



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年6月
第27卷第6期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

中重度乾癬治療藥品—Secukinumab

胡晉嘉

乾癬(psoriasis)又稱牛皮癬，是與免疫有關的慢性皮膚發炎疾病，由於角質細胞(keratinocyte)過度增生及發炎細胞浸潤，導致病人出現紅斑性丘疹、皮膚瘙癢、疼痛及銀色脫屑等症狀，不具傳染性但會反覆發作，最常影響部位在頭皮、手肘、膝蓋和背部。全球盛行率約為1-3%，男女比例相當，30-39歲及50-59歲為好發高峰。誘發危險因子包括乾癬基因表現和環境，染色體6p21上的PSORS1 (psoriasis-susceptibility gene)及5q位置的IL-12B (interleukin-12B)和12q的IL-23A (interleukin-23A)基因過度表現與乾癬發病有關。環境因素則有吸菸、酒精、肥胖、感染、缺乏維生素D及藥品，文獻指出lithium、 β -blockers、hydroxychloroquine、tetracycline和NSAIDs可能與誘發或加重此疾病有關。

針對疾病侵犯部位紅腫浸潤的嚴重程度，一般是用PASI (psoriasis area and severity index)及DLQI (dermatology life quality index)來表示；PASI、DLQI和體表面積(body surface area, BSA)均 ≤ 10 定義為輕度乾癬，而PASI或BSA > 10 且DLQI > 10 則屬於中重度乾癬，臨床上治療目標為PASI分數至少改善75%和DLQI分數 ≤ 5 。輕度乾癬是以光照療法(phototherapy)搭配局部塗抹類固醇(corticosteroids)、煤焦油(coal tar)、維生素D衍生物(calcitriol)、角質軟化劑(keratolytic agents)、retinoid類(tazarotene)和anthralin等，此外calcineurin inhibitors (tacrolimus和pimecrolimus)則塗抹於難以治療的對磨部位(intertiginous area)和臉部；中重度乾癬則須以光照療法搭配全身性療法，包括methotrexate、cyclosporine和acitretin等，若病人無法耐受藥品不良反應或有

明顯藥品交互作用則可考慮生物製劑，包括T細胞活化抑制劑alefacept、TNF- α 抑制劑(adalimumab、etanercept和infliximab)、IL-12/23抑制劑(ustekinumab)、IL-17A抑制劑(secukinumab)等。

研究顯示Th1和Th17細胞和乾癬的進展很有關聯性，其中又以Th17細胞最為重要，Th17細胞在病灶內主要分泌IL-17A，而secukinumab (Cosentyx[®])即為IL-17A抑制劑，是繼IL-12/23抑制劑ustekinumab之後(如附表)最新的生物製劑，為一種全人類重組之免疫球蛋白G1 κ 單株抗體。關於療效及安全性臨床試驗主要有2個，2014年發表的FIXTURE試驗，收納1306位病人，secukinumab 300 mg或150 mg每週給藥一次連續治療5週後再以每4週給藥一次，跟etanercept (50 mg每週給藥兩次持續12週後改每週給藥一次)及安慰組相比，結果第12週的PASI 75反應率分別為77.1%、66.7%、44%和4.9% ($p < 0.001$)，第12週出現感染的比率為26.7%、30.9%、24.5%和19.3% ($p > 0.05$)；2015年的CLEAR試驗，收納676位病人，以secukinumab 300 mg和ustekinumab (體重 ≤ 100 kg用45 mg，體重 > 100 kg用90 mg)比較，第16週的PASI 90反應率為79%和57.6% ($p < 0.0001$)，DLQI分數0或1的比率為71.9%和57.4% ($p < 0.0001$)，第16週感染的比率則各為29.3%和25.3% ($p > 0.05$)。以上結果說明secukinumab療效優於etanercept和ustekinumab，且無論投予何種劑量或和其他藥品相比，發生感染副作用的比率都沒有明顯差異。美國FDA於2015年1月核准其上市，台灣則於同年8月核准上市。

Secukinumab以皮下注射給藥，初始劑量為第1、2、3、4週注射300 mg；維持劑量為每

4週注射300 mg；體重≤60公斤的成人每次劑量應調整為150 mg。Secukinumab的劑型為注射筆(sensoready pen)，每支含量為150 mg/ml，應置於2-8°C保存，自冰箱取出後須於室溫下回溫15到30分鐘並於1小時內使用完畢。治療前須評估病人是否有活動性感染，禁用於活動性結核病人，若是潛伏性結核病在用藥前應先給予抗結核藥品治療。在藥動學方面，secukinumab劑量與體內濃度呈現線性關係，生體可用率為55-77%，因皮下吸收緩慢，需5-6天才能達到最大濃度，經由每4週給藥一次可在24週達到穩定狀態濃度；排除半衰期為22-31天，分布體積和清除率跟體重成正比。常見的副作用有鼻咽炎、上呼吸道感染和腹瀉，嚴重時會惡化腸道炎症如克隆氏症(Crohn's disease)。

表、Secukinumab和Ustekinumab的比較

學名	Secukinumab	Ustekinumab
英文商品名	Cosentyx [®]	Stelara [®]
中文商品名	可善挺	喜達諾
規格含量	150 mg/1 ml/pre-filled pen	45 mg/0.5 ml/pre-filled syringe
作用機轉	IL-17A inhibitor	IL-12/23 inhibitor
適應症	乾癬 乾癬性關節炎 僵直性脊椎炎	乾癬 乾癬性關節炎 克隆氏症 (僅美國FDA核准)
用法用量	Route : SC 150 mg (> 60 kg: 300 mg) gw for 4 wks then g4w	Route : SC (IV for Crohn's disease) 45 mg (> 100 kg: 90 mg) at 0/4 wk then g12w
健保藥價	19,442 元/支	98,741元/支

藥品評估

Drug Evaluation

口服抗凝血劑 NOACs 治療急性肺栓塞

盧孟穗

靜脈栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 包含深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 及肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)，發生率約為每十萬人年75-269人，為住院病人常見且可能致命的併發症之一，若未即時接受藥物治療，死亡率高達30%。長期以來，臨床上廣泛使用 warfarin 來治療血管栓塞相關疾病，然而 warfarin 仍有許多缺點如：起始作用時間慢、易與食物或藥物交互作用、臨床反應因人而異、需密切

Secukinumab 透過抑制 IL-17A 的新機轉可有效地改善乾癬病人症狀，治療期間應避免接種活性減毒疫苗，以免發生感染。此外，懷孕分級為 B 級，但臨床上對於孕婦使用的安全性及有效性尚未證實，應謹慎評估利弊後再使用。本藥已納入健保給付，惟需經事前審查核准後使用。

參考資料：

- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
- Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.

監測 INR 調整劑量及大出血風險等。近年陸續上市的新型口服抗凝血劑 (non-vitamin K-dependent oral anticoagulant agents, NOACs)：apixaban (Eliquis[®])、dabigatran (Pradaxa[®])、edoxaban (Lixiana[®])、rivaroxaban (Xarelto[®])，因其臨床使用方便性高且出血風險較低，為抗凝血臨床治療帶來重大的改變。

肺栓塞係指血栓或空氣栓子隨著血液循環流至肺動脈造成肺部氣體交換障礙進而引發低

血氧的現象，其臨床表徵因人而異且缺乏特異性，常見症狀為呼吸困難 (73%)、胸痛 (66%)、咳嗽 (37%)、喘鳴 (21%)，嚴重者甚至會出現心因性休克。目前已被證實與靜脈栓塞相關的風險因子包括：大於65歲、BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 、免疫低下、癌症、慢性肺部疾病、心衰竭、手術、外傷、住院超過一週、使用口服避孕藥、賀爾蒙補充療法及使用口服類固醇等。肺栓塞病人初期治療目標為恢復肺部血液灌流，達到血氧飽和度 $\geq 90\%$ 、維持血液動力學穩定及預防復發。根據2016年美國心臟學會 (American College of Cardiology, ACC) 發表的肺栓塞治療指引，傳統治療建議合併注射型抗凝血劑及維生素K拮抗劑 (vitamin K antagonist, VKA) warfarin治療5至10天，直到INR控制在2-3內，一天後再轉為warfarin單獨治療至少3個月，若為高度栓塞風險的病人則可延長至6個月。注射型抗凝血劑包含靜脈注射型傳統肝素 (unfractionated heparin, UFH)、皮下注射型低分子量肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH)、凝血因子Xa抑制劑fondaparinux等。此外，治療指引中亦建議使用PESI (pulmonary embolism severity index)、NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) 等生化指標來評估病人嚴重風險，若為PESI第3到5級或血流動力學不穩定等高急性風險族群，建議合併血栓溶解治療 (thrombolytic therapy) 如：alteplase (Activase[®])、streptokinase (Beri-chrom Plasminogen[®]) 及urokinase (Urokinase[®]) 以快速改善肺部組織灌流，避免發生不可逆的心因性休克。而近年上市的NOACs藥品亦為PE病人帶來治療新選擇，以下將針對NOACs藥品在PE治療相關實證文獻進行探討。

2014年van Es等人發表一篇系統性分析文章，納入2009-2013年間6篇(RE-COVER I, II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE)隨機對照試驗共27,023名VTE病人，比較使用NOACs治療後再栓塞及出血風險是否與傳統warfarin療法具統計差異。試驗中四種NOACs於VTE治療劑量詳述如下：單用rivaroxaban 15 mg bid 21天後轉為20 mg qd；單用apixaban 10 mg bid 7天後轉為5 mg bid；起始治療須以LMWH/UFH治療至少5天再以dabigatran 150 mg bid接續治療；起始治療須以LMWH/UFH治療至少5天再以edoxaban 60 mg qd接續治療。

結果顯示，NOACs組在VTE復發及VTE相關死亡率部分不劣於 (non-inferior) VKAs組 (2.0% vs. 2.2%, RR 0.9, 95%CI 0.77-1.06)，整體死亡率兩組不具統計上差異 (RR 0.98, 95%CI 0.84-1.14)；出血風險部分NOACs組相較於VKAs組可顯著降低大出血風險 (1.1% vs. 1.8%, RR 0.61, 95%CI 0.45-0.83; $p=0.002$)、顱內出血風險 (0.1% vs. 0.3%, RR 0.37, 95%CI 0.21-0.68; $p=0.001$)、致死性出血風險 (0.1% vs. 0.2%, RR 0.36, 95%CI 0.15-0.84; $p=0.02$) 及臨床相關非大出血風險 (6.3% vs. 8.0%, RR 0.73, 95%CI 0.58-0.93; $p=0.01$)；但在腸胃道出血風險 (0.5% vs. 0.6%, RR 0.78, 95%CI 0.47-1.31; $p=0.35$) 兩組則無顯著差異。次族群分析結果顯示，在PE、體重 ≥ 100 公斤、年齡 ≥ 75 歲、Ccr 30-49 ml/min及癌症族群NOACs療效皆不亞於VKAs；在年齡 ≥ 75 歲 (RR 0.56, 95%CI 0.38-0.82) 及癌症 (RR 0.57, 95%CI 0.36-0.91) 族群中NOACs組還可顯著降低VTE之復發。值得注意的是，由於dabigatran臨床試驗中所納入的病人僅約20%為肺栓塞，且在肺栓塞復發率方面，dabigatran組略高於warfarin組，使得此藥在肺栓塞治療有效性仍未具充分的證據支持。然而並非所有PE病人皆適合使用NOACs，根據2016年Chest治療指引中建議，嚴重腎功能不良 (Ccr <15 ml/min)、使用機械性瓣膜、服藥順從性差、罕見部位栓塞及心臟血栓 (cardiac thrombosis) 等族群不建議選用NOACs治療。

綜合上述實證文獻，NOACs在PE治療效果皆不亞於現有的enoxaparin / warfarin標準療法，副作用發生率與標準療法相似或較低、藥效作用迅速、較少藥物交互作用、不須監測INR、其中apixaban及rivaroxaban可直接作為急性PE的起始治療，為臨床使用增添便利性與選擇性。不過NOACs藥品臨床用於PE治療經驗仍不足、藥價遠高於warfarin、無專一性解毒劑、無標準化監測指標、PE急性期一日需服藥兩次等缺點仍是臨床使用需審慎考量的面向。

參考資料：

1. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976-90.
2. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.

表、本院新型口服抗凝血劑於急性肺栓塞治療比較

學名	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran*
英文商品名	Eliquis®	Lixiana®	Xarelto®	Pradaxa®
中文商品名	艾必克凝	里先安	拜瑞妥	普栓達
規格含量	5 mg	30, 60 mg	10, 15, 20 mg	75, 110, 150 mg
作用機轉	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Direct thrombin inhibitor
是否可直接投藥	是	否，需先以注射型抗凝血劑治療至少5天	是	否，需先以注射型抗凝血劑治療至少5天
用法用量	起始：10 mg bid 維持：5 mg bid	60 mg qd	起始：15 mg bid 維持：20 mg qd	150 mg bid
腎功能不全	Ccr 15-29 ml/min：謹慎使用 Ccr<15 ml/min：禁用	Ccr 15-50 ml/min：30 mg qd Ccr<15 ml/min：禁用	Ccr 30-50 ml/min：前3週15 mg bid之後轉20 mg或15 mg qd Ccr<30 ml/min：避免使用	Ccr<30 ml/min：禁用
肝功能不全	Child-Pugh C：禁用	Child-Pugh C：禁用	Child-Pugh B,C：禁用	無調整建議，應謹慎使用

* TFDA尚未核准dabigatran用於肺栓塞治療

用藥新警訊
Medication Watch

2017年4月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
4/20	美國FDA發佈警訊，因可能造成呼吸緩慢、呼吸困難甚至致死等嚴重嚴重不良反應，codeine和tramadol禁用於12歲以下兒童，並限制部份12歲以上青少年之使用；此外亦不建議授乳婦女使用。FDA同時要求所有含codeine和tramadol之處方藥更新仿單標示。	Codeine和tramadol為鴉片類止痛劑。FDA強調codeine單方和所有含tramadol之藥品均僅核准成人使用。針對其可能導致呼吸抑制甚至死亡之險，FDA曾於2013/2/20要求codeine仿單於最高風險警示加註禁用於18歲以下兒童扁桃腺或腺樣增殖體切除術後止痛；且於2015/6和2015/9發佈警訊提醒，CYP2D6快速代謝者 (ultra-rapid metabolizers) 具較高之嚴重呼吸風險。本次仿單新增內容包括：(1) Codeine和tramadol禁用於12歲以下兒童；(2) Tramadol禁用於18歲以下兒童扁桃腺或腺樣增殖體切除術後止痛；(3) 因可能增加嚴重呼吸問題風險，codeine和tramadol不建議用於12-18歲有肥胖、阻塞型睡眠呼吸中止、嚴重肺部疾病之青少年；(4) 因可能導致母乳餵哺嬰兒過度嗜睡、哺乳困難、嚴重呼吸問題甚至致死，不建議授乳婦女使用codeine和tramadol。美國FDA將持續評估此安全事件，並考慮是否需針對含codeine成藥之使用採取進一步之規範。經查衛福部核准含codeine成份藥品許可證共187張；含tramadol成份藥品許可證共31張，食藥署表示將蒐集國內外相關資料，評估仿單修訂內容。本院現有品項包括codeine (Codeine phosphate tab 30 mg；Codeine phosphate inj 15 mg/ml)、tramadol (Muaction SR tab 100 mg；Tramal inj 100 mg/2 ml)、Ultracet tab (tramadol 37.5 mg+ acetaminophen 325 mg)。
4/27	美國FDA於2016/12/14發佈警訊，未滿3歲的幼童和懷孕第3期之婦女反覆或長時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑，可能影響兒童腦部發育。FDA同時要求全身性麻醉劑和鎮靜劑之仿單警語加註此風險，本次公告正式核可之仿單變更內容。	本次仿單更新內容包括：(1) 新增警語，指出反覆或長時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑可能會對3歲以下兒童的大腦發育產生負面影響。(2) 新增動物試驗資訊，幼年動物和懷孕動物研究顯示暴露於麻醉劑或鎮靜劑3小時以上，會造成發育中之腦神經細胞大量流失；幼年動物試驗顯示，這些變化可導致動物行為或學習的長期負面影響。FDA再次強調任何需麻醉之非緊急處置，均應謹慎評估其臨床效益與風險以決定適當的手術時機，病人在危及生命時，不應延誤必要手術的進行。