



發行人：邱仲峯

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

中華民國一百一十一年四月一日 出刊

第 96 期

本期內容： 淺談高齡不適當用藥準則/ 陳文倩藥師

 美國 FDA 核准 Dupixent® (dupilumab)擴大用於治療
中度至重度之兒童氣喘/ 蘇秀婷藥師

 抗體藥物複合體在 HER-2 陽性乳癌的應用/ 蔡宜珊藥師



淺談高齡不適當用藥準則

陳文倩 藥師

前言

臺灣已經在 2021 年進入超高齡社會，隨著現代健康保健意識抬頭與臺灣社會的健康保險制度行之有年，除了加強醫療共享決策的推行，讓高齡病患及照護者釐清是否自身需要哪些治療，需要學習哪些自我照護技巧，多重疾病併用藥物已經是當前議題。目前許多國家或機構都發展出不適當用藥的評估準則來協助評估用藥適當性。可以分為兩種做法：概括性準則(implicit criteria)和條列性準則(explicit criteria)。

概括性準則需每一項用藥都需評估，雖然曠日廢時，但目的在找出用藥的不適當性原因及最佳解決方法。臨床上為了方便則可應用條列性準則，搭配臨床研究或專家學者建議來進行照護。最廣為應用的是 Beer's criteria、老年病患處方篩選工具 significantly improve medication appropriateness/STOPP 以及正確治療篩選警示性工具 screening tool to alert to right treatment/START。自 2011 年起，美國老年醫學會開始針

對高齡患者常見疾病和用藥，回顧臨床統計結果及文獻，建立了 Beer's criteria(潛在性不適當用藥 potentially inappropriate medication/PIM 準則)，目的在列出對於高齡患者可能造成疾病加重風險以及長期使用可能增加住院，死亡風險的藥物，以便於提醒臨床工作者在處方中發現這些藥物後，對於高齡患者的照護中應當謹慎處理相關風險及副作用。

2019 Beer's criteria 介紹及重要更新事項

Beer's criteria 主要針對 65 歲以上的用藥患者，提供臨床照護人員及政策制定者，在使用、選擇藥物時儘可能避免副作用，以達到最佳治療品質及成本效益。在 2019 年更新前，已確實減少了臨床上可能暴露的副作用及不必要的用藥。然而，Beer's criteria 不應該做為懲罰性的品質指標，因為病患治療策略有其歧異性，臨床人員需依照病患情況來做最適選擇，更不應因為本指引的建議而選擇更不適合病患的藥物。

2019 年版的 Beer's criteria 的更新方法與 2015 年版相似，並採用 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE) guidelines 來進行證據的審查與整合。該指引組成為：

- 一、 對大部分高齡來說不適用的藥品：依照器官系統、治療分類來做藥品區分，提出理由、建議證據等級和建議強度。以下(表一)僅列出證據強度高、且建議度為強的項目。
- 二、 在特定狀況下，對高齡來說不適用。例如藥物交互作用的問題藥物與高齡患者本身疾病的交互作用問題，例如 Warfarin 與非類固醇類消炎藥(NSAIDs)併用可能增加出血風險，若需併用，必須謹慎監測。以下(表二)僅列出證據強度高、且建議度為強的項目。另外在藥物-藥物交互作用方面，新增了
 - a. Opioids 與 benzodiazepines/gabapentinoids 不建議併用(除非在 opioid 和 gabapentinoids 轉換期間可短暫併用)
 - b. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)，macrolide antibiotics (不包括

Azithromycin) , and ciprofloxacin 與 warfarin 併用可能增加出血風險 TMP-SMX 可能增加 phenytoin 中毒風險； Ciprofloxacin 則可能增加 theophylline 中毒風險

- c. 併用三種以上或多種中樞性用藥可能增加跌倒風險，包括 antidepressants、antipsychotics、benzodiazepines、nonbenzodiazepine/benzodiazepine receptor agonist hypnotics、antiepileptics、opioids
- d. 併用後可能增加血清鉀上升的藥物一類

三、 需要謹慎使用的藥品，包含因高齡患者需依腎功能劑量調整的藥物。雖然臨床上建議謹慎使用，但事實上在意指並無確實證據會對高齡患者有益或傷害的，都有可能列入此歸類中。下表(表三)僅列出建議度為強的項目。舉例如

- a. 化療藥物中的 cisplatin，vincristine，cyclophosphamide，被專家學者以高度規範處方理由移除
- b. 直接性血管擴張劑本因容易造成 syncope 列入謹慎使用藥物，但在高齡患者中此症狀與太多變因有關而被移除
- c. 針對腎功能衰退的高齡患者，TMP-SMX 應慎用，以及 ACEi 併用 ARB 的患者，應慎防高血鉀
- d. 依腎功能調整劑量的藥物中新增了 TMP-SMX 和 ciprofloxacin 兩種抗生素，因為可能個別增加中樞神經副作用、肌腱斷裂、腎功能惡化及高血鉀的風險；Dofetilide 則可能增加 corrected QT interval prolongation 和 torsade de pointes 風險；edoxaban 則調整到限制 creatinine clearance 在 15 mL/min 以下不建議使用

新版的 Beer's criteria 移除已不在美國繼續使用的藥物，但不代表這些藥物適合高齡患者使用，而是將指引著重在高齡患者的用藥問題：例如 H2-antagonist 從避免使用在失智症或認知缺乏的高齡患者的建議中移除，原因在於證據力弱，且相較

Proton-pump inhibitor，H2-antagonist 不失為一個替代性的選擇；另外也針對使用上影響高齡者風險的藥品增加品項，例如

1. 有高度抗膽鹼性的 pyrilamine 和 methscopolamine，有高度抗膽鹼性藥物列於後(表四)
2. 針對心房顫動和心衰竭的用藥中，避免採用 digoxin 為第一線用藥。
3. glimepiride 因可能造成低血糖時間延長而避免使用。
4. metoclopramide 的使用時間也建議不應超過 3 個月。
5. 血清素回收抑制劑(SNRI)在容易跌倒或骨折的風險下被列入對高齡不適用，但在沒有更佳的藥品選擇下，也不應過度限制使用 SNRI 或其他抗憂鬱劑。
6. 合併有精神症狀的帕金森氏症高齡患者的治療中，原為首選的 aripiprazole 因為療效不彰而變更為 pimvanserin；而原本不建議使用在合併有精神症狀的帕金森氏症高齡患者的 quetiapine、clozapine 和 pimavanserin，也被審查小組排除了。基本上，所有的抗精神病藥物都不建議用在合併有精神症狀的帕金森氏症高齡患者的治療，前述三種藥物，在臨床療效以及安全性上，仍有其限制和考量。
7. 心衰竭的治療，也新增建議避免使用鈣離子通道阻斷劑(CCB)，NSAIDs，環氧化酶選擇性抑制劑 (COX-2)thiazolidinediones(降血糖用)，citolosol，以及使用 dronedarone 應謹慎注意。

此外，其他條列式準則用以評估老年病患 PIM 還包括了老年病患處方篩選工具(STOPP)和正確治療篩選警示性工具(START)做為改善藥物治療效果的工具。

老年病患處方篩選工具 STOPP/正確治療篩選警示性工具 START

STOPP 為 2008 年發展出，針對藥物不良反應評估高齡患者處方的工具，以 Delphi 法列出高齡患者的 65 項不適當用藥，依照生理系統分類，並針對該不適當用藥進行說明，例如藥物-藥物間不良交互作用、藥物-疾病間不良交互作用、提高老

人跌倒風險等。在過去研究曾指出，相較 Beer's criteria 而言，STOPP criteria 更容易且能偵測出更多潛在不適當用藥。

START 則是依據實證醫學觀點做為治療的篩選警示工具，依照六大系統分類提出藥物建議。目的在檢核應使用而未使用的藥物，提醒臨床人員確認有無未處理的疾病或臨床症狀，進一步釐清以擬定適當的治療計畫，避免併發症或改善預後。

結論

高齡不適當用藥評估工具的發展不僅是臨床人員在照護上的利器，更是未來提高藥物治療效果的重要工具。除了依循準則為病患進行評估和選擇最適治療之外，更需要在照護過程中依照證據和病患需求進行適當的溝通、確認和追蹤，才能為病患量身打造個人化最佳醫療。並且在未來隨時留意證據的收集和更新，對準則的應用和正確性才能確實掌握，以其在未來藥事照護上有更高品質、更有效率且安全性更高的水準

表一：高齡患者使用應避免使用的潛在不適用風險藥物

器官/系統/治療分類/藥物	理由	建議
心血管系統		
Dronedarone	曾有研究指出可能惡化永久性心房顫動或嚴重/近期代償性心衰竭的預後	避免用於久性心房顫動或嚴重/近期代償性心衰竭的患者
Nifedipine (immediate release)	有低血壓風險；有急性冠狀動脈缺血發作的風險	避免使用

器官/系統/治療分類/藥物	理由	建議
Amiodarone	對於維持竇性節律有效但相較於其他抗節律不整藥物對於 Af 治療有更大毒性。建議用在合併治療心衰竭及嚴重左心室肥大第一線用藥，且需控制節律而非速率	避免使用在 Af 第一線治療(除非病患有心衰竭或嚴重左心室肥大)
中樞神經系統		
Antidepressants (併用或單用) Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin (>6 mg/day) Imipramine	高度抗膽鹼性，且有鎮靜和姿勢性低血壓的風險；低劑量的 doxepin (≤ 6 mg/day) 使用上是安全的	避免使用
Barbiturates Amobarbital Butobarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	高度生理依賴性；對於睡眠治療有耐受性；若在低劑量時容易有過量用藥的風險	避免使用
Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isoxsuprine	並無療效	避免使用

器官/系統/治療分類/藥物	理由	建議
內分泌		
Estrogens with or without progestins	目前已有可能致癌的風險(乳癌和子宮內膜癌)；對於高齡女性的心血管/認知功能保護效果證據缺乏；針對陰道乾澀使用陰道雌激素是安全且有效的；但對於有乳癌病史的女性在經過非荷爾蒙療法後仍無改善時，須與醫療照護者確實討論低劑量陰道雌激素(estradiol <25 µg BIW)治療的好處與風險	避免全身性投藥(例如口服或局部貼片)
Growth hormone	證實對於身體質量組成影響不大，且會造成水腫，關節炎，腕管症候群，男性女乳症，空腹血糖控制不佳	除非經過嚴格的診斷標準確認為生長激素缺乏的患者；否則避免使用
Sulfonylureas (long acting) Chlorpropamide Glimepiride Glyburide (Glibenclamide)	Chlorpropamide: 可能在老年人身上造成低血糖時間延長；或造成SIADH Glimepiride and glyburide: 對老年人長時間低血糖有高度風險	避免使用
腸胃道系統		
Proton-pump inhibitors	可能有 <i>Clostridium difficile</i> 感染，骨質流失和骨折的風險	建議避免在高風險病患身上使用超過八週(口服類固醇或長期服用)

器官/系統/治療分類/藥物	理由	建議
		NSAIDs)除非病患有 erosive esophagitis、Barrett esophagitis、pathological hypersecretory condition 或任何因停藥(包括 H ₂ -antagonist)造成治療失敗的情況
<p>本表摘譯自 American Geriatrics Society， American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 67:674–694， 2019.</p>		

表二、與高齡患者自身疾病/症候群具有潛在不適用風險/交互作用的藥物

器官/系統/疾病	治療分類/藥物	理由	建議
心血管系統			
心衰竭	Thiazolidinediones (pioglitazone，rosiglitazone)	可能更容易造成體液滯留或惡化心衰竭	如前所示，須謹慎使用
	Dronedarone	可能增加高齡的心衰竭患者死亡率	

器官/系統/疾病	治療分類/藥物	理由	建議
Syncope	AChEIs Tertiary TCAs	AChEIs 易造成心搏過速，老年人可能因此發生 syncope Tertiary TCAs 及表列中的 antipsychotics 可能增加心搏過速或姿勢性低血壓	避免使用
骨骼肌肉系統			
曾有跌倒/骨折病史	Antiepileptics Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine / benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem Antidepressants TCAs SSRIs SNRIs	可能造成共濟失調、精神動作功能缺乏、昏厥、增加跌倒風險。短效或長效的 BZD 都沒有比較安全。使用這類藥物時需考慮其他具中樞活性的藥物(如抗癲癇、opioid 受體結合劑、抗精神病、抗憂鬱、BZD/非 BZD/其他類鎮靜安眠藥物)，減量及搭配其他策略以減少跌倒和骨折的風險。在抗憂鬱劑的研究結果呈現多重結論，但並不表示其風險相較於其他藥物是較低的。	除非替代藥物並非更安全,不建議使用；除非有情緒障礙或癲癇，不建議使用抗癲癇藥物

器官/系統/疾病	治療分類/藥物	理由	建議
泌尿生殖系統			
女性尿滯留(不論類型)	Estrogen oral and transdermal(除了陰道用 Estrogen)	缺乏療效(口服 estrogen)	女性避免使用
<p>本表摘譯自 American Geriatrics Society , American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 67:674–694 , 2019.</p>			

表三、高齡患者應謹慎使用的潛在不適用風險藥物

藥物	理由	建議	證據強度
Aspirin 用於心血管疾病及大腸直腸癌的出及預防	Aspirin 造成的出血風險明顯於高齡者增加。有些研究建議在心血管疾病的初級預防並未看到綜合益處，但目前證據並未顯示一個明確結論。目前針對在高齡患者使用 Aspirin 多建議在次級預防。	70 歲以上謹慎使用	中
Dabigatran Rivaroxaban	在 75 歲以上患者，若用來治療靜脈血栓栓塞(VTE)或心房顫動(Af)時，相較於 warfarin 和其他 direct oral anticoagulants 更容易有腸胃道出血風險	75 歲以上治療脈血栓栓塞 (VTE)或心房顫動(Af)時	中
Carbamazepine Diuretics Mirtazapine Oxcarbazepine SNRIs/SSRIs TCAs Tramadol	可能加重抗利尿激素分泌失調症候群 (SIADH)或 hyponatremia；在老年人使用時應在起始/調整劑量後監測鈉離子濃度	謹慎使用	中
Dextromethorphan/ quinidine	對於譫妄的行為症狀缺乏療效(且對假性情緒障礙”PBA”也無適應症)可能增加跌倒風險且有臨床顯著的藥物交互作用。	謹慎使用	中
Trimethoprim- sulfamethoxazole	與 ACEi/ARB 併用時可能因 creatinine 清除率下降而有高血鉀風險	謹慎使用	低

本表摘譯自 American Geriatrics Society， American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 67:674–694， 2019.

表四、具有高度抗膽鹼性的藥物

心血管疾病	
Antiarrhythmic	Disopyramide
中樞系統疾病	
Promethazine	Triprolidine、Pyrilamine
Antidepressants	Amitriptyline、Amoxapine、Clomipramine、Desipramine、Doxepin (>6 mg)、Imipramine、Nortriptyline、Paroxetine、Protriptyline、Trimipramine
Antiparkinsonian agents	Benztropine、Trihexyphenidyl
Antipsychotics	Chlorpromazine、Clozapine、Loxapine、Olanzapine、Perphenazine、Thioridazine、Trifluoperazine
泌尿系統疾病(針對尿滯留)	
Antimuscarinics	Darifenacin、Fesoterodine、Flavoxate、Oxybutynin、Solifenacin、Tolterodine、Trospium
腸胃系統疾病	
Antiemetics	Prochlorperazine、Promethazine
其他用途	
Antihistamines (第一代)	Brompheniramine、Carbinoxamine、Chlorpheniramine、Clemastine、Cyproheptadine、Dexbrompheniramine、Dexchlorpheniramine、Dimenhydrinate、Diphenhydramine (限口服)、Doxylamine、Hydroxyzine、Meclizine、Clidinium-chlordiazepoxide

Antispasmodics	Atropine(眼用除外) 、 Belladonna alkaloids 、 Scopolamine(眼用除外)
Dicyclomine	Homatropine(眼用除外) 、 Hyoscyamine 、 Methscopolamine 、 Propantheline
Skeletal muscle relaxants	Cyclobenzaprine 、 Orphenadrine

本表摘譯自 American Geriatrics Society , American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 67:674–694 , 2019.

參考文獻

1. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 67:674–694 , 2019.
2. Denis O' Mahony et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2. Age and Ageing 2015; 44: 213 – 218
3. 陳姿吟, et al。簡介老人用藥準則之工具。家庭醫學與基層醫療。卷 26;第 9 期。P370-376。
4. 臺灣老年醫學會 主編。周全性老年醫學評估的原則與技巧。初版一刷。臺北市。合劑圖書出版社。2007 年。
5. 臺灣老年醫學會 主編。老年病症候群。二版一刷。臺北市。合劑圖書出版社。2020 年。



美國 FDA 核准 Dupixent® (dupilumab)擴大用於治療中度至重度之兒童氣喘

蘇秀婷 藥師

前言

氣喘是兒童常見的慢性疾病之一。以美國為例，2020年約有75,000名6至11歲的兒童患有無法控制的中度至重度的氣喘¹。在台灣，根據國民健康署2013年國民健康訪問調查結果，12歲以下的兒童經醫師診斷患有氣喘的比率為6.7%，男童氣喘的比率為7.8%，高於女童的5.4%，以2014年12歲以下人口數推估，約有16萬5千多位兒童患有氣喘²。儘管使用目前標準的吸入性皮質類固醇和支氣管擴張劑進行治療，這些兒童仍可能陸續出現嚴重症狀，例如：咳嗽、喘息和呼吸困難...等，可能還需要使用全身性皮質類固醇，但是這些藥物具有更重大不良反應之風險。此外，控制不佳的氣喘可能影響這些兒童的呼吸能力，甚至影響他們的成長。

Dupilumab 近年被用於治療中重度異位性皮膚炎、氣喘等過敏性疾病(表一)，在2021年10月經美國食品藥物管理局(FDA)核准用於兒童中重度氣喘。

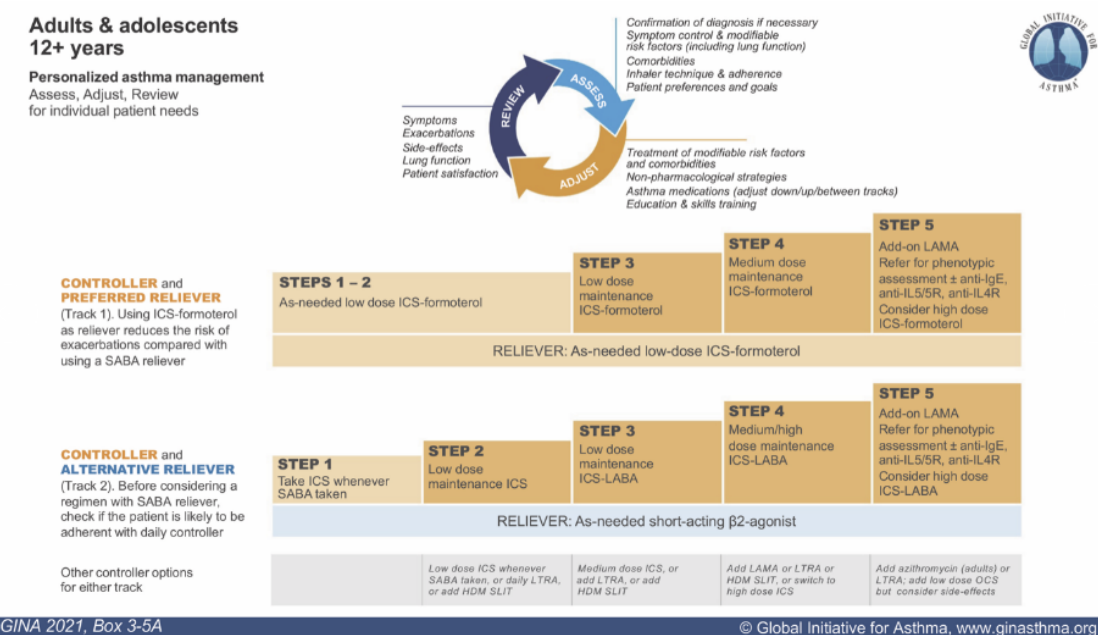
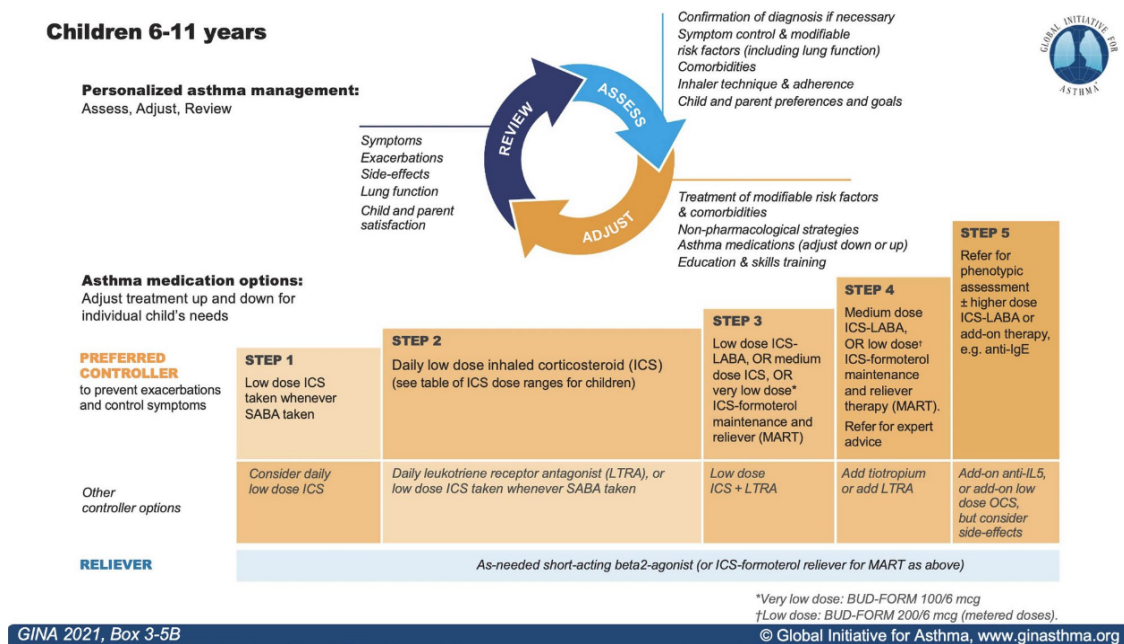
表一、美國與台灣食品藥物管理局核准 Dupilumab 時程表

核准年份	核准國家	對象	適應症
2017年03月	美國	成人	異位性皮膚炎
2018年07月	台灣	成人	異位性皮膚炎
2018年10月	美國	12歲以上	氣喘
2019年05月	美國	12-17歲	異位性皮膚炎
2019年12月	台灣	12-17歲	異位性皮膚炎 ³
2020年07月	台灣	12-17歲	氣喘 ³
2021年10月	美國	6-11歲	氣喘 ⁴

藥物治療

根據全球氣喘創議組織(Global Initiative For Asthma, GINA 2021)⁵，氣喘分為兩大類：第二型發炎 (type 2 inflammation) 所導致的第二型氣喘 (type 2 asthma) 以及非第二型氣喘 (non-type 2 asthma)。而嚴重型氣喘 (severe asthma) 有超過一半屬於第二型氣

喘，其致病機轉相當複雜，因此藉由分類，進而採取不同的方式治療。氣喘的藥物選擇以及劑量調整是根據氣喘的控制程度來決定，即所謂的階梯式治療，共分五階(圖一)。第五階則再加上口服類固醇或生物製劑 anti-IgE 治療，以下表格為美國 FDA 已核准用於第二型氣喘之生物製劑的生物標記及療效，其中以 Dupilumab 使用年齡最廣，可提供 6 歲以上兒童使用⁶。



圖一、全球氣喘創議組織(Global Initiative For Asthma, GINA 2021)氣喘治療指引⁵

表二、美國食品藥物管理局已核准第二型氣喘之生物製劑的生物標記及療效比較⁶

生物製劑	作用機制	生物標記	急性發作	肺功能	生活品質	類固醇使用
Dupilumab Dupixent	anti-IL-4R α	BES ^a \geq 150 cells/ μ L ; FeNO \geq 25 ppb	降低 50-70%	改善 FEV1	改善	減少 OCS
Omalizumab Xolair	anti-IgE	allergen-specific IgE ; BES \geq 260 cells/ μ L 、 FeNO \geq 20 ppb 反應較佳	降低 25%	改善很少或意義不明確	改善	減少 ICS ; OCS 無研究數據
Mepolizumab Nucala	anti-IL-5	-	可降低 50%	改善 ; FEV1 無差異	改善	減少 OCS
Reslizumab 本院無	anti-IL-5	BES \geq 300 cells/ μ L ; 在嗜酸性球較高、過去一年發作較多者反應較佳	降低 50-60%	改善 FEV1	改善	無評估研究
Benralizumab Fasenra	anti-IL-5R α		降低 25-60%	改善 FEV1	改善	減少 OCS

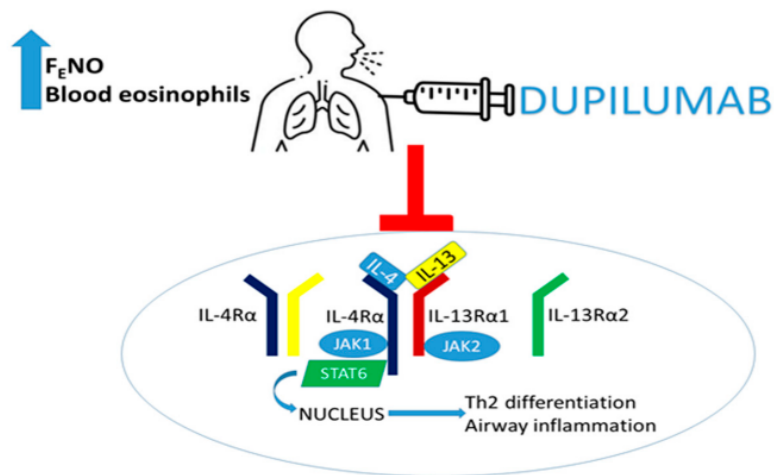
a. 血液中嗜酸性球數目 (peripheral blood eosinophils, BES)

藥理機轉^{3,7}

Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體(圖二)，它能專一性地結合於介白素-4 (IL-4) 以及介白素-13 (IL-13)受體複合體上的介白素-4 α 受體(IL-4R α)次單位，進而抑制 IL-4 及 IL-13 的訊息傳遞。Dupilumab 可藉由與第 I 類(Type I)受體結合而抑制 IL-4 訊息傳遞，以及藉由與第 II 類(Type II)受體結合而同時抑制 IL-4 及 IL-13 之訊息傳遞。

發炎是氣喘和異位性皮膚炎的重要病理成因。體內的 IL-4 與 IL-13 受體會被過度活化，進而啟動多種發炎路徑(例如 STAT 和 JAK)，進一步引起不同細胞的發炎，其中 STAT-6 磷酸化的途徑會誘發一氧化氮合成酶及呼吸道黏液產生(圖二)。

Dupilumab 阻斷 IL-4R α 可抑制 IL-4 以及 IL-13 細胞激素所誘發的發炎反應，包括釋放促發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines)、趨化素(chemokines)、一氧化氮 (FeNO)及免疫球蛋白 E (IgE)。



圖二、Dupilumab作用機轉⁷

臨床療效

FDA 核准 Dupilumab 用於 6 至 11 歲兒童中至重度氣喘，是基於第 3 期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 LIBERTY ASTHMA VOYAGE Trial 的結果。主要終點(primary endpoint)為患者一年內嚴重氣喘發作率，次要終點(secondary endpoints)包含患者從基線的變化以及透過對氣喘控制問卷 7 點量表(ACQ-7-IA)的變化來衡量。試驗評估 Dupilumab 對無法控制的中度至重度兒童氣喘的療效和安全性。其中超過 90%的兒童患有至少一種第二型發炎炎症以及嗜酸性白血球 $\text{EOS} \geq 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 。Dupilumab 的劑量為 100 mg/kg ($\geq 15 \text{ kg}$) Q2W 或 200 mg ($\geq 30 \text{ kg}$) Q2W，嚴重氣喘發作率相較於對照組顯著降低，一年內平均降低 65% (嚴重氣喘發作率:每年 0.24 vs 0.67 次)¹。

透過預測的支氣管擴張劑前 FEV₁ (predicted pre-bronchodilator FEV₁)的百分比來衡量，相較於對照組，使用 Dupilumab 兩週就能改善肺功能，在 12 週時可改善 5.32%。在 24 週時，以 ACQ-7-IA 評估，患者的氣喘顯著改善(81% vs 64%)¹，提升個人以及家庭的生活品質。

安全性結果與已知治療 12 歲以上、無法控制的中重度氣喘患者的結果一致。

Dupilumab 相較於對照組，副作用發生率為 83%與 80%，其中較常見的是注射部位反應（18% vs 13%）、病毒性上呼吸道感染（12% vs 10%）和嗜酸性白血球增多症（6% vs 1%）¹。

使用劑量

用於氣喘，以皮下注射給藥。

對象	條件分類	建議劑量
成人及青少年 (12歲及以上)	口服皮質類固醇依賴型之氣喘病人或 重度氣喘合併中至重度異位性皮膚炎	起始劑量為600 mg，接著以300 mg隔週注射一次
	其他病人	起始劑量為400 mg，接著以200 mg隔週注射一次。
兒童 (6至11歲) ⁴	體重 ≥15 至 <30 kg	每兩週100 mg或每4週300 mg
	體重 ≥30 kg	每兩週200 mg

不良反應

不良反應	發生率	處置
過敏反應	< 1%	若出現重大過敏反應，應停藥
結膜炎和角膜炎	結膜炎最常見	治療期間痊癒或逐漸康復
寄生蟲(蠕蟲)感染	臨床試驗中排除已知 有蠕蟲感染的患者	是否會影響對抗蠕蟲感染的免疫反應尚 不清楚
嗜酸性白血球增多症 (5,000 細胞/mcL)	<1%	試驗治療期間降回接近基準值

結論

綜合以上臨床研究結果以及治療指引，Dupilumab 可顯著改善患者的肺功能、減低嚴重氣喘發作率，因此美國 FDA 核准中重度兒童氣喘的治療新選擇也帶來了新的希望，這類生物製劑比起傳統藥物不僅在療效方面大幅提升，又能改善生活品質以及減少口服類固醇使用是具有極大的優勢，藉由發展新一代的生物製劑加上政府核准適應症，可以提供更多醫療治療選擇，提供給需要的人。

參考文獻

1. Sanofi. FDA expands approval of Dupixent[®] (dupilumab) to include children aged 6 to 11 years with moderate-to-severe asthma. Sanofi/ PRESS RELEASES, October 20 2021.
2. 衛生福利部國民健康署，發佈單位:慢性疾病防治組/新聞稿，2015
3. 中文仿單
4. Judith Stewart. Dupixent FDA Approval History. FDA Approval History Nov 8, 2021
5. GINA 2021 Pocket Guide for diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients
6. 廖信閔、張漢煜，第二型嚴重氣喘 (Type 2 Severe Asthma)病患的精準治療，內科學誌 2020 :31:157:169
7. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V. The Role of Dupilumab in Severe Asthma. Biomedicines 2021, 9(9), 1096



前言

乳癌病患中 HER-2 陽性約佔 20%，相較於 HER-2 陰性，其癌細胞有更高的增生速率，以致於預後較差，第一個標靶藥物 Trastuzumab 的出現，改寫了 HER-2 病患治療史同時也大幅提升五年存活率，雖然標靶藥物延長了存活時間，但對於難治型或具有抗性的 HER-2 陽性乳癌，仍需併用化療才能有較佳的預後，也是目前治療的一線選擇，因應此種協同治療效應，抗體藥物複合體(antibody-drug conjugate, ADC)的概念快速發展。

ADCs 結構

抗體藥物複合體是結合抗體和藥物於一體的標靶藥，主要由三個部分所組成(Fig. 1)，分別為專一性抗體 (antibody)、細胞毒殺藥物 (payload) 及連結子 (linker)，將細胞毒殺藥物透過連結子接合於專一性高的抗體，利用抗體專一性優勢，改善傳統細胞毒殺藥物非專一性作用的缺點，讓治療效果達到最大且有較低的毒性。

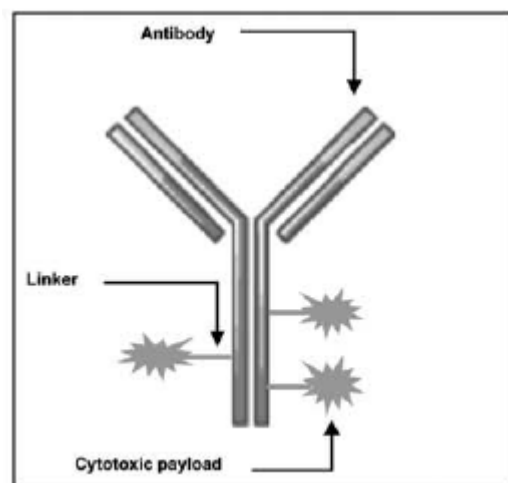


Figure 1. ADCs 結構

專一性抗體 (antibody)

Immunoglobulin G (IgG) 為主要的 ADCs 抗體骨架，特別是 IgG1，不僅容易生產也有很好的補體結合性(complement-fixation)和 FcγR-結合能力(FcγR-binding capacities)，因此可產生抗體依賴性細胞毒殺作用(antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC)和補體毒殺作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)。理想的抗體結合標的只表現於腫瘤細胞上，實際上卻常常也表現在正常細胞上，因此這些抗原被定義為腫瘤相關性(tumor-associated)而非腫瘤專一性(tumor-specific)，副作用的產生除了因攻擊腫瘤細胞(on target-on tumor toxicity)也可能因作用在正常細胞(on target-off tumor toxicity)而造成，另外，也可能因為非特定標的(off target-off tumor toxicity)而產生無法預期的毒性。以乳癌為例，目前成功的標的有 HER-2 及 Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2)，分別應用於 HER-2 陽性乳癌和三陰性乳癌。

細胞毒殺藥物 (payload)

ADCs 改善了抗腫瘤藥物的治療指數 (therapeutic index)，藉此可以應用更多毒性度較高或不同作用機轉的藥物來治療已具抗性的癌細胞，細胞毒殺藥物量的多寡常反映治療效益，藥物抗體比(Drug-to-Antibody Ratio, DAR)是用來表示每個抗體可乘載的細胞毒殺藥物量。另外，有些細胞毒殺藥物具有旁觀者效應(bystander effect)，有較高的細胞可穿透性(cell-permeable)，除了毒殺標的癌細胞外也可以影響周圍環境的癌細胞，適合用於治療抗原表現量不一的腫瘤類別。

連結子 (linker)

連結子是 ADCs 的重要構造，其穩定性影響了各種參數，如:藥物在血液中的安定性、對腫瘤的穿透力、藥物抗體比和旁觀者效應。不穩定的連接子可能會提早釋放細胞毒殺藥物引起全身性毒性。連接子可以能否被切斷來區分，可切斷型連接子依照設計的不同，可透過 pH 值改變、氧化還原反應或者是蛋白酶的作用被切斷，進而釋放

出藥物載體。不可切斷型連接子則由標靶細胞內的溶體酶 (lysosomal enzyme) 降解整個抗體與連結子後才釋放藥物，優點是藥物整體穩定性較好，也比較不容易產生脫靶問題 (off-target)，缺點是這類連接子不具有細胞穿透性，藥物較不容易釋放出來，因此旁觀者效應較弱。

現行應用於 HER-2 陽性乳癌之 ADCs

Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1)

Ado-Trastuzumab Emtansine 是第一個用於 HER-2 陽性乳癌的 ADC，結合抗 HER2 的抗體 trastuzumab 和抑制微管聚合的毒性物質 DM1，連接子屬不可切斷型，藥物內吞入細胞後經由酵素水解作用釋放出 Lys-DM1 (Fig. 2)，目前可用於轉移性乳癌，常見副作用為噁心、疲累、血小板低下、腹瀉和肝指數上升((Fig. 3)，長時間使用也要注意週邊神經病變的發生。

在 EMILIA 試驗中，接受過 trastuzumab 與一種 taxane 治療失敗後的 HER-2 陽性轉移性乳癌病人，T-DM1 併用 capecitabine 與 lapatinib 併用 capecitabine 相比，可顯著改善整體存活期(29.9 vs 25.9 months、HR 0.75、95% CI 0.64-0.88)。在 TH3RESA 試驗中，第二線以後的 HER-2 陽性轉移性乳癌，T-DM1 相較於醫師自我用藥可顯著改善無惡化時間(6.2 vs 3.3 months、HR 0.53、95% CI 0.42-0.66)和整體存活期 (22.7 vs 15.8 months、HR 0.68、95% CI 0.54-0.85)。近期的試驗，KATHERINE 指出，對於 HER-2 陽性早期乳癌於術前化療後的有殘餘病灶，使用 T-DM1 相較於 trastuzumab 可改善三年的無侵襲性疾病存活率(88.3 vs 77%、95% CI、0.39-0.64)。

Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki (T-DXd)

T-DXd 的抗體骨架和 T-DM1 同為 trastuzumab，而連接子和細胞毒殺藥物不同，使得許多藥物特性不同於 T-DM1。T-DXd 的連接子屬可切斷型，經由癌細胞中功能上調的組織蛋白酶(cathepsins)和溶體酶裂解(Fig. 2)，搭載的細胞毒殺藥物為第一型拓樸

異構酶抑制劑 (topoisomerase 1)，因具細胞可穿透性而具有旁觀者效應，使其可作用於異質度高或 HER-2 低表現的腫瘤細胞，目前可用於轉移性乳癌，在二期臨床試驗 DESTINY-Breast01 中，T-DXd 用於 T-DM1 治療失敗後的轉移性乳癌，客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 可達 60.6%，無惡化時間為 16.4 個月；其中更發現對於有無症狀腦轉移的病患，客觀緩解率為 58.3%，無疾病惡化時間 18.1 個月。另外，在三期臨床試驗 DESTINY-Breast03 中，對於一線治療失敗後的 HER-2 陽性轉移性乳癌，T-DXd 相較於 T-DM1 顯著改善了 12 個月無疾病惡化期 (75.8% vs 34.1%、HR 0.28、95% CI 0.22-0.37)，也提升了客觀緩解率 (79.7% vs 34.2%)，但有較高比率產生間質性肺疾病和肺炎 (10.5% vs 1.9%)。

常見副作用為噁心、嘔吐、疲累和腹瀉 (Fig. 3)，需特別注意 T-DXd 有較高比率發生肺部相關副作用，如間質性肺疾病和肺炎，使用藥物須密切注意肺部症狀，一但有任何不適須暫停給藥，並視臨床狀況給予類固醇 (0.5-1 mg/kg of prednisone or equivalent dose)。發生 grade 1 間質性肺疾病，可待症狀恢復再開始使用藥物；但若為 grade 2 或更嚴重之間質性肺疾病，則建議永久停用。

因為 T-DXd 的旁觀者效應，對於 HER-2 低度表現腫瘤的反應也引發關注，在一項一期的試驗中發現其客觀緩解率為 37%，無疾病惡化期為 11.1 個月。後續進行中的研究 DESTINY-Breast04 和 DESTINY-Breast06 則特別針對該群 HER-2 低度表現的乳癌病患，以評估其治療效益。

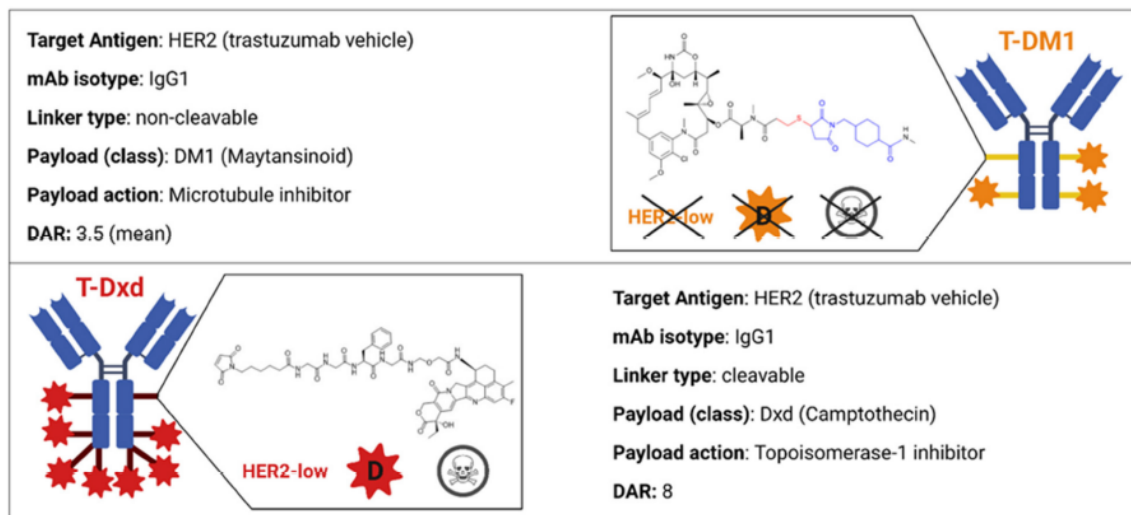


Figure 2. Main features of ADCs currently FDA-approved for the treatment of BC.

Abbreviations: T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mAb, monoclonal antibody; DAR, drug-to-antibody ratio; DM1, emtansine; DxD, deruxtecan; Biorender.com (accessed on 15 March 2021).

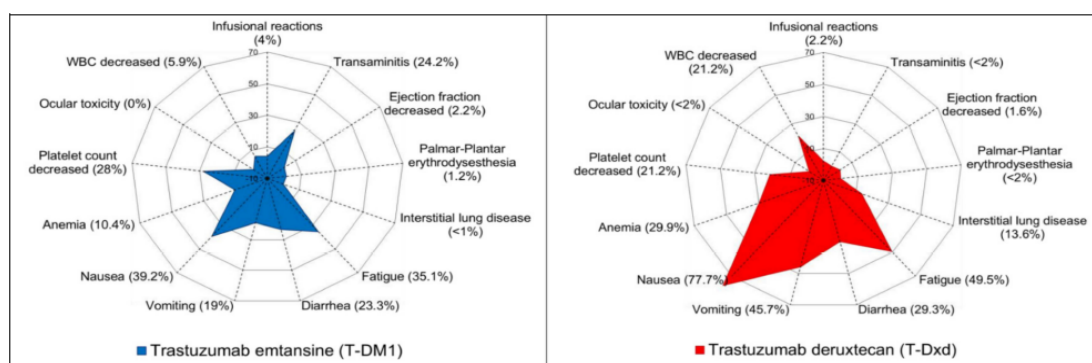


Figure 3. Toxicity profiles of the antibody–drug conjugates currently approved or in late stages of development.

Abbreviations: WBC, white blood count; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan

結論

抗體藥物複合體因結合了治療專一性和腫瘤毒殺性，使得乳癌治療上有了新的展望，有許多同類藥物的試驗正在積極進行中。此外，獨特的旁觀者效應，對於異質性大或低度表現的腫瘤細胞，可能有額外的治療益處，更可能改變現有的標準治療模式。未來的課題仍是利用專一的生物標記(Biomarker)找出最適當的病人族群，同時避免或減少嚴重副作用的產生。

參考文獻

1. Emanuela Ferraro et al. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Research* (2021) 23:84
2. Nicolò, Eleonora et al. Antibody–drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future?, *Current Opinion in Oncology*: September 2020 - Volume 32 - Issue 5 - p 494-502
3. Corti, C.et al. Antibody–Drug Conjugates for the Treatment of Breast Cancer. *Cancers* 2021, 13, 2898.