



發行人: 陳瑞杰

總編輯: 簡淑真

執行編輯: 呂怡萱

電話: 27372181-8444

地址: 台北市吳興街 252 號

中華民國一百零六年十月一日 出刊 第 78 期

本期內容：
☑ 口服磷酸鹽造成之急性磷酸鹽腎病變/ 王亦芳 藥師
☑ Methotrexate 藥物介紹與高劑量毒性預防監測/ 洪宜辰 藥師
☑ 類風濕性關節炎的新治療趨勢—生物製劑與 JKI / 郭亭儀 藥師
☑ 藥劑部 106 年 7 月-106 年 9 月藥品異動



口服磷酸鹽造成之急性磷酸鹽腎病變

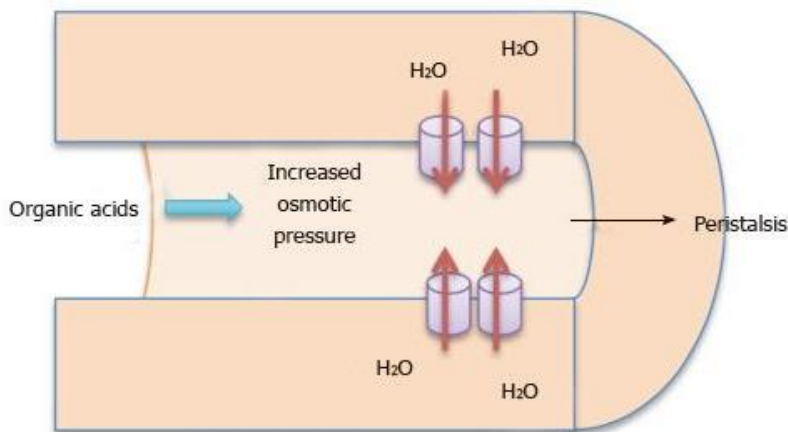
王亦芳 藥師

前言

隨著時代與進，人類生活習慣的不同與飲食文化的改變，腸癌已是逐年增加的文明病；然而預防保健觀念的普及，加上完整的檢查與早期的切除病灶能夠有效的預防及控制腸癌的演進，在現代醫學的施惠下，大腸鏡檢為現代人自我健康檢查的好方式。為能使內視鏡清楚地觀察消化道內的影像，避免糞便殘渣影響圖像判讀，醫師通常會開立清腸用藥及配合低渣飲食來達到腸道淨空。在清腸劑的使用下，近來有愈來愈多急性腎臟功能損傷的案例被報導。發生的主要原因與口服磷酸鈉瀉劑含有相當高量的磷相關，大量的磷酸鹽結晶沉積於腎臟的上皮細胞與腎小管，而進一步造成腎臟細胞的破壞；此外，口服磷酸鈉瀉劑也會造成電解質的不平衡。本文主要對口服磷酸鈉瀉劑造成急性磷酸鹽腎病變來做進一步之探討。

口服磷酸鹽類 Oral sodium phosphate

口服磷酸鹽類為體積小、高滲透壓的製劑，常用於手術、X-RAY 影像攝影，以及內視鏡檢查的前置作業。患者對於口服磷酸鹽類藥品的耐受性與效果皆不亞於 PEG 製劑(Polyethylene glycol-electrolyte lavage solution, 等滲透壓型 PEG-電解質灌洗瀉劑)；且通常已製作成口服水劑只需加水服用，相較於 PEG 製劑較方便使用。口服磷酸鹽類瀉劑從 1990 年經由美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准，以口服磷酸鈉鹽(oral sodium phosphate)上市後，一直被廣泛地用於大腸鏡檢查前的清腸用。此類藥品上的設計，是以含有磷酸鈉的高滲透壓溶液，服用後將血液中的水份帶入腸胃道造成腸道蠕動，並同時刺激腸壁，促進腸胃排空，利用此滲透壓的高低差異而達到清腸目的(圖一)。



圖一、口服磷酸鈉瀉劑機轉 *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016 May 6;
7(2): 334-342

而由於身體在短時間內攝取大量磷酸鹽，可能會使血磷急速上升；一般健康成人在腎功能正常且配合攝取大量水分的情況下，腎臟可快速地排除攝入的過量磷酸鹽，在以往的研究以及現階段的臨床應用均顯示，對大多數健康成人而言，使用口服磷酸鹽藥品作為清腸作用是非常安全的。但對於老年人或是腎功能損傷者，可能產生急性磷酸鹽腎病變，在一般臨床使用上磷酸鹽類並非首選，若要使用需謹慎評估其風險，但建議先挑選其他種類清腸劑使用。

急性磷酸鹽腎病變 acute phosphate nephropathy

急性磷酸鹽腎病變通常伴隨著磷酸鈉瀉劑(sodium phosphate-containing enemas)的使用而發生，主要是在腎臟實質(renal parenchyma)發生腎鈣質沉積症(nephrocalcinosis)。一般而言，常見於腎臟結晶的鈣質沉積通常包含磷酸鈣或草酸；而所謂的『腎鈣質沉積症』是指腎臟細胞沉積大量由 von Kossa 染色呈黑色的『磷酸鈣』並伴隨慢性腎小管及間質損傷(圖二)。

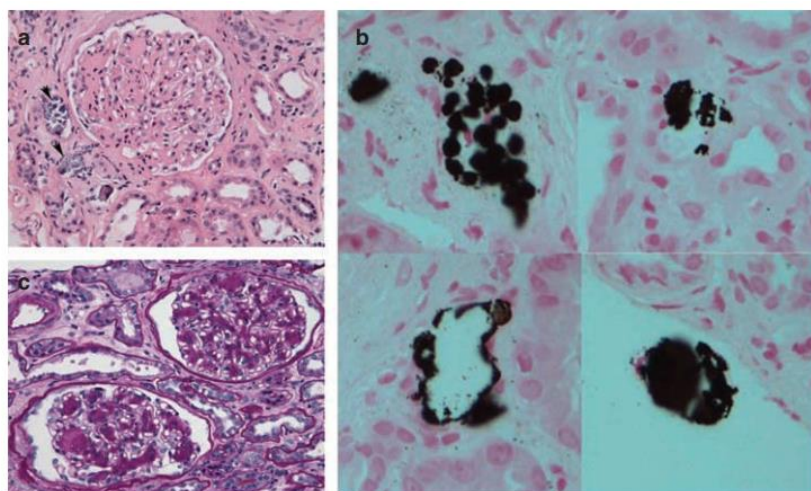


Figure 1 | Renal biopsy findings in acute phospho-nephropathy. (a) Coarse basophilic, rounded deposits of calcium phosphate are present within the lumina of tubules (hematoxylin-eosin, high-power field, original magnification $\times 40$). (b) The widespread multifocal nature of the intratubular calcium-phosphate deposits is best illustrated with the von Kossa stain (von Kossa stain, high-power field, original magnification $\times 60$). (c) Glomeruli displaying mesangial sclerosis with the formation of distinctive acellular nodules (periodic acid-Schiff stain, high-power field, original magnification $\times 40$).

圖二、腎鈣質沉積症之腎臟組織切片。 *Kidney International* (2009) 75, 987–991

口服磷酸鈉瀉劑所造成的急性磷酸鹽腎病變在病理變化特徵上是短時間內發生的腎鈣質沉積症，屬於罕見、但嚴重的不良反應，為急性腎衰竭的一種。口服磷酸鈉瀉劑後的短期之內，可以發現到血中電解質濃度的變化與臨床表徵，包括高血磷、高血鈉、高血氯、低血鈣、低血鉀，以及血比容、血清滲透壓的急速上升。臨床上，服用口服磷酸鹽類之後發生不良反應的時間約於使用後 24 小時內到數星期不等，而發生急性磷酸鹽腎病變的臨床徵兆分為兩類：一類為因嚴重電解質不平衡所導致的明顯的不良反應，包含：抽筋、肌肉僵硬、意識

模糊、脫水、心律不整、低血壓、心跳停搏等情形；另一類則無顯著表徵，腎臟已損傷但沒有明顯症狀，腎功能緩慢損壞而後可能演變為慢性腎臟病。

急性磷酸鹽腎病變發生率及其危險因子

由於口服磷酸鹽瀉劑本身成分即為電解質，體內攝取後會改變體內電解質平衡，若沒有正確使用磷酸鹽瀉劑，例如服用後水分補充不足、腸胃排空時間過長，致使有過多藥劑吸收等等因素，則可能導致急性磷酸鹽腎病變的發生。目前國內外未針對口服磷酸鈉使用及禁忌症有統一規範及使用準則，而高風險及特殊族群病人仍有可能因使用口服磷酸鈉產生急性磷酸鹽腎病變。為了降低發生急性磷酸鹽腎病變的風險，首要避免急性磷酸鹽腎病變發生的方法，便是使用口服磷酸鈉瀉劑前後應給予足夠的水分，24 小時內補充 2000ml 以上為佳，大量水分的補充可幫助藥品代謝、恢復身體內部電解質穩定，以及減少腎功能衰竭之風險。

然而在近幾年對於急性磷酸鹽腎病變的回顧性研究當中發現，使用口服磷酸鹽瀉劑後產生急性磷酸鹽腎病變的發生率約為 1-4%，除了未補充足夠水分之外，發生急性磷酸鹽腎病變的危險因子包括：老年人(尤其 70 歲以上老年人發生機率最高)、原本已有腎臟疾病、心衰竭、肝硬化、血管容積減少、脫水、肥胖，或服用會影響腎臟血液灌流的藥品，如利尿劑、angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors、angiotensin receptor blockers (ARBs)，以及可能會增加腸道粘膜損傷的 NSAIDs(圖三)。

Characteristic	OR ^a (95% CI)		
	Any eGFR Decline ^b (n = 70,499)	Acute eGFR Decline ^c (n = 14,830)	Long-term eGFR Decline ^d (n = 52,854)
Age category			
50-59 y	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
60-69 y	1.13 (1.03-1.24) ^g	0.94 (0.65-1.40)	1.17 (0.97-1.41)
≥70 y	1.54 (1.36-1.75) ^f	1.57 (0.96-2.56)	1.86 (1.45-2.38) ^f
Male sex	0.77 (0.64-0.93) ^g	1.75 (0.64-4.78)	0.60 (0.43-0.83) ^e
Medication use			
ACE inhibitor	1.33 (1.21-1.47) ^f	1.47 (1.01-2.14) ^g	1.19 (0.99-1.44)
Diuretic	1.52 (1.39-1.66) ^f	1.41 (0.98-2.01)	1.62 (1.36-1.94) ^f
NSAID	1.31 (1.20-1.43) ^f	1.01 (0.70-1.46)	1.18 (0.99-1.41)
ARB	1.21 (1.02-1.43) ^d	1.14 (0.56-2.34)	1.26 (0.91-1.74)
eGFR, per 1-mL/min/17.3 m ² lower	1.023 (1.020-1.026) ^f	1.038 (1.027-1.049) ^f	1.038 (1.032-1.044) ^f
Comorbid conditions			
Hypertension	1.52 (1.35-1.70) ^f	1.73 (1.06-2.81) ^g	1.40 (1.11-1.76) ^e
Diabetes	1.69 (1.55-1.85) ^f	0.93 (0.65-1.34)	1.70 (1.42-2.02) ^f
COPD	1.51 (1.08-2.10) ^g	NA	1.27 (0.65-2.47)
Asthma	1.33 (0.73-2.43)	NA	1.25 (0.39-3.98)
Non-iron deficient anemia	2.16 (1.89-2.46) ^f	1.72 (1.01-2.92) ^d	2.06 (1.60-2.67) ^f
Obesity	0.99 (0.90-1.09)	1.02 (0.69-1.50)	0.85 (0.70-1.03)
Atherosclerosis CVD	1.31 (0.90-1.89)	NA	1.78 (0.94-3.37)
CKD stage 3 or 4	4.81 (3.16-7.32) ^f	2.97 (0.40-22.69)	5.69 (2.42-13.36) ^f

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OR, odds ratio; PEG, polyethylene glycol; PSE, sodium phosphate enema; VA, Veterans Affairs.

^aAdjusted multivariable logistic regression included the baseline covariates measured at baseline as listed in the table: years of age, serum creatinine levels, gender, medication utilization, and comorbidities.

^bAny increase in serum creatinine ≥ 50% above baseline within 15 months of procedure.

^cAny increase in serum creatinine ≥ 50% above baseline within 6 weeks of procedure.

^dAny increase in serum creatinine ≥ 50% above baseline within 9 to 15 months of procedure.

^eP < 0.001.

^fP ≤ 0.01.

^gP ≤ 0.05.

圖三、對於急性磷酸鹽腎病變高風險族群之回顧性研究。 *Am J Kidney Dis.*

2016;67(4):609-616

綜合以上文獻回顧，以下高風險族群在選擇腸道淨空藥品時應謹慎評估使用：

1. 六十五歲以上老年患者。
2. 腎臟功能疾患、肝硬化、糖尿病患者。
3. 正在服用利尿劑、ACEIs、ARBs、和 NSAIDs 的患者。
4. 請勿超過建議劑量且不可與其他含磷酸鈉的緩瀉劑併用。
5. 在服用清腸劑過程中，提醒患者應補充足夠的水分。
6. 伴隨嘔吐、缺水跡象之使用者，建議使用後應留意電解質化。
7. 對於較虛弱或限制水分的患者，可使用靜脈點滴來補充水分。
8. 鏡檢後必須抽血檢驗腎功能及血清電解質追蹤使用後情形，以求能早期發現異常，減少急性或將來可能潛藏的腎功能損害。

急性磷酸鹽腎病變之處置與治療

醫療人員對於發生急性磷酸鹽腎病變的患者之處置，若有詢問到患者近期有使用口服磷酸鹽瀉劑的相關病史，且其表現之實驗室數據，與急性磷酸鹽腎病變所導致的臨床數值趨勢相符，從而診斷為口服磷酸鹽所導致的急性磷酸鹽腎病變時，對於這些患者的首要治療目標，就是迅速矯正患者的電解質異常，包括可以使用不含鈣的降磷劑：氫氧化鋁(aluminium hydroxide)等含鋁制酸劑、大分數樹脂結構之降磷酸鹽製劑 Sevelamer、碳酸鏷(lanthanum carbonate)等藥品，或甚至緊急血液透析來降低血磷濃度，防止進一步腎臟傷害的產生。

院內口服清腸劑品項－滲透壓型瀉劑 Fleet® 簡介 (舊品項，目前無引進)

適應症：緩解偶發性便秘、手術前 X 光或內視鏡檢查前之腸灌洗。

1. 當緩瀉劑使用，可用來緩解偶發性便秘。
2. 當通便清腸劑使用，可用於手術前、X 光或內視鏡檢查前之腸灌洗。一般在 30 分鐘至 6 小時內會產生排便。直接服用時，緩瀉效果溫和，不會造成胃腸不適或刺激，在所屬適用年齡範圍內使用是非常的安全。

主要成份：

每茶匙含：

主要成份	用途
Monobasic Sodium Phosphate 2.4g	緩瀉/腸灌洗
Dibasic Sodium Phosphate 0.9g	緩瀉/腸灌洗

每茶匙含鈉 556 毫克

其他成份：

Flavor, Glycerin, Purified Water, Saccharin Sodium, Sodium Benzoate

PHOSPHO-SODA 無添加任何糖份。

用法：

大腸鏡和鉭灌腸前清腸：

- 檢查前一天開始低渣飲食，紅色、紫色飲料、牛奶或乳製品不可喝。
- 檢查前一天下午 7:00，將 45ml Phospho-soda 加入半杯(120ml)冷的水或飲料混合喝下。然後再投予 1 杯 (240ml)的水或飲料。
- 檢查當天 (早上 6:00 或至少在離檢查前 3 小時)，再將 45ml Phospho-soda 加入半杯(120ml)冷的水或飲料混合喝下。然後再投予 1 杯 (240ml)的水或飲料。

- 口服 Phospho-soda 後大約 30~60 分鐘左右開始作用，作用時間約 4-6 小時，期間應儘量多喝水。

便秘：

- 起床後於進食前至少 30 分鐘服用或於晚上睡覺前服用(空腹效果最好)。
- 建議用半杯冷水(120 毫升)稀釋劑量。服用後，接著再喝一杯(240ml)冷水。
- 每日單一用量：

成人與 12 歲以上孩童	20~45ml* (4~9 茶匙*)
10~11 歲孩童	10~20ml* (2~4 茶匙*)
5~9 歲孩童	5~10ml* (1~2 茶匙*)
5 歲以下孩童	洽詢醫師

* 除非醫師建議，請勿使用過量。
參見警語。

*24 小時內之服用劑量，不可超過上表所示劑量。

注意事項：

警語

- 24 小時內之服用劑量若超過建議劑量，可能引起傷害。

如果您有下列狀況，使用本產品前必須請教醫師：

- 如果您是限制使用含鈉飲食者
- 如果您有腎臟疾病
- 如果您是孕婦或哺乳婦

如果您有下列情況，使用任何緩瀉劑前均需請教醫師：

- 噁心、嘔吐或腹部疼痛
- 排便習慣驟然改變，超出兩星期以上
- 已使用緩瀉劑，超過一星期以上

如果您有下列情況，應停止用藥並且請教醫師：

- 肛門出血
- 使用灌腸劑後，無腸蠕動 (因可能發生脫水)

醫用警語

- 請勿使用於先天性巨大結腸、腸阻塞、閉鎖性肛門、充血性心臟衰竭等疾患。下列患者應謹慎用藥：腎臟功能不全病患、電解質失衡病患、太過疲勞病患、有使用利尿劑或其他會影響電解質平衡的藥物。可能會引起低血鈣、高磷血症、高鈉血症、或酸血症。

請存放在孩童不易取拿之處。如果過量或意外服用，必須立刻求助醫護協助。

院內口服清腸劑品項－滲透壓型瀉劑 Bowklean® 簡介

適應症：Bowklean® Powder 為複方產品，內含具刺激性緩瀉劑 picosulfate sodium，以及由氧化鎂 (magnesium oxide)與無水檸檬酸(citric acid anhydrous)所形成之滲透壓性緩瀉劑檸檬酸 鎂(magnesium citrate)，適應症為作為成人大腸鏡檢查前之清腸劑。

主要成分：內含 2 包，每包含有散劑粉末 16.2 g

- 有效成分 10 mg picosulfate sodium、3.5 g 氧化鎂(magnesium oxide)與 12 g 無水檸檬酸(citric acid anhydrous)
- 其他非活性成分(賦型劑)：碳酸氫鉀(potassium hydrogen carbonate)、可溶性糖精 (saccharin soluble powder)、檸檬香料(lemon flavor powder)(檸檬香料含有 dextrin、gum arabic powder、lemon oil 等成分)。

用法用量：必須於臨用前以常溫冷水泡製產品，內含兩劑，於不同時間分開服用

- 建議使用方式為「分次服用」，分兩劑使用：
 - 第一劑在進行大腸鏡檢查的前一天晚上服用(如下午 5 點至晚上 9 點)，服藥後於睡前補充 250 毫升澄清流質飲品至少 5 次，在 5 小時內喝完。
 - 第二劑在當天，進行大腸鏡檢查前約 5 小時左右服用第二劑。服藥後補充 250 毫升澄清流質飲品至少 3 次，在大腸鏡檢查的 2 小時前喝完。
 - 應告知患者在進行大腸鏡檢查的前一天至檢查前 2 小時只能飲用澄清的流質飲品（不可食用固態食物或飲用牛奶）。告知患者如服用第一劑後發生嚴重脹氣(bloating)、腹脹或腹痛時，必須等到

症狀緩解後再服用第二劑。每次服藥後都必須額外補充水分。

■ Bowklean® Powder 散劑泡製方式

- 於每次臨用前將散劑溶於水中。不可事先泡好溶液備用。
- 準備常溫冷水約 150 毫升，倒入一包 Bowklean® Powder 散劑。
- 攪拌至少 5 分鐘。隨著粉末溶解，溶液的溫度可能會略為上升。

注意事項：

禁忌
<ul style="list-style-type: none">• 腎功能嚴重下降患者（肌酸酐清除率小於 30 mL/分鐘）(4)• 胃腸道(GI)阻塞或腸阻塞(ileus) (4)• 腸穿孔 (4)• 中毒性大腸炎或中毒性巨結腸症 (4)• 胃滯留 (Gastric retention) (4)
警語及注意事項
<ul style="list-style-type: none">• 有體液與電解質不平衡、心律不整、癱瘓以及腎功能不全的風險。建議於使用前後補充充足的水分、評估現用藥物，並且考慮進行實驗室檢驗評估 (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)• 腎功能不良患者或正在使用會影響腎功能藥物之患者的風險：小心使用，務必補充充足的水分並考慮進行檢驗(5.3)• 黏膜潰瘍：如已知患者患有發炎性腸道疾病，判讀大腸鏡檢驗結果時應考慮黏膜潰瘍的可能性(5.5)• 疑似 GI 阻塞或穿孔：用藥前應排除相關診斷 (4, 5.6)• 有肺內異物吸入(aspiration) 風險的患者：服藥時應密切觀察 (5.7)• 不可直接服用：應溶於水中服用並額外補充水分 (5.8)
不良反應
最常見的不良反應(>1%)為噁心、頭痛、嘔吐、頭暈與腹痛/絞痛（不包括脹氣、腹脹，以及不需處置的水瀉）(6.1, 6.2) 發現疑似不良反應，請聯絡天義企業股份有限公司。
藥物交互作用
<ul style="list-style-type: none">• 會造成體液或電解質變化而提高風險的藥物 (7.1)• 開始服藥後 1 小時內服用的口服藥品：可能會影響正常吸收 (7.2)• 抗生素：先前或同時服用之抗生素可能會影響 Bowklean® Powder 的療效(7.3)
特殊族群的使用
孕婦：除非確有需求，否則懷孕期間不可使用 Bowklean® Powder (8.1)

Fleet® 與 Bowklean® Powder 之比較

	Fleet®	Bowklean® Powder
機轉	滲透壓型	滲透壓型+刺激性緩瀉劑
製劑	水劑	粉劑
口感	鹽類鹹味	酸甜檸檬口味
使用方式	使用方式均為分成兩次使用	
安全性	高風險族群眾多 限制較多	複方製劑 作用溫和較安全

參考資料

1. Fleet®仿單
2. Bowclean®仿單
3. Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2004) 19, 68–72.
4. Estimated GFR Decline Following Sodium Phosphate Enemas Versus Polyethylene Glycol for Screening Colonoscopy : A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):609-616.
5. Uptodate Acute phosphate nephropathy. *Glen S Markowitz, MDMark A Perazella, MD, FACP Literature review current through: Sep 2017.*
6. Oral sodium phosphate solution: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs.* 2004;64(15):1697-714.
7. Acute phosphate nephropathy. *Kidney International* (2009) 75, 987–991.
8. Acute phosphate nephropathy. *Kidney International* (2009) 76, 1027–1034.
9. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016 May 6; 7(2): 334-342.



簡介

Methotrexate (MTX)為抗代謝藥物中的一種葉酸拮抗劑 (Folate antagonist)。葉酸是細胞生合成的重要原料，其轉化成有活性的四氫葉酸 (tetrahydrofolate)須藉由二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR)才能完成。由於 MTX 和它的多重穀氨酸鹽 (polyglutamate)代謝物與葉酸的化學構造相似，因此藉由競爭 DHFR 而抑制 DNA、RNA 的合成造成細胞的凋亡。不同劑量的 MTX 可針對不同的臨床用途，其中高劑量 MTX 的使用必須小心謹慎，應注意其毒性並審慎的預防。

Methotrexate 的劑量

Methotrexate 的臨床應用主要可以分為兩大類：癌症治療與非癌症治療，用於癌症相關的適應症如表一。在治療的劑量上可以分成高中低三種劑量：

- 一、**High-dose MTX ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$)**：治療急性淋巴性白血病和骨肉瘤。由於 4~36 小時高劑量的輸注時間可能帶來致死的風險，因此在療程的兩到三天內必須給予多次的葉酸來預防 MTX 的毒性反應(稱作葉酸救援 Leucovorin rescue)，成功的 Leucovorin rescue 也需要腎臟能快速代謝 MTX，因此在每次 high-dose MTX (HDMTX)給予前都應評估腎功能，並根據腎功能調整劑量。同時於積極在療程前與後應給予足夠液體輸注 (hydration)及鹼化尿液 (urinary alkalization)使 MTX 能較快速地被清除，減少其代謝物直接對腎小管產生毒性作用，以維護腎功能。高劑量 MTX 也可以用脊髓腔內注射 (intrathecal-injection, IT)途徑治療轉移性腦瘤的替代療法。
- 二、**Intermediate-dose MTX($50\sim 500 \text{ mg/m}^2$)**：治療妊娠滋養層細胞疾病，通常中劑量的 MTX 不需要積極的液體輸注 (hydration)及鹼化尿液 (urinary

alkalinization)來預防毒性，且使用 $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ 的劑量除非發生非預期的不良反應，否則並不需要給予葉酸救援(Leucovorin rescue)。

三、**Low-dose MTX($<50\text{mg/m}^2$)**：治療膀胱癌、乳癌、纖維瘤以靜脈注射方式投與，治療 T 細胞大顆粒淋巴細胞白血病、急性淋巴性白血病、各種非惡性免疫相關疾病等可使用口服方式給藥。低劑量 MTX(總劑量大約 12mg)以脊髓腔注射 (intrathecal, IT) 之途徑投與可用於預防白血病或淋巴瘤患者的腦轉移。

表一、Methotrexate 用於癌症相關的適應症

©2017 UpToDate®

Oncologic spectrum of methotrexate activity

T-cell large granular lymphocytic leukemia
Acute lymphoblastic leukemia
Acute promyelocytic leukemia
Choriocarcinoma/malignant trophoblastic disease
Osteosarcoma
Non-Hodgkin's lymphoma
Breast cancer
Gastric cancer
Esophageal cancer
Bladder cancer
Desmoid tumors
Head and neck cancer
Leptomeningeal metastases (both intrathecal and high-dose parenteral)

Courtesy of Crain Garrot, MD.

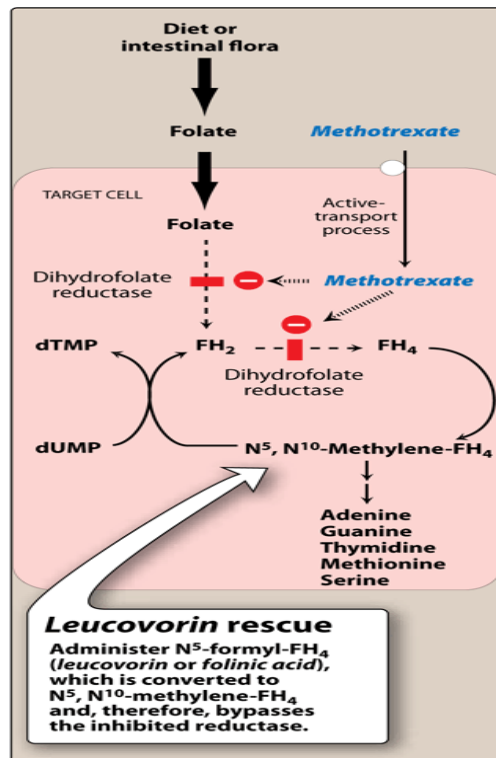
Graphic 60020 Version 1.0

葉酸救援(Leucovorin rescue)的重要性

如同其他的抗腫瘤藥物，MTX 對於腫瘤細胞的選擇性並不是非常高，它的有效性容易受到對於正常細胞造成的毒性所影響，尤其是腸胃道和骨髓細胞的

毒性，因此為了要增加此藥物的治療指數 (therapeutic index, TI)，給予正常細胞還原態的葉酸 (Leucovorin，也稱作 folinic acid，N⁵-formyl-tetrahydrofolate)為合成 DNA 的原料能減少 MTX 所帶來的毒性 (圖一)。至於為什麼 leucovorin 可以選擇性的作用在正常的細胞上，可能的原因是一般細胞相較於腫瘤細胞擁有正常的葉酸載體蛋白；要特別注意的地方是，Leucovorin 只能拯救還沒有被 MTX 造成 DNA 損傷的細胞，所以 leucovorin 的治療一定要在給予高劑量 MTX(HDMTX)後的 24~36 個小時之內就施予。

圖一、葉酸救援 (Leucovorin rescue) 的機轉



Methotrexate 的分泌和代謝

幾乎百分之九十的 MTX 是以原型態分泌到尿液中排除，因此須注意藥物的交互作用(表二)，會減少腎清除率導致 MTX 濃度上升的藥物會增加 MTX 毒性，應避免共同使用。

表二、藥物對 MTX 濃度影響

藥物	對 MTX 濃度影響	描述
NSAIDs	增加	降低腎清除率
Phenytoin	增加	減少 phenytoin 的效用及增加 MTX 的毒性
Penicillin	增加	減少腎清除率
Probenecid	增加	降低血漿蛋白質之結合及降低 MTX 在腎臟的分泌
Sulfonamides	增加	
Proton pump inhibitors	增加	減少 MTX 在腎臟的分泌

除此之外，MTX 為親水性較高的化合物，第三腔室如果有體液堆積 (腹水、胸腔積液等) 容易在腔室累積高濃度的 MTX，對於腎功能缺損的病患更可能延長 MTX 離開人體的時間造成延遲性的危險，盡可能在給予高劑量 MTX 前先除去腔室中堆積的體液。

高劑量 Methotrexate 副作用

使用 HDMTX (High Dose MTX) 有很多可能的潛在副作用，有些跟藥物的劑量和使用時間有關，有些則為特異性的。

肝毒性：任何劑量下都可能發生，帶有肝毒性的藥品和酒精需避免同時使用。

噁心、嘔吐、口腔炎：使用劑量 $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ 較容易發生致吐性，根據 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 建議 $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ 可以在治療前給予 serotonin receptor antagonist 和 dexamethasone 或是加上止吐劑。口腔炎藉由 leucovorin rescue 可預防發生。

腎毒性：高劑量 MTX 容易在腎小管沉澱造成腎小管的損害，在酸性尿液及尿量少的病人風險更高，由於 MTX 及其主要代謝物皆難溶於酸性液體，且容易在液體缺乏的病人身上呈現較高的濃度，此外 MTX 會造成短暫 eGFR 下降 (大約六到八小時會改善)，如果與 cisplatin 等腎毒性較高的藥物併用易加劇。應監

測 serum creatinine (Scr)數值，透過給予足夠液體輸注及鹼化尿液的方式可以減低 MTX 留在人體造成腎毒性的風險。

血液毒性：對於高劑量 MTX，Leucovorin rescue 如果延遲給予可能造成骨髓抑制。

肺毒性：特異性，給予葉酸並不會減少發生肺炎的機會。

神經毒性：急性及亞急性腦病變為 HDMTX 最常見的神經毒性，病患在 24 小時內會發生嗜睡、混亂或癲癇發作的症狀，症狀通常為自發性緩解且較無後遺症。

皮膚毒性：輕微起疹子、紅斑、發癢等，嚴重可能脫屑。偶爾出現掉髮情況。

給藥前評估

高劑量 MTX 需要至少兩到三天以上住院治療，因為必須嚴密監控病人的給水量、尿量及尿液的 PH 值。如前面所述，應事先處理病人如果第三腔室積水的問題以免延遲 MTX 排除人體的時間。

腎功能：由於 MTX 大多都是透過腎排除，在每次 HDMTX 給予前都應評估腎功能，並根據腎功能調整劑量。

- CrCl 10-50ml/min：減少為正常劑量的 50%。
- CrCl <10ml/min：避免使用 MTX。
- 血液透析之病患：給予正常劑量的 50%
- 如果出現明顯與給予 HDMTX 有關聯的腎毒性，在給予下次劑量之前應嚴密監控腎功能，待 Scr 回復到基準值再繼續使用。

肝功能：

- Serum bilirubin 3.1-5 mg/dL or transaminases >3 倍正常值上限—給予一般劑量的 75%。
- Serum bilirubin > 5 mg/dL—避免使用。

併用藥品：避免共同使用會影響 MTX 代謝之藥品，如上述表二。

高劑量 MTX 毒性預防及處理

HDMTX 的毒性預防主要分為控制尿液輸出量、尿液鹼化、監測血清肌酐、電解質平衡 (如鈉、鉀、鈣)、血漿 MTX 濃度和葉酸救援，其中葉酸救援也是對於治療病人出現早期腎功能損傷及延遲 MTX 代謝的處理指導原則。

Hydration：維持足夠的給水量及排尿量為能否快速排除 MTX 的重要一環，一般建議在起始 MTX 前的 4 到 12 小時至給藥完 24 到 48 小時後每天給予至少 2.5 到 3.5 Liters/m² 的 IV fluid。

Urine Alkalinization：MTX 的溶解度隨尿液的 pH 值所影響，維持尿液的 pH 值在 ≥ 7 可增加 MTX 的溶解度避免藥物沉積在腎小管造成傷害，因此給予 MTX 前尿液酸鹼值需 ≥ 7 ，直到 MTX 的血漿濃度低於 0.1 μM 為止。一般尿液鹼化可透過在 IV fluid hydration 中加入 sodium bicarbonate 達成，典型的做法是在 D5W 中加入 100-150 mEq 的 sodium bicarbonate，輸注速率為 125-150mL/hr，所需要的 sodium bicarbonate 總量個別差異很大，應隨時根據病患的尿液 pH 值做調整。此外也可透過口服 sodium bicarbonate 的途徑，起始劑量 1200mg，可增加每四小時 3000mg。

如果發現 urine pH <7 或 IV fluid hydration <3 L/m²，可視情況選擇增加 hydration 及 urine alkalinization。

Leucovorin Rescue：給予高劑量 MTX 的 24 到 36 小時內開始，一般建議 IV 10mg/m² 或口服 15 mg/m² 的 leucovorin calcium 每六小時直到血漿 MTX 濃度少於 0.05-1 microM。Serum creatinine 和血漿 MTX 濃度需每天嚴密監測，Scr 大於正常值可顯示出腎臟功能的減少程度以及其對於 MTX 延遲排除的可能，監測血漿 MTX 濃度是強制性的，一般會在給予 HDMTX 之後的 24、48 和 72 小時監測，再根據測出來的 MTX 濃度調整 leucovorin rescue 的劑量。調整的方法有很多種，沒有一定的定論，表三提供作參考。

表三、Leucovorin Rescue 劑量

臨床狀況	檢驗數值	Leucovorin 劑量
Normal methotrexate elimination	Serum methotrexate level approximately 10 microM at 24 hours after administration, 1 microM at 48 hours, and less than 0.2 microM at 72 hours.	15 mg orally, IM, or IV every 6 hours for 60 hours (10 doses starting at 24 hours after start of methotrexate infusion).
Delayed late methotrexate elimination	Serum methotrexate level remaining above 0.2 microM at 72 hours, and more than 0.05 microM at 96 hours after administration.	Continue 15 mg orally, IM, or IV every 6 hours, until methotrexate level is less than 0.05 micromolar.
Delayed early methotrexate elimination and/or evidence of acute renal injury	Serum methotrexate level of 50 microM or more at 24 hours, or 5 microM or more at 48 hours after administration, OR; a 100% or greater increase in serum creatinine level at 24 hours after methotrexate administration (eg, an increase from 0.5 mg/dL to a level of 1 mg/dL or more).	150 mg IV every 3 hours, until methotrexate level is less than 1 micromolar; then 15 mg IV every 3 hours until methotrexate level is less than 0.05 micromolar.

Leucovorin calcium injection, powder, for solution. United States Prescribing Information. Revised 9, 2014. US National Library of Medicine.

結語

Methotrexate 可以應用在癌症與非癌症的適應症上，但是對於高劑量 MTX 的使用必須非常小心，給藥前需審慎評估病人的腎功能、給水量尿量、尿液酸鹼值、第三腔室的有無等，給藥時要按時監測所有數值，葉酸救援更是必要的。忽略任何一環都有可能造成嚴重的副作用甚至危及生命，身為醫療人員的我們之後碰到同樣的案例都應時時警惕自己對於每個細節都要付出全力去達成治療目標，將不必要的傷害減低到最輕。

參考文獻

1. Richard AH. Lippincotts Illustrated Reviews: Pharmacology. 6th edition. New York. Wolters Kluwer. 2014
2. Matherly LH, Barlowe CK, Goldman ID. Antifolate polyglutamylation and competitive drug displacement at dihydrofolate reductase as important elements in leucovorin rescue in L1210 cells. *Cancer Res* 1986; 46:588.
3. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987; 5:2017
4. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard HJ, et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:71.
5. Aronoff GM, Bennett WM, Berns JS, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children, 5th*, American College of Physicians, 2007.
6. Methotrexate“Ebewe”100mg/ml 藥品仿單
7. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC, Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, University of Missouri-Columbia/Ellis Fischel Cancer Center, Columbia, MO 65203, USA.
8. Leucovorin calcium injection, powder, for solution. United States Prescribing Information. Revised 9, 2014. US National Library of Medicine.



前言

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一種慢性、具有全身進展性的自體免疫疾病，目前病因還不是很明確，推論是基因加上環境因子的影響，使體內產生自體免疫的抗體，進而刺激免疫系統產生許多發炎物質，導致關節及其周圍軟組織受到損壞，甚至是永久的關節功能喪失。臨床表現如晨僵、關節變形外，還伴隨許多關節外的症狀，對於病人日常活動及生活品質有很大的影響。根據流行病學的研究，類風濕性關節炎的盛行率會因種族而有所不同，台灣盛行率約為 0.4%，在性別與年齡方面，女性發生率約為男性之三倍，好發於中年婦女，但任何年紀都有可能發生。以下將根據 EULAR 2016 最新治療指引，介紹類風溼性關節炎治療目標與概論，並著重於生物製劑與新作用機轉(JAK-inhibitor)藥物介紹。

診斷與嚴重度評估

目前臨床上類風濕性關節炎的診斷主要是依據 2010 年 American College of Rheumatology (ACR)與 European League Against Rheumatism (EULAR) 共同提出的診斷標準(表一)。針對至少一個關節有滑膜炎情況且沒有其他疾病能夠解釋病因者，依其侵犯關節數量與部位、血清學檢驗、急性期反應、症狀持續時間四項指標來評估，若各項指標分數總和達到 6 分以上(總分 10 分)，即可確診為類風濕性關節炎。

表一、2010 ACR/EULAR Classification Criteria

侵犯關節數量與部位(Number and site of involved joints)	
[註] 1. 大關節：肩、肘、髖、膝和踝之關節	
2. 小關節：掌指關節之間、近端指間關節、第二到第五主蹠趾關節、大拇指指間關節和手腕之關節	
■ 2-10 個大關節	1 分
■ 1-3 個小關節	2 分
■ 4-10 個小關節	3 分
■ 大於 10 個關節(至少含有一個小關節)	5 分

血清學檢驗	
[註] 主要看 Rheumatoid factor(RF)類風濕因子與 Anti-citrullinated peptide/protein antibody(ACPA)	
■ RF 或 ACPA 其中一項數值高於正常值，但低於正常值的三倍(Low positive)	2 分
■ RF 或 ACPA 其中一項數值高於正常值，且高於正常值的三倍(High positive)	3 分
評估急性期反應	
發炎指數 C-reactive protein(CRP)或 Erythrocyte sedimentation rate(ESR)高於正常值	1 分
症狀持續時間	
六周以上(包括六周)	1 分

在嚴重度的評估方面，現今常見的工具具有 DAS-28 (Disease Activity Score 28) 以及 ACR(American College of Rheumatology) Response Criteria。此類評估工具除了用來判斷疾病嚴重程度外，在追蹤藥物治療成效上也有很重要的角色。在最新的治療指引中提到，若是在開始用藥後三個月內疾病活動度沒有達到至少 50% 的改善，就須考慮改變藥物治療。而改善程度的評估就有賴於這些評估工具。

一、**DAS-28**：可用於評估 28 個關節處的疾病活動程度，主要參考以下四個指標

- TJC28 (Tender Joint Count)：28 個關節中有觸痛的關節總數
- SJC28 (Swollen Joint Count)：28 個關節中有腫脹的關節總數
- ESR (Erythrocyte sedimentation rate)
- GH (General health)：病人整體健康狀態自我評估，0 分(佳)-100 分(差)

$$DAS28 = 0.56 \sqrt{TJC28} + 0.28 \sqrt{SJC28} + 0.70 \ln(ESR) + 0.014(GH)$$

計算出之 DAS-28 分數可用來描述疾病活動程度，數值小於 2.6 表示病情達「完全緩解」；數值介於 2.6-3.2 代表「低疾病活動度」；數值介於 3.2-5.1 為「中疾病活動度」；數值大於 5.1 則為「高疾病活動度」。

二、**ACR Response Criteria**：常被用於評估藥品療效以及症狀改善程度，除了判斷病人腫脹(swollen)及觸痛(tender)關節數(28 個)的改善程度外，還會依據患者的綜合評估、醫師的綜合評估、疼痛指數、患者對於活動能力的評估以及發炎指數(CRP 或 ESR)五個項目來評量。

ACR20	腫脹及觸痛關節數改善達 20%，且五項評估項目中至少三項改善 20%。
ACR50	腫脹及觸痛關節數改善達 50%，且五項評估項目中至少三項改善 50%。
ACR70	腫脹及觸痛關節數改善達 70%，且五項評估項目中至少三項改善 70%。

隨著藥物治療的發展與進步，有些新的藥物如 Interleukin(IL)-6 抑制劑或 Janus kinase(JAK)抑制劑，可能干擾急性期反應進而影響到發炎指數(如 CRP 或 ESR)，相較依賴這些發炎指數的評估工具(如 DAS-28)就可能會有偏差，這時可以使用 Clinical Disease Activity Index (CDAI)或 Simplified Disease Activity Index (SDAI)來做評估(表二)。CDAI 與 SDAI 也是常用的評估工具，主要計算是依據壓痛關節(TJC)與腫脹關節數(SJC)總合，加上病人自我綜合評估(PaGH)與主要照護者的綜合評估(PrGH)(0 分到 10 分，0 分最佳；10 分最差)。SDAI 則比 CDAI 多加上一個 CRP 指數。

表二、Clinical Disease Activity Index (CDAI)與 Simplified Disease Activity Index (SDAI) 比較

評估工具	Clinical Disease Activity Index	Simplified Disease Activity Index
計算式	SJC(28)+TJC(28)+PaGH+PrGH	SJC(28)+TJC(28)+PaGH+PrGH+CRP
嚴重度	<ul style="list-style-type: none"> ● 完全緩解：≤ 2.8 ● 低疾病嚴重度：介於 2.8 到 10 ● 中疾病嚴重度：介於 10 到 22 ● 高疾病嚴重度：>22 	<ul style="list-style-type: none"> ● 完全緩解：≤ 3.3 ● 低疾病嚴重度：介於 3.3 到 11 ● 中疾病嚴重度：介於 11 到 26 ● 高疾病嚴重度：>26

藥物治療

類風濕性關節炎會對關節造成持續性的破壞，因此在治療上以「達標治療 (Treat-to-Target)」為原則，建議在確診後盡早給予積極治療，期待達到疾病的「完全緩解」或「低疾病嚴重度」，阻止進一步的關節損害。目前用於治療類風濕性關節炎的藥物主要可分為以下兩大類：

一、**抗發炎藥物(Anti-inflammatory drugs)** 抗發炎藥物在類風濕性關節炎最重要的角色是可以快速控制發炎並提供症狀上的緩解，但對於長期疾病控制與延緩關節傷害部分並沒有足夠的效益。此類藥物主要用於剛開始使用或更換 DMARDs 時，由於傳統 DMARDs 藥效發揮時間較長，在藥效發揮前使用抗發炎藥物可短暫控制疾病嚴重度，也可作為急性發作(flare)時的輔助療法。抗發炎藥物可依藥理特性分為：

1. 非類固醇抗發炎藥物(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)
此類藥物最主要的效果在於消炎、止痛，對於正在發作的類風濕性關節炎症狀改善很有幫助。使用 NSAID 藥品時需注意其潛在腎毒性、心血管方面與腸胃道風險。
2. 類固醇(Corticosteroid)有證據顯示短期使用類固醇能夠達到延緩類風濕性關節炎病人在影像學上的惡化，雖然如此，由於此類藥物副作用多，仍不建議長期使用，如有必要長期使用也建議每日口服劑量不要超過 7.5 mg prednisone 或其等效劑量。途徑可依據用途與侵犯關節範圍分為口服、關節內注射或深層肌肉注射。

二、疾病修飾抗風濕病藥物(Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

一旦確診為類風濕性關節炎，都應該盡快給予 DMARDs。因為此類藥物有延緩疾病進程以及降低死亡率的好處。

1. 傳統合成型 (Conventional synthetic DMARDs, csDMARDs)

常見的 csDMARDs 如 Methotrexate (滅殺除癌錠)、Leflunomide (艾炎寧膜衣錠, Arava)、Sulfasalazine (撒樂腸溶錠, Salazine)、Hydroxychloroquine (必賴克慶錠, Plaquenil)。根據最新治療準則(圖一)，診斷為類風濕性關節炎的病人建議的第一線用藥為 Methotrexate(MTX)，因其與同類藥物相比下作用快、效果好且長期使用耐受性佳。若有禁忌症存在，可選擇使用 Leflunomide 或 Sulfasalazine。Hydroxychloroquine 的單用則是限於疾病嚴重度較輕微的病人。由於 csDMARDs 需要幾週到幾個月的時間才能看到效果，因此在初始治療時建議併用短期類固醇來快速減輕發炎症狀。

對於使用 csDMARDs 治療後三個月都沒有臨床上的進步，或治療後 6 個月尚未達到治療目標的病患，會進一步評估有無不好的預後因子(Poor prognostic factors)(表三)

- 無不良預後因子→ 考慮更換或加上其他 csDMARDs。
- 有不良預後因子→ 建議加上生物製劑 (bDMARDs)或 JAK-inhibitor。

表三、不良預後因子 Poor prognostic factors

- Moderate (after csDMARD therapy) to high disease activity according to composite measures
- High acute phase reactant levels
- High swollen joint counts
- Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels
- Combinations of the above
- Presence of early erosions
- Failure of two or more csDMARDs

2. 生物製劑 (Biological DMARDs, bDMARDs)

隨著基因重組技術的進步，近年來研發出許多生物製劑，使得類風濕性關節炎的治療有更多選擇。這類藥物主要用於抑制免疫細胞中的 T 細胞和 B 細胞，以及阻斷誘發發炎反應的細胞激素如 TNF- α (Tumor Necrosis Factor α)、IL(Interleukin)-1、IL-6，來阻止進一步的關節破壞。

3. 標靶合成型 (Targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)

tsDMARDs 主要是藉由調節各種激酶(kinase)來達到療效，是一種新型態的小分子口服生物製劑，目前台灣衛生福利部核准上市的藥品有 Tofacitinib (捷抑炎, Xeljanz[®])，作用機轉為抑制 Janus Kinase (JAK)來達到抑制發炎性細胞激素的生成與傳遞。

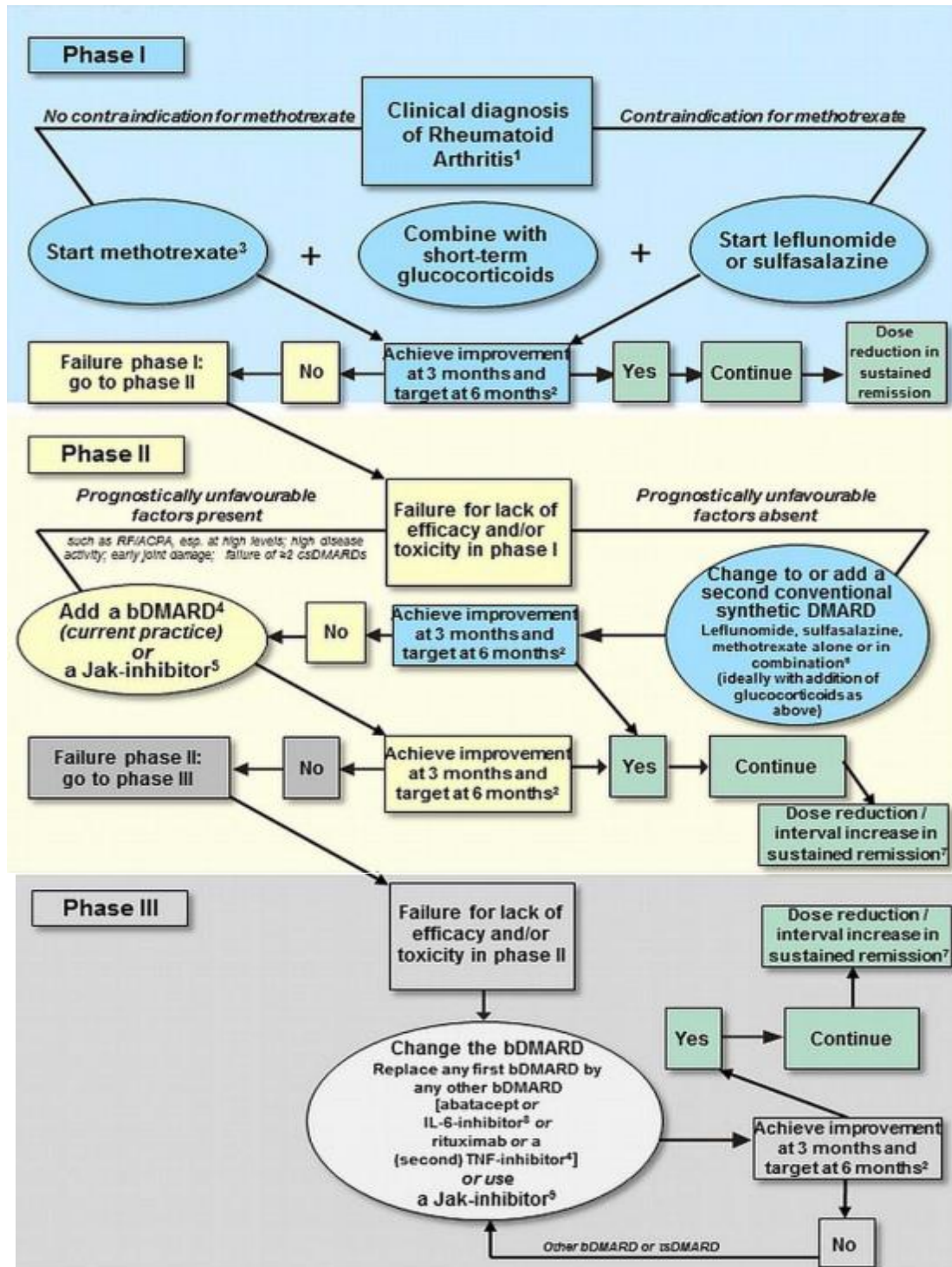
依據最新治療指引 (2016 EULAR guideline)，建議 bDMARDs 或 tsDMARDs 須與 csDMARDs(通常是 Methotrexate)合併使用，針對無法併用 csDMARDs 的病患，則可考慮使用 IL-6 抑制劑或 tsDMARDs。

4. 生物相似性藥品 (Biosimilar DMARDs, bsDMARDs)

隨著生物製劑專利陸續到期，許多的生物相似性藥品也陸續被研發。生物相似性藥品是指以生物技術衍生的生物藥品，在品質、安全及療效上與原本的參考藥品相似者。此類藥品如 Remicade[®] (infliximab) 的生物相似性藥品 Inflectra[®]、Humira[®] (Adalimumab)的生物相似性藥品

Amjevita®。

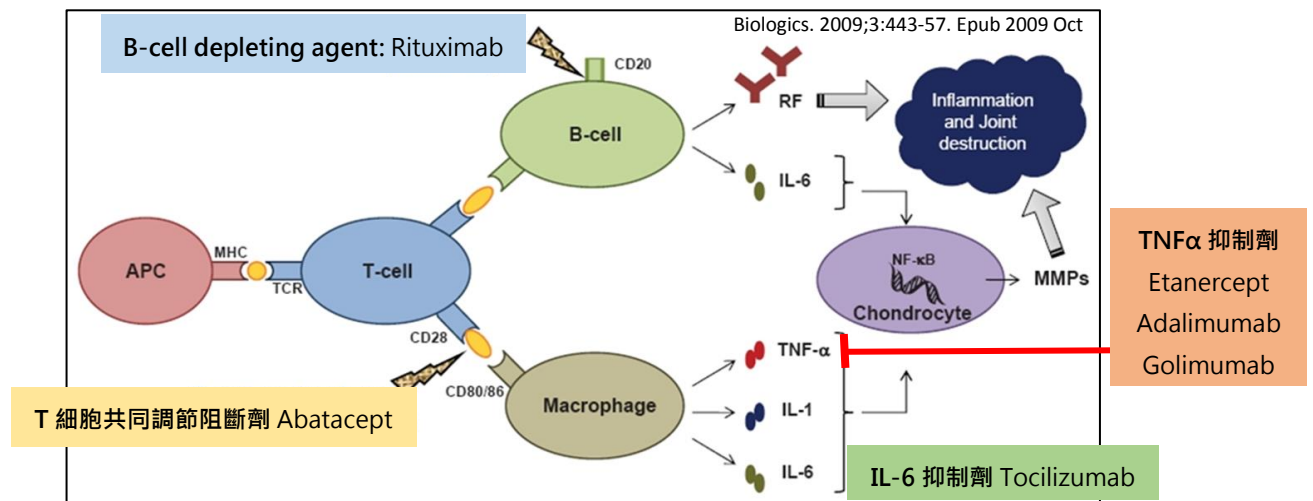
圖一、2016 European League Against Rheumatism (EULAR) RA 治療流程指引



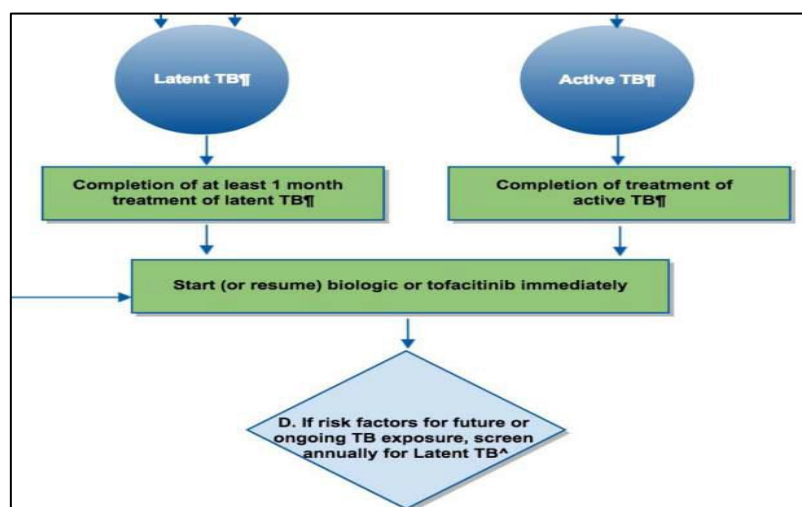
生物製劑

生物製劑透過調節免疫來達到控制類風濕性關節炎的效果，優點在於藥效發揮快、作用時間長且副作用較少，不像傳統的 DMARDs (csDMARDs)需定期做許多監測。目前可依照作用目標的不同分成以下四類(圖二)，以下將會一一介紹。生物製劑較需顧慮的不良反應是可能會使病毒再活化，增加感染的風險，因此若病人是 B、C 肝帶原者使用前需經醫師評估，對於潛伏性或活動性結核菌感染者，則需經過藥物治療後(圖三)再開始使用生物製劑。

圖二、bDMARDs 作用原理圖示



圖三、2015 ACR 類風濕性關節炎治療指引：Tuberculosis(TB) screening algorithm for biologics or tofacitinib



一、TNF- α 抑制劑(Tumor necrosis factor- α inhibitors)

TNF 是身體內很重要的發炎反應物質，藉由阻斷 TNF，可以達到控制慢性發炎反應的效果。研究顯示現有的 TNF- α 抑制劑之間在療效上並沒有差異，且在使用上併用 TNF- α 抑制劑與 Methotrexate 效果優於單用 Methotrexate。在安全性方面，此類藥品有惡化心衰竭與脫髓鞘疾病(demyelinating disorder)的報告，對於此類病人應避免使用。

目前本院的 TNF- α 抑制劑有 3 種：

1. Etanercept (本院品項：恩博，Enbrel[®] 50 mg)

Etanercept 是 TNF 受體的融合蛋白(Fusion protein)，可以和體內的 TNF 結合使其無法誘發發炎反應。以皮下注射方式每週給予一次，最常見的不良反應是注射部位的疼痛、腫脹、癢、發紅與流血，以及感染(如上呼吸道感染，支氣管炎，膀胱感染與皮膚感染)、過敏反應等。

2. Adalimumab (本院品項：復邁，Humira[®] 40mg)

Adalimumab 是一種基因重組之人類免疫球蛋白 (IgG1) 單株抗體。用於成年類風濕性關節炎、乾癱性關節炎或僵直性脊椎炎病患，建議劑量為每兩週皮下注射 40 mg。

3. Golimumab (本院品項：欣普，Simponi[®] 50 mg)

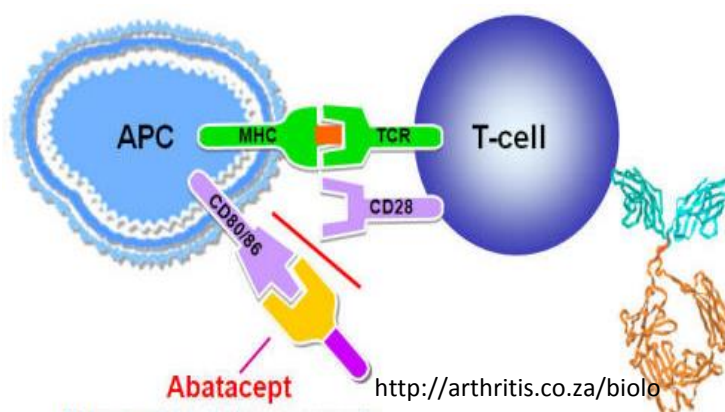
Golimumab 是一種對人類腫瘤壞死因子 α (TNF α)具有專一性的人類 IgG1 κ 單株抗體，可同時與水溶性及跨膜性的生物活性型式人類 TNF α 相結合，從而抑制 TNF α 的生物活性。投藥療程為每月一次以皮下注射的方式投予 50 毫克。

二、T 細胞共同調節阻斷劑(T-cell costimulatory blocker)

1. Abatacept (本院品項：恩瑞舒，Orencia[®] 250 mg)

Abatacept 是一種選擇性協同刺激調節劑，藉與 CD80 與 CD86 結合，進而阻斷活化 T 淋巴細胞所需要的協同刺激信號(圖四)。使用劑量須依體重調整(表四)，依照建議劑量持續 30 分鐘以靜脈輸注方式治療。開始給藥後，應在第一次輸注後的第二及四週後給藥，此後每四週給藥一次。

圖四、T-cell costimulatory blocker 作用機轉



表四、Orencia[®]劑量調整(資料來源：仿單)

Orencia 劑量 ^a		
患者體重	劑量	所需瓶數 ^b
<60 kg	500 mg	2
60 至 100 kg	750 mg	3
>100 kg	1000 mg	4

^a 大約 10mg/kg
^b 每瓶內有 250 mg 的 abatacept。

三、B 細胞消耗劑(B-cell depleting agent)

1. Rituximab (本院品項：莫須瘤，Mebthera[®] 500 mg)

Rituximab 與在 B 淋巴細胞上的 CD20 抗原結合，啟動免疫反應，以促成 B-細胞的溶解。與 Methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種以上之腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。莫須瘤(Mabthera)對類風濕性關節炎的一個療程共含兩次靜脈輸注，建議劑量為第一次靜脈輸注 500-1000 毫克，於兩週後第二次靜脈輸注 500-1000 毫克。視疾病的徵兆及症狀而定，患者可能需要再接受後續療程的治療。兩個療程之間並沒有一定的間隔時間，大部份患者都是在前一療程的 6 到 12 個月之後才需接受進一步的治療。

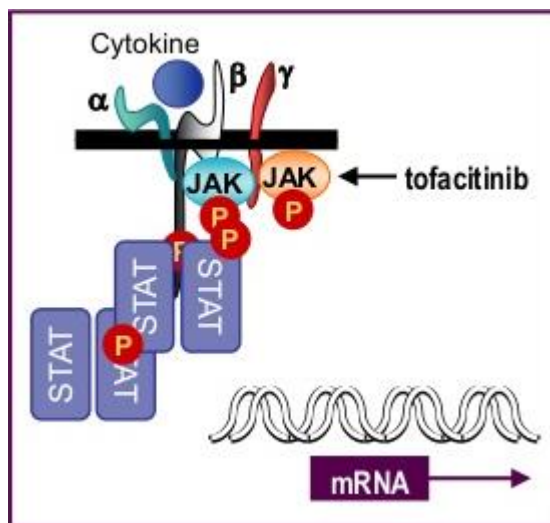
四、IL-6(Interleukin-6)抑制劑

1. Tocilizumab (本院品項：安挺樂，Actemra[®] 80/200 mg)

Tocilizumab 可與 IL-6 接受體結合，抑制 IL-6 藉由這些接受體調節來傳遞訊號。Actemra 可單用或併用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，成人的建議劑量為每四週給藥一次，以 60 分鐘單次靜脈滴注投予。建議之起使劑量為 4 mg/kg，然後視臨床反應調整為 8 mg/kg。

五、Janus kinase(JAK) 抑制劑

Janus kinase(JAKs)是一種細胞內酵素，參與了刺激造血與免疫細胞的訊號傳導途徑。在傳導路徑中，JAKs 會促使訊息傳導與轉錄活化因子(STATs)磷酸化及活化，進而引起發反應途徑(圖五)。Tofacitinib(本院品項：Xeljanz[®] 5 mg)即是藉由調節此傳導路徑，並阻止訊息的繼續傳遞。不同於其他生物製劑，Tofacitinib 是一個可以口服投予的小分子藥物，在安全性方面則是與其他生物製劑相似，都可能增加感染的風險。Xeljanz[®]建議劑量為每天兩次，一次 5 毫克給予。針對中度肝功能受損、中度或高度腎功能不全的患者建議調低劑量至 5 毫克一天一次。








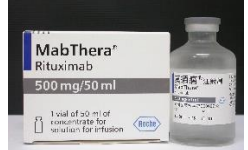

圖五、Tofacitinib 作用機轉

圖片來源：Pfizer Analyst and Investor Meeting at ACR 簡報

結語

隨著生物技術的發展，用於類風濕性關節炎的藥物種類愈來愈多。從一開始的傳統小分子合成型 DMARDs，至今多種針對免疫細胞作調控的大分子生物製劑，以及新機轉的口服小分子 JAK 抑制劑，讓醫師與患者都有更多的治療選擇(表五)。在治療目標上也從以往症狀緩解更進一步追求疾病進程的延緩。當然，在使用新一代的生物製劑與小分子口服藥物時，仍須審慎評估潛在的副作用風險，才能達到療效與安全性堅固的雙贏局面。

表五、生物製劑與 Janus Kinase 抑制劑之比較

作用機轉	TNF- α Inhibitor			Costimulation blockade	IL-6 Inhibition	B-cell depletion	JAK inhibition
商品名	Enbrel [®] 恩博	Humira [®] 復邁	Simponi [®] 欣普尼	Orencia [®] 恩瑞舒	Actemra [®] 安挺樂	Mabthera [®] 莫須瘤	Xeljanz [®] 捷抑炎
外觀							
單位劑量	50 mg/syr.	40 mg/syr.	50 mg/syr.	250 mg/vial	80 mg/ 200 mg	500 mg/vial	5 mg/tab
成分名	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Abatacept	Tocilizumab	Rituximab	Tofacitinib
建議頻次劑量 (成人)	25 mg BIW 或 50 mg QW	40 mg QOW	50 mg QM	在 0、2、4 週時給予，之後每 4 週給藥一次。劑量依體重計算(詳見內文)。	起始劑量每公斤 4 mg，之後依臨床狀況可調整至每公斤 8 mg。每四周給藥一次。	第一次給藥後兩周給予第二次劑量，每次 500-1000 mg	5 mg BID
給藥途徑	皮下注射	皮下注射	皮下注射	靜脈輸注	靜脈滴注	靜脈輸注	口服
適應症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 乾癬性關節炎 ■ 僵直性脊椎炎 ■ 乾癬 ■ 幼年型慢性關節炎 ■ 幼年乾癬(≥6 歲) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 乾癬性關節炎 ■ 僵直性脊椎炎 ■ 潰瘍性結腸炎 ■ 腸道貝西氏症 ■ 化膿性汗腺炎 ■ 葡萄膜炎 ■ 幼年型自發性多關節炎 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 乾癬性關節炎 ■ 僵直性脊椎炎 ■ 潰瘍性結腸炎 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 幼年型慢性關節炎 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 全身性幼年型原發性關節炎(SJIA) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎 ■ 非何杰金氏淋巴瘤 ■ 慢性淋巴球性白血病 ■ 肉芽腫性血管炎 ■ 顯微多發性血管炎 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類風濕性關節炎
常見副作用	增加感染、惡性腫瘤、脫髓鞘(Demyelination)、惡化心衰竭(congestive heart failure)風險			感染、惡性腫瘤、惡化慢性阻塞性肺病(COPD)	感染、骨髓抑制症狀、脫髓鞘、肝毒性、腸胃道穿孔	感染、嗜中性白血球低下症狀	感染、帶狀疱疹、肝毒性、腸胃道穿孔、惡性腫瘤、骨髓抑制

參考資料

1. 中華民國類風濕性關節炎協會網站
2. 陳怡秀、黃肇偉、蕭淑珍、林靜麒：類風濕性關節炎新藥—Tofacitinib。藥學雜誌 2015;31(1): 27-31.
3. Larry W Moreland, Amy Cannella, et al. General principles of management of rheumatoid arthritis in adult.UpToDate.2017.
4. Stanley Cohen,Ted Rmikuls, et al. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. UpToDate.2017.
5. Stanley Cohen,Ted Rmikuls, et al. Alternatives to methotrexate for the initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. UpToDate.2017.
6. Deepti Vyas, Kate M. O'Dell, Jason L. Bandy, et al. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Annals of Pharmacotherapy.2013; 47(11): 1524-1531.
7. Josef S Smolen, Robert Landewe, Johannes Bijlsma, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;0:1-18.
8. Jasvinder A. Singh, Kenneth G. SAAG, S. Louis Bridges JR., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):1-25.
9. 藥品仿單：Enbrel[®]，Humira[®]，Simponi[®]，Orencia[®]，Mabthera[®]，Actemra[®]，Xeljanz[®]



藥劑部 106 年 7 月-106 年 9 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Novo Norm★1mg 諾和隆 (Repaglinide) (ONOVO)	Repaglinide★1mg 柔醅錠 (Repaglinide) (OREP)	1. 適應症：第2型糖尿病。 2. 本品項成分為：Repaglinide 1mg/tab。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
IMPERAN INJ.10mg/2mL/amp 英百朗注射液 (Metoclopramide) (IIMP)	Pulin INJ. 10mg/2mL/amp 普林注射液 (Metoclopramide) (IPUL)	1. 適應症：預防嘔吐，逆流性消化性食道炎，糖尿病引起之胃腸蠕動異常。 2. 本品項成分為：Metoclopramide 10mg/2mL/amp。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Fleet 45mL/bot 佛利特護舒達口服液 (Na. phospho-soda) (LFE45)	Bowklean Powder 保可淨散劑 (picosulfate sodium, magnesium oxide, citric acid anhydrous) (OBOW)	1. 適應症：成人大腸鏡檢查前之清腸劑。 2. 本品項成分為：picosulfate, magnesium oxide, Citric acid anhydrous (0.01,3.5,12)g/pk。 3. 本品項為不同成分、不同劑量、類似藥理作用取代。
Tri-Luma cream 15gm 汰膚斑乳膏 (Tretinoin, Flucinolone, Hydroquinone) (TTRI)	Cleanfleck cream 5gm 宜斑淨乳膏 (Tretinoin, Flucinolone, Hydroquinone) (TCLEA)	1. 適應症：臉部中度至重度肝斑之短期治療。 2. 本品項成分為：Tretinoin, Flucinolone, Hydroquinone 5gm/tube。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
計價 Gardasil 嘉喜疫苗 0.5mL/Syri (Quadrivalent Human Pallomavirus(Type 6,11,16,18)) (IGARD)	計價 9 價 Gardasil 嘉喜疫苗 0.5mL/Syri (Quadrivalent Pallomavirus(Type6 ,11,16,18,31,33,45,52, 58)) (IGAR9)	1. 適應症：預防由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變。 2. 本品項成分為：Quadrivalent Pallomavirus(Type6,11,16,18,31,33,45,52 ,58) 0.5mL/Syri。 3. 本品項為不同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Modipanol(Rohypnol)2mg 美得眠錠(管三) (Flunitrazepam) (OMOD)	Fallep Tablets 2mg 服爾眠錠(管三) (Flunitrazepam) (OFAL)	1. 適應症：舒緩焦慮、安眠。 2. 本品項成分為：Flunitrazepam 2mg/tab。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。

Cinolone 250mg 信諾隆膜衣錠 (Ciprofloxacin) (OCINO)	Ciproxin 250mg 速博新錠 (Ciprofloxacin) (OCIPR)	1. 適應症：治療細菌感染。 2. 本品項成分為：Ciprofloxacin 250mg/tab。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
NEXIUM INJ. 40mg/vial 耐適恩注射劑 (Esomeprazole Sodium) (INEX)	Pantoloc inj. 40mg/vial 保衛康治潰樂 (Pantoprazole) (IPANT)	1. 適應症：用於不適合使用口服氫離子幫浦阻斷劑治療時之替代治療。 2. 本品項成分為：Pantoprazole 40mg/vial。 3. 本品項為不同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Lafuzo XL 10mg/tab 列優治持續性藥效錠 (Alfuzosin) (OLAF)	Urief cap. 4 mg/cap 優列扶膠囊 (Silodosin) (OURIE)	1. 適應症：治療前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。 2. 本品項成分為：Silodosin 4 mg/cap。 3. 本品項為不同成分、不同劑量、類似藥理作用取代。
MORphine★◎30mg(跌)嗎啡長效膜衣錠(管一) (Morphine sulfate) (OMST30)	OxyContin CR ★◎10mg(跌)疼始康定持續錠(管二) (Oxycodone HCL) (OOXY10)	1. 適應症：疼痛控制。 2. 本品項成分為：Oxycodone HCL 10mg/tab。 3. 本品項為不同成分、不同劑量、類似藥理作用取代。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
ORENCIA SC 125mg 恩瑞舒皮下注射劑(Abatacept) (IORE-1)	1. 適應症：成人類風濕性關節炎。 2. 本品項成分為：Abatacept 125 mg/vial。 3. 注意事項：此藥品需事前申請，請先確認有無通過事前審查。
MEPACT powder 秘配得凍晶注射劑4毫克(Mifamurtide) (IMEPA)	1. 適應症：適用於兒童、青少年與年輕成人治療非轉移性骨肉瘤。 2. 本品項成分為：Mifamurtide 4mg/vial。
Ibrance 125mg ★# 愛乳適膠囊 (Palbociclib) (OIBR-1)	1. 適應症： a. 對於停經後之局部晚期或轉移性乳癌且第二型人類表皮生長因子接受體(HER2) 呈陰性，適合以letrozole 做為第一線治療之婦女，IBRANCE 可與letrozle 合併使用。 b. 對於雌激素受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，IBRANCE 可合併fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。 2. 本品項成分為：Palbociclib 125mg/cap。

<p>D07001-Softgel Capsules 40mg★ ◎ # (專案進口用藥) (Gemcitabine Hydrochloride) (OD07)</p> <p>D07001-Softgel Capsules 20mg★ ◎ # (專案進口用藥) (Gemcitabine Hydrochloride) (OD07-1)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：癌症治療用藥。 2. 本品項成分為：Gemcitabine Hydrochloride 40mg/cap、20mg/cap。
---	--

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為正式品項

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<p>Vaxigrip Tetra(自費4價流感疫苗)巴斯德流感疫苗0.5ml(需冷藏) (Influenza Vaccine) (IVAXI)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：預防3歲以上之兒童及成人感染流感。 2. 本品項成分為：Influenza Vaccine 0.5mL/Syri。
<p>K-Glu Oral Solution 20meq/15mL 鉀補口服液(Potassium Gluconate) (OKGL)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：鉀缺乏症。 2. 本品項成分為：Potassium Gluconate (20meq) 312mg/15mL/bot。

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議，使用完畢關檔

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<p>CP oint. 5g/tube 速癒軟膏 (Chloramphenicol) (TCP-5)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：抗感染外用藥膏。 2. 本品項成分為：Chloramphenicol 5g/tube。 3. 本品項建議取代用藥有：Biomycin oint. 40 g 欣儼素藥膏 (Neomycin, Tyrothricin)、Spersin Oint 10g 使皮新軟膏(Neomycin Sulphate; Bacitracin Zinc; Polymyxin Sulphate)。

Becantex 30 mg/tab 必咳停 (Becantyl (sodium dibunate))
(OBECA)

1. 適應症：止咳。
2. 本品項成分為：Becantyl (sodium dibunate) 30 mg/tab。
3. 本品項建議取代用藥有：Mephan 30mg 癒咳(Dextromethorphan)、Regrow SR 60mg 愛舒可羅 (Dextromethorphan)、Eufan 10mg 優喉(Dimemorfan phosphate)、Medicon-A 滅咳康 (Dextromethorphan,Cresolsulfonate,lysozyme)。