



新藥介紹

罕病陣發性夜間血紅素尿症的曙光 -Eculizumab

黃欣怡 藥師

補體系統在人體免疫功能扮演重要角色，在病理中也是對抗細菌感染的重要武器，不過也有失常的時候，陣發性夜間血紅素尿症（paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH）就是一個例子。補體下游的 C5b/C6/C7/C8 複合體會與 C9 結合後，插在細菌細胞膜上，形成孔洞造成細菌的死亡；此複合體當然也會插在人體的細胞膜上，不過 CD59 (protectin) 會經由 PIG (phosphoinositol glycolipid) 與人體細胞膜上的蛋白結合，干擾 C5b/C6/C7/C8 複合體與 C9 結合，而防止補體在人類細胞膜打洞。紅血球若缺乏合成 PIG 的酵素 PIG-A，就會讓 CD59 的防護網瓦解，造成補體過度活化進而讓紅血球溶解，使病患產生血尿、貧血、疲倦、肝腎功能異常、血栓等，這就是罕見疾病『陣發性夜間血紅素尿症』。

一直以來 PNH 只能依病患所發生的症狀治療，如輸血或使用抗凝血劑預防血栓，直到 2007 年美國 FDA 通過，2012 年 4 月台灣納入健保給付，新個案須經罕病專家小組專案審查後使用。每支新台幣十八萬一千餘元的 eculizumab (Soliris®)，每名病患一年藥費約一千四百萬。今年 7 月本院新進此藥品讓 PNH 罕病病友有了一線曙光。Eculizumab 是一人類單株抗體，可以專一性結合至補體 C5 蛋白，阻止 C5 裂解成 C5a 及 C5b 而預防上述補體反應造成的紅血球溶解。

Eculizumab 上市的兩個主要第三期臨床試驗，其一為為期 26 週隨機對照雙盲試驗，納入 87 位試驗前 1 年至少 4 次以上輸血、PNH type III 紅血球

比例大於 10%、血小板數目大於 $100 \times 10^9/L$ 、LDH 大於 1.5 倍正常值的成人病患，試驗組 (43 位) 每 7 天靜脈輸注 eculizumab 600 mg 持續 4 週，接著 7 天後 900 mg，然後每 14 天 900 mg，主要結果顯示 eculizumab 組相較於安慰劑組，不論是維持血色素 (Hgb) 的穩定 (49% vs 0%, $P < 0.001$) 及輸注紅血球濃厚液的需求 (中位數：0 unit vs 10 unit, $P < 0.001$) 皆明顯的佔優勢。另外，試驗組 LDH 的數值及疲倦感，都有明顯的改善。其二為開放性單臂多中心為期 52 週的試驗，在收入 97 位過去兩年內至少經歷一次輸血、PNH type III 紅血球比例大於 10%、血小板數目大於 $30 \times 10^9/L$ 、LDH 大於 1.5 倍正常值的成人病患，使用 eculizumab 後，87% 病患 LDH 明顯下降，顯示溶血情形獲得改善，平均每人輸血單位下降 52%，同樣的疲倦症狀有明顯的改善。

在 eculizumab 長期使用的效果，以接續前導性 (pilot) 及以上兩個試驗的延伸試驗共有兩項。其一，追蹤 102 週之後，血栓事件每 100 人年的相對風險下降 (RRR) 85%。其二，追蹤 18 個月後的結果顯示，受試者不論處於任何一個時期之慢性腎疾病 (CKD)，其腎功能及腎損傷皆有明顯改善，特別是第 1-2 期 CKD (改善人數占 67.1%, $P < 0.001$)。另外，用在小兒及青少年患者也於今年完成第一/二期臨床試驗的有效性及安全性評估。

Eculizumab 排除半衰期長達 272 小時，在藥動力學方面預期不會因年齡、性別、種族或腎功能而有所改變。另外，eculizumab 不會通過胎盤及分泌至母乳，但孕婦及哺乳婦女之安全性仍待進一步評估。

Eculizumab 為 300 mg 之凍晶粉末小瓶裝，需儲存於 2-8 °C。使用時以生理食鹽水、5% 葡萄糖液、0.45% 食鹽水或林格氏液稀釋至最終濃度 5 mg/ml 後，靜脈輸注至少 30 分鐘，但不可超過 2 小時；輸注 1 小時內需監測血管內溶血反應、血球

濃度、感染及血栓發生。配製過程不可用力震搖，稀釋後的溶液於室溫或 2-8°C 可保存 24 小時。使用劑量如上述臨床試驗所提及。腎功能不全者不需調整劑量，但進行血漿析離術 (plasmapheresis)、血漿交換術 (plasma exchange) 或輸注冷凍血漿的患者須於術後再補一次施打劑量。另外，因為 eculizumab 會增加腦膜炎雙球菌的感染，因此建議病患在開始 eculizumab 治療前至少兩週，須完成流行性腦膜炎疫苗的接種。

在安全性方面，常見不良反應有頭痛 (55%)、咽喉炎 (50%)、上呼吸道感染 (41%)、腹瀉 (35%) 及噁心 (32%) 等。有 30% 受試者曾出現輸

注相關的不良反應，主要為周邊水腫 (10%)、皮膚癢 (10%) 及紅疹 (10%)。嚴重不良反應有腦膜炎雙球菌造成的敗血症、發熱 (4.6%)、病毒 (3.1%)、下呼吸道 (1.5%) 及泌尿道感染 (1.5%)。未接種流行性腦膜炎疫苗或有未緩解之嚴重流行性腦膜炎感染患者為其禁忌。

Eculizumab 通過健保給付對陣發性夜間血紅素尿症患者來說是一大福音，但其價格昂貴，故事前審查之標準嚴格。今年五月加拿大的藥事經濟研究結果顯示，eculizumab 的價格須調降 98.5% 才達到成本效益平衡。對於罕見疾病而言，政府及藥廠的社會責任皆須再接再厲。

參考資料

1. 李志宏、施肇榮。罕見疾病的罕見努力 (下) — 從罕見疾病立法歷程中學習。台灣醫界。2013, 56(4):202-207。
2. ECULIZUMAB. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.hslw.tzuchi.com.tw:81/> (cited: Jul/20/2014).
3. Kate McKeage. Eculizumab: A Review of its Use in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Drugs 2011; 71 (17): 2327-45.
4. Robert A. Brodsky, Neal S. Young, Elisabetta Antonoli, et. al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008, 111(4):1840-7.
5. Peter Hillmen, Modupe Elebute, Richard Kelly, et. al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am. J. Hematol 2010, 85:553-559.
6. Ulrike M. Reiss, Jeffrey Schwartz, Kathleen M. Sakamoto, et. al. Efficacy and Safety of Eculizumab in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer 2014, 61(9): 1544-1550.
7. Doug Coyle, Matthew C. Cheung, Gerald A. Evans. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Medical Decision Making 2014, DOI: 10.1177/0272989X14539731.

有智慧者，
看人人是菩薩，
我們應與人間活菩薩
多結緣。

證嚴法師靜思語

糖尿病病患使用降血壓藥物 olmesartan 的效益依舊高於其潛在風險

之前 ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) 試驗對第二型糖尿病患者使用 olmesartan 進行效果評估，想確認 olmesartan 是否可以減緩腎臟損傷問題。結果卻發現，相對於安慰劑或糖錠，使用 olmesartan 的組別會增加其心血管相關之死亡。然而，olmesartan 組的非致命性心臟病風險卻是較低的。為了評估以上這些發現，美國 FDA 更進一步回顧了其他的大規模研究。

現在，美國 FDA 已經完成了糖尿病病患使用降血壓藥物 olmesartan 的安全性回顧，並沒有找到確切的證據證實此藥物會增加病患之心血管風險。美國 FDA 認為 olmesartan 對於高血壓病患的效益依舊高於其潛在風險。美國 FDA 目前建議，病患若沒有與自己的健康照護專家討論，請勿自行停用 olmesartan 或其他之血壓藥物。

本院品項：Olmetec 20mg/tab (Olmesartan Medoxomil)
Sevikar (Amlodipine 5mg & Olmesartan 20mg)

※ 資料來源：FDA MedWatch


※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 3297、3097 電話通報。

健保給付規定修正

本月無院內相關藥物之健保異動。



103 年 06 月新進藥品

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Paliperidone palmitate 100 mg/vial	Invega Sustenna 善思達 (嬌生) 衛署藥輸字第 025394 號	針劑/注射	治療精神分裂症。	僅能單次肌肉注射，使用前請用力震搖針筒10秒鐘。 (1030512公告) ※臨採新藥，限精神科處方。	9592元
					
Paliperidone palmitate 150 mg/vial	Invega Sustenna 善思達 (嬌生) 衛署藥輸字第 025394 號	針劑/注射	治療精神分裂症。	僅能單次肌肉注射，使用前請用力震搖針筒10秒鐘。 (1030512公告) ※臨採新藥，限精神科處方。	12700元
					

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Lidocaine HCl & Epinephrine HCl 2% & 0.0015% ; 1.7 mL/vial	Xylestesin-A 熱利士得新 - 艾注射劑 (3M) 衛署藥輸字第 022713 號	針劑/注射	局部麻醉。	牙科局部麻醉用， 注射速率以不超過 0.5 mL/15 sec為 限。 (1030526公告) ※臨採新藥，限牙 科處方。	12.6元
					
Efavirenz · Emtricitabine & Tenofovir Disoproxil 600 mg · 200 mg & 300 mg/tab	Atripla 舒發錠 (禾利行) 衛署藥輸字第 025205 號	粉紅色 橢圓形 口服/膜衣錠 123	適合單獨使用或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併 使用，用於治療成人HIV-1感染。	請空腹使用，睡前 使用可降低副作用 影響。 (1030606公告) ※臨採新藥，限感 染科處方。	578.5元
					

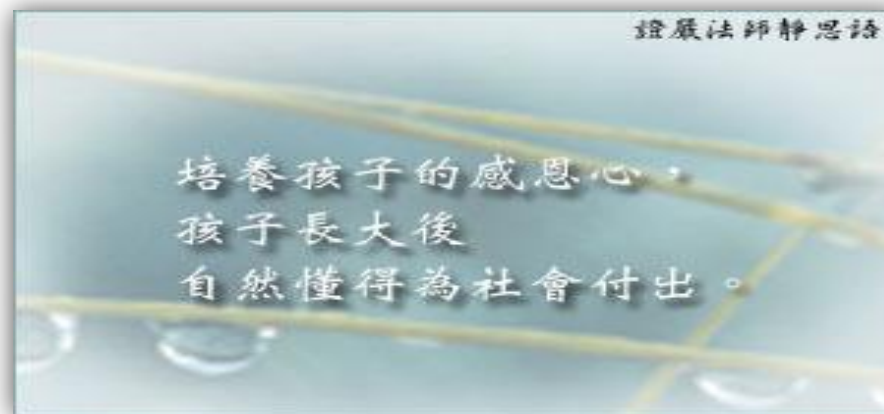
成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Rifampin · Ethambutol & Isoniazid 150 mg · 275 mg & 75 mg / tab	AKuriT-3 立剋核膜衣錠 (微確) 衛署藥輸字第 025519 號	磚紅色 長橢圓形 口服/膜衣錠 RHE	結核病 。	宜空腹使用。 應定期監測肝腎功能、血球計數。 (1030613公告) ※臨採新藥，限胸腔內科處方。	8.2元
					
Granisetron 3.1 mg/24 hr ; 34.3 mg/patch	Sancuso 貼固守穿皮貼片劑 (協和醃酵麒麟) 衛署藥輸字第 025820 號	外用/貼片	用於"預防連續5天使用中度及/或高度致吐性化學療法療程的病人所引起的噁心及嘔吐" 。	打開後立即使用， 整片貼於上臂皮膚，不可分割成小片。 (1030613公告) ※臨採新藥，限血液腫瘤科處方。	2072元
					

103 年 06 月換廠藥品

成分名	換廠前		換廠後		用途/適應症	注意事項	健保價
	藥品名稱	外觀/劑型	藥品名稱	外觀/劑型			
Nifedipine 20 mg / tab	Nifehexal 心得利 (諾華 (SANDOZ)) 衛署藥輸字第 018413 號	紅色 圓形 口服/膜衣錠	Adalat retard 冠達悅 (拜耳) 衛署藥輸字第 021962 號	圓形 紅色 口服/膜衣錠 BAYER/1U	狹心症、高血壓。	請整顆吞服。不可撥半、磨粉。 (1030605公告) ※TFDA公告回收藥品	5.1 元
							
Pamidronate	Pamidron 帕米卓 (諾華) 衛署藥輸字第 024568 號	針劑/注射 15 mg/mL; 1 mL/amp	Aredia 雷狄亞 (諾華) 衛署藥輸字第020666號	針劑/注射 3 mg/mL; 5 mL/vial	惡性腫瘤之蝕骨性 骨頭轉移、惡性高血 鈣症。	新舊廠牌藥品規格不 同。 (1030609公告) ※原廠商缺貨	1461 元
							

成分名	換廠前		換廠後		用途/適應症	注意事項	健保價
	藥品名稱	外觀/劑型	藥品名稱	外觀/劑型			
Multiple Vitamins	Lyo-Povigent 利保維源 (中化) 衛署藥製字第 039392 號	針劑/注射 Part I vial+ Part II amp/組	Lyo-Povigen 保維源 (中化) 衛署藥製字第 022519 號	針劑/注射 Part A vial+ Part B amp 5 mL/組	手術、嚴重灼傷、骨折及創傷嚴重感染、昏迷等營養缺失所引起緊急情況之營養補給。	避光、冷藏保存。 (1030611公告) ※因原藥品缺貨，改以Lyo-Povigen替代。	27.3 元
							
Hydroquinone 40 mg/g ; 10 g/tube	Melauine 美白軟膏 (杏輝) 衛署藥製字第 021570 號	外用/軟膏	Shines 嘉芙康 (健喬信元) 衛署藥製字第 037094 號	外用/軟膏	黑斑、雀斑。	(1030613公告)	自費價 44.4 元
							

成分名	換廠前		換廠後		用途/適應症	注意事項	健保價
	藥品名稱	外觀/劑型	藥品名稱	外觀/劑型			
Hydrocortisone Na Succinate 100 mg/ vial	Hydrocortisone 舒爾體爽 (中化) 衛署藥製字第 057749 號	針劑/注射	Solu-Cortef 舒汝固體膚 (輝瑞) 衛署藥輸字第 018167 號	針劑/注射	腎上腺皮質機能不全、劇列休克、膠原疾病 (全身性紅斑性狼瘡) 過敏反應 (支氣管氣喘)、過敏性皮膚疾患 (天皰瘡、剝脫性皮膚炎)。	※因原藥品缺貨，改以 Solu-Cortef 替代。	35.3 元
							



103 年 06 月 停用藥品

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Risperidone 25 mg/vial	Risperdal Consta 維思通 (嬌生) 衛署藥輸字第 023857 號	針劑/注射	治療急性及慢性精神分裂症之精神病及其他有明顯活性症狀 (如幻覺、妄想、思考障礙、敵意、多疑) 和/或負性症狀 (如情感遲滯、情緒和社交退縮、缺乏言談) 的精神異常狀況。RISPERDAL CONSTA亦可減輕伴隨精神分裂症產生之情感症 (如抑鬱、愧疚感、焦慮)。	※藥委會決議：Paliperidone (Invega® sustenna 100 mg/vial & 150 mg/vial) 進藥後，停用 Risperdal® Consta 25 mg/vial。 (1030611公告)	3421元
					

