



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 13, No. 03

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 06月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：異位性皮膚炎之藥品治療選擇.....	p.02
醫藥專欄：CYP2C19 基因變異對 Clopidogrel 治療的評估.....	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



異位性皮膚炎之藥品治療選擇

張紀卿 藥師 撰稿

一、異位性皮膚炎簡介

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 也可以稱為異位性濕疹，屬於慢性發炎皮膚病，在台灣特定族群的 AD 症狀盛行率介於 4.1%~6.7%^{1,2}，且過去數十年逐漸增加中，全球盛行率為 7.88%，可在任何年齡發病³。在臨床表現上為反覆發作，疾病嚴重程度常隨時間而不同，疾病表現差異性大，有些病人於四肢手腳出現少許濕疹，有些則涵蓋全身超過 90% 的皮膚。目前尚未知異位性皮膚炎發作原因，可能與免疫系統或遺傳體質相關，有時與過敏性鼻炎、氣喘合併發生。

異位性皮膚炎診斷以臨床表現為主，診斷可採用 Hanifin and Rajka Criteria⁴(表一)，須符合以下三個以上的必要特徵包括：1. 皮膚搔癢 2. 慢性病且反覆性的濕疹發作 3. 典型的皮疹型態與分布包刮嬰幼期在臉上與伸展側出現濕疹、成人時期轉變為置到彎屈側 4. 個人或家族有過敏性鼻炎、氣喘或異位性皮膚炎等病史 (所謂異位性體質) 以及加上三個以上的相關次要特徵。(如皮膚乾燥，血清中免疫球蛋白 E 升高，乳頭周圍濕疹，魚鱗癬，掌紋增加，毛孔角化，白色糠疹等)。

表一、Hanifin and Rajka Criteria

Major criteria (3 or more required)	Minor criteria (3 or more required)
Pruritus Typical morphology and distribution ● Flexural lichenification or linearity in adults ● Facial and extensor involvement in infants and children Chronic or chronically-relapsing dermatitis Personal or family history of atopy (asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis)	Xerosis Ichthyosis, palmar hyperlinearity, or keratosis pilaris Immediate (type 1) skin-test reactivity Raised serum IgE Early age of onset Tendency toward cutaneous infections (especially <i>S. aureus</i> and herpes simplex) or impaired cell-mediated immunity Tendency toward non-specific hand or foot dermatitis Nipple eczema Cheilitis Recurrent conjunctivitis Dennie-Morgan infraorbital fold Keratoconus Anterior subcapsular cataracts Orbital darkening



	Facial pallor or facial erythema Pityriasis alba Anterior neck folds Itch when sweating Intolerance to wool and lipid solvents Perifollicular accentuation Food intolerance Cause influenced by environmental or emotional factors White dermographism or delayed blanch
--	--

二、異位性皮膚炎的治療選擇

異位性皮膚炎主要治療目標為減少搔癢並達到持續及疾病控制，能使病人在家庭、工作或學校中都能有正常的生活。因治療異位性皮膚炎需要合併修復皮膚屏障、抗發炎、抗微生物及止癢治療等多管齊下，台灣皮膚科醫學會 (Taiwanese Dermatological Association, TDA) 於「2020 異位性皮膚炎診療共識」提出治療異位性皮膚炎各線治療方式建議於下表 (表二)¹，及 110 年 1 月衛生署核准 Crisaborole(Staquis)，以下針對用藥方面個別論述：

表二、台灣皮膚科醫學會建議之異位性皮膚炎治療

第一線治療	● 潤膚劑 ● 局部皮質類固醇 (TCSs) ● 抗組織胺 ● 治療性的病患衛教
第二線治療	● 局部鈣調節磷酸酶抑制劑 (TCIs) ● 短期使用高劑量全身性皮質類固醇 ● 光照療法 ● 局部和全身性抗生素
第三線治療	● 全身性免疫調節劑 ● 抗菌劑 (chlorhexidine) ● 替代藥品 (中醫、心理治療)

1. 異位性皮膚炎之第一線治療

a. 潤膚劑

潤膚劑可促進角質層含水量 (保濕劑) 以及減緩水分蒸發 (阻隔劑)，輕中度異位性皮膚炎病人在接受局部皮質類固醇 (TCSs) 或局部鈣調節磷酸酶抑制劑 (TCIs) 治療達緩解後，規律使用潤膚劑能減少局部皮質類固醇用量；高風險族群於出生後每天塗抹潤膚劑，可能有助於大幅降低異位性皮膚炎的發生率⁵。

b. 局部皮質類固醇 (TCSs)

局部皮質類固醇 (TCSs) 為中重度異位性皮膚炎的第一線抗發炎治療，尤其是用於



急性期之治療⁵，積極使用（間歇性使用或每周使用 2 次）局部皮質類固醇配合潤膚劑作為維持治療，可顯著降低復發機率，效果可長達 20 週⁵。因局部皮質類固醇有許多不同效價強度與劑型差異，依據皮膚狀況使用不同基劑製品，如：用於濕性 / 發炎的皮膚使用乳霜 (cream)；用於乾燥 / 苔癬化的皮膚使用乳膏 (ointment)；用於毛髮覆蓋處使用溶液 (solution) 基劑¹。以下為院內用之局部皮質類固醇製劑 (表三)。

表三，院內局部類固醇製劑

強度	學名	英文名	規格	使用方法
1	Clobetasol	Belolin Ointment	0.05% 7g/tube	2-3 次 / 天
1	Clobetasol Foaming	Vimax solution	0.05% 25ml/bot	1-2 次 / 天
2	Betamethasone Valerate	Rinderon-V Cream	0.06% 5g/tube	1-2 次 / 天
2	Fluocinonide	Topsym Cream	0.05% 0.5mg/gm, 5gm/tube	1-3 次 / 天
2	Fluocinonide	Topsym Lotion	0.5mg/ml, 10ml/bot	1-3 次 / 天
2	Desoximetasone	Chemin Ointment	2.5mg/gm, 10gm/tube	1-3 次 / 天
4	Mometasone Furoate	Metsone Cream	1mg/gm, 5gm/tube	1-3 次 / 天
5	Fluticasone propionate	Futisone Cream	0.05% 5g/tube	1-2 次 / 天

c. 抗組織胺 (Antihistamine)

一般來說，使用潤膚劑及局部類固醇製劑之標準療法後，治療效果仍不足時，可考慮加入使用抗組織胺藥品以加強搔癢症狀⁵，非鎮靜型抗組織胺 (Cetirizine 或 Loratadine) 等藥品，長期使用安全性高，但對搔癢的改善效果很小⁶。

2. 異位性皮膚炎之療第二線治療

a. 局部鈣調節磷酸酶抑制劑 (TCIs)

局部鈣調節磷酸酶抑制劑 (Topical calcinurin inhibitors, TCIs) 治療異位性皮膚炎具有抗發炎和免疫調節作用^{1,5}，Tarcoliums(Protopic®) 和 Pimecroliums(Elidel®) 可做為中重度異位性皮膚炎之短期及間歇性長期治療，其中 Pimecroliums(Elidel®) 核准使用於 3 個月以上兒童，這兩種藥品使用方式為每日兩次，在患部皮膚上塗抹薄薄一層藥膏，以控制異位性皮膚炎的徵候與症狀。當徵候與症狀消失，便停止治療。若復發狀況，應充新開始每天使用兩次藥膏。但若異位性皮膚炎的徵候與症狀（如搔癢、皮疹與發紅）在兩週內未改善，醫師應考慮其他治療方式^{7,8}。使用局部鈣調節磷酸酶抑制劑常見副作用在起始治療的前幾天塗抹部位出現短暫性的灼熱和搔癢感，應讓病人充分了解塗藥後可能出現副作用，有助於提升用藥順從性。在 2006 年美國食品藥物管理局 (FDA) 公告，將 Tarcoliums(Protopic®) 和 Pimecroliums(Elidel®) 於醫療人員專用仿單及病患用藥指示上加註可能致癌之警語，因長期使用局部鈣調節磷酸酶抑制劑之安全性尚未確立，有極少數病人使用局部鈣調節磷酸酶抑制劑導致惡性腫瘤，如皮膚癌、淋巴瘤等。

b. 短期使用高劑量全身性皮質類固醇



口服類固醇製劑最常使用於治療中重度異位性皮膚炎的全身性療法，尤其是最為急性發作的短期治療(1週以內)，但最長可以用1-2週，如：Prednisolone 40-60mg/day，治療3-4天，然後調降劑量為20-30mg/day，治療3-4天。其應避免長期使用，因潛在的短期和長期不良反應遠超出治療效益。

c. 局部和全身性抗生素

當病人因皮膚搔癢而抓傷出現傷口合併細菌感染時，則必須使用抗生素，須留意抗生素必須吃完療程再停藥，否則易使病情反覆性發作甚至惡化。

3. 異位性皮膚炎之療第三線治療

全身性免疫調節劑

重度或難治型異位性皮膚炎病人且影響生活品質及社交活動時，則需要全身性治療，全身性治療包含：口服類固醇製劑、Cyclosporine、Azathioprine(AZA)、Methotrexate(MTX)、Mycophenolate mofetil(MMF)及Dupilumab。建議一旦達到治療反應且反應持續，應將所有免疫調節劑的劑量調降至最低有效劑量，繼續使用輔助治療，以盡可能使全身性藥物的使用維持最低劑量與最短療程3。因使用免疫調節劑須留意是否造成免疫力降低而提高感染風險，並定期追蹤血液和肝腎功能，確保療效與避免發生副作用。

表四、全身性治療藥品

藥品	Cyclosporine	Azathioprine (AZA)	Methotrexate (MTX)	Mycophenolate mofetil (MMF)	Dupilumab
機轉	Calcineurin inhibitor	Purine analog	Folic acid antagonist	IMP dehydrogenase Inhibitor	Inhibits IL-4 and IL-13
反應時間	2週	8-12週	8-12週	8-12週	4-6週
AD適應症	核准	Off-label use	Off-label use	Off-label use	核准
劑量	2.5-5mg/kg/day	2-3 mg/kg/day	5-25 mg/week	1-3g/day	初始 600mg 維持 300mg/ Q2W
給藥方式	口服	口服	口服	口服	皮下注射
最長治療	以2年為限	-	-	-	-
常見副作用	腎毒性、高血壓、多毛症、牙齦增生及增加感染風險	血液功能異常、肝毒性、腸胃不適及增加感染風險	血液功能異常、肝毒性、腸胃不適、胃炎及增加感染風險	血液功能異常、噁心、嘔吐、腹瀉	注射部位反應、結膜炎
備註	建議短期使用最低有效劑量	頑固型 AD	頑固型 AD，建議補充葉酸	頑固型 AD 替代療法	用於局部療法控制不佳

4. 異位性皮膚炎的治療新選擇 - Crisaborole(Staquis®)



Crisaborole(Staquis®) 為非類固醇藥品，每克含有 20mg Crisaborole(2%) 之乳膏 (ointment) 於 2021 年 1 月衛福部核准新機轉藥品，適應症：適用於患有輕度至中度異位性皮膚炎的成人及 3 個月大以上兒科病人的外用治療，使用方式每日塗抹 2 次。Crisaborole 為 (phosphodiesterase, PDE)4 抑制劑，抑制 PDE-4 會導致細胞內環磷酸腺苷 (cAMP) 含量增加⁹，進而抑制其下游一連串發炎分子 (如腫瘤壞死因子 TNF- α 、IL-12、IL-23) 的產生，達到減緩異位性皮膚炎的效果。在臨床研究方面，2014 年開始進行第三期臨床試驗，隨機分配、雙盲、平行組別、安慰劑對照試驗 (試驗 1 和 2) 共治療 1522 名 2 至 79 歲有 5% 至 95% 可治療的體表面積 (BSA) 之受試者 (86.3% 的受試者為 2 至 17 歲)。治療方式皆於患部一天塗抹 2 次，連續 28 天，試驗指標比較接受適健膚組的受試者、與接受安慰劑治療的受試者，在第 29 天達到成功〔定義為 ISGA 為清除 (得分為 0 分)，或幾乎清除 (得分為 1 分) 且與基準期相比改善 2 級或以上的受試者比例〕。依據此實驗結果具明顯改善及療效 (表五)，其不良反應為 $\geq 1\%$ 發生患處疼痛 (如皮膚燒灼感或刺痛感)⁹。在 2021 年一篇研究中，間接性比較 2% Crisaborole、1% Pimecrolimus 及 0.03% Tacrolimus 這 3 項外用藥膏，收案年齡大於 2 歲以上的輕度至中度異位性皮膚炎患者，以療效評估以 ISGA 得分為 0/1 之第三期隨機對照實驗，藥品使用 28 天後，第 29 天評估 ISGA 評分，其結果 2% Crisaborole 與 1% Pimecrolimus 相比，以 ISGA 評分後 Crisaborole 療效較好 (OR 2.03; 95% CI 1.45–2.85; p value < 0.001)。2% Crisaborole 與 0.03% Tacrolimus 相比，以 ISGA 評分 Crisaborole 療效較好 (OR 1.50; 95% CI 1.09–2.05; p = 0.012)，也就是說使用 2% Crisaborole 治療效果優於 1% Pimecrolimus 及 0.03% Tacrolimus¹⁰。

表五、輕度至中度異位性皮膚炎受試者第 29 天的主要療效結果

	試驗 1		試驗 2	
	適健膚 (N=503)	安慰劑 (N=256)	適健膚 (N=513)	安慰劑 (N=250)
ISGA ^a 評為成功	32.8%	25.4%	31.4%	18.0%
a 定義為試驗主持人的靜態整體評估 (ISGA) 清除 (0 分) 或幾乎清除 (1 分) 得分且與基準期相比改善 2 級或以上				

Tralokinumab (Adbry®) 為抑制 Interleukin-13(IL-13) 之生物製劑，IL-13 細胞因子是異位性皮膚炎象徵和症狀的關鍵驅動因素，在 2021 年 12 月 28 日，美國 FDA 核准了 LEO Pharm 公司的生物製劑 Tralokinumab (Adbry®)，使用於 18 歲以上，外用處方要無法控制之病情，或不適合使用此類外用藥品的中度至重度異位性皮膚炎，藥品劑型為 150mg/ml，預充填好的注射器，皮下注射給藥。治療初始劑量為 600mg，之後每隔一週注射 300mg。依據 ECZTRA1、ECZTRA2 和 ECZTRA3 的第三期臨床試驗中，涵蓋 1976 名患有中度至重度異位性皮膚炎的受試者，在每隔一週以 300mg 的 Tralokinumab 治療 16 週後，使用「選用施測者整體評估」(Investigator Global Assessment, IGA) 評量患者的皮膚狀況，發現受試者皆至少有 75% 的改善¹¹。此藥品除了在美國外，在加拿



大、英國與歐盟等地區以 **Adtralza** 商品名核准使用。

三、結語

異位性皮膚炎除了上述建議治療方式之外，在生活環境中存在許多因素和物質，可能會刺激敏感的皮膚，除了病人應自我了解疾病本質外，避免刺激性物和過敏原，且積極配合治療，才能提升治療效果，改善生活品質。

參考資料

- 1.Chu CY, Lee CH, Shih IH, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis. Dermatological Sinica. 2015;33(4):220-230.
- 2.Weidinger S, Beak LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1).
3. 臺灣皮膚科醫學會。2020 臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識。2020 年 5 月初版
- 4.Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of Atopic dermatitis. Acta Derm Venerol 1980;92:47-7.
- 5.Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema(atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5)657-682.
- 6.Matreme U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al. Oral H1 antihistamines as “add-on” therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012167.
- 7.Tarcoliums(Protopic®) 普特皮軟膏 0.1% 藥品仿單
- 8.Pimecroliums(Elidel®) 醫立妥® 乳膏 1% 藥品仿單
- 9.Crisaborole(Staquis) 藥品仿單
- 10.Keeney, H. T. V. C. E., Neary, M. P., & Thyssen, A. C. J. P. (2021). Matching-Adjusted Indirect Comparison of Crisaborole Ointment 2% vs. Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis
- 11.LEO Pharma announces FDA approval of Adbry™ (tralokinumab-ldrm) as the first and only treatment specifically targeting IL-13 for adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (leopharmausmedia.com)



CYP2C19 基因變異對 Clopidogrel 治療的評估

陳美森 藥師 撰稿

前言

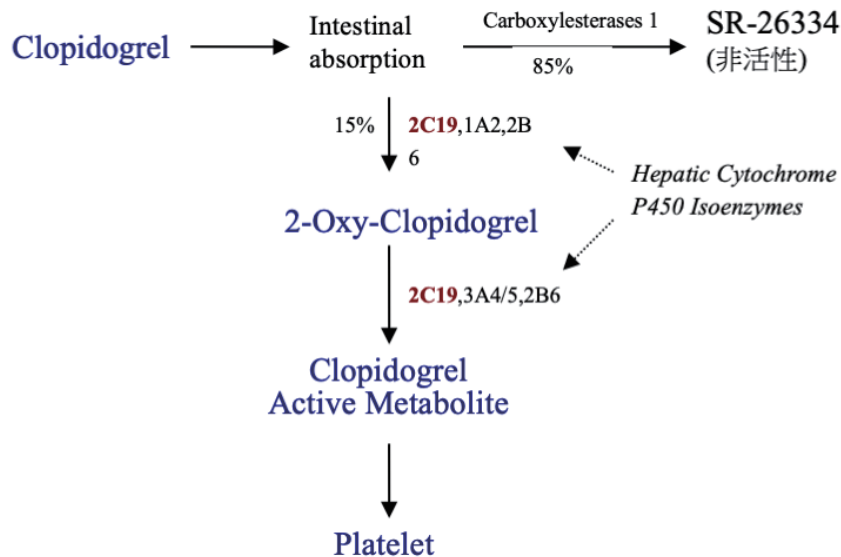
急性冠狀動脈症候群（ACS）是發病率、死亡率和致殘率（如腦中風、因缺血導致活動功能喪失等）很高的疾病之一，經皮冠狀動脈介入術治療（PCI）可以明顯改善冠狀動脈粥樣硬化性心臟病患者的冠狀動脈的供血，已經成為治療冠心病的重要手段之一，在 PCI 術後，常規服用 Clopidogrel 可以預防血栓形成，並且廣泛應用於臨床以防止缺血性事件的發生並改善疾病的預後。其機轉為抑制 P2Y₁₂ 與血小板表面的 ADP 結合，抑制經由 ADP 調節的活化路徑，進而抑制血小板凝集，P2Y₁₂ 抑制劑常見藥品為 Clopidogrel (Plavix[®])、Ticagrelor (Brilinta[®]) 或 Prasugrel (Effient[®])，劑量及藥品特性如附表一^[1]。然而現有研究說明在 PCI 術後大約有 4% ~ 30% 的病人在標準劑量的 Clopidogrel 治療後，無法達到預期的抗血小板療效^[2]。

表一、P2Y₁₂ 抑制劑比較表^[3]

商品名	Plavix [®]	Brilinta [®]	Effient [®]
學名	Clopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel
單位含量	75 mg	90 mg	5/ 3.75 mg
前驅藥物	是	否	是
負載劑量	300-600 mg	180 mg	20 mg
維持劑量	75 mg QD	90 mg BID	3.75 mg QD
起效時間	2-6 小時	0.5-2 小時	0.5-4 小時
手術前需停藥時間	5 天	5 天	7 天
腎功能不佳	不需調整劑量	不需調整劑量	不需調整劑量

Clopidogrel 屬於前驅藥物 (prodrug)，經過肝臟內細胞色素酶 P450 (CYP450) 轉化產生具有活性的硫醇代謝物^[4]。其中 CYP2C19 是 P450 藥物代謝酶系中的重要成員，Clopidogrel 在體內參與生物代謝的過程中，CYP2C19 的活性和 CYP2C19 基因多態性有著緊密的關係，如圖一。CYP2C19 在兩步催化過程中均發揮作用。根據 CYP2C19 基因系列中是否含有無功能的等位基因如 *2、*3，將其劃分如下：以 CYP2C19*1 等為快代謝類型，CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 為慢代謝類型，CYP2C19*2 是由於外顯子 5 第 681 位鹼基發生 G > A 突變，CYP2C19*3 是由於外顯子 4 第 636 位鹼基發生 G > A 突變，此 2 種突變基因均提前產生終止密碼子使得蛋白合成也提前終止，最終導致 CYP2C19 酶催化活性降低，體內 Clopidogrel 活性代謝產物顯著降低，抑制血小板聚集作用減弱^[5]。





圖一、Clopidogrel 代謝圖 [6]

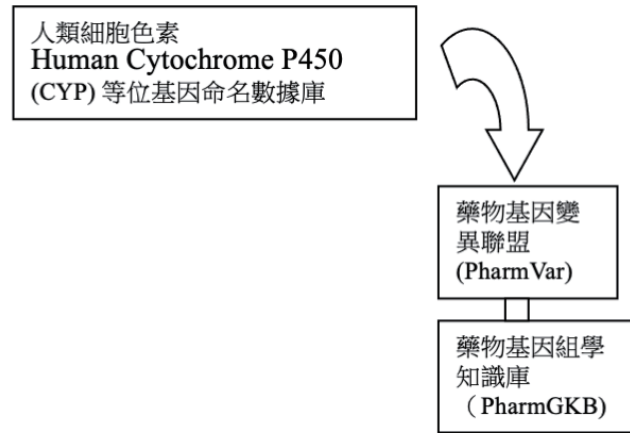
臨床試驗

Lancet 雜誌研究結果顯示，CYP2C19 是影響 Clopidogrel 的主要代謝酶，* 2 / * 3 的突變導致酶功能缺失，影響其療效，部分患者存在低反應或無反應 [7]。理論上，CYP2C19 基因多態性可能會導致其編碼的功能蛋白表達差異，從而影響個體之間 Clopidogrel 活性代謝產物，最終導致不同個體對 Clopidogrel 反應性的不同。基因組學報導，編碼 CYP2C19 酶的基因位點多態性與 Clopidogrel 阻抗有關，當編碼 CYP2C19 酶的基因位點的某些些功能基因發生突變，可增加患者心血管不良事件和術後栓塞的發生率，導致 Clopidogrel 的治療效果降低 [8]。Mega 等在接受 Clopidogrel 治療的健康人群中發現攜帶 CYP2C19 弱代謝等位基因者，血漿中檢測活性代謝產物明顯低於基因未變異者 [9]。Varenhorst 等則對冠心病患者研究表明攜帶弱代謝等位基因的患者血漿中可檢測到的活性代謝產物與無此基因攜帶者相比顯著下降，血小板抑制相比無此基因攜帶者也明顯下降 [10]。學術界已公認 CYP2C19*2 基因變異可導致 Clopidogrel 阻抗發生率增加，Frere 等研究發現 CYP2C19*2 基因型可影響 Clopidogrel 的代謝和其對血小板的抑制效應 [11]。Giusti 等研究顯示基因變異組患者血小板聚集率明顯高於正常基因組，其中慢代謝型個體血小板聚集率明顯高於中間代謝型個體 [12]。

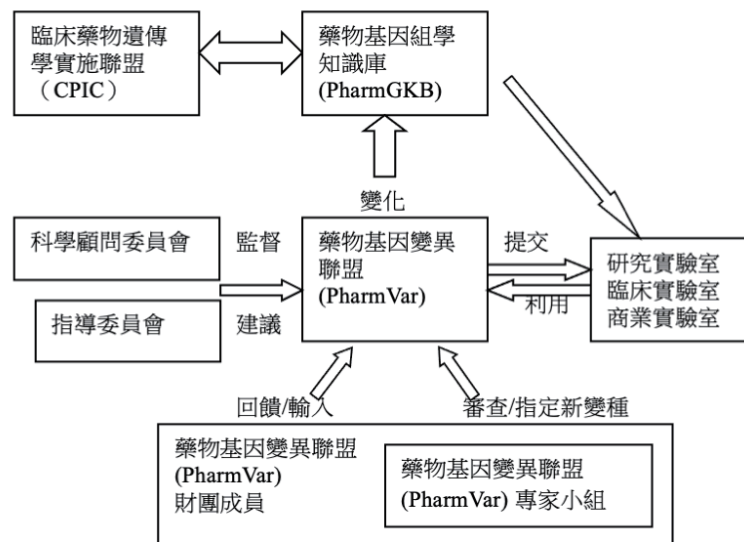
因此 2010 年美國食品藥物管理局 (FDA)，建議醫師在 PCI 術後的患者，檢測 CYP2C19 的基因型，從而了解患者對 Clopidogrel 的代謝能力 [13]。並將藥物基因體學 (pharmacogenomics) 的概念應用至臨床資料庫提供查詢病患基因檢測報告及用藥相關訊息，如：美國食品藥物管理局 (Food and drug administration : FDA)、藥物基因組學知識庫 (Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base;



PharmGKB)、CPIP (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) 等，資料庫資料包含：藥品、相對應酵素、基因的變異型、變異型酵素活性，及治療建議等，如圖二、三^[14]。



圖二、人類細胞色素 P450 (CYP) 等位基因命名數據庫已過渡到藥物基因變異聯盟 (PharmVar)。PharmVar 將與 PharmGKB 密切合作進行數據管理和傳播^[14]。



圖三、藥物基因變異聯盟 (PharmVar) 概述^[14]

但根據 2020 年 Naveen L 針對 PCI 術後病人，隨機採用基因型指引選擇口服 P2Y12 抑制劑與沒有基因型指引的常規 Clopidogrel 治療研究顯示，發生心血管事件的研究結果，並無統計學顯著差異。

此研究共收集 5,302 名美國、加拿大、韓國和墨西哥等 40 個醫療中心病人，研究時間從 2013 年 5 月 29 日至 2018 年 10 月 31 日，於 2019 年 10 月 31 日追蹤完成。研究病人隨機分為基因指導型治療組 2,652 名和不進行基因分型的常規治療組 2,650 名。



在基因型指導治療組中，被確定具有功能喪失之等位基因 CYP2C19*2 或 *3 的病人給予 Ticagrelor 維持治療，Prasugrel 為 Ticagrelor 不耐受病人的替代藥品。常規治療組的病人，根據藥品說明服用 Clopidogrel。所有病人均接受 Aspirin (81 mg)。

追蹤病人研究其發生之心血管事件（包括：心血管死亡、心肌梗死、中風、支架內血栓形成和嚴重復發性缺血等）。研究結果顯示，基因型指引選擇口服 P2Y12 抑制劑與沒有基因型指引的常規 Clopidogrel 治療相比，其發生心血管事件（心血管死亡、心肌梗死、中風、支架內血栓形成和嚴重復發性缺血）的結果，並無統計學顯著差異（風險比 [HR]，0.66 [95% CI，0.43-1.02]；p=0.06），如表二^[15]。

表二、基因型指導組與常規治療組治療結果^[15]

	No. (%)		Difference % (95% CI)	HR for 基因型指 導組 (95% CI)	P value
	基因型指導組 (N=903)	常規治療組 (N=946)			
主要終點：心血管死亡、心肌梗塞、中風、明確或可能的支架血栓形成和嚴重復發性缺血	35 (4.0)	54 (5.9)	-1.8 (-3.9 to 0.1)	0.66 (0.43 to 1.02)	0.06

結論

在台灣的研究中發現台灣人比白種人有較高比例出現 CYP2C19*2（台灣人：32%；白種人：15%）與 CYP2C19*3（台灣人：5.5%；白種人：0%）^[16]。因此，在台灣的患者族群中，PCI 術後檢測其 CYP2C19 基因型，了解患者對 Clopidogrel 的代謝能力，從而如何選擇口服 P2Y12 受體抑制劑，就相形更重要，但是劑量的調整，仍需要更多前瞻性的臨床試驗來進一步證實，以確保 Clopidogrel 在 PCI 術後患者中之抑制血小板凝集作用。

參考文獻

1. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289-1367.
2. Singh M, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications [J]. Am J Ther, 2010, 17(3): e66 – e73.
3. Pharmacist Weekly 2021.09.27 ~ 10.03
4. Pendyala LK, Torguson R, Loh JP, et al. Racial disparity with on-treatment platelet reactivity in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Am Heart J, 2013, 166(2): 266 – 272.



- 5.Tabata N , Hokimoto S , Akasaka T , et al . Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dys - function are signifi-cantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation [J Cardiol , 2016 , 67 (1) : 104-109.
- 6.Clin Pharmacokinet. Author manuscript; available in PMC 2017 November 08.
- 7.MEGA J L , CLOSE S L , WIVIOTT S D , et al . Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the T R ITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis [J] . Lancet , 2010 , 376 (9749) : 1312-1319
- 8.Arima Y , Hokimoto S , Akasaka T , et al . Comparison of the effect of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome between acute coronary syndrome and stable angina [J] . J Cardiol , 2015 , 65 (6) : 494-500 .
- 9.Mega JL , Close SL , Wiviott SD . Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J] . N Engl J Med , 2009 , 360 (4) : 354-362 .
- 10.Varenhorst C , James S , Erlinge D , et al . Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin -treated pa - tients with coronary artery disease .
Eur Heart J , 2009 , 30 (14) : 1744-1752 .
- 11.Frere C , Cuisset T , Morange PE , et al . Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome [J] . Am J Cardi - ol , 2008 , 101 (8) : 1088-1093 .
- 12.Giusti B , Gori AM , Marcucci R , et al . Cytochrome P450 2C19 loss of function polymorphism , but not CYP3A4 IVS10 + 12G/ and paraoxonase 1 polymorphisms on antiplatelet response to clopidogrel therapy in patients with coronary artery disease [J] . PLoS One , 2014 , 9 (10)
- 13.Holmes D R Jr , Dehmer GJ , Kaul S , et al . ACCF /AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA “boxed warning” : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association [J] . Circulation , 2010 , 122(5) : 537 – 557
- 14.Clin Pharmacol Ther. 2018 Mar; 103(3): 399-404
- 15.Naveen L. Pereira; Michael E. Farkouh ; Derek So; et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(8):761-771.
- 16.Hsiao-Han Wu, Pi-Yueh Chang, Jang-Jih Lu. The Importance of Detection of CYP2C19 Genetic Polymorphism in Clinical Pharmacogenetics. 生檢雜誌 ,2012;24:109-114.



全民健保藥品給付相關規定異動(111年04月)

公告主旨：自 111 年 04 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Dapagliflozin (Forxiga)

Gefitinib (Iressa)、Erlotinib (Tarceva)、Afatinib (Giotrif)、Osimertinib

(Tagrisso)、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (pembrolizumab)

Osimertinib (Tagrisso)

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

一、Dapagliflozin (Forxiga)：

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) $\leq 40\%$ (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、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)。
- (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。

2. 每日最多處方 1 粒。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Gefitinib (Iressa)

1. 限單獨使用於 (略)

2. 使用注意事項

(1)、-(4)(略)

(5)、本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐



受性不良，不得互換。

- I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移（~~non-CNS~~）具腦轉移之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌之限制。

II. (略)

二、Erlotinib (Tarceva)

1. 限單獨使用於 (略)

2. 使用注意事項

(1)、-(5).(略)

- (6)、本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

- I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移（~~non-CNS~~）具腦轉移之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌之限制。

II. (略)

三、Afatinib (Giotrif)

1. 限單獨使用於 (略)

2. 使用注意事項：(略)

(1)、-(5).(略)

- (6)、本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。



- I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且~~無腦轉移 (non-CNS)~~具腦轉移之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌之限制。

II. (略)

四、Osimertinib (Tagrisso)

1. 限單獨使用於：(略)

- (1)、具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審核核准後，使用至疾病惡化。
- (2)、先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。

2. 使用注意事項：

(1)、(略)

- (2)、本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

- I. 如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且~~無腦轉移 (non-CNS)~~具腦轉移之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌之限制。

II. (略)

(3)、(略)

五、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab 製劑)：



1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)、-(9).(略)

2. 使用條件：

(1)、-(2).(略)

(3)、病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	Nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS ≥50%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症 TC ≥50% 或 IC ≥10%

Osimertinib (Tagrisso)

1. 限單獨使用於：

(1)、具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審核核准後，使用至疾病惡化。

(2)、先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。

2. 使用注意事項：

(1)、-(3).(略)



全民健保藥品給付相關規定異動(111年05月)

公告主旨：自 111 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Eraxis

Olaparib (Lynparza)

Cyclosporin (Sandimmun)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、Anidulafungin 注射劑 (如 Eraxis for Injection)

限用於治療一個月以上患者之成人侵襲性念珠菌感染。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Olaparib (如 Lynparza)

1. 卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌：

(1)、單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年：

I. 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。

II. 具生殖細胞或體細胞 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。

III. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。

(2)、須經事前審查核准後使用：

I. 每次申請之療程以 6 個月為限。

II. 初次申請時需檢附生殖細胞或體細胞 BRCA 1/2 突變檢測報告。BRCA 1/2



檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，並由病理專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。

i. 衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。

ii. 美國病理學會 (The College of American Pathologists, CAP) 實驗室認證。

iii. 財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation, TAF) 實驗室認證 (ISO15189)。

iv. 台灣病理學會分子病理實驗室認證。

v. 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. 三陰性乳癌：

(1)、單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變之三陰性（荷爾蒙接受體及 HER2 受體皆為陰性）轉移性乳癌病人。

(2)、須經事前審查核准後使用：

I. 每次申請之療程以 3 個月為限。

II. 初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告，以及生殖細胞 BRCA 1/2 突變之檢測報告。BRCA 1/2 檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，並由病理專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。

i. 衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。



ii. 美國病理學會 (The College of American Pathologists , CAP) 實驗室認證。

iii. 財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation , TAF) 實驗室認證 (ISO15189)。

iv. 台灣病理學會分子病理實驗室認證。

III. 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. 每日最多使用 4 粒。

免疫製劑 Immunologic agents

一、 Cyclosporin（如 Sandimmun）：

1. （略）。

2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症（需檢附照片）。

3. （略）。

4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎（需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄）。

5. -8.（略）。

