



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

109年7月
第30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

藥品新知

Drug Update

Dupilumab用於異位性皮膚炎

王怡晴

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 是一種慢性反覆發作且引起高度搔癢的皮膚發炎性疾病，會造成病人睡眠不足、焦慮、不安，進而影響生活品質。在兒童的盛行率約25-30%，成人約10%；在臺灣，盛行率約為6.7%。特徵為皮膚屏障功能受損、表皮水分流失和皮膚發炎，造成的主要原因為Th2細胞刺激IL-4、IL-10、IL-13和IL-31分泌及發炎性樹突表皮細胞增加，其中IL-4和IL-13會引發海綿樣皮膚水腫，減少角質形成細胞 (keratinocytes) 中絲聚蛋白 (filaggrin) 的基因表現，造成皮膚屏障破壞；此外，IL-31會導致患者搔癢增加。

根據臺灣皮膚科醫學會發表的異位性皮膚炎治療共識，將治療分為三線：第一線治療包括潤膚劑 (emollient)、外用類固醇、抗組織胺和病人衛教；第二線治療包括外用鈣調磷酸酶抑制劑 (topic calcineurin inhibitors, TCIs)、短時間高劑量全身性類固醇、光治療 (phototherapy) 和局部/全身性抗生素；第三線治療包括免疫調節劑、防腐劑 (antiseptic) 和替代藥品。外用類固醇及TCIs (如pimecrolimus及tacrolimus)，可用於治療輕至中度異位性皮膚炎。中至重度則可能需要使用全身性免疫抑制劑，如cyclosporine、azathioprine、methotrexate及mycophenolate mofetil；這些藥物已證實有好的療效，但不適用於長期治療，除藥物本身毒性外，大多數藥物並無異位性皮膚炎的適應症，僅cyclosporine在歐洲獲得短期治療成人異位性皮膚炎的適應症。

基於使用全身性免疫抑制劑可有效緩解症狀，但易有許多全身性副作用；外用藥物雖

副作用較少，但僅能抑制局部反應，中至重度異位性皮膚炎的治療仍無良好的解決方式。Dupilumab是一種IgG4人類單株抗體，能專一性結合於IL4及IL-13受體複合體上的IL-4R α 次單位，進而抑制IL4及IL-13的訊息傳遞，抑制IL4及IL-13細胞激素所誘發之反應，包括釋放促發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines)、趨化素 (chemokines)、一氧化氮及免疫球蛋白IgE，為中至重度異位性皮膚炎治療帶來一線曙光。

一項為期1年、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗CHRONO，納入740名中至重度異位性皮膚炎且對外用類固醇反應不良的成年患者，依3:1:3隨機分派至每週施打dupilumab組、隔週施打dupilumab組以及安慰劑組，每組皆併用外用類固醇。在第52週，dupilumab隔週組有36%、每週組有40% 達IGA分數0或1且至少改善2分，顯著優於安慰劑組13% ($p<0.0001$)；隔週組 (65%) 或每週組 (64%) 達EASI-75的受試者比例亦明顯優於安慰劑組 (22%)。不良反應發生率各組相近，其中dupilumab組的注射部位反應和結膜炎發生率高於安慰劑組。

為了評估青少年患者使用dupilumab治療的療效及安全性，一項隨機、雙盲、平行組的第三期試驗納入251名12-17歲且患有中度至重度異位性皮膚炎患者，依1:1:1分派至dupilumab隔週組 (體重 <60 kg，起始劑量400 mg，之後200 mg；若 ≥ 60 kg，起始劑量600 mg，之後300 mg)、每4週施打dupilumab 300 mg組 (起始劑量600 mg) 及安慰劑組。其中250位患者同時存在過敏情況，且多為第2型合併症 (氣喘、食物過敏及過敏性鼻炎)，試驗結束時共240位完成治

療。在第16週達EASI-75的比例dupilumab隔週組為41.5%、每4週組38.1%、安慰劑組則為8.2%；達到IGA0或1的患者比例dupilumab隔週組為24.4%、每4週組17.9%、安慰劑組則為2.4%。Dupilumab組皆顯著優於安慰劑組，其中隔週組優於每4週組。Dupilumab組有較高結膜炎(隔週9.8%；每4週10.8%；安慰劑4.7%)和注射部位反應(隔週8.5%；每4週6.0%；安慰劑3.5%)，和較低非皰疹性皮膚感染(隔週9.8%；每4週9.6%；安慰劑18.8%)。

Dupilumab於2017年4月美國FDA核准上市，2018年5月臺灣核准適應症為患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人患者，可併用或不併用局部皮質類固醇治療。並於2020年6月新增用於12歲以上中度至重度異位性皮膚炎之青少年患者，同時亦核准用於12歲以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之重度哮喘病人的附加維持治療。Dupilumab用於成人異位性皮膚炎起始劑量為600 mg皮下注射，之後隔週注射300 mg；青少年劑量則以體重區分，小於60 kg之起始劑量為400 mg，後續隔週給200 mg；60 kg以上患者則比照成人劑量。皮下注射部位建議於大腿或腹部，但不得注射於肚臍周

圍5 cm以內的範圍。若由照護者幫忙，則可注射於上臂。給予起始劑量約1週後會達到最高平均血中濃度，並於16週前達到穩定血中濃度，生體可用率約61-64%，沒有特定的代謝路徑，預期會經由分解代謝途徑裂解為小肽及氨基酸。肝、腎功能不全者尚無正式研究。常見不良反應包括注射部位反應、結膜炎、口腔疱疹、抗體形成、角膜炎、眼睛癢、過敏及嗜酸性白血球增多症等。另外，接受dupilumab治療的患者應避免接種活菌疫苗。

輕至中度異位性皮膚炎的主要治療方法為局部治療，而中至重度患者則需要使用全身性治療。Dupilumab為第一個被核准用於中至重度異位性皮膚炎的生物製劑，相較於全身性免疫抑制劑有較低副作用，已於2019年12月取得健保給付，期待能造福更多的患者。

參考資料：

1. Seegraber M, Srouf J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:467-74.
2. 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;389:2287-303.

藥品新知

Drug Update

iGlarLixi用於第二型糖尿病

林聖凰

第二型糖尿病為一種慢性代謝性疾病，佔糖尿病患者的90%，罹患率亦逐年上升，是已開發國家及開發中國家的人口主要死因之一。雖然適當的飲食、運動及藥物治療可有效降低血糖、減少併發症的風險，但研究顯示，血糖控制不佳的病人使用胰島素加強治療三年後，僅不到30%的人能達到並維持HbA1c \leq 7.0%的目標。過往，當基礎胰島素單獨療法效果不佳時，再加強飯後血糖控制的方法只有增加餐前胰島素或改為預混型胰島素，但加強胰島素療法的同時，常導致病人出現低血糖、體重增

加、服從性不佳或學習調整劑量困難等問題。隨著針劑藥品GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受體促效劑的上市，藉由合併基礎胰島素與GLP-1受體促效劑治療可以涵蓋糖尿病致病機轉八重奏理論 (ominous octet) 中的七項，包含增加胰臟 β 細胞分泌胰島素的量、減少胰臟 α 細胞分泌昇糖素的量、提昇肌肉組織利用葡萄糖的效率、增加腸道分泌腸泌素 (incretin) 的量、減少肝臟醣質新生、降低脂肪分解 (lipolysis) 和中樞神經傳導物質影響食慾跟進食量，僅未包含增加腎臟對葡萄糖再回收這項機轉。

固定比例合併 (fixed-ratio combinations) 基礎胰島素及GLP-1受體促效劑的針劑產品iGlar-Lixi (insulin glargine+lixisenatide, Soliqua[®]) 及iDegLira (insulin degludec + liraglutide, Xultophy[®]) 於2016年11月被美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准上市, Xultophy[®] 也在2014年9月被歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准, 而Soliqua[®]則是在2017年1月被EMA核准、2018年4月在臺灣取得許可證, 適用於使用基礎胰島素 (每日劑量少於60單位) 或lixisenatide或 metformin合併使用另一種口服降血糖藥/基礎胰島素 (每日劑量少於60單位) 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人, 在飲食與運動外, 做為改善血糖之輔助治療。iGlarLixi為一支3 ml的預填充注射筆, 成份為insulin glargine (iGlar) 和lixisenatide (lix), 有兩種不同比例的品項, 第一種比例為2:1 (iGlar 2 U : lix 1 μ g), 劑量範圍為10-40 U, 第二種比例為3:1 (iGlar 3 U : lix 1 μ g), 劑量範圍為30-60 U。

iGlarLixi的療效與安全性發表在LixiLan-O和LixiLan-L兩項試驗中, LixiLan-O收錄服用口服降血糖藥後血糖仍控制不佳之第二型糖尿病患, 治療30週後, iGlarLixi組與iGlar組和lix組相比有較佳的HbA1c降幅 (-1.6%, -1.3%, -0.9%; $p < 0.0001$), HbA1c達到<7%的人數比例也較高 (73.7%, 59.4%, 33.0%; $p < 0.0001$)。副作用方面, iGlar組的平均體重上升1.1 kg, iGlarLixi組及lix組則下降 (-0.3 kg vs. -2.3 kg); 腸胃道相關副作用iGlarLixi組與lix組相比有較少的噁心 (9.6% vs. 24%) 和嘔吐 (3.2% vs. 6.4%), 但有症狀的低血糖事件與iGlar組相當 (1.4 vs. 1.2 事件/人/年), 皆高於lix組 (0.3事件/人/年)。LixiLan-L收錄服用口服降血糖藥品合併基礎胰島素後血糖仍控制不佳之第二型糖尿病患, 比較治療30週後之iGlarLixi組與iGlar組療效與不良反應發生率, 結果與LixiLan-O研究類似, 但iGlarLixi與iGlar相比腸胃道相關副作用 (噁心、嘔吐、腹瀉) 的發生率均較高。上述兩篇研究顯示固定比例合併基礎胰島素及GLP-1受體促效劑的針劑iGlarLixi相較於iGlar或lix具更好的血糖控制效果及較少的體重上升副作用。

根據2020年American Diabetes Association (ADA) 治療指引建議, 若需使用注射劑型藥品

控制血糖, 且單獨使用基礎胰島素或GLP-1受體促效劑仍無法達血糖控制目標時, 可考慮二者併用。臺灣健保目前只給付Soliqua[®] 100 U/mL+50 μ g/mL (劑量比例2:1), 每支注射筆3 mL, 健保價1,215元。開始給藥前應先停用基礎胰島素或lixisenatide, 對於先前使用iGlar (100 U/mL) 10-20 U的病人, Soliqua[®]的起始劑量為10個劑量單位 (10 U/5 μ g), 先前使用iGlar 20-30 U的病人, 起始劑量為20個劑量單位 (20 U/10 μ g), 若先前使用之基礎胰島素為每日給藥兩次或使用每日一次iGlar (300 U/mL), 則先前給藥的每日總劑量應下調20%以作為Soliqua起始劑量, 而任何其他基礎胰島素的計算方式與 iGlar (100 U/mL) 相同。Soliqua[®]的起始建議劑量不得超過20個劑量單位, 每日最高劑量為40個劑量單位, 若每日總劑量>40個劑量單位時, 需考慮換為其他替代用藥。Soliqua[®]一天一次皮下注射, 注射時間為每日同一餐前一小時內, 注射部位可以選擇腹部、大腿外側或手臂外側, 每天應更換不同位置以避免脂肪增生, 禁用的對象包括正發生低血糖或對iGlarLixi、iGlar、lixisenatide過敏者, 最常見的副作用有鼻咽炎、頭痛、噁心、腹瀉、上呼吸道感染等。未開封前必須冷藏於2-8°C, 在第一次使用後, 可置於25°C以下達28天或30°C以下14天, 超過期限未用完需丟棄。

固定比例合併基礎胰島素及GLP-1受體促效劑的針劑較單一基礎胰島素或GLP-1受體促效劑的治療具有更佳的HbA1c降幅、減少了體重增加的副作用, 同時也可以減低胰島素的劑量, 一天一針的施打方法亦有助於增加順從性, 彈性的劑量調整方便醫師依據血糖變化調整劑量, 提供糖尿病治療的新選擇。

參考資料：

1. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:2026-35.
2. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-80.

藥品諮詢

Question & Answer

使用Montelukast之精神副作用風險

張齡方

問：我的小孩長期以montelukast (Singulair®) 治療氣喘，聽新聞說會有精神相關的副作用嗎？

答：Montelukast (Singulair®) 是一種具有選擇性的口服白三烯素 (leukotriene) 接受體拮抗劑，可專一抑制cysteinyl leukotriene (CysLT1) 接受體，緩解呼吸道平滑肌收縮，減少黏液分泌。TFDA核准適應症為1.預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀，及防止運動引起的支氣管收縮。2.緩解成人及小兒的日間及夜間過敏性鼻炎症狀。根據2019年GINA治療指引，montelukast為控制型藥物，臨床上可替代低劑量吸入性類固醇，或與之併用以治療氣喘。

美國FDA於2008年首次針對montelukast發佈用藥安全資訊，提醒醫 人員及病患，使用montelukast可能發生 為改變，甚至產生自殺意念；更於2020年3月進一步要求廠商將此警告加列於最高風險警示 (Boxed Warning)，係因此藥自1998年上市以來，FDA不良反應通報系統 (FDA Adverse Event Reporting System)，共接獲82件使用montelukast後自殺死亡之案件。然此82件案例中，包括45位成人，19位為小於18歲之兒童，其餘案例年齡不明；多數案件通報資料不完整，如：用藥時間長短、是否有合併用藥或精神共病症等，難以釐清montelukast與不良反應之因果關係。其中通報資料相對完整的34例，多數病人均具自殺之風險因子，如本身已有自殘或行為紊亂之共病或用藥紀錄。

美國FDA曾使用主動監視系統 (Sentinel System) 針對6歲以上氣喘病人，評估使用montelukast是否較吸入性類固醇更容易發生精神相關副作用。研究共納入457,377位病患，以1:1配對，研究結果顯示，兩藥不論在憂鬱症狀 (HR: 1.06; 95% CI: 0.90-1.24) 或自殘行為 (HR: 0.81; 95% CI: 0.63-1.05) 均不具顯著差異。其中有4例自殺個案，兩藥各兩例，均為成人。然FDA認為此研究有其研究限制，如病患發生精神副作用後自行停藥而未就醫，研究本身未考慮病人精神疾病嚴重程度及社經地位等，皆可能使montelukast看似不會提升精神副作用風險。另外，動物實

驗資料發現montelukast可穿透血腦障壁，推測其可能作用於腦部細胞，為導致用藥者出現精神副作用之機轉；然人體實驗顯示腦部中不具leukotriene受體，故推測此機轉應無法成立。

綜觀以上文獻資料，目前montelukast與精神疾病不良反應之因果關係仍未明，多數案例均為成人且具相關風險因子，雖然無法排除兒童使用之疑慮，但目前看起來證據仍略顯不足。Montelukast在本院共有三種適用於兒童的劑型劑量，健保規範如下：(1). 4毫克顆粒劑型，限用於6個月至5歲的氣喘病患。(2). 5毫克咀嚼錠，限用於6歲-14歲的氣喘病患。(3). 10毫克錠劑，限用於15歲以上的氣喘病患。由於一天僅需使用一次，顆粒劑型便於吞服，且口感佳，兒童接受度高。相較於吸入劑型可能受操作技術及是否使用吸藥輔助器影響，導致用藥順從性及疾病控制不佳，montelukast對於兒童病患較佳的服藥順從性，且由於研究亦證實學齡前兒童使用montelukast可改善急性惡化及需升階治療之風險，部分醫師會優先選擇montelukast作為輕、中度氣喘病童的治療用藥，免去家長對於類固醇可能抑制身高的疑慮。

針對montelukast可能引起之精神副作用，美國FDA提醒醫療人員，用藥前應審慎評估其風險與效益，且密切監測病人用藥期間是否發生精神相關不良反應。大部分病人的不良反應發生於montelukast治療期間，且多數人在停藥後緩解；然亦有部分病人停藥後症狀仍持續，或於停藥後才出現相關不良反應。應妥善衛教病人及其照顧者，若病人出現躁動（攻擊性行為或敵意）、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等行為及情緒異常，應儘速回診接受評估。

參考資料：

1. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. U.S. Food and Drug Administration. Retrieved March, 2020, from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.