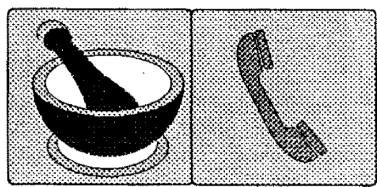


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源

(04)23592539

編輯：湯念湖、劉媖媚、林玉敏、李維馨、林逸銘、董思妘、鄭景耀

地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部

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

第三期

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

新藥介紹

Tocilizumab

林玉敏 藥師

前言

全世界約有 1%以上人口受類風濕性關節炎所苦，它是一種慢性自主免疫系統發炎疾病，在女性較常見，發生率約為男性的 2.5 倍。類風濕性關節炎的特徵是關節滑液囊持續性發炎，導致軟骨及骨頭進行性破壞，病況輕微時僅會感到局部關節僵硬疼痛，嚴重時則引起全身關節腫痛損壞，進而變形，最後失去活動能力。可能的致病機轉是病人體內及關節受到免疫細胞直接或間接攻擊，並與腫瘤壞死因子（TNF）、第一介白素（IL-1）、第六介白素（IL-6）等發炎物質上升，隨後造成一連串發炎反應有關。

過去類風濕性關節炎的標準治療藥物包括類固醇、非類固醇止痛消炎藥（Non-steroid Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs）及疾病修飾抗風濕病藥物（disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs），如 methotrexate、

sulfasalazine、cyclosporine、hydroxychloroquine、azathioprine、leflunomide 及 D-penicillamine 等。然而這類藥物雖可以延緩疾病進展，並非對所有病患都有很好的療效。近年來隨著醫藥科技的進步，有越來越多新一代的蛋白質類生物製劑陸續上市。例如腫瘤壞死因子（TNF）拮抗劑，如 etanercept (Enbrel)、adalimumab (Humira) 及 golimumab (Simponi) 用做類風濕性關節炎的標靶治療。比起 DMARDs，TNF 拮抗劑效果更好，幾乎可取代類固醇用在急性關節發炎緩解紅腫症狀。但美中不足之處是必須與 MTX 合併使用才可達最大效果與最小副作用。單獨使用 TNF 拮抗劑時，一旦停藥，藥效會迅速消失，使病情再度復發。Tocilizumab (Actemra, 安挺樂) 是一種人類第六介白素(IL-6)拮抗劑，於 2010 年為美國 FDA 核准上市成為治療類風濕關節炎的第二類標靶藥物。

作用機轉

Tocilizumab 為一種人類化重組抗人類介白素-6 (IL-6) 接受體的單株抗體，它與可溶性及嵌附於細胞膜上的兩種 IL-6 接受體 (sIL-6R 及 mIL-6R) 進行特定結合，並抑制 IL-6 藉由這些受體所調節的訊息傳遞，因而預期可改善關節的發炎與破壞程度。IL-6 為一種多效促發炎細胞激素，由 T 細胞、B 細胞、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出。研究已證實 IL-6 與 T 細胞活化，促進免疫球蛋白分泌、啓動急性期之肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生化反應有關。在類風濕關節炎病人，局部滑囊及表皮細胞所分泌的 IL-6 將引發局部關節進一步釋出 IL-6。

臨床應用

衛生署核准 tocilizumab 的適應症為合併 methotrexate (MTX) 可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之腫瘤壞死因子拮抗劑 (TNF antagonist) 治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對 MTX 無法耐受或不適合繼續投予 MTX，則可給予 tocilizumab 單獨治療。另外，在美國與日本，tocilizumab 也被核准可用於幼年型類風濕性關節炎病人。

藥物動力學

靜脈注射 Tocilizumab 4 mg/kg 或 8 mg/kg 每四週給藥一次時，其尖峰濃度 (C_{max}) 的增加比例與劑量成正比。然而濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及波谷濃度 (C_{min}) 增加的比例則超過與劑量的正比關係。在穩定狀態下，預估 AUC 與 C_{min} 在 8 mg/kg 組分別為 4mg/kg 劑量組的 2.7 與 6.5 倍。

Tocilizumab 的總清除率與血中濃度相關，預估值約 12.5 mL/h。在穩定狀態下，每四週接受 4mg/kg 或 8mg/kg 級藥者，其藥物半衰期分別為 11 天與 13 天；

因半衰期長故可以每四週給藥一次。Tocilizumab 的藥動學不受共服藥物如 methotrexate, NSAIDs 或 corticosteroids 的影響。

一般而言，肝臟內的 cytochrome P450 酶素活性會受感染及發炎性刺激 (如 IL-6) 影響而下降。在類風濕性關節炎病患，由於 tocilizumab 會抑制 IL-6 的訊息傳遞而恢復 cytochrome P450 的活性，進而增加 cytochrome P450 受質藥物的代謝。因此若 tocilizumab 與屬於 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 或 CYP2C19 受質的藥物併用時 (如 atorvastatin, simvastatin, calcium channel blockers, cyclosporine, tacrolimus, warfarin, theophylline 及 omeprazole)，這類藥物的血中濃度可能降低，因此需視病人狀況調整劑量。

劑量與用法

Tocilizumab 合併 MTX 或單獨給藥時的建議起始劑量為 4mg/kg，之後視臨床反應可調高至 8mg/kg，每四週給藥一次；單次極量不可超過 800 mg。目前並沒有與其他生物製劑，如 TNF 拮抗劑、IL-1 受體拮抗劑、抗 CD20 單株抗體等合併使用的臨床資料，因此應避免併用，以免加重免疫抑制程度，增加感染風險。

使用前必須以 0.9% 氯化鈉靜脈輸液稀釋至 100 毫升，採靜脈輸注方式給藥。每次輸注時間應超過一小時，不可靜脈推注 (bolus 或 push)，也不可與其他藥物共用靜脈輸注管路。

注意事項

- 最常出現的不良反應包括上呼吸道感染、鼻咽炎、頭痛、高血壓及肝臟轉氨酶 (ALT) 值升高等。嚴重感染則包括肺炎、泌尿道感染、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、腸胃炎、憩室炎、敗血症及細菌性關節炎等。故活性感染期間，包括局部感染，均不可給予 tocilizumab。

2. 因 tocilizumab 會造成病人免疫力降低，在開始使用前，應先執行風險管理計畫：評估病患的結核病風險，檢測是否有潛伏性結核菌感染，以及檢查是否有 B 型或 C 型肝炎病毒感染。
3. 接受 tocilizumab 治療可能使得 ALT 升高，但不會造成臨床明顯的肝臟損傷。然而如果與具有肝毒性（如 MTX）之藥物併用時，肝臟酵素上升的嚴重度會增加。
4. 若病人的嗜中性白血球計數（ANC）低於 $2000/\text{mm}^3$ 、血小板計數低於 $100,000/\text{mm}^3$ ，或 ALT 或 AST 大於正常值上限 1.5 倍，則不建議給予 tocilizumab 治療。
5. 使用 tocilizumab 治療期間，應定期監測嗜中性白血球、血小板、血脂及肝功能。
6. Tocilizumab 在胃腸道曾有造成穿孔的個案報告，這類風險較高的病患應謹慎使用。

7. 在 tocilizumab 紿藥期間不可施打活性疫苗。

結語

Tocilizumab 是一種人類化抗 IL-6 接受體單株抗體，藉由抑制 IL-6 與 IL-6 接受體結合來阻斷發炎反應的進行。100 年 7 月經衛生署核准上市，與 MTX 合併使用或單獨使用，治療成年人中度至重度類風濕性關節炎。從 Tocilizumab 的臨床試驗資料顯示有良好的有效性與安全性，提供類風濕性關節炎患者另一新選擇。

參考資料：

1. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2009;69 (5) :609-32.
2. MICROMEDEX ® 2.0. 2012
3. Tocilizumab (Actemra，安挺樂) 中文仿單。

專題報導

鋅缺乏之治療

李維馨 藥師

前言

據統計，全球約有 20% 人口有鋅缺乏的問題，而鋅（Zinc）是人體的必須微量元素，缺乏時身體各器官，包括皮膚、腸胃、中樞神經、免疫、骨骼、生殖系統都會受到影響。鋅的功能可大致分為三部

份：輔助金屬酶的催化作用、蛋白質折疊及構型、監管生物生長過程，包含基因調控。鋅可做為 70 種以上酵素的協同因子。鋅為營養素的必須微量元素，且為許多酵素系統的組成之一，包括 alkaline phosphatase 、 carbonic anhydrase 、

carboxypeptidase 以及 alcohol dehydrogenase，並與胰島素一起存於胰臟中。鋅參與 DNA 及蛋白質合成、可促進傷口癒合，協助維持正常生長速度。鋅對於免疫功能、生殖器官發育以及維持前列腺正常功能是必須的。鋅同時參與維持皮膚皮脂腺正常功能的某些酵素活動。將維他命 A 從肝臟移至血漿中也需要鋅，鋅可幫助維持嗅覺及味覺。

鋅之吸收及代謝

鋅主要由小腸吸收尤其是空腸 (jejunum) 的部份，通常口服攝入的鋅約每天 4-14 毫克，9-11 歲兒童建議攝取量為每天 8 毫克，成人建議攝取量為每天 11 毫克，食物中鋅的來源有肉、海鮮及牛奶等，大約 10%-40% 食物中的鋅由小腸吸收，並存於骨骼肌、骨頭、肝臟及皮膚。食物中的植酸及纖維則會與食物中的鋅結合，降低鋅的吸收。鋅在血漿中 60% 與白蛋白結合，每日約有 0.5 至 0.8 毫克鋅由尿中排出。

鋅缺乏之臨床症狀

輕度的鋅缺乏，會抑制免疫力、使嗅覺及味覺喪失、夜盲、降低精子產生。嚴重的鋅缺乏，則會導致免疫力嚴重降低，常發生感染、大皰性膿皰性皮炎 (bullous pustular dermatitis)、腹瀉及掉髮。鋅缺乏的原因有：.攝取不足、.吸收不良、.排泄增加、.基因突變、及需求增加。其攝取不足常見於使用全靜脈營養 (total parenteral nutrition) 且無額外補充鋅的病人、素食者；鋅吸收不良常見於黏膜疾病 (mucosal disease)、吸收不良症候群 (malabsorption syndromes)、盲管症候群 (blind-loop syndrome)、胃切除後症候群 (post-gastrectomy syndrome)、胰臟疾病的病人；鋅排出增加常見於肝硬化、酗酒者、腎小管疾病 (renal tubular disease)、腎病症候群 (nephrotic

syndrome)、糖尿病、溶血性貧血 (hemolytic anemia)、尿毒症接受血液透析 (uremia on HD) 的病人；基因突變常見於腸病變性肢端皮膚炎 (acrodermatitis enteropathica) 的病人；鋅需求增加常見於燒燙傷、外科手術、惡性腫瘤、以及懷孕/哺乳的人。

鋅缺乏之診斷

一般可由測量血漿中的鋅濃度來判斷是否缺乏鋅，若血漿中鋅的濃度低於 60 mcg/dL，則可判定為鋅缺乏。但因大部份血漿中的鋅與白蛋白結合，所以低蛋白血症的病人則需依白蛋白濃度校正鋅的檢驗值。也有一些學者認為測量 neutrophils 或 lymphocytes 內的鋅含量是較能判斷是否有鋅缺乏的症狀。

鋅缺乏之補充

一般而言鋅缺乏的補充治療每天需要 25 至 50 毫克元素鋅；給予全靜脈營養的病人若為代謝穩定的成人，則需額外補充 2.4 至 4 毫克元素鋅；對於急性分解代謝體質者，每日加 2 毫克鋅。小腸液流失而情況穩定的成人，於每升全靜脈營養注射液中另加入 12.2 毫克鋅，或是依糞便或迴腸造口術後之排出物的量，每公斤另加 17.1 毫克鋅。除此之外也有許多研究指出，補充鋅可預防腹瀉及肺炎、治療急性腹瀉 (小孩的建議劑量為每天 20 毫克；小於六個月的嬰兒建議劑量為每天 10 毫克，治療 10 至 14 天)、治療持續性的腹瀉、增加成長速度、預防及治療瘧疾及治療感冒。

最近的一項調查發現，手術後病人的血清鋅含量顯著下降，而且下降的幅度與手術大小成正比，補充鋅可以加速表皮細胞的分裂生長，促進傷口的癒合、蛋白質合成加快，縮短創口肉芽形成時間，提高肌肉生產膠原纖維的能力，使傷口癒合得更加緊密，不易裂開。因此，臨床營養專家建議手術病人在術前術後應注意鋅的補

充。基本上鋅補充治療是很安全的，除非鋅一天的攝取量大於 200 至 800 毫克，此時可能會出現腸胃的症狀：腸胃炎、噁心、嘔吐、腹瀉。

目前本院進用的含鋅製劑有 Zinc acetate cap 50mg 及 Zinc sulfate inj 5.94mg/ml (含元素鋅 1.35mg/mL)。Zinc acetate 一般用於治療 Wilson's disease，其治療劑量為每日服用三次，每次服用 50mg。Zinc sulfate inj 一般添加於全靜脈營養劑中，絕不可未經稀釋即直接注入周邊靜脈，因為會造成血管靜脈炎，且一次大量注入可能會使鋅排除量增加，減少應存於體內的鋅。Zinc sulfate 具有腐蝕性，應避免口服投與。Zinc sulfate 可與 5% 葡萄糖液或是 0.9%NaCl 注射液相容，但與含鈣溶液不相容。愛滋病人及第一型糖尿

病的病人不建議補充鋅，因有可能會增加致死率及惡化葡萄糖代謝。

結語

鋅不但是維持身體健康必須的元素；它也是維持生命所需的元素。鋅的補充，在臨床應用上對許多疾病的治療都有幫助。

參考資料

1. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. 2012. Up To Date
2. Melanie J. Tuerk, Nasim Fazel. Zinc deficiency. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009. 25: 136-143
3. 藥物彷單

專題報導

簡介免疫抑制療法用於兒童嚴重再生不良性貧血

林逸銘 藥師

前言

再生不良性貧血是一種骨髓方面的疾病，通常臨床表現會呈現造血方面的障礙，常見白血球、紅血球和血小板同時低下，所以病人常常會有感染、貧血和異常出血的症狀，發生率在歐美是每年每百萬人口約 2 人，但在東亞地區則是歐美的 2~3 倍。據統計，台灣地區每年每百萬個孩童中可能有高達 10 個新病例。好發年齡有兩個高峰，第一為 15 歲到 25 歲，第二為超

過 60 歲；男性的發病率與女性發病率相當。

致病因

有 60%~70% 為不明原因的特異性再生不良性貧血，10%~20% 為先天遺傳性，其餘為多種因素所造成的次發性，如化學物質、藥物、放射線、病毒感染、免疫疾病...等。而根據台灣的一篇研究指出，肝炎後引發再生不良性貧血的病人，佔整體

約兩成多，顯示台灣地區肝炎和再生性不良貧血的相關性很高。

治療方面

根據歐洲的治療指引指出，年齡小於 40 歲的病人，若有 HLA(Human leucocyte antigen) 配對成功的兄弟姊妹，則優先考慮做幹細胞移植，若無才考慮使用免疫抑制療法，因為移植的反應率還是比藥物治療來的高。

傳統的免疫抑制療法是使用一種免疫抑制劑來治療，反應率通常都低於 5 成，後來隨著新藥的開發，發展出多種藥物的合併治療，目前以抗胸腺淋巴細胞免疫球蛋白 (Antithymocyte globulin , ATG) 和 cyclosporine (CsA) 合併使用為主流，反應率約 6 成；而在兒童族群則可達 7 至 8 成，5 年存活率也能提高至 9 成。

抗胸腺淋巴細胞免疫球蛋白 (ATG) 是一種抗 T 細胞的多株抗體，近年來有學者研究再生不良性貧血的病理生理學，發現其中之一為細胞毒殺性 T 細胞的活性增加，這也解釋為何使用免疫抑制療法有效的原因。

有文獻指出免疫抑制療法的反應率與病人的年齡、絕對網狀紅血球數目 (absolute reticulocyte count , ARC) 和絕對淋巴球數量 (absolute lymphocyte count , ALC) 有關，在年齡較小、ARC □ 25 X 10⁹/L (25,000/mm³) 與 ALC □ 1 X 10⁹/L (1,000/mm³) 的病人，對於免疫抑制療法會有較高的反應率。

病人接受過免疫抑制療法後的存活率，經研究與疾病的嚴重程度有關，治療極度嚴重再生不良性貧血 (very severe aplastic anemia) 的存活率可達 93%，而治療嚴重再生不良性貧血 (severe aplastic anemia) 的存活率則為 81%。使用免疫抑制療法的疾病復發率約為 36%，而疾病復發率有報告指出與 cyclosporine 的減量停藥速度有關，若減量停藥速度越快，則復發率越高。

對於免疫抑制療法沒反應或復發的病

人，再次接受免疫抑制療法的反應率介於 30%~70%，而女性病人的反應率通常較差。

併發症

感染是免疫抑制療法後造成死亡的主要原因 (佔 30%)，在治療後第一個月內最容易發生嗜中性白血球低下 (neutropenia) 因而造成感染，雖然使用白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor , G-CSF) 能有效降低感染的風險，但有些研究發現白血球生長激素會增加罹患骨髓發育不良症候群 / 急性骨髓性白血病 (myelodysplastic syndrome/Acute myeloblastic leukemia , MDS/AML) 的風險，所以不建議常規使用白血球生長激素，只有在治療後發生嗜中性白血球低下的情形，可以當作輔助治療。

結語

若沒有配對成功的兄弟姐妹可做幹細胞移植，免疫抑制療法是兒童嚴重再生不良性貧血的第一線療法，越早接受治療效果越好。另一方面台灣地區目前只有兔源抗胸腺淋巴細胞免疫球蛋白，而它對於嚴重再生不良性貧血的治療效果，則需進一步大型的研究，也期望將來有其他新藥或療法，讓嚴重再生不良性貧血病人能獲得更好的治療結果。

參考資料

1. Judith C. W. Marsh, Sarah E. Ball et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. British Journal of Haematology 2009; 147: 43—70.
2. Lin CK, Gau JP, Ho CH, Wang SY. Aplastic anemia in Taiwan and its etiological factors. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. 1989 Nov-Dec; 88(11-12):1123-7. 2009. 25: 136-143
3. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. J Pediatr 2008; 153: 814 – 819.

藥品異動

101 年 4-6 月新上線藥品

董思妘 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	101.4.5	Metrogel 0.75% 15gm (Metronidazole)	Laboratoires GALDERMA	BM390	91.0	因酒渣鼻引起發炎性丘疹、膿瘡及紅腫。
2	101.4.8	4gm Fosfomycin Inj (Fosfomycin)	聯邦化學	AF920	416.0	綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸桿菌等具有感受性細菌所引起下列感染症（敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂炎、膀胱炎）。
3	101.5.10	Dimersu cap 200 mg (Dimercaptosuccinic acid)	聯亞生技	BD350	420.0	鉛、砷、汞中毒之解毒。
4	101.5.10	Dimaval inj 250 mg (DMPS, sodium salt, monohydrate)	Jenahexal Pharma GMBH	BD360	1698.0	急性汞中毒解毒劑。
5	101.5.10	Seretide 50/500 Accuhaler inhalation powder (Salmeterol 50mcg +Fluticasone 500 mcg)	葛蘭素史克	BS330	1433.0	成人及 12 歲以上青少年之嚴重氣喘及中至重度 (FEV1<60%) 慢性阻塞性肺部疾病之維持性治療。
6	101.6.3	Azilect Tab 1mg (Rasagiline mesylate)	Teva Pharmaceutical	AR630	119.0	治療原發性巴金森氏症 (PD) 痘患的單一治療藥劑 (不合併使用 levodopa) ，或做為輔助治療藥劑與 levodopa 同時投予。若屬合併治療，可由每日 0.5mg 作為治療劑量。
7	101.6.4	Orgalutran Inj 0.25mg (Ganirelix)	Vetter Pharma -Fertigung	AG610	自費 1750.0	預防以刺激排卵的女性過早達到黃體形成激素高峰

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
						(LH SURGE) 。
8	101.6.5	Pergoveris (follitropin alfa 150IU + lutropin alfa 75IU)	默克	BP750	自費 3000.0	使用於黃體刺激激素 (LH) 與瀘泡刺激激素 (FSH) 嚴 重缺乏的婦女，以刺激瀘泡 發育。此類患者臨床試驗中 定義為內生性黃體刺激激素 血中濃度少於 1.2 IU/L 。
9	101.6.12	Asacol Tab 800mg (Mesalamine)	Haupt Pharma Wulffing GMBH	BM420	25.5	治療潰瘍性結腸炎及其持續 治療以防止復發。
10	101.6.12	Zalain Vag Tab 500mg (Sertaconazole)	聯亞 生技	BS340	110.0	治療黴菌 (多數為白色念珠 菌) 引起之陰道感染症。
11	101.6.25	Piracetam Oral Solution 200mL	晟德	BP830	122.0	對腦血管障礙及老化所引起 的智力障礙可能有效、皮質 性陣發性抽搐之輔助療法。
12	101.6.29	Orencia Inj 250mg (Abatacept)	必治妥 施貴寶	BA800	10774.0	1. 類風濕性關節炎： Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度 至重度活動性類風濕性關節 炎且對其他疾病修飾抗風濕 病藥物 (包括 methotrexate (MTX) 或 一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑) 反應不良或耐受性 不佳的成人患者。 2. 幼年型慢性關節炎： Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度 至重度幼年型慢性關節炎且 對其他疾病修飾抗風濕病藥 物 (包括一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑) 反應不良 或耐受性不佳的 6 歲或 6 歲以 上兒童患者。