

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十四年一月一日 出刊

第 107 期

本期內容： CDK4/6 抑制劑在早期乳癌的應用 / 蔡宜珊 藥師

 新藥介紹-Dayvigo® 達衛眠錠 / 陳亭如 藥師

 甲狀腺亢進治療 / 塗崇佑 藥師



CDK4/6 抑制劑在早期乳癌的應用

蔡宜珊 藥師

前言

乳癌是全球女性最常見的癌症，其發生率位居第一，死亡率僅次於肺癌。根據台灣癌症登記資料，台灣的情況與全球趨勢一致。然而，值得關注的是，台灣乳癌新診斷患者的年齡有逐漸年輕化的趨勢。由此可知，如何推動篩檢以促進早期發現，以及有效降低復發風險，成為醫療人員極需關注與努力解決的重要課題。

在新診斷的乳癌病患中，約有 70% 屬於雌激素受體（Estrogen Receptor, ER）或黃體素受體（Progesterone Receptor, PR）陽性且人類表皮生長因子受體-2（HER-2）陰性，這類腫瘤細胞通常對賀爾蒙治療具有良好的反應，因此在全身性化學治療或放射

線治療後，使用 5-10 年的抗賀爾蒙藥物可以顯著降低復發風險¹。然而，細看這其中還是存在著一群復發風險相對高的患者，如腫瘤較大（>5 公分）、多個淋巴結轉移、腫瘤分化程度差或癌細胞增殖活性強²，對於這些高復發風險的 ER/PR 陽性、HER-2 陰性乳癌患者，輔助性荷爾蒙治療在細胞週期蛋白依賴激酶 4 和 6（cyclin-dependent kinase 4/6, CDK 4/6）抑制劑出現後有了嶄新的治療策略。CDK 4/6 抑制劑不僅能有效抑制癌細胞增殖，還進一步提高了輔助性荷爾蒙治療的療效，為高風險患者帶來了更佳的預後。

CDK 4/6 抑制劑主要作用於 CDK 4 和 CDK 6，進而抑制視網膜母細胞瘤蛋白（retinoblastoma protein, Rb）的磷酸化，阻斷細胞週期從 G1 期進入 S 期，減少腫瘤細胞的增生，並造成細胞的凋亡，以達到抗腫瘤的效果。目前已有三個 CDK 4/6 抑制劑通過 FDA 核准，分別為 Palbociclib（Ibrance[®]）、Ribociclib（Kisqali[®]）和 Abemaciclib（Verzenio[®]），這些藥品已在轉移性 ER/PR 陽性且 HER-2 陰性的乳癌患者顯現極佳的治療效果，其中 Ribociclib 合併賀爾蒙治療其中位存活期高達 63.9 個月，與單用賀爾蒙治療組的 51.4 個月相比有顯著差異（hazard ratio for death, 0.76; 95% CI, 0.63 to 0.93; two-sided P=0.008）³。

CDK 4/6 抑制劑在早期乳癌治療中的潛在角色

CDK 4/6 抑制劑在早期乳癌治療中的潛在角色，隨著 MonarchE 和 NATALEE 試驗結果的發表而逐漸受到重視，這些試驗提供了有力的臨床證據，顯示其在高風險早期乳癌患者中的重要性。

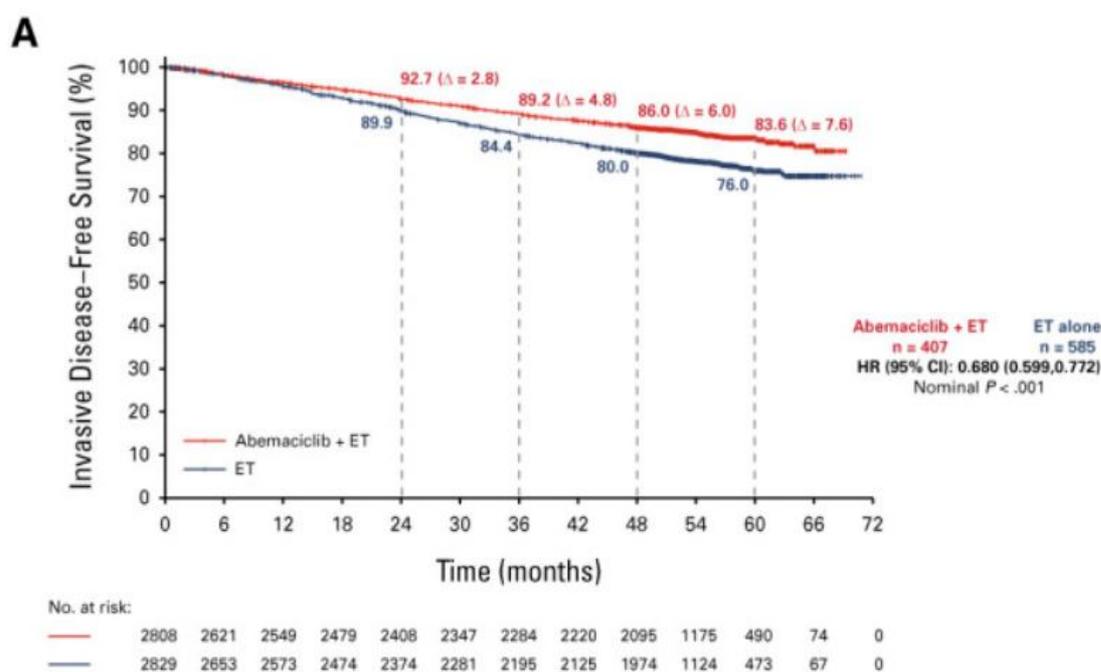
MonarchE 試驗

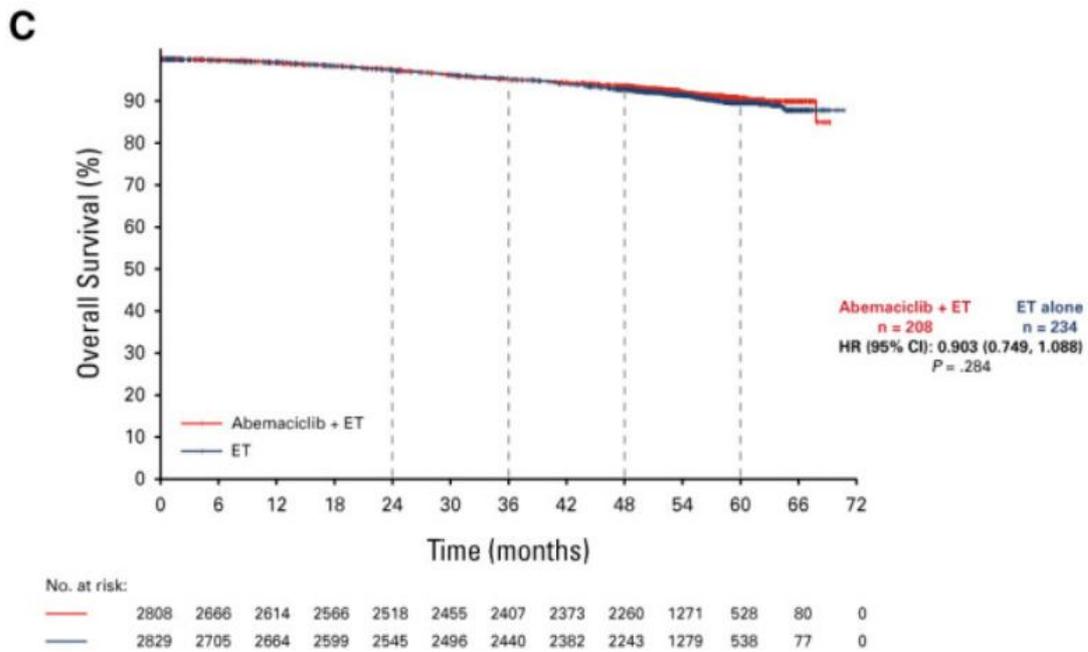
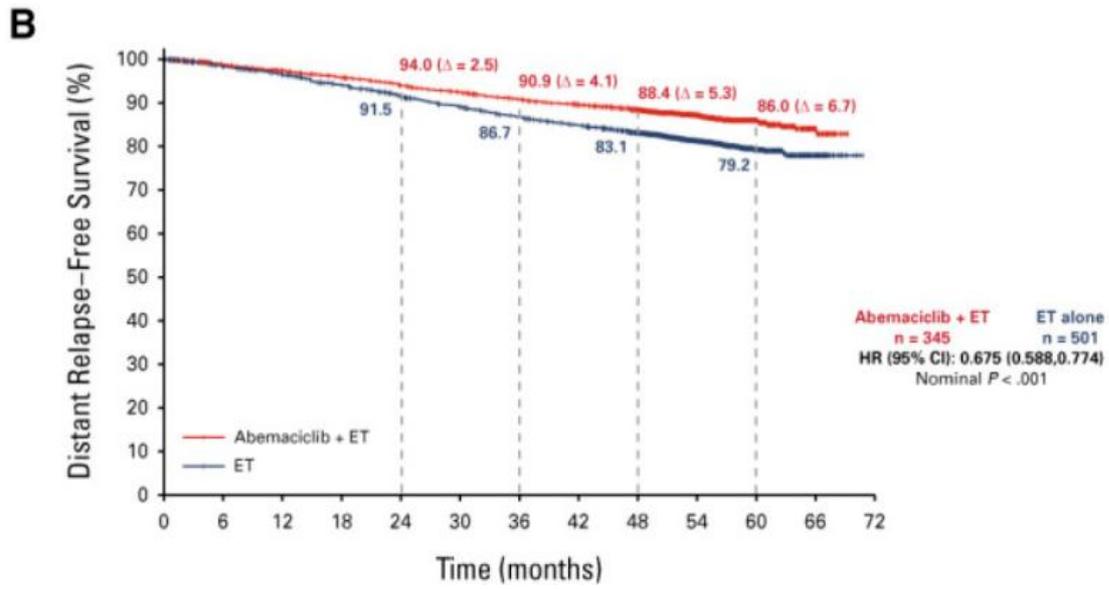
MonarchE 是一項全球多中心、隨機、開放性的三期臨床試驗，旨在評估 CDK4/6 抑制劑 Abemaciclib 合併賀爾蒙治療（endocrine therapy）在 ER/PR 陽性、HER-2 陰性的早期高風險乳癌患者的療效與安全性。該試驗收納具有較高復發風險的患者，包含至

少 4 個淋巴結陽性，或 1-3 個淋巴結陽性，並至少符合以下一項：腫瘤大小 ≥ 5 cm、腫瘤分級為 G3 或 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ ，主要試驗終點是無侵襲性疾病存活期（invasive disease-free survival, iDFS）。

試驗結果顯示，經過 54 個月的中位追蹤時間，無侵襲性疾病存活期的風險比為 0.680（95% CI, 0.599 to 0.772; nominal $P < .001$ ）（圖一 A），遠端無復發存活期（distant relapse-free survival, DRFS）的風險比為 0.675（95% CI, 0.588 to 0.774; nominal $P < .001$ ）（圖一 B），兩者皆達顯著差異。從圖一 A 和圖一 B 可以看到，追蹤至 3 年的 iDFS 和 DRFS 絕對改善率分別為 4.8% 和 4.1%，追蹤至 5 年則分別為 7.6% 和 6.7%，顯現 Abemaciclib 合併賀爾蒙治療，隨觀察時間的延長，存活曲線持續分離，治療效果也越來越明確。

而整體存活期（overall survival, OS）目前未達統計學上的顯著性（圖一 C）。副作用方面，使用 Abemaciclib 組別最常見為胃腸道方面的副作用，如腹瀉和肚子痛；其次為血液毒性，如血球低下和貧血⁴。



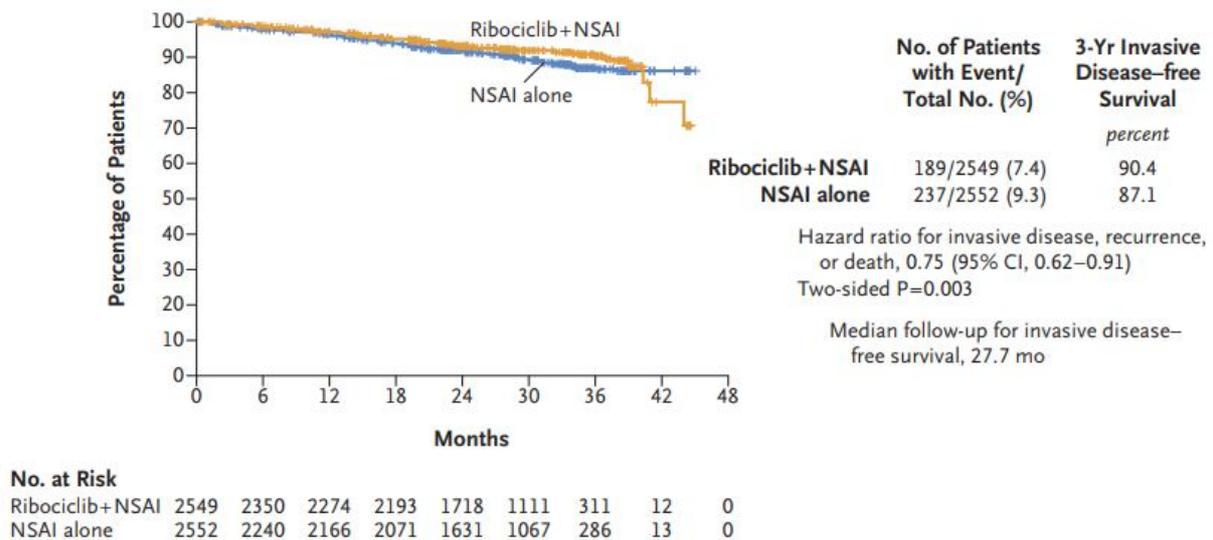


(圖一) Kaplan-Meier survival curves of (A) IDFS, (B) DRFS, and (C) OS in the intent-to-treat population

NATALEE 試驗

NATALEE 同 MonarchE 試驗，是一項全球多中心、隨機、開放性的三期臨床試驗，旨在評估 CDK4/6 抑制劑 Ribociclib 合併賀爾蒙治療對 ER/PR 陽性、HER-2 陰性早期乳癌患者的療效和安全性。該試驗主要收納條件為 II 和 III 期乳癌病患至少 1 個淋巴結陽性或淋巴結陰性但具有下列高風險特徵之一：腫瘤分級為 G3、Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 或具有高基因性風險，主要試驗終點是無侵襲性疾病存活期。

試驗結果顯示，3 年的無侵襲性疾病存活期，Ribociclib 加 NSAI（nonsteroidal aromatase inhibitor）組為 90.4%，而單獨使用 NSAI 組為 87.1%（風險比為 0.75；95%CI，0.62 至 0.91； $P=0.003$ ），達顯著差異（圖二）。副作用方面，Ribociclib 組最常見為白血球低下，其次為關節痛和肝指數上升⁵。



（圖二）Kaplan - Meier Estimates of Invasive Disease - free Survival

MonarchE 和 NATALEE 試驗之差異

MonarchE 和 NATALEE 試驗同為評估 CDK 4/6 抑制劑在早期高風險乳癌病患預防復發的效益，雖如此，兩試驗還是存在一些差異性。

不同於 MonarchE 試驗，NATALEE 試驗收納的條件較為廣泛，其包含了無淋巴轉移但合併高風險因子的病人，兩試驗詳細收納病人群如表一⁶。此外，藥物使用時間的長短也不同，Abemaciclib 是給予 2 年，而 Ribociclib 為 3 年；時間的長短是否會影響治療效果？就現階段 MonarchE 發表第五年的 iDFS 和 DRFS 的數據來看，顯示了使用 Abemaciclib 的組別其預防復發的效果仍有持續；但因整體存活期兩試驗都尚未成熟，因此療程長短對復發時間的差異性，有待後續繼續追蹤。

Stage	T	N	Abemaciclib	Ribociclib	
I	IA	T1	N0		
	IB	T0	N1mi		
	IB	T1	N1mi	Only if G3 or Ki67≥20%	
II	IIA	T0	N1		
	IIA	T1	N1	Only if G3 or Ki67≥20%	
	IIA	T2	N0		Only if G3, or G2 with Ki67≥20%, or high genomic risk
	IIB	T2	N1	Only if G3 or Ki67≥20%	
	IIB	T3	N0		
III	IIIA	T0	N2		
	IIIA	T1	N2		
	IIIA	T2	N2		
	IIIA	T3	N1		
	IIIA	T3	N2		
	IIIB	T4	N0		
	IIIB	T4	N1		
	IIIB	T4	N2		
	IIIC	Any T	N3		

(表一) MonarchE and NATALEE 試驗收納之病人，綠色表示符合之條件，紅色表示非符合條件(資料源自於 MonarchE and NATALEE 試驗)

副作用方面，Abemaciclib 和 Ribociclib 雖同為 CDK 4/6 抑制劑，但 Abemaciclib 同時還抑制 CDK1、CDK2、CDK5、CDK9、CDK14、CDKs16-18，且兩者抑制 CDK 4/6 的效力也不盡相同 (表二)⁷。因此存在一些差異性，Ribociclib 主要為血液方面如白血

球低下和肝臟毒性，對於心臟方面的副作用如 QTc 延長也需特別注意，Abemaciclib 則是對於胃腸道方面，如腹瀉影響較為顯著，其次為血液方面如白血球低下。此外兩者的服用方式 Ribociclib 是使用 21 天休息 7 天，28 天為一個週期；Abemaciclib 則是不中斷的使用。

	Ribociclib	Abemaciclib
Half-life	32hours	18.3hours
Primary site of metabolism	Hepatic	Hepatic
Cell cycle arrest	G1 phase	G1,G2 phase
Targets	CDK4 and CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14, CDKs16-18
Dosing (adjuvant)	400mg one daily for 21 days	150mg twice day continuously
Myelosuppression	++	+
GI toxicity	+	++
LFT abnormalities	+	+
QTc prolongation	+	-
pneumonitis	+(rare)	+(rare)

(表二) Abemaciclib 和 Ribociclib 的藥理特性

結論

MonarchE 和 NATALEE 試驗的成功使得 Abemaciclib 和 Ribociclib 取得 FDA 核准可用在早期 ER/PR 陽性、HER-2 陰性且具高風險復發性的乳癌，但此階段 Ribociclib 尚未取得 TFDA 核准用於早期乳癌。

臨床上，Abemaciclib 與 Ribociclib 的選擇可根據試驗收納的患者條件、長期療效的數據、病人的服藥順從性以及安全性評估進行綜合考量，以達到最佳治療效果。值得注意的是，若未來 CDK 4/6 抑制劑廣泛應用於早期乳癌患者，可能會對疾病轉移後的

抗荷爾蒙治療策略產生影響。如何選擇合適的抗荷爾蒙藥物及其使用順序，將成為臨床醫師面臨的新挑戰，這需要更多研究來佐證。

參考資料

1. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromataseinhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219
2. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al: A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 18:2667-2682, 2022
- 3.Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.: Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022, 386:942-50. 10.1056/NEJMoa2114663
- 4.Priya Rastogi et al.,Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor – Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *JCO* 42, 987-993(2024).DOI:10.1200/JCO.23.01994
- 5.Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 2024;390:1080-1091.
- 6.Agostinetto, E., Arecco, L. & de Azambuja, E. Adjuvant CDK4/6 Inhibitors for Early Breast Cancer: How to Choose Wisely?. *Oncol Ther* 12, 19 – 29 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40487-023-00250-7>
- 7.George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL and Ganesan S (2021) Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front. Oncol.* 11:693104. doi: 10.3389/fonc.2021.693104



前言

失眠為現代社會中常見的健康問題。根據台灣睡眠醫學學會調查發現，全台約 1/10 的人口受慢性失眠症所苦，長期的睡眠障礙不僅影響日間的精力與工作效率，還可能對心理健康、免疫系統和整體生活質量造成負面影響，甚至增加死亡風險；因此，如何有效治療失眠成為一個重要議題。

目前市面上有多種治療失眠的藥物，根據藥品的作用機制、作用持續時間及安全性差異，提供了不同的治療選擇。傳統的苯二氮平類（BZDs）、非苯二氮平類（Z-drugs）為最常見的處方藥，但這些藥物在使用上存在依賴性、耐藥性及其他副作用的風險。近年來，褪黑激素類藥及食慾素受體拮抗劑逐漸成為治療失眠的新興選擇，它們透過不同的機制來改善失眠問題，同時減少不良反應。

本文將介紹食慾素受體拮抗劑 Dayvigo®（Lemborexant），為失眠患者提供另一個藥物治療選擇。

藥品基本資料

- ✧ 商品名：Dayvigo® 5mg 達衛眠錠 5 毫克
- ✧ 學名：Lemborexant
- ✧ 適應症：失眠症
- ✧ 用法用量：每晚臨睡前服用一次 5 mg，宜預留 7 小時或以上的睡眠時間。
最大建議劑量為每日一次 10 mg。
- ✧ 用量調整：腎功能不全：無需調整劑量
肝功能不全：輕度無需調整劑量，中度最大建議劑量為 5 mg，重度不建議使用
老年病人（≥ 65 歲）：無需調整劑量

小兒病人（≤18 歲）：不建議使用

藥理學介紹

Lemborexant 是食慾素（orexin）受體 OX1R 和 OX2R 的競爭性拮抗劑，對 OX2R 具有較高的親和力。orexin 神經肽信號系統是清醒狀態的主要啟動子，藉由阻斷促進清醒狀態的神經肽 orexin A 和 orexin B 與受體 OX1R 和 OX2R 的結合被認為可以抑制清醒狀態的驅動，來達到幫助睡眠的效果。

藥品動力學

吸收
Lemborexant 達到血中最高濃度的時間（Tmax）約為 1 ~ 3 小時。 與高脂飲食併服會導致吸收率略微降低，其中藥品濃度最高峰（Cmax）降低 23%、Tmax 延遲 2 小時。
分佈
Lemborexant 的分佈體積為 1970 L，蛋白結合率約為 94%。
代謝
Lemborexant 主要由 CYP3A4 代謝，少部分由 CYP3A5 代謝。 M10（lemborexant 的 N-氧化物）是主要循環代謝產物（12%），對藥理活性的貢獻很小。
排除
Lemborexant 主要的排除途徑是經由糞便（57.4%）。 Lemborexant 5 mg 和 10 mg 的有效半衰期為 17 和 19 小時。

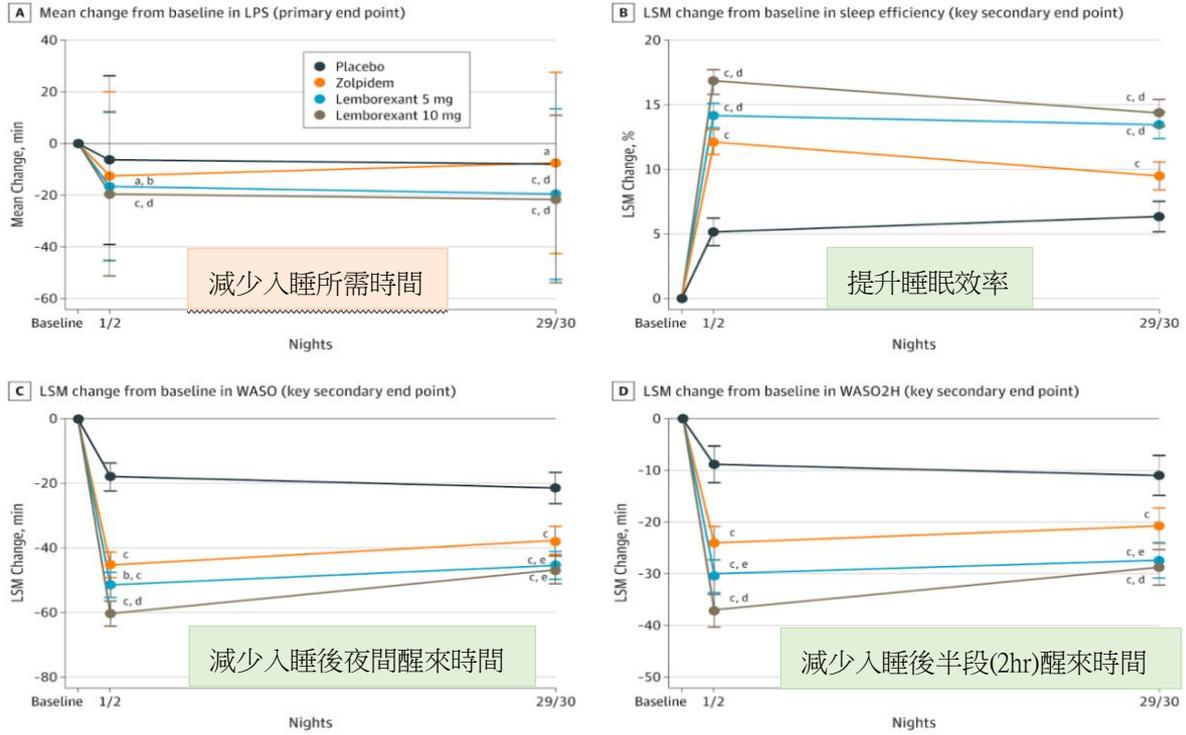
臨床療效及安全性

在兩項隨機、雙盲的臨床試驗中（SUNRISE 1, SUNRISE 2），各收錄約 1,000 位有入睡困難、睡眠維持困難的失眠病人，來評估 lemborexant 的安全性及有效性。

SUNRISE 1 試驗

SUNRISE 1 為隨機、雙盲、以安慰劑和 zolpidem 為對照組的第三期試驗，透過睡眠多項生理檢查和睡眠日記評估，來探討 lemborexant 的療效與安全性。收案條件為年滿 55 歲女性和年滿 65 歲男性，且診斷為失眠症的病人。試驗共收納 1,006 名的受試者，隨機分配至實驗組給予 lemborexant 5mg/10mg，或對照組給予 zolpidem ER 6.25mg/安慰劑。主要研究終點為入睡所需時間（latency to persistent sleep, LPS）的變化，次要研究終點為睡眠效率（sleep efficiency, SE）及入睡後夜間醒來時間（wake after sleep onset, WASO）的變化。

根據睡眠生理檢查評估，以及受試者睡眠日記記錄結果顯示，在給藥 1 個月後，無論是在入睡所需時間、睡眠效率和入睡後醒來時間，兩種劑量的 lemborexant 相較於 zolpidem 和安慰劑組皆有顯著的改善。兩種劑量的 lemborexant 在治療開始前期和結束（給藥 1 個月）時，相對於基準期（用藥前）也皆有顯著的改善（圖一、二）。



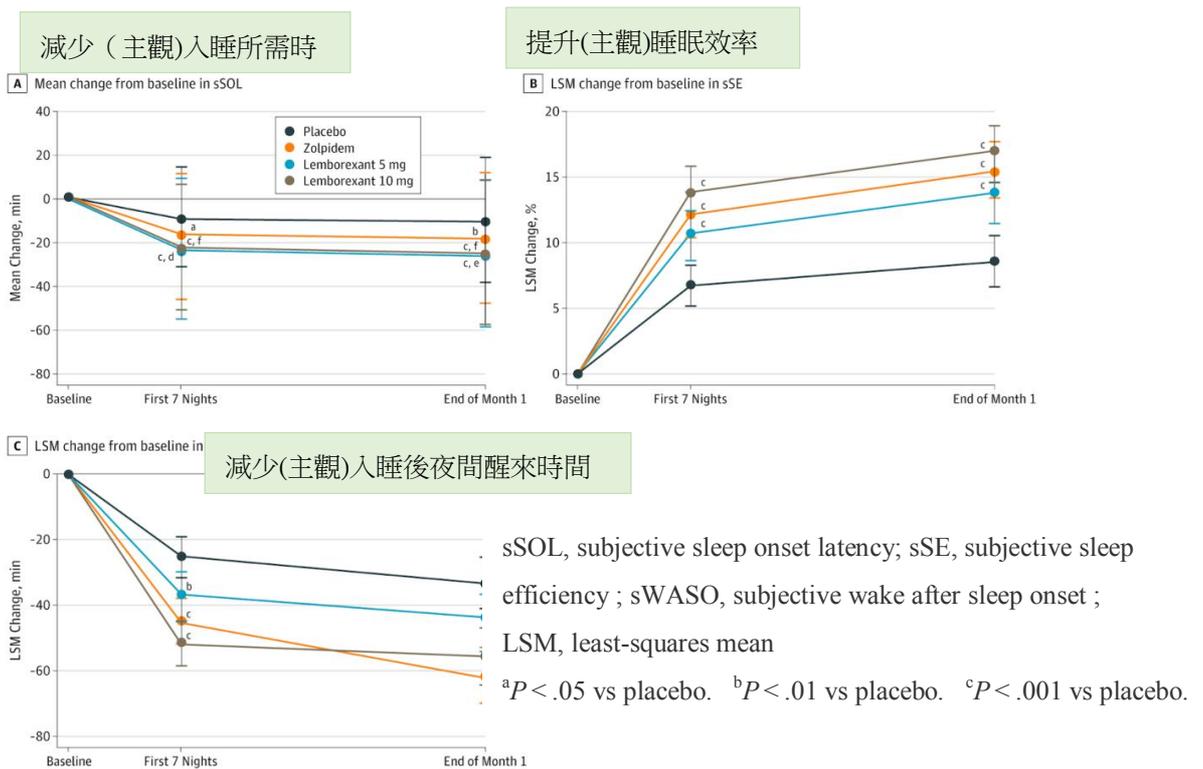
LPS, latency to persistent sleep; LSM, least-squares mean ; WASO, wake after sleep onset

WASO2H; minutes of wake from 240 minutes after lights off until lights on

^a $P < .01$ vs placebo. ^b $P < .05$ vs zolpidem. ^c $P < .001$ vs placebo. ^d $P \leq .001$ vs zolpidem.

圖一、透過睡眠多項生理檢查評估的睡眠開始和睡眠維持結果-

治療開始（第 1 晚和第 2 晚）和結束（第 29 晚和第 30 晚）



圖二、透過睡眠日記評估的睡眠開始和睡眠維持結果-
 治療開始（前7個晚上）和結束（第1個月末）

在安全性分析中，所有治療組別的不良反應事件發生率相似，大多為輕度或中度。研究期間有6位受試者發生嚴重不良反應，但沒有一例與治療相關；治療期間最常通報的副作用是頭痛，其次是嗜睡。研究期間沒有發生死亡（表一）。

Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events During Treatment and Follow-up Periods, Safety Analysis Set^a

Event	Placebo (n = 209)	Zolpidem ER 6.25 mg (n = 263)	Lemborexant 5 mg (n = 266)	Lemborexant 10 mg (n = 268)
TEAE	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
Treatment related	16 (7.7)	41 (15.6)	30 (11.3)	39 (14.6)
Severe	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
Serious	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
Leading to study discontinuation	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
Leading to interruption of study drug	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Death	0	0	0	0
TEAE reported in >2% of participants in any active treatment group				
Headache	13 (6.2)	14 (5.3)	17 (6.4)	13 (4.9)
Somnolence	4 (1.9)	4 (1.5)	11 (4.1)	19 (7.1)
Urinary tract infection	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)
Nasopharyngitis	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	4 (1.9)	2 (0.8)	6 (2.3)	1 (0.4)
Dizziness	4 (1.9)	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)

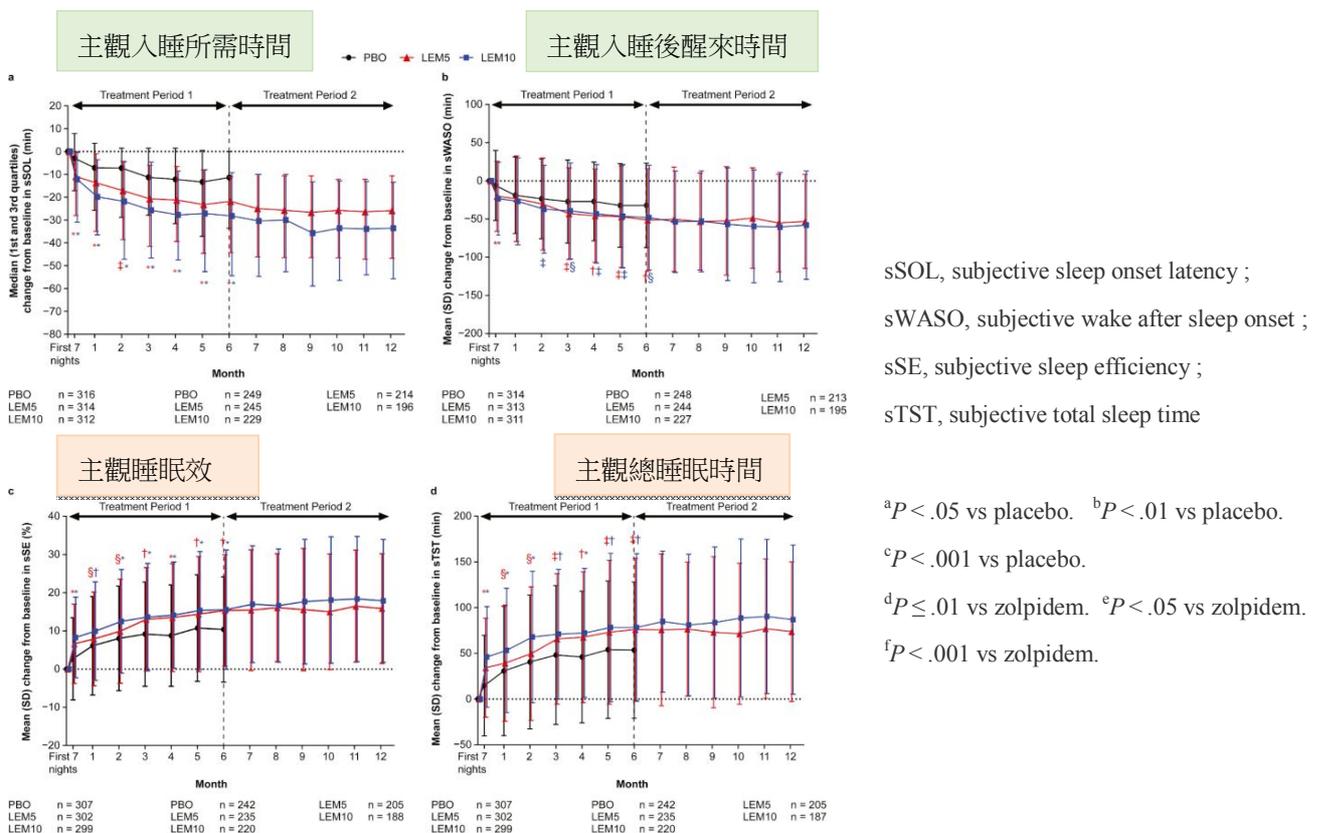
Abbreviations: ER, extended release; TEAE, treatment-emergent adverse event.
^a A TEAE was defined as an adverse event with an onset date on or after the first dose of study drug was administered until 14 days after the last dose of study drug was administered. The follow-up period of at least 14 days (and ≤ 18 days) began when participants completed the 30-night treatment period.

表一、研究期間發生的不良反應事件

SUNRISE 2 試驗

SUNRISE 2 為隨機、雙盲、以安慰劑為對照的試驗，分為二個治療期，來評估 lemborexant 的療效和安全性。收案條件為年滿 18 歲的女性與男性，且診斷為失眠症的患者。試驗共收納 949 名的受試者，在第一治療期（前六個月），受試者隨機分配 lemborexant 5mg、10mg 和安慰劑。在第二治療期（後六個月），使用安慰劑的組別，會以 1:1 的比例重新隨機分配用 lemborexant 5mg、10mg 治療。而原本使用 lemborexant 的受試者則繼續以相同劑量治療。主要研究終點為六個月後入睡所需時間的變化，次要研究終點為六個月後主觀睡眠效率及主觀入睡後醒來時間的變化。

研究結果顯示相較於安慰劑組，在二個治療期中，lemborexant 皆能減少入睡所需時間，主觀睡眠效率和入睡後醒來時間，也皆有顯著統計學的改善，且治療效果能維持超過 12 個月（圖三）。



圖三、透過睡眠日記評估治療維持結果

經過 12 個月的治療（治療期 1 和治療期 2），大多數不良反應的嚴重程度為輕度或中度。在接受 lemborexant 治療的受試者中，最常見的不良反應是鼻咽炎、嗜睡和頭痛。在 12 個月內停止研究藥物的不良反應的數量和百分比，對於 lemborexant 5mg 為 17 例（5.4%），對於 lemborexant 10mg 為 31 例（9.9%）。整個研究過程中沒有發生死亡（表二）。

Full study period (Treatment Periods 1 and 2 combined)		
	LEM5 (n=314)	LEM10 (n=314)
Category, n (%)		
Any TEAE	226 (72.0)	219 (69.7)
Treatment-related TEAE	95 (30.3)	105 (33.4)
Severe TEAE	22 (7.0)	10 (3.2)
Serious TEAE	14 (4.5)	10 (3.2)
TEAE leading to study discontinuation	17 (5.4)	31 (9.9)
Death	0	0
TEAEs with incidence >5% in any active treatment group, n (%)		
Nasopharyngitis	43 (13.7)	42 (13.4)
Somnolence	30 (9.6)	45 (14.3)
Headache	35 (11.1)	29 (9.2)
Influenza	20 (6.4)	21 (6.7)
Upper respiratory tract infection	19 (6.1)	15 (4.8)
Arthralgia	16 (5.1)	8 (2.5)
Urinary tract infection	6 (1.9)	16 (5.1)

表二、研究期間發生的不良反應事件

特殊安全性試驗

➤ 對駕駛的影響

在一項隨機分配、雙盲、以安慰劑和活性藥物為對照的四期試驗中，以 24 位健康老年病人（≥65 歲，年齡中位數 67 歲）和 24 位成年病人（年齡中位數 49 歲）為對象，在給藥後約 9 小時評估夜間服用 lemborexant 對次日早晨駕駛表現的影響。受試者隨機接受在連續 8 個晚上就寢時服用 lemborexant 三個劑量（2.5、5 或 10mg）中的兩種，

Zopiclone 7.5mg（在第一天和第八天給藥，其餘六天服用安慰劑）或安慰劑。受試者分別於給藥第一天及連續給藥八天後的次日早晨進行車道偏移測試。主要的衡量標準是車道偏移量標準差（Standard Deviation of Lateral Position, SDLP）的變化。

結果顯示，相較於安慰劑，使用 lemborexant 5 mg 和 10 mg 並未對成人或老年受試者的次日早晨駕駛表現造成統計學上顯著的影響。但因對藥物的敏感性存在個體差異，有些服用 lemborexant 10 mg 的受試者駕駛能力降低，應提醒使用 10 mg 劑量的病人，次日早晨的駕駛表現會降低的可能性。

➤ 反彈性失眠

在 SUNRISE 1 試驗中，比較睡眠日記記錄中篩選期和治療終止後兩週追蹤期的主觀入睡所需時間（sSOL）和主觀入睡後醒來時間（sWASO），以評估是否出現反彈性失眠。若追蹤期的特定時間點（例如前 3 晚、前 7 天或後 7 天）的 sSOL 或 sWASO 的治療差異的 95% 置信區間（CI）下限超過了篩選期數據的上限，則視為反彈性失眠。此外，研究還從個體層面進行評估，根據追蹤期間 sSOL 或 sWASO 較篩選期高出 5 分鐘以上的參與者比例來判斷是否存在反彈性失眠。結果顯示，在追蹤期內，sSOL 和 sWASO 的數值通常低於篩選期基線數值，表明 **Lemborexant** 在停藥後不會引發臨床上顯著的反彈性失眠。

➤ 戒斷反應

在 SUNRISE 1 試驗中，使用 Tyrer Benzodiazepine 戒斷症狀問卷評估服用 5 毫克或 10 毫克 lemborexant 的患者在停藥後是否出現戒斷反應。研究結束時，各組的平均（標準差）分數分別為：安慰劑組 1.1（2.5）、zolpidem 組 1.2（2.7）、5 毫克 lemborexant 組 0.8（1.6）和 10 毫克 lemborexant 組 0.8（1.6）。結果顯示，無論是 5 毫克或 10 毫克 lemborexant，停藥後均未有出現戒斷反應的證據。

不良反應

1% ~ 10%：嗜睡（7-10%），疲倦（7-10%），頭痛（5-6%），惡夢（≤2%），

睡眠癱瘓症（1-2%）

<1%：入睡前的幻覺

交互作用

✧ 弱效、中度和強效 CYP3A 抑制劑

避免將 lemborexant 5mg 或 10mg 與中度或強效 CYP3A 抑制劑併用。

與弱效 CYP3A 抑制劑併用時，lemborexant 的最大建議劑量為 5mg。

✧ 中度和強效 CYP3A 誘導劑

避免將 lemborexant 與中度或強效 CYP3A 誘導劑併用。

✧ 酒精

不可與 lemborexant 併服。

禁忌症

lemborexant 禁用於猝睡症病人。

使用注意事項

使用本藥時，在開車與操作機械時應小心。

結語

Dayvigo®為食慾素受體拮抗劑，通過抑制大腦中的食慾素受體，調節睡眠週期，有助於患者更容易入睡並維持睡眠。與傳統的 BZD 藥物相比，Lemborexant 在改善睡眠品質的同時，還具有較低的依賴性和較少的副作用，對於失眠症的治療提供了另一項新的藥物選擇。

參考資料

1. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*. 2020 Sep 14;43(9):zsaa123.
2. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med*. 2021 Apr;80:333-342.
3. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1918254.
4. Vermeeren A, Jongen S, Murphy P, et al. On-the-road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers. *Sleep*. 2019 Apr 1;42(4):zsy260.
5. Dayvigo®仿單
6. David N Neubauer, MD. Lemborexant: Drug information. UpToDate. Retrieved Nov 12, 2024.
7. 食品藥物管理署。夜夜好眠。衛生福利部。Online. <https://www.mohw.gov.tw/cp-4628-55275-1.html>



前言

甲狀腺素（Thyroxine）是調節新陳代謝的重要荷爾蒙，甲狀腺素的分泌狀況影響著體內許多器官的功能。當甲狀腺素濃度不足以應付身體所需時，腦下垂體就分泌促甲狀腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）進入血液，TSH 可以促使甲狀腺製造更多甲狀腺素。

甲狀腺功能亢進（hyperthyroidism，簡稱甲亢）是指甲狀腺過度合成甲狀腺素，是一種甲狀腺過度活躍的狀況，也是造成甲狀腺毒症（thyrotoxicosis）的其中一種原因；甲狀腺毒症是指因體內循環的甲狀腺素過多影響到身體其他組織造成的臨床表現，大多是由甲亢引起的。

臨床上會引起甲狀腺功能亢進的原因很多，包含葛瑞夫茲氏病（Graves' disease, GD）、毒性多結節性甲狀腺腫（toxic multinodular goiter, TMNG）和毒性甲狀腺腺瘤（toxic adenoma, TA）等等。

甲亢又可區分成血清 TSH（thyroid-stimulating hormone）濃度偏低、甲狀腺素偏高（T4 或 T3，或兩者同時偏高）的甲狀腺功能亢進（over thyperthyroidism）；或 TSH 偏低、甲狀腺素（T4, T3）正常的亞臨床型甲狀腺功能亢進（subclinical hyperthyroidism），本文針對甲狀腺功能亢進（over thyperthyroidism）做討論。

流行病學

甲狀腺疾病的盛行率受到許多因素影響，如碘攝取量、年齡、吸菸狀況、遺傳易感性、種族、內分泌干擾及藥物等等。

在碘充足的地區，甲亢盛行率約 0.2% 至 1.3%，主要以自體免疫疾病引起的甲亢佔大多數，美國盛行率約為 1.2%，老年婦女的發病率上升到 4%至 5%。甲狀腺功能亢進症在女性中比男性更常見（比例為 5:1），在吸菸者中更常見。

葛瑞夫茲病

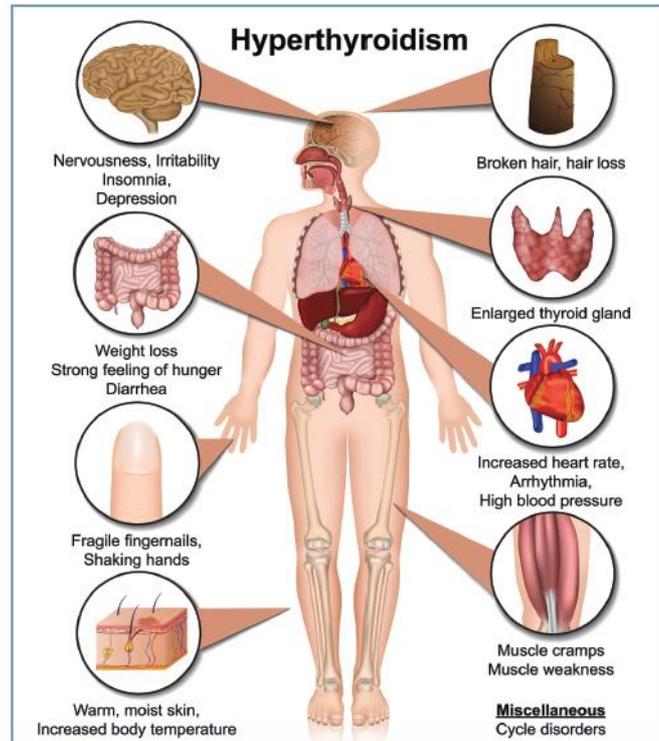
葛瑞夫茲病（Graves' disease, GD）是一種自體免疫疾病，為最常引起甲亢的原因，年發生率為每 100,000 人約 20 到 50 人，發病年齡多在 20 ~ 40 歲左右，10 歲以下很少發生，女性盛行率約為男性 10 倍。

在葛瑞夫茲病人血液中的一種稱為甲狀腺刺激素接受器抗體（TSH-R Ab）的物質存在，TSH-R Ab 促使甲狀腺分泌荷爾蒙並造成甲狀腺瀰漫性增生，甚至腫大。甲狀腺荷爾蒙和 TSH-R Ab 並無負回饋作用，無法抑制 TSH-R Ab，於是 Graves' disease 病人就會源源不斷分泌很多甲狀腺荷爾蒙而造成甲狀腺機能亢進症；老年人可能以心房顫動（atrial fibrillation）來表現。

臨床表現

以交感神經興奮的表現為主，超過一半病人會出現代謝速率增加、食慾增加但體重減輕、怕熱、手抖、流汗等，同時甲狀腺會腫大此，外交感神經過度活躍也可能造成瞪視（staring gaze）及眼瞼退縮（eyelid lag）；心血管方面可能有心悸、心房顫動、高血壓等，腸胃蠕動增加可能導致腹瀉；精神方面可能出現躁動、憂鬱、失眠；性荷

爾蒙激素受到影響導致月經不規則、男性女乳症（圖一）。此外因甲狀腺激會素刺激骨吸收，導致骨質疏鬆和骨折風險增加。



Ref.: American Thyroid Association. Hyperthyroidism. <https://www.thyroid.org/hyperthyroidism/>

圖一、甲狀腺亢進常見臨床症狀

實驗室檢查 (laboratory tests)

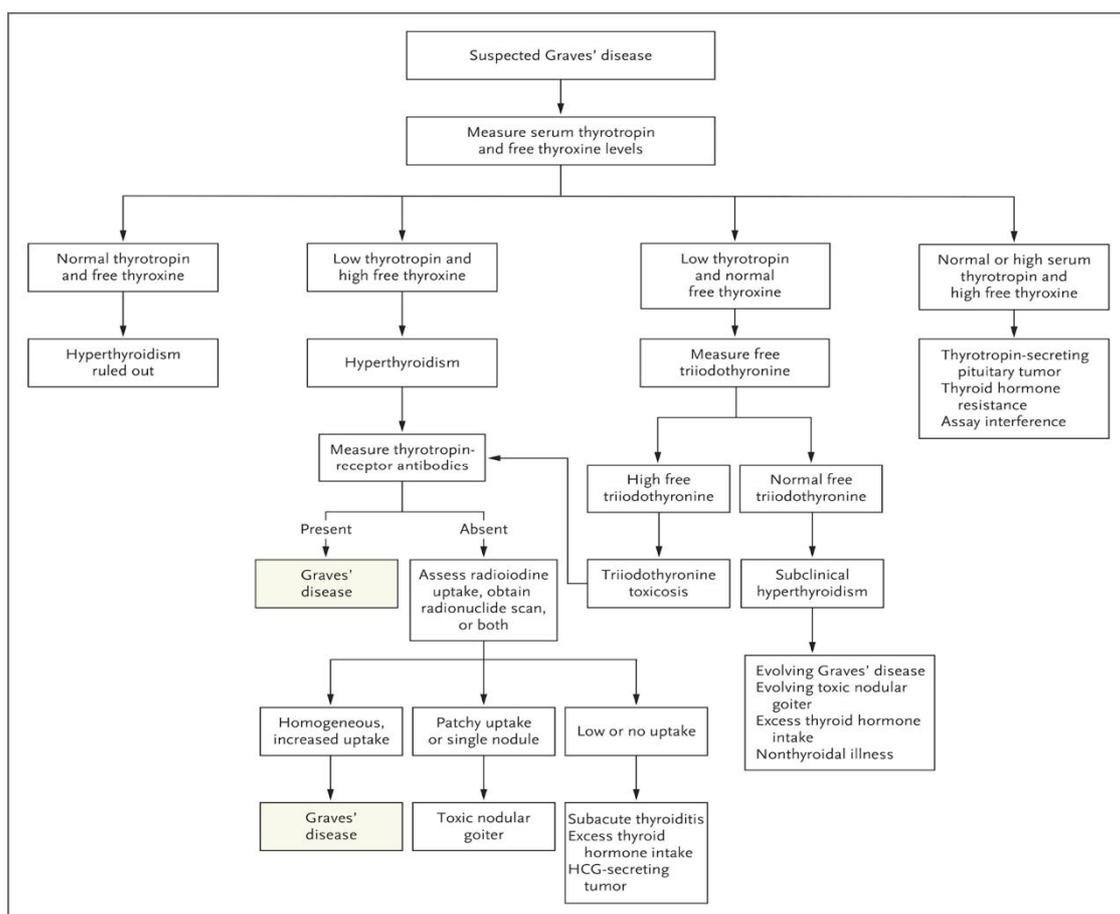
Graves' disease 常見的臨床數值變化為 TSH 降低，T3、T4 增加，核子掃描放射碘攝取 (RAIU) 增加。

TSH 具有高敏感度和特異性，最適合當作初步篩檢甲亢的指標，TSH 異常時可進一步追蹤 free T4 跟 total T3，也有醫師直接檢測 TSH、free T4 及 total T3 提升診斷效率。

T4 相較於 T3，在人體內和 TBG (thyroxine-binding globulin) 的結合率高非常多，血清 total T4 濃度會大大受到 TBG (thyroxine-binding globulin) 影響，影響 TBG 的因素也可能影響 total T4 數值，因此 total T4 不是診斷甲亢的良好指標，故判讀甲狀腺疾病還是以 TSH、Free T4、total T3 為主。

若無法單從臨床表現及實驗室檢查找出甲狀腺毒症的原因，可進一步透過專一性更高的促甲狀腺素受體抗體檢測 (Anti-TSH Receptor Ab, TRAb)、RAIU 或是安排甲狀腺超音波觀察血流以釐清病因 (圖二)。

輕度甲亢病人 Free T4 可能正常，只有 T3 升高，TSH 偏低或測不到，稱為「T3 型甲狀腺毒症 (T3 toxicosis)」，通常出現在 GD 或自主性功能性甲狀腺結節引起的甲亢早期階段。



圖二、Graves' disease 診斷步驟⁴

治療

所有伴隨症狀的甲狀腺毒症病人都應儘早給予乙型交感神經阻斷劑（ β blocker），特別是在靜止心率大於每分鐘 90 下的高齡病人，或同時存在心血管疾病的病人。大多情況下使用低至中劑量的乙型交感神經阻斷劑，就可有效緩解甲狀腺毒症的症狀，建議使用到甲亢緩解後再停藥。

最常使用的 β blocker 是 propranolol，一般建議劑量為 10 - 40mg，一天 3 - 4 次，由於在甲狀腺機能亢進時代謝會加速，所需劑量可能要較大，建議一天使用 80-160 mg；氣喘、慢性阻塞性肺病的病人可選擇 β 1-selective blocker 較不會有支氣管收縮的副作用。無法使用 β blocker 的病人可考慮以鈣離子阻斷劑（如 verapamil、diltiazem）來替代。

因作用機轉的關係，抗甲狀腺藥物會抑制甲狀腺中的濾泡釋放甲狀腺素，大約兩個禮拜之後原來在濾泡內的甲狀腺素便會釋放完畢，因此 propranolol 使用約兩個禮拜後，如已無心悸、緊張、手抖、怕熱等交感神經興奮的症狀時即可停藥，不像抗甲狀腺藥物須長期使用。

甲亢治療方式有三：放射碘治療（radioactive iodine therapy, RAI）、抗甲狀腺藥物（anti-thyroid drugs, ATDs）或甲狀腺切除手術。

在美國，RAI 最廣泛被使用於治療 Graves' disease，近幾年選擇口服藥物治療有增加趨勢；在歐洲、拉丁美洲和日本，內科醫師偏好選擇 ATDs 作為 GD 第一線治療，有調查顯示三種治療方式對於 GD 病人的長期生活品質沒有影響。在臺灣，最常用以治療 Graves' disease 的方式是 ATDs（96-97%），其次是手術治療（2-3%），RAI 反而是最少使用的治療方法（< 1%）。

臨床上，仍然會評估病人的臨床狀況來決定治療方式（表一）：

表一、甲亢治療方式選擇⁵

臨床條件	RAI	ATD	Surgery
懷孕（或近期6個月內有懷孕計畫）	x	√√!	√
手術風險高之共病症或預期壽命有限	√√	√	x
非活躍期 GO	√	√	√
活躍期 GO	*	√√	√√
ATDs 禁忌症	√√	x	√
曾經接受頸部手術或頸部放射線治療者	√√	√	!
高緩解率族群（尤其是女性、輕微嚴重度或甲狀腺腫、TRAb 低或陰性）	√	√√	√
甲狀腺毒性週期性麻痺症	√√	√	√√
肺動脈高壓或鬱血性心衰竭者	√√	√	!
有合併症的長者	√	√	!
確診或懷疑甲狀腺惡性腫瘤	x	-	√√
甲狀腺結節體積較大	-	√	√√

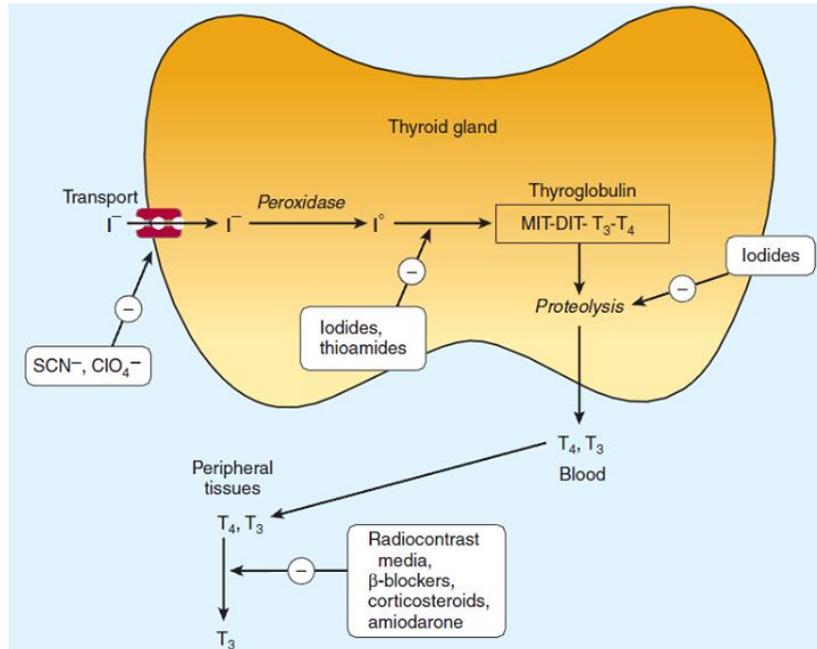
GO Graves' ophthalmopathy

* 視甲亢的活躍程度，GO 進展的嚴重程度和其他風險因素而定

√√ = 首選治療；√ = 可接受的治療；! = 謹慎使用；- = 不是首選療法，但根據臨床情況可能是可以接受的療法；x = 禁忌症。

抗甲狀腺藥物治療（antithyroid drugs, ATDs）

抗甲狀腺藥物一般指 Thionamide 類，Thionamide 類藥物可阻斷 thyroidal peroxidase，減少 T3 與 T4 的合成（圖三），常見品項有 propylthiouracil（PTU）、methimazole（MMI）及 carbimazole。Carbimazole 在體內會轉化成活性的 methimazole，可視為同一種藥物。



圖三、甲狀腺藥物治療機轉⁶

美國甲狀腺學會（American Thyroid Association, ATA）及美國臨床內分泌學會（American Association of Clinical Endocrinology, AACE）建議以 MMI 作為治療 Graves' disease 的第一線用藥，MMI 相較 PTU 療效更好，半衰期及藥物作用時間較長，一天只需服用一次且較少嚴重副作用，禁忌症為妊娠第一期的孕婦、甲狀腺風暴或是出現藥物不良反應。

Methimazole (MMI)

一般建議 MMI 初始劑量 10 -15mg QD，但仍需視甲亢嚴重度而定，也可考慮初始劑量 15 - 20mg BID 來維持體內 MMI 濃度，並可達到更快降低血清中甲狀腺素濃度的效果。開始接受 ATDs 治療的前幾個月內 TSH 可能會持續被抑制，

Propylthiouracil (PTU)

PTU 大部份與血中的白蛋白結合，而 MMI 大部份以游離狀態存在，所以 PTU 比 MMI 不容易穿過胎盤，在懷孕期間則使用 PTU 較適合 PTU 初始劑量為 50 - 150 mg TID。

表二、抗甲狀腺藥物比較

特性	Methimazole (MMI)	Propylthiouracil (PTU)
半衰期	6-9 小時	1-2 小時
藥物作用時間	長效 (每日 1-2 次服用)	較短效 (每日 3 次服用)
作用時間	約 24 小時	約 4-8 小時
效果	+++ (效果較強且持久)	+ (效果較弱，需較高劑量)
禁忌症	孕婦（特別是第一孕期）、對藥物過敏患者	對藥物過敏患者、肝功能異常患者
副作用	皮疹、肝毒性、白血球低下、胃腸不適、頭痛等	皮疹、肝毒性、白血球低下、胃腸不適、關節痛等

Thioamide 的副作用分成較常見且輕微的副作用，如皮疹、蕁麻疹、腸胃不適等（發生率約 5%，通常在治療的前幾個月發生）；或是嚴重但少見的副作用如顆粒性白血球缺乏症（agranulocytosis）、血管炎、或肝損傷。Agranulocytosis 每年發生率約 0.1 - 0.3%，大多在治療前三個月內。病人可能出現發燒、喉嚨痛（口咽部感染）、拉肚子、肌肉痠痛等症狀，在開始治療前應先仔細衛教病人可能發生副作用及應注意事項，並告知如有上述症狀發生需立即停藥、盡速回診並檢測 CBC。

放射碘治療 (radioactive iodine, RAI)

放射碘治療是一種安全、併發症少、性價比高的治療方式，也是美國最被廣泛使用來治療 GD 的方式，通常只要口服一次低劑量即可，根據不同病人狀況劑量會有所調整（圖四）。由於甲狀腺能主動吸收碘，I-131 在口服後會聚集在甲狀腺，釋放出 β 及 γ 射線，對甲狀腺產生破壞作用，甲狀腺會從發炎反應開始，最後會萎縮及纖維化。

大多數病人在 RAI 治療後 4-8 週內症狀改善且甲狀腺功能檢測恢復正常值，然而伴隨出現的甲狀腺功能低下機率也隨時間增加，將近 40% 病人可能在治療後 8 週出現甲狀腺功能低下，在 16 周後可能有超過 80% 的病人出現甲狀腺功能低下，此時應依據甲狀腺功能檢查結果、臨床症狀及理學檢查來評估甲狀腺素補充的時機。

由於給予放射碘的初期，甲狀腺會產生發炎反應，甲狀腺內貯存的甲狀腺素會釋放出來，可能會使甲亢加劇，這在年輕人可能沒有太大影響，在老年人、心血管疾病病人身上就可能引起嚴重的併發症，為了避免這種情況，可以在使用放射碘治療前先使用一段期間的 ATDs，使甲狀腺功能恢復正常再進行放射碘治療，可以增加安全性。

如果在放射碘治療前有使用 ATDs，ATDs 需停用 3-5 天再做放射碘治療，治療後 3-7 天再重新使用直到甲狀腺功能正常後停藥。

RAI 治療的絕對禁忌症包括懷孕、哺乳、計劃要懷孕的婦女、疑似甲狀腺惡性腫瘤者、無法遵守治療後的輻射安全措施的病人等。有研究指出 RAI 治療可能會惡化 GD 的眼病變，因此中度至重度活躍期 GD 的病人或有視力惡化考量的病人也要避免 RAI 治療；急性甲狀腺炎也是少見的副作用，發生率約 1%，可使用非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 或 β blockers 治療，症狀嚴重者可給予類固醇治療。

$$\text{注入藥物的劑量}(\text{microCi}) = \frac{\text{治療的藥物濃度}(\text{microCi/g}) \times \text{病人甲狀腺重量}(\text{g})}{\text{病人甲狀腺24小時碘的吸收百分率}(\%)}$$

圖四、放射碘 131 劑量算法⁶

範例:

病人甲狀腺約重 30g，體內甲狀腺碘 24 小時的吸收率為 60%，欲輸入治療濃度為 160 microCi/g 的藥物劑量：

放射碘劑量 = (160 microCi/g x 30g) ÷ 0.60 = 8.0 microCi (296 MBq)

甲狀腺切除術

甲狀腺切除術是針對 GD 引起的甲亢成功率最高的一種治療方式。根據甲狀腺切除多寡分為全甲狀腺切除術 (total thyroidectomy) 與次全甲狀腺切除術 (subtotal thyroidectomy)。

術前會先給予 ATDs 控制血清中甲狀腺素濃度，降低因手術刺激造成甲狀腺風暴的機率， β -blockers 也可以用來改善甲亢症狀。因無機碘可降低 T3、T4 釋放並減少甲狀腺組織的血流量，術前 7-10 天可給予 Lugol's solution (2%碘化鉀溶液) 以減少術中血液流失，臨床上多用於合併 MMI 作為甲狀腺切除手術前之快速治療，每天服用三次，每次服用量為 0.25 - 0.35 mL (約 5-7 滴)。

由於手術可能會傷及副甲狀腺，術前術後可補充口服鈣片及維生素 D 減少低血鈣發生。

各種治療的優缺點:

1. 抗甲狀腺藥物治療：使用方便、導致長期甲狀腺低下的風險較低、不致於造成永久性的甲狀腺低能症，但必須長期服藥，可能產生副作用且緩解率不高。
2. 放射碘治療：雖然具有方便、有效、安全和經濟的優點，但發生甲狀腺低能症的機會最高。
3. 外科手術：可使甲狀腺症狀迅速改善，特別用於甲狀腺非常腫大病人，但必須住院，忍受外科或麻醉的痛苦和可能的危險性及合併症。

結論

在臺灣，大部分臨床醫師選擇 ATDs 來做為甲亢的治療，然而其停藥後高達一半的復發率卻也不可忽視；根除性的治療如 RAI 及手術則可能面臨終身補充甲狀腺素的處境。不論選擇何種治療方式，都應該讓病人了解其中的利弊，甲狀腺功能恢復正常，並不表示就會改善一些副作用（例：脖子腫大或凸眼），有些甚至會惡化。

治療服用 Thionamides 類藥物的病人，除須注意喉嚨痛及發燒狀況，也應注意肝功能的影響，若在治療期間發現懷孕，應儘速洽詢醫師或藥師協助調整藥物或劑量。

參考資料

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (5) : 301-16.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26 (10) : 1343-421.
3. Kornelius E, Yang YS, Huang CN, et al. The Trends of Hyperthyroidism Treatment in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Endocr Pract* 2018; 24 (6) : 573-9.
4. Terry J.Smith,M.D., Laszlo Hegedüs,M.D. D.M.Sc:Graves' Disease; *N Engl J Med* 2016; 375: 1552-65.
5. 邱潛鈞、柯瀟蓁。甲狀腺功能亢進常見原因與臨床處置。 *北市醫學雜誌* 2023 ; 20 (4) : 438-448。
6. Betty J. Dong, Francis S. Greenspan. Thyroid & Antithyroid Drugs. Basicmedical Key. <https://basicmedicalkey.com/thyroid-antithyroid-drugs/>. 9 Jan 2025.
- 7.陳志豪、阮盈萍。甲狀腺亢進-Graves disease 治療。 *中國藥訊* 2018 ; 23 (3) : 1-5。
8. 鄭高奇、賴世偉、林正介。甲狀腺機能亢進的處理原則。 *基層醫學療誌* 2007 ; 22(4) , 123-128。
9. 仿單：Polupi®
Product Information: Polupi® Tablets 50 mg, Propylthiouracil, Synmosa Biopharma Corporation; August 2020.

9. 仿單：Propranolol[®]

Product Information: Propranolol Tablets 10 mg, Propranolol Hydrochloride, Standard Chem. & Pharm. Co., Ltd.; October 2021.

10. Douglas S Ross. Iodine in the treatment of hyperthyroidism. UpToDate .

<https://www.uptodate.com/contents/iodine-in-the-treatment-of-hyperthyroidism>. 8 Jan, 2025.