



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

108年3月
第29卷第3期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如

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

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Vedolizumab 發炎性腸道疾病治療新選擇

王怡晴

發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一種反覆發作於腸道的慢性發炎疾病，主要由潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 和克隆氏症 (Crohn's disease) 兩種疾病組成。在臺灣的盛行率，潰瘍性結腸炎為每十萬人口約 12 名，每年新確診個案約 350 人；克隆氏症則為每十萬人口約 3-4 名，每年約有 75 個新發生病例。二者好發於 15 至 40 歲，致病原因不明，懷疑與感染、過敏反應、環境影響、免疫反應、遺傳、情緒壓力等因素有關。二者病理機轉類似，但潰瘍性結腸炎主要侵犯直腸及乙狀結腸，病灶是連續性的，限於腸道黏膜及黏膜下層發炎，臨床表現主要是腹瀉，且多為血便，其他如腹部絞痛、裡急後重 (tenesmus)、便秘，也可能出現發燒、疲倦和體重減輕等。而克隆氏症則發病於口腔至肛門之所有消化道部位，較常見的部位為小腸和結腸，其病灶常是多發性且呈現跳躍性的，整個腸壁包括黏膜、黏膜下層、肌肉層及漿膜層都會被侵犯，常見的症狀包括陣發性右下腹痛、腹瀉或便秘、體重減輕、偶會發燒，嚴重者可能導致腸阻塞、腸道瘻管、巨結腸、腸穿孔等。治療目標包括誘導緩解及維持緩解、預防可能併發症並改善病患生活品質。治療藥物包括 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 衍生物如 mesalazine 或 sulfasalazine、類固醇、免疫調節劑 (如 azathiopurine、6-mercaptopurine 或 cyclosporine) 與生物製劑：腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF α) 抑制劑 (如 infliximab、adalimumab 及 golimumab)。誘導治療以 5-ASA 為第一線用藥，經由口服、栓劑或灌腸給予，或加上口服類固醇使用，療效不佳者需

考慮免疫調節劑或 TNF α 抑制劑治療。維持治療以口服 mesalazine 為第一線藥物，但不建議使用類固醇，而對類固醇依賴型患者則可以免疫調節劑或 TNF α 抑制劑作維持治療藥物。若出現腸阻塞、瘻管、腸穿孔等併發症，可考慮外科手術治療。

2014 年 5 月美國 FDA 核准全新機轉的發炎性腸道疾病藥品 vedolizumab (Entyvio[®]) 上市，用於對 TNF α 抑制劑或免疫調節劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性之中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者或中度至重度活性克隆氏症成年患者。臺灣衛生福利部亦於 2016 年 11 月核准本藥用於前述二項適應症，並於 2017 年 10 月獲健保給付。潰瘍性結腸炎和克隆氏症的重要標記為慢性發炎，而慢性發炎的重要促成分子包括 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白和 MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) 的交互作用， $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白會表現在少量偏好移入胃腸道的記憶 T 淋巴細胞 (memory T-lymphocytes) 表面，MAdCAM-1 則主要由腸道內皮細胞表現，在 T 淋巴細胞移向腸道淋巴組織的過程中，扮演重要角色。Vedolizumab 即為專一結合 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白的一種人化單株抗體，會阻斷 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白和 MAdCAM-1 的交互作用，抑制記憶 T 淋巴細胞穿越血管內皮遷移進入發炎的胃腸道薄壁組織，而達到治療成效。

Feagan 等人於 2013 年發表針對中至重度潰瘍性結腸炎成年患者進行的兩項雙盲、安慰劑對照試驗，誘導治療期：374 名患者 (組 1) 依 3:2 隨機分配到第 0 週和第 2 週接受 vedolizumab 300

mg或安慰劑；額外有521名患者(組2)亦在第0週和第2週接受vedolizumab，允許併用穩定劑量之mesalazine、prednisone ≤ 30 mg/日及免疫調節劑，於第6週進行療效評估。第6週，組1中vedolizumab組和安慰劑組的臨床反應率分別為47.1%和25.5% (95% CI:11.6-31.7, $p<0.001$)；組2臨床反應率高達44.3%。接著進入維持治療試驗，納入所有組1及組2在第6週對vedolizumab有反應的患者(373名)以1:1:1雙盲方式隨機分配至每8或4週繼續接受vedolizumab 300 mg或每4週接受安慰劑治療，直到第52週。第52週達臨床緩解者，每8週給予vedolizumab組中有41.8%，每4週給予vedolizumab組有44.8%，兩組結果相似且皆顯著優於安慰劑組(15.9%)，其中以每8週給予vedolizumab較符合經濟效益。Vedolizumab組和安慰劑組的不良事件發生率則相似。

Vedolizumab用於克隆氏症也有相似結果，Sandborn等人利用相似實驗設計將vedolizumab用於中度至重度活性克隆氏症成人患者，第6週達臨床緩解者vedolizumab組有14.5%，顯著優於安慰劑組的6.8% ($p=0.02$)。第52週達臨床緩解者，每8週給予vedolizumab組中有39%，每4週給予vedolizumab組有36.4%，兩組結果相似且皆顯著優於安慰劑組(21.6%)，且以每8週給予vedolizumab較具經濟效益。Vedolizumab組較安慰劑組則有較高嚴重不良事件發生率(24.4% vs.15.3%)、感染(44.1% vs. 40.2%)及嚴重感染(5.5% vs. 3.0%)。

基於前述臨床試驗結果，vedolizumab建議劑量為300 mg，使用方式為第0週、第2週和第6週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔8週給藥一次。第14週未出現治療效益證據的患者應停止治療。Vedolizumab清除依循線性和非線性路

徑；非線性清除會隨濃度升高而降低，線性清除率約為每天0.157公升，300 mg劑量下之血清半衰期約為25天，且分佈體積約為5 L。尚未有腎臟或肝功能不全患者之研究。常見副作用包括鼻咽炎、頭痛、關節痛、噁心、發熱、上呼吸道感染、倦怠、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹等。接受vedolizumab治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估，活動性結核病患不可使用，若診斷為潛伏性結核感染者，應採取適當的預防措施，療程中持續監測結核病再復發；病毒性B型肝炎帶原者，應於治療期間和治療後數月密切監測活動性HBV感染的徵兆和症狀。可考慮非活性疫苗，如流感疫苗，而活性疫苗需在臨床上效益高於風險時使用。另外，亦需注意進行性多病灶腦白質病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)之風險。不建議同時使用vedolizumab與其他生物製劑治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症。

發炎性腸道疾病會造成腹瀉、腹痛及疲倦等，可能嚴重影響生活，現有的治療藥物有其局限性，如5-ASA僅一般有效、類固醇有難以接受的不良事件且不適合用於維持治療，TNF α 抑制劑雖然有效，但容易患有嚴重感染等。因此，全新機轉生物製劑vedolizumab在誘導治療及維持治療皆具顯著療效，提供患者多一種用藥選擇。

參考資料：

1. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.

表、本院治療發炎性腸道疾病之生物製劑

學名	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Vedolizumab
商品名	Humira [®]	Simponi [®]	Remicade [®]	Entyvio [®]
劑量劑型	40 mg/0.4 ml/PFS	50 mg/0.5 ml/PFS	100 mg/powder for infusion	300 mg/powder for infusion
機轉	TNF α 抑制劑	TNF α 抑制劑	TNF α 抑制劑	專一結合 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白，阻斷 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白和MAdCAM-1的交互作用
IBD適應症	1. 中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患 2. 6歲以上小兒及成人中度至重度克隆氏症	中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患	1. 小兒(6-17歲)及成人中度至重度活動性潰瘍性結腸炎；成人活動性瘻管性克隆氏症 2. 小兒(6-17歲)及成人中度至重度活動性克隆氏症	1. 中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者 2. 中度至重度活性克隆氏症成年患者
健保價/支	14002元	31200元	14686元	57744元

藥品新知

Drug Update

PD-L1抑制劑－Atezolizumab 用於晚期轉移性NSCLC

林子超

臺灣的肺癌以非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 為主，約佔85-88%。晚期轉移性NSCLC的藥物治療包括傳統化學治療、標靶藥物及免疫療法。傳統二線化學治療以docetaxel為主，副作用大，且反應率有限。標靶藥物用於具有驅動突變 (driver mutations) 基因的病人才較有效，且需考量病人對副作用的耐受性及抗藥性，此類藥品包括EGFR-TKI (epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor) 如gefitinib (Iressa[®])，及ALK (anaplastic lymphoma kinase) 抑制劑。免疫療法anti-PD-1 (anti-programmed death-1) 藥品如nivolumab及pembrolizumab，整體存活期已被證實較docetaxel佳。2016年10月美國FDA 核准PD-L1 (programmed death ligand 1) 抑制劑atezolizumab (Tecentriq[®], 1200 mg/20 ml) 用於先前曾接受化學治療失敗之晚期或轉移性NSCLC，本院治療晚期轉移性NSCLC之免疫療法藥物比較如附表。

PD-L1是表現在腫瘤細胞與浸潤腫瘤免疫細胞上的免疫檢核點蛋白質，它能藉由與PD-1及B7.1 (CD80) 受體結合，而負調控抗腫瘤T細胞的作用。Atezolizumab是一種人類化的PD-L1單株抗體，會與PD-L1結合而阻斷PD-L1-PD-1與PD-L1-B7.1 (CD80) 受體結合，可免除因PD-1與PD-L1結合而產生的抑制T細胞抗腫瘤作用，亦即增強T細胞抗腫瘤作用。Atezolizumab除了抑制PD-L1/PD-1路徑，也較anti PD-1藥品nivolumab與pembrolizumab多阻斷PD-L1/CD80路徑，因而可能加強負調控免疫反應，進而阻止抑制T細胞活化與細胞激素產生。Atezolizumab直接作用在PD-L1上，可保留完整PD-L2與PD-1的作用，保持免疫的恆定性，減少自體免疫的發生。

依據Rittmeyer等人於2017年進行的第三期臨床試驗 (OAK試驗) 結果，atezolizumab被核准用於治療轉移性NSCLC，此試驗共收錄1225位曾使用一或兩次含鉑類化學治療失敗之NSCLC病患，不考慮其PD-L1表現，以1:1隨機分配成二組，其中425位給予atezolizumab每3週靜脈輸注1200 mg，另外425位給予docetaxel每3週靜脈輸注75 mg/m²，

研究結果顯示，atezolizumab組相較於docetaxel組，整體存活期延長4.2個月 (13.8個月 vs. 9.6個月；HR 0.73； $p=0.0003$)，且不論PD-L1的表現率或組織學為非鱗狀肺癌或鱗狀肺癌，atezolizumab治療均能延長整體存活期。

衛福部於2017年7月核准atezolizumab用於治療接受含鉑類化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性NSCLC，但病患若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，則需先經EGFR或ALK抑制劑治療，若治療後疾病惡化才可使用atezolizumab。Atezolizumab建議劑量為每3週一次，每次1200 mg，靜脈輸注60分鐘，不可靜脈推注或快速灌注給予，治療至疾病惡化或無法耐受毒性為止，若可耐受第一次輸注，後續輸注時間可縮短為30分鐘。肝、腎功能不全之病患不需調整劑量。

Atezolizumab常見的不良反應包括疲倦 (52%)、食慾降低 (24-35%)、噁心 (22-25%)、便秘 (15-21%)、咳嗽 (14 -30%)、及呼吸困難 (12-32%)，免疫副作用發生機率較低，如間質性肺炎、內分泌功能異常等。當發生下列情況時，應暫停atezolizumab治療：第2級肺炎 (pneumonitis)、第2或3級腹瀉或結腸炎、AST或ALT介於正常值上限的3-5倍或總膽紅素介於正常值上限的1.5-3倍，症狀性垂體炎 (hypophysitis)、腎上腺功能不全、甲狀腺機能低下或亢進或第3或4級高血糖、第2級眼睛發炎毒性、第2或3級胰臟炎或第3或4級澱粉酶或脂酶濃度升高、第3或4級感染、第2級輸注相關反應、第3級皮疹。若上述不良反應回復到第0至1級時，可重新開始使用atezolizumab。

Atezolizumab是第一個被核准的PD-L1癌症免疫治療藥物，不用考慮病患PD-L1表現，可用於治療晚期轉移性NSCLC，但衛生福利部核可此藥適應症規定病患若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，需先使用EGFR或ALK抑制劑直到疾病惡化才可使用本藥。美國NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療準則已將atezolizumab列為晚期轉移性NSCLC之接續治療用藥，健保自108年4月1號起予以給付。

參考資料：

- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-65.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1837-46.

表、轉移性非小細胞肺癌之免疫療法藥物比較

學名	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
英文商品名	Tecentriq®	Opdivo®	Keytruda®
中文商品名	癌自禦	保疾伏	吉舒達
規格含量	Vial, 1200 mg/20 mL	Vial, 20 mg/2 ml	Vial, 50 mg/vial
作用機轉	Anti-PD-L1	Anti-PD-1	Anti-PD-1
適應症	1.接受含鉑類化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性NSCLC 2.與bevacizumab、paclitaxel和carboplatin併用，轉移性非鱗狀NSCLC一線治療	接受含鉑類化療時或之後惡化的轉移性鱗狀NSCLC之人	1.具PD-L1高度表現(≥50%)的轉移性NSCLC患者之第一線治療 2.接受含鉑類化學治療後，疾病惡化且具PD-L1高度表現的晚期NSCLC 3.與pemetrexed及carboplatin併用，轉移性非鱗狀NSCLC一線治療
用法用量	IV: 1200 mg q3w	IV: 240 mg q2w	IV: 200 mg q3w

用藥新警訊

Medication Watch

2018年12月藥物安全警訊

王苾如、周千澧、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
12/20	美國FDA發布警訊，特定病人使用全身性fluoroquinolone (FQ) 類抗生素，可能增加罕見但嚴重的主動脈瘤破裂或主動脈剝離風險。FDA已要求所有全身性FQ藥品仿單及病人用藥指南加註上述風險。	美國FDA評估不良事件通報資料庫 (FAERS) 及藥物流行病學研究後發現，使用全身性fluoroquinolone (FQ) 類抗生素可能增加罕見但嚴重的主動脈剝離或主動脈瘤破裂風險，進而導致危及生命的出血，甚至死亡。FDA提醒醫療人員，除非沒有其他選擇，否則FQs不應用於具主動脈瘤或具主動脈瘤風險的病人，包括：具周邊動脈粥狀硬化血管病史、高血壓、血管病變相關遺傳性疾病 (如：Marfan syndrome、Ehlers-Danlos syndrome) 及老年人。對於具主動脈瘤病史之病人，例行檢查與治療有助於預防動脈瘤生長與破裂，而戒菸、健康飲食及控制血壓和膽固醇等生活方式調整，亦有助於降低發生主動脈瘤之風險。若疑似發生主動脈瘤或主動脈剝離，應立即停藥。主動脈瘤生長之徵兆和症狀依其生長的位置而異，包括：胃部有跳動、悸動感；背或胃側面深度疼痛；持續數小時或數天的胃部持續疼痛；下顎、頸、背或胸部疼痛；咳嗽或聲音嘶啞；呼吸短促、呼吸或吞嚥困難。FDA提醒病人，若出現相關症狀，如胃、胸或背突然出現嚴重且持續性疼痛時，應立即前往急診就醫或撥打119尋求緊急醫療協助。若對用藥有任何疑問，切勿於諮詢醫療人員前自行停用抗生素。經查現行TFDA核准之FQs中文仿單皆未刊載「使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險」，是否更新該類藥品之中文仿單，TFDA現正評估中。本院現有全身性FQs包括：ciprofloxacin (Cinolon [®] FC tab 250 mg；Ciproxin [®] inj 200 mg/100 ml；Seforce inj 400 mg/200 ml)、levofloxacin (Cravit [®] tab 500 mg；Cravit [®] inj 500 mg/100 ml)、moxifloxacin (Avelox [®] tab 400 mg；Avelox [®] inj 400 mg/250 ml)。