



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：黃嘉惠

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2162

創刊：94 年 03 月 15 日

102 年 05 月第 99 期

## 本期專題

1. 藥物交互作用：藥物影響 Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib) 代謝探討
2. 藥物安全資訊

## 藥物交互作用：藥物影響 Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib) 代謝探討

撰稿：賴彥安 藥師；校稿：方喬玲 總藥師、樓亞洲 科主任

### 壹、摘要

Erlotinib 為一種治療非小細胞肺癌的口服藥物，其作用機轉為選擇性抑制表皮生長因子 EGFR-TK (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase) 達到抗腫瘤的效果。Erlotinib 口服吸收率約 60%，和人體內蛋白結合率約 93%。主要經由肝臟 CYP3A4、CYP3A5、CYP1A2、CYP1A1 四種酵素代謝，最後經由糞便排出 (83%)。<sup>1</sup> 臨床上常作為第二線單一治療非小細胞肺癌，但近幾年許多臨床研究也指出 erlotinib 合併其他化療藥品 (如 gemcitabine) 可以做為第一線治療轉移性胰臟癌。<sup>2</sup> 由於人體內表皮生長因子分佈於許多器官 (肺、胰臟、皮膚等)，因而使用此藥常會出現皮疹、甲溝炎、腹瀉等副作用，嚴重時甚至會影響生活品質。也因為每位病患所使用 erlotinib 反應出來的副作用嚴重程度不一，故該藥也衍生出 150mg、100mg、50mg 三種劑量來提供治療的選擇。本文主要探討 2011 年 07 月刊載在 NEJM 的 letter，文中利用單一個案來討論影響 erlotinib 代謝的機轉，及 fenofibrate 降血脂藥物影響 erlotinib 療效的可能性。

## 貳、案例報告

個案為一 82 歲非抽菸女性，有憂鬱症、高血脂病史和第四期肺腺癌病史，表皮生長因子經檢測為陽性。個案使用 erlotinib 劑量為 150mg/天，其他用藥如下表：

藥物	頻次
escitalopram 15mg	一天一次
alprazolam 0.5mg	一天三次
fenofibrate 200mg	一天一次

個案使用兩個月後腫瘤惡化並伴隨胸痛，但無腹瀉及皮疹等副作用。抽血檢測個案體內 erlotinib 波谷 (trough) 濃度僅 657ng/ml。在第一期臨床試驗的報告中，使用 erlotinib 150mg/天的波谷濃度平均為 1200ng/ml，因此假定個案疾病惡化是由於 erlotinib 未達體內理想濃度，因此將 erlotinib 劑量改為 200mg/天持續兩個禮拜，再增加至 300mg/天。個案於第一次抽血後兩周抽血檢查，此時血中 erlotinib 波谷濃度為 1360ng/ml。在臨床反應上，於調整劑量一個月後，個案胸痛症狀改善並有皮疹等副作用 (grade 1) 產生，電腦斷層檢查顯示左側肋膜積液也明顯消退。

個案針對 *CYP3A5* 做基因功能多型性檢測，其表現為：*CYP3A5* (6986G→A)、*ABCB1* (2677G→T/A and 3435C→T；*ABCB1* 為 erlotinib 的輸出幫浦蛋白)<sup>3</sup> 未發現明顯特殊變異。故轉而考量到 erlotinib 主要經由 *CYP3A4* 代謝，而 fenofibrate 會一定程度地加強 *CYP3A4* 代謝的活性，因而停止使用 fenofibrate。結果個案停用 fenofibrate 兩週後皮疹比先前嚴重 (grade 3)，並有甲溝炎症狀，erlotinib 波谷濃度上升至 3474ng/ml。故隨即減低 erlotinib 劑量至 150mg/天。兩週後再次抽血結果為 1438ng/ml，藥物引起之皮疹之嚴重程度也減低 (grade 1)。個案之後腫瘤維持在穩定狀態約 5.5 個月。<sup>4</sup>

## 參、建議

我們所使用的藥物中，大部分是經由肝臟 *cytochrome P450* 所代謝，其中 *CYP3A4* 更是占了大宗。另抽菸會誘發 *CYP1A1* 的活性，進而加強 erlotinib 的代謝。而在藥物中，rifampin 也是一種強效的 *CYP3A4* 誘發物，其他有相同活性的藥物還包括 carbamazepine, glucocorticoids, macrolide antibiotic, phenytoin。<sup>5</sup> 因此，在使用 EGFR-TK inhibitor 類的藥物，如果發現使用初期療效不佳 (腫瘤惡化)，除了要檢測病人是否為 EGFR 陽性外，體內藥物的濃度監測也是應該考慮的。

#### 肆、參考文獻

1. Micromedex 2.0: erlotinib. Accessed April, 2013.
2. US Food and Drug Administration (FDA), Available at <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
3. MD consult: McPherson, Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22<sup>th</sup> ed. Drug-Metabolizing Enzyme Pharmacogenomics. Available at <http://www.mdconsult.com/books> Accessed 2011.
4. Olivier M, Benoit B, Francois G. Drug-Induced Effects on Erlotinib Metabolism. NEJM 2011 365;4
5. David ST. Drug Interaction Facts 2005. St. Louis: Wolters Kluwer Health. 2005;xxiv.

## 藥物安全資訊

撰稿：黃嘉惠藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、服用 azithromycin (Zithromax<sup>®</sup>或 Zmax<sup>®</sup>) 具有潛在致命性心律不整風險

美國 FDA 已對民眾發出警訊，說明服用 azithromycin 會造成心臟電子活動之不正常改變，進而可能導致潛在性地致命不規則性心律不整。其中，病人具有以下所列危險因子者有較大風險，包括已存在之心臟 QT 波延長、低血鉀或低血鎂、心跳速度較正常緩慢等。

在此警訊發布前，美國 FDA 已於 2012 年 05 月 17 日公布一項聲明，一項比較研究，病人分別服用抗細菌藥物包括 azithromycin、amoxicillin、ciprofloxacin、levofloxacin，或無使用抗細菌藥物。結果顯示，以 azithromycin 進行 5 天療程之患者，其具有造成心血管疾病死亡之風險相較服用 amoxicillin、ciprofloxacin，或無使用抗細菌藥物者有增加之情況。服用 levofloxacin 而導致心血管疾病，造成之死亡風險則與服用 azithromycin 相似。目前尚無報告指出其他 macrolide 類抗細菌藥物，如 clarithromycin 及 erythromycin 亦具有造成心血管疾病死亡之危險。

建議醫藥相關專業人員，對心血管疾病患者進行治療時，應考慮病人服用 azithromycin 會有致命性心律不整之潛在風險。美國 FDA 提醒：服用 azithromycin 會造成心臟 QT 波延長之病人，若須使用抗細菌藥物治療時，必須注意以其他 macrolide 類抗細菌藥物，及非 macrolide 類抗細菌藥物如 fluoroquinolones，亦會有造成心臟 QT 波延長之潛在風險，及其他顯著之藥物不良反應。

### 貳、參考資料

US Food and Drug Administration. MedWatch, FDA Safety Information. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm343350.htm> Accessed Mar, 2013.