



# 台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital  
Drug Bulletin

Vol. 13, No. 01

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  
◆ 2022年02月號【雙月刊】◆

## 目 錄

醫藥專欄：黴菌感染之治療 .....	p.02
醫藥專欄：發炎性腸道疾病的生物製劑與小分子藥物 .....	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動 .....	p.16

**家庭藥師**  
Family Pharmacist



## 麴菌感染之治療

吳孟勳 藥師 撰稿

### 前言

麴菌 (*Aspergillus conidia*) 廣泛存在於潮濕的土壤或其他營養物質中的真菌，為了在競爭激烈的環境下生存，麴菌透過在空氣中傳播孢子來繁衍下去，當人類吸入麴菌時，就有可能造成肺部的疾病，像是過敏性支氣管性肺部麴菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)，甚至造成侵入性的感染進而散布到呼吸道以外的器官，比如皮膚、眼睛及腦部的病變<sup>[1]</sup>，而這種侵入性的感染被稱為侵入性麴菌病 (Invasive aspergillosis)，致病原以煙麴黴 (*Aspergillus fumigatus*) 最常見。

麴菌病的治療需要及早發現及早診斷，以便判斷是否使用抗真菌藥物，如為過敏性感染可能還需要糖皮質激素或抗 IgE 治療 (omalizumab)，如有局部傷口感染可能需要手術清創。侵入性麴菌病具有較高的死亡率，要及早使用抗黴菌藥治療避免菌血症的發生，其常發生於嚴重免疫功能不全的病患，如嚴重持續嗜中性球數目減少 (<100 嗜中性球 /  $\mu\text{L}$ )、使用類固醇、血液幹細胞及其它器官移植患者、肺部疾病、愛滋病、慢性肉芽腫性疾病、其他遺傳性免疫缺陷症候群，血液透析的病人也可能因為免疫力變差而有較高的感染率<sup>[2]</sup>。

儘管現今在抗真菌的預防策略、診斷和治療都已經有了進展，但侵入性的感染的發病率和死亡率仍然很高，於是麴菌感染的治療就變得相當重要，本文將介紹治療麴菌感染病的藥物品項、機轉及優缺點。

### 藥物之作用介紹

目前抗真菌藥物分類為三類：polyenes、azoles 和 echinocandins，會依據病人的病況和肝腎功能來選擇最適合的藥物，接下來將介紹三者 in 對抗麴菌的藥物機轉。

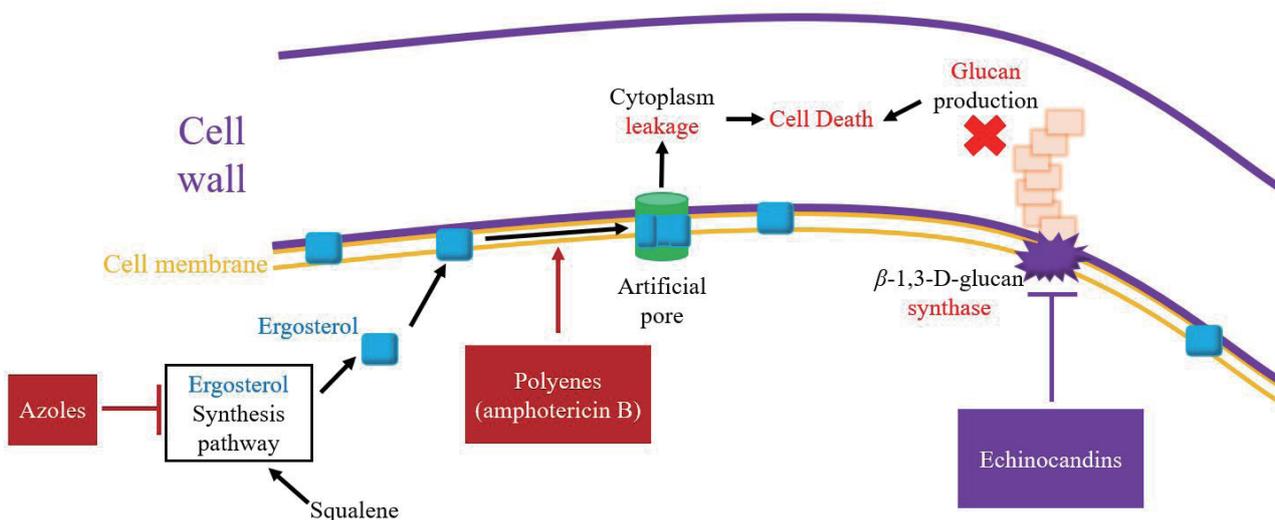
Polyenes 類的代表藥物是 amphotericin B，院內目前有的品項有 amphotericin B 50 mg liposome for injection (AmBil<sup>®</sup>) 安畢徽微脂粒凍晶注射劑和 amphotericin B 50 mg intravenous injection (Fungizone<sup>®</sup>) 防治黴靜脈凍晶注射劑這兩種，此藥會與麴菌的細胞膜上的麥角脂醇 (ergosterol) 成分結合，因麥角脂醇的功用就相當於人體細胞膜的膽固醇，於是保持細胞完整性不可或缺分子，而 amphotericin B 與麥角脂醇結合後會改變其細胞滲透性，使胞內成分滲漏出來以促使細胞死亡<sup>[3]</sup>。



Echinocandins 類中目前僅 caspofungin 被核准治療侵入性麴菌病<sup>[4]</sup>（院內沒有此品項），不過院內有的 anidulafungin 100 mg for injection (Eraxis<sup>®</sup>) 助黴飛注射劑也有可以治療麴菌病的 off-label use，此種藥物會抑制麴菌細胞壁中  $\beta$ -1,3-D-glucan 成分合成，使得細胞壁的結構支撐力變弱，無法維持滲透壓而導致破裂死亡<sup>[5]</sup>。

Azoles 類藥物主要會抑制麴菌麥角脂醇之生合成的必要步驟，於是麴菌就無法合成構成細胞膜的重要成分麥角脂醇而死亡<sup>[6]</sup>，而院內目前有的品項有 voriconazole 200 mg/tab (Vfend<sup>®</sup> Film-Coated Tablets) 黴飛膜衣錠、voriconazole 200 mg for solution for infusion (Vfend<sup>®</sup>) 黴飛凍晶注射液、isavuconazole 100 mg/cap (Cresemba<sup>®</sup>) 驅黴霸膠囊、itraconazole 100 mg/cap (Icomein<sup>®</sup>) 易克黴膠囊和 posaconazole 100 mg/tab (Posanol<sup>®</sup>) 波賽特錠劑這幾種。

圖一：抗麴菌藥物之機轉<sup>[7]</sup>



## 藥物治療

以下就依據 UpToDate<sup>®</sup>、文獻及仿單建議來分析各藥物的建議劑量（如表一）、使用時機、限制和副作用（如表二）。

## 單一療法

第一線的單一療法建議 voriconazole，院內有膜衣錠與注射液的劑型，治療一開始必須進行負荷劑量療程，當病人可以進行口服時，可以依臨床上需求將注射和口服給藥法互換。而 voriconazole 需要進行藥物血中濃度監測，應在開始治療後的前七天內監測最低血中濃度 (trough concentration)，目標為 1-5.5  $\mu$ g/mL，如為嚴重感染（例如中樞神經系統感染），可將目標調整為 2-6  $\mu$ g/mL，血中濃度監測的效益可能可以提高療效、避免



突破性感染或是降低藥物可能帶來的副作用，目前台灣僅台大醫院和林口長庚醫院可進行 voriconazole 血中濃度監測，但因成本考量，現行臨床端不常規監測 voriconazole 血中濃度。

Isavuconazole 和 posaconazole 為 voriconazole 治療無效或無法承受 voriconazole 副作用的建議替代藥物，兩者皆有在隨機試驗中證明其不差於 voriconazole 的治療效果且副作用更少<sup>[8][9]</sup>，在 isavuconazole 的隨機試驗中，在第 42 天的所有原因的死亡率 (19%) 和 voriconazole (20%) 相似，且與藥物有關的不良事件在 isavuconazole 組中比 voriconazole 不常見 (42%，voriconazole 組為 60%； $P < 0.001$ )<sup>[8]</sup>，而在 posaconazole 的隨機試驗則是兩個藥物的治療組在第 42 天確診或可能患有麴菌病的患者死亡率相同 (19%)<sup>[9]</sup>，儘管如此，因為在臨床上兩者的使用經驗尚少，於是目前仍然建議使用 voriconazole 作為第一線療法。

Itraconazole 也並非是第一線用藥，且不適用於免疫力低下的患者，口服的 Itraconazole 通常用於沒有生命危險的非侵入性麴菌病，如 ABPA。

在臨床上使用 amphotericin B 50 mg intravenous injection 會被其可能產生的嚴重腎毒性所限制，於是此藥只限用於微脂粒劑型的 amphotericin B 以及其他 azoles 類藥物不可用的情形。amphotericin B 微脂粒劑型則明顯地減低了非微脂粒劑型的嚴重副作用，但雖然少了副作用，其治療效果則和非微脂粒劑型的相比沒有顯著性的差異<sup>[11]</sup>，而當病人對 azoles 類藥物產生抗藥性時，微脂粒劑型就會變得相當重要。

Echinocandins 類的藥物則不建議使用單一療法，而是和其他兩類的藥物做合併治療<sup>[12]</sup>。

## 合併療法

Voriconazole 和 echinocandins 類是最強大的合併療法，在一個大型的隨機試驗中收錄了 277 位確診或可能患有侵入性麴菌病的患者，在六週的死亡率相比於 voriconazole 的單一療法的 27.5%，此合併療法的 19.3% 有了增加生存率的趨勢 (95% CI -19.0 to 1.5，沒有顯著差異)<sup>[12]</sup>，儘管在一些研究中表明合併療法的益處，但有些研究存在了侷限性因此並不能明確的給予結論，臨床醫師還是必須依照其潛在毒性、疾病嚴重程度，甚至成本和可行性等的多方考慮才能給予對病人來說最好的治療。

## 健保規範<sup>[4]</sup>

就院內有的抗麴菌的品項中作介紹，只有 posaconazole 有較詳細的規範，內容是對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病



(invasive aspergillosis) 的第二線用藥，而無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善。

而對 amphotericin B 的兩種劑型的藥物的規範則是限用於侵入性黴菌感染 (invasive fungal infection)，且腎功能不全患者。

表一：院內品項建議劑量

院內品項	建議劑量
voriconazole 200 mg for solution for infusion	起始劑量（最初 24 小時）：6 mg/kg Q12H 維持劑量（最初 24 小時之後）：4 mg/kg Q12H
voriconazole 200 mg/tab	200 mg Q12H 若病人對治療反應不理想，可增加劑量至 300 mg Q12H
isavuconazole 100 mg/cap	起始劑量（最初 48 小時）：200 mg Q8H，共 6 劑 維持劑量：200 mg QD
posaconazole 100 mg/tab	起始劑量（最初 24 小時）：300 mg BID 維持劑量：300 mg QD
itraconazole 100 mg/cap	200 mg QD 如為嚴重感染，可增加劑量至 200 mg BID
amphotericin B 50 mg liposome for injection	3-5 mg/kg per day
amphotericin B 50 mg intravenous injection	必須以緩慢靜脈輸注並以 2 至 6 小時的時間給藥，推薦濃度為 0.1 mg/mL
anidulafungin 100 mg for injection	起始劑量（最初 24 小時）：200 mg BID 維持劑量：100 mg QD

## 副作用及注意事項

Azoles 類藥物通常為 CYP enzymes 的受質而被其代謝，而其中 itraconazole 更為強力的 CYP3A4 抑制劑，所以需注意和其他 CYP enzyme 抑制劑或受質的藥物的交互作用，像是身為 CYP3A4 抑制劑的葡萄柚汁、巨環類抗生素 (macrolide antibiotics) 等等。而各個藥物的副作用也是要考驗臨床醫師和藥師要如何避免發生和發生後的處置。

肝毒性一向是 azoles 類藥物主要的副作用，可能造成輕微的肝指數上升，如嚴重也有可能引發肝炎、膽汁積鬱或肝衰竭，此與劑量有關，於是在發作後立即停藥大多可復原。在肝功能異常的患者皆需謹慎使用 azoles 類藥物，voriconazole 在輕微至中等程度的肝硬化 (Child-Pugh 分類 A 級和 B 級) 患者使用時，建議仍用標準起始劑量，但維持劑量需減半，而其他三個 azoles 類藥物因臨床數據不足，故無法提供劑量調整的建議。

Amphotericin B 的腎毒性和血清電解質影響之評估是使用此藥物需要注意的事項，腎功能異常的症狀包括氮血症、血清肌酸酐上升、低血鉀症或腎衰竭等等，在發作後立即停藥大多可復原，而血清肌酸酐上升的界定依文獻記載，在小兒方面是 creatinine 值增加



100% 或超過治療前的 creatinine 值，在成人病患中，其 creatinine 值增加 100% 或超過治療前的高峰濃度 (>1.2 mg/dL)，而在腎功能異常患者使用此藥物不需要調整劑量<sup>[3]</sup>。

需要特別注意的是，voriconazole 用於腎功能異常（肌肝酸清除率 < 50 mL/min）患者時，會導致注射劑內含之賦形劑 sulphobutylether  $\beta$ -cyclodextrin sodium (SBECD) 在靜脈內累積而造成腎臟損傷，此時除非靜脈注射 voriconazole 的好處大於風險，否則腎功能異常者應改以口服的劑型治療<sup>[6]</sup>。

表二：抗黴菌藥物副作用及使用注意事項<sup>[7]</sup>

品項	使用時機	限制	可能副作用
voriconazole	第一線藥物	經 CYP2C19、CYP2C9 及 CYP3A4 所代謝，需注意交互作用 腎功能異常（Ccr < 50 mL/min）者應改以口服的劑型治療	肝毒性、暫時性視覺障礙或幻視、皮疹、脫髮、指甲變異和 QT 間期延長
isavuconazole	voriconazole 替代藥物	主要被 CYP 3A4 所代謝，需注意交互作用	噁心、嘔吐、腹瀉、肝毒性、QT 間期縮短
posaconazole	voriconazole 替代藥物	經 CYP enzymes 代謝的程度在臨床上並不顯著，主要以原型藥經由糞便排除，但此藥為 CYP3A4 抑制劑，需注意交互作用	肝毒性，QT 間期延長、腸胃道疾病
itraconazole	是唯一可用的 azoles 類藥物時，可用於 ABPA。	強力的 CYP3A4 抑制劑和受質，需注意交互作用	
amphotericin B liposome for injection	當病人產生對 azoles 類的抗藥性的首選 明顯降低非微脂粒劑型副作用的機率	如超過 5 mg/kg/day 的劑量會導致毒性作用增加	腎毒性、電解質紊亂、發燒、寒顫和噁心
amphotericin B intravenous injection	當微脂粒劑型亦不可用時	強烈的副作用限制臨床上的應用	腎毒性、電解質紊亂、發燒、寒顫和噁心
Echinocandins	可做合併治療		

### 結論

本文簡單地介紹了黴菌感染藥物的機轉和臨床上的使用，在使用上可能會遇到相當多的問題，比如不同藥物的使用時機、副作用的考量或是病人的接受程度等，且療程也一定要治療完，黴菌和細菌一樣也會對藥物產生抗藥性，所以需要醫病關係的互相配合才能達成最好的結果。



## 參考文獻

- 1.Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev 2019;33:33-33.
- 2.Brown GD, Denning DW, Gow NAR, et al. Hidden killers: human fungal infections. Sci Transl Med 2012;4:165rv13
- 3.FUNGIZONE Intravenous Injection (Amphotericin B) 仿單
4. 衛生福利部中央健康保險署全民健康保險藥品給付規定
- 5.CANCIDAS (caspofungin acetate) 仿單
- 6.Vfend® Film-Coated Tablets 50mg/200mg 仿單
- 7.Thompson GR, Young J-AH. Aspergillus Infections. N Engl J Med 2021;385:1496-1509. doi: 10.1056/NEJMra2027424
- 8.Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10020):760.
- 9.Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2021;397(10273):499.
- 10.Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63(4):e1-e60.
- 11.Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. Clin Infect Dis 1996;22(Suppl 2):S133.
- 12.Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015 Jan;162(2):81-9.



## 發炎性腸道疾病的生物製劑與小分子藥物

王珮錚 藥師 撰稿

### 前言

發炎性腸道疾病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 包含潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC) 與克隆氏症 (Crohn's disease, CD) 兩大類，目前病因不明，可能是由遺傳、腸道菌叢和環境因素影響免疫功能所造成的慢性、反覆性發炎。

從發病部位而言，潰瘍性結直腸炎的連續性病灶侷限於大腸的黏膜層；相較下，CD 的跳躍性病灶則會造成全層腸壁發炎，從口至肛門都有可能發病。疾病發作時，兩者的臨床症狀皆無特異性，取決於疾病範圍和活動度，主要症狀為腹痛及腹瀉，特點是臨床緩解期與復發期會交替出現，未控制良好的情況下，長期累積的腸胃道傷害將導致腸道併發症的發展（如：腸阻塞）。雖然 IBD 主要發病於消化道，但許多器官系統也可能有腸道外表現，包括眼睛、呼吸道、皮膚、肌肉、關節和骨骼以及神經系統方面的發炎反應，也可能影響心血管以及誘發癌症<sup>1-3</sup>。

### 發炎性腸道疾病的診斷與治療

診斷方面，由於 IBD 的判定並無單一黃金標準，因此需要結合病人的臨床症狀、內視鏡、影像學、組織病理學以及實驗室檢查作出綜合性的診斷。IBD 的治療相當強調疾病早期治療以及藥物治療後、手術治療後與併發症的評估。目前發炎性腸道疾病並無根治方法，僅能以藥物或在出現嚴重併發症或藥物治療無法改善的情性下進行手術切除。藥物治療目的是緩解急性發炎、預防炎症的再復發、降低大腸黏膜受損並維持病人的生活品質。

5-aminosalicylic acid (5-ASA) 被視作 UC 的第一線建議治療藥物，在治療不佳或是嚴重程度高的情況下，類固醇藥物可作為誘導和短暫緩解治療選擇。而針對輕度 CD 的誘導治療，已證實 5-ASA 表現遜於傳統類固醇或 budesonide；而在中重度 CD 的誘導治療上，ACG (American College of Gastroenterology 美國胃腸病學會) 和 ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation 歐洲克隆與腸炎學術組織) 都建議以全身性類固醇為主要治療方法，若是類固醇依賴型 / 難治型病人則建議使用 methotrexate (MTX)。對中重度活動性 CD 患者而言，當該病患對類固醇、Thiopurines 或 MTX 之治療不具反應時，則可考慮使用生物製劑作為誘導緩解藥物<sup>4,5</sup>。

IBD 維持治療主要針對各種免疫訊號通路，治療藥物包括免疫調節劑，如



Azathioprine、6-MP 和 MTX，對於傳統藥物（類固醇及免疫調節劑）治療無效的 IBD 病人可改用生物製劑來誘導緩解，例如 TNF- $\alpha$  inhibitor、anti- $\alpha 4 \beta 7$  integrin 和 anti-IL-12/23 p40。在開始任何生物治療之前，應對患者進行潛伏性結核病和 B 型、C 型肝炎檢測，確保病人獲得適當的治療<sup>6</sup>。

## 發炎性腸道疾病與生物製劑

台灣目前獲得健保給付，可用於 IBD 治療的生物製劑主要有兩類，分別為抗腫瘤壞死因子（anti-TNF）及  $\alpha 4 \beta 7$  整合蛋白抑制劑。相較於傳統治療如：5-ASA、類固醇、免疫調節藥物，生物製劑在治療 IBD 方面表現出更好的效果。

### 1. TNF- $\alpha$ inhibitor

#### (1) Infliximab（商品名：類克 Remicade、類希瑪 Remsima）

Infliximab 是人鼠嵌合型免疫球蛋白 IgG1 單株抗體，主要透過與水溶性、穿膜型 TNF- $\alpha$  結合，以及抑制發炎介質 TNF- $\alpha$  與受體的結合，降低 TNF- $\alpha$  活性，最終達成抗發炎的效果。Infliximab 為 FDA 第一個核准於治療 UC 的生物製劑，在隨機對照試驗 ACT-1 試驗和 ACT-2 試驗中，以臨床緩解率和黏膜癒合為試驗終點，評估 Infliximab 在 UC 誘導和維持治療的療效及安全性，兩項試驗結果顯示 Infliximab 皆優於安慰劑組<sup>7</sup>。

隨機對照試驗 ACCENT-1 及 ACCENT-2 針對傳統治療無效的中重度 CD 患者，給予 Infliximab 單次輸注 5、10 或 20 mg/kg，在第 4 週臨床緩解率為 33%，相對於安慰劑組的 4% 有更好的表現。評估其用在誘導和維持治療之效果，均優於安慰劑<sup>8</sup>。

關於合併治療的部分，SONIC 和 SUCCESS study 顯示，合併使用 Infliximab 和 AZA 在 UC 和 CD 病人身上有達到統計學上的顯著效益<sup>9,10</sup>。ACG、ECCO 均認為，從療效上做評估，此類病人可考慮併用兩種藥物，但用藥前應權衡造成感染、淋巴瘤（lymphoma）或其他惡性腫瘤的風險<sup>11</sup>。

#### (2) Adalimumab（商品名：復邁 Humira、安捷達 Amgevita）

Adalimumab 是基因重組之人類免疫球蛋白（IgG1）單株抗體，透過皮下注射治療，與 Infliximab 以靜脈給藥相較，對病人來說使用上更為方便。

在 UC 治療上，ULTRA 2 試驗證實了 Adalimumab 在誘導治療和維持治療中的療效，其黏膜癒合狀況也顯著優於安慰劑。CD 方面，CLASSIC I 試驗收錄未接受過 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療的中重度 CD 病人，得臨床緩解率 36%，勝過安慰劑組之 12%。維持治療方面，統合分析顯示，相較於安慰劑，Adalimumab 維持 54 週緩解的相對風險（RR）為 2.86（95% CI 2.01~4.02），顯示對 Adalimumab 誘導治療有反應的病人，



維持緩解可以透過每週或每兩週給予一次 Adalimumab 40 mg 皮下注射進行<sup>12</sup>。

關於合併治療，REACT 和 DIAMOND JCC 試驗都指出 Adalimumab 雖與 Infliximab 機轉相同，然而 Adalimumab 單一治療與合併 AZA 治療，在中重度 CD 之臨床緩解率上無顯著差異<sup>13,14</sup>。

### (3) Golimumab (商品名: 欣普尼 Simponi)

Golimumab 為基因重組之人類免疫球蛋白 (IgG1) 單株抗體，使用方式為皮下注射，目前已取得 UC 之適應症。

在 RCT 試驗 PURSUIT-SC 中，第三期收錄 774 名中重度 UC 患者，結果顯示 Golimumab 表現出比安慰劑更高的臨床改善和臨床緩解率。隨後之 PURSUIT-M 試驗收錄 464 名對 Golimumab 有反應之患者，隨機給予 Golimumab 50mg Q4W、Golimumab 100mg Q4W；對安慰劑有反應者則持續服用安慰劑，試驗為期 52 週。第 30 週及第 54 週時，接受 100 mg Golimumab 治療的患者臨床緩解和黏膜癒合的比例 (27.8% 和 42.4%) 高於接受安慰劑的患者 (15.6% 和 26.6%； $P = 0.004$  和  $P = 0.004$ )。而安全性方面，其與其他 TNF- $\alpha$  inhibitor 藥物和 Golimumab 在其他核准適應症中一致<sup>15</sup>。

### (4) TNF- $\alpha$ inhibitor 之比較

至於中重度 IBD 病人使用 TNF- $\alpha$  inhibitor 藥物治療失敗後，是否應繼續使用相同機轉之藥物？在 UC 之治療中，一項包含 8 項 Infliximab 轉換至 Adalimumab 薈萃分析發現，其中 6 項研究的臨床緩解率為 0~50%<sup>16</sup>；從 Adalimumab、Golimumab 皮下給藥轉換為 Infliximab 靜脈給藥比順序顛倒更容易治療成功，顯示兩者使用順序的重要性<sup>17</sup>。

CD 方面，在囊括 37 項研究的薈萃分析中，將曾接受 Infliximab 的患者改用 Adalimumab 或 Certolizumab (台灣未上市之 TNF- $\alpha$  inhibitor 藥物) 治療；曾接受 Adalimumab 治療的患者轉用 Infliximab，試驗結束後，統計得使用第二種 TNF- $\alpha$  inhibitor 藥物時總體臨床緩解率為 43%。經分析，又以無法忍受之不良事件停藥的病人 (61%) 而非失去反應 (45%) 或沒有反應 (30%) 之臨床緩解率更好。可見對 TNF- $\alpha$  inhibitor 藥物之一治療無反應的中重度 CD 病人，應考慮其他機轉之藥物<sup>18</sup>。

## 2. Vedolizumab (anti- $\alpha 4 \beta 7$ integrin) (商品名: 安潰悠 Entyvio)

Vedolizumab 是人源化單株抗體 (humanized monoclonal antibody)，藉由選擇性阻擋淋巴球上  $\alpha 4 \beta 7$  整合蛋白與腸胃道內皮細胞 MAdCAM-1 的作用，阻止記憶型 T 細胞通過血管內皮移行至發炎的腸胃道，進而達到抑制腸胃道發炎的效果。與 TNF- $\alpha$  inhibitor 類藥物相較，專一性作用於腸胃道為其特點。



在 UC 的 RCT 試驗 GEMINI-1 中，1406 名曾接受 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療失敗患者，以 Vedolizumab 和安慰劑比較第 6 週、第 52 週的臨床改善、緩解率和黏膜癒合率，皆顯示 Vedolizumab，且不良事件發生率和安慰劑組相似<sup>19</sup>。因此在 2014 年，Vedolizumab 獲得美國 FDA 批准用在 UC 的治療。

而 Vedolizumab 在 CDGEMINI-2 試驗中同樣顯示，相較接受安慰劑的病人，在治療上 Vedolizumab 更為有效，隨後，將 GEMINI-2 試驗中有反應的 CD 病人，隨機分派至 Vedolizumab Q4W、Vedolizumab Q8W 和安慰劑組維持治療，結果顯示在第 52 週 Vedolizumab 組臨床緩解率顯著高於安慰劑組（36.4~39.0% vs 21.6%,  $P \leq 0.004$ ）<sup>20</sup>。

GEMINI 事後分析顯示，Vedolizumab 對未曾使用 TNF- $\alpha$  inhibitor 或 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療失敗的病人都有效，惟 anti-TNF 治療失敗的病人要到第 10 週才能達到未曾使用 TNF- $\alpha$  inhibitor 第 6 週的緩解效果<sup>21</sup>。

### 3. Ustekinumab (anti-IL 12/23 p40) (商品名: 喜達諾 Stelara)

Ustekinumab 是 IL 12/23 p40 的單株抗體；前瞻性隨機對照試驗 ---UNIFI 研究收錄 961 名中重度 UC 患者，發現靜脈注射 Ustekinumab 的患者，其第 8 週臨床緩解之患者百分比顯著高於接受安慰劑的患者（兩者皆  $P < 0.001$ ）。而在對 Ustekinumab 誘導治療有反應並接受第二次隨機分組的患者中，第 44 週達到臨床緩解的患者比例顯著高於注射安慰劑的患者（分別為  $P=0.002$  和  $P<0.001$ ）<sup>3</sup>。2019 年 Ustekinumab 的批准，進一步增加 UC 的生物製劑選擇。

在 CD 方面，Ustekinumab 的兩項誘導治療 UNITI-1 和 UNITI-2 分別納入 TNF- $\alpha$  inhibitor 和傳統治療難治的中重度 CD 病人，顯示接受 Ustekinumab 的病人表現優於安慰劑組 22。隨後，將兩項試驗中 Ustekinumab 治療起效的病人進行第二次隨機分組（IM-UNITI），兩組分別接受研究藥物或安慰劑治療，在每 8 週或每 12 週接受一次維持劑量的 Ustekinumab 治療組中，分別有 53.1% 和 48.8% 在第 44 週達到緩解，而接受安慰劑的組為 35.9%（分別為  $P=0.005$  和  $P=0.04$ ）。在每項試驗中，治療組的不良事件發生率相似。因此，ACG 和 ECCO 指引建議 Ustekinumab 可用於傳統或 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療無效的中度至重度 CD 病患之誘導緩解<sup>4,5</sup>。

### 4. Tofacitinib (JAK inhibitor)

由於生物製劑的使用可能會引發宿主對該藥物的免疫反應，最終造成作用受抑制甚至是患者的全身性反應，甚至造成同機轉藥物引發相似反應導致治療失敗<sup>23</sup>，此時 Tofacitinib 做為治療慢性炎症疾病的一種新型小分子藥物，正好克服了生物製劑產生的困擾。

Tofacitinib 是口服的 JAK 抑制劑。JAKs 為細胞內酵素，會透過磷酸化訊息傳導因



子，調節細胞內之機能。JAK 抑制劑透過減少細胞激素或生長因子傳遞的外在訊號，從而影響造血細胞運轉與免疫細胞功能。

目前美國 FDA 已批准 Tofacitinib 用於 50 歲以上 UC 患者，其依據是三項隨機、對照試驗（誘導治療試驗 OCTAVE 1、2 和維持治療試驗 OCTAVE Sustain）。在對傳統療法或 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療無反應的 UC 患者中，Tofacitinib 可用來誘導和維持臨床緩解以及黏膜癒合<sup>24</sup>。

### 綜合比較

針對 UC 的五種生物製劑或小分子藥物進行的網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）發現，與 Adalimumab 和 Golimumab 相比，Infliximab 和 Vedolizumab 更能有效誘導未使用過 TNF- $\alpha$  inhibitor 的患者達到臨床緩解（Infliximab 勝算比 [Odds Ratio, OR] 4.10 [95% CI, 2.58-6.52]；SUCRA[surface under the cumulative ranking curve, 成效排名]，0.85 和 0.82）和黏膜癒合（SUCRA，0.91 和 0.81）。曾使用過 TNF- $\alpha$  inhibitor 的患者中，Tofacitinib，在誘導臨床緩解和黏膜癒合表現最佳（勝算比 11.88 [95% CI, 2.32 至 60.89]；SUCRA，0.96），顯示其作為 TNF- $\alpha$  inhibitor 二線藥物的表現<sup>25</sup>。由於 Ustekinumab 和 Vedolizumab 相較更具安全性<sup>26</sup>，因此，這兩種藥物可能是 60 歲以上患者以及不能使用 TNF- $\alpha$  inhibitor 患者的首選。此外，對 TNF- $\alpha$  inhibitor、Vedolizumab 和 ustekinumab 等五種藥物進行的網絡統合分析將 Infliximab 和 Adalimumab 列為之前未接觸過 TNF- $\alpha$  inhibitor 患者在誘導臨床緩解上最有效的藥物（SUCRA 分別為 0.93 和 0.75）。在誘導緩解有反應的患者中，兩者之維持治療亦最有效（SUCRA 分別為 0.68 和 0.97）。而在之前曾接受過 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療的患者中，Adalimumab 和 Ustekinumab 誘導臨床緩解上效果最好（SUCRA 分別為 0.91 和 0.71）<sup>27</sup>。

關於 CD，針對五種藥物進行的 NMA 表明，Infliximab 和 Adalimumab 可以最有效誘導既往未使用過 TNF- $\alpha$  inhibitor 的患者達到臨床緩解（[SUCRA] 分別為 0.93 和 0.75），而且可以最有效維持初次 TNF- $\alpha$  inhibitor 的治療（SUCRA，分別為 0.68 和 0.97）。Adalimumab 和 Ustekinumab 可以最有效誘導使用過和無法忍受 TNF- $\alpha$  inhibitor 的患者達到臨床緩解（SUCRA 分別為 0.91 和 0.71）<sup>28</sup>。

表二、發炎性腸道疾病相關生物製劑和小分子藥物<sup>29</sup>

	TNF- $\alpha$ inhibitor			$\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白抑制劑	IL12/IL23 antibody	JAK inhibitor
學名	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib



給藥方式	IV infusion	SC	SC	IV infusion	SC IV infusion	PO
衛福部核准適應症	UC CD RA AS	UC CD psoriasis RA PsA AS 腸道型 貝西氏症 HS anterior uve- itis	UC RA AS PsA	中至重度 UC 中至重度 CD	UC CD RA AS	UC RA PsA
常見副作用	腹痛 噁心 感染 輸注反應	皮疹 頭痛 注射部位 疼痛	感染	鼻咽炎 頭痛 關節痛	感染 鼻咽炎	頭痛 鼻咽炎 高密度 脂蛋白上升
院內品項	X	Humira 復邁注射劑 40mg/0.4ml/ syringe	X	X	X	Xeljanz XR 捷抑炎 持續性 藥效錠 11mg/ tab

\*RA: 類風濕性關節炎；AS: 僵直性脊椎炎；PsA: 乾癬性關節炎；HS: 化膿性汗腺炎

### 結語

隨著研究持續開展，不單是對舊有生物製劑的了解日深，新機轉藥物的開發亦不斷推進，今年 5 月美國 FDA 又批准了另一用於中重度 UC 的新型小分子藥物 --ozanimod。ozanimod 為口服 S1P 受體調節劑，可致使淋巴細胞中 S1P 亞型 1 之受體內化並防止淋巴細胞移行至發炎部位<sup>3</sup>，使 IBD 之治療上多了一種選擇，而隨著可用的藥物數量增加，未來嚴重或難治性患者將更有機會控制病情。

### 參考文獻

1. UC 台灣診療現況 2020 version
2. CD 台灣診療現況 2021 version
3. September 30, 2021 N Engl J Med 2021; 385:1302-1315
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2018; 113 (4) : 481-517.



5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn' s Disease:medical treatment. J Crohns Colitis. 2020; 14 (1) : 4-22.
- 6.Lai HC, Chang CH, Cheng KS, et al. QuantiFERON-TB Gold Test Conversion Is Associated with Active Tuberculosis Development in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated with Biological Agents: An Experience of a Medical Center in Taiwan. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 7132875.
7. Abhik Bhattacharya, Mark Tomislav Osterman. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020 Dec;49 (4) :717-729.
8. McNaughton V; Canadian Association for Enterostomal Therapy ECF Best Practice Recommendations Panel, Brown J, et al. Summary of best practice recommendations for management of enterocutaneous fistulae from the Canadian Association for Enterostomal Therapy ECF Best Practice Recommendations Panel. J Wound Ostomy Continence Nurs.2010;37 (2) :173-84.
9. Colombel, Jean Fr é d é ric, et al. "Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn' s disease." New England Journal of Medicine 362.15 (2010) : 1383-1395.
10. Panaccione, Remo, et al. "Combination therapy with Infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis." Gastroenterology 146.2 (2014) : 392-400.
11. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn' s disease in adults. Am J Gastroenterol. 2018; 113 (4) : 481-517////Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn' s Disease:medical treatment. J Crohns Colitis. 2020; 14 (1) : 4-22.
12. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn' s disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1) .
13. Khanna, Reena, et al. "Early combined immunosuppression for the management of Crohn' s disease (REACT) : a cluster randomised controlled trial." The Lancet 386.10006 (2015) : 1825-1834.
14. Matsumoto, Takayuki, et al. "Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn' s disease: a prospective, randomized trial." Journal of Crohn' s and Colitis 10.11 (2016) : 1259-1266.
15. Abhik Bhattacharya, Mark Tomislav Osterman. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020 Dec;49 (4) :717-729.
16. Gisbert JP, Mar í n AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:613-623.



17. Viola A, Pugliese D, Renna S, et al. Outcome in ulcerative colitis after switch from Adalimumab/Golimumab to Infliximab: a multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2019;51:510-515.
18. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with metaanalysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:613-23.
19. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013; 369:699-710.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn' s disease. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8) : 711-21.
21. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn' s disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (1) : 97-106.
22. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn' s Disease *N Engl J Med* 2016 ; 375:1946-1960.
23. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against Infliximab are associated with de novo development of antibodies to Adalimumab and therapeutic failure in Infliximab-to-Adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1714-1721.
24. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736. //Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367:616-624.
25. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:162-175
26. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18 (1) :69. e3-81.e3.
27. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn' s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:394-409.
28. Singh S Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn' s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:394-409.
29. Uptodate.



## 全民健保藥品給付相關規定異動(110年12月)

公告主旨：自 110 年 12 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Cabozantinib (Cabometyx)、Sunitinib (Sutent)、Pazopanib (Votrient)

消化性潰瘍用藥

生長激素 (Somatropin)、Gn-RH analogue

活性維生素 D3 製劑 (calcitriol)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Cabozantinib (Cabometyx)：

1. 適用於未曾接受過治療的中度 / 重度風險晚期腎細胞癌病人。

(1)、無效後則不給付 temsirolimus。

(2)、病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

2. 適用於先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療無效的晚期腎細胞癌病人。

3. 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次，無疾病惡化方可繼續使用。

4. 病患於第一線使用本藥物後再復發或惡化時，不得再次申請使用。

5. 每日限用 1 粒。

二、Sunitinib (Sutent)：

1. 腸胃道間質腫瘤 (略)



## 2. 晚期腎細胞癌：

- (1)、可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。
- (2)、無效後則不給付 ~~temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。~~
- (3)、需檢送影像資料，每三個月評估一次。
- (4)、病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

## 3. (略)

## 三、Pazopanib (Votrient)：

### 1. 腎細胞癌：

- (1)、可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。
- (2)、本品使用無效後，不得申請使用 ~~temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。~~
- (3)、需檢送影像資料，每三個月評估一次。
- (4)、病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

## 腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

### 一、消化性潰瘍用藥：

#### 1. 藥品種類：(略)



## 2. 使用規定：

(1)、~(4)(略)

(5)、因腦中風，冠狀動脈疾病或周邊血管疾病，或易出血體質(備註)而需使用雙重抗血小板藥物及抗凝血藥物，如 aspirin、warfarin、tirofiban、cilostazol、P2Y12 inhibitor (如 clopidogrel、ticagrelor、ticlopidine、prasugrel) 或新一代口服抗凝血藥物 (如 rivaroxaban、apixaban、edoxaban、dabigatran) 病人得以使用每日藥費 6.5 元以下之氫離子幫浦阻斷劑(PPI)，最長以 16 週為限；若為曾接受過內視鏡檢查，經彩色內視鏡圖譜證實有活動性消化性潰瘍或上消化道出血，最長以一年為限，如使用期間或停藥後，活動性消化性潰瘍再發或上消化道出血，得再治療一年。

備註：易出血性體質建議如下

I. 第五期慢性腎臟病 (eGFR<15mL/min/1.73M2) 或透析治療中

II. 血小板 < 80,000 /mm<sup>3</sup>。

III. 肝臟疾病且 INR>1.7。

IV. 其他凝血功能不全疾病。

(6)、需使用 NSAIDs 而曾經上消化道內視鏡或 X 光攝影證實有過潰瘍，得於使用 NSAIDs 期間內，**經消化系專科醫師之確認**後可使用消化性潰瘍用藥。

激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

### 一、生長激素 (Somatropin)：

1. 限生長激素缺乏症、透納氏症候群及 SHOX 缺乏症 (限使用 Humatrope) 患者使用。
2. 限地區醫院以上層級具兒科內分泌學次專科、兒科醫學遺傳學及新陳代謝學次專科或新陳代謝專科醫師診斷。
3. ~5.(略)



## 二、 Gn-RH analogue (Buserelin ; Goserelin ; Leuprorelin ; Triptorelin ; Nafarelin(acetate) 等製劑)

1. (略)

2. 本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依下列規範使用：

### (1)、中樞性早熟

I. 診斷：中樞性早熟 (central precocious puberty, CPP) LHRH 測驗呈 LH 反應最高值  $\geq 10$  mIU/mL 且合併第二性徵。包括特發性 (Idiopathic CPP, ICPP) 和病理性 (Pathologic CPP, PCPP)

II. ~ V (略)

VI. 使用醫師：限兒科內分泌學次專科、兒科醫學遺傳學及新陳代謝學次專科醫師或新陳代謝專科醫師。

VII. 限地區醫院以上層級之醫院使用。

(2)、~(4)(略)

## 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

一、 活性維生素 D3 製劑 (alfacalcidol ; calcitriol) 限下列病例使用：

1. Vit.D 依賴型佝僂症或低磷血佝僂症。(應附醫學中心之診斷證明)

2. 副甲狀腺機能低下症。(應檢附病歷影本)

3. 慢性腎臟病引起之低血鈣症，並限 eGFR 小於 45mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，或 PTH-i 大於正常值三倍以上，血中鈣濃度在 10.5mg/dL 以上病例不可使用，每 6 個月須檢測病人血中鈣磷乘積，若血鈣 \* 血磷 >55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> 者不可使用。

4. 停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患。



## 全民健保藥品給付相關規定異動(111年01月)

公告主旨：自 111 年 01 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Ibrutinib (Imbruvica)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Ibrutinib (Imbruvica)

1. 用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。
  - (1)、需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。
  - (2)、若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。
  - (3)、每位病人限給付 ~~13個月~~20 個月。
  - (4)、每日至多處方 4 粒。
2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。(略)

