險。然而，本品糖順平用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，其降低心血管原因死亡的風險的有效性尚未被建立。
25	Netupitant / Palonosetron	Akynzeo [®] cap	AKYNZEO 適用於預防起始及反覆癌症化學

項次	學名	商品名	適應症
	300/0.5 mg		療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。AKYNZEO 是一種含有 palonosetron 與 netupitant 的口服固定複方藥物，palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期噁心與嘔吐，netupitant 可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐。
26	Saxagliptin / Dapagliflozin 5/10 mg	Qtern [®] FC tab	適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人：(1)當 metformin 和 Qtern 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制。(2)已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療時。
27	Donepezil HCl 10 mg	Aricept [®] Evess orodispersible tab	阿茲海默症
28	Cefoperazone sodium 1000 mg / Sulbactam sodium 1000 mg	Brosym [®] inj 2 g	適用於治療由感受性細菌所引起的下列感染：上、下呼吸道感染、上、下泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎、膽管炎及其他腹腔內感染、骨盆發炎、子宮內膜炎及其他生殖道感染、以及創傷燙傷、手術後之二次感染。
29	Budesonide 200 mcg	Duasma [®] HFA inhaler	支氣管氣喘
30	Sodium Selenite Pentahydrate 166.5 mcg/mL (eq to Selenium 50 mcg/mL), 2 mL	Zelnite [®] inj	用於治療硒缺乏症(Selenium deficiency)，或用於預防正在接受靜脈營養(Parenteral nutrition)病人之硒缺乏症。
31	5-aminolevulinic acid HCl 10% 2 g	Ameluz [®] gel	專案進口。治療日光性角化症等表淺性皮膚癌及其他皮膚疾病。
32	Chloral hydrate soln. 10% 30 mL	Clodrin [®] oral soln	兒童檢查(non-painful procedure)前之鎮靜
33	Triptorelin 3.75 mg (Triptorelin acetate)	Diphereline [®] PR inj	攝護腺癌之輔助療法、子宮內膜異位症、子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療、性早熟之治療、女性不孕症在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)之輔助治療、停經前早期乳癌。
34	Fluticasone furoate / Umeclidinium / Vilanterol 92/55/22 mcg	Trelegy [®] Ellipta powder inhaler	TRELEGY ELLIPTA 是一種吸入性的皮質類固醇/抗膽鹼激性藥物/長效型 b2 腎上腺素作用劑複方製劑，適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病(COPD)患者，以治療氣道阻塞。TRELEGY ELLIPTA

項次	學名	商品名	適應症
			也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。
35	Insulin degludec 300 U/3 mL	Tresiba® FlexTouch inj	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制
36	Somatropin 10 mg (30 IU)/1.5 mL	Omnitrope® inj	腦下垂體之生長激素分泌不足所導致之生長干擾;TURNER'S SYNDROME 所導致之生長干擾;PRADER-WILLI SYNDROME 所導致之生長干擾;慢性腎臟功能不足所導致之生長干擾;低出生體重兒 Small for Gestational Age(SGA)逾四歲者之生長障礙;成人生長激素嚴重缺乏之補充療法。
37	Human normal immunoglobulin (IVIG) 50 mL	Privigen® inj	作為替代療法：1.原發性免疫不全症(Primary immunodeficiency syndromes, PID)如：(1)先天性丙種免疫球蛋白缺乏症(congenital agammaglobulinemia)及丙種免疫球蛋白過低症(hypogammaglobulinemia) (2)常見變異性免疫不全症(common variable immunodeficiency) (3)嚴重複合型免疫不全症(severe combined immunodeficiency) (4)Wiskott-Aldrich 氏症候群。2.慢性淋巴性白血病引致丙種免疫球蛋白過低與復發性細菌感染者，且預防性抗生素治療無效的患者。3.多發性骨髓瘤穩定期(plateau phase)引致丙種免疫球蛋白過低與復發性細菌感染，且施打肺炎鏈球菌疫苗無效的患者。4.異體造血幹細胞移植後引致丙種免疫球蛋白過低。5.先天性愛滋病(AIDS)伴隨復發性細菌感染者。 作為免疫調節：1.免疫性血小板缺乏紫斑症(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)且具高出血風險或用於手術前矯正血小板計數。2.格林-巴利症候群(Guillain-Barre Syndrome)。3.川崎氏症(Kawasaki Disease)。4.慢性脫髓鞘多發性神經炎(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)，對孩童的使用經驗有限。
38	Ixazomib 4 mg	Ninlaro® cap	Ninlaro 併用 lenalidomide 及 dexamethasone 適用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤患者。

項次	學名	商品名	適應症
39	Vortioxetine 5 mg	Brintellix [®] FC tab	成人鬱症 (MAJOR DEPRESSIVE DISORDER)
40	Ceftizoxime 500 mg (Ceftizoxime sodium)	Ceticin [®] inj	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。
41	Urea 40% 10 g	Sinpharderm [®] Keratolytic cream	去角質。
42	Butinolin phosphate / Calcium carbonate / Dried Aluminum hydroxide gel 2/300/200 mg	Nolidin [®] tab	胃酸過多、胃炎、十二指腸炎、胃及十二指腸潰瘍所引起之痙攣及疼痛。
43	Carfilzomib 30 mg	Kyprolis [®] powder for inj	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Ocriplasmin 0.5 mg/0.2 mL	Jetrea [®] intravitreal inj	第四十七次藥委會決議取消
2	Asunaprevir 100 mg	Sunvepra [®] cap	第四十七次藥委會決議取消
3	Daclatasvir 60 mg	Daklinza [®] tab	第四十七次藥委會決議取消
4	Cabazitaxel 60 mg/1.5 mL	Jevtana [®] inj	第四十七次藥委會決議取消
5	Agalsidase alfa 3.5 mg/3.5 mL	Replagal [®] inj	第四十七次藥委會決議取消
6	Nevirapine 200 mg	Viramune [®] tab	第四十七次藥委會決議取消
7	Vinorelbine 10 mg/1 mL	Navelbine [®] inj	第四十六次藥委會決議取消
8	Donepezil 10mg	Aricept [®] tab	第四十七次藥委會決議取消
9	Cefoperazone sodium 500 mg / Sulbactam sodium 500 mg	Brosym [®] inj 1g	第四十七次藥委會決議取消
10	Ciclesonide 160 mcg/dose	Alvesco [®] inhaler	第四十七次藥委會決議取消
11	Triamcinolone acetonide 55 mcg/dose	Nasacort [®] Aq nasal spray	第四十七次藥委會決議取消

項次	學名	商品名	說明
12	Insulin lispro premixed (25% and 75% Protamine)	Humalog [®] Mix 25 Kwikpen inj	第四十七次藥委會決議取消
13	Paroxetine 20mg	Seroxat [®] tab	第四十七次藥委會決議取消
14	Corifollitropin alfa 100 mcg/0.5 mL	Elonva [®] inj	第四十七次藥委會決議取消
15	Abatacept 250mg	Orencia [®] inj	第四十五次藥委會決議取消
16	Somatropin 5 mg (15 IU)/1.5 mL	Omnitrope [®] inj	第四十七次藥委會決議取消

三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Rifampin 300 mg	Rifampicin [®] cap	原品項(150 mg)製造廠停產，藥委會決議以同成分、不同含量(300 mg)產品替代
2	Famotidine 20 mg	Fadin [®] lyo-inj	原品項製造廠停產，藥委會決議以同成分、同含量、不同劑型產品替代。
3	Captopril 25 mg	Cabudan [®] tab	原品項製造廠停產，藥委會決議以同成分含量、同規格產品替代。
4	Sodium chloride 0.9% 100 mL (化療用)	NORM-SAILINE [®] inj	原品項變更包裝為軟袋，但其為化療藥物稀釋使用，考量使用安全性，藥委會決議以同成分、同規格、塑膠瓶裝產品替代。

新藥介紹：Insulin glargine / Lixisenatide (Soliqua[®])

國泰綜合醫院藥劑科 劉家和藥師

一、前言

糖尿病為國人常見的慢性病之一，與高血壓、高血脂並列為「三高」，位居十大死亡原因之一。根據衛生福利部國民健康署的統計，全國約有 200 多萬名糖尿病病人，且日漸增加。而因糖尿病及其併發症之花費，更造成龐大的醫療負擔¹。

糖尿病主要可分為兩種類型：第一型糖尿病，是由於胰島β細胞受損，無法製造足夠的胰島素(insulin)；第二型糖尿病，則是因胰島素抗性(insulin resistance)、合併相對胰島素缺乏而引起¹。糖尿病目前治療方式，對於第一型糖尿病，通常是直接施打胰島素；對於第二型糖尿病，除了調整飲食和生活型態，藥物治療可考慮口服降血糖藥、類升糖素肽-1 受體促效劑(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 agonist)或胰島素。若病人已使用一種注射藥品，但血糖仍控制不佳時，就可考慮合併注射治療。本文將介紹本院新進的基礎胰島素加上 GLP-1 agonist 的組合藥品：insulin glargine與lixisenatide之複方注射筆。

二、成份

本藥品為皮下注射劑型之預填注射筆，內含澄清無色溶液。每支 3 mL 溶液中含 insulin glargine 300 units 及 lixisenatide 150 µg；每個劑量單位含有 insulin glargine 1 unit 及 lixisenatide 0.5 µg。商品名為 Soliqua[®]，中文藥名為爽胰達注射劑²。

三、治療用途

Soliqua[®] 衛生福利部核准的適應症為：

1. 適用於基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)或 lixisenatide 治療時，血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，作為改善血糖之輔助治療²。
2. 適用於當 metformin 合併使用另一種口服降血糖藥或 metformin 合併使用基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)治療時，血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療²。

四、作用機轉

Soliqua[®] 內含作用機轉互補的兩種活性成分以改善血糖控制：insulin glargine (主要針對空腹血糖)及 lixisenatide (主要針對餐後血糖)²。

1. Insulin glargine :

是一種基礎胰島素類似物，主要作用為調節葡萄糖的代謝。胰島素及其類似物可藉由刺激周邊組織對葡萄糖的回收，特別是骨骼肌和脂肪組織，並且抑制肝臟生成葡萄糖來達到降血糖的作用。此外，胰島素可以抑制脂肪分解及蛋白質分解，並增加蛋白質的合成^{2,3}。

2. Lixisenatide :

Lixisenatide 是一種 GLP-1 受體促效劑。GLP-1 為一種內生性腸泌素荷爾蒙，它能促進胰臟的β-細胞分泌葡萄糖依賴性胰島素並且抑制α-細胞分泌升糖素。Lixisenatide 在血糖上升時會刺激胰島素的分泌，血糖正常時則不會。同時，它也會抑制升糖素的分

泌，但在低血糖的情況下，仍保留了升糖素分泌的急救機制。餐後注射lixisenatide則會延緩胃排空，因此從食物釋出的葡萄糖被吸收並進入循環的速率會降低^{2,3}。

五、藥物動力學

皮下注射insulin glargine / lixisenatide 複方藥物後，insulin glargine沒有出現明顯的高峰濃度，其擬似分布體積(V_{ss}/F)約為1700 L。Insulin glargine的B鏈羧基末端(B chain carboxyl terminus)會快速被代謝而形成兩種活性代謝物 M1 (21^A-Gly-insulin) 及 M2 (21^A-Gly-des-30^B-Thr-insulin)。血漿內主要循環物質為代謝物M1，皮下注射insulin glargine的療效主要與M1的暴露量有關²。

皮下注射insulin glargine / lixisenatide 複方藥物後，lixisenatide達到高峰濃度時間(T_{max})的中位數為2.5 - 3小時。Lixisenatide和人體蛋白質的鍵結度低(55%)，擬似分布體積(V_z/F)約為100 L。Lixisenatide是一種胜肽，會經由腎絲球過濾排除，之後被腎小管再吸收，接著分解成較小的胜肽與胺基酸後進入蛋白質代謝過程，排除半衰期約3小時²。

腎功能不全者對lixisenatide的AUC有不同程度的影響。在輕度(CrCl 60-90 mL/min)、中度(CrCl 30-60 mL/min)及重度(CrCl 15-30 mL/min)腎功能不全者，其AUC分別增加46%、51%及87%。Insulin glargine未曾在腎功能不全病人做過研究，但因腎功能不全病人胰島素的代謝下降，需求量可能會降低²。

六、劑量及用法

Soliqua[®]應皮下注射於腹部、上臂或大腿，每次注射時，輪換注射部位以降低脂肪分佈異位代謝障礙(lipodystrophy)的風險。不可使用注射器抽取注射筆卡匣內之藥物，以避免劑量錯誤及可能造成的過量²。

Soliqua[®]的起始劑量應根據先前的抗糖尿病藥物治療而定，且lixisenatide的起始劑量不得超過10 µg (Soliqua[®]20個劑量單位)，轉

換方式如下²：

1. 先前使用 insulin glargine (100 units/mL) ≥10 ~ <20 units，則使用本複方 10 個劑量單位(10 units/5 µg)。
2. 先前使用 insulin glargine (100 units/mL) ≥20 ~ <30 units，則使用本複方 20 個劑量單位(20 units/10 µg)。
3. 先前基礎胰島素為每日給藥2次或使用每日一次 insulin glargine (300 units/mL)，則先前給藥的每日總劑量應下調 20% 以作為本複方起始劑量。
4. 其他基礎胰島素的計算方式與 insulin glargine (100 units/mL)相同。

本複方每日最高劑量為40個劑量單位(40 units/20 µg)。使用方式為每日一次，建議於餐前1小時內注射。若有肝腎功能不全之病人，應密切監測血糖，視個人情況調整劑量。嚴重腎功能不全(CrCl小於30 mL/min) 及末期腎病者，不建議使用本品²。

七、懷孕與授乳

目前尚無insulin glargine / lixisenatide在對照性臨床試驗中使用於懷孕婦女之資料。依據懷孕婦女使用insulin glargine的資料顯示，insulin glargine對懷孕並無特定不良作用，也沒有具體的致畸性或胎兒/新生兒毒性。Lixisenatide尚無懷孕婦女使用的資料，而動物試驗顯示lixisenatide具有生殖毒性。考量潛在風險，Soliqua[®]不建議使用於有懷孕能力的未避孕婦女。由於目前亦不清楚insulin glargine或lixisenatide是否會從人類乳汁中分泌，因此Soliqua[®]不可在哺乳期間使用²。

八、臨床治療地位

根據美國糖尿病醫學會的照護指引，第2型糖尿病病人如考慮注射型藥物時，可選擇

GLP-1 受體促效劑或胰島素，尤其是併有動脈硬化性心血管疾病或慢性腎臟疾病者，建議優先選擇GLP-1 受體促效劑。若糖化血色素(HbA_{1c})仍未達目標值，合併使用胰島素和GLP-1 受體促效劑為其中一項選擇⁴。

Insulin glargine / lixisenatide為基礎胰島素和GLP-1 受體促效劑之複方。研究顯示，對於先前單獨使用基礎胰島素或合併 2 種口服降血糖藥物治療，血糖仍控制不佳的第 2 型糖尿病病人，使用此複方可使糖化血色素的降低明顯大於單獨使用insulin glargine。若是作為metformin的輔助治療，治療 30 週後，此複方相較於單獨使用insulin glargine 或 lixisenatide，更能使糖化血色素下降³。

此外，insulin glargine / lixisenatide相較於預混胰島素或基礎胰島素加上速效胰島素，可減輕體重並減少低血糖的發生，但其耐受性可能較差且成本較高^{3,4}。

九、臨床研究

一個為期 30 週、隨機分配、開放性、跨國、多中心的第三期臨床試驗(LixiLan-L trial)，篩選 18 歲以上、被診斷第二型糖尿病至少一年、曾使用基礎胰島素至少 6 個月、狀況穩定的病人。經過篩選之病人，先以insulin glargine治療 6 週(導入期)，並停用metformin以外的口服抗糖尿病藥物。隨後依收案條件，共納入 736 人，以 1:1 隨機分配為 2 組，分別使用insulin glargine 或 insulin glargine / lixisenatide治療。其劑量均調整至受試者的空腹血糖值 < 100 mg/dL (< 5.6 mmol/L)，每天使用的最高劑量為 60 units⁵。

試驗結果顯示，經 6 週的導入期，受試者的平均HbA_{1c}從 8.5%降至 8.1%。隨機分配後，至第 30 週時，複方藥物組相較於單方藥物組，HbA_{1c}由基期降低的程度較大，分別為 -1.1%與-0.6% (p<0.0001)，平均最終HbA_{1c}為 6.9%與 7.5%；而 2 組達到HbA_{1c}小於 7.0%的病人比率則為 55%與 30%。此外，複方藥物組的平均體重降低 0.7 kg，單方藥物組則增加 0.7 kg，差異 1.4 kg (p < 0.0001)⁵。

安全性方面，複方和單方藥物組發生有症狀低血糖(≤70 mg/dL)的病人比率相當，分別為 40%和 42.5%。而複方藥物組發生腸胃道副作用的比率相對較高 (17% vs. 7.9%)，但多為輕中度症狀，且低於單獨使用lixisenatide之發生率⁵。

十、藥物安全性^{2,3}

本藥品常見的副作用：低血糖(17.8%)、噁心(10%)、嘔吐(3.2%)及腹瀉(7%)。其他副作用包括：頭痛(5.4%)、鼻咽炎(7%)、上呼吸道感染(5.5%)、注射部位反應(1.7%)等。嚴重副作用包括：胰臟炎、低血鉀、過敏性休克反應、急性腎損傷等。

十一、院內同類藥比較

本院與Soliqua[®]中單一成份作用類似的藥品：基礎胰島素類似物除同成份之單方外，另有insulin detemir、insulin degludec；GLP-1 受體促效劑包括liraglutide、dulaglutide，詳細比較於表一。

十二、結語

Soliqua[®]為基礎胰島素和GLP-1 受體促效劑之複方，研究顯示本品與單方相比，控制血糖的效果更佳，並可減輕體重；其發生低血糖的風險與單方相當，而腸胃道副作用的發生率，與lixisenatide單方相比較低。因此，血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，如需使用兩種注射型的降血糖藥品時，可提供另一種治療選擇。

十三、參考文獻

1. 衛福部國民健康署，三高防治專區/糖尿病。 Available from URL: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=359>. As accessed June 30, 2020

2. 廠商資料：爽胰達(Soliqua[®]), insulin glargine / lixisenatide 注射劑. Sanofi-Aventis, Germany, 2017.
3. Insulin glargine / Lixisenatide. In: Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 06/27/2020)
4. American Diabetes Association: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S98-S110.
5. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016 Nov; 39(11): 1972-1980.
6. 廠商資料：瑞和密爾諾易筆(Levemir FlexPen[®]), insulin detemir 注射劑. Novo Nordisk, France, 2019.
7. 廠商資料：諾胰保諾特筆(Tresiba FlexTouch[®]), insulin degludec 注射劑. Novo Nordisk, Denmark, 2018.
8. 廠商資料：胰妥善(Victoza[®]), liraglutide 注射劑. Novo Nordisk, Denmark, 2019.
9. 廠商資料：易週糖(Trulicity[®]), dulaglutide 注射劑. Eli Lilly, USA, 2020.

表一、院內類似藥物比較^{2,6,7,8,9}

學名	Insulin glargine / Lixisenatide	Insulin detemir	Insulin degludec	Liraglutide	Dulaglutide
商品名	Soliqua® 爽胰達注射劑	Levemir FlexPen® 瑞和密爾諾易筆	Tresiba FlexTouch® 諾胰保諾特筆	Victoza® 胰妥善注射液	Trulicity® 易週糖注射劑
含量/劑型	300 U/150µg / 3 mL 預填注射筆	300 U/3 mL 預填注射筆	300 U/3 mL 預填注射筆	18 mg /3 mL 預填注射筆	1.5 mg/0.5 mL 預填注射筆
藥理分類	長效基礎胰島素類似物 / GLP-1 受體促效劑	長效基礎胰島素類似物	長效基礎胰島素類似物	GLP-1 受體促效劑	GLP-1 受體促效劑
適應症 (衛福部)	1.適用於基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，作為改善血糖之輔助治療。 2.適用於當 metformin 合併使用另一種口服降血糖藥或 metformin 合併使用基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，	糖尿病：治療患有糖尿病的成人、青少年及 1 歲以上兒童。	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制。	1.血糖控制：可單獨使用或與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用，適用於藉由飲食與運動仍未達理想血糖控制的 10 歲以上第 2 型糖尿病病人，作為血糖控制之輔助治療。 2.預防心血管事件：用於已有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (MACE：包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非	1.第二型糖尿病。 2.用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險。

	在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。			致命性中風)之風險。	
用法	皮下注射，每日一次，餐前1小時內使用。	皮下注射，每日一或二次。劑量依病人需求調整。	皮下注射，每日一次，成人可於一天中的任意時間使用。劑量依病人需求調整。	皮下注射，每日一次，可在任何時間使用。每日劑量 0.6 mg 或 1.2 mg 或 1.8 mg。	皮下注射，每週一次，可在一天當中的任意時間使用。每次劑量 0.75 mg 或 1.5 mg。
懷孕用藥建議	不建議使用於有懷孕能力的未避孕婦女	在懷孕期間可以使用，但應權衡其益處及風險	尚無用於懷孕女性中的資料說明藥物相關的重大先天缺陷或流產風險	對胎兒之潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用	對胎兒之潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用
優缺點	<ol style="list-style-type: none"> 1.控制血糖效果較單方佳，並可減輕體重。 2.低血糖風險與單方相當，可能發生腸胃道副作用。 3.複方劑型，可增加使用順從性。 4.18歲以下病人無相關研究，75歲以上病人治療經驗有限。 5.尚無與 metformin 以外的口服抗糖尿病藥品併用之研究。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.可用於1歲以上兒童、懷孕婦女。 2.可能發生低血糖，夜間低血糖的風險較低。 3.可能使體重增加。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.可用於1歲以上兒童。 2.可能發生低血糖，夜間低血糖的風險較低。 3.可能使體重增加。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.可用於10歲以上兒童。 2.不可用於第1型糖尿病病人。 3.可能發生低血糖、腸胃道副作用。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.每週使用一次。 2.不建議用於18歲以下兒童。 3.不可用於第1型糖尿病病人。 4.可能發生低血糖、腸胃道副作用。

新藥介紹：Abemaciclib (Verzenio®)

國泰綜合醫院藥劑科 李宜芳 藥師

一、前言

乳癌(breast cancer)為一好發於女性的癌症，男性也可能發生乳癌。根據衛生福利部國民健康署近期發佈之癌症登記報告顯示，106年女性乳癌之發生個案有13,965人，年齡標準化發生率(每10萬人口)為78.88%，位居十大癌症排行第一位，死亡率則位居第四¹。

乳癌的治療包括手術治療(乳房保留手術、全乳房切除術)、放射線治療、化學治療、內分泌療法(endocrine therapy)等。根據其癌症分期、腫瘤大小、侵犯淋巴結數目、荷爾蒙受體(hormone receptors, HR)及第二型人類表皮生長因子受體(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表現等，各有不同的治療方式²。

對於HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌，一般治療方式為內分泌療法，包括：芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)、fulvestrant等；近年則發展出CDK4/6抑制劑(cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor)，可作為治療選擇³。本文將針對本院新進的CDK4/6抑制劑abemaciclib進行介紹。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為橢圓黃色錠劑，標示「Lilly」及「150」，內含abemaciclib 150 mg，商品名為Verzenio®，中文藥名為捷癌寧膜衣錠。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准abemaciclib的適應症為：

1. 併用芳香環酶抑制劑，可做為治療停經後HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法。
2. 併用fulvestrant，可治療HR陽性、HER2陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
3. 單獨用於治療HR陽性、HER2陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

四、作用機轉

Abemaciclib為CDK4/6的抑制劑。癌症的產生起因於不受控制的細胞分化，而細胞週期是由許多路徑所調控，其中包含視網膜母細胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)和E2F的訊息傳導路徑。CDK4/6會與D細胞週期蛋白(D-cyclins)結合，磷酸化及去活化Rb，進而釋放E2F轉錄因子，造成細胞週期進展和細胞增生。在體外試驗中，連續暴露於abemaciclib會抑制Rb磷酸化並阻斷從細胞週期的G1期進入S期，導致細胞衰老和細胞凋亡^{4,13}。

五、藥物動力學

給予單次口服abemaciclib 200 mg，絕對生體可用率為45%，達到最高血中濃度的時間中位數約8小時。高脂、高卡路里的飲食會使abemaciclib及其活性代謝產物的AUC增加9%，而Cmax增加26%⁴。

Abemaciclib主要透過肝臟CYP 3A4代謝

成多種代謝產物，N-desethylabemaciclib (M2) 的形成為主要代謝路徑。Abemaciclib及其活性代謝物M2、M18、M20 與人類血漿蛋白結合率均高於 90%。在晚期癌症病人中，其腦脊髓液中abemaciclib、M2 和M20 的濃度與非結合的血漿濃度相當⁴。

給予單次放射性標定abemaciclib口服劑量 150 mg後，約 81%的劑量自糞便回收，3%的劑量自尿液回收，且糞便排除的劑量大多為代謝產物。Abemaciclib的排除半衰期平均為 18.3 小時⁴。

輕度至中度腎功能不全對abemaciclib的曝露量並無影響，而重度腎功能不全對其藥物動力學之影響尚未知。在輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh A或B)的病人，不需調整劑量；若為重度肝功能不全(Child-Pugh C)，其血漿清除半衰期平均值增加至 55 小時，相較於肝臟功能正常的受試者為 24 小時，故應將abemaciclib用藥頻率減少為每日一次⁴。

六、劑量及用法

Abemaciclib 與 fulvestrant 或芳香環酶抑制劑併用時，建議劑量為 150 mg，每日兩次；單獨使用時，建議劑量為 200 mg，每日兩次，可隨餐或空腹使用，持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。發生不良反應時之劑量調整，詳列於表一。

七、懷孕與授乳

根據動物試驗資料，懷孕婦女使用abemaciclib可能對胎兒造成傷害，目前並無人類的藥物風險資料，應告知懷孕婦女此藥可能對胎兒造成之潛在危害。對於具生育能力女性，建議於開始治療前進行懷孕檢測，治療期間及接受最後一劑治療後至少 3 週應採用有效的避孕措施^{4,5}。

目前沒有abemaciclib是否進入人體乳汁，對授乳嬰兒或乳汁分泌影響的資料。由於此藥可能使授乳嬰兒發生嚴重不良反應，應告知哺乳婦女於治療期間及接受最後一劑治療

後至少 3 週內不可哺乳^{4,5}。

八、臨床治療地位

根據NCCN指引建議，對於HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌，在停經後婦女、或停經前先接受卵巢根除(ovarian ablation)或接受LHRH致效劑使卵巢功能抑制之婦女，第一線治療可選擇合併使用芳香環酶抑制劑和CDK4/6 抑制劑，研究顯示可改善病人的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。在第二線治療，對於接受內分泌療法後疾病惡化之病人，可選擇合併使用fulvestrant和CDK4/6 抑制劑。其中併用fulvestrant和abemaciclib之研究結果，顯示此治療能改善病人的無惡化存活期及反應率。而對於已接受內分泌療法及轉移後接受化學治療、又發生疾病惡化之病人，可考慮單獨使用abemaciclib；研究結果指出可產生部份反應 (partial response)^{3,5,6}。

針對現有的CDK4/6 抑制劑，包括abemaciclib、palbociclib、ribociclib，目前尚無研究直接比較其差異，但間接比較不同試驗之結果顯示，各項CDK4/6 抑制劑與芳香環酶抑制劑合併使用時，無惡化存活期並無顯著差異³。

九、臨床研究

在一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期臨床試驗(MONARCH 2)中，收納HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌、於接受內分泌療法期間或之後疾病惡化之病人。共 669 位受試者以 2:1 隨機分配為兩組：治療組使用abemaciclib 150 mg每天兩次及fulvestrant 500 mg，對照組使用安慰劑及fulvestrant。追蹤期間中位數為 19.5 個月，結果顯示治療組相較於對照組，顯著延長無惡化存活期，中位數分別為 16.4 個月和 9.3 個月(HR 0.553, 95% CI 0.449 - 0.681, $p < 0.001$)。客觀反應率(Objective response rate, ORR)方面，治療組亦顯著高於對照組，分別為 35.2% 與 16.1% ($p < 0.001$)。治療組常見的副作用包括腹瀉、嗜中性球低下、噁心、疲倦等⁷。

在另一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期臨床試驗(MONARCH 3)中，收納HR陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌、先前未曾接收全身性治療的停經病人。共 493 位受試者以 2:1 隨機分配為兩組，分別使用abemaciclib 150 mg每天兩次或安慰劑，兩組同時併用非固醇類芳香環酶抑制劑(nonsteroidal aromatase inhibitor)：anastrozole 1 mg/天或letrozole 2.5 mg/天。追蹤期間中位數為 26.73 個月，結果顯示治療組相較於對照組，顯著延長無惡化存活期，中位數分別為 28.18 個月和 14.76 個月(HR 0.540，95% CI 0.418 - 0.698，p = 0.000002)。客觀反應率方面，治療組與對照組分別為 49.7%和 37.0% (p = 0.005)。治療組常見第 3 級以上的副作用包括嗜中性球低下、腹瀉、白血球低下等⁸。

十、藥物安全性

Abemaciclib的常見副作用包括：腹痛(29% - 39%)、食慾不振(24% - 45%)、腹瀉(81% - 90%)、噁心(39% - 64%)、嘔吐(26% - 35%)、貧血(25% - 29%)、白血球低下(17% - 28%)、嗜中性球低下(37% - 46%)、感染(31% - 43%)、頭痛(20%)、疲倦(40% - 65%)等⁵。嚴重副作用包括：腹瀉(第 3 級，9% - 20%)、嗜中性球低下合併發燒(< 1%)、嗜中性球低下(第 3 級，19% - 24%；第 4 級，2% - 5%)、靜脈血栓栓塞(5%)、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(13% - 16%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高(12% - 15%)、腦梗塞(0.2%)、間質性肺病或肺發炎(3.3%)等⁵。

十一、院內同類藥比較

本院同為 CDK4/6 抑制劑的藥品有 palbociclib、ribociclib，詳細比較列於表二。

十二、結語

Abemaciclib 使用於 HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌，研究已顯示其療效及安全性。本院雖有同類藥品，但 abemaciclib 是唯一被核准可單獨使用於曾接受內分泌治

療及化學治療後、又發生疾病惡化之轉移性乳癌。臨床上可提供病人另一種治療選擇。因 abemaciclib 之藥物動力學研究顯示在中樞濃度與非結合血漿濃度相當，此藥對於中樞轉移或早期乳癌之療效，有待未來研究。

十三、參考文獻

1. 衛福部國民健康署, 106 年癌症登記報告. Available from URL: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=12235>. As accessed June 30, 2020.
2. Taghian A, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 05/10/2020).
3. Ma CX, Sparano JA. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 06/27/2020).
4. 廠商資料：捷癌寧 (Verzenio®), abemaciclib 150 毫克膜衣錠. Lilly, Puerto Rico, 2020.
5. Abemaciclib. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 05/10/2020)
6. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines®, Breast Cancer. Version 5 2020.
7. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017 Sep 1; 35(25): 2875-2884.
8. Johnston S, Martin M, Leo AD, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized

- study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019 Jan 17; 5: 5.
9. 廠商資料：擊癌利(Kisqali®), ribociclib 200 毫克膜衣錠. Novartis, Singapore, 2018.
 10. 廠商資料：愛乳適(Ibrance®), palbociclib 125 毫克膠囊. Pfizer, Germany, 2019.
 11. Ribociclib. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 05/10/2020).
 12. Palbociclib. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 05/10/2020)..
 13. Xu H, Yu S, Liu Q, et al. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol* 2017 Apr 24; 10(1): 97.

表一：使用abemaciclib發生不良反應時的劑量調整⁴

劑量級別	Abemaciclib 劑量 _併用 fulvestrant 或芳香環酶抑制劑	Abemaciclib 劑量 _單獨使用
建議起始劑量	150 mg每日兩次	200 mg每日兩次
第一次降低劑量	100 mg每日兩次	150 mg每日兩次
第二次降低劑量	50 mg每日兩次	100 mg每日兩次
第三次降低劑量	不適用	50 mg每日兩次

表二：院內類似藥物比較^{4,5,9,10,11,12}

學名	Abemaciclib 150 mg	Ribociclib 200 mg	Palbociclib 125 mg
商品名	Verzenio [®] 捷癌寧膜衣錠	Kisqali [®] 擊癌利膜衣錠	Ibrance [®] 愛乳適膠囊
藥理分類	細胞週期蛋白依賴性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 抑制劑		
適應症 (衛福部)	<p>1. 併用芳香環酶抑制劑，可做為治療停經後 HR(+)、HER2(-)之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法。</p> <p>2. 併用 fulvestrant，可治療 HR(+)、HER2(-)，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。</p> <p>3. 單獨用於治療 HR(+)、HER2(-)，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。</p>	<p>1. 與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療 HR(+)、HER2(-)，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌治療。</p> <p>2. 與 fulvestrant，併用可做為治療 HR(+)、HER2(-)，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。</p>	<p>1. 對於 HR(+)、HER2(-)之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，可與芳香環轉化酶抑制劑合併使用。</p> <p>2. 對於 HR(+)、HER2(-)之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。</p>
用法	150 mg 或 200 mg，每日兩次。	600 mg，每日一次，連續治療 21 天後，暫停 7 天。	125 mg，每日一次，連續治療 21 天後，暫停 7 天。
腎功能劑量調整	<p>1. 輕度至中度腎功能不全：不需調整劑量</p> <p>2. 重度腎功能不全：尚無資料</p>	<p>1. 輕度至中度腎功能不全：不需調整劑量</p> <p>2. 重度腎功能不全：建議起始劑量為每日一次 200 mg</p>	不需調整劑量，中、重度腎功能不全病人謹慎使用
肝功能劑量調整	<p>1. 輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量</p> <p>2. 重度肝功能不全：使用頻率減少為每日一次</p>	<p>1. 輕度肝功能不全：不需調整劑量</p> <p>2. 中度或重度肝功能不全：建議起始劑量為每日一次 400 mg</p>	<p>1. 輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量</p> <p>2. 重度肝功能不全：建議劑量為每日一次 75 mg</p>
懷孕用藥	根據動物試驗，懷孕婦女使用可	根據動物試驗，懷孕婦女使	根據動物試驗，懷孕婦女使

建議	能對胎兒造成傷害	用可能對胎兒造成傷害	用可能對胎兒造成傷害
優缺點	1.核准可單獨使用於曾接受內分泌治療及化學治療後、又發生疾病惡化之轉移性乳癌。 2.每天連續使用。 3.尚無健保給付。 4.腸胃道副作用發生率較高，第3、4級嗜中性球低下之發生率較低。	1.未核准單獨使用。 2.使用21天後，停藥7天。 3.有健保給付。 4.腸胃道副作用發生率較低，第3、4級嗜中性球低下之發生率較高。可能引起QT間期延長。	1.未核准單獨使用。 2.使用21天後，停藥7天。 3.有健保給付。 4.腸胃道副作用發生率較低，第3、4級嗜中性球低下之發生率較高。