



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

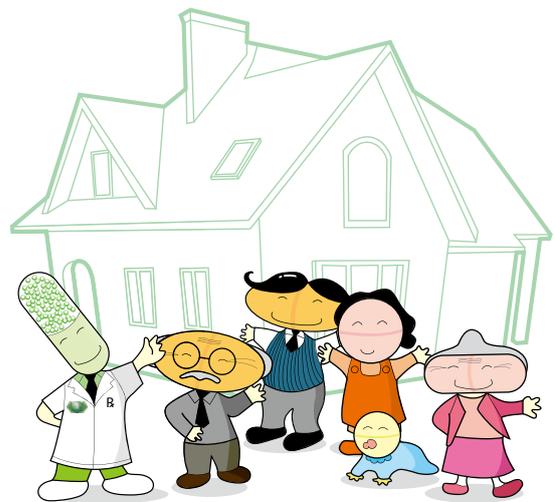
Vol. 12, No. 04

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2021年08月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：前列腺癌用藥新選擇：Apalutamide.....	p.02
醫藥專欄：異位性皮膚炎的新興治療 — 生物製劑 Dupilumab..	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.15

家庭藥師
Family Pharmacist



前列腺癌用藥新選擇：Apalutamide

劉芷妘 藥師 撰稿

前言：

前列腺癌 (prostate cancer) 亦稱為攝護腺癌，為男性常見的癌症之一。根據衛福部 2018 年統計資料顯示：前列腺癌名列男性十大癌症發生率第五名，且為當年癌症個案數增加最多的第二名 (相較於 2017 年增加 778 人，增加百分比為 13.26%)。此外，因癌症死亡個案有 48,784 人 (佔總死亡人數 28.22%)，其中因前列腺癌死亡個案 1,377 人 (佔癌症總體死亡個案 2.82%)^[1]。近年來台灣人口年齡結構快速老化，自 1993 年成為高齡化社會後，再於 2018 年轉變為高齡社會，推估於 2025 年可能成為超高齡社會，前列腺癌對男性健康影響亦隨之攀升。

診斷與治療：

前列腺癌初期大多為無症狀不易被察覺，直到後期時才出現排尿困難、尿流變細且無力等，又因與一般前列腺疾病症狀相似，需更進一步以症狀評估、肛門指診、攝護腺超音波檢查與前列腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) 等檢測才能確診，後續再依癌症分期與選擇治療方式。

前列腺癌疾病進展起始通常為 (1) 局限性腫瘤 (localized disease) 再來會變成 (2) 局部侵犯性晚期腫瘤 (locally advanced disease)，下個階段會進展為 (3) 生化復發 (biochemical recurrence)，此階段會發現病人的 PSA 數值持續上升但在影像學卻沒有轉移，這時候才會導入雄激素去除療法 (Androgen deprivation therapy, ADT) 作為治療，ADT 是透過手術去勢或藥物治療 (常見有：性腺激素釋放荷爾蒙致效劑、抗雄激素藥物 (Cyproterone、Bicalutamide))，來達成降低雄激素的目的藉以延緩癌細胞生長。(4) 接著病程可能轉變成兩種進展方向：一為進展成為轉移性去勢敏感性前列腺癌 (metastatic castration -sensitive prostate cancer, mCSPC)；另一進展方向的病人可能對於降低雄激素藥品或手術治療都逐漸產生抗性，且大多數病人會逐漸惡化為非轉移去勢抗性前列腺癌 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)。最終，不論哪種進展方向皆會變成轉移性去勢抗性前列腺癌 (metastatic CRPC, mCRPC)^[2]

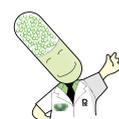




圖 1: 前列腺癌病程進展模式^[2]

前列腺癌治療依照病程進展而有所差異：(1) 局限性腫瘤：初期僅需密集監測 PSA，後續可考慮手術治療（如：攝護腺切除手術）、放射線治療並可伴隨輔助性荷爾蒙治療；(2) 局部侵犯腫瘤：放射線治療並伴隨輔助性荷爾蒙或是手術治療（攝護腺切除、骨盆腔淋巴結切除）或是接受長期荷爾蒙治療；(3) 轉移性腫瘤：放射線治療與荷爾蒙治療合併使用。若有轉移性病灶與 PSA 升高情況，未曾接受過荷爾蒙治療者，先行睪丸切除再合併單獨使用性腺激素釋放荷爾蒙致效劑或合併抗雄激素藥物治療，若再有復發情況除原先使用的荷爾蒙藥物外可再合併化學療法（常用：Docetaxel+Prednisolone、Mitoxantrone+Prednisolone）。

前列腺癌癌細胞的生長與分化與雄性激素相關性高，因此在疾病治療常使用荷爾蒙藥物來抑制或降低雄激素，常見包括：(1) Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) 合成類似劑：透過抑制腦下垂體分泌黃體形成激素 (LH) 來減低 testosterone 血中濃度，常見者有 Leuprolide、Goserelin。(2) 非固醇類抗雄激素藥物 (NSAA)：透過結合到雄激素受體 (androgen receptor) 抑制其作用進而減少雄激素生合成，如 Bicalutamide。(3) 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) 抑制劑：可抑制雄激素生合成，如 Abiraterone。(4) 新一代非固醇類抗雄激素藥物 (new generation NSAA)：為雄激素受體 (AR) 抑制劑，直接作用在雄激素受體上，其親和力高 5-10 倍以上，避免雄激素與受體結合並阻止後續 DNA 訊息傳遞路徑，如：Enzalutamide、Apalutamide 與 Darolutamide。

然而，多數病人經荷爾蒙療法治療後 1 至 2 年病程仍會進展成 mCRPC，此階段癌細胞不須透過體內生合成的雄激素，因此造成病情惡化速度很快且對於原先使用荷爾蒙藥物會產生抗性，卻面臨無替代藥物可使用的窘境。近年來隨著新一代荷爾蒙藥物（如：Apalutamide、Enzalutamide 等）研發與上市，總算對於傳統荷爾蒙療法產生抗藥性或是化療效果不佳病人在臨床治療上有了新契機。

新藥介紹：Apalutamide

Apalutamide 已經衛福部核可用於治療下列病人：(1) 轉移性去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)；(2) 非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)。Apalutamide 是雄激素接受體抑



制劑 (androgen receptor inhibitor, AR inhibitor)，其藥理機轉是透過直接結合 androgen receptor 來抑制 androgen receptor 的細胞核遷移 (nuclear translocation)、DNA 結合與介導轉譯 AR-mediated transcription，致使腫瘤細胞增殖減少和細胞凋亡增加，進而縮減前列腺癌的腫瘤體積。

Apalutamide 成人建議劑量為 240mg QD，可隨食物或不隨食物服用，倘若患者未進行雙側睪丸切除術，應同時接受促性腺激素釋放激素 (GnRH) 類似物治療。

Apalutamide 常見副作用有：暈眩 (26% 至 39%)、皮疹 (25% 至 28%)、高血壓 (18% 至 25%) 等等。可能產生的嚴重副作用為：缺血性心臟病 (4%)、骨折 (9% 至 12%)、腦血管事件 (1.9% 至 4.7%) 與癲癇 (0.4%)。與院內現有同適應症品項比較如表一^[3-6]：

表一：Apalutamide 與院內現有同適應症品項比較

學名	Apalutamide	Enzalutamide	Abiraterone
規格	60 mg/tab	40 mg/cap	250mg/cap
商品名	Erleada 安列康膜衣錠	Xtandi 安可坦軟膠囊	Zytiga 澤珂錠
藥理機轉	第二代非固醇類雄性激素受體 (Non Steroid AR Antagonist, NSAA)		17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) 抑制劑。
適應症	(1) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)。 (2) 非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)。	(1) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用。(2) 高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)。(3) 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。(4) 轉移性的去勢抗性前列腺癌 (mCRPC)，且已接受過 docetaxel 治療。	與 prednisolone 或 prednisone 併用，適用於治療：(1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不需使用化療者。(2) 轉移性的去勢抗性前列腺癌 (mCRPC)，且已接受過 docetaxel 治療。(3) 新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用。
劑量	240 mg QD	160mg QDAC	1000 mg QD
肝腎功能不全者劑量調整	無須調整劑量	(1) 輕度腎功能不全者無須調整劑量，中度至重度腎功能不全須慎用。 (2) 肝功能不全者：無須調整劑量。	中度肝功能不全者：須調整劑量至 1000 mg QD。
常見副作用	暈眩 (26% 至 39%)、 皮疹 (25% 至 28%)、 高血壓 (18% 至 25%)	無力疲憊 (24% 至 50.6%)、背痛 (19.1% 至 28.6%)、熱潮紅 (13% 至 27%)、便秘 (9.1% 至 23.2%)、高血壓 (8% 至 14.2%)	高三酸甘油脂 (62.5%)、高血糖 ((56.6%)、高血壓 ((8.5% 至 37%)、水腫 (25.1% 至 26.7%)，

轉移性去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

TITAN 三期臨床試驗是對於 mCSPC 病患進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心臨床研究，試驗目的是用以評估 mCSPC 病人在接受 ADT 後若同時併用 Apalutamide，對於影像學無轉移存活期 (radiographic progression metastasis-free survival) 或整體存活期 (overall survival, OS) 延長程度。以風險比 (hazard ratio, HR: 在單位時間內，治



療藥物組與對照組風險率的比值，可反映兩個風險率的差別。風險比小於 1 較有利於治療藥物。) 及 95% 信賴區間 (95% Confidence Interval, 95%CI: 95% 可確定群體的正確數值會落在這個數值範圍) 做為評估標準，研究結果發現在對照 24 個月的病患存活比率：(1) 影像學無轉移存活期：Apalutamide 組為 68.2%；安慰劑組為 47.5% (HR:0.48, 95% CI:0.39-0.60, p<0.001)，Apalutamide 組相對於安慰劑組有更高的存活率。(2) 整體存活期：Apalutamide 為 82.4%；安慰劑組為 73.5% (HR:0.67, 95% CI:0.51-0.89, p<0.001)，Apalutamide 組可降低約 33% 發生死亡風險^[7]。2021 年 TITAN 最終試驗 (Final analysis results from TITAN) 結果也顯示在合併 ADT 治療 mCSPC 患者 Apalutamide 組與安慰劑組相比，確實能延長整體存活期 (HR: 0.65, 95% CI 0.53 – 0.79, p < 0.001)，相較於對照組在 48 個月存活率也較高 (Apalutamide 組 :65%；安慰劑組：52%)^[8]。

2020 年一篇以針對治療 mCSPC 的療效性評估 System review 及 Meta-analysis 的研究：透過整合各大資料庫所做的臨床研究結果進行系統性評估 mCSPC 治療療效，分別以影像學無轉移存活期 (radiographic progression-free survival)、整體存活期 (OS) 與嚴重不良事件 (Serious adverse events, SAEs) 的風險比值作為評比標準，療效性評估如表二。整體看來在合併 ADT 治療下雖然 Enzalutamide 在改善影像學無轉移存活期評估的表現最佳，但在考慮整體存活期與嚴重不良反應 (Serious adverse events, SAEs) 時 Apalutamide 與 Abiraterone 仍是較佳選擇^[9]：

表二：Apalutamide、Enzalutamide 與 Abiraterone 合併 ADT 治療之療效評估^[9]

	Apalutamide	Enzalutamide	Abiraterone
影像學無轉移存活期	HR:0.48 95%CI: 0.39-0.60	HR:0.39 95%CI, 0.39-0.50	HR:0.51 95%CI: 0.45-0.58
整體存活期 (OS)	HR:0.67 95%CI:0.51-0.89	HR : 0.81 95% CI:0.53-1.24	HR:0.61 95%CI:0.54-0.70
嚴重不良事件 (SAEs)	OR : 0.97 95% CI:0.72-1.32	OR : 0.92 95% CI:0.68-1.23	OR : 1.42 95% CI:1.10-1.83

非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

SPARTAN 三期臨床試驗是對於具有 PSA 倍增時間小於或等於 10 個月的 nmCRPC 病患所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心臨床研究，試驗目的是用以評估 nmCRPC 病患在合併 ADT 與 Apalutamide 治療下，對於無轉移存活期 (metastasis-free survival, MFS) 的影響程度。研究結果：在無轉移存活期 (MFS) 中位數：Apalutamide 組為 40.5 個月；安慰劑組為 16.2 個月 (轉移或死亡 HR:0.28, 95% CI:0.23-0.35, p<0.001)，可得而知 Apalutamide 確實有助於延長無轉移存活期時間^[10]。

2020 年一篇以非轉移性去勢抵抗性前列腺癌 (nmCRPC) 患者為主的 Meta-analysis 臨床研究顯示：在無轉移存活期 (MFS)、癌症療效評估指標 (prostate-specific antigen



(PSA) progression-free survival, PSA-PFS) 項目，Apalutamide、Enzalutamide 與 Darolutamide 都比安慰劑更加有效果並具有統計學上的意義 (表三)。然而在整體存活期 (OS) 部分，各藥品與安慰劑比較結果則無顯著改善。而 Darolutamide 在不良反應事件 (adverse event, AEs) 發生率可能略低於其他兩者。但綜合以上各項評估結果，Apalutamide 應可作為首選治療藥物並提供臨床最佳利益^[11]。

表三：Apalutamide、Enzalutamide 與 Darolutamide 療效評估^[11]

與安慰劑比較結果	Apalutamide	Enzalutamide	Darolutamide
無轉移存活期 (MFS)	HR : 0.58 95% CI: 0.54–0.61	HR : 0.58 95% CI: 0.55-0.62	HR : 0.68 95% CI: 0.63-0.74
癌症療效評估指標 (PSA-PFS)	HR : 0.29 95% CI: 0.29-0.30	HR : 0.32 95% CI:0.31-0.32	HR : 0.41 95% CI:0.40-0.42
整體存活期 (OS)	HR : 0.87 95% CI:0.76-1.00	HR : 0.88 95% CI:0.73-1.06	HR : 0.86 95% CI:0.67-1.00
不良事件 (AEs)	OR : 2.01 95% CI:1.17-3.47	OR : 1.93 95% CI:1.45-2.58	OR : 1.49 95% CI:1.15-1.93

結論：

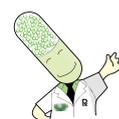
2020 年歐洲泌尿科醫學會 (European Association of Urology, EAU) 強烈建議 PSA 倍增時間小於 10 個月的 nmCRPC 患者應給予 Apalutamide、Darolutamide 或 Enzalutamide，藉此助於延緩癌症轉移時間並提升整體存活期 (overall survival)^[12]。此外美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 也於同年更新用藥治療指引，治療建議如表四：

表四：NCCN Guideline 用藥指引建議^[13]

mCSPC	nmCRPC (PSA 倍增時間小於 10 個月)
<p>1. 藥物治療建議 (合併 ADT):</p> <p>(1) 首選藥：Apalutamide、Abiraterone、Docetaxel、Enzalutamide。</p> <p>(2) 其他替代方案：fine-particle Abiraterone</p> <p>(3) 體外放射治療 (External beam radiation therapy, EBRT) 用於體積較小的腫瘤轉移之原發性腫瘤。</p> <p>2. 單獨使用 ADT。</p>	<p>藥物治療建議：(合併 ADT)</p> <p>(1) 首選藥：Apalutamide、Enzalutamide、Darolutamide。</p> <p>(2) 其他替代方案：</p> <p>a. 單用 Ketoconazole 或與 Hydrocortisone 併用</p> <p>b. 第一代抗雄激素藥物 (Bicalutamide、Nilutamide、Flutamide)</p> <p>c. 類固醇 (Hydrocortisone、Prednisone、Dexamethasone)</p> <p>d. 雌激素 (Estrogens，包括 diethylstilbestrol)</p> <p>e. 抗雄激素治療戒斷 (antiandrogen withdrawal)</p>

依服藥順從性考量：Abiraterone、Enzalutamide 須整顆吞服，而 Apalutamide 可與蘋果醬混合後 (不須壓碎錠劑) 靜置 15 分鐘再攪拌，重複以上步驟至錠劑完全分散後再給藥)。對於無法吞服整顆錠劑的病人，Apalutamide 則較具優勢性。

前列腺癌初期大多為無症狀不易被察覺，但仍可透過定期的健康檢查進行追蹤與治療，若能於癌症發展之初就採取積極治療，或能減緩病程的進展。再者，雖然近些年不斷



有治療新藥被核准上市，但仍需透過臨床端醫師謹慎評估後才能使用，且仍須留意藥物可能造成的副作用與影響。

參考文獻：

1. 衛福部國民健康署 107 年癌症登記報告
2. Anantharaman A, Small EJ. :Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert review of anticancer therapy*.2017; 17(7): 625-633.
3. 藥品仿單_ERLEADA® Film-Coated Tablets 60mg(USPI Sep 2020_v2101)
4. 藥品仿單_Xtanti®Soft Capsules 40mg(XTD-I1910-07)
5. 藥品仿單_Zytiga®Tablets 250mg(USPI June 2019_v2001)
6. Micromedex_ Apalutamide、Enzalutamide、Abiraterone
7. Kim N. Chi, Neeraj Agarwal, et al: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:13-24.
8. Kim N. Chi, Simon Chowdhury, et al: Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 6_suppl (February 20, 2021) 11-11.
9. Lin Wang, Channing J Paller, et al: Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* January 14, 2021. doi 10.1001/jamaoncol.2020.6973.
10. Matthew R. Smith, Fred Saad, et al: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
11. Keiichiro Mori, Hadi Mostafaei, et al: Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology (Int J Clin Oncol)* 2020 Nov;25(11):1892-1900
12. EAU Guideline on prostate cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=pocket-guidelines>
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Prostate Cancer — Annual May 14, 2020



異位性皮膚炎的新興治療 — 生物製劑 Dupilumab

陳詩韻 藥師 撰稿

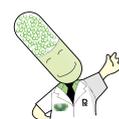
前言

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 又可稱為異位性濕疹，是指一種慢性、搔癢性、發炎性的皮膚疾病，盛行率佔全世界兒童之 15 — 20 %，成人約 10%，一般好發於兒童期，並可能持續至成年，少數人於成年期才深受其擾^[1, 2]。常見臨床表現有嚴重搔癢、濕疹樣紅斑、反覆性滲出液及結痂、皮膚乾燥，其病徵部位、表現隨病患年齡而異，<2 歲之嬰幼兒可能出現在臉部、頭皮、四肢伸肌及軀幹之表面；介於 2 — 16 歲之兒童、青少年則多出現在頸部或四肢屈側，如：前肘窩、膝後窩、手腕、腳踝等；成人病徵出現部位多更侷限在特定部位，而皮膚炎病灶表現與兒童病患明顯不同，以表皮增生的苔癬化情況更勝於濕疹樣存在於大多數成年病患^[3, 4, 5]。

異位性皮膚炎發病的因素多且尚未明確，家族遺傳史、基因或是環境中外來刺激物質 (過敏原、病原體、毒素等) 都可能相關，主要推測是因皮膚表皮的屏障功能被破壞，使皮膚水分易流失及提高對環境中刺激因子的過度反應，並誘發表皮免疫系統失調，進而出現皮膚受損、發炎的情況。目前已知與第二型輔助 T 細胞 (T helper cell, Th2) 有高度相關，當表皮屏障被破壞，將活化 Th2 釋放多種細胞激素—介白素 (interleukin, IL)，如：IL-4、IL-13 及 IL-31 等，並導致皮膚搔癢、皮膚障壁受損、皮膚微生物菌相失衡、誘發過敏反應使免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 上升等情形，而影響異位性皮膚炎之病況程度^[2, 4, 6]。

異位性皮膚炎的治療

由於異位性皮膚炎誘發因素交錯複雜，加上反覆性發作的特性，故治療的主要目標為預防刺激物之接觸、減緩搔癢、增強皮膚屏障保護、減少發炎。一般會依病灶嚴重程度區分為輕、中、重度，並考量病患病史、病患生活品質改善或照護者共識等因素，選擇合適的治療組合進行照護^[5, 7]。依據 2020 年台灣皮膚科醫學會共識，目前針對異位性皮膚炎之治療建議如表一^[2]



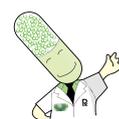
表一、異位性皮膚炎之各線治療選擇^[2]

第一線	潤膚劑	保濕劑促進角質層含水量、阻隔劑減緩水分蒸發，規律使用潤膚劑是 AD 照護的必要環節
	局部皮質類固醇 (TCSs ^{註一})	中重度 AD 之抗發炎治療首選，應視情況調整用量
	抗組織胺	輔助加強緩解搔癢，尚有助改善睡眠品質之可能
	治療性之病患衛教	疾病本質認識、避免刺激物和過敏原、病灶之照護處理，安穩病患面對疾病之心理狀態
第二線	局部鈣調磷酸酶抑制劑 (TCIs ^{註二})	抗發炎、免疫調節療效佳，尤以作為類固醇治療不佳之替代選擇。用於急性皮膚炎時因灼熱、搔癢感明顯，一般會先以 TCSs 初始治療後再轉換
	短期高劑量全身性皮質類固醇	可於中至重度 AD 急性發作時快速穩定症狀，療程多在一週內，不作為常規治療，可作為其他全身性或光照治療之輔助，停藥後可能出現反彈性發作，若需用於兒童病患應謹慎評估
	光照療法	屬全身性治療，常見用於成人，UVA1、NB-UVB 為常見療法，有皮膚惡性腫瘤病史或家族史病患應謹慎考量
	局部和全身性抗生素	以金黃色葡萄球菌的皮膚感染最為常見，在中重度 AD 病患，應依臨床治療反應考量抗生素之投與
第三線	全身性免疫調節劑	重度或難治型 AD 病患因生活品質、社交活動受到重大影響，通常會進行全身性治療，包含：皮質類固醇、cyclosporine、azathioprine (AZA)、methotrexate (MTX)、mycophenolate (MMF)、dupilumab
	抗菌劑	局部抗菌劑可減少皮膚上金黃色葡萄球菌的菌落群聚，當出現細菌感染時可以稀釋的次氯酸鈉沐浴
	替代療法	中藥、傳統療法、保健品等，對於 AD 之臨床效益仍有待實證，應衛教病患或家屬在進行替代療法前都應和醫師充分討論

註一 TCSs : topical corticosteroids ; 註二 TCIs : topical calcineurin inhibitors

首個核准用於異位性皮膚炎的單株抗體製劑 —— Dupilumab

Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，能專一性地結合於 IL-4 及 IL-13 受體複合體上的 interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) 次單位，抑制 IL-4、IL-13 的訊息傳遞，進而阻斷異位性皮膚炎相關的重要細胞激素訊息傳遞，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 E (immunoglobulin E, IgE)^[8, 9]。美國食品藥物管理局、歐洲藥物管理局分別於 2017 年、2019 年核准此藥用於中度至重度異位性皮膚炎^[11]。2018 年台灣核准用於 12 歲 (含) 以上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病人，2019 年 12 月通過健保給付：限用於經照光治療及其他系統性 (全身性) 治療無效 (治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他



系統性（全身性）治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者^[12, 13]。

Dupilumab 的臨床用法

2020 年美國食品藥物管理局又核准 dupilumab 可用於中至重度異位性皮膚炎之病患年齡下修至 6 歲以上病患^[14]，而台灣尚未跟進，依據目前國內核准之適應症，將病患區分為 12 以上至 17 歲青少年、成人，藥物臨床治療用法如表二。肝、腎功能不全者因尚無相關研究，目前無需進行劑量調整。另外因安全性尚未被證實，病患在懷孕或哺乳期間時是不建議使用^[8, 9]。

表二、Dupilumab 於異位性皮膚炎的用法^[8, 9]

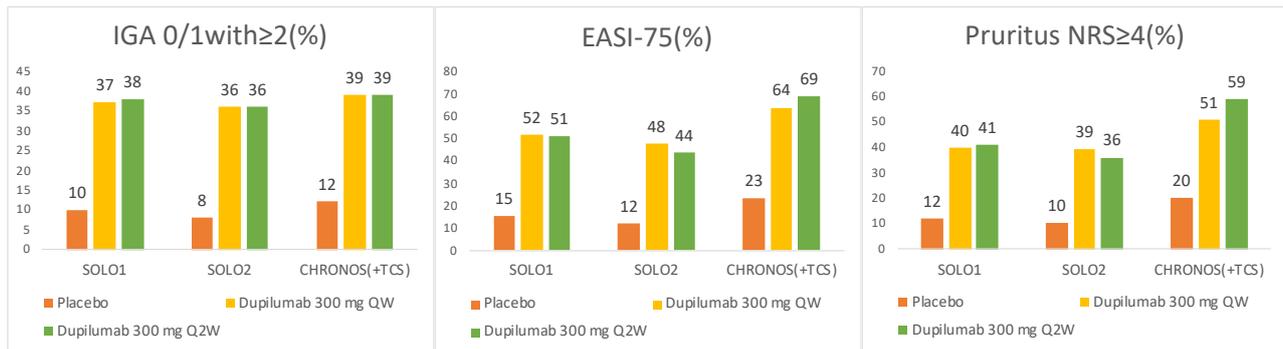
病患年齡層		起始劑量	後續劑量 (隔週給藥)	注射方式
成人		600 mg (300 mg 注射兩劑)	300 mg	皮下注射於大腿或腹部 (需避開肚臍周圍 5 公分處)，上臂也可，每次更換注射部位
12—17 歲青少年	≥ 60 公斤	600 mg (300 mg 注射兩劑)	300 mg	
	< 60 公斤	400 mg (200 mg 注射兩劑)	200 mg	
特殊注意事項： <ol style="list-style-type: none"> 1. 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。亦可併用局部鈣調磷酸酶抑制劑（應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部） 2. 若有出現忘記注射情況，可於應給藥日 7 天內補打一劑，後續則按原訂治療時程給藥即可；超過應給藥日 7 天則不補打，待下次治療時程再給藥即可 3. 肝、腎功能不全病患因尚無正式研究，暫無劑量調整之建議 4. 接受此藥治療過程中，建議應避免接種活菌疫苗，因 dupilumab 可能增強活菌疫苗之毒性或不良反應 				

Dupilumab 的臨床效益

第一個長期的第三期臨床試驗 CHRONOS 收錄 740 名病患，在同時併用局部皮質類固醇的條件下，以 3:1:3 隨機分配成三組：每週 dupilumab 300 mg + TCSs (n = 319)、每兩週 dupilumab 300 mg + TCSs (n = 105)、每週安慰劑 + TCSs (n = 315)。治療時程達 16 週時，在皮膚病灶的施測者整體評估 (investigator's global assessment, IGA) 改善率分別為 39%、39%、12% (P 值 < 0.0001)，濕疹面積和嚴重程度指數達 75% (eczema area severity index-75, EASI-75) 改善率為 64%、69%、23% (P 值 < 0.0001)。後續 623 名病患被評估可持續試驗，分為三組 (n = 270, 89, 264) 依原方案接受治療。療程達 52 週後，IGA 改善率分別為 40%、36%、13% (P 值 < 0.0001)，EASI-75 改善率分別為 64%、65%、22% (P 值 < 0.0001)^[15]。



在一份回顧文獻中收錄包含上述 CHRONOS 及 SOLO1、SOLO2 共 3 個 dupilumab 三期臨床試驗，其中 SOLO1 (n = 671)、SOLO2 (n = 708) 試驗結果相似，兩項試驗同 CHRONOS 試驗將受試者分為三組：每週 dupilumab 300 mg、每兩週 dupilumab 300 mg、每週安慰劑，但未將併用局部皮質類固醇列為必要試驗條件，在 16 週療程後的試驗結果比較如圖一，結果顯示 dupilumab 組對比安慰劑組都具顯著的臨床效益，而局部皮質類固醇的併用對異位性皮膚炎的病症有明顯助益，尤以改善 EASI-75、搔癢數字評定量表 (numerical rating scale, NRS) [10]。



圖一、Dupilumab 在異位性皮膚炎病灶之改善率 [10]

另一篇系統性回顧及統合分析文獻收錄 6 項隨機試驗 (n = 2447)，其結果指出後續劑量無論是以每週給 dupilumab 300 mg 或隔週給 dupilumab 300 mg，兩種劑量方案的臨床效益相當，均改善了成人中重度 AD 的所有評估指標，包括 EASI (SMD = -0.89; 95% CI: -1.0 to -0.78)、病灶佔體表面積 (body surface area, BSA) 百分比 (SMD = -0.83; 95% CI: -0.90 to -0.75)、搔癢 NRS (SMD = -0.81; 95% CI: -0.96 to -0.66) 和皮膚病生活質量指數 (dermatology life quality index, DLQI) 評分 (SMD = -0.78; 95% CI: -0.89 to -0.66) [16]。

Dupilumab 的不良反應

目前此藥常見的不良反應為注射部位反應 (6-18%)、結膜炎和角膜炎 (2-10%)、單純疱疹病毒感染 (2%) [8, 9]，其中結膜炎和角膜炎在多項臨床試驗中，dupilumab 的受試者有較高的發生率，且大多數會在在治療期間痊癒或逐漸康復 [8, 9]。

在前述 SOLO1、SOLO2 及 CHRONOS 試驗中，注射部位反應和眼部疾病確實在 dupilumab 使用下明顯提升發生率；SOLO1、SOLO2 試驗中尚顯示 dupilumab 組有較高比例的單純疱疹病毒感染的不良反應事件，但在 CHRONOS 試驗中，整體不良事件的發生率、單純疱疹病毒感染事件發生比例於 dupilumab 和對照組皆是相似的 [8, 10]。

一份系統性回顧及統合分析文獻收錄 22 項隨機試驗 (3303 名病患，治療療程介



於 4 — 52 週)，結膜炎被明確指出為 dupilumab 受試者最常出現的不良反應，但大多數是可治癒的且不影響 dupilumab 持續受試，其整體合併發生率約為 26.1% (95% CI: 17.8%-35.4%; n = 908; 14 項研究)，在歐洲 30.8% (95% CI: 20.6%-42.1%; n = 650; 10 項研究)、日本 36.4% (n = 22; 1 項研究) 地區的發生率似乎明顯高於北美地區 11.2% (95% CI: 6.3%-17.4%; n = 236; 3 項研究) [11]。另外發現結膜炎發生的比例在曾有過敏性結膜炎病史者 (57.3%) 高出未有相關病史者 (35.7%)，整體結果顯示 dupilumab 在短期治療中的療效和病患忍受性佳，除了結膜炎、注射部位反應、瞼緣炎、單純皰疹病毒感染，尚未發現其他明顯的不良反應^[11]。

Dupilumab 在全身免疫調節劑的比較

一份統合分析文獻收錄 39 項隨機試驗 (6360 名病患，治療療程介於 8 — 16 週)，其中針對全身性治療中度至重度異位性皮膚炎的比較，其結果顯示高劑量 cyclosporine (3 to 5 mg/kg/天) 和 dupilumab (初始劑量 600 mg，後續劑量 300 mg Q2W) 在改善成人異位性皮膚炎之療效相似；而高劑量 cyclosporine (SMD = -1.1; 95% CI: -1.7 to -0.5) 和 dupilumab (SMD = -0.2; 95% CI: -0.8 to 0.4) 在異位性皮膚炎臨床症狀之短期緩解效益，相較於 methotrexate (SMD = -0.6; 95% CI: -1.2 to 0.0) 和 azathioprine (SMD = -0.4; 95% CI: -0.8 to -0.1) 似乎略勝一籌^[17]。

結語

異位性皮膚炎的發病複雜且多樣，加上可能反覆發作之特性，對於病患來說帶來的不止是身體上的不適，也可能進一步影響心理層面、生活品質，對其工作、社交生活等增添諸多不便。治療方向傳統以緩解皮膚發炎、搔癢、紅腫及保護皮膚屏障功能為主。而致病原因的個體差異性頗高，目前已知疾病的進程、病灶與免疫誘發反應有高度相關，生物製劑的專一性在傳統治療仍難以控制的病患上，則有助於展現較好的臨床效益。Dupilumab 作為 IL-4、IL-13 專一性單株抗體，是第一個核准在異位性皮膚炎的生物製劑，對於難以控制的中重度異位性皮膚炎病患是新的治療選擇。以生物指標的個人化治療確實是目前醫學發展趨勢，目前國外仍有新的生物製劑正在研發、試驗中，以亞洲地區人種的試驗不多，生物製劑長期使用的安全性仍有待更多考證。Dupilumab 縱使其療效佳、已知副作用較少，但因價格昂貴，目前僅能作為其他藥物療效不彰時的替代後線選擇，期望未來新藥上市後，能更完善生物製劑在異位性皮膚炎的臨床治療資訊。

參考文獻

1. Sonja Ständer, M.D.: Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1136-1143. DOI:10.1056/NEJMra



2023911

- 2.2020 年臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識手冊 (Taiwanese Dermatological Association Consensus for the Management of Atopic Dermatitis: A 2020 Update)
<http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/adconsensusbooklet.pdf>
- 3.Overview of dermatitis (eczema) [UpToDate] Retrieved on May 16, 2021 from
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermatitis-eczema>
- 4.Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [UpToDate] Retrieved on May 16, 2021 from
<https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- 5.Treatment of atopic dermatitis (eczema) [UpToDate] Retrieved on May 16, 2021 from
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema>
- 6.Neha Puar, MD; Raj Chovatiya, MD, PhD; Amy S. Paller, MD: New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 126 (2021) 21-31
- 7.Maria A. RODRIGUES, Miguel NOGUEIRA , Tiago TORRES: Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2019 December;154(6):696-713. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06417-4
8. 仿單資料：杜避炎注射劑 300 毫克 DUPIXENT® (Dupilumab) for injection 300 mg
- 9.Dupilumab: Drug information [UpToDate] Retrieved on May 23, 2021 from
<https://www.uptodate.com/contents/dupilumab-drug-information>
- 10.Melinda J Gooderham, H Chih-Ho Hong, Panteha Eshtiaghi, Kim A Papp: Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
- 11.Anne-Sofie Halling, MD,a,b Nikolai Loft, MD,a,b, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* August 18, 2020;84(1):139-147. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.051
12. 衛生福利部食品藥物管理署 (2021) · 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢 · 取自 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001082>
13. 衛生福利部中央健康保險署 (2021) · 藥品給付規定 · 取自
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46
- 14.New Drug Therapy Approvals 2020 · FDA · 取自
<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic->



biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020

15. 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.
16. Fa-Ping Wang, Xiao-Ju Tang, Chuan-Qi Wei, Lin-Rui Xu, Hui Mao, Feng-Ming Luo: Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2018 May;90(2):190-198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
17. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156:659.



全民健保藥品給付相關規定異動(110年06月)

修正後給付規定

公告主旨：自 110 年 06 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Cetuximab (Erbitux)

Panitumumab (Vectibix)

Regorafenib (Stivarga)

Trifluridine/tipiracil (Lonsurf)

Nintedanib (Ofev) 、pirfenidone (Pirespa)

Infliximab

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Cetuximab (Erbitux)：

1. 直腸結腸癌治療部分：

(1)、與 FOLFIRI (Folinicacid/ 5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。[需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 AII-RAS 基因突變分析檢測報告。](#)

- I. 本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。
- II. Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用。唯有在無法忍受化療（其副作用）時方可互換，二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。
- III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。



(2)、與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。[需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 AII-RAS 基因突變分析檢測報告。](#)

I. 本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II. 使用總療程以 18 週為上限。

2. (略)

二、Panitumumab (Vectibix)：

1. 與 FOLFOX (folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinicacid/ 5-fluorouracil/irinotecan) 合併使用於治療 K-RAS 基因及 N-RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。[需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 AII-RAS 基因突變分析檢測報告。](#)

2. -4.(略)

三、Regorafenib (Stivarga)：

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)：

(1)、用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 K-ras 為原生型 (wild type)，則需[再加上](#)接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。

(2)、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。



2. 胃腸道間質瘤 (GIST)(略)

3. 肝細胞癌 (HCC) (略)

四、Trifluridine/tipiracil (Lonsurf) :

1. 轉移性大腸直腸癌 :

(1)、用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 RAS 為原生型 (wild type)，則需[再加上](#)接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。

(2)、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

(3)、本藥品不得與 regorafenib 併用。

2. 轉移性胃癌 (略)

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

一、Nintedanib (Ofev) 、pirfenidone (Pirespa) :

1. [特發性肺纖維化](#) :

(1)、需檢附肺部 HRCT (High resolution computed tomography) 影像檢查。

(2)、經專科醫師確診為特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 後，病人的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 在 50~80% 之間。

(3)、用於經專科醫師確診為特發性肺纖維化，且 FVC>80% 之病患，需具明顯症狀（病歷須清楚記載如呼吸困難、喘或咳嗽等臨床症狀）。

(4)、停止治療條件：肺功能出現惡化（經確認病人的用力肺活量預測值降低 10%



或以上情況發生時)，得以續用或得申請使用不同機轉藥物治療並觀察 12 週，如再測之 FVC 未改善應停止使用。

(5)、需經事前審查核准後使用，每 24 週需檢送評估資料再次申請。

(6)、Nintedanib 與 pirfenidone 不得同時併用。

2. Nintedanib(如 Ofev) 用於全身性硬化症有關之間質性肺病：需符合下列所有條件

(1)、需經免疫風濕專科醫師確診為全身性硬化症。

(2)、需檢附肺部 HRCT 影像及檢查報告，經胸腔內科及放射科醫師證實具有肺部纖維化且肺纖維化侵犯至少 10% 肺野 (lung field)，並符合間質性肺病之診斷。

(3)、經胸腔內科及免疫風濕專科醫師確診為全身性硬化症有關之間質性肺病 (SSc-ILD)，且病人的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) \geq 40% 且 DLCO (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide) 為預估值之 30-89%，病歷須清楚記載病人之相關臨床症狀 (如呼吸困難、喘或咳嗽等)。

(4)、使用 cyclophosphamide (CYC) 或 azathioprine (AZA) 或 mycophenolate mofetil (MMF) 6 個月最高可耐受劑量後治療失敗的 SSc-ILD 病人。

(5)、需經事前審查核准後使用，每 26 週需檢送肺功能評估報告資料再次申請。

(6)、停止治療條件：在持續使用 nintedanib 52 週後，若病人用力肺活量 FVC 持續年下降 $>$ 100 毫升，得以續用並觀察 12 週，如再測之 FVC 未改善，則應停止使用。

免疫製劑 Immunologic agents

一、 infliximab：成人治療部分

1. -3.((略))

4. 使用劑量：



(1)、-(2)(略)

(3)、使用 infliximab 時，應參照藥物仿單之用法，與 methotrexate 併用，infliximab 在第 0、2 及 6 週時投予 3mg/kg，之後每 8 週給藥 1 次。

5. 使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。[惟 infliximab 初次申請時核予 22 週用量，續用時，每 16 週需再申請續用。](#)

6. -9.(略)



全民健保藥品給付相關規定異動(110年07月)

修正後給付規定

公告主旨：自 110 年 07 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Venetoclax (Venclexta)

Sacubitril+Valsartan (Entresto)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Venetoclax (Venclexta)：

1. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。

(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< 10.0gm/dL 或 PLT<100K/uL，且無其他原因可以解釋。

II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6cm。

III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10cm。

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)、Venetoclax 與 ibrutinib 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 4 粒。

2. 併用低劑量 cytarabine，使用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病 (AML) 病人：

- (1)、需具有下列 I. 或 II. 的條件之一：

I. 75 歲以上。

II. 18 歲以上但未滿 75 歲時，需 ECOG performance status 為 2 或 3，且符合下列任一條件者：

A. 具有心臟衰竭治療病史，且 left ventricle ejection fraction (LVEF) < 50%。

B. 具慢性肺部疾病史，且 DLCO < 65%。

C. 具肝功能異常：Bilirubin level 在 1.5-3.0 倍正常值間。

- (2)、需未曾因骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 接受過 azacitidin 治療者。
- (3)、需經事前審查核准後使用，每 2 個療程需再次申請；再次申請時需檢附療效評估資料，若病情惡化應即停止使用。
- (4)、每日至多處方 6 粒，最多給付 4 個療程。



心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

一、 Sacubitril+Valsartan (Entresto)：

1. 限符合下列各項條件之慢性收縮性心衰竭患者使用：
 - (1)、依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率 (LVEF) $\leq 35\% \leq 40\%$ (須檢附半年內初次使用者以一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據，如果是急性心肌梗塞、急性心肌炎或初次裝置左心室再同步心律調節器或左心室再同步去顫復律器者，須經治療至少 3 個月並附上往後以半年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據)。
 - (2)、經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週 (含) 以上或使用 β -阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。
 - (3)、慢性收縮性心衰竭患者，半年內心臟超音波左心室射出分率 (LVEF) $\leq 40\%$ ，在急性心衰竭住院病情穩定後 24 小時以上沒有使用靜脈注射強心劑、血壓收縮壓 ≥ 100 毫米汞柱 6 小時以上、沒有低血壓症狀、沒有增加靜脈注射利尿劑劑量且沒有使用靜脈注射血管擴張劑，仍有心衰竭症狀為 NYHA 第二級至第四級者。
2. 不應與 ACEI 或 ARB 合併使用，開始使用本藥，至少要和 ACEI 間隔 36 小時。
3. 曾有血管性水腫 (angioedema) 病史者，禁止使用。
4. 每日限最多使用 2 粒。

