

# 三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 楊瑛碧藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 93 年11月

## 調劑科專欄：健保規定異動

### 本期要目

- 一、調劑科專欄：健保規定異動
- 二、ADR 專欄：mifepristone 可能有出血狀況
- 三、專題報導：新藥介紹 Iressa<sup>®</sup>

發文日期：中華民國九十三年十一月十五日  
發文字號：健保審字第〇九三〇〇六八八三八號  
(自九十三年十二月一日起施行)

原給付規定	增(修)訂給付規定
<p>5.5.4. bisphosphonate：(93/06/01)</p> <p>1. Clodronate；Pamidronate： 限血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg %)或游離鈣大於 5.6 mg %-之病例；惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者。</p> <p>2. Zoledronic Acid(如 Zometa)： 限用於治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)，且限用於血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg /dl) 或游離鈣大於 5.6 mg /dl 之病例。</p>	<p>5.5.4. bisphosphonate：(93/06/01)、(93/12/01)</p> <p>1. Clodronate；Pamidronate： 限血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg %)或游離鈣大於 5.6 mg %-之病例；惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者。</p> <p>2. Zoledronic Acid(如 Zometa)： (1)限用於治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)，且限用於血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg /dl)或游離鈣大於 5.6 mg /dl 之病例。 (2)限 <u>Multiple Myeloma Breast Cancer, Prostate Cancer</u> 病人併有蝕骨性骨轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者。</p>

備註：劃線部分為本次增修內容

發文字號：健保審字第〇九三〇〇六八六九三號  
(自九十三年十二月一日起施行)

原給付規定	增(修)訂給付規定
<p>8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators</p> <p>8.2.3. tacrolimus (如 Prograf)：(88/8/1) 限使用於肝臟及腎臟移植之排斥。</p>	<p>8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators</p> <p>8.2.3. tacrolimus (如 Prograf)：(88/8/1)(93/12/1)</p> <p>1. <u>肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。</u></p> <p>2. <u>心臟移植之第一線、第二線用藥。(93/12/1)</u></p>

備註：劃線部分為新修訂規定

## ADR 專欄：mifepriston 可能有出血的狀況

衛生署提醒，使用 mifepristone 藥品有出血狀況，婦女民眾應在合格婦產科醫師監

督下正確使用。

九十三年十一月十六日美國藥物食品管理局（FDA）發布藥物安全資訊，表示使用該藥品可能引起嚴重出血引起感染併發敗血症，甚至死亡之危險。FDA 因此要求該藥品之仿單變更加註警語標示。

我國於1999年3月23日核准mifepristone（mifegyne 200 mg，美服錠 200公絲）上市，製造廠為法國廠，該藥品屬第四級管制藥品。衛生署核准之藥品仿單於警語中加註「出血：為確保墮胎婦女有被告知可能發生大量出血、且較長時間之陰道出血可能達九天，是以，墮胎婦女需簽署同意書，以證明被告知其服用該藥品後可能之危險性。」另外不良反應乙節亦標示「使用該藥品有出血狀況，約有1.4%的病患會有較大的出血需做止血處理。」該藥品除了仿單之外，尚有「墮胎婦女使用須知」，詳細載明婦女服用該藥品可能出現之不良反應。

為充分保障婦女安全使用mifepristone，衛生署表示，希望使用的醫師詳細閱讀核准之仿單，依規定使用，並再次提醒醫師，注意監控使用該藥品患者之出血狀況，以避免因感染併發敗血症之危險。由於該藥品於台灣仍屬監視中新藥（監視期間至2008年3月23日），依規定廠商每半年應提送藥物安全資訊至藥物不良反應通報中心，衛生署亦會持續評估並追蹤該藥品之安全性。

若有副作用發生，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線02-2396-0100，網站：[www.adr.doh.gov.tw](http://www.adr.doh.gov.tw)。

衛生署同時呼籲婦女民眾，應在合格婦產科醫師監督下使用，讓婦女同胞能在「安全」之環境下安心使用本藥品，切勿自行使用來路不明的墮胎藥品，對自己的身體才有保障。

資料來源：

<http://adr.doh.gov.tw/mainnews-1.asp?ID=47&title=&table=LatestNews&dsn=&sub=1&Continue=Y>

## 專題報導：藥品介紹 Gefitinib(Iressa®)

趙正宜藥師

### 前言

根據統計，癌症一直為國人十大死因之首，其中又以肺癌常見，80%的肺癌屬於非小細胞肺癌（簡稱 NSCLC，non-small-cell lung cancer），而傳統以化學治療、放射治療及外科手術治療方式，在殺死癌細胞同時也對正常細胞產生影響，因此目前尋

求能夠針對癌細胞的治療方法，減低對其他細胞影響。在非小細胞肺癌患者身上常發現過量的上皮細胞生長因子接受器（簡稱 EGFR，epidermal growth factor receptor），藉由 EGFR 可調控一連串訊號傳遞，控制腫瘤細胞的增生、凋零、轉移與抗藥性，病人的狀況常因腫瘤細胞快速增生而惡化。**gefitinib**（IRESSA®）為一

EGFR 酪氨酸激酶酶素 (tyrosine kinase) 抑制劑，具有專一性抑制 EGFR 而減緩腫瘤細胞的生長，較少有一般化療藥品的不良反應，如：掉髮、貧血、嘔吐等，而且 gefitinib 為口服藥品，減少了病患須常到醫院注射治療的不便。

### 作用機轉

在細胞表面有許多接收器，因為不同介質刺激，可使細胞產生不同生理反應，EGFR 就是屬於其中之一，細胞膜接受器包含下列四類：EGFR (HER1 or erbB1)、erbB2 (HER2-neu)、erbB3 (HER3) 和 erbB4 (HER4) 等。當細胞外介質與 EGFR 結合後，細胞內 tyrosine kinase 會被活化，藉由磷酸化之後產生一連串的訊息，影響細胞的增生、轉移、減少細胞凋零等現象（如圖一、二），而在許多腫瘤（如非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌等）細胞中發現有大量的 EGFR 存在，因此若能抑制 EGFR 的訊息傳遞，即可能抑制腫瘤細胞的增生。

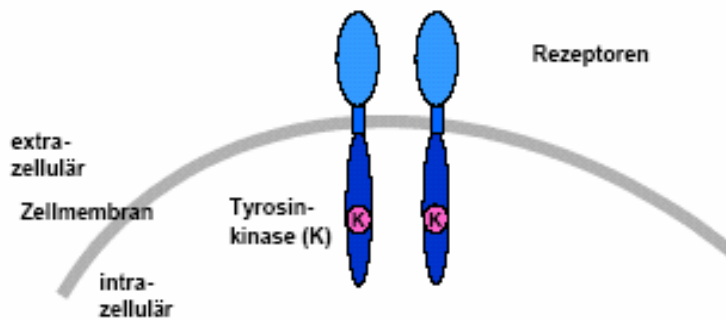


Abb. 1

圖一、細胞膜上的 EGFR

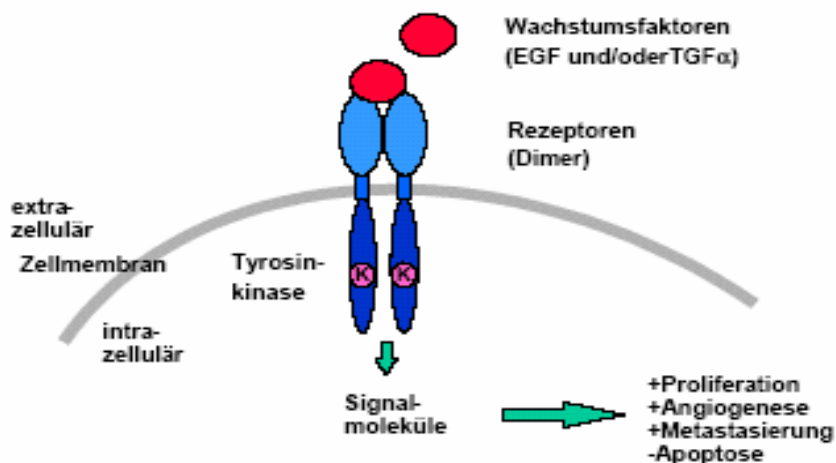
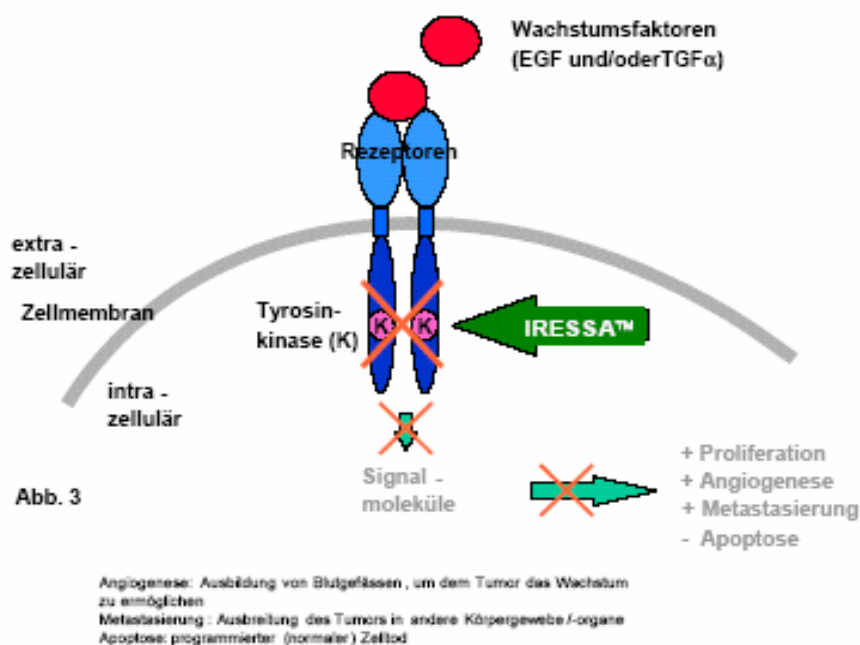


Abb. 2

圖二、EGFR Tyrosinkinase 活化後的作用

gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>) 為一小分子量藥品，具有專一性抑制細胞 EGFR 的 tyrosine kinase 磷酸化作用，進而達到阻斷 EGFR 的訊號傳導作用。（如圖三）在動物及癌細胞株的研究發現 gefitinib 除了對非小細胞肺癌有效外，對於乳癌、大腸癌等也有效果。



圖三、Gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>) 的作用機轉

### 藥物動力學

**gefitinib** (IRESSA<sup>®</sup>) 口服吸收良好，生體可用率約為 60%，不會被食物影響，但有研究發現若胃內 pH 值上升（使用 H<sub>2</sub> 阻斷劑），可能會降低 **gefitinib** 血中濃度。口服後約 3-7 小時可達最高血中濃度，每日投予藥品約 10 天可達穩定血中濃度；蛋白質結合率約 90%，主要與  $\alpha$ 1-acid glycoprotein 結合。**gefitinib** 主要經由糞便排除，半衰期為 48 小時。**gefitinib** 在體內主要藉由肝臟酵素 CYP3A4 代謝，因此同時併用誘導肝臟酵素藥物（如 rifampicin、phenytoin）或抑制肝臟酵素藥物（如 ketoconazole、itraconazole）時，可能會影響 **gefitinib** 血中濃度。

### 使用劑量

**gefitinib** 可用於以 Platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 治療失敗之非小細胞肺癌，一般使用劑量為 250mg 口服一天一次，可空腹或與食物併用，提高使用劑量不一定能提高效果，可能會增加毒性。在老年人使用上無需調整劑量。在孩童使用安全性尚未建立。在肝、腎功能不佳的患者不需調整劑量。

### 不良反應

**gefitinib** 的不良反應在皮膚方面有皮膚起疹（43-47%）、面皰、皮膚乾燥（13-27%）、搔癢（8-30%）等；腸胃道方面有腹瀉（49%）、噁心（13%）、嘔吐（12%）、口炎、厭食、腹痛等；在這兩方面的不良反應可藉由停止服用 **gefitinib** 而改善，待症狀改善後可考慮繼續使用 **gefitinib**。在心血管方面有 QT 波延長的可能（15%）；除上述之外尚有間質性肺炎（1%）、出血、虛弱等不良反應。其中間質性肺炎的發生可能是快速，可能使患者因此致命，若患者同時有肺炎或肺部纖維化現象時，其死亡率可能上升。因此當患者確認為間質性肺炎時，應立即停用 **gefitinib**，並同時給予治療。

## 藥物交互作用

**gefitinib** 與其他藥物的交互作用如下：

藥物	影響	機轉	處置方式
CYP3A4 的誘導藥物如： phenytoin、 carbamazepine、 rifampicin、barbiturates 等	降低 gefitinib 血中 濃度及作用	增加 CYP3A4 代謝 gefitinib 的作用	避免同時併用
CYP3A4 的抑制藥物如： ketoconazole、 itraconazole、 erythromycin、 clarithromycin、protease 抑制劑、葡萄柚汁等	增加 gefitinib 血中 濃度及毒性	抑制 CYP3A4 代謝 gefitinib 的作用	避免同時併用
Proton pump inhibitors 如 omeprazole、lansoprazole 等	降低 gefitinib 的吸 收	使用 Proton pump inhibitors 一般劑量 使胃內 pH 值提高	併用一般劑量 Proton pump inhibitors 影響 不明顯
Histamine H <sub>2</sub> receptor antagonists 如： ranitidine、famotidine 等	降低 gefitinib 的吸 收	使用 Histamine H <sub>2</sub> receptor antagonists 一般劑量使胃內 pH 值提高	併用一般劑量 Histamine H <sub>2</sub> receptor antagonists 影 響不明顯
Coumadin	增加抗凝血作用	機轉不明	密切注意監測 INR
CYP2D6 代謝的藥物，如 metoprolol	增加經由 CYP2D6 代謝藥物的血中濃 度	gefitinib 輕微抑制 CYP2D6 作用	臨床上無顯著 差異
已知延長 QT 波的藥品， 如 sotalol、5HT <sub>3</sub> antagonists	增加 QT 波延長作 用	gefitinib 延長 QT 波 的可能	避免同時併用

## 結論

許多非小細胞肺癌患者都是在疾病末期或無法切除時才發現，化學治療變成是患者唯一的選擇，但研究發現傳統的化學治療效果有限，現今 gefitinib 新興抗癌藥品，可以有效改善病患的疾病症狀（如咳嗽、呼吸困難、疲倦等），雖然與化學治療相

比較 gefitinib 無法大幅提高存活率，但對於提升患者生活品質上的改善卻有顯著成效。使用此藥物需注意是否出現嚴重、持續腹瀉、不良皮膚反應、眼睛不適或肺部症狀惡化等症狀，併用 coumadin 的患者需同時注意 INR。gefitinib 提供了非小細胞

肺癌患者一個新的治療方法，也同時為癌症治療提供了一個新的方向，期待在未來對於癌症治療有更多的突破。

資料來源：

1. Culy CR, Faulds D. Gefitinib. *Drugs* 2002, 62(15), 2237-2248.
2. Doi T, Koizumi W, Siena S et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proceedings ASCO*, 2003:abstr 1036.
3. Product Monograph : Iressa. AstraZeneca Canada Inc. 2003.

**請多多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】**

