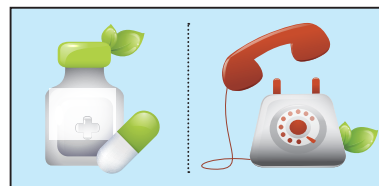


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：李三剛 總編輯：劉文雄

編輯：湯念湖、劉嫻媚、宋明撰、林逸銘、李依珊

地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

☐04☐23592525

第四期

新藥介紹

Roflumilast

前言

慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一可預防也可治療的疾病，其特徵為持續的呼氣氣流受阻，常具漸進性且伴有肺臟及呼吸道對有害微粒或氣體的慢性發炎反應。慢性發炎使得肺部結構改變與小呼吸道變窄，同時也會破壞肺實質而導致肺泡失去對小呼吸道的貼附以及肺部喪失回彈力，所以削減了呼吸道在呼氣時保持暢通的能力。

藥物治療能夠減緩慢性阻塞性肺病症狀，降低急性惡化的頻率與嚴重度，目前用於治療慢性阻塞性肺病的主要藥物包括有長效乙二型交感神經致效劑（LABA）、長效型蕈毒鹼拮抗劑（LAMA）、類固醇吸入劑、茶鹼或複方製劑，而現在又有一新治療藥物 roflumilast 加入治療慢性阻塞性肺病的行列。

藥理作用

研究發現，參與慢性阻塞性肺病發炎

宋明撰 藥師

的細胞包括有嗜中性白血球、CD8+ 淋巴球、巨噬細胞，在這些發炎細胞中皆可發現磷酸雙酯酶 4（phosphodiesterase-4, PDE-4）的存在。PDE-4 是一種酵素，具有降解 c-AMP 的功能，而 cAMP 在發炎反應細胞中扮演抑制的角色，若被 PDE-4 降解成 AMP 則無此作用。因此，抑制 PDE-4 的作用即能達到抑制發炎反應的效果，Roflumilast 即經此方式達到治療慢性阻塞性肺病的目的；2011 年三月經美國 FDA 核准可使用於嚴重的慢性阻塞性肺病患者以降低急性發作的頻率及症狀的惡化。

臨床試驗

在慢性阻塞性肺病治療指引中，建議 PDE-4 抑制劑可使用於 D 群病人（症狀嚴重、急性惡化風險高），當病人患有慢性支氣管炎時亦可將 PDE-4 抑制劑視為首選加入藥物；已使用長效支氣管擴張劑的病人再加入 PDE-4 抑制劑有其療效，然而已使用吸入型類固醇的病人

再加入此藥的臨床證據則缺乏次級分析 (secondary analysis) 證實。

根據兩個為期 12 個月的確認性研究 (M2-124 與 M2-125) 共收了 3091 位受試者，研究的設計為平行組別雙盲和安慰劑對照，患者為重度至極重度的慢性阻塞性肺病伴隨慢性支氣管炎，且過去一年曾有一次惡化的紀錄，受試者可同時使用長效乙二型支氣管擴張劑或短效抗膽鹼藥物，但禁止使用吸入皮質類固醇和茶鹼；分別接受每天一次的 roflumilast 500mcg 或安慰劑，經過 12 個月後，使用 roflumilast 的患者其肺功能有顯著的改善，使用支氣管擴張劑前的 FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) 平均改善 48mL，使用支氣管擴張劑後的 FEV1 平均改善 55mL，每位患者每年發生中度或重度惡化的比率在使用 roflumilast 組為 1.142 使用安慰劑組為 1.374，相對風險降低 16.9% (95%CI: 8.2% 至 24.8%)。次族群分析發現具有頻繁惡化病史的患者 (每年惡化 ≥ 2 次) 使用 roflumilast 相對風險降低 21.3% (95%CI: 7.5% 至 33.1%) 但並未顯著降低中度慢性阻塞性肺病患者的惡化發生率。

在亞洲人使用 roflumilast 的 12 週試驗中，共收了 551 位患者，410 位隨機分配使用 roflumilast 或安慰劑。經過 12 週的治療結果顯示，roflumilast 組使用支氣管擴張劑後 FEV1 增加 52mL，安慰劑組使用支氣管擴張劑後 FEV1 則是減少 27mL，在統計上有明顯的治療差異 (79mL, $P < 0.0001$)；證明使用 roflumilast 同樣能改善亞洲人肺功能，美中不足的是，由於試驗僅持續 12 週且

收案患者較高比例為中度慢性阻塞性肺病患者，也未限制過去急性惡化的發生率，試驗期間發生惡化的患者數無法有效評估使用 roflumilast 對急性惡化頻率是否有好處。

藥物動力學

Roflumilast 口服給藥後能快速且幾乎完全吸收，達到最高血中濃度時間大約為一小時 (0.5-2 小時)，生體可用率為 79%，蛋白結合率 99%，分布體積為 2.9L/kg。Roflumilast 在人體內經由 cytochrome P450 代謝，主要是由 CYP 3A4 及 1A2 代謝成 roflumilast N-oxide，此代謝物同樣具有抑制 PDE4 的效果，雖強度只有 roflumilast 的三分之一，但其濃度曲線下面積和 roflumilast 相比有 10 倍之多，因此也被視為能發揮藥效的代謝物。Roflumilast N-oxide 會再經由 CYP 3A4 和 2C19 或葡萄糖酸化無活性的代謝物，大部分經由尿液排出 (70% 由尿液、20% 由糞便)。Roflumilast 與 Roflumilast N-oxide 的排除半衰期分別為 17 小時與 30 小時。

劑量與用法

Roflumilast 服用方式為每日一次口服 500 微克，建議每日於同一時間服藥，隨餐或不隨餐使用皆可。腎功能不良患者目前則無特殊劑量調整建議；但由於 roflumilast 是由肝臟代謝，中重度肝功能不良的患者 (Child-Pugh B 或 C) 禁忌使用，輕度肝功能不良的患者 (Child-Pugh A) 則須謹慎使用。老年人、性別、種族、吸菸與否則不影響給藥的劑量。

副作用與注意事項

1. Roflumilast 和 CYP3A4 抑制劑

或 CYP3A4/1A2 雙重抑制劑（如 erythromycin、ketoconazole、fluvoxamine、enoxacin、cimetidine）併用時會增加 roflumilast 的血中濃度而使得不良反應增加；相反地，強效的 CYP P450 誘導劑（如 rifampicin、phenobarbital、carbamazepine、phenytoin）則會使 roflumilast 的效果變差，因此不建議與這些藥物併用。

2. Roflumilast 是一種抗炎症物質，用於重度慢性阻塞性肺病並伴隨具有頻繁惡化病史的慢性支氣管炎成年患者的維持治療；並不是一種支氣管擴張劑，故不適用於治療急性支氣管痙攣。
3. 使用 roflumilast 最常見的副作用為腹瀉（5.9%）、噁心（2.9%）、體重下降（3.4%）及頭痛（1.7%）。由於大部分的體重下降發生在 BMI>30 的肥胖患者身上，因此推測 roflumilast 可能有分解脂肪的作用。此外，失眠也是常被反應的問題，使用 roflumilast 可能造成患者有自殺意圖，需格外注意。
4. 在動物試驗中已證實 roflumilast 具有生殖毒性、會通過胎盤且能分泌到乳汁，因此不建議孕婦及哺乳的婦女使用；目

前尚未核准用於兒童及青少年。

結論

Roflumilast 是一種磷酸雙酯酶 4（PDE-4）抑制劑，作用於引起慢性阻塞性肺病惡化的發炎細胞。適應症為用於重度慢性阻塞性肺病（使用支氣管擴張劑後 FEV1 低於預期數值的 50%）並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。由於 Roflumilast 是由肝臟 cytochrome P450 3A4 及 1A2 酵素代謝，使用時須注意藥物交互作用問題，在中重度肝功能不良的患者不可以使用。

參考資料

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013.
2. Roflumilast (Daxas®) 藥品仿單
3. Lee SD, Hui DS, Mahayiddin AA et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. *Respirology*. 2011 Nov; 16 (8): 1249-57.
4. Taegtmeyer AB, Leuppi JD, Kullak-Ublick GA. Roflumilast — a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jul 25; 142: w13628.



專題報導

簡介高胱胺酸尿症與治療藥物 Betaine

林逸銘 藥師

高胱胺酸尿症（Homocystinuria）之致病機轉

高胱胺酸尿症（Homocystinuria）是一種胺基酸代謝異常疾病，主要原因是食物中攝取之必需胺基酸甲硫胺

酸（methionine）在代謝成為半胱胺酸（cysteine）之過程中產生問題，使得高半胱胺酸（homocysteine）及其代謝物（homocystine, homocysteine-cysteine complex）在體內堆積過多而

造成對身體的傷害。體內大部分的甲硫胺酸是經硫化作用先形成 S-adenosyl methionine (SAM)，接著形成 S-adenosyl homocysteine (SAH)，最後變成高半胱胺酸。一旦形成高半胱胺酸 (homocysteine) 則有兩種方式將它代謝：一是 remethylation pathway，經甲基化再形成 methionine，此過程需要 methionine synthase 酵素與維生素 B12（做為輔酶）以及亞甲基四氫葉酸還原酵素 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 與維生素 B2（做為輔酶）；而有少部分的 homocysteine 是利用 betaine 為甲基提供者，經由 betaine-homocysteine methyltransferase 酵素催化形成 methionine。另一代謝方式稱之 transulfuration pathway，是經由

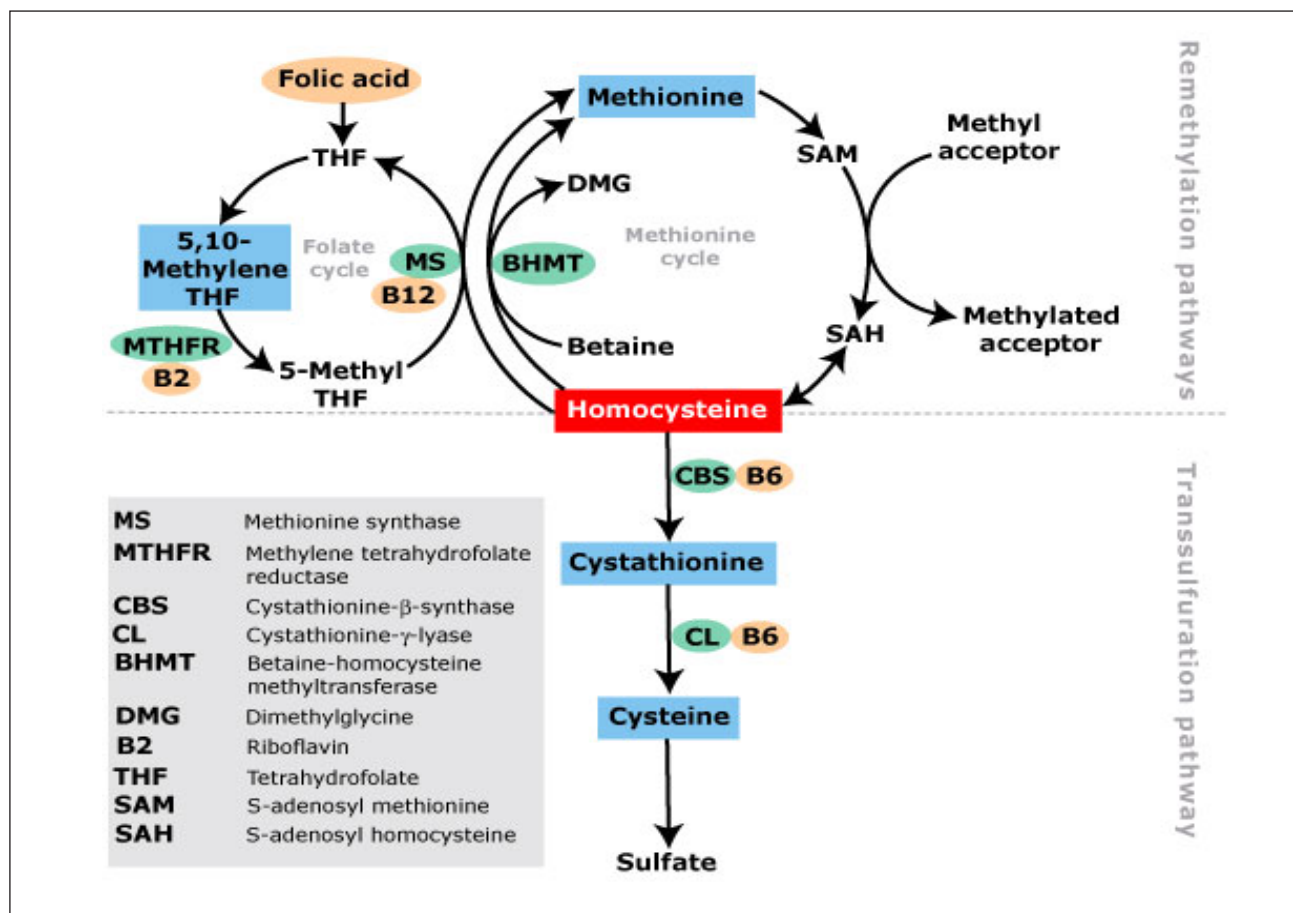
cystathionine- β -synthase (CBS) 酵素與維生素 B6（做為輔酶）將 homocysteine 代謝成半胱胺酸 (cysteine)。（如圖一）

大部分罹患高胱胺酸尿症主要原因是由於 CBS 酵素缺乏，但也有研究發現亞甲基四氫葉酸還原酵素的嚴重缺陷、細胞內維生素 B12 代謝的障礙也會引起與高胱胺酸尿症相似的臨床表現。

遺傳與流行病學

高胱胺酸尿症是一種「體染色體」隱性遺傳的疾病，基因突變已被發現是在人類體染色體第 21 對染色體上 q22.3 的位置，若父母雙方皆為隱性帶原者，寶寶患病的機率為四分之一，並無性別之分。

在歐美的發生率約為二十萬分之一，台灣地區的發生率非常低，估計約為五十萬分之一或更少，大部分的個案只是高甲



▲圖一 Homocysteine 的代謝途徑（摘錄自 UpToDate）

硫胺酸血症，近年台北榮總發現在蘭嶼地區的原住民高胱胺酸尿症發生率較高。

篩檢及診斷方法

新生兒篩檢方法是測定濾紙血片檢體中甲硫胺酸的含量，當血中濃度高於 $60 \mu\text{M}$ (1 mg/dL) 時應進一步複查；甲硫胺酸濃度若有持續上升之現象，即應進行確認診斷。但是用甲硫胺來進行篩檢容易造成偽陰性，近年已發展其他的篩檢方法（如：以 MS/MS 定量血片檢體中高胱胺酸含量）來輔助篩檢的靈敏性。確認診斷除了小兒專科醫師的臨床評估之外，實驗室の確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量，或直接測定表皮細胞中「胱硫醚合成酶」的活性，並輔以基因突變分析。

臨床症狀

高胱胺酸尿症常見的症狀如下：

1. 生長發育方面：未經治療的病童會出現生長遲緩、體重不足、行為及情緒問題，甚至學習障礙或智能發展遲緩等。
2. 眼睛方面：一歲之後可能有重度近視、水晶體脫垂、以及青光眼等問題。
3. 骨骼方面：青少年或成人患者身型高瘦、骨骼細長與蜘蛛狀指（趾）以及骨質疏鬆。
4. 心臟與血管方面：血管栓塞可能造成心臟病及中風，若未治療可能造成生命威脅。

治療

高胱胺酸尿症的治療可分為兩類：

1. 對維生素 B6 有反應者：

維生素 B6 為 CBS 酵素之輔酶，對於 CBS 酵素輕微缺乏者，補充適量維生素 B6 可使其發揮功能，以降低血中的甲硫胺酸及尿中的高胱胺酸濃度，在 CBS 酵素異常的病人中有 13% 對維生素 B6 治療有效。新生兒及小小孩在以低甲硫胺酸飲食限制之前，應該嘗試每天給予 25 到 100 mg 維

生素 B6，持續四週。而在大小孩與大人則每天給予 1gm。然一旦血液中的甲硫胺酸和高胱胺酸降低時，則要逐漸降低維生素 B6 服用的量，因長期服用過量會造成週邊神經的問題。

補充葉酸、維生素 B12、及甜菜鹼（Betaine）等，對降低體內堆積的高胱胺酸亦有幫助，可以和維生素 B6 合併給予治療。

2. 對維生素 B6 無反應者：

若患者服用維生素 B6 之劑量加到每天 1000mg 時仍無反應時，應開始以低甲硫胺酸飲食進行飲食控制治療，富含甲硫胺酸的食物，如肉、魚、蛋、奶類的攝取必須限制，以維持血液中甲硫胺酸的適當濃度。

配合食用低甲硫胺酸之特殊奶粉以補充身體必須胺基酸，維持正常的生長及生理功能。再者需補充半胱胺酸（L-cysteine）及甜菜鹼（Betaine），定期監測血中甲硫胺酸及尿中高胱胺酸，並會診眼科和心臟血管科，以了解飲食控制之效果。

Betaine（Cystadane[®]，甜菜鹼）

Betaine 扮演甲基提供者的角色，促使高半胱胺酸（homocysteine）再甲基化為甲硫胺酸（methionine），能降低高胱胺酸血中濃度至治療前之 20~30% 或更低；與維生素 B6、維生素 B12 和葉酸合併使用，能有效控制因 CBS 酵素、MTHFR 酵素缺乏或缺陷引起的高胱胺酸尿症。

目前並沒有 betaine 藥物動力學方面之研究資訊可參考，然而患者對於 Betaine 的反應，可以監測血漿中高胱胺酸之濃度來評估，通常在用藥一週內會產生效果，且在一個月內達到穩定狀態。

Betaine 在懷孕用藥安全分類屬 C 級，betaine 尚未進行動物生殖方面之研究，只

有在確實有需要時，才能給懷孕之婦女。目前並不清楚 betaine 是否會由人類乳汁排出，故哺乳婦女服用 Betaine 時應特別小心。

成人與小孩常用劑量為每天 6gm，分兩次投與，可逐漸調整劑量到測不出血中高胱胺酸或測出微量為止，部分患者每天所需劑量可能高達 20gm；小於 3 歲之兒童，可由每天每公斤 100mg 開始給藥，其後以每週增加 100mg 之程度調整劑量，直到測不出血中高胱胺酸或測出微量為止。Betaine 的用量應以包裝所附之藥匙測量，與藥匙面水平之量約等於 1gm betaine anhydrous 粉末；放入約 120~180 毫升之水、果汁或牛奶溶解後立即飲用。

Betaine 的不良反應相當輕微，常見的副作用為噁心、腸胃道障礙及腹瀉。

結論

高胱胺酸尿症為一遺傳性代謝異常疾病，若未及早發現給予治療，會導致許多的後遺症，甚至危及生命。所以新生兒篩檢非常重要，除了提早診斷，也必須配合藥物治療及飲食控制，並定期追蹤血中甲硫胺酸及尿中高胱胺酸濃度，以期能有良好的預後，病患也能過著正常的生活。

參考資料

1. Betaine (Cystadane®) 中文仿單
2. Overview of homocysteine. UpToDate 2013
3. 財團法人罕見疾病基金會
4. 預防醫學基金會



消息報導

Fluoroquinolone 抗生素藥品安全訊息

劉娛媚 藥師

Fluoroquinolone 類抗生素作用於細菌的第四型拓撲異構酶 (topoisomerase IV) 和 DNA 促旋酶 (DNA gyrase enzymes)，以抑制 DNA 的複製、轉錄、修復和重組。由於抗菌範圍廣泛對大部份的革蘭氏陽性菌與陰性菌都有抗菌效果，在臨床上使用日漸增多；常用於治療成人（18 歲以上）因感受性細菌引起的感染症，例如呼吸道感染、腎臟及泌尿道感染、腹部感染、及皮膚和軟組織感染等。

2013 年 8 月 美國 FDA 發布含 fluoroquinolone 類抗生素藥品 (levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, gemifloxacin) 可能造成永久性的神經損傷之風險，藥品仿單應加註有關嚴重周邊神經損傷風險的相

關內容，包含：嚴重神經損傷之風險可能發生於使用 fluoroquinolones 不久後，且可能會造成永久性的傷害。而該風險僅發生於 fluoroquinolone 類抗生素之口服或注射劑型，局部外用劑型（眼用、耳用）則尚未知與此風險是否有關。

醫療人員應告知病人用藥後若發生周邊神經損傷的症狀時（例如：疼痛、燒灼感、刺痛感、麻痺或虛弱感等），應盡快就醫。病人於治療期間若發生周邊神經損傷的症狀，應考慮停藥，並換成其他非 fluoroquinolone 類抗生素治療。Fluoroquinolone 類抗生素引起的周邊神經損傷在停藥後仍可能持續數月至數年，甚至永久。（摘錄自 TFDA 全國不良反應通報中心藥品安全資訊）

 藥品異動

102 年 7-9 月上線新藥

李依珊 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1020702	Revlimid cap 25mg (Lenalidomide)	賽基	REV10	8922.0	Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者
2	1020731	12 mg Humatrope inj (Somatropin)	禮來	HUM10	9260.0	對腦下垂體生長激素分泌不足或功能不全造成的生長停頓、Turner 症候群和成人型生長激素缺乏症、低出生體重兒 (Small for Gestational Age, SGA) 逾四歲者之生長障礙。
3	1020801	GeMMis inj 200mg (Gemcitabine)	台灣 東洋	GEM10	1204.0	1. 非小細胞肺癌 2. 胰臟癌 3. 膀胱癌 4. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。5. 用於曾經使用含鉑類藥物 (PLATINUM-BASED) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。
4	1020812	Elonva inj 100mcg (Corifollitropin alfa)	VETTER PHARMA- FERTIGUNG ;	ELO10	22000.0 (自費)	在婦女接受人工協助生殖技術計劃時，本品與性腺刺激素釋放激素拮抗劑 (GnRH antagonist) 併用，使用於控制下刺激卵巢，以誘導多個濾泡發育。
5	1020820	Benlysta inj 120mg (Belimumab)	赫士睿	BEN10	6841.0 (自費)	「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者。」高疾病活性定義 (下列 3 點皆須符合)：(1) anti-dsDNA 陽性 (2) 低補體 (3) SELENA SLEDAI ≥ 10 說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重狼瘡性腎炎及嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。
6	1020820	400mg Benlysta inj (Belimumab)	赫士睿	BEN20	22806.0 (自費)	

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
7	1020831	Nebido inj 1000mg (testosterone undecanoate)	拜耳	NEB10	9800.0 (自費)	治療原發性及繼發性 65 歲以下男性性腺機能低下症雄性素取代療法。
8	1020904	Bicillin L-A inj 2.4MU (Benzathine Benzylpenicillin)	輝瑞	BIC10	800	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。
9	1020906	OncoTICE inj 50mg (Bacillus Calmette Guerin)	默沙東	ONC10	4572.0	非肌肉型膀胱癌與膀胱原位癌。
10	1020906	Boceprevir cap 200mg (Boceprevir)	先靈	VIC10	0.0	第一基因型慢性 C 型肝炎，未曾接受過治療、或對先前治療無效、但肝臟仍舊具有執行功能的患者。
11	1020906	Winstop 30 (家計2號) (LevonorgestreL, Ethinylestradiol)	溫士頓	WIN10	45.0	抑制排卵，口服避孕藥。
12	1020906	Winstop 28 (家計3號) (LevonorgestreL, Ethinylestradiol)	溫士頓	WIN20	45.0	
13	1020906	TS-1 cap 20mg (Tegafur, Gimeracil, Oteracil)	日本大鵬藥品	TS110	328.0 (自費)	1. 胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM stage II (排除 T1)、IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術得成年患者。2. 治療無法切除的晚期胃癌。
14	1020906	25mg TS-1 cap (Tegafur, Gimeracil, Oteracil)	日本大鵬藥品	TS120	395.0 (自費)	
15	1020906	Mirapex PR tab 1.5mg	臺灣百靈佳殷格翰	MIR10	71.0	治療巴金森氏症的徵候及症狀

