



淺談三陰性乳癌

尤若綺

台北長庚紀念醫院藥劑科

引言

根據衛生福利部國民健康署統計，台灣的45-69歲婦女中，每10萬位就有188-194位罹患乳癌，且死因統計資料更顯示，乳癌之死亡率為所有女性癌症中最高，癌標準化發生率及死亡率分別為每10萬人69.1人及每10萬人12.0人[1]。若談到婦科癌，乳癌是個不可忽視的疾病。隨著醫療的進步，總體來說，乳癌有著相對較好的預後，但細分後可發現特定亞型的治療較為棘手，其中預後最差、治療最為困難的亞型就是三陰性乳癌（triple-negative breast cancer, TNBC），而這類的乳癌，目前仍舊佔整體乳癌的15% [2]。本文將簡介三陰性乳癌、整理常見的傳統化療藥物並且於文末以臨床試驗導讀的方式簡略介紹免疫療法（immunotherapy）。

三陰性乳癌的簡介

一、乳癌的分類

乳癌通常可依據免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）的結果，因受器不同而分為不同的亞型。所有亞型中，以hormone receptor-positive（HR+）為最大宗，佔所有乳癌患者中的80%，HR又可分為雌激素受體（estrogen receptor, ER）與黃體素受體（progesterone receptors, PR），只要其中一個為陽性，就視為HR(+)。人類上皮因子接受體第二型蛋白（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）陽性佔所有乳癌患者的10-15%，若HER2為0或1+即為陰性，3+即為陽性，2+則可能為

陰性或陽性，需要進一步做螢光原位雜交技術（fluorescence in situ hybridization, FISH）檢測以確認。若腫瘤細胞上的ER、HR、PR受體皆呈現陰性，則為「三陰性乳癌」。三陰性乳癌目前約佔所有乳癌患者的15% [2-3]。

二、三陰性乳癌的流行病學

三陰性乳癌好發於年輕、有BRCA1（Breast Cancer gene 1）突變的女性，BRCA（Breast Cancer gene）基因為體顯性細胞遺傳，因此，只要父母雙方其中一位帶有BRCA突變基因，小孩就有50%的機率也會帶有突變基因。整個群體的女性中，一位女性一輩子可能罹患乳癌的機率約12%、帶有BRCA2（Breast Cancer gene 2）突變基因的機率約45%、帶有BRCA1突變基因的機率約55-65% [4]。

通常，癌細胞已轉移的末期三陰性乳癌病人會進行BRCA與抗細胞死亡配體-1（programmed death-ligand 1, PDL-1）檢測。PDL-1以高於正常的數目大量表現於特定類型的腫瘤細胞，並藉由接合免疫T淋巴細胞上的抗細胞死亡-1（programmed death 1, PD-1）阻斷T細胞攻擊癌細胞。值得一提的是，三陰性乳癌病人中有19%表現出PDL-1的特徵，以目前來說，特定的免疫療法藥物，也是透過阻斷此機轉，進而達到療效 [5]。

三、三陰性乳癌傳統的藥物療法

三陰性乳癌的傳統化療藥物，通常包括蒽環（anthracycline, 俗稱小紅莓）類藥物、紫杉醇（taxanes）類藥物與烷化劑（alkylating agents）類藥物。目前較常見、用於三陰性乳癌的化療針劑藥物有小紅莓類藥物：doxorubicin 或 epirubicin；紫杉醇類藥物：paclitaxel（俗稱太平

洋紫杉醇)或 docetaxel (俗稱歐洲紫杉醇);與烷化劑類藥物 cyclophosphamide、carboplatin [3]。化學治療計畫 (regimen) 通常可分為 (一) 含小紅莓類藥物與 (二) 不含小紅莓類藥物,給藥方式如下:

(一)通常會先給予 anthracycline 類藥物合併 cyclophosphamide 後使用 taxanes 類藥物,給藥順序也可顛倒。以目前的證據與試驗結果來說,化學治療計畫含有小紅莓類藥物時療效較佳。

(二)若選擇不含小紅莓類藥物的化學治療計畫,則化學治療計畫僅會包括紫杉醇類藥物與 cyclophosphamide。此治療計畫通常用於疾病惡化風險較低或有心血管相關疾病的患者。

2018年的 BrighTNess 臨床試驗發表中,發現合併 carboplatin 的療程可有效提升病理完全緩解 (pathologic complete response, pCR) 率 (31% vs. 58%, $p < 0.0001$); 2022年的追蹤試驗中發現亦可提升四年的無事件存活期(event-free survival, EFS) (69% vs. 79%, $HR = 0.59$; 95% $CI = 0.38-0.94$, $p = 0.026$) [6-8]。故不論是哪種化學治療計畫,皆可視情況併用合適的鉑金類藥物。

四、藥物的選擇

Anthracycline 類的藥物包括 doxorubicin 與 epirubicin, doxorubicin 的給藥時程較短、毒性較強,而 epirubicin 的給藥時程長、毒性較弱,兩種藥物各有利弊、效益相當,目前,藥物的選擇主要根據個案差異與患者對於療程的偏好進行判斷 [9]。

Taxanes 類的藥物包括 paclitaxel、docetaxel 與 nab-paclitaxel,皆可藉由合適的化療前給藥 (pre-medication) 降低給藥後可能發生的嚴重副作用。患者通常不是對藥物本身過敏,而是對助溶的界面活性劑過敏。若使用合適的化療前給藥後仍發生過敏反應,或曾發生嚴重過敏反應,通常,將藥物替換為 taxanes 分類中的其他藥物可改善此情況。一般的紫杉醇類藥物為疏水性,而 nab-paclitaxel 較特別,以白蛋白做為載體,故不需要界面活性劑就可以溶於水或食鹽水中 [10]。

免疫療法的簡介

一、免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint

inhibitor)

免疫檢查點抑制劑為免疫療法的一種,目前已取得藥品許可證登載、可用於三陰性乳癌的免疫檢查點抑制劑包括 pembrolizumab 與 atezolizumab。兩個藥物作用於免疫機轉同一途徑的不同位置點,pembrolizumab 是作用於免疫 T 淋巴細胞的 PD-1 抑制劑;atezolizumab 則是作用於腫瘤細胞分泌物的 PDL-1 抑制劑 [11]。以下將分別進行藥物簡介:

(一) Pembrolizumab 藥物個論

2020年的KEYNOTE-522臨床試驗發表中,發現早期 (early-stage) 的三陰性乳癌患者,若在前導性治療用藥 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 的階段合併投予 pembrolizumab,並於術後持續單獨使用,與對照組相比可顯著地將疾病惡化或復發或死亡的風險降低 37% (風險比值[hazard ratio, HR] = 0.63; 95% 信賴區間 [confidence interval, CI] = 0.43-0.93)。此試驗中,治療組病人給藥的方式為 NACT 階段的前四個週期 (cycle) 合併使用 pembrolizumab、paclitaxel 與 carboplatin,後四個週期合併使用 pembrolizumab、小紅莓類藥物與 cyclophosphamide。輔助性化療 (adjuvant therapy) 階段則給予九個週期的 pembrolizumab 合併合適的放射療法 (radiotherapy)。此試驗計畫書的病人不得使用口服的抗代謝 (antimetabolites) 類藥物 capecitabine [12]。

2022年的KEYNOTE-355臨床試驗發表中,發現局部復發性無法切除 (locally recurrent inoperable) 與遠端轉移 (metastatic) 的三陰性乳癌患者中,以綜合陽性分數 (clinical and pathologic stage, CPS) ≥ 10 為標準,腫瘤有 PD-L1 表現的患者在使用 pembrolizumab 合併傳統化療藥物後,與對照組相比可顯著地將死亡風險降低 27% (整體存活率 [overall survival, OS]): 23 個月 vs. 16.1 個月, $HR = 0.73$; 95% $CI = 0.55-0.95$, $p = 0.0185$) [13]。

目前,pembrolizumab 在台灣所取得的適應症就是高風險早期與 CPS ≥ 10 局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌患者 [11]。

(二) Atezolizumab 藥物個論

2018年的IMpassion 130臨床試驗發表中,發現 atezolizumab 用於無法切除之局部晚期或轉移性的三陰性乳癌患者,與對照組相比可顯著地將中位數無惡化存活期 (median progression-free survival, mPFS) 的風險降低 20%

(mPFS: 7.2 個月 vs. 5.5 個月, HR = 0.8; 95% CI = 0.69-0.92, $p = 0.002$), 並將腫瘤具 PD-L1 表現 (腫瘤浸潤免疫細胞 [tumor-infiltrating immune cells, IC] $\geq 1\%$) 的子群患者之風險降低 38% (mPFS: 7.5 個月 vs. 5 個月, HR = 0.62; 95% CI = 0.49-0.78, $p < 0.001$)。此試驗中, 治療組病人使用的藥物療程為 atezolizumab 合併 nab-paclitaxel。此試驗的結果讓 atezolizumab 順利地取得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的加速批准 (accelerated approval) 亦取得歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的批准 [14-16]。

然而, nab-paclitaxel 並不是全世界患者普遍可取得或施打的藥物, 故 IMpassion 131 臨床試驗以 paclitaxel 取代 IMpassion 130 中的 nab-paclitaxel 再次做出一樣的臨床試驗, 可望 atezolizumab 的療程能夠更廣泛地使用於三陰性乳癌患者 [17]。2021 年的 IMpassion 131 臨床試驗發表中可看到以 IC $\geq 1\%$ 為標準, 腫瘤有 PD-L1 表現的子群患者之 PFS 與對照組並無顯著差異 (PFS: 6 個月 vs. 5.7 個月, HR = 0.82; 95% CI = 0.6-1.12, $p = 0.2$)、最終的 OS 結果亦無顯著差異 (OS: 22.1 個月 vs. 28.3 個月, HR = 1.11; 95% CI = 0.76-1.64)。目前無法解釋 IMpassion 130 與 IMpassion 131 兩個試驗結果上的差異 [18]。

因未通過上市後研究, atezolizumab 的製造商羅氏 (Roche) 藥廠遂於 2021 年主動向 FDA 提出撤回 atezolizumab 合併 nab-paclitaxel 可用於三陰性乳癌的適應症。此決策當前並不影響美國以外的國家持續使用 atezolizumab 作為三陰性乳癌的治療。目前, 台灣所適用的適應症是局部復發性無法切除或轉移性之 PD-L1 表現 IC $\geq 1\%$ 且未曾接受過化療之三陰性乳癌患者, 必須合併 nab-paclitaxel 給藥 [11, 16, 19]。

二、抗體藥物複合體 (Antibody drug-conjugates, ADC)

抗體藥物複合體也是免疫療法的一種, 目前核准用於三陰性乳癌的 ADC 有 sacituzumab

govitecan。Sacituzumab govitecan 主要可分為三個部分: 標靶滋養層細胞表面抗原 2 (human trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2) 的抗體部分、具有專利的可水解連接子 (link) 與拓撲異構酶 I 抑制劑 (topoisomerase I inhibitor) SN-38。SN-38 為長春花生物鹼 (vinca alkaloids) 類藥物 irinotecan 的活性代謝物, 因其可穿透細胞膜, 故亦會作用於鄰近的癌細胞, 稱為旁觀者效應 (bystander effect) [11, 20]。

2021 年的 ASCENT 臨床試驗發表中, 發現 sacituzumab govitecan 用於沒有腦轉移的三陰性乳癌患者時, 與對照組相比可顯著地將中位數無惡化存活期的風險降低 59% (mPFS: 5.6 個月 vs. 1.7 個月, HR = 0.41; 95% CI = 0.32-0.52, $p < 0.001$); 亦可顯著地將死亡風險降低 52% (中位數整體存活率 [median overall survival, mOS] 12.1 個月 vs. 6.7 個月, HR = 0.48; 95% CI = 0.38-0.59, $p < 0.001$) [20]。

Sacituzumab govitecan 已獲得美國食品藥物管理局的批准, 可用於曾接受過至少兩種全身性療程 (其一必須為遠端轉移療程) 的局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌患者。目前, 在台灣亦取得相同的適應症 [11, 16]。

結論

時至今日, 自美國 FDA 批准第一個可用於三陰性乳癌的標靶治療 (targeted therapy), 便於短短的 5 年間加速研發出更多增加療效又可降低患者不適感的新藥物 [16]。三陰性乳癌仍舊是個難治療的疾病, 值得慶幸的是, 隨著科技的進步與各方所做出的努力, 奠基著前人累積的知識, 與許多分子生物學上的新發現, 可望未來將研發出更多效益更佳的藥物療程, 為三陰性乳癌的患者帶來更大的福祉。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署：乳癌防治。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=614&pid=1124> (Accessed on December 29, 2022.)
2. Anders CK, Carey LA. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer. Post TW, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on December 29, 2022.)
3. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 4.2022).
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419> (Accessed on December 28, 2022.)
4. National Cancer Institute. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing.
<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> (Accessed on December 28, 2022.)
5. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al: PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(4): 361-70.
6. Sikov WM. Choice of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on February 04, 2023.)
7. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al: Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19(4): 497-509.
8. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al: Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 384-94.
9. Khasraw M, Bell R, Dang C: Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *The Breast* 2012; 21(2): 142-9.
10. Castells MC, Matulonis UA, Horton TM. Infusion reactions to systemic chemotherapy. Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on December 29, 2022.)
11. 衛生福利部食品藥物管理署：藥品仿單查詢平台。
<https://mcp.fda.gov.tw/im> (Accessed on December 28, 2022.)
12. Schmid P, Cortes J, Puzstai L, et al: Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(9): 810-21.
13. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 217-26.
14. European Medicines Agency. Tecentriq.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq> (Accessed on December 28, 2022.)
15. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2108-21.
16. U.S. Food and Drug Administration. Resources for Information | Approved Drugs.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/resources-information-approved-drugs> (Accessed on December 28, 2022.)
17. Franzoi M A, Azambuja E de: Atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 and 131 trials - how to explain different results? *ESMO Open* 2020; 5(6): e001112.
18. Miles D, Gligorov J, André F, et al: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(8): 994-1004.
19. Roche. Roche provides update on Tecentriq US indication for PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer.
<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-08-27> (Accessed on December 28, 2022.)
20. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(16): 1529-41.



藥物使用與新生兒黃疸相關性之回顧

李榮明 王嘉珍 劉淑貞 李英嬌

高雄長庚紀念醫院藥劑部

摘要

新生兒黃疸是一種在出生後高膽紅素血症的現象，大部分新生兒出生後數周內皆有此經歷。新生兒黃疸的治療以照光為主再依照血中總膽紅素數值高低來決定何時停止照光。高膽紅素血症是新生兒期常見的現象，少數未治療或未妥善治療個案或許會進展成神經功能障礙或核黃疸。當一個具有蛋白質強力結合特性的藥物投與有高膽紅素血症新生兒時，因為此藥物與膽紅素競爭蛋白質結合位置使得膽紅素游離出來增加神經方面併發症的機率，尤其是在新生兒有血腦障壁功能受損、增加腦部血流及影響膽紅素代謝的情境下更可能發生。本文主要以藥物的蛋白質結合率及每日投與劑量來探討其對於新生兒黃疸的影響。

序論

新生兒黃疸(neonatal jaundice)是一種在出生後高膽紅素血症(hyperbilirubinemia)現象，足月新生兒黃疸的定義是血中膽紅素濃度超過 5 mg/dL 而通常於超過 15mg/dL 開始接受照光治療[1]。大約 60%足月兒與 80%早產兒出生後數周內有經歷此現象[2]。高膽紅素血症之機轉視新生兒體內產生與排出膽紅素(bilirubin)的能力而定：過多膽紅素產生及/或肝結合(hepatic conjugation)能力下降都可能造成此結果[3]。新生兒黃疸的主要原因是持續溶血所造成膽紅素生產過多[3]，也可能是其他病理或生理因素。如果沒有被診斷出來或沒治療則發展成極高的高膽紅素血症風險增加，也可能進展成膽紅素誘發的神經功能障礙[3]。新生兒黃疸治療以照光(phototherapy)最常使用，由於效果佳、經濟及副作用低也是目前醫院的標準程序，它可將膽紅素轉化成較具水溶性異構體(isomer)而排出體外，反應不佳的病人在膽紅素持續飆升情況下換血可能也是解決的方案，儘管臨床很少見[4]。

藥物的治療對住院中尤其是加護病房中新

生兒照護是非常重要的一環，不僅縮短住院天數且大大降低死亡率，藥物的使用絕大多數是安全的，然而罕見但重要的少數藥物使用於有黃疸新生兒可能造成此藥物與膽紅素之間交互作用，透過取代膽紅素的血漿蛋白質結合位置造成血漿膽紅素值提升，隨後膽紅素通過血腦障壁到達中樞神經元，甚至曾經有造成核黃疸(kernicterus)的案例[5]。因此本文主要在探討藥物特性與新生兒膽紅素提升之相關性，期能提供臨床醫師或藥師於照護有黃疸新生兒的參考，以避免惡化高膽紅素血症。

游離膽紅素與總膽紅素

膽紅素是一種橘黃色物質由 heme 的降解產物形成的，而 heme 是紅血球正常轉換中其血紅蛋白(hemoglobin)代謝產生的[4]。非結合膽紅素(unconjugated bilirubin)被運送至肝臟與特殊接受器做結合，然後再被送至內質網(endoplasmic reticulum)與 glucuronic acid 結合後 (conjugated bilirubin)水溶性增加以利排出體外[4]。膽紅素本身具有有利及有害的生物活動特質：新生兒血中相對高的膽紅素具有抗氧化能力，因為此物質可在剛出生後身體脆弱免疫力不足時充當細胞保護劑使身體不受氧自由基(oxygen free radicals)的危害[4]，相反的若過高，則如前述能進展成過高膽紅素血症增加新生兒神經功能障礙風險[3]。

儘管新生兒高膽紅素血症的處理是以體內總膽紅素(total serum bilirubin)濃度高低來決定是否開始及繼續照光治療，然而臨床上發現一些早產兒已惡化至核黃疸而其總膽紅素濃度仍偏低[6]，因新生兒神經毒性產生與否端視游離膽紅素(free bilirubin)並非總膽紅素。由於體內白蛋白(albumin)的數量多且對膽紅素親和力高，此種蛋白質的功能就是運送膽紅素至肝臟再分離，接下來膽紅素就進入肝細胞內結合[7]。所以膽紅素/白蛋白比值亦是決定性因素，雖然大部分膽紅素在循環中是與白蛋白結合在一起，然而還是有一小部分是未結合的，此游離膽紅素理

應是主宰呈現黃疸新生兒體內膽紅素生物活性的要素，包括神經毒性[8]。

因此，儘管體內總膽紅素是臨床醫師判定新生兒黃疸是否應繼續照光治療的主要依據，且此數據監測頻率依濃度高低可能為一或二天，或更久測一次，但總結前述新生兒黃疸是否演變成神經功能障礙或核黃疸並非從總膽紅素數值可看出，而是游離膽紅素量及膽紅素/白蛋白比值來判定。如此一來，我們要評估住院中新生兒治療藥物對膽紅素的影響除總膽紅素數值外，勢必要有更適切的指標了。

藥物的蛋白質結合率

根據專家的研究[9]：因為抗生素的臨床效果與其結合至血漿中蛋白的程度有關，即當一具有蛋白質強力結合特性的抗生素投與在有高膽紅素血症新生兒時，此藥物與膽紅素競爭蛋白質結合位置，使得膽紅素游離出來增加神經方面併發症，尤其是在新生兒有血腦障壁功能受損、增加腦部血流及影響膽紅素代謝的情境下更可能發生[10]。

下列藥物於實驗室或體外試驗發現具有強的蛋白質結合力，呈現顯著提升血中膽紅素或證明強的膽紅素取代能力[9]：如 sulfisoxazole 及 novobiocin 均具有高蛋白質結合率，分別是 85%及>90% [11-12]在體外試驗也證實具有強的膽紅素取代能力[9]。此外，amphotericin B、furosemide 和 ibuprofen 的蛋白質結合率分別是 >90%、91% to 99%及 99% [11] 這些高蛋白質結合藥物於體外也都證明會提升膽紅素值[9, 13-15]。

藥物每日投與劑量

Novobiocin 和 sulfisoxazole 的蛋白質結合率分別是 >90%[12]和 85% [11] 使用於嬰兒時每日每公斤體重所需劑量分別是 15-30mg 及 75-150 mg [11]。Novobiocin 因可能誘發高膽紅素血症而不適合用於新生兒[11]，sulfisoxazole 也不適用於新生兒尤其是有黃疸的時候[9]。

然而同樣具高蛋白質結合率藥物 amphotericin B、furosemide 和 ibuprofen 常用於治療新生兒的相關疾病，卻不曾有文獻報導這三個藥品會有顯著惡化黃疸或有黃疸新生兒禁用情形，詳細探索原因：此三種藥物雖蛋白質

結合率分別是>90%、91% to 99%及 99%，然而新生兒每天每公斤需要劑量分別大約 1mg，1-2mg 及 5-10mg [11]。此相對低的每日投與劑量無法累積到一定程度的高血中濃度，而也無法達到臨床上有意義的取代作用[16]。

討論

高蛋白質結合率的藥物有足夠競爭力來取代血中膽紅素且將之游離出來，因而增加新生兒神經功能障礙的發生風險[9, 15] 以及另一研究提及“the presence of binding competitors has little effect on drug distribution or drug effect except when the drug is tightly bound” [17] 意思是只有高蛋白質結合率的藥物才會顯著提升膽紅素值。此外藥物每日投與劑量乃至於總投藥天數或藥品累積濃度也是關鍵[16]，只有累積足夠藥物劑量才足以形成臨床上有意義膽紅素值提升。

在新生兒臨床藥事照護上，除了使用不會提升膽紅素值的藥物及避用可能誘發高膽紅素血症的藥物以外，其他會應用在新生兒的藥物尚未有明確定論或不同情況下有不同的考量，如 vitamin K 有高蛋白質結合率 95%[18]常用於新生兒預防或治療 vitamin K 缺乏的出血，投與劑量為單劑 1-10mg 及每周一次 1mg [11]，但先前[19] Bound, J.P. 等人的臨床研究顯示早產兒每天 10mg 的 vitamin K (共 3 天)會有導致核黃疸的風險。再次證明除了蛋白質結合率外，每日高投與劑量及/或高累積劑量對於臨床膽紅素值提升的影響。

Cotrimoxazole(sulfamethoxazole/trimethoprim)當中的 sulfamethoxazole 蛋白質結合率 70%，較高的每日投與劑量為 40-100 毫克/公斤，禁止使用於 2 個月內的嬰兒[11]。可是另一研究卻證實 cotrimoxazole 使用於新生兒達 7-10 天不太可能會有核黃疸產生[5]。上述兩項文獻的結論不同，推測是 sulfamethoxazole 蛋白質結合率僅 70%(中等，非高結合率)無法達到強力競爭蛋白質的取代作用，而 10 天以上的投與因累積足夠藥物劑量可能可以形成臨床上有意義新生兒膽紅素值提升。

結論

希望本文章的刊登能使得臨床照護人員更清楚藥物的特性，尤其是針對藥品蛋白質結合

率及每日投與劑量，期望在照顧有黃疸新生兒時可以做最佳藥物選擇以順利治療新生兒疾病

同時避免黃疸的惡化。

參考文獻

1. Porter, M.L. and B.L. Dennis: Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65(4): 599-606.
2. Ansong-Assoku, B., et al: Neonatal Jaundice, in StatPearls. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
3. Du, L., et al: Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production. *Semin Perinatol* 2021; 45(1): 151351.
4. Hegyi, T. and A. Kleinfeld: Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilirubin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 1-7.
5. Thyagarajan, B. and S.S. Deshpande: Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review. *Drug Chem Toxicol* 2014; 37(2): 121-9.
6. Hulzebos, C.V. and P.H. Dijk: Bilirubin-albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: where do we stand? *Semin Perinatol* 2014; 38(7): 412-21.
7. Amin, S.B: Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2016; 43(2): 241-57.
8. Daood, M.J., A.F. McDonagh, and J.F. Watchko: Calculated free bilirubin levels and neurotoxicity. *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1: S14-9.
9. Wadsworth, S.J. and B. Suh: In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(10): 1571-5.
10. Hansen, T.W: Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002; 29(4): 765-78, viii.
11. Micromedex database.
12. Watanabe, Y., et al: Studies on protein binding of antibiotics. III. Effect of novobiocin on protein binding and pharmacokinetics of cefoperazone and cefazolin. *J Antibiot (Tokyo)* 1981; 34(6): 758-62.
13. Bajaj, D., et al: Amphotericin B-induced hyperbilirubinemia. *Am J Ther* 2019; 26(6): e765-e766.
14. Lu, J., et al: Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(31): e16689.
15. Turmen, T., et al: Protein binding and bilirubin displacing properties of bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol* 1982; 22(11-12): 551-6.
16. Cashore, W.J., W. Oh, and R. Brodersen: Bilirubin-displacing effect of furosemide and sulfisoxazole. An in vitro and in vivo study in neonatal serum. *Dev Pharmacol Ther* 1983; 6(4): 230-8.
17. Wennberg, R.P. and C.E. Ahlfors: A different view on bilirubin binding. *Pediatrics* 2006; 118(2): 846-7.
18. Hoshi, K., et al: Nuclear vitamin K2 binding protein in human osteoblasts: homologue to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(10): 1631-8.
19. Bound, J.P. and T.P. Telfer: Effect of vitamin-K dosage on plasma-bilirubin levels in premature infants. *Lancet* 1956; 270(6925): 720-2.



藥物不良反應通報分析

2023 年第一季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

陳育仁

基隆長庚紀念醫院藥劑科

2023 年第一季 (1-3 月) 全院區藥物不良反應共接獲 278 件通報，排除 10 件非藥物不良反應、9 件重複通報、8 件無法評估案例、10 件資料不全案例，最後進行評估之案例為 241 件。通報個案之基本資料，如表一所示，通報來源以住診病患最多，佔 51.87%；通報者以醫師最多，佔 42.33%；通報個案平均年齡約 59.49 歲 (範圍介於 4-93 歲)，另年齡大於 65 歲者佔 44.4%。

評估結果分析，如表二所示，嚴重度以中度最多，佔 57.87%；造成原因以過敏為最多，佔 59.91%。

通報案件通報藥品分類統計，如表三所示，通報最多之前三類藥品依序為抗感染(不含 J06 及 J07) (62 件，佔 26.05%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(39 件，佔 16.39%)及診斷用藥 (31 件，佔 13.04%)。

通報案件發生之部位，如表四所示，以發生在皮膚之比例最高 (佔 46.81%)，其次為神經系統及呼吸系統(各佔 8.16%)；另發生症狀，如表五所示，以發生 rash/eruption 最多，共 87 件 (佔 40.28%)，其次為 itching 有 39 件(佔 18.06%)，而未歸類症狀有 27 件(佔 12.50%)。通報案件中有 58 件 (佔 24.07%) 需通報至全國藥物不良反應中心；需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有 211 件 (佔 87.55%)。

第一季共通報 29 件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療、需 7 天以上才能恢復等)，全部重度案例列如表六。

第一季通報重度案件中以 methotrexate 案件最多，共 4 例，其次為 paclitaxel 與 COVID-19 vaccines 各 3 例；茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列如表七。

表一、2023 年度第一季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%
通報院區		
土城	10	4.15
台北	1	0.41
林口	119	49.38
桃園	7	2.90
高雄	39	16.18
基隆	18	7.48
情人湖	4	1.66
雲林	2	0.83
嘉義	40	16.60
鳳山	1	0.41
通報來源		
住診	125	51.87
門院	113	46.89
急診	3	1.24
通報者		
醫師	102	42.33
藥師	86	35.68
護師	53	21.99
年齡 (歲)		
年齡層		
<17	10	4.15
18-30	9	3.73
30-39	13	5.39
40-49	25	10.37
50-59	51	21.16
60-64	26	10.80
65-69	28	11.62
70-79	51	21.16
≥80	28	11.62
平均年齡	59.49±18.72	
性別		
男性	130	53.94
女性	111	46.06

表二、2023 年度第一季評估結果分析

變項名稱	個案數	%
不良反應嚴重度		
輕度	70	29.79
中度	136	57.87
重度	29	12.34
相關性		
極有可能	30	12.66
可能	202	85.23
存疑	5	2.11
造成原因		
不希望之藥理反應	69	32.54
特異體質	16	7.55
過敏	127	59.91
處理方式		
未停藥但投與解藥	26	11.61
未停藥僅密切觀察	5	2.23
投與解藥並改變藥物治療	39	17.41
急救	1	0.45
停藥	41	18.30
停藥，改變藥物治療	21	9.38
停藥並投與解藥	86	38.39
減低藥物劑量並投與解藥	5	2.23

表三、通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%
抗感染(不含 J06,J07)	62	26.05
抗腫瘤與免疫刺激劑	39	16.39
診斷用藥	31	13.04
代謝	12	5.04
免疫	12	5.04
泌尿道與性荷爾蒙製劑	11	4.62
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	9	3.78
血液製品與造血系統相關用藥	8	3.36
其他	8	3.36
Nervous 神經	7	2.94
心臟血管系統	7	2.94
Analgesics 止痛	5	2.10
呼吸系統	5	2.10
胃腸道	5	2.10
Psycholeptics 精神	4	1.68

藥品分類	通報件數	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	4	1.68
抗過敏	3	1.26
眼、耳製劑	2	0.84
解毒劑	2	0.84
Anesthetics 麻醉	1	0.42
抗寄生蟲、驅蟲劑	1	0.42

表四、通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數*	%
皮膚	132	46.81
神經系統	23	8.16
呼吸系統	23	8.16
腸胃系統	19	6.74
心臟血管	18	6.38
其他	16	5.67
肝臟系統	11	3.90
眼耳口鼻	11	3.90
代謝、內分泌	10	3.55
精神系統	7	2.48
骨骼肌肉關節	7	2.48
血液	4	1.42
泌尿生殖系統	1	0.35

註：*每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五、通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數*	%
Rash/ eruption	87	40.28
Itching	39	18.06
Others	27	12.50
Anaphylactic shock	9	4.17
Chest tightness	9	4.17
Dizziness	9	4.17
Dyspnea	8	3.70
Hypotension	8	3.70
Urticaria	8	3.70
Hepatotoxicity	7	3.24
SJS	5	2.31

註：*僅列出通報症狀件數五件以上的案件

表六、2023 年度第一季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	Dyspnea, angioedema	過敏, 特異體質
重度 2	Cefazolin	Anaphylactic shock	過敏, 特異體質
重度 3	Cefazolin	Anaphylactic shock	過敏
重度 4	Cefoperazone and combinations	TEN	過敏, 特異體質
重度 5	Cefuroxime ; Ceftriaxone	DRESS	過敏
重度 6	Celecoxib	SJS	過敏
重度 7	Cephalexin	SJS	特異體質
重度 8	Cetuximab	Anaphylactic shock	過敏
重度 9	Cimetidine	Hypotension, seizure	不希望之藥理反應
重度 10	Cisatracurium	Anaphylactic shock	過敏, 特異體質
重度 11	Denosumab	Bone destruction	不希望之藥理反應
重度 12	Fluorescein	Anaphylactic shock	過敏
重度 13	Iohexol	Hypotension	過敏
重度 14	Meropenem	Rash/ eruption	特異體質
重度 15	Methotrexate	Skin ulcer	特異體質
重度 16	Methotrexate	Pancytopenia	特異體質
重度 17	Methotrexate	Pancytopenia	特異體質
重度 18	Methotrexate	Anaphylactic shock	特異體質
重度 19	Paclitaxel	Anaphylactic shock	過敏
重度 20	Paclitaxel	Anaphylactic shock	過敏
重度 21	Paclitaxel	Others	過敏
重度 22	Ropivacaine	Tachycardia / seizure, blurred vision	不希望之藥理反應
重度 23	Sugammadex	Hypotension / dyspnea/ respiratory distress	過敏
重度 24	Teicoplanin	SJS	過敏, 特異體質
重度 25	Teicoplanin	Rash/eruption	過敏
重度 26	Vancomycin	Rash/eruption	過敏
重度 27	COVID-19 vaccines	Confusion	特異體質
重度 28	COVID-19 vaccines	Palpitation/dyspnea	不希望之藥理反應
重度 29	COVID-19 vaccines	Dizziness/vomiting	不希望之藥理反應

縮寫對照：SJS, Steven-Johnson syndrome；DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms；TEN, toxic epidermal necrolysis

表七、2023 年度第一季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數	
1	Iohexol	22	中度	Itching	6	
				Rash/ eruption	6	
				Urticaria	3	
				Hypotension	1	
				Others	1	
				Periorbital edema	1	
				Tremor	1	
				Chest tightness	1	
				Cold sweating	1	
				重度	Hypotension	1
2	Oxaliplatin	10	中度	Rash/ eruption	5	
				Itching	2	
				Chest tightness	1	
				Sneeze/ running nose	1	
				Others	1	
3	COVID-19 vaccines	9	中度	Others	3	
				Urticaria	2	
				Cough	1	
				重度	Confusion	1
				Palpitation/dyspnea	1	
				Dizziness/vomiting	1	
4	Paclitaxel	7	中度	Chest tightness	1	
				Cough	1	
				Dizziness	1	
				Others	1	
				重度	Anaphylactic shock	2
Others	1					
5	Ceftriaxone	6	中度	Itching	2	
				Rash/ eruption	2	
				Others	1	
				重度	DRESS	1
6	Cisplatin	6	中度	Rash/ eruption	3	
				Itching	2	
				Tachycardia	1	
7	Cefuroxime	5	中度	Itching	3	
				Rash/ eruption	1	
				重度	DRESS	1
8	Methotrexate	5	中度	Others	1	
				重度	Pancytopenia	2
				Anaphylactic shock	1	
				Skin ulcer	1	

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數	
9	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	5	中度	Rash/ eruption	2	
				Others	2	
				Hypernatremia	1	
10	Meropenem	5	中度	Rash/ eruption	3	
				Others	1	
				重度	Rash/ eruption	1
11	Aspirin	4	中度	Rash/ eruption	2	
				Urticaria	1	
				Others	1	
12	Cefazolin	4	中度	Itching	1	
				Hypotension	1	
				重度	Anaphylactic shock	2
13	Teicoplanin	4	中度	Rash/ eruption	2	
				重度	SJS	1
				Rash/ eruption	1	
14	Vancomycin	4	中度	Rash/ eruption	2	
				Liver dysfunction	1	
				Tachycardia	1	
				Dyspnea	1	
重度	Rash/ eruption	1				
15	Levofloxacin	3	中度	Rash/ eruption	3	
16	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	2	中度	Rash/ eruption	1	
				重度	Dyspnea, angioedema	1
17	Carboplatin	2	中度	Itching	2	
18	Cefoperazone and combinations	2	中度	Itching	1	
				重度	TEN	1
19	Desmopressin	2	中度	Dysrhythmia	1	
				Hypotension	1	
20	Fluorescein	2	中度	Rash/ eruption	1	
				重度	Anaphylactic shock	1

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療。