



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 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：馬 旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年07月  
第 31 卷 第 7 期

主 編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>

編 輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

## Tocilizumab用於嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19)

林益生

問：Tocilizumab可以用在嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 病人嗎？

答：Tocilizumab為一種抗介白素-6 (interleukin-6, IL-6) 受體之人類化單株抗體，可抑制IL-6所調節的訊息傳遞。IL-6為一種促發炎細胞激素，與T細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期之肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生理反應有關。藥效學上發現tocilizumab可降低C反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降低紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 與提升血紅素等變化。目前tocilizumab靜脈注射劑已核准用於類風濕性關節炎、多關節性幼年型原發性關節炎與全身性幼年型原發性關節炎，而皮下注射劑也已核准用於類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎。

COVID-19是一種由新型冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 引起的感染性呼吸道疾病，會擾亂人體的免疫系統，使其過度反應並產生危險的高程度發炎反應。推測tocilizumab可能透過阻

斷IL-6訊息傳遞以減少發炎反應並幫助免疫系統抵抗COVID-19，故陸續有數個臨床研究嘗試證明。Guaraldi等人於2020年發表的回溯性世代研究收錄了544位嚴重COVID-19的病人，其中179名使用tocilizumab (含皮下或靜脈注射)，相較於365名接受標準治療者，死亡風險下降38% (adjusted HR 0.38, 95% CI 0.17-0.83,  $p < 0.015$ )。2020年Gupta等人發表的多中心世代研究比較433名入住加護病房兩天內使用tocilizumab的COVID-19病人與3491名未用tocilizumab者，發現tocilizumab組死亡風險下降29% (adjusted HR 0.71, 95% CI 0.56-0.92)。上述兩篇觀察性研究發現tocilizumab能有效降低嚴重COVID-19病人的死亡率，2021年兩個開放標籤隨機分派試驗 (RECOVERY與REMAP-CAP) 也發現嚴重COVID-19的病人使用tocilizumab能有效降低死亡率。RECOVERY trial收錄4116位COVID-19病人，病人均為血氧飽和度 $< 92\%$ 或使用任何類型的氧氣支持且CRP  $\geq 7.5$  mg/dL，其中有2022名病人接受靜脈注射tocilizumab治療，2094名接受標準治療，兩組均有82%併用類固醇治療。結果顯示tocilizumab組相較於標準治療組，28天內的死亡率較低 (RR

0.85, 95% CI 0.76-0.94,  $p=0.0028$ )；病人順利在28天內出院的比率也較高 (RR 1.22, 95% CI 1.12-1.33,  $p<0.0001$ )。在沒有機械式呼吸器的病人中，Tocilizumab組相較於標準治療組，死亡率或用上機械式呼吸器的機率較低 (RR 0.84, 95% CI 0.77-0.92,  $p<0.0001$ )。另一篇REMAP-CAP trial裡的免疫調控治療組則收錄895名入住ICU之嚴重COVID-19的病人，其中有353名於入住ICU 24小時內接受tocilizumab治療，治療劑量為8 mg/kg，至多800 mg。研究發現tocilizumab組相較於402名接受標準治療組，無器官衰竭之勝算較高 (adjusted OR 1.64, 95% CI 1.25-2.14)，住院存活勝算也較高 (adjusted OR 1.64, 95% CI 1.14-2.35)。不過仍有一些隨機分派試驗持不同的結果，COVACTA trial收錄294名tocilizumab的嚴重COVID-19病人，與144名安慰劑組病人相比，28天死亡率並無統計差異 (weighted difference 0.3%, 95%CI -7.6-8.2,  $p=0.94$ )。EMPACTA trial收錄249名接受tocilizumab治療的COVID-19住院病人，與128名安慰劑組病人相比，28天死亡率並無統計差異 (weighted difference 2.0%, 95% CI -5.2-7.8)。不過RECOVERY合作小組將上述四個及其他五個案例數不多的隨機分派試驗進行綜合分析，結果發現tocilizumab組相較於標準治療組，死亡率較低 (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.94,  $p=0.0017$ )。綜上所述，Tocilizumab對嚴重COVID-19病人的存活率有一定的益處。

因此，衛生福利部疾病管制署第十二版新型冠狀病毒感染臨床處置暫行指引建議tocili-

zumab (1) 與dexamethasone併用於嚴重肺炎以上 (未使用吸氧治療下 $SpO_2 \leq 94\%$ 、需使用吸氧治療、高流量氧氣或非侵襲性呼吸器、使用機械式呼吸器或ECMO) 或 (2) 與dexamethasone及remdesivir併用於未使用吸氧治療下 $SpO_2 \leq 94\%$ 、需使用吸氧治療、高流量氧氣或非侵襲性呼吸器的病人，使用時機為住院3天內，且入住ICU 24小時內或未入住ICU但 $CRP \geq 7.5$  mg/dL。建議劑量為單次靜脈注射8 mg/kg，至多800 mg。Tocilizumab應避免用於近期有使用其他的生物製劑、無法控制的其他感染症、對tocilizumab過敏、ANC  $<500$  cells/ $\mu$ L、血小板  $<50000$  cells/ $\mu$ L、肝功能大於5倍者或有腸胃道穿孔風險者，亦不建議與baricitinib併用。本院目前已開檔Actemra<sup>®</sup> (COVID) soln for infu. 80 mg/4 ml (tocilizumab) 供公費使用。輸注前須先抽取tocilizumab所需劑量相等體積與0.9%或0.45%氯化鈉溶液配製至100 mL，輸注時間至少60分鐘以上。開封前應貯存於2至8°C，勿冷凍；若以0.9%氯化鈉稀釋可在2至8°C或室溫保存最多24小時；若以0.45%氯化鈉稀釋則可在2至8°C保存最多24小時，但室溫最多保存4小時，配製後均應避光貯存。

#### 參考資料：

1. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-45.
2. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(16):1491-502.



## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

# Netupitant/palonosetron 用於預防化療引起之噁心嘔吐

盧孟穗

問：51歲女性，診斷為第四期大腸直腸癌合併肝臟及左側卵巢轉移，本次入院因腫瘤指數上升將轉換為新治療組合FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan)，考量病人先前接受FOLFOX (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin) 治療後發生嚴重噁心嘔吐副作用，請問病人施打新治療組合是否可以netupitant/palonosetron (Akyneo®) 預防化療後噁心嘔吐副作用?用法為何?

答：近幾十年來癌症的化學治療日新月異，各種新藥或新治療組合能有效延長病人存活期，然而化療後所產生的噁心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 卻仍是病人最恐懼的副作用之一，若CINV未能獲得妥適的預防或控制將會嚴重影響病人生活品質，甚至影響其接受後續化療的意願。大部分病人在接受完化療後的1-2小時內即有可能開始產生噁心嘔吐的症狀，於4-6小時內症狀最明顯，並在18-24小時內緩解。CINV依副作用發生時間分為24小時內發生之急性嘔吐 (acute emesis) 及超過24小時後才發生之延遲性 (delayed) 嘔吐、因過往使用經驗不佳引起之預期性 (anticipatory) 及突發性 (breakthrough) 噁心嘔吐等四類。依據2021年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 及2020年美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 最新化療止吐治療指引中建議，將單一化療藥品依致吐性發生率分為高致吐性 (>90%)、中致吐性 (>30%-90%)、低致吐性 (>10%-30%) 及微致吐性 (<10%) 四大類，化學治療組合中以單一藥品致吐風險等級最高者視為其化療組合之分級，再根據不同致吐

程度給予最有效預防藥品及治療策略。

目前臨床上最主要作為預防CINV治療之止吐藥包含 (1) 血清素抑制劑 (5-HT3 receptor antagonists, 5-HT3RA) 如：ondansetron、granisetron、palonosetron (2) NK1拮抗劑 (neurokinin-1 receptor antagonists, NK1RA) 如：aprepitant、fosaprepitant、netupitant (3) dexamethasone (DEX) (4) olanzapine四大類。其他輔助性治療藥品則有 lorazepam、metoclopramide、抗組織胺 (histamine 2 blocker, H2 blocker) 及cannabinoids等。根據NCCN治療指引建議，若使用高致吐類藥品或療程，應於第一天合併使用5-HT3RA+NK1RA+DEX±olanzapine三至四種藥品或olanzapine+palonosetron+DEX，並於第二至第四天持續使用DEX或olanzapine (限用於第一天已使用olanzapine) 作為CINV之預防；若選用中致吐性藥品則建議於第一天合併5-HT3RA+DEX±NK1RA藥品或olanzapine+palonosetron+DEX，並於第二至第三天視情況接續給予DEX之預防療程。NCCN治療指引中特別提及合併NK1RA建議用於具有CINV風險因子或過去曾使用5-HT3RA+DEX但治療失敗者。雖各種5-HT3RA藥品均為第一線，但若療程中未合併NK1RA治療的話，建議選用對5-HT3親和力最高的palonosetron；若選用低致吐性藥品則建議選用單次劑量5-HT3RA、DEX、metoclopramide或prochlorperazine其中一種藥品即可；微致吐性藥品則不需常規性給予預防性止吐藥。

2017年10月在臺灣核准上市之嘔可舒 (Akyneo®) 口服複方膠囊有效成分為netupitant 300 mg及palonosetron 0.5 mg。Netupitant 為一種作用於物質P的新成份NK1RA，半衰期約 $80 \pm 29$  小時，可用於預防化學療法引起之急性及延遲

性噁心和嘔吐；palonosetron則屬於新一代長效5-HT<sub>3</sub>RA，對於血清素受體親合力為其他第一代5-HT<sub>3</sub>RA的30-100倍，半衰期長達40小時，palonosetron亦可協同作用於NK1 pathway加強NK1RA止吐效果，多篇臨床研究於接受中或高致吐性化療藥品之病人，皆顯示單次給予口服netupitant/palonosetron (NEPA) 合併DEX可顯著改善病人CINV，故主要核准用於預防癌症化學療法後之急性及延遲性噁心和嘔吐。對於使用中高致吐性化療藥品者，於化療週期第一天給藥前一小時給予一粒Akynzeo<sup>®</sup>膠囊，並於化療前30分鐘口服給予DEX 12 mg，後續第二至第四天接續給予口服DEX 8 mg (中致吐性藥品僅須給至第三天)。Akynzeo<sup>®</sup>常見的副作用為頭痛 (9%)、虛弱 (8%)、疲倦 (4-7%)、消化不良 (4%)、便秘 (3%)、紅斑 (3%) 等。由於netupitant主要經CYP3A4代謝，應避免併用強力CYP3A4誘導劑；且因palonosetron屬5-HT<sub>3</sub>RA，若併用正腎上腺素與血清回收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 或選擇性血清回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 應小心是否出現血清素症候群之現象。

本例病人預計使用之FOLFIRI療程中包含中致吐性irinotecan及低致吐性5-fluouracil藥品，

故應以中致吐性藥品作為本例病人此次止吐藥之選擇依據。根據ASCO及NCCN治療指引中建議，使用中致吐性化療藥品第一天可選用單次給予NEPA+DEX，第二至第三天則視情況接續給予DEX。若考量病人屬女性、過去曾有CINV情況之風險因子，於化療第一天給予一粒Akynzeo<sup>®</sup>合併口服DEX以預防CINV符合臨床治療指引建議。惟目前Akynzeo<sup>®</sup>臺灣健保給付限用於防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐，每次療程限用一粒，且自使用起三日內不得併用其他5-HT<sub>3</sub>RA及NK1RA製劑，故須以自購方式開立。

#### 參考資料：

1. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328-33.
2. Hesketh P J, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-6.

表、2021年NCCN治療指引建議止吐劑之用法用量 (僅列本院現有藥品)

藥品分類/藥名	用法用量
5-HT <sub>3</sub> receptor antagonist	
Dolasetron	100 mg PO once
Granisetron	10 mg SC or 2 mg PO or 0.01 mg/kg IV once
Palonosetron	0.5 mg PO or 0.25 mg IV once
Neurokinin-1 receptor antagonists	
Aprepitant	Day 1: 125 mg PO once; Day 2-3: 80 mg PO daily <sup>1</sup>
Netupitant/palonosetron	300 mg/0.5 mg PO once <sup>2</sup>
Olanzapine	5-10 mg PO daily on day1-4 <sup>3</sup>
Dexamethasone	Day 1: 12 mg PO/IV once; Day2-4: 8 mg PO/IV daily <sup>4</sup>

<sup>1</sup>第一天選用aprepitant者，後二天建議以aprepitant持續治療。

<sup>2</sup>目前含netupitant藥品僅以複方藥品上市。

<sup>3</sup>若第一天有選用olanzapine者，後續建議以olanzapine持續治療。

<sup>4</sup>除第一天選用aprepitant及olanzapine者外，其他高致吐性療程皆建議dexamethasone接續治療四天，中致吐性療程接續治療三天。