



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

探討睪固酮荷爾蒙 替代療法治療和其潛在之 心血管疾病風險

陳聖鑫 劉人瑋

一、前言

睪固酮(testosterone)是男性荷爾蒙(又稱雄激素)當中產量最多、作用最強的賀爾蒙，在男性和女性體內都會分泌，男性主要是由睪丸負責分泌，女性則由卵巢和腎上腺合成，其對於正常性發育(sexual development)和維持人體許多器官正常運作扮演相當重要的角色，通常睪固酮分泌低下的男性患者，可藉由睪固酮荷爾蒙替代療法(hormone replacement therapy)來改善因缺乏睪固酮而造成的不適症狀。

本期要目

探討睪固酮荷爾蒙替代療法治療和其潛在之心血管疾病風險 陳聖鑫藥師 P1
淺談乳癌新藥Eribulin (Halaven®) 吳郁雯藥師 P7
新藥介紹 Ivabradine(Coralan®) 廖淑眉藥師 P12
新光吳火獅紀念醫院103年12月及104年1月藥品異動總覽 編輯室 P17
藥物不良反應相關公告 編輯室 P19

104年02月 第133期

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

美國食品藥物管理局(FDA)曾於2014/1/31發布公告^[1]，將對睪固酮補充劑之心血管風險(例如：中風、心臟病發及死亡)進行安全性評估，另外，美國食品藥物管理局(FDA)因陸續接獲上市後通報關於民眾接受睪固酮補充劑後出現靜脈血栓(venous thromboembolism, VTE)，包括深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis, DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism, PE)等問題，由於睪固酮補充劑可能引起紅血球細胞異常增加(polycythemia)易使得血液發生過於粘稠，進而造成靜脈血栓，然而，這些案例多與紅血球細胞異常增加沒有關聯，因此於103年6月發出安全性警訊^[2]，提醒醫療人員及民眾無論紅血球細胞是否異常增生，接受睪固酮補充劑的患者都要特別注意靜脈血栓(VTE)問題。歐洲藥物管理局(EMA)曾於2014/4/11亦發布使用睪固酮

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第 10144 號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號

電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

補充劑可能會增加心肌梗塞的風險之相關警訊^[3]，加拿大衛生部則於2014/7/15完成睪固酮補充劑的安全性評估^[4]，發現越來越多的證據顯示使用睪固酮補充劑與嚴重且可能危及生命的心臟及血管問題（例如：心臟病發作、中風、肺或腿部栓塞及心跳增加或不規則）有關；然而，藥物安全風險評估委員會(PRAC)與歐盟協調小組(CMDh)分別於2014/10/10和

2014/11/21公告相關評估結果^[5,6]，經分析現有之試驗數據及上市後之安全性相關資料，發現並未有一致的證據可確認睪固酮用於性腺功能低下的男性會提高其心臟方面問題之風險。因此，透過此篇追蹤國外法規單位發布相關之安全訊息並就現有文獻證據，深入地瞭解睪固酮補充劑之相關風險。

二、疾病介紹與藥物治療

一般而言，男性血中睪固酮含量之正常標準濃度值為：300-1,100 ng/dL。根據台灣男性學醫學會的統計，約有27%的台灣中老年男性，有睪固酮過低的情形。約三分之一的男性過了五十歲之後，以每年1-2%的速率慢慢降低，漸漸開始出現睪固酮低下的(Hypogonadism)的情況，但是對於這群健康中老年男性，並不涵蓋在睪固酮補充之適應症範圍內，唯有正確診斷確認為男性荷爾蒙低下症之後才能給予最恰當的治療，診斷條件必須符合下列2項：(1)血中睪固酮濃度測量結果必須低於正常值(小於300 ng/dL)，(2)病患必須診斷有相關的症狀，醫師會先進行病史問診、臨床症狀評估、理學檢查以及抽血檢查，確定是符合睪固酮缺乏之症候且血中睪固酮濃度不足，才會建議荷爾蒙補充治療。

男性賀爾蒙不足的原因大致可分為原發性與繼發性兩大類^[7]。前者可能為先天性睪丸發育不完全或構造缺損，當出現睪固酮濃度低與促性腺激素濃度高時，可診斷原發性性腺機能不足(primary

hypogonadism)；繼發性性腺機能不足又稱為下視丘-腦下腺缺損，當同時出現睪固酮與促性腺激素濃度低時，可診斷繼發性性腺機能低下(secondary hypogonadism)，後天性造成睪丸缺損的成因有可能為病毒性睪丸炎、創傷、放射線、藥物(spironolactone, alcohol, ketoconazole, cyclophosphamide)、環境毒素、自體免疫、肝腎疾病、雄性激素抗性等等。

含睪固酮成分補充劑僅核准用於經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(Hypogonadism)的替代治療、男性機能減退、男性更年期障礙等問題之用途，睪固酮的分泌量會隨著年齡增長而逐漸減少，當下降到正常值以下從腦部、骨骼、肌肉、皮膚到內分泌系統都可能受到影響，可能出現的徵候和症狀為性發育不完全、性功能下降、不孕、疲勞、心情憂鬱、肌肉質量和力量減少、貧血、體脂肪增加等。

各種睪固酮製劑介紹

目前台灣核准含有睪固酮成份藥物之劑型包括口服錠劑(膠囊)、注射針劑、外用塗抹軟膏、凝膠或溶液。目前皆不屬於健保給付範圍，病患必須自費負擔。

睪固酮補充治療最傳統方式是肌肉注射給予庚酸睪固酮(testosterone enanthate)^[8]或環戊丙酸睪固酮(testosterone cypionate)^[9]，施打劑量依個別血中睪丸脂酮的濃度、年齡及體重而有所差異，施打時間從每3~6週一次至每月一次不等，藥效可維持2~4週；另有一種更長效型針劑(十一酸睪固酮，testosterone undecanoate)^[10]，成人每次注射1,000 mg/一安瓿，每三個月注射一次即可，在注射後約7天濃度會到達尖峰，藥效可以持續10週，不會有肝臟首渡效應。

現有的口服劑型主要含有甲基睪固酮單方成份或結合雌激素的複方錠劑(膠囊)，口服須特別注意甲基睪固酮成份長期使用高劑量可能會產生肝毒性的問題。Andriol Testocaps® 為現有十一酸睪固酮口服膠囊

^[11]，其利用睪固酮加上11個碳的脂肪酸，可以經腸道進入淋巴系統吸收，因此有部分可避免肝臟所進行的首渡代謝去活性作用(first-pass inactivation)。

另外較新的劑型是經皮膚給予的睪固酮，Androgel® 凝膠^[12]每天塗抹一次於相同時間使用5毫克，於早晨塗抹於無傷口肩部、手臂和/或腹部，不可以直接塗抹於生殖器。

在開始補充睪固酮前，患者必須接受詳細的檢查以排除可能原先存在(pre-existing)的前列腺癌的風險，且必須按照建議方法(直腸指診和評估血清攝護腺特定抗原指數(prostate specific antigen, PSA)以定期監測前列腺和乳房狀況，一般而言，至少每年檢查一次，而老年人或高風險患者(有臨床上考量或家庭因素)，則每年檢查兩次，長期接受睪固酮補充療法的病患除了定期檢查睪固酮濃度外，亦必須定期檢查血紅蛋白、血球容積比，和肝功能等參數值的變化^[13]。

三、探討藥物安全性疑慮

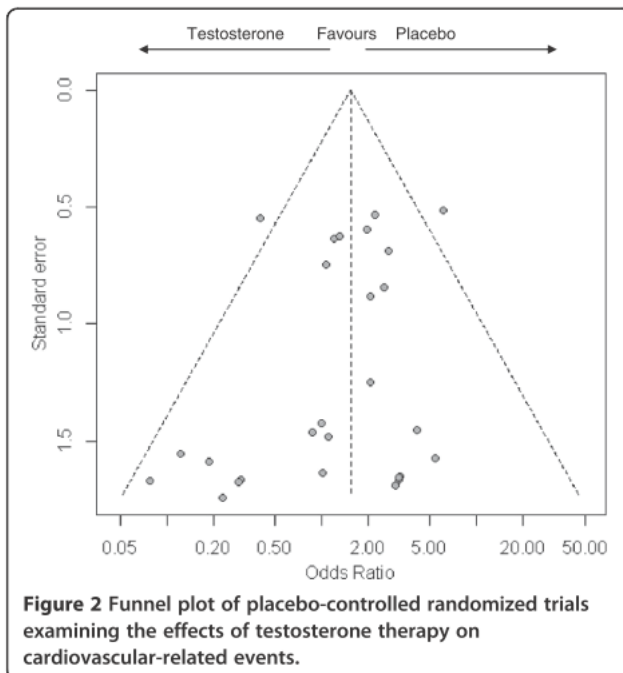
由於最新發布的一篇研究^[14]指出65歲以上男性，以及原先存在(pre-existing)心臟疾病的年輕男性使用睪固酮補充劑會增加發生心肌梗塞(心臟發作)的風險，即對於所有接受睪固酮補充劑者，其相對風險比值(Rate ratio, RR)為1.36, 95%信賴區間=1.3~181；在大於65歲男性其相對風險比值為2.19, 95%信賴區間=1.27~3.77，故歐洲藥品管理局(EMA)於2014年04月11日

開始針對所有含testosterone成分藥品之效益與風險進行全面性的審查^[15]。美國FDA則因2013年發表於美國醫學協會期刊之退伍軍人健康照護研究^[16] (Veterans Health Care Study)開始重新評估其心血管相關之安全性，此研究亦表明具有原先存在心臟疾病的男性接受睪固酮補充劑相較於沒有接受者，發生中風、心臟病發作和死亡增加30%的風險(Hazard ratio=1.29,

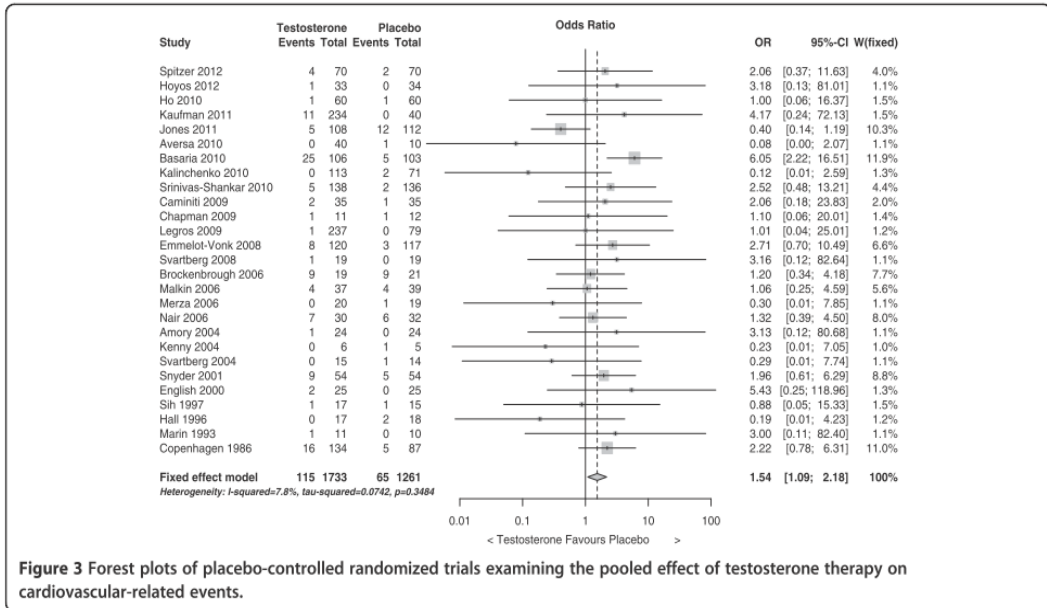
95%信賴區間=1.04~1.58)。近期2013年生物醫學期刊(BioMed Central)發表一篇回顧性統合分析^[17]，納入27個試驗(共2,994位男性)，試驗主要終點為心血管複合事件(composite cardiovascular events)，嚴重心血管事件定義為因心肌梗塞、不穩定心絞痛、冠狀動脈再生術、冠狀動脈疾病、心律不整、短暫性腦缺血發作、中風或鬱血性心臟衰竭等疾病，不包括深層靜脈栓塞，而導致死亡、危及生命或住院，涉及永久性傷害或需醫療介入治療。由漏斗圖(圖一)的左半邊可以看到許多篇小型研究結果認為睪固酮補充劑可以降低心血管相關事件，然而並無相似的小型研究認為睪固酮補充劑會增加心血管相關事件，可能存在一些發表性偏差(publication bias)的問題。此統合分析之研究間的異質性(I²)<30%，以固定效應(fixed-effect)模式分析，森林圖(圖二)

顯示27個試驗間之異質性為7.8%， $p=0.3484$ ，統合結果為睪固酮補充劑的使用者罹患心血管方面嚴重不良反應之風險的機率高於非使用者，勝算比(Odds ratio, OR)為1.54, 95%信賴區間= 1.09~ 2.18。

然而，其他研究結果未能提供睪固酮補充劑會增加心血管疾病風險之相關性證據，Baillargeon J等人發表之9年觀察性研究^[18]，發現睪固酮補充劑的使用與增加心肌梗塞風險並無相關性(Hazard ratio=0.84, 95%信賴區間=0.69~1.02)。Robert Tan等人的研究結果^[19]顯示較低發生心肌梗塞和中風風險(心肌梗塞相對風險比值為0.14, 95%信賴區間=0.098 to 0.211, $p<0.0001$ ；中風相對風險比值為0.107, 95%信賴區間=0.06 to 0.21, $p<0.0001$)。Corona G等人發表之系統性回顧研究^[20]並不支持睪固酮補充劑的使用與心血管不良事件之間的因果關係。



圖一、漏斗圖-檢定安慰劑對照、隨機分配試驗分布情形(關於睪固酮補充劑與心血管相關事件)



圖二、森林圖-觀察安慰劑對照、隨機分配試驗統合結果(關於睪固酮補充劑與心血相關事件)

四、結論

關於睪固酮補充劑是否會造成心血管方面嚴重不良反應之風險，經評估現有的文獻證據後，發現未有一致的證據可確認睪固酮用於性腺機能低下的男性會提高其心臟方面問題之風險，但仍然認為睪固酮補充劑的好處大於其風險，並建議要求醫療人員必須確認患者的實驗室檢驗數值證明體內睪固酮濃度低於正常值，且確定患者有出現睪固酮低下之相關徵候和症狀，才能給予睪固酮製劑治療。

美國FDA認為睪固酮製劑應保留給

因醫療相關狀況(例如遺傳疾病或腫瘤)導致睪丸功能受損之男性使用，並限制睪固酮製劑不能用於年齡相關的睪固酮低下(age-related low testosterone)，另建議藥廠進行安全性研究，以評估睪固酮對於年紀增加而導致睪固酮分泌減少之男性造成心血管的風險。

待目前正在進行的睪固酮製劑與心血管風險之安全性研究完成後，提供我們未來使用睪固酮製劑的效益風險評估，並且持續地監視其用藥安全。

References

1. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm> (Accessed on 2014/12/22)
2. Testosterone Products: FDA/CDER Statement - Risk of Venous Blood Clots.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402054.htm> (Accessed on 2014/12/22)

Refereneces

1. Review of testosterone-containing medicines started.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002069.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed on 2014/12/22)
2. Possible cardiovascular problems associated with testosterone products.
<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40587a-eng.php> (Accessed on 2014/12/22)
3. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002184.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed on 2014/12/22)
4. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177618.pdf (Accessed on 2014/12/22)
5. Harrison's Manual of Medicine, 15th Edition, Chapter 174, p791-793.
6. Summary of Product characteristics of Testosterone Enantate 250 mg/ ml Solution for Injection. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/391> (Accessed on 2014/12/22)
7. “應元” 長效睪丸素 注射液 中文仿單 Testosterone Cypionate Injection“Y.Y.”
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=01017919&Seq=001&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=01017919&Seq=001&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
8. 耐必多 注射劑 中文仿單 Nebido 1000 mg/4ml solution for injection.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02024688&Seq=004&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=02024688&Seq=004&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
9. 恩賜特膠囊 中文仿單 Andriol Testocaps® 40mg Capsules.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(f35umy45cnjc miesj3b2sbbv\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02015457&Seq=004&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(f35umy45cnjc miesj3b2sbbv))/ShowFile.aspx?LicId=02015457&Seq=004&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
10. 昂斯妥凝膠 中文仿單 Androgel ® Gel.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02023988&Seq=002&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=02023988&Seq=002&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
11. Summary of Product characteristics of Nebido 1000 mg / 4ml, solution for injection.
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15661> (Accessed on 2014/12/22)
12. Finkle et al. “Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men.” PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Procedure_started/WC500165210.pdf (Accessed on 2014/12/22)
14. Vigen et al. “Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels” JAMA. 2013 Nov 6;310 (17):1829-1836.
15. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013;11:108.
16. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Ann Pharmacother 2014; 48: 1138-44
17. Tan R, Cook KR, Reilly WG. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), p. 238, abstract #1353. <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
18. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and meta analysis. Expert Opin Drug Safety 2014; 13: 1327-51.

淺談乳癌新藥 Eribulin (Halaven®)

吳郁雯 吳奕璋

一、前言

乳癌是全世界女性最為關注的癌症，好發於經濟水平較高地區的女性。根據台灣衛生福利部於民國100年的統計，台灣女性乳癌發生率的排名於女性所罹患的全部惡性腫瘤中佔第1位，死亡率則佔第4位¹。而在民國101、102年全國女性主要癌症死亡原因也一直居於第四名²。隨著有治療需求的人數增加，乳癌相關的新藥在近幾年來也不停地蓬勃發展。Eribulin (Halaven®)-這項經臨床研究證實可有效延長乳癌患者存活期的新藥，算是對晚期或復發轉移性乳癌患者帶來

另一個契機。

Eribulin是由西太平洋的黑色軟海綿 (Halichondria okadai) 所發展出來的新藥，其為黑色軟海綿中分離出來的 halichondrin B 的合成類似物。Eribulin (Halaven®) 於2010年11月獲得美國食品藥物管理局的核准，用於治療轉移性乳癌且先前曾接受過至少兩次化學療程的患者 (先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 類藥物)³。台灣於2014年3月核准上市，並於2014年12月獲得健保給付，作為乳癌患者化療的後線用藥(表一)。

健康保險藥物給付項目及支付標準一第六編第八十三條

「藥品給付規定」修正規定

第9節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自103年12月1日生效)

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>9.48. Eribulin (如 Halaven):</u> <u>(103/12/1)</u> <u>1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</u> <u>2. 需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。</u></p>	無

備註：劃線部份為新修訂之規定。

表一⁴：Halaven® 健保給付相關規定

二、適應症與作用機轉

Eribulin (Halaven®) 主要的療效機轉為微管動態抑制劑(Microtubule dynamic inhibitor)，其對於微管(Microtubule)的末端具有高親和性，進而阻斷其增長；且會螯合微管蛋白(tubulin dimers)成非生產性聚集物(nonproductive aggregates)，造成不可逆的有絲分裂阻斷，導致細胞凋亡^{5,6}。台灣衛生福利部(TFDA)核准其適應症為：治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療，先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。

三、用法用量

Halaven® 之建議劑量為 1.4mg/m²，於第1天和第8天以靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期。輕至中度肝功能不全的患者，以及中度腎功能不全的患者需調整劑量(見表二)，而對於重度肝腎功能不全的患者則未有使用之相關資料。每次給藥前均需評估患者的全血球計數以及是否有發生周邊神經病變的不良反應，並根據用藥過程發生不良反應的程度進行劑量調整(表二)。而如果發生(1)絕對嗜中性白血球計數(ANC)<1000/mm³ (2)血小板<75000/mm³ (3)3級或4級非血液性毒性的不良反應，則需延遲給藥。第8天的給藥最多可延後一週，如

果於第15天(延一週後)毒性未消除或嚴重度未降低至≤2級，則停止給藥，直至患者狀況恢復良好始可降低劑量開始新的給藥週期；若於第15天毒性消除或嚴重度降低至≤2級，則降低Halaven® 劑量給藥，且不可於2週內開始下一週期。而因不良反應調降患者給藥劑量後，不可再進行劑量調升。

在配製方面，自Halaven® 單次使用的注射液小瓶內以無菌方式抽取所需的藥量，可未稀釋或以0.9% NaCl稀釋後進行注射。注射器中稀釋或未稀釋的Halaven® 於室溫下最長可放置4小時，於冷藏(40°F/4°C)最長可放置24小時。

四、臨床研究

一項多中心、開放性且隨機的第三期臨床試驗-EMBRACE trial，收納762位具有轉移性乳癌且曾經接受至少2次化學療程、先前之治療包含anthracycline和taxane為基礎之輔助性或針對轉移性乳癌的化學治療、且前次化學治療後六個月

內疾病有惡化情形的患者。以2:1的比例將患者隨機分配至Halaven® 治療組(n=508)或至隨機分組前已選擇之單一療法(對照組，n=254)。Halaven® 組給予劑量為前面所述的建議劑量，於第1天和第8天給予Halaven 1.4mg/m²，每21天為一週期。

患者接受Halaven® 治療時間中位數為5個週期(範圍：1~23個週期)。對照組包括97%化學治療(26% vinorelbine，18% gemcitabine，18% capecitabine，16% taxane，9% anthracycline，10% 其他化學治療)和3%荷爾蒙治療。主要療效評估為整體存活期(overall survival, OS)。患者中位年齡為55歲(範圍：27~85歲)且

92%為白人。兩組之腫瘤預後特性相似，且患者先前接受化學治療之中位數兩組皆為4次。結果，Halaven® 治療組之整體存活期較對照組有統計學上的顯著改善(表三、四)。隨機分配至Halaven® 治療組之患者中，依照RECIST標準之客觀反應率為11% (95%CI: 8.6%，14.3%)，中位反應期間為4.2個月(95%CI: 3.8，5.0個月)。

依據肝功能		建議劑量
輕度肝功能不全(Child-Pugh A)		1.1 mg/m ²
中度肝功能不全(Child-Pugh B)		0.7 mg/m ²
依據腎功能		建議劑量
中度腎功能不全 (Clcr 30-50 mL/min)		1.1mg/m ²
依據不良反應		建議劑量
血液性	絕對嗜中性白血球計數(ANC)<500/mm ³ 超過7天	1.1 mg/m ²
	絕對嗜中性白血球計數(ANC)<1000/mm ³ 合併發燒或感染	
	血小板<25000/mm ³	
	血小板<50000/mm ³ 需要輸血	
非血液性	NCI CTCAE 3.0版3級或4級非血液性毒性	1.1 mg/m ²
	前一週期因毒性而停止或延後Halaven® 第8天給藥	
給予1.1 mg/m ² 時發生須永久降低劑量之任一事件		0.7 mg/m ²
給予0.7 mg/m ² 時發生須永久降低劑量之任一事件		停藥

表二、劑量調整

Primary endpoint	Patient population	Treatment groups	OS		PFS or TTP		ORR (%), p value	
			Median (months)	HR (95% CI; p value)	Median (months)	HR (95% CI; p value)		
Single-agent studies								
EMBRACE study	OS	2-5 previous regimens (≥2 for locally recurrent or MBC)	Eribulin (n=508) vs TPC (n=254)	13.1 vs 10.6	0.81 (0.66-0.99; p=0.041)	3.7 vs 2.2 (PFS)	0.87 (0.71-1.05; p=0.137)	12% vs 5%, p=0.002

表三⁷ Halaven® 治療組與對照組之整體存活期比較

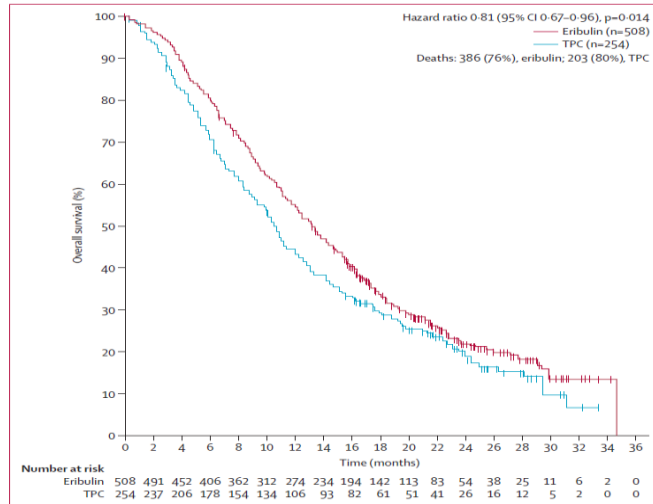


Figure 5: Kaplan-Meier graph of overall survival in an updated analysis
Analysis included the intention-to-treat population and was not protocol prespecified. Tickmarks show censored data. TPC=treatment of physician's choice.

表四⁷ EMBRACE trial之更新整體存活期分析

五、交互作用

以目前臨床試驗的結果，Eribulin (Halaven®) 對於肝臟CYP450酵素酶的活性並無顯著影響，也預期不會與P-glycoprotein抑制劑產生藥物交互作用。但由於Eribulin可能會造成QT波延長(QT-interval prolongation)的心臟毒性，因此應

儘量避免併用可能增加延長QT波風險之藥物。如須併用，應定期監測心電圖。且在開始使用Halaven®之前應先治療患者的低血鉀和低血鎂症，治療期間也應定期注意患者的電解質狀況。

六、懷孕與哺乳

FDA懷孕分級為D級，Halaven®可能對胎兒造成傷害。動物實驗中，對大鼠投與約人體建議劑量的一半時，可觀察到胚胎毒性及致畸性。授乳方面，是否會

分泌到乳汁中仍未知，因此應考慮Halaven®對母親的重要性，然後決定停止授乳或停藥。

七、注意事項及副作用

根據EMBRACE trial，患者使用Halaven®最常見副作用(≥25%)為：嗜中性白血球減少症、貧血、乏力/疲勞、禿髮、周邊神經病變、噁心及便秘等。最常見的嚴重不良反應為：嗜中性球低下發燒

(febrile neutropenia, 4%)及嗜中性白血球減少症(2%)。而最常見導致中斷治療的不良反應是周邊神經病變(5%)。因此，應密切監視患者是否出現周邊運動和感覺神經病變之徵象。

八、結論

Halaven® 相較於其他治療轉移性乳癌的藥物，使用程序較為簡便，可減少患者入院後長時間化療藥物靜脈滴注的煎熬，也不須預先投予類固醇或抗過敏藥物，且較不會影響肝臟CYP450酵素酶

的活性。在通過健保給付規定之後，對於使用 anthracycline 和 taxane 類藥物治療仍無顯著改善的許多轉移性乳癌患者，相信是一大福音。

九、參考資料

1. 中華民國100年癌症登記報告 衛生福利部 國民健康署 103年2月出版
2. 衛生福利部 102年國人死因統計摘要，表25
3. National Cancer Institute- FDA Approval for Eribulin Mesylate <http://www.cancer.gov/>
4. 衛生福利部 中央健康保險署 <http://www.nhi.gov.tw/>
5. Halaven® (Eribulin) 賀樂維® 注射液藥品仿單
6. Halaven® 官方網站 <http://www.halaven.com/>
7. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377: 914-23
8. Micromedex® Eribulin: Drug information.
9. Treatment of metastatic breast cancer-UpToDate
10. 晚期乳癌新穎的化學治療藥物Eribulin，陳駿逸醫師2014.02.07

新藥介紹 Ivabradine(Coralan®)

廖淑眉 柯榮川

一、前言

慢性心衰竭被認為具有高度發病率及死亡率，心衰竭的原因可能是高血壓、主動脈瓣或二尖瓣心臟瓣膜病、主動脈縮窄、肺動脈高壓、肺動脈瓣或三尖瓣心臟瓣膜病，可能導致缺血性心臟病、心肌壞死、心律失常、心肌病、心肌間質纖維化、貧血、甲狀腺等疾病，在有冠狀動脈疾病(coronary artery disease, CAD)病人當中，其心肌壞死的大小是決定預後的主要因素，故可藉由減少壞死的大小進而減少心血管死亡率，心肌壞死的大小受冠狀動脈閉塞時間長短、缺血面積、缺乏側支血液供應缺血區，或在梗塞時沒有給予缺血預處理以減少心血管疾病的死亡率和心肌耗氧量^[1]。

巴黎一篇前瞻性研究指出休息心臟速率增加大於4bpm (beat per minute)超過5年，總死亡率(all-cause mortality)會增加19% (95%信賴區間：4-37%; $p<0.012$)^[2]。

β -阻斷劑是心衰竭藥物治療選擇中最常被用來避免心臟因代償機制而導致心臟衰竭的藥品，不僅能降低心臟速率，而且能減少心臟耗氧量。而本篇所介紹的藥物Ivabradine亦具有降低心臟速率之效果，並讓患者在休息和運動時，能保持心肌收縮力和房室傳導功能，當患者對 β -阻斷劑為禁忌症或使用後產生不耐受時，此藥可做為心衰竭和心肌梗塞治療之另一選擇。

二、作用機轉

β -阻斷劑用於治療心衰竭和心肌梗塞的主要是由於其降低心跳速率；而Ivabradine為選擇性且專一性地抑制心肌竇房結(sinoatrial node)節律細胞上的If離子通道，藉由控制If電流而達到

降低心跳速率、增加心肌血流的作用。但其對心臟的效果只限在竇房結上，對於心房內、房室間或心室內的傳導時間，或是心肌收縮、心室的再極化作用等都沒有影響。

三、治療劑量與調整

心衰竭疾病嚴重程度	建議劑量
起始劑量	1次5毫克，每日2次。
治療2週後，	
若靜態心跳持續超過60 bpm	劑量可以增加至每日2次7.5毫克(最大劑量)
若靜態心跳持續低於50 bpm，或表現出與心跳緩慢相關的症狀如眩暈、疲倦或低血壓	劑量可降低至2.5毫克每日2次。(最低劑量)
若心跳在50 bpm至60 bpm之間	應維持5毫克每日2次的劑量。
對於以7.5毫克每日2次或5毫克每日2次治療的患者，若於治療期間，靜態心跳持續低於50 bpm或患者出現與心跳緩慢相關症狀	應向下調整到次一較低劑量。
對於以每日2.5毫克每日2次或5毫克每日2次治療的患者，若靜態心跳持續超過60 bpm	劑量應向上調整到次一較高劑量
若心跳仍然低於50 bpm，或心跳緩慢的症狀持續	應停藥
對於75歲以上老年人	在向上調整劑量前，應考慮較低的起始劑量(2.5毫克每日2次)
腎功能不全之患者	
對於腎功能不全的患者或肌酸酐(creatinine)清除率超過15 ml/min的患者	毋需調整劑量
肌酸酐清除率低過15 ml/min的患者	尚無可得的資料，因此應謹慎用於此類患者
肝功能不全之患者	
對於輕度肝功能不全的患者	毋需調整劑量
對於中度肝功能不全的患者	應謹慎
對於重度肝功能不全的患者	禁止使用
對於18歲以下兒童的療效與安全性資料尚未確立，目前無可得資料	

註bpm: beat per minute.

四、不良反應與注意事項^[3,4]

常見的不良反應為幻視(14.5%)、心室早期收縮心律不整(1-10%)、第一度房室傳導阻滯(1-10%)、頭暈(1-10%)、頭痛(1-10%)、視力模糊(1-10%)、血壓升高(7.1%)、緩慢性心律不整(3.3%)；嚴重的不良反應為暈厥(0.1-1%)、血管性水腫(0.1-1%)、嚴重心跳過緩(0.5%)、第2度房室傳導阻滯(<0.01%)、完全性房室傳導阻滯(<0.01%)、病竇症候群(<0.01%)。

於SHIFT試驗中，相較於安慰組(6.1%)，Ivabradine組有較多病人(7.1%)發

生血壓上升情況。調整降壓療法不影響Ivabradine的治療效果。因此以Ivabradine治療的心衰竭病人需要調整降壓療法時，應於適當期間監測血壓。

對於先天性QT延長症候群或接受延長QT間期藥物治療之患者，應避免使用Ivabradine。如果併用是必需的，則需要密切的心臟監測。Ivabradine所導致的心跳減緩可能加重QT延長的程度，因而產生嚴重的心律不整，由其是Torsade de Points。

五、藥物交互作用與禁忌症^[3]

Ivabradine僅經由肝臟CYP3A4代謝，併用CYP3A4誘導劑及抑制劑容易與Ivabradine有交互作用。CYP3A4抑制劑會增加Ivabradine血漿濃度，而誘導劑則降低之。Ivabradine禁止與強效CYP3A4抑制劑併用，如azole抗黴菌劑(ketoconazole, itraconazole)、macrolide抗生素(clarithromycin, 口服用erythromycin, josamycin, telithromycin)、HIV蛋白酶抑制劑(nelfinavir, ritonavir)與nefazodone為禁忌。Ivabradine不建議與中度CYP3A4抑制劑併用，如降低心跳藥物diltiazem或verapamil，會導致Ivabradine濃度增加(曲線下面積AUC增加2至3倍)，且心跳額外降低5 bpm。若病人靜態心跳超過60 bpm，可以考慮併用Ivabradine與其他中度CYP3A4抑制劑(如fluconazole)，以2.5毫克每日2次的起始劑量並監測其心跳。與葡萄柚汁併服後，Ivabradine濃度會增

加2倍，因此在Ivabradine治療期間應限制葡萄柚汁之攝取。CYP3A4誘導劑，如Rifampicin, Barbiturates, Phenytoin, St. John's wort (拉丁文為Hypericum perforatum)會降低Ivabradine的濃度及作用。Ivabradine 10毫克每日2次與St John's Wort併用會降低Ivabradine的AUC達一半，因此在Ivabradine治療期間最好限制St John's Wort之使用，若與CYP3A4誘導藥物併用則可能需要調整Ivabradine劑量。

治療前靜態心跳低於60 bpm、心性休克、急性心肌梗塞、重度肝功能不全、病竇症候群、竇房阻斷、不穩定或急性心衰竭、使用心律調整器者、不穩定的狹心症者、第3度房室傳導阻斷患者、嚴重低血壓患者(血壓<90/50 mmHg)、懷孕期間或授乳婦女皆為Ivabradine使用禁忌族群。

六、臨床研究

在一項多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(SHIFT)^[5]，使用於6,505位患有穩定性慢性心衰竭(穩定CHF症狀至少4週，治療CHF藥物最佳化且未改變劑量 ≥ 4 週)、紐約心臟協會(NYHA)分級第II到V級、左心室射出功能低下(LVEF $\leq 35\%$)且休息心跳速率 > 70 bpm的成年病人進行隨機分組研究(Ivabradine組：3,241位；安慰劑組：3,264位)評估Ivabradine選擇性抑制竇房

結、降低心臟速率之療效，主要試驗終點為心血管原因死亡率及因心衰竭惡化而住院之複合指標。主要複合指標結果發現Ivabradine組相較安慰劑組顯著地降低相對危險性達18% (Hazard ratio=0.82，95%信賴區間=0.75~0.9， $p<0.0001$)；於病人次群體分析，無論性別、年齡、NYHA分級、缺血性或非缺血性心衰竭，以及是否有糖尿病或高血壓病史，都一致地觀察到主要指標下降。

七、署核適應症與健保給付規定

衛生福利部食品藥物管理署102年7月核准的適應症為治療慢性心衰竭：Ivabradine適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第II到III級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，且須使用對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。

健保給付規定Ivabradine限符合下列

各項條件之慢性心衰竭患者使用：(1) 依紐約心臟協會(NYHA)衰竭功能分級為第二級或第三級。(2) 心臟收縮性功能不全，且Ejection Fraction $\leq 35\%$ 。(3) 竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥ 75 。(4) 對使用 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。每日使用二次，每次用量限不超過一粒。

八、結論

根據SHIFT試驗證實Ivabradine能夠透過降低心臟速率來幫助降低心衰竭的風險。目前指引建議對於非 β -阻斷劑禁忌族群者， β -阻斷劑仍然是收縮性心衰竭藥物治療的降低心跳速率的首選。2012年歐洲心臟學會的最新心臟衰竭治療指引^[6]認同SHIFT試驗結果，將Ivabradine之使用加入標準治療建議：儘管病人接受

β -阻斷劑標準治療劑量(或低於最大耐受劑量)或當病人無法耐受 β -阻斷劑時，Ivabradine能夠減少竇性心律射出率 $\leq 35\%$ 、心跳速率持續 ≥ 70 bpm和症狀持續的患者因心臟衰竭而住院的風險。未來針對 β -阻斷劑無法耐受或使用禁忌者，可以選擇Ivabradine具選擇性且專一性減緩心跳速率之標靶治療。

九、參考資料

1. Reimer KA, Ideker RE, Jennings RB. Effect of coronary occlusion site on ischaemic bed size and collateral blood flow in dogs. *Cardiovasc Res* 1981;15:668–74.
2. Jouven X, Empana JP, Escolano S et al. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle aged men. *Am. J. Cardiol.*103(2),279–283 (2009).
3. Ivabradine(Coralan®)仿單
4. Ivabradine—Lexicomp
5. Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study.*Lancet.*2010;376(9744):875-85.
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.*14(8),803–869 (2012).

新光吳火獅紀念醫院

民國103年十二月、民國104年一月

藥品異動總覽

新藥通告（含換藥品製造商）

- 104/01/28 健保藥品 1EVE06 Erythromycin oph. oint 0.5% 3.5g/tube 上線
- 104/01/26 1MZD05 Danazol 200mg/cap(Danol) 上線。
- 104/01/20 108090 Tofacitinib 5mg/tab(Xeljanz) 上線。
- 104/01/19 1MBA09 RIF 150+INH 75+EMB 275 mg/tab(AKuriT-3 三合一) 上線
- 104/01/15 1MDA08 Abiraterone Acetate 250mg/tab(Zytiga) 上線。
- 104/01/14 1PSM05 VIT B12 (Mecobalamin) 500mcg/1ml/Amp(Mecobal) 上線。
- 104/01/13 1MBN08 Nevirapine XR 400mg/tab(Viramune XR) 上線。
- 104/01/12 1MFC11 Irbesartan 300mg + Hydrochlorothiazide 12.5 mg/tab (CoAprovel) 上線。
- 104/01/10 1MGE03 Escitalopram 10mg/tab(Lepax) 上線。
- 104/01/05 1MHM07 Morphine Sulfate 60mg/cap(MXL) 上線。
- 103/12/31 1MFD13 Diltiazem HCL 90mg/tab(Cardizem) 上線。
- 103/12/23 1MFM08 Mexiletine 100mg/cap(Meletin) 上線。
- 103/12/18 1MBA08 Efavirenz 600mg + Emtricitabine 200mg + Tenofovir 300mg/tab(Atripla)
上線，總量限以 30 倍數開方。

缺貨通告

- 104/01/24 108080 Etanercept inj 50mg(Enbrel) 恢復使用。
- 104/01/22 108080 Etanercept inj 50mg(Enbrel) 因廠商缺貨，暫時停用。
- 104/01/06 1PHP05 Propacetamol inj 1g/vial(Acetamol inj) 恢復使用。
- 103/12/15 1EPP01 Prostaglandin E2 Vag.tab(Prostin V.T) 因缺貨暫時停用
- 103/12/08 1MFM03 Mexiletine 100mg/cap(Mexitil) 恢復使用。
- 103/12/06 1MFM03 Mexiletine 100mg/cap(Mexitil) 缺貨，改用 1MFM08 Mexiletine
100mg/cap(Meletin)。

停用通告

- 104/01/28 123030 員工用 Zoster virus vaccine(ZOSTAVAX) 停用。
- 104/01/28 自費藥品 1EVE08 Erythromycin oph. oint 0.5% 2g/tube 停用。
- 104/01/17 1MBR02 Rifampicin 300mg/cap (RIF 300) 停用。
- 104/01/14 1PSM03 VIT B12 (Mecobalamin) 500mcg/1ml/Amp(Methycobal) 因健保不給付停用。
- 104/01/13 1MBN07 Nevirapine 200mg/tab(Viramune) 停用，限慢連箋再次調劑用。
- 104/01/12 1MFT08 Triapin PR tab 停用，限慢連箋再次調劑用。
- 104/01/10 1MGE02 Escitalopram 10mg/tab (Lexapro) 停用。
- 104/01/05 1MHM04 Morphine sulfate SR 30mg 停用。
- 103/12/31 1MBK03 Ketoconazole 200mg/tab(Yucomy) 因評估風險大於治療效益，即日起下市
停用。
- 103/12/31 1MFD08 Diltiazem HCL 90mg/cap(Diltelan) 停產停用，限慢連箋再次調劑用。
- 103/12/23 1MFM03 Mexiletine 100mg/cap(Mexitil) 停產。

藥物不良反應相關公告

藥物諮詢室 整理

全國藥物不良反應通報中心－ 衛生福利部公告

1.公告修訂「Rosiglitazone成分藥品之風險評估暨管控計畫書」及仿單修訂相關事宜

104.1.13

◆ 主旨：公告修訂「Rosiglitazone成分藥品之風險評估暨管控計畫書」及仿單修訂相關事宜。

◆ 依據：藥事法第48條、行政院衛生署（現為衛生福利部）99年10月14日署授食字第0991412652號公告及100年7月27日署授食字第1001403661號公告。

◆ 公告事項

一、含rosiglitazone成分藥品，依據國外最新研究顯示，該藥品與其他治療糖尿病藥品相較，並未有較高發生心血管疾病與死亡之風險，經本部彙集國內外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

（一）Rosiglitazone成分藥品之風險評估暨管控計畫書：

1.刪除執行「用藥評估暨篩檢表（Physician evaluation and checking list）」、「病人知情同意書」、「指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊」及建立「與使用該藥品相關之醫師、藥師資料庫」。

2.維持執行「病人用藥須知」，相關內容詳如附件1。

（二）含rosiglitazone「單方」成分藥品適應症：修訂為「Rosiglitazone是一種thiazolidinedione類之抗糖尿病藥品，適用於與飲食控制及運動配合治療，以改善第二型糖尿病成人患者的血糖控制效果」。

（三）含rosiglitazone成分藥品仿單：

1.「粗體字加框警語」：刪除「不建議該成分藥品使用於缺血性心臟病之病人」，其相關警語及注意事項自行配合一併修訂。

2.「禁忌」新增：

（1）禁止心臟衰竭狀態第3級或第4級（紐約心臟協會『NYHA』class III或IV cardiac status）的病人使用rosiglitazone。

（2）禁用於先前曾對rosiglitazone或製劑中之任何其它成分發生過敏反應的患者。

3. 「重要的使用限制」新增：

(1) 因為其作用機制的關係，rosiglitazone 只有在內生性胰島素存在的情況下才會產生作用。因此，rosiglitazone 不可用於第一型糖尿病的患者，或用於治療糖尿病酮酸症。

(2) 不建議合併使用 rosiglitazone 和胰島素。

4. 「警語及注意事項」：刊載事項詳如附件2。

二、持有前項成分藥品許可證者，應依本公告事項執行風險評估暨管控計畫並修訂仿單，於104年3月31日前向本部食品藥物管理署提出仿單變更之申請（母需繳交規費）。逾期未辦理者，依藥事法第48條相關規定處辦。

2. Galantamine hydrobromide 成分藥品安全資訊風險溝通表

104.1.13

藥品成分	Galantamine hydrobromide
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 galantamine hydrobromide 成分藥品製劑許可證共 9 張。 網址： http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(tjfwnl55zwxu3mugufn0ft55))/H0001.aspx
適應症	治療 Alzheimer 症輕度至中度嚴重癡呆。
藥理作用機轉	Galantamine 為抗膽鹼酯酶的選擇性、競爭性及可逆性抑制劑，可加強乙醯膽鹼對 nicotinic 受體的內源性作用。增加膽鹼系統的活性與 Alzheimer 型失智症病人的認知功能改善有關。
訊息緣由	2014/11/18 加拿大衛生部(Health Canada)發布含 galantamine hydrobromide 成分藥品與嚴重皮膚反應風險相關之安全資訊。網址： http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42235a-eng.php
藥品安全有關資訊分析及描述	加拿大衛生部發布醫療人員溝通信函提醒： 1. 曾接獲使用含 galantamine hydrobromide 成分藥品後發生罕見嚴重皮膚反應之通報案例，包括史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、急性廣泛性發疹性膿皰症(acute generalized exanthematous pustulosis)及多形性紅斑(erythema multiforme)。 2. 醫療人員應告知病人及照護者上述嚴重皮膚反應之相關徵兆，並提醒病人治療期間若出現皮膚疹，應立即停藥。 3. 相關安全資訊已加刊於含 galantamine hydrobromide 成分藥品仿單。

<p>TFDA 風險溝通說明</p>	<p>◎ 食品藥物管理署說明： 經查，我國核准含 galantamine hydrobromide 成分藥品之原廠(嬌生股份有限公司)已於 103 年 10 月 17 日至本署辦理仿單變更，其中已涵蓋本次警訊內容，目前尚待本署核准中。</p> <p>◎ 醫療人員應注意事項： 1. 注意病人使用含 galantamine hydrobromide 成分藥品後可能發生嚴重皮膚反應。當發現病人使用該藥品後發生皮膚反應時，應立即停藥並採取適當的治療措施。 2. 提醒病人及照護者上述嚴重皮膚反應之相關徵兆，一旦出現任何皮膚反應，應立即停藥並就醫。</p> <p>◎ 病人應注意事項： 使用含 galantamine hydrobromide 成分藥品期間，一旦出現皮膚疹或任何皮膚反應時應立即停藥並就醫。</p> <p>◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站： https://adr.fda.gov.tw；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。</p>
------------------------	--

3.公告含ketoconazole成分口服劑型藥品療效及安全性再評估未獲通過，廢止該藥品許可證相關事宜

104.1.1

◆ 主旨：公告含ketoconazole成分口服劑型藥品療效及安全性再評估未獲通過，廢止該藥品許可證相關事宜。

◆ 依據：藥事法第48條。

一、含ketoconazole成分口服劑型藥品，經本部食品藥物管理署蒐集國內、外相關資料，評估其風險及臨床效益，考量該藥品具有嚴重且複雜之藥物交互作用以及肝毒性之風險，目前國內已有其他安全性較高之藥品可供使用，其療效及安全性評估未獲通過。

二、自公告日起，廢止含ketoconazole成分口服劑型藥品許可證（共9件）如下：

(一)中生技製藥股份有限公司之「衛署藥製字第040663號」，品名「可那錠 200公絲（克康那唑）KETONA TABLETS 200MG (KETOCONAZOLE)」。

(二)中美兄弟製藥股份有限公司之「衛署藥製字第029316號」，品名「"中美" 舒淨錠200毫克（克多可那挫）SUGEN TABLETS 200MG (KETOCONAZOLE)"C.M."」。

(三)永信藥品工業股份有限公司之「衛署藥製字第029730號」，品名「永克黴錠200公絲（克多可那挫）YUCOMY TABLETS 200MG (KETOCONAZOLE)」。

(四)明德製藥股份有限公司之「衛署藥製字第029498號」，品名「使立潔錠（克多可那挫）CLEAR TABLETS 200MG "MEIDER" (KETOCONAZOLE)」。

(五)華興化學製藥廠股份有限公司之「衛署藥製字第030057號」，品名「黴克能錠200公絲（克多可那挫）NICO GUS TABLETS 200MG (KETOCONAZOLE) "H.H"」。

(六)瑞士藥廠股份有限公司之「衛署藥製字第030774號」，品名「尅菌寧錠200毫克（克多可那挫）COTRIZINE TABLETS 200MG(KETOCONAZOLE)」。

(七)衛達化學製藥股份有限公司之「衛署藥製字第029139號」，品名「"衛達"克托樂錠200毫克（克多可那挫）KETOZOL TABLETS 200MG (KETOCONAZOLE)"WEIDER"」。

(八)聯邦化學製藥股份有限公司之「衛署藥製字第029774號」，品名「"聯邦"可奪黴錠200毫克（克多可那挫）KETAZOLE TABLETS 200MG "UNION" (KETOCONAZOLE)」。

(九)雙正貿易股份有限公司之「衛署藥輸字第012967號」，品名「治耐黴錠TINU VIN TABLETS」。

三、藥商、藥局及醫療機構，自公告日起，應立即停止輸入、製造、批發、陳列、調劑、零售；其製造或輸入之業者，應於公告日起3日內擬定回收計畫書（含運銷紀錄）及回收通知函至本部食品藥物管理署備查，於1個月內(104年2月1日前)收回市售品，並交付回收完成報告書至本部食品藥物管理署及所轄地方衛生主管機關，其回收市售品連同庫存品依藥事法第79條規定處理。

四、對本處分不服者，得於本處分書送達之次日起30日內，依訴願法之相關規定向行政院提起訴願。