



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：葉馨智

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張珮綺

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 9 月第 186 期

本期專題

1. 新四合一抗反轉錄病毒藥物
2. Oxaliplatin 引起過敏反應之案例報告
3. 藥物安全資訊：歐盟 EMA 對 fosfomycin 限縮使用範圍

新四合一抗反轉錄病毒藥物

撰稿：郭奕宏藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言^{1,2}

自 1997 年後，臺灣開始提供含有三種抗愛滋病毒藥物組合來治療愛滋病毒感染者，已大幅減少感染者的伺機性感染發生率與死亡率。然而因為可以選擇的藥物較少，且服用次數和顆粒數多，會發生藥物副作用等因素，甚而影響生活品質，使得病人無法穩定服藥。近年來，隨著二種核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NRTIs）合併成單錠及新型藥物的開發，可選擇的藥物種類增加，服藥次數和顆粒數獲得大幅改善，顯著提升治療的方便性。

許多研究顯示，當治療慢性疾病的藥物，隨著每日服用次數的減少，可改善服藥配合度，藥物療效則越佳。因此，從 2016 年 6 月開始，臺灣疾病管制署將初次接受抗愛滋病毒感染治療的首選藥物組合，改為單錠處方（single-tablet regimens, STR）抗愛滋病毒藥物組合。本文中介紹的新進藥品 Symtuza®（darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide）即是屬於目前市面上單錠處方第一個含有蛋白酶抑制劑（protease inhibitors, PIs）的藥品，以提供臨床人員新的治療選擇。

貳、機轉與適應症^{2,4}

Symtuza® 為一個四合一固定劑量配方，由 darunavir (DRV) 800mg、cobicistat (COBI) 150mg、emtricitabine (FTC) 200mg 及 tenofovir alafenamide (TAF) 10mg 組成，適用於治療下列感染人類免疫不全病毒第 1 型 (HIV-1) 的成人患者：(1) 先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄，或(2) 使用穩定抗反轉錄病毒療法治療至少 6 個月、已達病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL)、且未帶有任何已知的 darunavir 或 tenofovir 抗藥性相關取代反應。

Symtuza® 中的 DRV 是一種蛋白酶抑制劑，會選擇性地抑制受病毒感染細胞中由 HIV-1 基因編碼之 Gag-Pol 聚合蛋白的分裂反應，進而阻止成熟病毒顆粒的形成。COBI 本身無抑制病毒的作用，作為藥理增強劑，藉由抑制 CYP3A 之代謝作用，可增進 DRV 的血中濃度。TAF 與 FTC 皆為核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)，兩者在細胞內磷酸化後，分別形成 tenofovir 二磷酸與 emtricitabine 三磷酸，再藉由 HIV 反轉錄酶與病毒 DNA 結合，造成 DNA 鏈終止，抑制 HIV 複製。

參、藥物動力學⁴

Symtuza® 之組成成分的生體可用率，都和合併投予個別配方的 darunavir 800mg、cobicistat 150mg 及複方 emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/10mg 時相當。對健康受試者於進食狀態下投予單劑藥物後，所有成分都會快速吸收進入體內。DRV、COBI、FTC 與 TAF 分別會在投藥 4.0、4.0、2.0 及 1.5 小時後達到最高血中濃度。將錠劑切開吞服，及和整顆錠劑吞服相比較，Symtuza® 的生體可用率並不會受到影響。和進食狀態相比較，在空腹狀態下投予 Symtuza® 之後，DRV 與 COBI 的暴露量分別會降低 30-45% 與 16-29%。就 FTC 而言，空腹狀態下的最高血中藥物濃度 (C_{max}) 會高出 1.26 倍，進食狀態與空腹狀態下的血中藥物濃度-時間曲線下總面積 (area under curve, AUC) 則大致相當。以 TAF 來看，空腹狀態下的 C_{max} 會高出 1.82 倍，而空腹狀態下的 AUC 則要比進食狀態低 20% 乃至大致相當。整體來看，Symtuza® 錠劑若隨食物服用，並不會影響本藥的暴露量。

DRV、COBI、FTC 及 TAF 的血漿蛋白結合率分別為 95%、97-98%、<4% 及 80%。而 DRV 主要透過肝臟 CYP3A 進行代謝；COBI 會大部份透過 CYP3A，及少量透過 CYP2D6 進行代謝；TAF 會在細胞內水解成主要代謝物 tenofovir，之後經磷酸化作用形成活性代謝物 tenofovir diphosphate。DRV、COBI 及 TAF 主要經由糞便排除，而 FTC 主要經由腎臟排出體外。

肆、用法用量⁴

Symtuza® 建議劑量為每日一次隨餐服用一錠。對無法吞嚥整顆錠劑的病人，可剝半分次使用，但藥物一旦切開後應立即服用完整的劑量。

對輕或中度肝功能不全的患者，並不須調整劑量，但不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的病人。而肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升/分鐘的病人，並不須調整劑量；需注意的是，不建議用於肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘的病人。COBI 已證實會降低肌酸酐廓清率 (估算值)，但不會影響實際的腎絲球體功能。

本藥不建議於懷孕期間使用，因為 DRV 與 COBI 的暴露量在第二與第三孕期明顯較低。對在使用 Symtuza® 治療期間懷孕的病人，建議改用其他替代療法治療。

伍、台灣健保給付規範³

目前疾管署規定抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線處方中，若要含蛋白酶抑制劑成分的組合只能搭配 combivir (zidovudine/retrovir) 使用，而 combivir 服藥方式需要一天兩次，大大影響服藥便利性；另一方面，若和一天一次的蛋白酶抑制劑藥物併服，可能會因兩種服藥方式不同造成少吃或多服，進而影響病人治療的有效性和安全性。Symtuza® 在使用規範中屬於第二線處方，須向疾管署事前申請，然而第二線處方中目前無單錠處方，因此 Symtuza® 將成為後線用藥的首選。

陸、藥物交互作用^{4,5}

Cobicistat 為 CYP3A 與弱效的 CYP2D6 的抑制劑，亦會抑制 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、乳癌抗性蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1)、OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) 及 OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3) 等運輸蛋白。因此，將 Symtuza® 與主要透過 CYP3A 或 CYP2D6 代謝，或為 P-gp、BCRP、MATE1、OATP1B1 或 OATP1B3 之作用受質的藥物合併投予時，可能會導致這些藥物的血中濃度升高，進而增強其治療作用，也可能引發藥物不良反應。而 DRV 及 COBI 透過 CYP3A 進行代謝，後者也有小部份會透過 CYP2D6 進行代謝，故投予 Symtuza® 合併會誘導 CYP3A 酵素之活性的藥物，預期導致 DRV 與 COBI 的血中濃度降低，這可能會導致療效喪失及產生抗藥性。

Tenofovir alafenamide (TAF) 會透過 P-gp 與 BCRP 運輸，因此會強效影響 P-gp 與 BCRP 之活性的藥物可能會導致 TAF 的吸收發生變化。會誘導 P-gp 活性的藥物 (如 rifampicin、rifabutin、carbamazepine、phenobarbital) 預期會降低 TAF 的吸收，導致 TAF 的血中濃度下降，這可能會造成 TAF 的療效減弱及出現抗藥性。將 TAF 與其他會抑制 P-gp 的藥物 (如 cobicistat、ritonavir、cyclosporin) 併用，預期會提高 TAF 的吸收及血中濃度。

柒、副作用^{4,5}

本藥常見的副作用為腹瀉 (9%)、皮疹 (8%)、噁心 (6%)、疲倦 (4%)、頭痛 (3%) 及腹部不適 (2%)。而可能引起的嚴重不良反應如下：

一、合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人之 B 型肝炎嚴重急性惡化

對感染 HIV-1 的病人，在開始抗反轉錄病毒治療之前，應先檢驗是否有慢性 B 型肝炎病毒感染。

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用含 FTC 及/或 tenofovir disoproxil fumarate 之產品的病人中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化 (如肝臟代償不全與肝臟衰竭) 的報告，此現象也可能在停用 Symtuza® 時發生。對合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用 Symtuza® 的病人，在停止治

療後應密切監測，並進行臨床與實驗室追蹤。在適當的情況下，可能須進行抗 B 型肝炎治療，尤其是患有後期肝臟疾病或肝硬化的病人，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟代償不全與肝臟衰竭。

1. 肝毒性：

對患有慢性肝炎、肝硬化的病患，或治療前即有轉胺酶升高現象的患者，應考慮加強監測 AST/ALT，特別是在治療的最初幾個月期間。

2. 嚴重皮膚反應：

皮疹事件皆為輕至中度的反應，通常發生於最初 4 週治療期間，並且在持續給藥後消退。接受本藥治療的受試者中，因發生皮疹而停藥的比例為 2%。

3. 新發生或惡化的腎功能不全

在動物毒理學研究與人體試驗都曾有在使用 tenofovir 前驅藥時，發生腎功能不全的報告，包括急性腎衰竭與 Fanconi 氏症候群（腎小管受損合併重度低血磷）的案例。使用 tenofovir 前驅藥治療且腎功能不全的病人，以及使用腎毒性藥物（包括非類固醇抗發炎藥）治療的病人，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高。因此建議所有病人在開始使用 Symtuza® 之前或開始治療時，以及治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。對慢性腎病病人，也應評估血磷。如果病人發生具臨床意義的腎功能降低或 Fanconi 氏症候群，則應停藥。

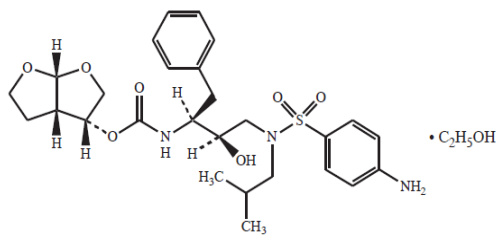
COBI 會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，從而導致肌酸酐廓清率（估算值）降低，但不會影響實際的腎絲球體功能，所以開始本藥治療前，應先評估肌酸酐廓清率（估算值）。在判讀開始使用 Symtuza® 之病人的估計肌酸酐廓清率變化時，應考慮可能低估肌酸酐廓清率（估算值），尤其是患有須監測估計肌酸酐廓清率之疾病，或正在使用須監測估計肌酸酐廓清率之藥物的病人。本藥對肌酸酐廓清率的影響通常在治療後的 2 週內出現，且停藥之後便會逆轉。但仍有 <2% 的病人使用本藥後造成腎功能惡化，因此若病人使用本藥前後的血清肌酸酐變化 ≥ 0.4 mg/dL，應密切監測腎功能。

4. 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪變性：

在單獨使用核苷類似物，包括 FTC (Symtuza® 的成分之一) 與 TDF (另一種 tenofovir 前驅藥)，或與其他抗反轉錄病毒藥物併用時，曾有發生乳酸中毒與嚴重肝腫大合併脂肪變性（包括死亡案例）的報告。如果臨床或實驗室的檢查結果顯示病人發生乳酸中毒或明顯的肝毒性反應（可能包括肝腫大與脂肪變性，即使轉胺酶未明顯升高），則應暫停 Symtuza® 治療。

5. 磺胺類過敏：

DRV 化學結構含有一個磺胺基團（圖一），對已知對磺胺過敏的患者，在開始使用本藥之後應進行相關不良反應監視。



圖一、Darunavir 化學結構式

捌、結論

Symtuza® 為一個四合一固定劑量配方，每日一次隨餐服用一錠，可大幅降低早期愛滋藥物常見副作用噁心、嘔吐、腹瀉、失眠及頭痛的發生率，減少病人服藥產生的不適，也降低了治療副作用的醫療成本。在疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範中的第二線處方中，本藥是唯一的單錠處方，也是目前市面上唯一含有蛋白酶抑制劑成分的藥物。早期已產生抗藥性的病人因為每天多次、每次多顆的服藥方式容易忘記吃、少吃或多吃，本藥的出現讓複雜的服藥方式變得簡單，增加了病人服藥順從性及療效，無疑是愛滋病感染者之一大福音。

玖、參考資料

- 1.許瑋婷、劉旺達、蔡宛臻、洪健清。臺灣現有單藥錠（Single-Tablet Regimens）抗愛滋病毒藥物組合的介紹。愛之關懷季刊。2017;100:8-38。
- 2.衛生福利部疾病管制署。愛滋病檢驗及治療指引(第五版)。台北：衛生福利部疾病管制署。2018。
- 3.衛生福利部疾病管制署。抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範。Available at <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Q142Jb2sJlw69iwyF5nB0w> Accessed 08/2020.
- 4.藥品仿單：Symtuza。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027613> Accessed 08/2020
- 5.Squillace N, Bozzi G, Colella E, et al. Darunavir–cobicistat–emtricitabine–tenofovir alafenamide: safety and efficacy of a protease inhibitor in the modern era. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3635-3643.

Oxaliplatin 引起過敏反應之案例報告

撰稿：朱禾如藥師；校稿：翟晉德總藥師

壹、前言

根據國民健康署統計，大腸直腸癌位居全國癌症發生數第一位，影響國民健康甚鉅¹。大腸直腸癌主因為腺瘤瘰肉癌化所造成，依據 NCCN (The National Comprehensive Cancer Network guideline) 治療指引，初期治療採手術切除原位腫瘤。然而癌細胞若藉由淋巴腺產生遠端轉移，在 TNM (tumor node metastasis) 癌症分期下診斷為高風險的二期或三期以上之患者，於手術切除後建議進行輔助性化學藥物治療²，而 FOLFOX 即為治療組合之一，由 5-FU、leucovorin 及 oxaliplatin 組成。

Oxaliplatin 為新一代 platinum 類抗癌藥，衛生福利部核准之適應症為第三期原發腫瘤手術切除後之輔助療法及轉移性結腸直腸癌，需搭配使用 5-FU 及 leucovorin，作用機轉為在 DNA (deoxyribonucleic acid) 鏈內或鏈間於 G-G 與 G-A 間 (G 為 guanine 鳥糞嘌呤，A 為 adenine 腺嘌呤) 形成交連的龐大錯化合物，造成細胞內縮和誘發細胞凋亡³，而此次探討的兩筆藥物不良反應即為疑似使用 oxaliplatin 所產生之過敏反應。

貳、案例報告

個案一為 43 歲男性，過去病史為高血壓及直腸惡性腫瘤，9 月 3 日入院進行第七次化療療程，使用 FOLFOX 組合，先配製 oxaliplatin (Oxalip®) 177.65 mg 混於 500mL 的 5% 葡萄糖注射液塑膠瓶中滴注 2 小時，在滴注 1 小時後，在 17:00 患者出現嘴唇、眼皮紅腫、鼻塞、全身癢及紅疹，於是立即停止藥物滴注，並給予 0.9% 生理食鹽水 500mL 靜脈滴注、dexamethasone 5mg/mL/amp (Methasone) 靜脈推注，給藥後 30 分鐘，病人症狀緩解，此次化療用藥如表一。

個案二為 61 歲男性，過去病史為糖尿病、胃潰瘍及降結腸惡性腫瘤，9 月 3 日同日入院進行第四次化療療程，亦使用 FOLFOX 組合，於 17:34 使用配製的 oxaliplatin (Oxalip®) 141.95 mg 混於 500mL 的 5% 葡萄糖注射液塑膠瓶中滴注 2 小時，在滴注 5 分鐘後，患者出現身體癢、臉通紅、呼吸喘，立即停止藥物滴注，並給予 0.9% 生理食鹽水 500mL 靜脈滴注、dexamethasone 5mg/mL/amp (Methasone) 靜脈推注及 fenoterol 0.1mg/dose (Berotec N) 吸入劑 1 puff，給藥後 30 分鐘，病人症狀緩解，此次化療用藥如表二。

表一、個案一化療用藥紀錄

藥物品項	劑量	頻次
Oxaliplatin 5mg/mL, 10mL/vial inj. (Oxalip)	3.55 vial	STAT
Fluorouracil 50mg/mL, 20mL/vial inj. (5-FU)	1.25 vial	STAT
Fluorouracil 50mg/mL, 20mL/vial inj. (5-FU)	0.84 vial	STAT
Leucovorin 100mg/10mL/vial inj. (Folina)	4.18 vial	STAT
Dexamethasone 5mg/mL/amp inj. (Methasone)	1 amp	STAT

藥物品項	劑量	頻次
Granisetron 3mg/3mL/vial inj. (Otril)	1vial	STAT
Valsartan 160mg tab. (Diovan)	1 tab	QDPC
Metoclopramide 5mg tab. (Primperan)	1 tab	TIDAC
Lactobacillus Biofidus 10mg/1gm/pkg (Lac-B)	1 pkg	TIDAC
Prochlorperazine 5mg tab. (Novamin)	1 tab	TIDPC

表二、個案二化療用藥紀錄

藥物品項	劑量	頻次
Oxaliplatin 5mg/mL, 10mL/vial inj. (Oxalip)	2.84 vial	STAT
Fluorouracil 50mg/mL, 20mL/vial inj. (5-FU)	1 vial	STAT
Fluorouracil 50mg/mL, 20mL/vial inj. (5-FU)	0.67 vial	STAT
Leucovorin 100mg/10mL/vial inj. (Folina)	3.34 vial	STAT
Bevacizumab 100mg/4mL/vial inj. (Avastin)	3.09 vial	STAT
Dexamethasone 5mg/mL/amp inj. (Methasone)	1 amp	STAT
Granisetron 3mg/3mL/vial inj. (Otril)	1 vial	STAT
Diosmectite Powder for oral susp. (Smecta)	1 pkg	BID&HS
Loperamide 2mg cap. (Loperam)	2 cap	Q12H
Lactobacillus Biofidus 10mg/1gm/pkg (Lac-B)	1 pkg	TIDPC
Prochlorperazine 5mg tab. (Novamin)	1 tab	TIDPC
B1 50mg, B6 50mg, B12 500mcg cap (KenTamin)	1 cap	QDPC
Ibuprofen 400mg tab. (Purfen)	1 tab	QD

參、討論

幾乎所有的化療藥物，都可能引發輸注反應 (infusion reactions)，可能發生在任何器官，大部份症狀輕微，如噁心、腹瀉、皮膚癢、潮紅、暈眩、呼吸急促等，通常在藥物投予後隨即產生。而過敏性反應 (anaphylaxis) 則相對罕見，主要發生於 platinum 類抗癌藥及 taxane 類藥物中，為較嚴重之細胞毒性症狀，如全身蕁麻疹、血管性血腫、哮喘、低血壓、神經毒性等。雖然兩者的症狀部分重疊，但仍可由臨床表徵來判斷差異⁴。

單看 oxaliplatin 的副作用，極常見 (>10%) 的有：如噁心、腹瀉、貧血、血小板低下、肝指數升高、疲勞、咳嗽，而全身過敏性反應的發生率則為 3%。輸注反應及過敏性反應都可能發生在任何療程週期內，在回顧性的統計中顯示，反應發生的中位數在第七至第九個週期，發作時間為 5 分鐘至 70 分鐘⁵。過敏反應發生的當下應立即停藥，給予抗組織胺藥物及點滴輸注，症狀嚴重可使用 epinephrine，若氣管因水腫阻塞，可給予擴張劑或進行插管⁶。

美國 FDA 亦發布黑盒警示，oxaliplatin 在給藥後幾分鐘或數個週期內都可能發生嚴重、致命的過敏反應，對 oxaliplatin 或其他鉑類藥物過敏之患者應立即停藥並永久禁止使用⁵。一項前瞻性的觀察研究，收集了 2013 年 3 月至 2015 年 1 月共 793 例使用 oxaliplatin 之癌症患者，有 148 例 (18.7%) 出現過敏反應，其中初次使用者過敏發生率為 15.2%、過去使用過但

無症狀者過敏發生率為 31.9%，而曾發生過敏反應者再次過敏的發生率為 75%，由此可知反覆接觸 oxaliplatin 是誘發更嚴重過敏反應的危險因子，即使先前無症狀⁷。

本次探討之兩件個案分別根據其 WHO-UMC Score (表三、四)，因時序性及無其他藥物交互作用狀況下，可推斷此次藥物不良反應為 oxaliplatin 引起。然而綜合以上資訊，可發現兩件個案之過敏反應有臨床表徵之差異，個案一出現之嘴唇、眼皮紅腫、鼻塞、全身癢及紅疹的症狀，屬於過敏性反應；而個案二之身體癢、臉通紅、呼吸喘等症狀，則偏向輸注反應引起。

表三、個案一 WHO-UMC Score 評估表

01 懷疑藥物：Oxaliplatin / Oxalip 【#】 5mg/ml 10ml inj(Oxaliplatin)			
評估問題	編號	是	否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1	V	
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2		
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3		
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1		
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2		
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3	V	
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4		
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1		
可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V	
缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3		
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V	
再投藥即出現類似之反應。	E		
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估，或還有其他資料仍在審查當中。	F		
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1		
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2		
判斷屬於：3.可能			

表四、個案二 WHO-UMC Score 評估表

01 懷疑藥物：Oxaliplatin / Oxalip 【#】 5mg/ml 10ml inj(Oxaliplatin)			
評估問題	編號	是	否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1	V	
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2		
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3		
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1		
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2		
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3	V	
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4		
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1		
可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V	

缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3	
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V
再投藥即出現類似之反應。	E	
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估，或還有其他資料仍在審查當中。	F	
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1	
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2	
判斷屬於：3.可能		

肆、結論

Oxaliplatin 的不良反應有分為一般化療藥皆可能引起的輸注反應及特異性的過敏反應，雖症狀重疊性高，但還是有一些象徵性的臨床表現足以辨別，並給予不同治療方針，此外其發作具有延遲性質，可能在使用數個週期後才出現過敏反應。根據 FDA 警示，一旦發生過敏性反應，即應停藥並不再使用。

隨著大腸直腸癌的罹病比率攀升，相關化療藥物的使用及不良反應逐步受到討論，尤其像 oxaliplatin 具有特殊性的過敏反應更應多加重視，若是發現有藥物不良反應發生，應要及時做處置，並向衛生福利部食品藥物管理署 ADR 全國藥物不良反應通報系統通報，確保民眾用藥安全。

柒、參考資料

1. 衛生福利部國民健康署。大腸癌防治。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=206> Accessed 09/2020.
2. NCCN Guidelines Insights : Colon cancer, Version 2. 2018. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/4/article-p359.xml> Accessed 09/2020.
3. 藥品仿單：Oxalip®。Available at <http://www.ktgh.com.tw/Public/tbDrug/201809101657477055.pdf> Accessed 09/2020.
4. UpToDate : Infusion reactions to systemic chemotherapy。Available at https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy?search=oxaliplatin%20desensitization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4 Accessed 09/2020.
5. UpToDate : Oxaliplatin Drug information。Available at https://www.uptodate.com/contents/oxaliplatin-drug-information?search=Oxaliplatin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F204234 Accessed 09/2020.
6. UpToDate : Emergency management of anaphylaxis in adults。Available at https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%2F58346&topicKey=ONC%2F2835&search=Oxaliplatin%20Hypersensitivity&rank=1~150&source=see_link&sp=0 Accessed 09/2020.

7. Sohn KH, Kang DY, Kim JY, et al. Incidence and risk of oxaliplatin-induced hypersensitivity in patients with asymptomatic prior exposure: a prospective observational study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(5):1642-1648.

藥物安全資訊

歐盟 EMA 對 fosfomycin 限縮使用範圍

撰稿：藥劑部

壹、背景

Fosfomycin 被發現是在 1969 年，是一種天然的抗生素。藉由細胞質膜的主動運輸機轉 fosfomycin 滲透進入細胞內，更在細菌細胞壁合成的第一個胞質步驟（cytoplasmic step），不可逆地抑制催化酶 MurA（UDP-N-acetylglucosamine-3-enolpyruvyl transferase）的反應，干擾細菌細胞壁 peptidoglycan 前驅物，即是 UDP-MurNAc(UDP N-acetylmuramic acid) 的生合成，達到殺菌作用。

國內食品藥物管理署核准 fosfomycin 注射劑型使用於綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸菌等具有感受性細菌所引起之感染症（敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎）。顆粒劑型使用於急性細菌性膀胱炎、復發性膀胱炎、細菌性尿道與膀胱症、非特殊性細菌性尿道炎、無徵狀菌尿症、手術後尿路感染之預防。

貳、fosfomycin 暫停使用於 12 歲以下兒童

由於多重抗藥性（multidrug-resistant; MDR）或是廣泛抗藥性（extensively drug-resistant; XDR）的革蘭氏陽性和革蘭氏陰性病原體全球傳播，及缺乏研發出有效的抗生素使得這類細菌性感染的治療更加困難。在這種情況下，治療策略轉為重新評估舊藥對抗藥性細菌的反應，而 fosfomycin 對於許多已對常用抗生素產生抗藥性之細菌仍具有活性，以致近年來使用量增加。

歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）核准的 fosfomycin 劑型有靜脈注射、口服顆粒及肌肉注射等，鹽類有 fosfomycin sodium（注射用）、fosfomycin disodium（注射用）、fosfomycin trometamol（口服）及 fosfomycin calcium（口服）。2018 年 12 月 7 日德國國家主管當局（為 Federal Institute for Drugs and Medical Devices; BfArM）要求 EMA 的人體用藥委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）有需要以當前的科學知識重新評估 fosfomycin 適應症、適當劑量和口服、靜脈注射及肌肉注射療程，以及有關安全性和藥理特性的資訊。

EMA 於今年 3 月 27 日發布 fosfomycin 安全資訊，依據 CHMP 對安全性及有效性的評估結論，建議限縮此成分藥品之使用範圍，包括靜脈輸注劑型藥品應只用於不適用其他抗生素治療之特定嚴重感染，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，如腹部、泌尿道或皮膚及軟組織之複雜性感染疾病；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；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；應暫停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，主要原因為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。另外，EMA 亦要求廠商提供 fosfomycin calcium 進一步藥物動力學數據，及成年婦女非複雜性泌尿道感染適應症之非劣性試驗（non-inferiority trial）結果，以確認 fosfomycin calcium 治療的適當劑量，及成年婦女非複雜性泌尿道感染的適應症。

參、醫療人員及病人應注意事項

為避免不當使用產生抗藥性細菌，fosfomycin 在治療感染時，病人應主動告知醫療人員自身病史及使用的藥品，以利醫師評估病人的用藥。尤其對 fosfomycin 有任何疑問應諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。醫療人員應謹慎使用含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品用於感染症的治療，注意顆粒劑藥品不可用於未滿 12 歲的兒童。

目前國內核准含 fosfomycin 成分藥品有靜脈注射劑型及顆粒劑型，但無肌肉注射劑型。靜脈注射劑型藥品之中文仿單未刊載該藥品僅能用於不適合以其他抗生素治療之嚴重感染情況等相關安全資訊；顆粒劑型藥品之中文仿單已刊載「未滿 12 歲，請勿使用。因為其安全性和有效性在這個年齡的族群中還沒有被建立」。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
IFOLS1	Folsmycin inj 2gm/復司黴素注射劑	Fosfomycin

伍、資料來源

1. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 29(2):321-347. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
2. European medicines agency: Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics> Accessed 09/2020.
2. European medicines agency: Fosfomycin-containing medicinal products. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomycin-containing-medicinal-products> Accessed 09/2020.
3. 食品藥物管理署：Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571&pn=2> Accessed 09/2020.