



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

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
編輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

治療異位性皮膚炎藥品

- Dupilumab

廖凡逸 藥師

審稿：何振珮、何湘涵 藥師

異位性皮膚炎是慢性、易復發的過敏性疾病，好發於嬰幼兒、兒童與青少年。小兒人口發生率為 3-5%，其中 60% 會在 1 歲內發病，30% 會在 1-5 歲發病。主要症狀為搔癢與皮膚乾燥，其它可能有濕疹樣皮膚炎、苔癬化皮膚炎與經嚴重搔抓後皮膚破皮、滲出液、結痂等症狀。目前引發異位性皮膚炎的原因尚不清楚，但過敏或免疫系統亦被認為是異位性皮膚炎的主要因素。

傳統治療異位性皮膚炎主要方式為塗抹類固醇藥膏，達到消炎、止癢作用。疾病輕至中度的病人，可併用免疫抑制劑 tacrolimus 藥膏（作用機轉為選擇性抑制免疫細胞合成細胞激素的功能，改變發炎細胞表面抗原）。疾病重度的病人可再併用口服類固醇、免疫抑制劑 cyclosporine 或進行光療。

2017 年美國 FDA 核准 dupilumab 可單獨使用或併用類固醇藥膏，於治療中至重度異位性皮膚炎，作用機轉為 interleukin-4 receptor antagonist，是一種 IgG4 人類單株抗體，可專一結合於 IL-4 與 IL-13 受體複合體的 IL-4R α 次單位，抑制 IL-4 與 IL-13 細胞激素所誘發的反應，如釋放促發炎細胞激素（proinflammatory cytokines）、趨化素（chemokines）、免疫球蛋白 E（IgE）。初始劑量為 600 mg 皮下注射，維持

劑量為 300 mg QOW 皮下注射，共 16 週，用於 >12 歲青少年與成人，不需依肝、腎功能調整劑量。懷孕與哺乳婦女，目前無建議劑量，如需使用應審慎評估安全性。使用 dupilumab 治療期間，應避免施打活菌疫苗，以免發生相關菌種感染。常見副作用為注射部位反應（6-18%）、結膜炎（9-16%）、口腔疱疹感染（3-4%）。

2016 年一篇隨機、對照、第三期臨床試驗，收納 671 位中至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳病人，比較 dupilumab 與安慰劑對異位性皮膚炎療效與安全性。受試者以 1:1:1 比例分派至 dupilumab 300 mg QW、dupilumab 300 mg QOW 與安慰劑三組，療程共 16 週。試驗終點為同時達到 Investigator Global

Assessment scale (IGA scale) 0 或 1 分與 16 週療程內 IGA scale 分數至少下降 2 分以上有療效病人數。達到試驗終點有療效病人數結果：

dupilumab QW 組 83 人（37%）、dupilumab QOW 組 85 人（38%）、安慰劑組 23 人（10%）、dupilumab 兩組分別與安慰劑組比較有療效病人數，皆呈顯著差異（ $P < 0.001$ for both comparisons）。使用 dupilumab 的病人能減少搔癢、焦慮與憂鬱症狀，增加生活品質。副作用部份，使用 dupilumab 發生注射部位反應（dupilumab QW 組 41 人（19%）、dupilumab QOW 組 19 人（8%）、安慰劑組 13 人（6%））與結膜炎（dupilumab QW 組 7 人（3%）、dupilumab QOW 組 12 人（5%）、安慰劑組 2 人（1%））皆較安慰劑組高。

2017 年一篇雙盲、隨機、對照、第三期臨床試驗，探討長期使用 dupilumab 治療中至重度異

位性皮膚炎病人的療效與安全性。收納 740 位中至重度異位性皮膚炎病人，受試者以 3:1:3 比例分派至 dupilumab 300 mg QW、dupilumab 300 mg QOW、安慰劑三組，三組皆可同時併用類固醇藥膏。試驗終點為評估第 16 週與第 52 週同時達到 IGA scale 0 或 1 分與 16 週療程內 IGA scale 分數至少下降 2 分以上有療效病人數。第 16 週有療效病人數結果：dupilumab QW 組 125 人 (39%)，dupilumab QOW 組 41 人 (39%)，安慰劑組 39 人 (12%)，dupilumab 兩組分別與安

慰劑組比較有療效病人數皆呈顯著差異 ($P < 0.0001$ for both comparisons)。第 52 週與第 16 週的結果相似。副作用部份與 2016 年研究結果相似，使用 dupilumab 發生注射部位反應與結膜炎皆較安慰劑組高。

Dupilumab 用於異位性皮膚炎有顯著療效，亦能減少搔癢、焦慮與憂鬱症狀。副作用須注意注射部位反應與結膜炎。此藥品為單株抗體是現今唯一治療中至重度異位性皮膚炎的生物製劑，可提供病人另一種治療新選擇。

參考資料

1. Dupixent® 藥品仿單
2. William L Weston, MD, William Howe, MD. Treatment of atopic dermatitis (eczema). UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=Treatment%20of%20atopic%20dermatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Accessed on April 23, 2019).
3. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. NEJM 2016;375(24):2335-2348.
4. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10086):2287-2303.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Zaleplon、zolpidem、eszopiclone 可能發生複雜性睡眠行為之風險

美國 FDA 發佈，使用含 zaleplon 或 zolpidem、eszopiclone 成份藥品後可能發生複雜性睡眠行為 (complex sleep behaviors) 的風險，而導致嚴重傷害或死亡。美國 FDA 從不良事件通報資料庫與醫學文獻中發現，66 件使用 zaleplon、zolpidem 或 eszopiclone 後發生複雜性睡眠行為，而導致嚴重不良反應案例，其中 20 件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷與顯著自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。因此，醫師處方 zaleplon、zolpidem 或 eszopiclone 於新使用的病人時，應遵循藥品說明書的用藥建議劑量，並以最低有效劑量為起始劑量。其次，應提醒病人含該等成份藥品不論是長期使用或僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的機率。若出現複雜性睡眠行為，如：夢遊、夢駕 (sleep driving) 等，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。最後，也應提醒病人在使用 zaleplon、zolpidem 或 eszopiclone 時，請勿併服其它安眠藥、酒精或中樞神經抑制劑。

本院品項：

1. Sotalon® 10 mg/cap (Zaleplon)
2. Stilnox® 10 mg/tab (Zolpidem)
3. Stilnox® CR 6.25 mg/tab (Zolpidem tartrate)

※ 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。

▶▶藥物不良反應

表：108 年 6 月至 108 年 8 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 17 件，可疑藥品品項、不良反應、發生之嚴重度及相關性整理如下表

=臨床藥學科整理=

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin)	全血球低下	輕度	極有可能
2	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin)	全血球低下、貧血、血小板減少、白細胞減少	中度	可能
3	Vemlidy® 25 mg/tab (Tenofovir Alafenamide)	急性腎損傷	中度	可能
4	Vytorin® 10 mg& 20 mg/ tab (Ezetimibe & Simvastatin)	橫紋肌溶解症	中度	可能
5	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) Carboplatin® 150 mg/15 ml/vial (Carboplatin)	白血球低下->G4: < 1000/mm3 中性球低下->G4: < 500/mm3	中度	極有可能
6	Kyprolis® 60 mg/vial (Carfilzomib) Pomalyst® 4 mg/cap (Pomalidomide)	全血球低下	中度	極有可能
7	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin)	全血球低下 G3 白血球低下：1980/uL G2 中性球低下：1178/mm3 G1 血紅素低下：10.5g/dL G1 血小板低下：88000/uL G2 粘膜炎	中度	極有可能
8	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) Carboplatin® 150 mg/15 ml/vial (Carboplatin)	白血球低下->G4: < 1000/mm3 中性球低下->G4: < 500/mm3 血紅素低下->G3: 6.5-8 g/dl	中度	極有可能
9	Viread® 300 mg/tab (Tenofovir disoproxil fumarate)	急性腎損傷	中度	極有可能
10	Gemzar® 200mg/vial (Gemcitabine) Carboplatin® 150 mg/15 ml/vial (Carboplatin)	全血球低下 G4 白血球低下：250/uL G4 中性球低下：50/mm3 G3 血紅素低下：6.6g/dL G4 血小板低下：14000/uL	中度	極有可能
11	Topamax® 100 mg/tab (Topiramate) Depakine® Soln 200 mg/ml；40 ml/bot (Valproate)	高血氨症	中度	極有可能
12	Stroccain® 5 mg& 244 mg/ tab (Oxethazaine & Polymigel)	頭暈、過敏反應、血管神經性水腫、呼吸衰竭	重度	極有可能
13	Tapimycin® 4 g & 0.5 g/vial (Piperacillin & Tazobactam) U-Vanco® 500 mg/vial (Vancomycin HCl)	急性腎損傷	重度	極有可能
14	Uformin® 500 mg/tab (Metformin)	乳酸中毒	重度	極有可能
15	Nexavar® 200 mg/tab (Sorafenib)	手足皮膚反應	重度	確定
16	Iohexol® 350 mg/mL , 200 mL/bot (Omnipaque)	伴有呼吸困難的休克	重度	確定
17	Selars® 30 mg/tab (Oxazepam) Lozepam® 30 mg/cap (Flurazepam) Etumine® 40 mg/tab (Clotiapine) Purtraline® 50 mg/tab (Sertraline) Otsuka Abilify® 15 mg/tab (Aripiprazole) Dipachro® S.R. 500 mg/tab (Valproic sodium)	昏迷、急性腎損傷、橫紋肌溶解症	重度	確定

Bromazin[®] 3 mg/tab (Bromazepam)

Fallep[®] 2 mg/tab (Flunitrazepam)

Minivane[®] 30 mg/tab (Mirtazapine)

▶▶ 健保給付規定修正

9.61.Ibrutinib(如 Imbruvica)：(106/11/1、108/9/1)：

自一百零八年九月一日生效

9.61. Ibrutinib (如 Imbruvica)：(106/11/1、108/9/1)

1.用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。

(1)需經事前審查核准後使用。初次申請之療程以 4 個月為限，之後每 3 個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。

(2)若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。

(3)每位病人限給付 13 個月。

(4)每日至多處方 4 粒。(108/9/1)

2.單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。(108/9/1)

(1)限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(2)開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

I. 進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0 gm/dL 或 PLT < 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。

II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣6 cm。

III. 淋巴結腫大，最長徑超過10 cm。

IV. 周邊血液淋巴球在2個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於6個月。

V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。

VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。

(3)需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。

(4)Ibrutinib 與 venetoclax 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。

(5)每日至多處方 3 粒。

本院品項：Imbruvica[®] 140mg/cap (Ibrutinib)

8.2.10.Eculizumab (如 Soliris) (101/4/1、102/10/1、108/6/1、108/9/1)：

自一百零八年九月一日生效

1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者：(108/6/1)

(1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用：

- I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀(New York Heart Association Class III 或 IV) 且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血 (3 個月內至少輸血 6 個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。
 - II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。
 - i. 任何位置之動脈血栓。
 - ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。
 - III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭 (serum creatinine 大於 2.0 mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。
- (2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群 (RAEB-1 或 RAEB-2) 的病患。
 - (3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。
 - (4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。
- I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)。
 - II. PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$ 。
 - III. 發生嚴重再生不良性貧血者。(102/10/1)
- ◎附表三十之一：全民健康保險使用陣發性夜間血紅素尿症治療藥品 eculizumab 特殊專案審查申請表
- ◎附表三十之二：陣發性夜間血紅素尿症患者事前申請 Soliris (eculizumab) 用藥檢附資料查檢表
2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人：(108/6/1、108/9/1)
- (1) 定義：
非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板(<150,000/ μ L)符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing E. coli, STEC)感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件(coexisting diseases/conditions)者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。
 - (2) 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列 I ~ III 之全部條件。
 - I. 病人最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數 < 150,000/ μ L，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最進一次發病時之血小板數值須 $\leq 75,000/\mu$ L，且病患最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數 $\leq 100,000/\mu$ L。
 - II. LDH 大於正常上限值(> upper limit of normal (ULN))，或病人持續接受血漿置換治療，而 LDH 於最近一次發病時至少超過正常上限值。
 - III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值($\geq$ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人。
 - (3) 符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況：
 - I. 「典型性尿毒溶血症候群」

II. 「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者：

i. 流感

ii. 肺炎鏈球菌感染

iii. 分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing Escherichia coli)感染

iv. thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome

vi. 使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等

vii. 其他血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)

viii. Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群

(4) 病人同時符合下列條件 I、II、III 及 IV-VIII 至少一個器官侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用血漿置換術或 eculizumab 治療 (但使用 eculizumab 之前，仍需符合前述最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療反應不佳等條件)：

I. 溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl)

II. 血小板減少(血小板低於 150,000/ μ L)

III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值)

IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第 2 期以上，兒童請參考表 1)

V. 腦血管病變(例如腦中風等)

VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭)

VII. 呼吸障礙(氧合能力 $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg} + \text{PEEP}$ 或 $\text{CPAP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)

VIII. 缺血性腸炎、小腸破裂

表 1 急性腎衰竭定義

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之 1.5-1.9 倍	6-12 小時量低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 2	基準值之 2.0-2.9 倍	12 小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 3	基準值之 3 倍以上且血清肌酸酐 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ，且開始 腎臟替代療法，在 18 歲以下則 $\text{eGFR} < 35\text{ml/min/1.73m}^2$	24 小時以上 <0.3ml/公斤體重/小時 或 12 小時以上無尿

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138

(5) 用藥禁忌

I. 病人有嚴重之腦膜炎球菌 (Neisseria meningitis) 感染

II. 病人未施打過腦膜炎球菌疫苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險

(6) 需檢送基因檢測報告經專家會議事前審查核准後使用，每 24 週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。(108/9/1)

(7) 使用 eculizumab 治療 aHUS 之退場機制：

I. Eculizumab 治療有效及無效定義，如下：

- i.治療有效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常 $\geq 150,000/\text{mm}^3$ ，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限，持續呈現器官血栓性微血管病變)。
- ii.治療無效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。

本院品項：Soliris® 300mg/vial (Eculizumab)

9.50. Crizotinib (如 Xalkori)：(104/9/1、106/11/1、107/5/1、108/7/1、108/9/1)：

自一百零八年九月一日生效

- 1.適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(106/11/1)
- 2.單獨使用於 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(108/9/1)
- 3.須經事前審查核准後使用:
 - (1)需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合診斷之 ALK 突變或 ROS-1 突變檢測報告。(107/5/1、108/9/1)
 - (2)每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每隔 8 週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)，若病情惡化即不得再次申請。
- 4.Crizotinib 與 ceritinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，且治療失敗後不得互換。(108/7/1)
- 5. 每日最大劑量限 500mg。(108/9/1)

本院品項：Xalkori® 250mg/cap (Crizotinib)

