

# 國泰藥訊

發行人：李發焜      總編輯：黃婉翠    主編：王麗萍

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 10-12 月)

- 含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表
- Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表
- Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表
- Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Dimethyl fumarate 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 10-12 月)

### 3. 本院新藥介紹

- Dimethyl fumarate (Tecfidera<sup>®</sup>)
- Venetoclax (Venclexta<sup>®</sup>)

## 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (109 年 10-12 月)

公告日期	標題
20201005	含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201020	Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201020	Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201027	Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表
20201105	Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201116	胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表
20201126	Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201203	Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表
20201215	Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201215	Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表
20201231	Dimethyl fumarate 成分藥品安全資訊風險溝通表

### 含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、加拿大衛生部 (Health Canada) 發布安全性資訊，警示用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分之處方藥品，不應用於 18 歲以下孩童和青少年，以減少可能導致鴉片類物質使用疾患 (opioid use disorder) 的風險。

#### 二、醫療人員應注意事項

1. 含 codeine 成分處方藥品，用於未滿 12 歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用；用於 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用。
2. 含 codeine 成分非處方藥品，禁止使用於未滿 12 歲兒童；用於 12 至 18 歲呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應經醫師診治後處方使用。
3. 醫療人員於處方或指示病人使用含鴉片類成分藥品（包含 codeine）時，應確認使用者年齡，並提醒病人、家長及照護者應遵照仿單（藥品說明書）、醫囑或藥師指導使用。
4. 指導病人、家長及照護者由感冒或上呼吸道感染所引起的咳嗽屬自限性，通常不需要治療也可痊癒，而當孩童或青少年病人需要咳嗽治療時，建議先選擇非鴉片類藥品；若非鴉片類藥品的療效不佳而需使用鴉片類藥品時，應告知病人、家長及照護者相關風險，並盡可能採用最低有效劑量及最短的治療期。

## Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、英國醫藥品管理局發布安全性資訊，baricitinib (Olumiant®)可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。歐盟評估報告回顧臨床試驗及各國上市後使用經驗中疑似使用 baricitinib 後發生憩室炎的案例，結果顯示 baricitinib (Olumiant®)可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。

### 二、醫療人員應注意事項

1. 曾有使用 baricitinib (Olumiant®) 後發生憩室炎和腸胃道穿孔的個案報告，多數（但非全部）個案同時併用可能增加發生憩室炎風險的藥品，故應審慎使用 baricitinib (Olumiant®) 於發生憩室炎的高風險族群，例如先前曾有憩室相關疾病的病人及長期使用可能增加發生憩室炎風險的藥品（NSAIDs、皮質類固醇、鴉片類藥品）的病人。
2. 應告知病人使用 baricitinib (Olumiant®) 之風險，並告知病人若用藥期間出現嚴重腹痛並伴隨有發燒、噁心、嘔吐或其他可能的憩室炎症狀時，應立即尋求醫療協助。
3. 若使用 baricitinib (Olumiant®) 的病人出現新的腹部徵候或症狀，醫療人員應確保能即時評估病人之臨床情況以盡早發現憩室炎或腸胃道穿孔並給予適當處置。定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。

## Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、英國醫藥品管理局發布安全資訊，提醒專業醫療人員含 isotretinoin 成分藥品之致畸胎作用、精神疾病與性功能障礙等風險。

### 二、醫療人員應注意事項

1. 口服 isotretinoin 適用於對全身性抗生素及局部外用藥物之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡（例如：小結節或囊胞型痤瘡），建議應由確實瞭解其風險的皮膚科醫師處方此類藥品，並執行監測病人狀況之義務。
2. Isotretinoin 具嚴重致畸胎風險，禁用育齡婦女，除非符合避孕計劃中的所有條件。處方此成分藥品時應告知病人此類藥品會有嚴重致畸胎風險及須確實採取避孕措施。
3. 應充分告知病人 isotretinoin 的潛在風險，包括：若病人感覺心理健康受影響或惡化時應尋求醫療協助。
4. 應警覺 isotretinoin 之嚴重不良反應，例如：使用此類藥品的病人出現性功能障礙。

## Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、英國醫藥品管理局發布安全資訊，針對鴉片類藥品用於治療非癌痛病人之風險進行評估後，建議將 fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品禁用於未曾使用過鴉片類藥品 (opioid-naive) 的病人。Fentanyl 為一種強效鴉片類止痛藥，fentanyl 貼片劑型藥品 12 $\mu$ g/hr 之劑量相當於每日高達 45mg 之口服嗎啡劑量。

### 二、醫療人員應注意事項

1. 處方 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品前，應先審慎評估病人病史及用藥資訊(例如：是否對鴉片類藥品具耐受性)。
2. 處方 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品時，請提醒病人以下重要資訊：
  - 勿使用超過仿單建議之處方劑量。
  - 遵照貼片之正確使用頻率，避免觸碰到貼片的黏著面並於完成黏貼後用清水洗手。
  - 勿裁剪貼片及避免貼片暴露於高溫處，包括：熱水(泡澡及淋浴)。
  - 使用新貼片前應確保舊貼片已移除。
  - 遵循仿單之使用說明，安全地貯存及適當的處理已使用過或不需要之貼片。
  - 特別重要的是將貼片置於遠離兒童視線及置於兒童無法觸及之處。
3. 讓病人及照護者了解 fentanyl 過量之症狀及徵兆，並建議若病人疑似有 fentanyl 過量之情形應盡快尋求醫療協助。
4. 提醒病人即使在治療劑量下，長期使用鴉片類藥品治療非癌疼痛(超過 3 個月)也會增加依賴性及成癮性之風險。

## Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、加拿大衛生部發布含 pirfenidone 成分藥品與其藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 風險之相關安全性資訊。使用含 pirfenidone 成分藥品的病人發生之 DILI 不良反應常以暫時性且臨床上無徵兆的肝臟轉胺酶上升形式被通報，但也有罕見的案例可能涉及嚴重的臨床後果，其中包括死亡的個案。

### 二、醫療人員應注意事項

1. 曾有病人使用 pirfenidone 後發生嚴重肝臟不良事件 (含死亡個案) 的案例報告。
2. 於開始使用 pirfenidone 治療前應執行肝功能檢查 (ALT、AST 及 bilirubin)；療程開始後的前 6 個月應每個月進行一次檢查，之後為每 3 個月檢查一次。
3. 對於出現可能為肝損傷相關症狀 (如疲累、厭食、右上腹不適、深色尿液或黃疸) 的病人應即時進行肝功能檢查。
4. 使用 pirfenidone 的病人若發生肝臟酵素 (ALT、AST 或 bilirubin) 上升時應考量停藥或調整劑量。
5. 不建議使用含 pirfenidone 成分藥品於嚴重肝功能損傷或末期肝臟疾病的病人；應審慎用於先前已有輕至中度肝功能損傷 (Child-Pugh Class A 和 B) 的病人，並應密切監測其肝功能。

6. 應告知病人使用含 pirfenidone 成分藥品之風險，以及若用藥期間出現可能為肝損傷之相關症狀時應停藥並立即尋求醫療協助。

### 胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
- 一、英國醫藥品管理局發布安全資訊，使用胰島素的病人可能於注射部位出現皮膚澱粉樣變性症(cutaneous amyloidosis)而影響血糖控制。胰島素衍生之澱粉樣變性症是一種由胰島素小纖維(insulin fibrils)組成的特定局部皮膚澱粉樣變性症形式，可能是由於胰島素累積在注射部位所導致，尤其是重複皮下注射胰島素之部位。
  - 二、醫療人員應注意事項
    1. 注射所有類型的胰島素都可能會導致類澱粉蛋白沉積於注射部位(皮膚澱粉樣變性症)。皮膚澱粉樣變性症會干擾胰島素吸收，若將胰島素注射於病灶處會影響血糖控制。
    2. 提醒病人於同一注射區域內輪流更換不同的注射點，以減少或預防皮膚澱粉樣變性症及其他皮膚反應(例如：脂肪代謝異常(lipodystrophy))的風險。
    3. 當病人的胰島素注射點出現皮下腫塊時，應考慮將皮膚澱粉樣變性症作為脂肪代謝異常的鑑別診斷。

### Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
- 一、我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例腎功能不全病人疑似使用含 colchicine 成分藥品而導致嚴重不良反應之通報案例。腎功能不全病人因腎清除率下降，使得 colchicine 血中濃度增加，可能導致嚴重不良反應，建議此類病人需依腎功能調整使用劑量。對於肝功能不全或併用具交互作用藥品者，也應審慎投與並適時調整使用劑量。
  - 二、醫療人員應注意事項
    1. 腎功能不全病人使用 colchicine 可能導致嚴重不良反應，如全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等，國內亦曾接獲因而導致死亡或危及生命之通報案例。對於治療此類病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），依腎功能調整劑量或調整重複療程之次數與間隔，並進行密切監測。
    2. 對於治療嚴重肝功能不全病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），考量調低劑量、重複療程次數或考慮其他替代療法。輕至中度肝功能不全病人雖無需調整劑量，但應審慎投與並密切監控用藥期間之不良反應情形。
    3. 考量兒童及青少年療效及安全性尚未建立，故不建議含 colchicine 成分藥品使用於兒童及青少年。
    4. Colchicine 經由 CYP3A4 與 p-glycoprotein 代謝與運輸，病人若使用 colchicine 前 14 天內曾使用強效、中效 CYP3A4 抑制劑或 p-glycoprotein 抑制劑亦需調整 colchicine 之使用劑量。

## Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： 一、歐盟 EMA 發布致醫療人員函，提醒醫療人員注意全身作用型及吸入型之含 fluoroquinolone 類成分藥品具有心臟瓣膜閉鎖不全風險。
- 二、醫療人員應注意事項
1. 全身作用型 fluoroquinolone 類藥品可能增加心臟瓣膜閉鎖不全風險。
  2. 可能誘發心臟瓣膜閉鎖不全的臨床情況包含先天性或曾有心臟瓣膜相關疾病史、結締組織疾患 (如 Marfan syndrome 或 Ehlers-Danlos syndrome)、透納氏症候群 (Turner Syndrome)、貝賽特氏症 (Behcet's disease)、高血壓、類風溼性關節炎和感染性心內膜炎等，建議使用全身作用型 fluoroquinolone 類藥品於上述高風險族群時，應先審慎評估臨床風險效益及考量其他治療選項後再使用。
  3. 應指導病人若出現任何心臟瓣膜閉鎖不全相關症狀，如急性呼吸困難、新發作的心悸、或出現腹部/下肢水腫情況時，應立即尋求緊急醫療協助。

## Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： 一、歐洲藥品管理局(EMA)發布曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療之病人發生急性肝衰竭且需肝臟移植以及臨床上具意義的肝臟損傷之案例，故擬更新仿單安全警訊以降低藥物誘發肝損傷(DILI) 之風險。
- 二、醫療人員應注意事項
1. 曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療的病人發生急性肝衰竭而需肝臟移植以及具臨床意義之肝損傷案例。
  2. 含 fingolimod 成分藥品禁用於重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的病人。
  3. 在開始使用含 fingolimod 成分藥品治療前，需有近期的 (例如 6 個月內) 轉胺酶及膽紅素血中濃度的報告。
  4. 病人若有肝臟功能障礙的症狀時，例如不明原因的噁心，嘔吐，腹痛，疲倦，食慾不振，或黃疸及/ 或出現深色尿液，應監測肝臟酵素的濃度。若有明顯的肝臟損害時，應停止該成分藥品治療。曾患有肝臟疾病的病人，服用該成分藥品治療時，可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。
  5. 應告知病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等，應立即回診尋求醫療協助。

## Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： 一、英國醫藥品管理局發布含 bupropion 成分藥品併用其他血清素作用藥品 (serotonergic drug) 可能具發生血清素症候群 (serotonin syndrome) 風險之安全資訊。
1. 血清素症候群為一種血清素活性被過度激化的醫源性障礙 (iatrogenic disorder)，其潛在機轉涉及 5-HT<sub>1A</sub> 受體的過度刺激。通常發生於同時使用或在沒有足夠的藥品洗除期間狀況下接續使用 2 種或多種不同藥理作用的血清素作用藥品。然而，血清素症候群亦可能與使用單一血清素作用藥品有關，特別是在高劑量使用下。
  2. 血清素症候群的徵兆與症狀可能包括精神狀態改變 (如：躁動、幻覺、昏迷)、

自律神經失調(如：心搏過速、血壓不穩定、體溫過高)、神經肌肉異常(如：反射亢進、動作失調、僵直)及腸胃道症狀(如：噁心、嘔吐、腹瀉)。若疑似發生血清素症候群，應根據症狀之嚴重程度考慮降低 bupropion 劑量或停藥。

## 二、醫療人員應注意事項

1. 曾有血清素症候群案例被報導與合併使用 bupropion 及其他血清素作用藥品(例如 SSRIs 或 SNRIs)有關。
2. 若臨床上需合併處方含 bupropion 成分藥品與其他血清素作用藥品時，建議採取以下措施：
  - 勿超過建議之使用劑量。
  - 提醒病人於治療開始及任何劑量變化時可能會出現血清素症候群的輕微症狀，若出現相關症狀須尋求醫療協助。
3. 若病人疑似出現血清素症候群，應根據症狀的嚴重程度降低 bupropion 劑量或停藥。

## Dimethyl fumarate 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、歐盟 EMA 發布致醫療人員函，提醒醫療人員及民眾注意，曾接獲使用含 dimethyl fumarate 成分藥品之病人於輕度淋巴球減少(lymphopenia)情況下，發生進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)之不良反應通報案例，故更新該成分藥品之使用建議以降低 PML 風險。進行性多灶性白質腦病(PML)是一種由 JC 病毒(John-Cunningham virus, JCV)伺機性感染所引發之嚴重疾病，可能導致死亡或嚴重失能，其危險因子包含免疫系統改變或減弱。

## 二、醫療人員應注意事項

1. 開始使用含 dimethyl fumarate 成分藥品治療前，必須做完現時的全血細胞計數檢查-包含淋巴細胞。如果淋巴細胞計數被發現低於正常範圍，在開始使用 Tecfidera 治療前，應先對於可能的原因完成徹底的評估。
2. 於開始治療後，每三個月必須做包含淋巴細胞的全血細胞計數檢查。對於淋巴細胞計數低於  $0.5 \times 10^9/L$  持續超過 6 個月的病人，應考慮中斷治療。
3. 如果儘管淋巴細胞計數持續低於  $0.5 \times 10^9/L$  而仍繼續治療，建議提高警覺。若病人的淋巴球計數持續大於或等於  $0.5 \times 10^9/L$  且低於  $0.8 \times 10^9/L$  超過 6 個月，建議重新評估其臨床效益及風險。
4. 當病人出現疑似為 PML 的症狀或徵候時，應停用含 dimethyl fumarate 成分藥品並進行適當的診斷評估；若確認病人發生 PML，建議永久停用該成分藥品。
5. 應告知病人含 dimethyl fumarate 成分藥品可能會發生 PML 風險，並指導病人若出現任何神經學障礙相關的症狀或徵候，例如單側身體無力、遲緩、視覺、認知或記憶變化、方向感混淆及人格改變持續數天以上等，應立即回診尋求醫療協助。另建議病人可告知伴侶或照護者有關正在接受的治療，因為他們可能會注意到病人本身沒有意識到的症狀。

## 國泰綜合醫院藥品異動 (109 年 10-12 月)

## 一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Cannabidiol 100mg/ml	Epidyolex <sup>®</sup>	台灣衛福部公告以上兩種頑固癲癇病兒可專案申請進口使用。罕見疾病Dravet syndrome 和 Lennox-Gastaut Syndrome (簡稱 LGS) 相關的癲癇發作。
2	Sulphur Hexafluoride Microbubbles	SonoVue <sup>®</sup> Powder and solvent for dispersion for inj.	對於心臟超音波成像不佳(二個或以上相鄰的 segments無法判讀)的成人患者，可使左心室腔顯影，及改善左心室內膜邊緣輪廓辨識。使用於肝臟超音波，以區別局部肝臟病灶(focal liver lesions)。
3	Glycerinum iodi compositum 450ml	Glycerium Iodi Compositum <sup>®</sup>	咽喉炎、扁桃腺炎。建議劑量：適量使用，外用塗佈。
4	Macitentan 10mg	Opsumit <sup>®</sup> (CM) F.C. tab	適用於治療肺動脈高血壓 (WHO Group 1)之成人病患，以延緩疾病惡化。
5	Alpelisib 200mg (恩慈專案)	Piqray <sup>®</sup> (恩慈專案)	帶有PIK3CA突變的HR(+)/HER2(-)晚期及轉移性乳癌患者，並與荷爾蒙藥物fulvestrant搭配使用。
6	Alpelisib 50mg (恩慈專案)	Piqray <sup>®</sup> (恩慈專案)	
7	Nitroglycerin 0.4mg/dose	Nitrolingual <sup>®</sup> pumpspray	狹心症之治療及預防。。
8	Cabozantinib 40mg	Cabometyx <sup>®</sup> F.C. tab	(1) 未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(3) 曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。

## 二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Tazarotene 0.1% 30g	Karac <sup>®</sup> Cream	47次藥委取消關檔
2	Perfluoropropane	Definity <sup>®</sup> (perflutren lipid microsphere) Vial for Injectable Suspension	Perfluoropropane停產，藥委會決議緊急引進之新品項 Sulphur hexafluoride microbubbles取代。



## 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	Lorlatinib 25mg	Lorbrena <sup>®</sup> F.C. tablets	Lorlatinib 25mg (Lorviqua F.C. tablets)廠商缺貨，廠商專案進口一批美國的Lorlatinib 25mg (Lorbrena F.C. tablets)，僅包裝、健保碼與商品名不同。藥委決議以同成分含量、同規格產品Lorlatinib 25mg (Lorbrena F.C. tablets) 取代。
2	Hydroquinone 40mg/g	Melquine <sup>®</sup> -40mg	Hydroquinone 40mg/g (Melquine-40mg)因應廠商自主性回收，院內暫時關檔，代替代廠新藥到貨後，再開放使用。民眾已領藥的部分，可請民眾帶藥品(如有收據也可一併帶)至門診藥局用藥指導窗口辦理退費。
3		Hychine <sup>®</sup> oint 4%	Hydroquinone 40mg/g (Melquine-40mg)因廠商自主性回收，藥委會決議以同成分、同規格產品Hydroquinone 40mg/g (Hychine Oint.)替代。
4	Metformin X.R. 500mg	Glucomin <sup>®</sup> X.R. tablets	Metformin ER 500mg (Ansures ER 500mg)因食藥署查核檢驗中，無法出貨。藥委決議以同成分同含量同規格產品Metformin ER 500mg (Glucomin X.R. Tab)暫代。
5	Ketorolac 30mg/ml	Keto <sup>®</sup> injection	Ketorolac 30mg/ml (Laston inj)因藥品有結晶沉澱情形，食藥署要求回收，藥委會決議以同成分、同規格產品Ketorolac 30mg/ml (Keto inj)替代。雖然之後Ketorolac 30mg/ml (Laston inj)恢復供貨且符合標準，但需要使用避光袋包裝，考量次藥物的安定性不佳及病人安全性，所以還是依今年5月藥委會決議以同成分、同規格產品Ketorolac 30mg/ml (Keto inj)取代。
6	Tamsulosin 0.2mg	Tamlosin <sup>®</sup> D tab	Tamsulosin 0.2mg (Harnalidge D tab 0.2mg)廠商不簽約。藥委決議以同成分含量、同規格產品Tamsulosin 0.2mg (Tamlosin D Tablets 0.2mg) 取代。
7	M-M-R (自費)	M-M-R II <sup>®</sup> (自費)	原Measles, Mumps, and Rubella Vaccine(M-M-R II (Measles, Mumps and Rubella Virus Vaccine, Live)製造廠(MSD)因國內外麻疹疫情嚴峻，需求驟增，國內庫存已空，缺貨至108年7月。疾病管制署自108年5月14日起陸續釋出公費MMR疫苗，廠牌為葛蘭素史克藥廠(GSK)。藥委會決議以GSK產品Priorix暫代。現恢復供貨。

項次	學名	商品名	說明
8	Ritodrine inj 10mg/ml	Anpo <sup>®</sup> injection	Ritodrine inj 10mg/ml(Yutopar 50mg/5ml inj)藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品Ritodrine inj 10mg/ml(Anpo injection)取代。
9	Diphenidol 25mg	Diphenidol <sup>®</sup> S.C. tab	Diphenidol 25mg (Sinphadol tab)製造廠缺貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品Diphenidol 25mg (Diphenidol S.C. tab) 取代。
10	Sodium chloride 0.9% 100ml (化療用)	NORM-SAILINE <sup>®</sup> 0.9% 100ml (化療用)	廠商(台灣大塚製藥)為了減少醫療廢棄物容積及密閉系統的無菌操作，擬將PP塑膠瓶包裝轉換PP軟袋材質包裝(均不含PVC)。
11	Loperamide 2mg	Undiarrhea <sup>®</sup> cap	Loperamide 2mg (Imolex cap)製造廠缺貨。藥委決議以同成分含量、同規格產品Loperamide 2mg (Undiarrhea cap) 取代。
12	Hydrogen peroxide 3 %	H2O2 <sup>®</sup> 3 %	原Hydrogen peroxide 3 % (H2O2 3 % )為院內常備藥品，也可供門診開方使用，為了統一單位為瓶，轉換代碼。
13	Mentha oil Medicinal Menthol oil	Mentha <sup>®</sup> oil Medicinal Menthol oil	Peppermint oil (Mentha oil )為院內常備藥品。藥委決議以有藥品許可證之同成分，不同含量、不同規格產品Peppermint oil (Medicinal menthol oil) 取代。

# 新藥介紹：Dimethyl fumarate (Tecfidera®)

國泰綜合醫院藥劑科 黃沛誠 藥師

## 一、前言

多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)為一種自體免疫疾病，是因為在中樞神經系統產生髓鞘脫失生成塊狀硬化，導致訊息傳導變慢甚至停止。多發性硬化症為一好發於 25 歲至 35 歲女性之疾病，女性發生率約為男性兩倍。依據中央健保署資料，在 2010 年台灣之病人數超過千人，盛行率達 10 萬分之 4.34<sup>1</sup>。多發性硬化症大致可分 3 類：復發緩解型(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)、原發緩解型、續發進展型。其中最常見為復發緩解型，約佔 40%。

多發性硬化症的治療分為急性發作緩解和預防反覆發作兩種。急性發作期主要以口服或注射類固醇為主，可以減緩症狀卻無法治癒；預防反覆發作的目標是減少疾病復發次數、降低疾病活性並延緩惡化<sup>1,2,3</sup>。本院此次新進的dimethyl fumarate為 2017 年美國 FDA新核准用於治療復發緩解型多發性硬化症之藥品。以下本文將進行介紹<sup>1,2,3</sup>。

## 二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為淺綠色腸溶性硬膠囊，上面印有「BG-12 240 mg」字樣，內有微粒錠。內含dimethyl fumarate 240 mg，商品名為Tecfidera®，中文藥名為泰德福膠囊。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准dimethyl fumarate的適應症為：復發-緩解型多發性硬化症成人病人之治療(前一年有一次或一次以上復發者)。

## 四、作用機轉

Dimethyl fumarate的作用機轉尚未完全了解，根據臨床前研究顯示，主要可能是透過活化類細胞核轉錄因子 2(紅血球衍生因子 2, nuclear factor- erythroid-derived 2-like 2; Nrf2)轉錄途徑，來調控提升人體的Nrf2依賴性抗氧化基因(Nrf2-dependent antioxidant genes)。Nrf2為一轉錄因子，可抑制發炎反應，當人體有外傷或發炎症狀產生時，使用dimethyl fumarate活化Nrf2來降低反覆發作的病程。

## 五、藥物動力學

口服dimethyl fumarate後，在進入全身循環前很快就被酯酶水解，並轉換為主要活性代謝物monomethyl fumarate。由於無法定量血漿中之dimethyl fumarate，所有的藥動學分析皆以血漿中之monomethyl fumarate濃度進行。Monomethyl fumarate達到最高血中濃度的時間約 2 至 2.5 小時。食物對藥物曝露量並沒有顯著影響，但可改善潮紅或腸胃道不良事件的耐受性，因此建議與食物併服<sup>4,5</sup>。

在人體中dimethyl fumarate會被胃腸道、血液、組織的酯酶代謝並進一步經由三羧酸循環代謝，並不會透過肝臟CYP450系統。Monomethyl fumarate與人類血漿蛋白結合率約為 27-40%<sup>4,5</sup>。

呼出二氧化碳為dimethyl fumarate排除的主要途徑，約佔劑量的 60%，腎臟和糞便排除則是次要途徑，約佔劑量的 15.5%和 0.9%。Monomethyl fumarate的排除半衰期約 1 小時<sup>4,5</sup>。

針對肝腎功能不全之族群，基於臨床藥理學研究，不需調整劑量，但使用於嚴重肝腎功能不全病人應更加謹慎<sup>4,5</sup>。

## 六、劑量及用法

Dimethyl fumarate 建議之起始劑量為 120 毫克每日兩次，使用一週後，建議增加至 240 毫克每日兩次，每日建議最大劑量為 240 毫克每日兩次。

若發生潮紅或腸胃道不良反應，可短暫降低劑量至 120 毫克每日兩次，一個月後再調回 240 毫克每日兩次，建議與食物併服，能改善對潮紅或腸胃道不良反應之耐受性<sup>4</sup>。

## 七、懷孕與授乳

根據動物試驗資料，懷孕婦女使用 dimethyl fumarate 可能對胎兒造成傷害，目前人類的藥物風險資料有限，應告知懷孕婦女此藥可能對胎兒造成之潛在危害<sup>4,5</sup>。

目前沒有 dimethyl fumarate 是否進入人體乳汁，對授乳嬰兒或乳汁分泌影響的資料。由於此藥對授乳嬰兒之風險無法排除，哺乳期間不應使用 dimethyl fumarate，應考量哺餵幼兒母乳和為母體治療的效益做抉擇<sup>4,5</sup>。

## 八、臨床治療地位

對於復發-緩解型多發性硬化症的病人而言，目前有很多免疫調節劑能夠減少復發比例和延緩腦部病灶的增加，而這些藥品有口服、靜脈輸注、皮下注射三種劑型選擇。目前沒有制式的選藥建議，應該針對病人本身條件及藥物特性做考量。可依藥效將藥品分為高中低三組，其中natalizumab、ocrelizumab、alemtuzumab、ofatumumab和cladribine屬於藥效最強的藥品，而藥效最強也常常伴隨著較高的風險。本次介紹的dimethyl fumarate和fingolimod屬於中等藥效，至於teriflunomide和較舊的藥品interferons、glatiramer則藥效較弱。而台灣第一線用藥有interferon-beta Ia/Ib、teriflunomide、dimethyl fumarate；第二線用藥則有fingolimod、natalizumab等<sup>1,3,5,6</sup>。

## 九、臨床研究

在一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期臨床試驗(DEFINE)中，收納復發-緩解型多發性硬化症病人。共 1234 位受試者以 1:1:1 隨機分配為三組：治療組(一)使用 dimethyl fumarate 240 mg 每天三次；治療組(二)使用 dimethyl fumarate 240 mg 每天兩次，對照組使用安慰劑。研究中顯示，dimethyl fumarate 240 mg 一日使用三次，在療效上並無優於一日兩次，故以下比較以一日兩次為主。在為期兩年的研究中，結果顯示治療組相較於對照組，顯著降低年化復發率，復發率分別為 27% 和 46% (HR 0.51, 95% CI 0.40 - 0.66,  $p < 0.001$ )。失能惡化的比例方面，治療組亦低於對照組，分別為 16% 與 27% ( $p = 0.005$ )。治療組常見的副作用包括潮紅、腹瀉、噁心、多發性硬化症復發等<sup>7</sup>。

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(CONFIRM)中，收納復發-緩解型多發性硬化症病人。共 1417 位受試者以 1:1:1:1 隨機分配為四組，分別是：治療組 dimethyl fumarate 240 mg 每天兩次及 dimethyl fumarate 240 mg 每天三次、glatiramer acetate 20 mg 每天一次或是安慰劑。在為期兩年的研究中，結果顯示治療組相較於安慰劑，兩年內無新發生或新擴大的病灶的病人比例分別為 27% 和 12% ( $p < 0.0001$ )。年化復發率方面，治療組與安慰劑組分別為 29% 和 41% ( $p < 0.0001$ )<sup>8</sup>。

## 十、藥物安全性

Dimethyl fumarate 的常見副作用包括：潮紅(40%)、紅疹(8%)、腹痛(18%)、腹瀉(14%)、噁心(12%)、嘔吐(9%)等。嚴重副作用包括：淋巴球低下(2% - 6%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高(4%)、進行性多發性腦白質病變(<1%)等。

## 十一、院內同類藥比較

本院同為治療復發型多發性硬化症的口服藥品有 teriflunomide (Aubagio®)、fingolimod(Gilenya®)，詳細比較列於表一。

## 十二、結語

雖然到目前為止並沒有能夠完全治癒多發性硬化症的藥品，但是隨著藥物科技發展，已經從一開始只能使用注射劑型之干擾素到現在有更多的注射、口服藥物能夠選擇。Dimethyl fumarate 用於復發-緩解型多發性硬化症，已經有研究顯示其療效及安全性。本院雖有同類藥品，但機轉不盡相同，臨床上可提供病人另一種治療選擇。

## 十三、參考文獻

1. 台灣多發性硬化症協會. Available from URL:  
<http://www.ms.org.tw/contents/text?id=27>. As accessed December 9, 2020.
2. Michael JO, Jonathan H. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from  
<http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 09/17/2020).
3. Michael JO, Ellen M. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from  
<http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 10/21/2020).
4. 廠商資料：泰德福(Tecfidera®), dimethyl fumarate 240 毫克膠囊. Vifor SA, Switzerland, 2020.
5. Dimethyl fumarate. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:  
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/09/2020)
6. American Academy of Neurology (AAN) :  
Practice guideline: Disease – modifying therapies for adults with multiple sclerosis 2018.
7. Ralf G, Ludwig K, Douglas LA, et al. DEFINE: Placebo- controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12): 1098-107.
8. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT; CONFIRM study investigators. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2015 Mar 17;84(11):1145-52.
9. 廠商資料：歐博捷(Aubagio®), terifluomide 14 毫克膜衣錠. Sanofi, France, 2017.
10. 廠商資料：捷力能(Gilenya®), fingolimod 0.5 毫克膠囊. Novartis, Switzerland, 2017.
11. Terifluomide. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:  
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 10/21/2020).
12. Fingolimod. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:  
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 10/21/2020).

表一：院內類似藥物比較<sup>4,5,9,10,11,12</sup>

學名	Dimethyl fumarate 240 mg	Teriflunomide 14 mg	Fingolimod 0.5 mg
商品名	Tecfidera <sup>®</sup> 泰德福膠囊	Aubagio <sup>®</sup> 歐博捷膜衣錠	Gilenya <sup>®</sup> 捷力能膠囊
藥理分類	免疫抑制劑	免疫抑制劑	免疫抑制劑
適應症 (衛福部)	復發-緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis) 成人病人之治療 (前一年有一次或一次以上復發者)。	成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis) (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)。	復發型多發性硬化症 (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)
用法	240 mg，每日兩次	7 mg 或 14 mg，每日一次	0.5 mg，每日一次
腎功能劑量調整	不需調整劑量，治療嚴重腎功能不全病人時應小心謹慎。	不需調整劑量	不需調整劑量
肝功能劑量調整	不需調整劑量，治療嚴重肝功能不全病人時應小心謹慎。	1.輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量 2.重度肝功能不全：禁用	1.輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量 2.重度肝功能不全：禁用
懷孕用藥建議	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害	懷孕婦女禁用	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害
優缺點	1.初次使用需經事前審查核准。 2.給付規定相對寬鬆。 3.每日需使用兩次。 4.淋巴球減少發生率較高，肝臟酵素異常之發生率較低。	1.初次使用需經事前審查核准。 2.給付規定相對寬鬆。 3.每日只需使用一次。 4.淋巴球減少發生率較低，肝臟酵素異常之發生率較高。	1.需經事前審查核准，且每年需重新申請。 2.給付規定相對嚴格。 3.每日只需使用一次。 4.感染發生率較高，淋巴球減少發生率較低，肝臟酵素異常之發生率較高。 5.有心臟病史禁忌使用、糖尿病病史不建議使用。

# 新藥介紹：Venetoclax (Venclexta®)

國泰綜合醫院藥劑科 楊雅雯 藥師

## 一、前言

自 1982 年起，癌症高居 10 大死因之首。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，2017 年初次診斷為白血病患者共計 2,355 人，占全部惡性腫瘤發生個案數的 2.11%，當年因白血病死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 2.10%。發生率的排名於男性為第 10 位、女性為第 12 位；死亡率的排名於男性與女性皆為第 10 位<sup>1</sup>。

隨著醫學的進步，白血病的治療有更多的選擇，包括化學治療、放射治療、標靶治療、免疫療法、細胞療法、基因治療、骨髓及幹細胞移植等。依急性或慢性白血病以及淋巴球或骨髓性(非淋巴球性)白血病的不同類別，亦有不同的治療方式<sup>2,3</sup>。

Venetoclax 為 2016 年美國 FDA 通過的第一個新一代 B 細胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2; BCL-2) 抑制劑，在臨床試驗上有不錯的成績<sup>4</sup>。本文將針對本院新進的 venetoclax 進行介紹。

## 二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為橢圓形、雙凸、淡黃色膜衣錠，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「100」，內含 venetoclax 100 mg，商品名為 venclexta®，中文藥名為唯可來膜衣錠<sup>5</sup>。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 venetoclax 的適應症為：(1)慢性淋巴球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia; CLL)：venetoclax 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患者<sup>6</sup>。(2)急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia; AML)：venetoclax 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患者<sup>6</sup>。

國內中央健保署核准 venetoclax 使用在染色體 17p 有缺失的慢性淋巴性白血病患者身上。

## 四、作用機轉

Venetoclax 為一種小分子抑制劑，選擇性抑制 BCL-2 的抗細胞凋亡蛋白。BCL-2 已被證實在 CLL 細胞中會過度表現，可調節腫瘤細胞存活，可能與化療藥物的抗藥性有關。Venetoclax 直接結合 BCL-2 蛋白，取代促細胞凋亡蛋白，觸發粒線體外膜透化及凋亡蛋白酶活化，有助於恢復細胞凋亡過程。在非臨床試驗中，venetoclax 證實對過度表現 BCL-2 的腫瘤細胞具有細胞毒殺活性<sup>5</sup>。

## 五、藥物動力學

多次隨餐給予 Venetoclax 之後，5-8 小時達到最大血漿濃度。劑量在 150-800mg 間的穩定狀態，AUC 隨比例增加。相較於空腹條件，搭配低脂餐點給藥時，venetoclax 最大血中濃度及 AUC 增加至約 3.4 倍，搭配高脂餐點給藥時，最大血中濃度及 AUC 增加至 5.1 至 5.3 倍。所以建議 Venetoclax 應隨餐服用<sup>5</sup>。

Venetoclax 與人類血漿蛋白質高度結合，血漿中未結合分率 < 0.01。體外試驗顯示 venetoclax 主要經由 CYP3A4/5 代謝，M27 為主要代謝物，體外對抗 BCL-2 的抑制性活性，比 venetoclax 至少低 58 倍<sup>5</sup>。

肝臟負責清除循環系統內的 venetoclax，健康自願受試者口服單次劑量 200 mg 經放射標記 [14C]-venetoclax 後，9 天內 >99.9% 劑量出現在糞便，<0.1% 劑量自尿液排除，其中從糞便排除的有 20.8% 為原型態。Venetoclax 最終排除半衰期為 26 小時<sup>5</sup>。

輕度或中度腎功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與腎功能正常受試者的暴露量類似。尚未對重度腎功能不全 (CrCl <30 mL/min) 或需要透析的受試者，進行 venetoclax 藥物動力學試驗。腎功能減少的病人 (CrCl <80 mL/min) 罹患腫瘤溶解症候群的風險會增加。這些病人在開始 venetoclax 治療時，可能需要更密集的預防性監測，以減少腫瘤溶解症候群的風險。輕度和中度肝功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與肝功能正常受試者的暴露量類似，尚未對重度肝功能不全受試者進行 venetoclax 藥物動力學試驗<sup>5</sup>。

## 六、劑量及用法

慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的病人，Venetoclax 給予的劑量，必須依據劑量建議調整表，由低劑量開始每週調升劑量，在 5 週內達到每日 400 毫克的建議劑量 (表一)。以逐漸降低腫瘤負荷，減少 TLS 的風險。

急性骨髓性白血病 (AML) 的病人，Venetoclax 給予的劑量，同樣由低劑量開始，依劑量建議表，每日調升劑量至第 3 或 4 日達到建議劑量。建議劑量取決於併用的藥物，併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 時，建議劑量為 400 毫克，若併用低劑量 cytarabine，建議劑量為 600 毫克 (表二)。

對於輕度或中度腎功能不全的病人 (CrCl ≥ 30 mL/min)，不需要調整劑量。重度腎功能不全的病人 (CrCl < 30 mL/min) 或需要透析的病人，尚未確立建議劑量。對於輕度或中度肝功能不全的病人，不需要調整劑量。對於重度肝功能不全的病人，建議在整個治療期間降低至少 50% 的 venetoclax 劑量。

服藥時間為每日在相同的時間，隨餐整

顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。用藥期間需大量補充水分，建議每天喝 6-8 杯水 (總計約 1.6 公升)。如果病人未在預定時間服用 venetoclax，應該於應服藥時間的 8 小時以內儘快服藥。如果已經超過 8 小時，則不要服用漏服的錠劑。若病人用藥之後嘔吐，不可再補服另一顆錠劑，等下次服藥時間，再服用下次劑量<sup>5</sup>。

可在 venetoclax 第一劑治療前，預防性補充水分及施用降尿酸藥物，以降低腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome; TLS) 風險。

## 七、藥物交互作用

強效或中效 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑會增加 venetoclax 的  $C_{max}$  和  $AUC_{inf}$ ，因而增加 venetoclax 的毒性，包含發生 TLS 的風險。對於 CLL 病人，開始 venetoclax 治療或劑量調整期間，禁止併用強效 CYP3A 抑制劑。對於服用穩定劑量的 CLL 病人，應考慮替代藥物或調整 venetoclax 的劑量並密切監測 venetoclax 的毒性徵象。對於 AML 病人，應調整 venetoclax 劑量並密切監測 venetoclax 的毒性徵象 (表三)。停用抑制劑 2-3 天之後，請恢復 venetoclax 在併用強效或中效 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑前的劑量。

Venetoclax 應避免併用強效或中效 CYP3A 誘發劑<sup>5</sup>。

## 八、懷孕與授乳

根據其作用機轉及動物試驗的結果，venetoclax 用於懷孕女性可能會對胚胎及胎兒造成傷害。應告知有生育能力的女性，在治療期間到最後一劑之後至少 30 天內必須避孕。若懷孕期間使用 venetoclax，或於治療期間懷孕，應告知病人 venetoclax 對於胎兒之可能危險。依據動物試驗的結果，男性生育能力可能因 venetoclax 治療而減退。

尚無資料顯示 venetoclax 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。目前尚不清楚 venetoclax 對哺乳



嬰兒是否可能造成嚴重不良反應，應告知哺乳女性在venetoclax治療期間停止哺乳<sup>5</sup>。

## 九、臨床治療地位

FDA已批准了venetoclax使用於先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p缺失的CLL 或小淋巴細胞性淋巴瘤 (small lymphocytic leukemia; SLL) 病人，研究顯示venetoclax可顯著延長無惡化存活期 (progression-free survival; PFS)<sup>7, 8</sup>。另外年齡在75歲或以上，或有共病症而不能密集使用誘導性化療的新診斷的AML，也可以使用venetoclax合併azacitidine、decitabine或低劑量cytarabine。研究結果顯示，venetoclax合併azacitidine比單獨使用azacitidine，可以顯著提高整體存活率(overall survival, OS)。在另一項類似的試驗中，venetoclax合併低劑量cytarabine相較單獨使用低劑量cytarabine，也提高了整體存活率，但其存活率較短，且完全緩解率(complete remission rate, CR)更低<sup>8, 9</sup>。

## 十、臨床研究

在合併藥物治療方面，在一項隨機分配(1:1)、多中心、開放標記的第3期試驗(MURANO試驗)中，針對曾接受至少一線治療的CLL病人，評估venetoclax併用rituximab(VEN+R)治療，相對於bendamustine併用rituximab(B+R)治療的療效和安全性。總計有389位病人接受隨機分配，VEN+R治療組的病人完成5週劑量調整期後，若未出現疾病惡化或無法耐受毒性，則加入6次rituximab的療程，每次療程為期28天，venetoclax則以每日400毫克持續治療24個月。隨機指派至B+R治療組的病人，接受6個為期28天的療程，在每個療程的第1天及第2天接受70 mg/m<sup>2</sup>劑量的bendamustine，同時並用與venetoclax組相同劑量和時程的rituximab治療。結果顯示治療組相較於對照組，顯著延長無惡化存活期，(HR 0.19, 95% CI 0.13 - 0.28, p < 0.0001)。客觀反應率(Objective response rate, ORR)方

面，治療組亦高於對照組，分別為92% (95%信賴區間(CI)：88%, 96%)與72% (95%信賴區間(CI)：65%, 78%)<sup>5</sup>。

在單一藥物治療方面，對於先前曾接受過治療之CLL病人的療效，則依據於三項單一組別的研究評估。說明如下：

帶有17p缺失的CLL病人(M13-982試驗)，這是一項開放標記、單一組別、多中心的臨床試驗，共納入106位曾接受至少一次治療並帶有17p缺失的CLL病人，每日一次服用venetoclax 400毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。評估時的治療時間中位數為12.1個月(範圍：0-21.5個月)。療效基於整體治療反應率(ORR)為80% (95%信賴區間(CI)：71%, 87%)<sup>5</sup>。

M12-175試驗，這是一項多中心、開放標記的試驗，納入先前曾接受過治療之CLL或SLL病人，包含帶有17p缺失的病人族群。療效評估針對67位病人(59位CLL, 8位SLL)持續投予每天一次venetoclax 400毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。評估時的治療時間中位數為22.1個月(範圍：0.5-50.1個月)。整體治療反應率(ORR)為71% (95%信賴區間(CI)：58%, 82%)<sup>5</sup>。

接受B細胞受體途徑抑制劑治療失敗的CLL病人，這是一項開放標記，多中心，非隨機的2期臨床試驗(M14-032試驗)，評估venetoclax在先前曾經接受過ibrutinib或idelalisib治療失敗的CLL病人中的療效和安全性。給予病人每天一次venetoclax 400毫克，直至觀察到疾病惡化或發生不可接受的毒性。共有127名病人納入試驗並接受venetoclax治療，治療的中位時間為14.3個月(範圍：0.1-31.4個月)。整體治療反應率(ORR)70% (95%信賴區間(CI)：61%, 78%)<sup>5</sup>。

## 十一、藥物安全性

Venetoclax的常見副作用包括：水腫(22-27%)、低血壓(AML, 11-31%)、周邊水腫(AML, 31-46%)、紅疹(18-33%)、腹痛(15-46%)、便秘(13-62%)、腹瀉(28-54%)、噁心(19-58%)、

喉嚨痛(AML, 9-31%)、嘔吐(8-40%)、貧血(15-33%)、出血(27-46%)、嗜中性白血球低下(38-65%)、血小板低下(29-54%)、背痛(AML, 10-15%)、肌肉骨骼疼痛(23-36%)、肌痛(AML, 10-31%)、頭暈(9-46%)、咳嗽(22-38%)、呼吸困難(10-18%)、上呼吸道感染(CLL, 17-39%)、疲勞(21-62%)、發燒(18-31%)<sup>8</sup>。嚴重副作用包括：貧血(第三級或更高, 8-30%)、嗜中性白血球低下合併發燒(4-69%)、出血(第3或4級, AML, 最高 8%)、嗜中性白血球低下(第3或4級, 38-62%)、血小板低下(第3或4級, 20-54%)、自身免疫性溶血性貧血、肺炎(AML, 27-46%; CLL, 9-14%)、傳染性疾病、敗血症(AML, 15-46%; CLL, 最高 5%)、腫瘤溶解症候群(1-6%)<sup>8</sup>。

## 十二、院內同類藥比較

本院同樣可用來治療 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病之藥品，另有 ibrutinib，這兩項藥品詳細比較，列於表四。

## 十三、結語

Venetoclax對於具有 17p缺失的CLL病人，帶來了另一種治療的選擇。也為AML病人帶來新曙光。而venetoclax與其它藥物的治療組合也有臨床試驗正在進行研究；除了血液腫瘤疾病之外，目前也有研究著手進行venetoclax用於實體腫瘤的成效<sup>10</sup>。期待在未來venetoclax的療效及用途能夠更廣泛及明確，為癌症治療帶來更大的助益。

## 十四、參考文獻

1. 衛福部國民健康署(民 108 年 12 月)◦106 年癌症登記報告.取自  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=12235>
2. MedicineNet. Leukemia  
Available from URL:  
<https://www.medicinenet.com/leukemia/article.htm>

3. MAYO CLINIC. Leukemia.  
Available from URL:  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/leukemia/diagnosis-treatment/drc-20374378>
4. American Society of Hematology (ASH). Venetoclax (Venclexta) Tablets. Available from URL:  
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/venetoclax-venclexta-tablets>.
5. 廠商資料：唯可來(Venclexta®), venetoclax 100 mg 膜衣錠. AbbVie Ireland NL B.V. Manorhamilton Road Sligo, Ireland. 2018.
6. 衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from URL:  
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027359>. As accessed Nov 29, 2020.
7. American Society of Hematology (ASH). FDA approves venetoclax for CLL or SLL, with or without 17 p deletion, after one prior therapy. Available from URL:  
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-ctl-or-sll-or-without-17-p-deletion-after-one-prior-therapy>
8. Venetoclax. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:  
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 11/30/2020)
9. American Society of Hematology (ASH). FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Available from URL:  
<https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>
10. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S. Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther.* 2017;10:645–656.

11. 廠商資料：億珂(Imbruvica®), Ibrutinib  
140 mg 膠囊. Catalent CTS, LLC.  
Assembly Drive, Rockford, IL 61109,  
USA. 2017.

12. 衛生福利部食品藥物管理署, 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from URL:  
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026656>

表一、慢性淋巴球性白血病(CLL)病人劑量調整期之用藥時程

Venetoclax 每日劑量	
第一週	20 毫克
第二週	50 毫克
第三週	100 毫克
第四週	200 毫克
第五週及之後	400 毫克

表二、急性骨髓性白血病(AML)病人劑量調整期之用藥時程

Venetoclax每日劑量		
第一日	100 毫克	
第二日	200 毫克	
第三日	400 毫克	
第四日及之後	400 毫克 併用低甲基化劑 (hypomethylating agent) 時	600 毫克 併用低劑量cytarabine 時

表三、處置 venetoclax 與 CYP3A 抑制劑及 P-gp 抑制劑可能的交互作用

抑制劑	開始治療或劑量調整期間		穩定後的每日劑量(劑量調整期之後) <sup>a</sup>
Posaconazole	CLL	禁用	降低venetoclax劑量至70毫克
	AML	第一日-10毫克 第二日-20毫克 第三日-50毫克 第四日-70毫克	
其他強效CYP3A抑制劑	CLL	禁用	降低venetoclax劑量至100毫克
	AML	第一日-10毫克 第二日-20毫克 第三日-50毫克 第四日-100毫克	
中度CYP3A抑制劑	降低至少50%的venetoclax劑量。		
P-gp 抑制劑			
<sup>a</sup> CLL病人應避免於服用venetoclax時併用強效或中度CYP3A抑制劑、P-gp抑制劑，考慮替代藥品或依據表三之建議降低venetoclax劑量。			

表四、院內類似藥物比較<sup>5 6 11 12</sup>

學名	Venetoclax 100 mg	Ibrutinib 140 mg
商品名	Venclexta <sup>®</sup> 唯可來膜衣錠	Imbruvica <sup>®</sup> 億珂膠囊
藥理分類	BCL-2 小分子抑制劑	小分子的 BTK 抑制劑
適應症 (衛福部)	<p>1.慢性淋巴球性白血病 (CLL)：venetoclax 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。</p> <p>2.急性骨髓性白血病 (AML)：venetoclax 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病人。</p>	<p>1.被套細胞淋巴瘤：適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。</p> <p>2.慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。</p> <p>3.17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。</p> <p>4.Waldenström 氏巨球蛋白血症：適用於治療 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia (WM)) 的成年病人。</p>

		<p>5.邊緣區淋巴瘤：適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 Marginal Zone Lymphoma (MZL) 成年病人。</p> <p>6.慢性移植體抗宿主疾病：適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft – Versus-Host Disease (cGVHD) 成年病人。</p>
用法	依據每週劑量調整時程，在 5 週內達到建議劑量每日 400 毫克。	治療 CLL/SLL 與 WM 的建議劑量為每日一次口服 420 毫克(三顆 140 毫克膠囊)，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。
腎功能劑量調整	<p>1.輕度或中度腎功能不全的病人(<math>CrCl \geq 30 \text{ mL / min}</math>)，不需要調整劑量。</p> <p>2.重度腎功能不全的病人(<math>CrCl &lt; 30 \text{ mL / min}</math>)或需要透析的病人，尚未確立建議劑量。</p>	<p>1.輕度至中度腎功能不全 (<math>CrCl &gt; 25 \text{ mL / min}</math>)：對 ibrutinib 的暴露量並無任何影響。</p> <p>2.重度腎功能不全 (<math>CrCl &lt; 25 \text{ mL/min}</math>) 或需要透析：無相關資料。</p>
肝功能劑量調整	<p>1.輕度或中度肝功能不全的病人，不需要調整劑量。</p> <p>2.重度肝功能不全的病人，建議在整個治療期間降低至少 50% 的 venetoclax 劑量；並且更密切地監測這些病人的毒性徵象。</p>	中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B 級與 C 級)的患者：應避免使用。
懷孕用藥建議	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害。	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害。
優缺點	<p>1.台灣目前唯一 FDA 核准之 BCL2 抑制劑，可回復 B 細胞進行細胞凋亡的能力，克服 CLL 中 BCL-2 過度表現這項重大缺陷。</p> <p>2.為減少腫瘤溶解症候群 (TLS) 發生可能性，須經由為時 5 周的 ramp up period 達到治療劑量。</p>	1.偶爾曾有在治療期間發生腫瘤溶解症候群 (TLS) 的報告。