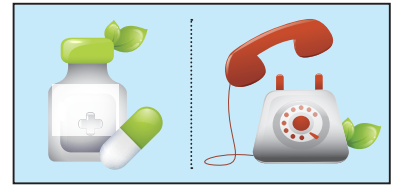


# 臺中榮總藥訊

## VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

第四期

發行人：許惠恒 總編輯：劉文雄  
編輯：吳明芬、劉嫵媚、張愷芸、陳彥甫、黎美惠  
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部  
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw/pharmacy/index.htm>  
電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)  
創刊日期：八十三年一月二十日

### 新藥介紹

## Secukinumab

張愷芸 藥師

### 前言

乾癬 (psoriasis) 是一種由免疫系統引起的慢性、發炎性皮膚疾病，全球有高達 3% 的人受此疾病所苦，而其中約 90% 是屬於斑塊性乾癬 (plaque psoriasis)。常見的臨床症狀是在患部的表皮上長有覆蓋著銀白色死皮細胞的凸起紅斑，這些長在頭皮、膝蓋、手肘及下背的斑塊，可能因受力裂開而出血，常讓病人感覺癢與疼痛。目前治療斑塊性乾癬有許多種方式，包括局部治療、光照治療 (phototherapy)、及全身性治療 (使用 methotrexate、cyclosporine、retinoids、及生物製劑) 等。

近年來由於對乾癬的致病機轉有更進一步了解，發現與免疫系統中的 T-細胞、A 型腫瘤壞死因子 (TNF-

alpha) 及介白素 (interleukin, IL) 有密切關係，因此研發出相當多生物製劑，如 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab。而 Secukinumab (Cosentyx) 即為其中之一，於 2015 年 1 月獲得美國食品暨藥物管理局 (FDA) 核可，適用於以注射或口服藥 (全身性療法) 治療大面積或發生於身體許多部位的中至重度斑塊性乾癬。院內治療乾癬生物製劑比較如表一。

### 作用機轉

IL-17A 是一種與發炎及免疫反應相關的細胞激素，在乾癬斑塊上，IL-17A 的濃度會上升。Secukinumab 是一種基因重組全人類化的單株抗體 IgG1，能選擇性地與 IL-17A 結合，抑制 IL-17A 與其受體

表一、本院治療乾癬生物製劑之比較

藥名	Etanercept	Adalimumab	Ustekinumab	Secukinumab
商品名	Enbrel®, 恩博	Humira®, 復邁	Stelara®, 喜達諾	Cosentyx® 可善挺
注射劑含量	25 mg/ 支, 50 mg/ 支	40 mg/0.8 ml	45 mg/0.5 ml	150 mg/ml
藥理分類	TNF- $\alpha$ dimeric soluble receptor inhibitor	TNF- $\alpha$ Humanized monoclonal antibody	AntiIL-12/23 human monoclonal antibody	AntiIL-17A monoclonal antibody
注射方式	皮下注射 (SC)	皮下注射 (SC)	皮下注射 (SC)	皮下注射 (SC)
劑量與用法	50 mg 一週兩次，持續給予九週；再調整為 25 mg，每週二次，或每週給予一次 50 mg 的方式治療。	第一次給予 80 mg，一週後給予 40 mg 每二週一次。	體重 $\leq 100$ kg，第一次和四週後給 45 mg，之後每 12 週 45 mg；體重 $>100$ kg，第一次和四週後給 90 mg，之後每 12 週 90 mg。	前五週每週一次 300mg、之後每週一次 300mg 維持治療。
主要副作用	注射部位紅斑、搔癢、疼痛或腫脹、呼吸道感染、頭痛。	上呼吸道感染、頭痛、皮疹、鼻竇炎、尿道感染、噁心、高血脂、注射處疼痛。	鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛、疲倦。	鼻咽炎、上呼吸道感染、腹瀉、頭痛、咽喉炎、流鼻水。
懷孕分級	B	B	B	B
保存方式	2° C 至 8° C			
健保給付條件	限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。			

之間的交互作用，因而抑制發炎前細胞激素與趨化因子的釋放，減少乾癬斑塊上嗜中性白血球與 IL-17 的濃度，進而阻止發炎反應的發生。

### 藥物動力學

皮下注射 secukinumab，在 25 mg 至 300 mg 的範圍內，呈線性藥物動力學。清除率和分布體積隨體重的增加而增加。皮下注射 150 mg 或 300 mg 後吸收很慢，約 6 天達平均 ( $\pm$ SD) 最高

血清濃度 ( $C_{max}$ ) 分別為  $13.7 \pm 4.8 \mu\text{g/mL}$  或  $27.3 \pm 9.5 \mu\text{g/mL}$ 。每 4 週投藥後，第 24 週達穩定狀態；穩定狀態的平均 ( $\pm$ SD) 最低濃度為  $16.7 \pm 8.2 \text{mcg/mL}$  (150 mg)  $\sim 34.4 \pm 16.6 \text{mcg/mL}$  (300mg)。不論 150mg 或 300mg，在健康受試者與斑塊性乾癬受試者的生體可用率為 55-77%。皮下注射 300 mg 後的第 1 與 2 週，皮膚患部或非患部的組織間液濃度為血清中濃度的 27-40%。因

secukinumab 是一種人類 IgG1/ $\kappa$  的單株抗體，故預期如同其他內生性的 IgG，經細胞分解途徑代謝成小肽和胺基酸。所有乾癬試驗在靜脈注射或皮下注射投藥後 secukinumab 的平均半衰期為 22-31 天。

### 臨床試驗

Secukinumab 得到美國 FDA 核可的適應症，主要是根據 4 個重要的第三期臨床試驗：ERASURE 與 FIXTURE(皆使用 secukinumab 的凍晶乾粉劑型)；FEATURE(使用預充填式注射針筒劑型)與 JUNCTURE 試驗(使用預充填式自動注射筆劑型)。這些臨床試驗的研究設計都很相似，皆為多中心、隨機、雙盲、有安慰劑對照的試驗；其中 FIXTURE 試驗還包括 etanercept 做為活性對照藥。

納入研究的病人為以其他方式治療仍無法獲得改善的 18 歲以上中至重度斑塊性乾癬患者，其乾癬面積暨嚴重度指數 (psoriasis area index, PASI) 分數皆在 12 分以上，IGA(Investigator's Global Assessment) 分數為 3 或 4 分(分成 0 至 4 分，分數愈高代表疾病愈嚴重，0 = 病灶完全清除，1 = 病灶幾乎完全清除)，以及患部面積超過體表面積 10% 以上者。給予病人皮下注射 secukinumab 150 mg、300 mg 或安慰劑或 etanercept(FIXTURE 試驗)；secukinumab 每週一次，連續 5 週，之後每 4 週一次直到試驗結束；皮下注射 etanercept 的劑量為 50mg 每週兩次，連續 12 週，之後每週一次直到試驗結束。被分配至安慰劑組病人，病情若無

改善，在 12 週後可改用 secukinumab 治療。

這些研究的共同主要試驗終點是第 12 週時相較於基礎值，PASI 75 的反應率，以及 IGA 反應率(分數為 0 至 1 分加上從基礎值降低至少 2 分的受試者比例)。PASI 是一種綜合的評估指標，依據身體患部體表面積百分比、患部乾癬狀況及嚴重度的變化(硬塊、發紅及脫屑)來評分。PASI 75 反應率是指相較於基礎值，PASI 分數降低至少 75% 以上的受試者比例。

在 ERASURE 試驗中 (n=738)，於第 12 週時分析發現使用臨床試驗藥者其療效皆明顯優於安慰劑組 ( $p < 0.001$ )；PASI 75 反應率在 secukinumab 150mg、300 mg 組及安慰劑組分別為 72，82 及 5%；同樣地 IGA 反應率方面也優於安慰劑組，在對應的組別分別為 51，65 及 2%。

在 FIXTURE 試驗中 (n=1306)，於第 12 週時發現 PASI 75 反應率在 secukinumab 150mg、300 mg 組及 etanercept 組分別為 66，77 及 44%；兩組 secukinumab 皆優於 etanercept 組 ( $p < 0.001$ )；而安慰劑組為 5%，兩組 secukinumab 也優於安慰劑組 ( $p < 0.001$ )。IGA 反應率方面，在 secukinumab 150mg、300 mg 組及 etanercept 組分別為 51，63 及 27%；而安慰劑組為 3%。顯示兩組 secukinumab 皆優於 etanercept 組 ( $p < 0.001$ ) 及安慰劑組 ( $p < 0.001$ )。所有病人皆治療追蹤至 52 週。在一個次分析，發現 PASI 75

與 IGA 反應率隨著時間從 12 週增至 16 週，之後療效維持穩定至 52 週。在這兩個臨床試驗，使用 secukinumab 病人發生感染的比例都高於安慰劑組，但與使用 etanercept 者相似。

同樣地，從 FEATURE(n=177) 與 JUNCTURE(n=182) 的試驗中也發現使用 secukinumab 的治療結果皆優於安慰劑對照組。在另一個臨床試驗 CLEAR(n=767)，也是採多中心、隨機、雙盲的研究設計，比較使用 secukinumab 300 mg 與 ustekinumab (體重  $\leq$  100 kg 使用 45 mg；體重  $>$  100kg，使用 90 mg) 的療效與安全性；主要試驗終點是評估第 16 週時 PASI 90(PASI 分數降低超過 90%) 的反應率。結果發現使用 secukinumab 的病人其 PASI 90 反應率明顯大於 ustekinumab 組 (79% vs 57.6%,  $p < 0.01$ )，在安全性方面則兩者相當。

### 劑量與用法

建議劑量為每次 300mg，於第 0、1、2、3 及 4 週，每週皮下注射一次；之後每 4 週投藥一次，每次 300 mg。對於體重較輕者 (小於等於 60kg) 可投予 150 mg。每次須更換注射部位 (如上臂、臀部、大腿、或腹部的任一四分象限區塊)，並且不可注射於皮膚有觸痛、瘀傷、紅斑或硬化現象之處。

Cosentyx 注射筆或注射針筒需存放於原包裝外盒中，避光冷藏於 2-8°C；等要用時才取出，待 15-30 分鐘回至室溫後再使用。因為 Cosentyx 不含防腐劑，故

藥品於 2-8°C 冷藏拿出後，須於 1 個小時內使用完畢。

### 不良反應及注意事項

1. 常見的不良反應包括鼻咽炎、頭痛、上呼吸道感染、腹瀉、鼻炎、口腔疹、咽喉炎等。嚴重的不良反應則有克隆氏症 (Crohn's Disease) 惡化、過敏反應 (anaphylaxis) 及感染等。
2. 接受 secukinumab 治療的病人可併用非活性疫苗，但不可接種活性疫苗。
3. 在開始使用 secukinumab 治療前應先評估病人是否有結核菌感染，若病人屬於活動性感染，則不可使用；應先治療結核病。
4. 使用 secukinumab 治療可能增加感染風險，故治療期間必須密切監測病人是否發生感染。
5. Cosentyx ○ Rsensoready 注射筆或注射針筒的針頭套含有天然乳膠，可能會造成對乳膠過敏者的過敏反應。

### 結語

IL-17A 在乾癬的致病機轉上扮演重要角色，Secukinumab 是一種基因重組全人類化的單株抗體，能選擇性地抑制 IL-17A 作用，因而減少乾癬病人的皮膚發炎反應。從 FIXTURE 與 CLEAR 試驗發現 secukinumab 的療效都優於 etanercept 與 ustekinumab，但考量乾癬是一種自體免疫疾病須終身治療，而目前臨床試驗多為 52 週的治療期，因此 secukinumab 的長期安全性有待持續觀察。

## 參考資料

1. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326–38.
2. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015;172:484-493.
3. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29:1082-1090.
4. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:400-409.
5. 藥品仿單

 專題報導

## 美國 FDA 建議限縮全身性 fluoroquinolones 類藥品在部分非複雜性感染症之使用

劉嫻媚 藥師

Fluoroquinolones 類 抗 生 素 (ciprofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, ofloxacin) 由於抗菌範圍廣，臨床上被用來治療多種感染症如呼吸道感染、腎臟及泌尿道感染、皮膚及軟組織感染、骨髓炎、關節感染、菌血症等。其作用機轉是作用於細菌的第四型拓樸異構酶 (topoisomerase IV) 和 DNA 促旋酶 (DNA gyrase)，抑制 DNA 的複製、轉錄、修復和重組，因而達到殺菌效果。

美國 FDA 於 2008 年 7 月及 2013 年 8 月曾先後發布全身性 fluoroquinolones 類抗生素可能引起肌腱炎、肌腱斷裂和永久性的神經損傷之安全性資訊。最近再

進一步評估後發現投予全身性 (錠劑、膠囊、注射劑) fluoroquinolones 類抗生素與肢體障礙及潛在永久性之嚴重不良反應的發生有關，這些嚴重不良反應可能發生在肌腱、肌肉、關節、神經及中樞神經系統，且可能同時發生。對於罹患鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染且有其它治療選擇的患者，使用全身性 fluoroquinolones 類抗生素治療之風險大於其臨床效益。

因此，2016/5/12 美國 FDA 發布建議限縮全身性 fluoroquinolones 類藥品在部分非複雜性感染症的使用及可能造成肢體障礙之安全性資訊。建議治療鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染時，應將全身性 fluoroquinolones 類抗生素保留至無其他替代治療選擇時使用；同時將更新仿單內容。

2016/6/10 食藥署也發布訊息提醒醫療人員：

1. 應注意病人使用全身性 fluoroquinolones 類藥品，可能出現肌腱炎、肌腱斷裂和永久性的神經損傷等嚴重不良反應。
2. 病人若發生嚴重不良反應時，應立即停止投予全身性 fluoroquinolones 類抗生素，並換成其他非 fluoroquinolones 類抗生素。

### 參考來源

1. <http://www.fda.gov.tw> .
2. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm>

 藥品異動

## 105 年 07-09 月上線新藥

黎美惠 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1050714	SEVELAMER CARBONATE POWDER 0.8G(Renvela powder)	賽諾菲	REN01	38.5 (自費)	是一種磷酸鹽結合劑，適用於正在進行透析的慢性腎臟疾病患者之血磷濃度控制。
2	1050720	Amphotericin B Liposome inj 50mg (AmBiL Liposome)	永信	AMB10	6172.0	1. 骨髓移植後併發腎毒性發生侵入性黴菌感染。2. 腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。3. 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者。4. 治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 AmphotericinB Deoxycholate 治癒的病患，或是腎功能不全或無法耐受 AmphotericinB Deoxycholate 所產生的毒性之病患。5. 治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用 Amphotericin B Liposome for Injection 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。6. 對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。
3	1050729	Niacin/Lovastatin tab 500/20mg (Linicor tab 500/20mg)	東生華製藥	LIN02	10.9	高血脂症，且適合同時使用 Niacin 及 lovastatin 治療者。患者在接受 Linicor 治療之前應採用標準之低膽固醇飲食療法，並且在 Linicor 治療期間仍應持續進行這種飲食療法。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
4	1050801	Pyrimethamine tab 25mg-CDC (Daraprim tab 25mg-CDC )	GSK	DAR01	0.0	瘧疾預防或治療，弓形蟲感染。
5	1050809	Vit. B1,2,6,12 tab 50,5,5,0.01mg (Daily-Care actibest )	杏輝藥品	DAI01	2.0	神經炎、多發性神經炎、末梢神經麻痺、營養障礙隨伴之神經疾患、腳氣、視神經炎、妊娠惡阻、貧血。
6	1050809	Paromomycin cap 250mg-CDC (Humatin cap 250mg-CDC )	輝瑞大藥廠	HUM02	0.0	阿米巴性痢疾感染、門體性腦病變。
7	1050809	Oxycodone IR cap 5mg (OxyNorm IR )	食藥署管制藥品製藥工廠	OXY01	14.5	(1) 需要長期疼痛控制之中重度癌症疼痛病患。(2) 需要長期疼痛控制之慢性中重度非癌症疼痛病患，且曾經接受過類鴉片藥物而無法有效控制疼痛者。
8	1050824	EstradioL geL 1mg/dose (DivigeL )	健喬信元	DIV01	7.3	女性由於自然停經或手術引起之女性荷爾蒙缺乏症狀的荷爾蒙替代療法 - 更年期的熱潮紅或生理不適、無法分泌女性荷爾蒙而引起的各種不適。
9	1050829	Fluticasone,VilanteroL ellipta (Relvar ellipta 92/22mcg inh.)	荷商葛蘭素史克藥廠	REL01	861.0	1. 慢性阻塞性肺病的維持治療：慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。 2. 氣喘的治療：治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效β2作用劑合併治療的 18 歲及以上氣喘患者。
10	1050829	Fluvoxamine tab 50 mg (Luvox )	美商亞培	LUV01	9.3	重度憂鬱症及強迫症



項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
11	1050905	O x y c o d o n e C R t a b 1 0 m g (OxyContin CR )	食藥署管 制藥品製 藥工廠	OXY02	40.0	1. 需要長期疼痛控制之中重 度癌症疼痛病患。 2. 需要長期疼痛控制之慢 性中重度非癌症疼痛病患， 且曾經接受過類鴉片藥物而 無法有效控制疼痛者。
12	1050905	Fentanyl patch 75 $\mu$ g/ hr (Durogesic patch 75 $\mu$ g/hr )	食藥署管 制藥品製 藥工廠	DUR02	610.0	需要使用類鴉片製劑控制的 慢性疼痛和頑固性疼痛。
13	1050906	Nivolumab inj 20mg (Opdivo)	台灣 小野 藥品	OPD02	13200.0 (自費)	1. 無法切除或轉移性黑色素 瘤 1.1 適用於治療患有無法 切除或轉移性黑色素瘤，並 接 受 ipilimumab 和 BRAF 抑制劑 ( 若為 BRAF V600 突變陽性 ) 治療後疾病惡化 的成人患者。 1.2 適用於治 療患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野 生 型 (wild- type) 黑色素瘤的成人患者。 2. 適用於治療接受含鉑化療 時或之後惡化的轉移性鱗狀 非小細胞肺癌 (NSCLC) 成 人患者。
14	1050907	RamipriL cap 2.5mg (Ramitace )	皇佳 化學 製藥	RAM01	8.5	高血壓、心肌梗塞後的心衰 竭、降低因心血管疾病導致 之心肌梗塞、中風及死亡的 危險。
15	1050919	Secukinumab inj 150mg ( Cosentyx )	台灣 諾華	COS03	19442.0	斑塊性乾癬：治療適合接受 全身性治療的中至重度斑塊 性乾癬成人患者。乾癬性關 節炎：治療患有活動性乾癬 性關節炎的成人病人。可單 獨 使用 或 與 methotrexate 併用。僵直性脊椎炎：治療 活動性僵直性脊椎炎成人病 患。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
16	1050919	Risedronate tab 35mg (Reosteo )	PHARMA- SCIENCE INC (Canada)	REO01	211.0	一、治療及預防停經後的骨質疏鬆症。二、治療具有高度骨折風險 (定義為有骨質疏鬆症骨折病史, 或具有多項骨折危險因子) 之骨質疏鬆症男性患者, 以增加骨質 (Bone Mass)。
17	1050921	Eplerenone tab 50mg (Inspra )	輝瑞 大藥廠	INS01	29.8	心肌梗塞後之心衰竭。 NYHA 第 II 級 (慢性) 心衰竭。
18	1050921	Povidone mouth- wash/Gargle 250mL (Betadine Gargle solu- tion 250mL )	台灣萌蒂 藥品	BET05	320.0 (自費)	口腔消毒殺菌
19	1050921	Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine ( Triumeq tab 50/600/300mg )	荷商葛蘭 素史克 藥廠	TRI02	466.0	適用於做為人類免疫不全病毒 (HIV) 感染症的完整治療藥物, 適用的對象為未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療, 或所感染之 HIV 對 Triumeq 中的三種抗反轉錄病毒藥物不具已證實或臨床上疑似之抗藥性的成人患者及 12 歲以上的青少年患者。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
20	1050921	Emtricitabine / Rilpivir/Tenofovir ( Com- plera tab 200/25/300mg )	嬌生 公司	COM03	451.0	COMPLERA® (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) 是由兩種核 類似物反轉錄 抑制劑 (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) 及 一種非核 反轉錄 抑制劑 (rilpivirine) 組成之複方療法，適用於先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒 (HIV-1) 感染之完整治療，且在治療開始時其病毒量 HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL 之成人患者；適用於特定正穩定接受抗反轉錄病毒療法，且治療開始時已達病毒學抑制狀態 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) 的成人患者，取代其現有的抗反轉錄病毒療法 (詳見說明段)。對 COMPLERA® 三個成分 (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) 的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。
21	1050929	Ferric citrate c a p 5 0 0 m g (Nephoxil )	寶齡富錦 生技	NEP01	60.0 (自費)	適用於控制接受血液透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症。
22	1050929	Idarucizumab inj 2.5g ( Praxbind )	臺灣百靈 佳殷格翰	PRA01	0.0	Pradaxa 解毒劑