



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：蕭勝煌

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

113 年 06 月第 221 期

## 本期專題

1. 淺談桂枝加龍骨牡蠣湯之臨床應用
2. 新藥介紹：sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

## 淺談桂枝加龍骨牡蠣湯之臨床應用

撰稿：許哲維藥師；校稿：雷才萱藥師

### 壹、前言

歌手張惠妹有首膾炙人口的名曲『聽海』，唱出即使分手後，也仍想知道對方過得如何的痴情女的心情，但因伊人已不再可得，只得訴諸夢境，其獨特的唱腔伴隨細膩的感情，娓娓唱到：『寫信告訴我今夜，你想要夢什麼，夢裡外的我是否，都讓你無從選擇，我揪著一顆心，整夜都閉不了眼睛，為何你明明動了情，卻又不靠近。』不眠的夜，寤寐思念，悠哉悠哉，輾轉反側。筆者欲借此優美歌詞欲畫龍點睛出桂枝加龍骨牡蠣湯的適應症之一，多夢型的失眠症。

### 貳、概述

本方出自仲景先聖之金匱要略虛勞篇，原文為『男子脈浮弱而瀼，為無子，精氣清冷。夫失精家，小腹弦急，陰頭寒，目眩髮落，脈極虛芤遲，為清穀，亡血，失精。脈得諸芤動微緊，男子失精，女子夢交，桂枝龍骨牡蠣湯主之』。本段釋義為男子因陽虛精虧和真陽不足，導致虛陽浮越精虧血少，故脈象浮弱且澀。因陽虛不溫、精虧不盈，故見精液稀薄而清冷，無法受孕而無子。又久患失精，腎陽虧虛不能溫煦，導致小腹弦急，外陰寒冷，精血無法上榮頭面部，故目眩髮落。脈象極虛芤遲或芤動微緊，可見清穀、亡血、失精、男子遺精

或女子夢交等症，皆起因於陰陽兩虛導致陽氣失去陰血的涵養，浮而不斂，陰血得不到陽氣之固攝，走而不守，陰陽不合，心腎不交，桂枝加龍骨牡蠣湯，調和陰陽，潛陽固澀，可得陰內守而陽固密，中醫藥司核可之適應症除了前段所述之不眠症外，還有陰陽兩虛導致的體質虛弱。

## 參、組成<sup>1,2</sup>

桂枝加龍骨牡蠣湯，組成為桂枝、芍藥、生薑、龍骨、牡蠣各三兩，甘草二兩，大棗十二枚。上七味，以水七升，煮取三升，分溫三服。是以桂枝湯為基底，加入龍骨和牡蠣組合而成之方劑。

桂枝：性味甘而溫，氣薄升浮，入心、肺和膀胱經。可溫經通脈、發汗解肌、助陽化氣和平衡降氣，作用為辛溫解表藥。

芍藥：性味苦酸微寒，入肝脾血分，為手足太陰行經藥。可養血斂陰、柔肝止痛和平抑肝陽。作用為補益藥。

生薑：性味辛溫，入肺、胃和脾經。可發汗解表、溫中止嘔和溫肺止咳化飲。作用為辛溫解表藥。

甘草：性味甘平，入心、肺、脾和胃經。可補脾和胃益氣、潤肺止咳祛痰、緩急止痛、緩和藥性和調和諸藥，有國老之稱。作用為補益藥（補氣）。另根據十八反十九畏學說，本品慎與海藻、大戟、甘遂及芫花同用。

大棗：性味甘溫，入脾胃經。可補中益氣和養血安神。作用為補益藥（補氣）。

上述五藥組成了天下第一方『桂枝湯』，功效為內固脾胃氣津，外以調和營衛，共奏調補陰陽氣血之功，傷寒論用於太陽中風，表虛外感之症，金匱要略用於妊娠產後調和營衛。於桂枝加龍骨牡蠣湯本分中，是取其調和營衛，合補陰陽之效用。

龍骨：性味甘澹微寒，入心、腎、大腸和肝經。可收斂浮越之正氣，澹腸益腎，安魂鎮驚，闢邪解毒。作用為安神藥。

牡蠣：性味鹹澹微寒，入肝、膽和腎經。可重鎮安神，平肝潛陽斂陰，軟堅散結。作用為平肝熄風藥。

龍骨和牡蠣性味一甘一鹹，皆具有味澹微寒之特性，可知於桂枝加龍骨牡蠣湯本方中，取其澹腸益腎和收斂之效，可治遺精、斂汗和安魂鎮驚。

## 肆、期刊回顧和臨床應用

### 一、用於上呼吸道阻力症候群的案例報告<sup>3</sup>

病人於第二次回診後反應夜眠偶打呼，夜眠夢多，白天精神仍倦怠等，皮膚癢疹稍減。望診：見面色稍萎黃，舌診，舌淡紅，苔薄白。切診：左脈細，右脈細稍弦。治則用藥：補益氣血、調和陰陽和升降氣機。由於因症狀改善有限，且反應夢多的問題，思量在補益氣血的前提下，尚需調和陰陽、升降氣機和重鎮潛陽安神，使氣血陰陽能藉升降調和之力而運轉調勻，故本次使用桂枝加龍骨牡蠣湯取代逍遙散。

### 二、用於女性更年期綜合症的案例報告<sup>4</sup>

用於更年期精神症狀，特別用於情緒波動大的類型，使用桂枝加龍骨牡蠣湯之病機為氣虛血少、久積冷氣和氣機鬱結，本方有內含桂枝湯調和陰陽，溫通經脈，對於月經量少或停經者尤為適宜，加龍骨、牡蠣潛鎮攝納，陽能固攝，陰能內守，則汗不致外泄。

### 三、用於婦女頻尿案例報告<sup>5</sup>

患者自訴小便頻數一日約 15 次，中醫辨證為肝氣鬱結，陽氣不足，收攝無力。治則為疏肝解鬱，溫補陽氣，兼以固攝理。法當疏肝解鬱，溫補陽氣，兼固攝理。桂枝加龍骨牡蠣湯是由桂枝湯加龍骨牡蠣而成。龍骨牡蠣不僅是鎮靜藥，而且是很強的收斂藥，因此本方主治桂枝湯證而見外泄外漏脫失症者，如汗證、遺精、遺尿或脫髮等。

### 四、用於男性更年期綜合症<sup>6</sup>

對於更年期男性因腎氣已衰，心腎失調，心火亢盛，腎水不能滋上，心火內熾，心氣不能下降於腎，上下不交。或可見面色無華，自汗神疲，精神不振，飲食少進，夜寐多夢，此時可用桂枝加龍骨牡蠣湯合甘麥大棗湯，並視其需求，酌加柏子仁、合歡皮、炒梔子或赤芍等。

### 五、用於剝落性唇炎案例報告<sup>7</sup>

患者有慢性的剝落性唇炎，屬於中醫唇風、舔唇風和緊唇範疇，中醫辨證後認為患者陰陽不調，營衛不和，偏陰虛火炎較盛兼有濕阻，治則調和陰陽營衛，潛鎮固攝兼祛虛火和除濕，以桂枝加龍骨牡蠣湯為主，加牡丹皮、赤芍、地骨皮等單方。

### 六、用於中醫治療脫髮之病例報告<sup>8</sup>

患者自訴大範圍掉髮已 4 個月有餘，自述經常因應酬需要喝酒數罐，長期熬夜，導致身體疲倦不適症狀日趨嚴重，伴隨頭暈、腹脹和納差易飽等症狀，屬於中醫斑禿、圓禿、髮落、鬼舔頭或鬼剃頭範疇。辨證為陰陽兩虛，濕邪困脾，腎陽虛衰。醫師所採治則為平補陰陽，溫補脾腎，利水滲濕。以桂枝加龍骨牡蠣湯行平補陰陽，輔以苓桂朮甘湯行溫陽健脾、利水滲濕，加上吳茱萸、生薑、何首烏和肉蓯蓉等單方。

綜整上述期刊，可知桂枝加龍骨牡蠣湯多用於患者具有桂枝湯證，基於桂枝湯證上，仍需要更強潛鎮攝納之效，例如主訴上有多夢型失眠、多汗、落髮或情緒問題等，以西醫適應證而言，應可用於失眠症、更年期症狀群或頻尿等症。

## 伍、注意事項<sup>9</sup>

本方為桂枝湯加龍骨牡蠣而成，究此基礎而論，本方和桂枝湯的應用方式和注意事項應如出一轍。如傷寒論太陽篇對於桂枝湯的相關條文中描述，桂枝湯需搭配熱粥且用後需遍身熱熱微似有汗者益佳，萬不可令如水流漓，禁用生冷、粘滑、肉麵、五辛、酒酪、臭惡等物且不得與之酒客等。

龍骨和牡蠣兩味中藥內含如鈣或鎂等二價陽離子，其和部分西藥同時服用時，特別是對陽離子敏感之藥品如四環素(Tetracycline)、氟喹諾酮 (fluoroquinolone) 或左旋甲狀腺素 (Levothyroxine)，不可同時服用，避免其和鈣鎂離子形成螯合物 (Chelation)，甚至與左旋甲狀腺素 (Levothyroxine) 需間隔四個小時。

## 陸、參考文獻

1. 張賢哲。本草備要解析。台中：中國醫藥大學，2014。
2. 陳時中主編：台灣中藥典，第四版。台北，衛生福利部，2021。
3. 張維修、楊美貞、吳炫璋。上呼吸道阻力症候群之中西醫學整合治療－病例報告。中醫藥雜誌，2018;29:88-103。
4. 林坤成。婦女更年期的中醫治療。黃庭中醫會刊，2006;2:98-103。
5. 邱信文、謝佳蓉。婦女頻尿中醫治療病例報告。台灣中醫臨床醫學雜誌，2010;16: 66-73。
6. 吳沛田。男子更年期綜合症從肝論治。明通醫藥，2017;484:24-25。
7. 盧政男、洪裕強、沈哲民、朱建福、胡文龍。剝脫性唇炎之中醫治療病例報告。中醫藥研究論叢，2007;10:45-54。
8. 蘇柏璇、戴承杰。中醫治療脫髮之病例報告。中醫藥研究論叢，2018; 21:169-178。
9. 曾野維喜、林大楨。漢方生藥和西洋藥併用的問題(1)。明通醫藥，2016;474:6-11。

## 新藥介紹：sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

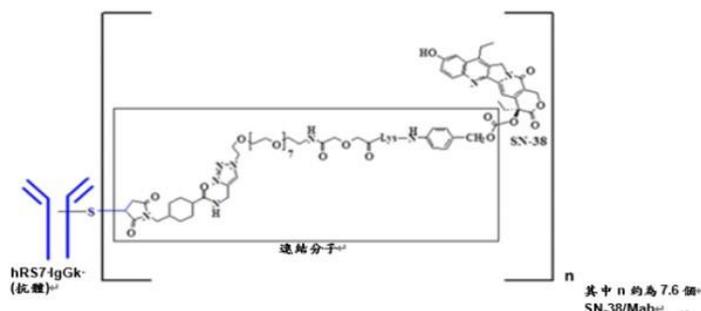
撰稿：陳俊廷總藥師；校稿：柯瑩蓮總藥師

### 壹、前言

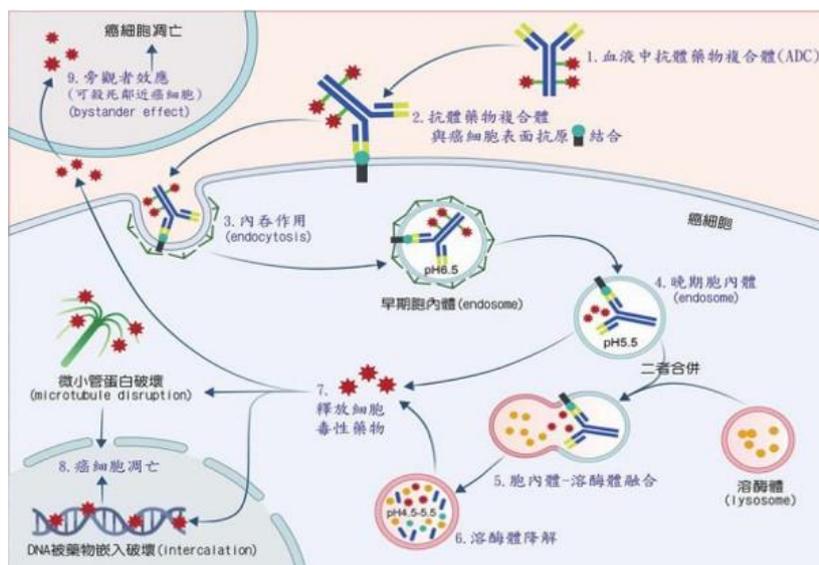
經由癌組織病理化驗結果，乳癌可分為三類型。分別是荷爾蒙受體陽性 (hormone receptor-positive, HR+)、人類表皮生長因子受體 2 陽性 (human epidermal growth factor receptor 2-positive, HER2+) 以及三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer)。前述兩種類型目前有荷爾蒙療法、CDK4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6) 抑制劑或 HER2 陽性標靶藥物。而三陰性乳癌原本只有傳統化療藥物治療，但隨著分子醫學進步，也有了許多新型治療藥物，包括免疫藥物、PARP (poly ADP-ribose polymerase) 抑制劑以及抗體-藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC) 不同機轉的藥品可使用<sup>1</sup>，以下針對抗體-藥物複合體 sacituzumab govitecan (Trodelvy®) 藥物機轉與適應症、藥物動力學、用法用量、臨床試驗、不良反應及副作用等進行介紹。

### 貳、機轉與適應症

Sacituzumab govitecan 是由人源化抗滋養層細胞表面抗原 2 (human trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2) 單株抗體藉由可水解的連結子 CL2A 與藥物 SN-38 (是一種 topoisomerase 1 抑制劑) 相連 (圖一)。藥物機轉為 sacituzumab govitecan 與帶有 Trop-2 抗原蛋白的腫瘤細胞結合，藉由胞吞作用 (endocytosis) 將 sacituzumab govitecan 運送到癌細胞中並在溶酶體 (lysosome) 中降解，隨後 CL2A 水解，釋放 SN-38 來殺死癌細胞。SN-38 是源自 irinotecan 的活性代謝物。能抑制 DNA topoisomerase I，導致 DNA 受損，阻斷癌細胞複製終致癌細胞凋亡 (圖二)。本藥適應症為 (一) 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；(二) 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 陰性 (HER2-) (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<sup>2</sup>。(註：IHC 為免疫組織化學染色和 ISH 為原位雜交染色，是評估乳癌中 HER2/ neu 的檢測方法)



圖一、sacituzumab govitecan 化學結構<sup>2</sup>



圖二、抗體藥物複合體（antibody-drug conjugate, ADC）作用機轉<sup>3</sup>

### 參、藥物動力學

Sacituzumab govitecan 的中央室分佈體積為 2.96L。SN-38 經由肝臟裡面的 UGT1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1) 代謝。若 UGT1A1 基因出現變異（如 UGT1A1\*28 對偶基因）會導致 UGT1A1 酶活性降低。在病人血清中可檢測到 SN-38 的葡萄糖醛酸代謝物 (SN-38G)。排除的平均半衰期 15.3 小時；游離 SN-38 的平均半衰期 19.7 小時。根據群體藥物動力學分析，sacituzumab govitecan 的清除率為 0.14 L/h，因此與影響相關途徑的藥物併用時，sacituzumab govitecan 的血中濃度出現變化而影響療效<sup>4</sup>。對肝腎功能損傷的病人，eGFR  $\geq$  60 mL/min 及輕度肝功能損傷（膽紅素 >1.0 至 1.5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)）的病人而言，不需要調整劑量，而中度 (eGFR 30-59 mL/min)-末期腎病變 (eGFR <15 mL/min) 及中度（總膽紅素 >1.5-3.0 倍 ULN）或重度肝功能損傷（總膽紅素 >3.0 倍 ULN）的病人未被納入臨床試驗，因此仿單未提供劑量調整建議。由於肝臟的 UGT1A1 活性降低，這類病人的 SN-38 暴藥量可能會升高。

### 肆、用法用量

依每次療程病人當時的體重，來計算所需劑量。每次藥物治療劑量為每公斤 10 毫克，在療程第一天以及第八天給予單劑，以 21 天為一療程，治療直到出現疾病惡化或不可接受的毒性時。首次施打時輸注時間應大於 3 個小時；之後療程若對藥物無輸注之不適，可以將輸注時間調整為大於 1 到 2 個小時，但要注意病人輸注情況，包含輸注期間及輸注結束後應觀察 30 分鐘以上，沒有不適狀況才能離開。為了預防輸注反應和化療引起的噁心和嘔吐，使用前應給予足夠的化療前藥物，例如 diphenhydramine、dexamethasone 和 5-HT3 抑制劑或 NK1 抑制劑<sup>2,4</sup>。113 年 2 月 1 日起健保有給付，給付條件為：1. 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 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG  $\leq$  1)，ECOG 分數是用於評估患者的疾病進展情況，評估疾病如何影響患者的日常生活

能力，以及確定適當的治療和預後<sup>5</sup>。(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<sup>6</sup>。

## 伍、臨床試驗

兩個第三期臨床試驗結果（表一），得知 sacituzumab govitecan 的治療效果且確立其適應症。ASCENT 為開放性、國際、多中心、隨機特性的第 3 期試驗。收錄 666 位不可切除的局部晚期或轉移性疾病的轉移性三陰性乳癌的病人，先前接受兩種或多種既往標準化療方案（無上限）。但既往的治療必須包括紫杉醇（taxane）（用於任何適應症）。以一比一的比率將受試者分為兩組。實驗組為靜脈注射 sacituzumab govitecan，對照組為醫師選擇的化療藥物，從 capecitabine、vinorelbine、gemcitabine、eribulin 選擇單一藥物依療程做治療。兩組在主要試驗指標為無腦部轉移的中位數無惡化存活期（median progression-free survival, mPFS），分別為 5.6 個月和 1.7 個月（hazard ratio: 0.41; p<0.001），中位數總存活率（median overall survival, mOS）分別為 12.1 個月和 6.7 個月（hazard ratio: 0.48; p<0.001）。兩組客觀緩解率分別為 sacituzumab govitecan 組 35%和化療組 5%<sup>7</sup>。TROPiCS-02 第 3 期試驗也是開放式試驗，具有多中心、隨機特性。納入受試者皆為≥18 歲之轉移性或局部晚期不可手術的 HR(+)/HER(-) 乳癌病人，收錄病人條件須符合至少接受過兩到四種轉移性疾病先前化療方案。包括在任何情況下至少先前使用過 1 種紫杉醇藥物，至少先前使用過 1 種荷爾蒙療法和 1 種 CDK4/6 抑制劑。實驗組和對照組的設計和 ASCENT 一樣，以一比一的比率將受試者分為兩組隨機分配。兩組在主要試驗指標為無惡化存活期 PFS 分別為。中位數總存活率分別為 14.4 個月和 11.2 個月（hazard ratio: 0.79; p=0.020）。兩組客觀緩解率分別為 sacituzumab govitecan 組 21%和化療組 14%。Sacituzumab govitecan 表現出比化療組具有統計學顯著性和臨床意義的益處，中位總存活期延長 3.2 個月。這些數據支持 sacituzumab govitecan 作為經過治療的內分泌抗藥性 HR+和 HER2-轉移性乳癌患者的新治療選擇<sup>8</sup>。

表一、Sacituzumab govitecan 治療乳癌的三期研究

研究	類型	分期/收案數(n)	組合	主要結果
ASCENT	HR-及 HER2-轉移 性乳癌	III/666	Sacituzumab govitecan/TPC (capecitabine、 vinorelbine、gemcitabine、 eribulin)	median OS:12.1 個月 vs 6.7 個月
TROPiCS-02	HR+及 HER2-轉移 性乳癌	III/419	Sacituzumab govitecan/TPC (capecitabine、 vinorelbine、gemcitabine、 eribulin)	median OS:14.4 個月 vs 11.2 個月

HR: hormone receptor 荷爾蒙受體; HER2: human epidermal growth factor receptor 2 人類表皮生長因子受體 2; mOS: median overall survival 存活中位數。

## 陸、不良反應及副作用

而 ASCENT 在安全性分析中，不良反應結果整理在(表二)。從上述資料可知，sacituzumab govitecan 的血液學不良反應是最常見的，sacituzumab govitecan 導致的嗜中性白血球低下，之

後治療時應減少劑量或延遲給藥，並且使用顆粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)。sacituzumab govitecan 劑量調整方式如下：若發生 Grade 4 的嗜中性白血球減少或 Grade 3,4 嗜中性白血球減少症合併發燒或發生 Grade 3,4 嗜中性白血球減少症導致給藥須延遲 2 或 3 週，以待恢復至 Grade 1 不良反應時，第一次調降 25%劑量、第二次調降 50%劑量。第三次發生則停止治療並且使用 G-CSF。若嗜中性白血球減少症導致給藥須延遲 3 週以上，則停止治療並且使用 G-CSF。常見副作用有嗜中性白血球減少 (64%)、腹瀉 (59%)、噁心 (57%)、疲倦 (51%)、掉髮 (38%)、嘔吐 (23%)。其中判斷為 Grade 3 或 4 嗜中性白血球減少 (43%)，顯示本藥對血液影響作用顯著，因此要注意病人狀況做劑量調整，必要時給予顆粒性白血球聚落刺激因子 (G-CSF)<sup>4</sup>。

表二、ASCENT 研究的常見不良事件<sup>7</sup>

	sacituzumab govitecan (n=258)			化療 (n=224)		
	副作用 任何級數, n (%)	第 3 級, n (%)	第 4 級, n (%)	副作用 任何級數, n (%)	第 3 級, n (%)	第 4 級, n (%)
嗜中性白血球減少	163 (63)	88 (34)	44 (17)	96 (43)	45 (20)	29 (13)
腹瀉	153 (59)	27 (10)	0	27 (12)	1 (<1)	0
噁心	147 (57)	6 (2)	1 (<1)	59 (26)	1 (<1)	0
掉髮	119 (46)	0	0	35 (16)	0	0
疲倦	115 (45)	8 (3)	0	68 (30)	12 (5)	0
貧血	89 (34)	20 (8)	0	54 (24)	11 (5)	0

## 柒、結論

Sacituzumab govitecan 已經在民國 113 年 2 月 1 日納入健保給付品項。提供三陰性晚期或轉移性乳癌或曾使用過荷爾蒙療法的 HR+和 HER2-轉移性乳癌成年病人治療的新選項。從試驗結果上可看到優於化療的表現，可有效控制疾病、延長存活期、維持健康相關生活品質。儘管 sacituzumab govitecan 的副作用比化療更常見，但是三陰性乳癌有效的後線治療選擇有限，副作用相比是可以接受的。Sacituzumab govitecan 的許多研究還在進行中，如二期臨床試驗 Saci-IO TNBC 用於評估 SG 與 Pembrolizumab 合併使用於轉移性三陰性乳癌<sup>3</sup>。未來有更多大規模臨床使用資料及臨床試驗結果發表，乳癌的藥物治療也將更精準且個別化。

## 拾、參考文獻

1. 鄭吉元、蔡慈貞、張文震。抗體藥物複合體抗癌藥的進展。藥學雜誌。2022;38(2):27-34。
2. 衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材及化妝品許可證查詢。Available at <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=E12DCA1A-4658-426B-AF98-0FD00AFD0A07> Accessed 04/2024.
3. 張金堅，葉顯堂，鍾元強，張亞衡，陳守棟。抗體藥物複合體用於三陰性乳癌治療的現況與展望。臺灣醫界。2022;65(6):15-22。

4. U.S food and drug administration. FDATRODELVY(R) intravenous injection. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761115s035lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761115s035lbl.pdf) Accessed 04/2024.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-655.
6. 衛生福利部中央健康保險署。最新版藥品給付規定內容(第九節)抗腫瘤藥物。 Available at <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html> Accessed 06/2024 Accessed 04/2024.
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. New Engl J Med 2021;384(16):1529-1541.
8. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet, 2023;402(10411):1423-1433.