



花蓮慈濟醫院藥訊

HUALIEN TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

新藥介紹

罕病結節性硬化症新藥 – Votubia®

許芝瑋 藥師

審稿：彭鳳宜、魏宏宇 藥師

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一種因 *TSC1* 或 *TSC2* 基因缺失所造成的體染色體顯性罕見遺傳疾病。每 6,000 至 10,000 人中就可能有一人患有 TSC。*TSC1* 和 *TSC2* 整合生長訊號和營養吸收去負調控 (downregulate) mTOR (mammalian target of rapamycin) 信號。*TSC1* 或 *TSC2* 基因突變使 mTOR 途徑過度活化，進而失去腫瘤抑制功能並促進缺陷瘤性細胞在各個不同器官生長。

TSC 患者特徵是身體許多部位出現大量非癌性 (良性) 腫瘤，如：腦部、腎臟、皮膚、心臟。臨床表徵多樣化，較明顯徵象是臉部皮膚出現血管纖維瘤或額頭斑塊、指甲邊緣有纖維瘤、身體上有三個以上大片白斑、臉部或身上有較粗糙鯊魚皮斑；也可能影響發育。部分患者常因腦部結節，使神經傳導受阻，引發腦部異常放電，產生癲癇，治療需依癲癇型態選擇適合的抗癲癇藥。良性腫瘤以手術治療為主，若無法手術切除者可用口服藥 everolimus (Votubia®) 治療。

Everolimus 是一種 mTOR 抑制劑，正常細胞中會與細胞間受體蛋白質 FKBP12 結合，形成抑制性複合體 (mTORC1)，而抑制 mTOR 激酶活性，減少腫瘤增生。衛生福利部核准適應症為治療患 TSC 且併有腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (SEGA) 或腎血管肌脂肪瘤 (RAML)。需事前審

查，每次申請療程以 24 週為限。

一項多國多中心隨機、雙盲、安慰劑對照 phase III 試驗 (EXIST-1)，共收納 117 位被診斷 TSC 合併 SEGA ≥ 1 cm 或伴有水腦症病人，2:1 分派接受 everolimus 4.5 mg/m²/day (調整劑量達目標濃度 5–15 ng/mL) 或安慰劑治療 24 週，結果顯示 everolimus 組 42% 患者顯著減少腫瘤體積至少 50%，相較安慰劑組只有 3%。另一多中心隨機、雙盲、安慰劑對照 phase III 試驗 (EXIST-2) 用於 TSC 合併 RAML 療效，共收納 118 位年紀大於 18 歲，且至少有 1 個 RAML 最長直徑 ≥ 3 cm，2:1 分派接受 everolimus 10 mg/day 或安慰劑，結果顯示 everolimus 組顯著減少腫瘤體積至少 50% 的反應率為 42%，安慰劑組則無患者對治療有反應。

TSC 合併 SEGA 建議劑量依體表面積給藥，初始劑量：0.5 至 1.2 m² 每日 2.5 mg；1.3 至 2.1 m² 每日 5 mg； ≥ 2.2 m² 每日 7.5 mg；爾後依濃度調整劑量持續治療。TSC 合併 RAML 建議劑量 10 mg/day。腎功能不全者不需調整劑量，肝功能不全者需依 Child-Pugh 嚴重度調整劑量。Everolimus 可能對胎兒造成傷害，建議育齡婦女使用期間至療程結束後 8 週，應採取適當避孕措施。本藥應整顆吞服，不可咀嚼或研碎，無法吞服病人，應將錠劑輕輕攪拌至完全溶散於約 30 mL 水中，立即喝下，再於杯中倒入等量水洗滌後喝掉，確保服用完整劑量。常見副作用為口腔炎 ($\geq 30\%$)； $\geq 10\%$ 副作用為嘔吐、腹瀉、上呼吸道感染、痤瘡樣皮膚損傷、頭痛和高膽固醇血症；女性可能有無月經症 (amenorrhea 15-17%) 副作用，若發生請告知醫師。

本藥可減少腫瘤體積，是目前唯一能治療罕見遺傳疾病TSC合併SEGA或RAML口服藥，所以

可做為病人除手術外的另一治療新選擇。

參考資料

1. Votubia®藥品仿單
2. MedlinePlus [Internet]. National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA: Tuberous sclerosis complex. 2022. Available at: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/tuberous-sclerosis-complex/>.
3. Lexicomp Online. Everolimus: Drug information. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. [17 December 2022].
4. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol.* 2015;17(12):1550-9.
5. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9861):125-32.
6. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9869):817-24.
7. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM.* 2019;112(3):171-182.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Alectinib 可能發生溶血性貧血風險

瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布轉知 Alecensa® (alectinib) 可能發生溶血性貧血風險。一項臨床試驗顯示，Alecensa® (alectinib) 曾有溶血性貧血案例被通報，上市後使用經驗中，亦曾接獲相關案例，故溶血性貧血被認為是 alectinib 風險之一。若病人血紅素值低於 10 g/dL 且懷疑可能為溶血性貧血時，應停用 alectinib 並進行實驗室檢驗；若確認為溶血性貧血，應中斷 alectinib 治療，直至症狀消退並以較低劑量恢復治療或永久停藥。醫師或藥師應衛教病人，該藥品具溶血性貧血風險，並指導病人若出現不明原因的頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸或深色尿液等症狀，應立即回診尋求醫療協助。

本院品項：Alecensa® 150 mg/cap (Alectinib)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報



9.85.PARP 抑制劑 (如 olaparib 、 niraparib 、 talazoparib) : (109/11/1 、 111/6/1 、 111/8/1 、 112/1/1))

自一百一十二年一月一日生效

1.卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (olaparib 、 niraparib) : (109/11/1 、 111/6/1 、 111/8/1 、 112/1/1)

(1)單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年：

I.對第一線含鉑化療有治療反應後使用。

II.具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。(109/11/1 、 111/8/1)

III.FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease 。

(2)須經事前審查核准後使用：(109/11/1 、 111/6/1 、 111/8/1)

I.每次申請之療程以 6 個月為限。

II.初次申請時需檢附 germline or somatic BRCA 1/2 突變檢測報告。BRCA 1/2 檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，若為病理檢體由病理專科醫師簽發報告，若非病理檢體由相關領域專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。(111/6/1 、 111/8/1)

i.衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。

ii.美國病理學會 (The College of American Pathologists · CAP) 實驗室認證。

iii.財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation · TAF) 實驗室認證 (ISO15189) 。

iv.台灣病理學會分子病理實驗室認證。

III.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。

(3)olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。(112/1/1)

(4)niraparib 使用時，體重大於 (含) 77 公斤且基期血小板高於 (含) 15 萬/uL，每日最多使用 300 mg；體重小於 77 公斤或基期血小板低於 15 萬/uL，每日最多使用 200 mg。(112/1/1)

2.三陰性乳癌(olaparib、talazoparib) : (109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1)

(1)olaparib 單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具 germline BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之三陰性 (荷爾蒙接受體及 HER2 受體皆為陰性) 轉移性乳癌病人。

(109/11/1 、 111/8/1 、 112/1/1)

(2)talazoparib 限用於治療同時符合下列條件之 18 歲以上局部晚期或轉移性乳癌病患：(110/3/1 、 111/8/1 、 112/1/1)

I.曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療者，或是無法接受化療者。

II.具 germline BRCA 1/2 突變 (110/3/1 、 111/8/1)

III.第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2)、雌激素受體 (ER) 以及黃體素受體 (PR) 均呈現陰性。

(3)須經事前審查核准後使用：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1)

I.每次申請之療程以 3 個月為限。

II.初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告，以及 germline BRCA 1/2 突變之檢測報告。BRCA 1/2 檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，若為病理檢體由病理專科醫師簽發報告，若非病理檢體由相關領域專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。(111/6/1、111/8/1)

i.衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。

ii.美國病理學會(The College of American Pathologists，CAP)實驗室認證。

iii.財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation，TAF) 實驗室認證 (ISO15189)。

iv.台灣病理學會分子病理實驗室 認證。

III.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。

(4)Olaparib 與 talazoparib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(111/8/1、112/1/1)

3.Olaparib 每日最多使用 4 粒。(112/1/1)

本院品項：

1. Lynparza® 150 mg/tab (Olaparib)
2. Zejula® 100 mg/cap (Niraparib)

4.3.2.1.Eltrombopag (如 Revolade) (108/6/1、109/2/1、112/1/1)

自一百一十二年一月一日生效

1.限用於 6 歲 (含) 以上之慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏症 (ITP) 且對於其他治療 (例如：類固醇、免疫球蛋白等) 失敗患者，且符合下列情況之一者使用：(105/8/1、106/4/1、108/6/1、109/2/1)

(1)未曾接受脾臟切除患者，且符合下列所有條件：(109/2/1、112/1/1)

I.需接受計畫性手術或侵入性檢查並具出血危險者，且血小板 < 80,000/ μ L。

II.具有下列不適合進行脾臟切除之其一條件：

i.經麻醉科醫師評估無法耐受全身性麻醉。

ii.難以控制之凝血機能障礙。

iii.心、肺等主要臟器功能不全。

iv.有其他重大共病，經臨床醫師判斷不適合進行脾臟切除。

v.兒童

III.未曾接受脾臟切除患者須經事前審查同意使用，限用 12 週。

IV. 本藥品與 romiplostim 僅得擇一使用，惟有在耐受不良時方可轉換使用。

(2)未曾接受脾臟切除患者，且符合下列所有條件：(109/2/1)

- I. 長期血小板 $< 20,000/\mu\text{L}$ (三個月內至少兩次) , 且有紫斑及出血紀錄者。
 - II. 須排除下列共病 : C 型肝炎、肝硬化、脾腫大 (Hypersplenism) 、骨髓化生不良症候群 (MDS) 、再生不良性貧血、HIV 或化學治療相關之血小板低下。
 - III. 須經事前審查同意使用 , 首次申請限用三個月 , 如申請續用 , 之後每六個月須再次申請 , 血小板 $> 50,000/\mu\text{L}$ 者方得續用。
- (3) 若曾接受脾臟切除患者 , 且符合下列所有條件 : (109/2/1)
- I. 治療前血小板 $< 20,000/\mu\text{L}$, 或有明顯出血症狀者。
 - II. 治療 12 週後 , 若血小板無明顯上升或出血未改善 , 則不得再繼續使用。
- (4) 每天劑量以 50 mg 為上限。(109/2/1)
- (5) 治療期間 , 不得同時併用免疫球蛋白 , 且 eltrombopag 與 romiplostim 不得併用。
2. 用於免疫抑制療法 (IST) 反應不佳的嚴重再生不良性貧血 , 需同時符合下列條件 : (108/6/1 、 112/1/1)
- (1) 不適於接受幹細胞移植的病患。
 - (2) 已接受或不適於接受抗胸腺細胞免疫球蛋白 (ATG) 治療之病患。
 - (3) 需經事前審查核准後使用。首次申請之療程以 4 個月為限 , 之後每 6 個月評估及申請 , 送審時需檢附血液檢查報告。
 - (4) 本藥品與 romiplostim 僅得擇一使用 , 惟有在耐受不良時方可轉換使用。

本院品項 : Revolade® 25 mg/tab (Eltrombopag)

4.3.2.2. Romiplostim (如 Romiplate) (108/6/1 、 112/1/1)

自一百一十二年一月一日生效

1. 限用於成年慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏紫斑症 (ITP) 且對於其他治療 (例如 : 類固醇、免疫球蛋白等) 失敗患者 , 且符合下列情況之一者使用 : (105/8/1 、 106/4/1 、 112/1/1)
- (1) 未曾接受脾臟切除患者 , 且符合 : (112/1/1)
- I. 需接受計畫性手術或侵入性檢查並具出血危險者 , 且血小板 $< 80,000/\mu\text{L}$ 。
 - II. 具有下列不適合進行脾臟切除之其一條件 :
 - i. 經麻醉科醫師評估無法耐受全身性麻醉。
 - ii. 難以控制之凝血機能障礙。
 - iii. 心、肺等主要臟器功能不全。
 - iv. 有其他重大共病 , 經臨床醫師判斷不適合進行脾臟切除。
 - III. 未曾接受脾臟切除患者須經事前審查同意使用 , 限用 12 週。
- (2) 未曾接受脾臟切除且不適合進行脾臟切除之患者 , 並符合下列所有條件 : (112/1/1)
- I. 長期血小板 $< 20,000/\mu\text{L}$ (三個月內至少兩次) , 且有紫斑及出血紀錄者。

II. 須排除下列共病：脾腫大 (Hypersplenism)、骨髓化生不良症候群 (MDS)、再生不良性貧血、HIV 或化學治療相關之血小板低下。

III. 須經事前審查同意使用，首次申請限用三個月，如申請續用，之後每六個月須再次申請，血小板 $>50,000/\mu\text{L}$ 者方得續用。

IV. 本藥品與 eltrombopag 僅得擇一使用，惟有在耐受不良時方可轉換使用。

(3) 若曾接受脾臟切除患者，且符合下列所有條件：(112/1/1)

I. 治療前血小板 $<20,000/\mu\text{L}$ ，或有明顯出血症狀者。

II. 治療 12 週後，若血小板無明顯上升或出血未改善，則不得再繼續使用。

(4) 每週劑量以 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 為上限。(112/1/1)

(5) 治療期間，不得同時併用免疫球蛋白，且 eltrombopag 與 romiplostim 不得併用。

2. 用於免疫抑制療法 (IST) 反應不佳的嚴重再生不良性貧血，需同時符合下列條件：(112/1/1)

(1) 不適合接受幹細胞移植的病患。

(2) 已接受或不適合接受抗胸腺細胞免疫球蛋白 (ATG) 治療之病患。

(3) 需經事前審查核准後使用。首次申請之療程以 4 個月為限，之後每 6 個月評估及申請，送審時需檢附血液檢查報告。

(4) 本藥品與 eltrombopag 僅得擇一使用，惟有在耐受不良時方可轉換使用。

本院品項：Romiplate® 250 mcg/vial (Romiplostim)

不為任何代價，
任何回報而付出，
則能得到更真、
更善、更美的境界。

證嚴法師靜思語

守護生命

守護健康

守護愛



出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部

總編輯：劉采艷

執行編輯：何振珮

編審：陳怡珊、黃欣怡、
黃詠銘、彭鳳宜

