

國泰藥訊

發行人：簡志誠

總編輯：高啟蘭

主編：王君如

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 (113 年 1-3 月)

- 抗癲癇藥品成分(levetiracetam、clobazam)安全資訊風險溝通表
- 含 cyproterone、desogestrel、drospirenone、gestodene、norgestimate 及 ethinyloestradiol、estetrol 等成分之複方藥品風險評估及管控計畫
- 含 pseudoephedrine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 romosozumab 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 全身作用性維生素 B12 (vitamin B12)類藥品安全資訊風險溝通表
- 全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表
- 含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (113 年 1-3 月)

3. 本院新藥介紹

- DTaP-IVP-HB-Hib (Hexaxim® Inj)
- Sacituzumab govitecan (Trodelvy® Inj)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (113 年 1-3 月)

公告日期	標題
1130104	抗癲癇藥品成分(levetiracetam、clobazam)安全資訊風險溝通表
1130117	含 cyproterone、desogestrel、drospirenone、gestodene、norgestimate 及 ethinyloestradiol、estetrol 等成分之複方藥品風險評估及管控計畫
1130123	含 pseudoephedrine 成分藥品安全資訊風險溝通表
1130123	含 romosozumab 成分藥品安全資訊風險溝通表
1130130	全身作用性維生素 B12(vitamin B12)類藥品安全資訊風險溝通表
1130311	全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表
1130326	含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表

抗癲癇藥品成分(levetiracetam、clobazam)安全資訊風險溝通表

摘要： 一、美國 FDA 於 112 年 11 月 28 日針對抗癲癇藥品成分 levetiracetam 及 clobazam，可能引發罕見但嚴重的藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)之風險發布安全警訊。

1. 美國 FDA 自不良事件通報資料庫(FAERS)及醫學文獻中發現 42 件與使用抗癲癇藥品成分 levetiracetam 或 clobazam 相關之嚴重 DRESS 通報案(levetiracetam 32 例；clobazam 10 例)，通報案例涵蓋成人及兒童，且大多數的案例需要住院並接受治療，其中有 2 例使用 levetiracetam 的病人死亡，而大多數病人的 DRESS 症狀在停藥後有所改善。
2. DRESS 為罕見但嚴重的過敏反應，症狀可能包括發燒、皮疹、淋巴結腫大或器官損傷(包含肝臟、腎臟、肺臟、心臟或胰臟等)，若未及時診斷與治療，可能會危及生命。
3. 美國 FDA 已要求於仿單「警語及注意事項」段落及病人用藥須知中加刊 DRESS 風險的新警語，提醒當 DRESS 早期症狀如發燒或淋巴結腫大發生時，皮疹還不一定會出現，此不同於其他早期即出現皮疹的嚴重皮膚不良反應如 Stevens-Johnson Syndrome (SJS)和 toxic epidermal necrolysis(TEN)。

二、醫療人員應注意事項：

1. 當 DRESS 早期症狀發生時，即早介入治療，可有助於預後與降低死亡率。
2. DRESS 通常發生在病人用藥的 2 至 8 週後，也可能提早或延遲發生，且其症狀與嚴重度可能具有很大的差異。早期症狀如發燒和淋巴結腫大，且可能在沒有發生皮疹的狀況下出現。
3. 建議對病人進行 DRESS 相關不良反應衛教，提醒病人當疑似出現 DRESS 之症狀，應停藥並立即尋求醫療協助。

含 cyproterone 、 desogestrel 、 drospirenone 、 gestodene 、 norgestimate 及 ethinyloestradiol 、 estetrol 等成分之複方藥品風險評估及管控計畫

- 摘要：
- 一、因含 cyproterone 、 desogestrel 、 drospirenone 、 gestodene 、 norgestimate 及 ethinyloestradiol 、 estetrol 等成分之複方藥品，具有可能發生嚴重血栓不良反應之風險，為確保民眾用藥安全。
 - 二、醫療人員應注意事項：
 1. 在處方或給予含 cyproterone 、 desogestrel 、 drospirenone 、 gestodene 、 norgestimate 及 ethinyloestradiol 、 estetrol 等成分之複方藥品時，了解該藥品之風險與臨床效益，並清楚告知病人須注意之事項、指導病人用藥。
 2. 使病人了解服用含 cyproterone 、 desogestrel 、 drospirenone 、 gestodene 、 norgestimate 及 ethinyloestradiol 、 estetrol 等成分之複方藥品時應注意事項以及血栓發生時之症狀，並了解當發生不良反應時應如何處理。

含 pseudoephedrine 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
- 一、2023/12/1 歐洲醫藥管理局(EMA)之藥品安全監視與風險評估委員會(EMA-PRAC)建議針對含 pseudoephedrine 成分藥品可能導致之可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)和可逆性腦血管收縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)等風險採取新的風險管控措施。
 1. EMA-PRAC 經評估所有現有證據(包含上市後安全性資料)後，認為含 pseudoephedrine 成分藥品可能與可逆性後腦病變症候群(PRES)和可逆性腦血管收縮症候群(RCVS)風險有關。
 2. EMA-PRAC 建議含 pseudoephedrine 成分藥品不可用於具有嚴重、未經治療或控制不佳之高血壓，或是嚴重之急性或慢性腎臟病或腎衰竭的病人；並建議醫療人員應告知病人若出現 PRES 和 RCVS 相關症狀(如突發性劇烈頭痛、感覺不適、嘔吐、意識混亂、癲癇發作或視覺障礙等應立即停藥並尋求醫療協助。
 3. EMA 將更新所有含 pseudoephedrine 成分藥品之仿單，以包含 PRES 和 RCVS 風險資訊及新的使用建議。
 - 二、醫療人員應注意事項：
 1. 國外曾接獲使用含 pseudoephedrine 成分藥品後發生可逆性後腦病變症候群 (PRES)和可逆性腦血管收縮症候群(RCVS)之案例。
 2. 應告知病人若出現 PRES 和 RCVS 相關症狀(如突發性劇烈頭痛、感覺不適、嘔吐、意識混亂、癲癇發作或視覺障礙等)，應立即停藥並尋求醫療協助。
 3. 含 pseudoephedrine 成分藥品用於具有高血壓、腎臟疾病、心血管疾病病史的病人時，應審慎評估用藥之臨床效益及風險。

含 romosozumab 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2023/12/7 澳洲藥品管理局(TGA)發布安全資訊，針對 Evenity® (romosozumab)之心血管風險(心肌梗塞和中風)採取進一步風險管控措施，包含仿單中禁忌症和警語之修訂。

1. 在一項使用 romosozumab 治療停經後婦女之嚴重骨質疏鬆症的活性藥物對照試驗中，於 12 個月雙盲治療期間，觀察到使用 romosozumab 的病人相較於活性對照組(alendronate)有較高的重大心血管不良事件 (major adverse cardiac events, MACE)風險(hazard ratio [HR]= 1.87, 95% CI= 1.11-3.14)。此試驗結果已記載於 romosozumab 藥品仿單。
2. 此外，截至 2023 年 11 月 27 日止，澳洲醫藥品不良事件通報資料庫(Database of Adverse Event Notifications, DAEN)共接獲 9 件 romosozumab 之心血管相關症狀(包含腦室內出血、腦血管意外、栓塞性腦中風、暫時性腦缺血、心肌梗塞等)不良反應案例皆屬嚴重案件，其中包含 2 例死亡。
3. 澳洲 TGA 經評估現有資訊後認為需進一步加強 Evenity® (romosozumab)藥品仿單和病人用藥指引中關於心血管風險之警示。澳洲 Evenity® (romosozumab)仿單的「禁忌症」、「警語及注意事項」和「不良反應」已加刊禁用於具有心肌梗塞和中風病史的病人等相關內容。TGA 仍維持 romosozumab 用於治療骨質疏鬆症之效益大於風險。

二、醫療人員應注意事項：

1. 在 romosozumab 與活性藥物 (alendronate)之對照試驗中，觀察到使用 romosozumab 的病人有較高的重大心血管不良事件(MACE)風險。
2. 使用 romosozumab 於具有心血管疾病病史或具有心血管風險因子(如年長、高血壓、高血脂、糖尿病、吸菸、嚴重腎功能不全等)的病人時，應審慎評估用藥之臨床效益及風險。
3. 應密切注意使用 romosozumab 的病人是否出現心血管相關不良反應症狀或徵候；如果病人在治療中發生心肌梗塞或中風，應停用 romosozumab。
4. 應告知病人 romosozumab 可能潛在重大心血管不良事件風險，並提醒病人若出現心肌梗塞或中風相關徵兆和症狀時，應立即尋求醫療協助。

全身作用性維生素 B12 (vitamin B12)類藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2023/12/18 英國醫藥品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)發布安全資訊，由於維生素 B12 (vitamin B12)的結構中含有鈷(cobalt)，建議已知對鈷過敏的病人使用含維生素 B12 類藥品時應對於敏感反應抱持警覺。

1. 維生素 B12 類藥品例如 cyanocobalamin 和 hydroxocobalamin 常用於治療維生素 B12 缺乏症。內生性維生素 B12 和維生素 B12 成分藥品的結構中都含有鈷 cobalt。
2. 文獻報告中曾有接受維生素 B12 治療的病人發生鈷敏感反應 cobalt sensitivity reactions 的案例。此外，英國 MHRA 亦接獲 3 件個案疑似使用維生素 B12 後發生可能與鈷有關之過敏反應相關通報案例。

3. 病人發生的鈷敏感反應可能以皮膚症狀呈現，例如慢性或亞急性過敏性接觸性皮膚炎(allergic contact dermatitis)，但鈷過敏也可能誘發多型性紅斑樣皮疹 erythema multiforme-like eruption。過敏反應可能立即發生或延遲於接觸藥品後的 12-72 小時發生，但即使超出這段期間仍可能需要抱持警覺。對於先前曾因鈷敏感而發生嚴重過敏反應的病人在使用維生素 B12 治療前應審慎衡量病人用藥的風險效益。
4. MHRA 評估後認為應採取合適的風險管控措施以增進醫療人員和民眾對於「維生素 B12 的結構中含有鈷」的警覺性，因此要求許可證持有商更新產品仿單及病人用藥須知以包含相關安全性資訊。

二、醫療人員應注意事項：

1. 一般群體中估計約 1-3% 的人可能對鈷過敏。鈷敏感反應通常以慢性或亞急性過敏性接觸性皮膚炎等皮膚症狀呈現，但鈷過敏也可能罕見地誘發類似多型性紅斑的反應症狀可能在用藥後立即發生或延遲於給藥後的 72 小時內發生。
2. 醫療人員處方含全身作用性維生素 B12 類藥品於已知對鈷過敏的病人時，應建議病人留意鈷敏感反應相關的症狀和徵候，並適時給予治療。
3. 若病人發生鈷敏感反應，應評估持續治療的風險效益；若必須繼續用藥，建議病人接受適當的症狀治療。

全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2024/1/22 英國醫藥品管理局 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA 發布藥品安全資訊，對於全身性作用 fluoroquinolone 類藥品之失能及潛在長期性或不可逆的嚴重不良反應風險，經評估現行風險管控措施之有效性後，決議進一步限縮該類藥品的使用。

1. 全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險據估計，每 10,000 名用藥者中至少有 1-10 位會發生。這些嚴重不良反應可能影響肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，且無論病人年齡為何，是否具有潛在的風險因子，皆有發生相關的不良反應案例。
2. 為降低前述嚴重不良反應的風險，英國 MHRA 曾於 2019 年限縮 fluoroquinolone 類藥品的使用，包括不應用於非嚴重或自限性感染、非細菌性感染等。
3. 然 MHRA 經評估前述風險管控措施之有效性後，決議更新 fluoroquinolone 類藥品之適應症，再進一步限縮該類藥品須於其他一般建議之抗生素不合適時才能使用，這些情況包含：
 - (1) 對於其他建議使用的第一線抗生素具有抗藥性。
 - (2) 其他第一線抗生素對於病人為使用禁忌。
 - (3) 其他第一線抗生素對病人造成副作用而需停用。
 - (4) 經其他第一線抗生素治療失敗。
4. 此外，MHRA 亦更新 fluoroquinolone 類藥品仿單中有關失能、潛在長期性或不可逆之不良反應風險敘述，包含更多可能發生的精神症狀如睡眠障礙、焦慮、恐慌發作、混亂或憂鬱等。

二、醫療人員應注意事項：

1. 於治療慢性支氣管炎急性惡化、急性非複雜性膀胱炎、非複雜性泌尿道感染及急

性鼻竇炎時，fluoroquinolone 類全身性作用藥品應保留於無其他治療選擇時使用。

2. 全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，主要涉及肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，症狀如肌腱炎、肌腱斷裂、肌肉疼痛、肌肉無力、關節疼痛、關節腫脹、周邊神經病變、中樞神經系統相關症狀、自殺意念/想法、睡眠障礙、焦慮、恐慌、混亂或憂鬱等，請指導病人若於用藥後發生相關症狀，應立即尋求醫療協助。
3. 應避免處方全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品於使用此類藥品後曾發生嚴重不良反應者。
4. 全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品應避免與皮質類固醇合併使用，因可能增加肌腱傷害之風險。另老年人、具腎臟疾病或曾進行器官移植者亦為發生相關傷害的高風險族群，處方此類藥品前請審慎評估其臨床效益與風險。

含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似因使用 cilostazol 併用 2 種以上抗血小板或抗凝血劑後發生出血之案件，其中包含死亡案例。Cilostazol 與 2 種以上抗血小板或抗凝血劑併用可能導致嚴重出血之不良反應，此為該成分藥品之使用禁忌。

1. 歐盟 EMA 於 102 年曾針對 cilostazol 之風險效益進行評估，觀察到 cilostazol 具有心血管安全性疑慮，且併用 cilostazol 與 aspirin 及 clopidogrel 將增加出血風險僅特定病人族群使用 cilostazol 之臨床效益大於其風險故修訂其適應症及使用禁忌。
2. 針對相關風險，我國於 103 年決議限縮 cilostazol 之適應症，並將「併用 2 種以上抗血小板或抗凝血劑」增列為 cilostazol 之使用禁忌。
3. 全國藥物不良反應通報中心自前述禁忌症修訂後仍陸續接獲疑似因合併使用 cilostazol 和 2 種以上抗血小板或抗凝血劑後發生出血之嚴重不良反應案件，其中包含死亡案例；部分通報個案具有多重慢性疾病，如糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、下肢栓塞等，且可觀察到多重用藥之處方情形。

二、醫療人員應注意事項：

1. 我國核准 cilostazol 之適應症為「用於無休息時疼痛及周邊組織壞死，經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善之間歇性跛行病人；以及用於無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發」。
2. Cilostazol 藥品之禁忌症包含「接受 2 種或 2 種以上抗血小板或抗凝血劑(如：acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban)等治療者」，臨床上應注意病人多重用藥情形。
3. Cilostazol 具潛在出血風險，應審慎使用於：(1)同時併服抗凝血藥品、抗血小板凝集藥品或血栓溶解藥品的病人。(2)血小板過低症的病人。(3)因手術或疾病狀態而有出血傾向的病人。對於具以上高風險因子者，宜考慮進行凝血功能相關監測或增加監測頻率，並告知病人若出現出血相關徵兆和症狀時，需立即尋求醫療協助。

國泰綜合醫院藥品異動 (113 年 1-3 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Enfortumab vedotin 30mg	Padcev® Inj	適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人：1. 先前接受過 PD-1 (programmed death receptor-1) 或 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療；或 2. 不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。
2	Inactivated Enteroviurs 71 Vaccine 2.5mcg/0.5ml	Envacgen® Inj	適用於 2 個月以上至未滿 6 歲嬰幼兒的主動免疫接種，以預防腸病毒 71 型感染所引起之疾病。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Salicylic acid oint 10g	Salic® oint	50 次藥委取消品項。
2	Gentamicin oint 0.3%	Gendermin® oint	52 次藥委取消品項。

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	Ciprofloxacin 200mg/100ml	Cinolone® Inj	原品項 Ciproxin® 缺貨，藥委會決議以同成分含量、不同規格、不同廠產品暫代。
2	Polymyxin B Sulfate 6000 IU/g, Neomycin Sulfate 3500 IU/g, Dexamethasone 1mg/g, 3.5g/tube	Maxitrol® sterile Oph Oint	原品項 Tobramycin 3mg/g and Dexamethasone 1mg/g, 3.5g/tube (Tobradex® Oph Oint) 缺貨，藥委會決議以以同廠、不同成分、相似藥理作用藥品暫代。
3	Ketotifen 0.25mg/ml	Kedifen® Eye Drops	原品項 Zaditen® Eye Drops tab 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品暫代。
4	Adenosine 6mg/2ml	Adenocor® 專案品項 Inj	原供應廠產品 Adenocur® 缺貨，先前以衛福部專案品項 Caden® 暫代，現藥品效期將屆，改以 Adenocur® 專案品項暫代。
5	Enzalutamide 40mg	Xtandi® F.C Tab	原品項 Xtandi® 軟膠囊變更為 Xtandi® 膜衣錠。

項次	學名	商品名	說明
6	Ampicillin Sodium 1g and Sulbactam Sodium 0.5g	Sulampi [®] Inj	原品項 Subacillin [®] 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品暫代。
7	Risankizumab 150mg/ml	Skyrizi [®] Inj, pre-filled pen	原品項 Skyrizi [®] 75 mg/0.83 mL in single-dose pre-filled syringe 停產，藥委會決議以同成分、同含量、不同規格產品取代。
8	Prednisolone Acetate	Pred Forte [®] oph susp	原品項 Econopred plus [®] 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠產品暫代。
9	Permethrin 50mg/g 50mg/g	Miteout [®] 5% W/W Cream 30g	原專案品項 Permethrin [®] 專案到期，藥委會決議以專案進口同成分、同含量、不同廠產品暫代。
10	Lactated Ringer Soln	Lactated Ringer's [®] Inj	原品項 Lactated Ringer "Y.F." (PVC) 缺貨，藥委會決議以同成分、同含量、不同廠且不同包裝(PP)產品暫代。

新藥介紹：DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim[®])

國泰總院 藥劑科 陳和駿/林欣玫 藥師

一、前言

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗，是一個五合一疫苗與 B 型肝炎疫苗的合併疫苗。在我國，為因應 2017 年 B 肝疫苗國際缺貨，暫以 Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗取代嬰幼兒應接種之第 3 劑 B 型肝炎疫苗及五合一疫苗，因此，國內已相關有使用經驗。

本文將介紹本院新進的 DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim[®])哈多星六合一疫苗。

二、成份

DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim[®])哈多星六合一疫苗，為預填注射器，內含 0.5 ml 懸浮液，其成份包含如下：(1) Diphtheria Toxoid(白喉類毒素)，不少於 20 IU。(2) Tetanus Toxoid(破傷風類毒素)，不少於 40 IU。(3) Bordetella pertussis antigens(百日咳桿菌抗原)_ Pertussis Toxoid(百日咳類毒素)為 25 µg、Filamentous Haemagglutinin(絲狀血球凝集素)為 25 µg。(4) Poliovirus_Inactivated(小兒麻痺病毒_去活化)：第 1 型(Mahoney)為 40 抗原單位、第 2 型(MEF-1)為 8 抗原單位、第 3 型(Saukett) 為 32 抗原單位。(5) Hepatitis B surface antigen(B 型肝炎表面抗原)為 10 µg。(6) Haemophilus influenzae type b polysaccharide_Haemophilus influenzae(b 型嗜血桿菌多醣體) 為 12 µg，接合於破傷風蛋白¹。

三、治療用途

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗適用於出生 6 週以上之嬰兒及幼兒的基礎接種和追加接種，以預防白喉、破傷風、百日咳、B 型肝炎、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌(Hib)所導致的侵襲

性疾病。

四、作用機轉

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗包含白喉、破傷風、百日咳抗原毒素、B 型肝炎表面抗原、去活化小兒麻痺病毒和 b 型嗜血桿菌接合疫苗，藉由誘發嬰幼兒體內抗體生成，使六類抗體濃度維持高於認可的保護濃度或抗體閾值。

五、藥效學

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗免疫原性(immunogenicity)研究中，疫苗血清保護效力是依據血清保護率(seroprotection rate)，或血清轉換率(seroconversion rate)，本藥品六類成份的疫苗血清保護效力定義如下：(1)抗白喉：抗體閾值 ≥ 0.01 IU/mL。(2)抗破傷風：抗體閾值 ≥ 0.01 IU/mL。(3)抗百日咳類毒素：相較於接種前的濃度至少增加 4 倍，或接種後的濃度必須 ≥ 8 EU/mL。(4)抗小兒麻痺病毒第 1、2、3 型：給予定量病毒，檢體稀釋超過 8 倍以上才出現病毒感染。(5)抗 B 型肝炎表面抗原：抗體閾值： ≥ 10 mIU/mL。(6)抗 Hib 多醣體：抗體閾值 ≥ 1.0 µg/mL¹。

在疫苗保護力方面，新生兒完成基礎接種 1 個月後的五類保護力(不包含 B 型肝炎)：接種 2 劑(第 3/5 個月)能夠到達 71.5~100%保護力，接種 3 劑(第 2/4/6 個月)能夠到達 96.0~100%保護力。再給追加劑 1 個月後的五類保護力：接種 2 劑以及出生第 11~12 個月追加劑能夠到達 93.5~100%保護力；接種 3 劑基礎疫苗以及出生第二年追加劑能夠到達 96.2~100%保護力¹。

在疫苗持續性方面，統計資料顯示新生兒於 4.5 歲時(學齡前)仍有保護力，其中出生

時未接種 B 型肝炎疫苗的保護力有 73.3%，而出生時有接種 B 型肝炎疫苗的保護力有 96.1%；另外統計資料顯示疫苗能誘發嬰兒持續性的免疫記憶¹。

六、劑量及用法

新生兒出生 6 週齡即可開始施打 Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗，建議接種基礎疫苗 3 劑，每劑間至少間隔 4 週；追加疫苗 1 劑，與最後一劑基礎疫苗至少間隔 6 個月。

考量到新生兒 B 型肝炎預防接種時程，若出生時有接種第 1、2 劑 B 型肝炎疫苗，則 Hexaxim[®]哈多星六合一基礎疫苗接種，可視為從 6 週齡起的 B 型肝炎疫苗補充劑量，預防作用相當於第 3 劑的 B 型肝炎疫苗。

對於先前已完成前三劑五合一疫苗 (DTaP-IPV/Hib) 的新生兒，於 15 到 18 週齡可選擇給予五合一追加疫苗或是此 Hexaxim[®]哈多星六合一追加疫苗。

給藥方式應以肌肉注射方式(IM)進行接種。建議注射部位為大腿上部的前外側(優先選擇)，或較大兒童(年齡大約 15 個月以上)可接種於三角肌。

當考慮與其他疫苗同時接種時，應分開注射於不同部位。哈多星六合一疫苗可以和肺炎鏈球菌多醣體結合疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗(MMR)、輪狀病毒疫苗、流行性腦脊髓膜炎疫苗 (meningococcal C conjugate vaccine 或 meningococcal group A、C、W-135、Y conjugate vaccine) 同時接種，因其個別抗原的抗體反應未見臨床相關干擾。但哈多星六合一疫苗和水痘疫苗的抗體反應有可能產生臨床相關干擾，因此這些疫苗不應同時接種。

此藥品應冷藏保存(2°C-8°C)，不可冷凍。連同外盒一起儲存以避免光照。根據穩定性數據顯示，疫苗成分在不超過 25°C 的情況下可維持穩定達 72 小時。

七、懷孕與授乳

無相關資料。

八、臨床治療地位

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗自 2012 首次上市以來全球已有 10 年的施打歷史，統計至 2023 年 4 月止已有超過 25 項臨床試驗包含 7200 以上的嬰兒施打紀錄⁴。

根據我國衛生福利部疾病管制署公告之現行兒童疫苗接種時程，五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)，應於出生滿 2 個月、4 個月與 6 個月施打基礎疫苗，於出生滿 1 年 6 個月追加一劑，另外，滿 5 歲至入國小前，應施打一劑白喉破傷風非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗(DTaP-IPV)。而 B 型肝炎疫苗應於出生 24 小時內給予第 1 劑，於出生滿 1 個月與 6 個月施打第 2、3 劑。若孕婦於妊娠第 12 週或第 1 次產檢結果若為 B 型肝炎表面抗原陽性者，其所生之嬰兒不論其出生體重亦或早產都應於出生 24 小時內給予 B 型肝炎疫苗，但體重滿 2,000 公克或出生滿 1 個月後，仍需依時程接種 3 劑 B 型肝炎疫苗，而出生接種劑次不列入計算²。

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗基礎疫苗作為合併疫苗的效力，如同五合一疫苗外，能夠提供等同於第 2、3 劑的 B 型肝炎疫苗，可以減少新生兒打針次數，減少負擔。

九、臨床研究

Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗在出生第 2、4、6 個月基礎劑與 12-24 個月追加劑的接種時程下，總計有六個國家臨床試驗，包含墨西哥、秘魯、阿根廷、泰國、哥倫比亞與哥斯大黎加，結果皆顯示六合一疫苗的六類保護力包含血清保護率、血清轉換率不劣於該臨床試驗設計的的對照組⁴。

有關特殊族群的研究，一篇關於低出生體重與早產兒施打六合一或五合一疫苗的系統性回顧資料，收集了 4 項只有六合一疫苗

與 4 項有五和六合一的相關文獻⁵。在血清保護效力方面，其中一項資料次族群分析顯示在第 3 劑給藥一個月後，懷孕週數小於 30 週的早產兒對於抗 B 型肝炎保護力 100%，31 至 33 週的早產兒 83.3%，大於 37 週的早產兒 95.2%；在追加劑給藥一個月後，懷孕週數小於 30 週的早產兒對於抗 B 型肝炎保護力 100%，31 至 33 週的早產兒 78.3%，大於 37 週的早產兒 98.5%。還有另一項次族群分析資料，顯示極低出生體重(體重小於 1500 克)與低出生體重(體重 1500 至 2000 克)在給予第三劑給藥一個月後與追加劑給藥一個月後，血清保護效力，除了抗 Hib 多醣體外(65.4%比 80.8%)，皆無顯著差異⁵。

在安全性方面，一篇文獻顯示體重小於 2000 克的新生兒，第一次給予六合一疫苗，至少發生一次嚴重不良反應的有 20.1%(34/169)，且嚴重不良反應新生兒多數有感染疾病，有兩個新生兒死亡，一個可能與施打疫苗相關。局部不良反應，在極低出生體重(體重小於 1500 克)相較於低出生體重(體重 1500 至 2000 克)的族群發生率低(29.8%比 51.8%)；全身性不良反應，除了過敏反應(26.2%比 51.8%)，無顯著差異⁵。

十、藥物安全性

本藥品的臨床試驗和上市後不良反應統計分析，發生的不良反應包含：發燒、過敏反應、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、厭食、哭鬧、嘔吐、腹瀉、皮疹；而較嚴重的不良反應可能出現過敏性休克、注射部位硬塊、結節、廣泛性肢體腫脹、伴隨或不伴隨發燒之痙攣或低張力反應與低張力-低反應發作。另外極度早產的嬰兒(妊娠≤28 週)族群在給予疫苗後，曾有發生呼吸暫停的相關報告⁶。

本藥品的各成份疫苗本身可能發生的不良反應方面：接種含有破傷風類毒素的疫苗後，曾有出現臂神經炎和格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)之報告；接種含有 B 型肝炎抗原疫苗後，曾有出現周邊神經病變(多發性神經根神經炎、面部麻痺)、視神經炎、中樞神經系統脫髓鞘疾病(多發性硬化症)之

報告；接種含有 b 型嗜血桿菌的疫苗後可能造成 1 隻或 2 隻下肢水腫反應，接種後的最初數小時內發生但在 24 小時內會自動消退且無後遺症¹。

十一、院內同類藥比較

相較於公費五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)的比較，列於表一。

十二、結語

新生兒疫苗接種疫苗種類繁多，多合一疫苗能夠增加疫苗接種的順從性與減少打針的次數。Hexaxim[®]哈多星六合一疫苗在國內已有 5 年以上的使用經驗，且預填注射劑型能簡化操作的難度與減少錯誤施打的風險。目前無健保給付為自費品項，可以作為新生兒疫苗接種的一個選擇。

十三、參考文獻

1. 廠商資料：Hexaxim(R) IM injection, Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine SANOFI, 歐洲, 2020/9/24.
2. 現行兒童預防接種時程表(10805 版)。台灣衛生福利部疾病管制署。民 113 年 3 月 20 日，取自：<http://at.cdc.gov.tw/988Wyu>
3. 預防接種紀要(11303 版)。台灣衛生福利部疾病管制署。民 113 年 3 月 20 日，取自：<http://at.cdc.gov.tw/EgF0k3>
4. Boissard F, Manson C, Serradell L, Macina D. DTaP-IPV-HB-Hib vaccine (Hexaxim): an update 10 years after first licensure. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):1196-1213.
5. Knuf M, Charkaluk ML, The Nguyen PN, et al. Penta- and hexavalent vaccination of extremely and very-to-moderate preterm infants born at less than 34 weeks and/or under

1500 g: A systematic literature review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2023 Dec 31;19(1):2191575.

6. Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, And Polio Vaccine. In: Merative™ Micromedex® Alternative Medicine (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. [cited 2024 Mar 15]. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.libproxy.cgh.org.tw:8443/>.

表一、院內類似藥物比較

學名	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, Inactivated Poliomyelitis Virus, Hepatitis B surface antigen, and Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, Inactivated Poliomyelitis, and Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine
商品名	Hexaxim [®]	Infanrix [®]
含量/劑型	破傷風類毒素至少 40 IU 白喉類毒素至少 20 IU 非細胞型百日咳抗原： 百日咳類毒素 25 µg 絲狀血凝素 25 µg 小兒麻痺病毒第一/二/三型： 40/ 8/ 32 抗原單位 b 型嗜血桿菌多醣體 (Hib) 12 µg B 型肝炎表面抗原 10 µg 為 0.5 毫升懸浮液，預充針筒(pre-filled syringe)	破傷風類毒素至少 40 IU 白喉類毒素至少 30 IU 非細胞型百日咳抗原： 百日咳類毒素 25 µg 絲狀血凝素 25 µg 小兒麻痺病毒第一/二/三型： 40/ 8/ 32 抗原單位 b 型嗜血桿菌多醣體 (Hib) 10 µg 為 0.5 毫升懸浮液，玻璃小瓶裝(vial)
適應症 (衛福部)	適用於出生 6 週以上之嬰幼兒，以預防白喉、破傷風、百日咳、B 型肝炎、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌。	適用於出生 2 個月以上嬰幼兒，以預防白喉、百日咳、破傷風、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌。
用法	基礎接種	6 週大時開始接種 3 劑(至少間隔 4 週)
	追加接種	2-6 個月大時開始接種 3 劑(至少間隔 4 週) 與最後 1 劑基礎接種至少間隔 6 個月
副作用	注射部位反應 (疼痛、紅斑/發紅、腫脹)、發燒、食慾不振、易怒、嗜睡	
優缺點	<ol style="list-style-type: none"> 六合一疫苗減少新生兒疫苗施打次數，增加施打的順從性。 預充填劑型,臨床使用更方便且降低感染與 medical error 機率。 為自費品項。 	非預充填劑型, 感染與 medical error 機率較高。

新藥介紹：Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

國泰綜合醫院藥劑科 許哲甄/夏安琪 藥師

一、前言

乳癌為台灣婦女癌症發生率第一位及死亡率第二位的癌症。根據衛生福利部國民健康署的 110 年癌症登記報告資料顯示，乳癌(不含原位癌)的發生率為 82.5%，死亡率為 13.8% (每十萬人口)¹。其中，雌激素受體 (Estrogen Receptor, ER)、黃體素受體 (Progesterone Receptor, PR) 及第二型人類表皮生長因子受體 (Human epidermal growth factor receptor 2 protein, HER2) 缺乏過度表現的三陰性乳癌 (Triple negative breast cancer, TNBC)，雖僅佔所有乳癌的 15-20%，卻是一種侵襲性強、復發率高、較難以診斷、目前公認比較難以治療的特殊類型乳癌²。

TNBC 無法使用賀爾蒙或是抗 HER2 標靶藥物，因此，紫杉醇、小紅莓、或鉑類等化療藥品為其主要的治療藥品。儘管部分具有 BRCA1/2 (Breast cancer gene 1/2) 或 PD-L1 (Programmed death ligand 1) 突變或高表達的病人可使用 PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 抑制劑或免疫檢查點抑制劑，但對於轉移性 TNBC 病人，藥物的選擇仍相當有限³。

在三陰性乳癌的癌細胞表面發現有滋養層細胞表面抗原 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 過度表現的現象，而 sacituzumab govitecan 是一種 Trop-2 導向的抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate, ADC)，由識別 Trop-2 的人源化抗體 sacituzumab 和 topoisomerase I 抑制劑 SN-38，以 CL2A 進行連結。Trop-2 是一種在 90% 以上的乳癌細胞表現，但不太會在正常細胞出

現的一種腫瘤特異性分子。藉由抗體將化療藥物帶到具 Trop-2 表現的癌細胞並與之結合，來達到毒殺癌細胞但不傷及正常細胞的效果²。

本文將介紹的新進藥物：sacituzumab govitecan (Trodelvy®)，被列為轉移性三陰性乳癌的第二線選擇。

二、成份

本藥品為供靜脈注射用的凍晶乾燥粉末，外觀呈灰白色至淡黃色凍晶乾燥粉末，內含 sacituzumab govitecan 成份 180 mg。商品名為 Trodelvy®，中文藥名為拓達維注射劑⁴。

三、治療用途

Sacituzumab govitecan 的適應症如下：1. 適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人。2. 適用於治療患有無法切除的局部晚期或轉移性的荷爾蒙受體(HR)陽性、人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陰性(IHC 0、IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)乳癌，過去曾接受至少 2 次轉移性乳癌全身性治療的成年病人。(說明：荷爾蒙受體陽性(HR+)的乳癌病人應曾接受過內分泌治療，除非病人不適合接受內分泌治療)⁴。

健保部分需符合下列條件為：1. 適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人，且

符合下列各項條件：(1)病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1)。(2)須使用過 taxane 類藥物至少 1 個療程。2.須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告。3.再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。1.病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 5。

四、作用機轉

Sacituzumab govitecan 與表現 Trop-2 的癌細胞結合，經過胞吞作用後，透過連結子降解釋出 irinotecan 的活性化合物：SN-38。SN-38 會防止 topoisomerase I 誘導的單鏈斷裂的重新接回。由此產生的 DNA 損傷導致細胞凋亡和細胞死亡。在三陰性乳癌的小鼠異種移植模型中，可觀察到 sacituzumab govitecan 減低腫瘤的生長^{2,4}。

五、藥物動力學

根據群體藥物動力學分析，sacituzumab govitecan 的穩定狀態分佈體積為 3.6 L。

在轉移性三陰性乳癌病人中，sacituzumab govitecan 和游離 SN-38 的中位排除半衰期(t_{1/2})分別為 23.4 和 17.6 小時。根據群體藥物動力學分析，sacituzumab govitecan 的估計平均(%CV)清除率為 0.13 L/h (12%)。

尚未進行 sacituzumab govitecan 的代謝研究。SN-38 經由 UGT1A1 代謝，故在病人血清中可檢測到 SN-38 的葡萄糖醛酸代謝物 (SN-38G)。

未發現年齡、輕度腎功能或肝功能不全對 sacituzumab govitecan 的藥物動力學產生影響。目前並無 sacituzumab govitecan 在中重度腎或肝功能不全病人中的藥物動力學資料⁴。

六、劑量及用法

Sacituzumab govitecan 的建議劑量為 10 mg/kg，在每 21 天治療週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注投予一次。持續治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。投予劑量不得超過 10 mg/kg。

僅可採用靜脈輸注方式給藥，不可採用靜脈推注(push)或大劑量推注(bolus)的方式給藥，且輸液袋應避光。

首次輸注：輸注進行時間須大於 3 小時。在輸注期間和給予起始劑量後至少 30 分鐘內觀察病人是否出現輸注相關反應的徵兆或症狀。

後續輸注：如果對先前的輸注具有耐受性，則輸注時間可縮短為 1-2 小時以上。輸注期間和輸注後至少 30 分鐘仍需觀察病人狀態。

Sacituzumab govitecan 勿與 irinotecan 或其活性代謝物 SN-38 類的藥物併用⁴。

七、懷孕與授乳

根據作用機轉，sacituzumab govitecan 於懷孕女性可能導致畸胎或胎兒死亡。接受母乳哺餵的嬰兒可能會因本品發生嚴重不良反應，不可在療程期間及療程結束後 1 個月內進行授乳。

由於可能的基因毒性，女性病人療程期間及療程結束後 6 個月內、男性病人在療程期間及療程結束後 3 個月須採取有效的避孕措施⁴。

八、臨床治療地位

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)建議，

轉移性三陰性乳癌的藥物治療，首先需判斷病人生物標記的表現情形，包括 PD-L1 表現 (綜合陽性分數 Combined Positive Score, CPS) 以及 BRCA1/2 是否突變。

當 PD-L1 CPS ≥ 10 ，不論 BRCA1/2 突變與否，首選建議將 pembrolizumab 合併於包括 albumin-bound paclitaxel、paclitaxel 或 gemcitabine 和 carboplatin 的化療使用；若 PD-L1 CPS < 10 ，BRCA1/2 有突變，則建議改以 PARP 抑制劑 (olaparib 或 talazoparib) 或鉑金類藥物 (carboplatin 或 cisplatin)³。

當 PD-L1 低表現或 BRCA1/2 無突變而無法使用上述藥物治療，並且是無法切除或是至少接受過兩線化療的轉移性 TNBC 成年病人，sacituzumab govitecan 則可列為優先選擇³。

九、臨床研究

Sacituzumab govitecan 在 2020 年先以第 I/II 期單臂臨床試驗加速核准的方式取得 FDA 適應症，之後進行 ASCENT 第 III 期隨機分派臨床確認性試驗，該試驗納入至少曾接受過 2 種標準化學治療後復發或屬難治性，且無法手術切除的局部晚期或轉移性三陰性乳癌 529 人 (含腦轉移 61 人)。病人接受 1:1 的隨機分派至接受 sacituzumab govitecan 或醫師選擇的單一化療 (簡稱化療組)。主要療效指標為針對基期無腦轉移病人的無惡化存活期。

納入分析的 468 人中，年齡中位數為 54 歲，全部接受過 taxane 治療。追蹤中位數 17.7 個月中，客觀緩解率在 sacituzumab govitecan 組及化療組分別為 35% 及 5%，無惡化存活期 (PFS) 分別為 5.6 個月及 1.7 個月，整體存活 (OS) 分別為 12.1 個月及 6.7 個月，風險指數比 (hazard ratio, HR) 為 0.48，代表後線使用 sacituzumab govitecan 治療相較於使用化學治

療可以降低 52% 的死亡風險²。

十、藥物安全性

最常見 ($\geq 25\%$) 的不良反應 (包括實驗室檢測值異常) 為白血球計數下降 (84%)、嗜中性白血球計數下降 (75%)、血紅素下降 (69%)、腹瀉 (64%)、噁心 (64%)、淋巴球計數下降 (63%)、疲勞 (51%)、掉髮 (45%)、便秘 (37%)、血糖上升 (37%)、白蛋白下降 (35%)、嘔吐 (35%)、食慾減退 (30%)、肌酸酐廓清率下降 (28%)、鹼性磷酸酶上升 (28%)、鎂下降 (27%)、鉀下降 (26%) 和鈉下降 (26%)。

在任何週期的第 1 天絕對嗜中性白血球計數低於 $1500/\text{mm}^3$ ，或在任何週期的第 8 天嗜中性白血球計數低於 $1000/\text{mm}^3$ 的情況下，暫停使用 sacituzumab govitecan。發生嗜中性白血球減少症合併發燒時應暫停使用 sacituzumab govitecan。

十一、院內同類藥比較

Sacituzumab govitecan 為新成份新藥，於本院並無同類藥品可供比較。

十二、結語

TNBC 病人的預後不良且有效的後線治療選擇有限，具有未滿足的醫療需求。sacituzumab govitecan 在臨床研究上可看到優於傳統化療的表現，可有效控制疾病、延長存活期、維持健康相關生活品質，且可減少疾病症狀。儘管 sacituzumab govitecan 的副作用比化療更常見，但是可以控制的，未來有望為能嘉惠更多乳癌後期病人。

十三、參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署 110 年癌症登記

報告(Revised 2023/12) . Available from
https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf.

2. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41. doi: 10.1056/NEJMoa2028485
3. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast cancer, version 4.2023-featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl*
- Compr Canc Netw 2023;21(6):594–608. doi: 10.6004/jnccn.2023.0031
4. 廠商資料：拓達維[®]注射劑. Gilead Sciences, 愛爾蘭, 2023/09/20.
5. 公告暫予支付含 sacituzumab govitecan 成分藥品 Trodelvy for Injection 180mg 暨其藥品給付規定。衛生福利部中央健康保險署。民 113 年 1 月 15 日，取自：<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-14270-f7b10-3258-1.html>.