



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

108 年 11 月第 176 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：Lifitegrast (Xiidra®)
2. 藥物安全資訊：Ibrance、kisqali 和 verzenio 使用於乳癌病人出現嚴重的肺部發炎

## 新藥介紹：Lifitegrast (Xiidra®)

撰稿：林志翰藥師；校稿：張伶祝總藥師

### 壹、前言

乾眼症是指一系列因淚液分泌減少或淚膜不穩定的疾病，伴隨著角膜不適外，甚至有發炎情形，或出現其他影響視覺的症狀。隨著 3C 產品的普及，乾眼症 (dry eye disease, DED) 逐漸成為現代人的文明病，其發生率約為 5-50%<sup>1</sup>。

現今乾眼症的治療，除了改善病人生活習慣及教導病人如何因應環境因素外，藥物治療主要目的是補充淚液、減輕乾眼之症狀與不適、避免角膜受到傷害，及維持眼球的光滑表面，目前常用的三大類藥物有人工淚液、免疫調節劑及類固醇製劑 (表一)。

這三類的藥物大多僅能緩解乾眼症的症狀，其中近年來廣泛被使用，2002 年上市的 cyclosporine (Restasis®) 是一種局部免疫調節劑，經由美國 FDA 核准用於乾眼症治療。不過，在一篇系統性回顧中顯示，cyclosporine 療效並不一致，且與人工淚液的效果沒有顯著差異，仍有待更大型的研究來實證其療效<sup>3</sup>。

2019 年 5 月，衛生福利部食品藥物管理署核准一種小分子的整合素 (integrin) 拮抗劑藥物，即為本次介紹的新藥 lifitegrast (Xiidra®)，它的藥理作用及抗發炎特性，成為乾眼症治療的新選擇。

表一、治療乾眼症的藥物<sup>2</sup>

分類	作用機轉	代表藥物
人工淚液 Artificial tears	提供潤濕功能 稀釋發炎物質 降低淚液滲透	眼藥水劑型：Tears Naturale <sup>®</sup> 眼藥膏劑型：Duratears <sup>®</sup> 凝膠劑型：carbomer ( Ginsol Gel <sup>®</sup> )
免疫調節劑 Immunosuppressive agent	局部免疫調節劑	眼用乳劑：cyclosporine ( Restasis <sup>®</sup> )
類固醇 Glucocorticoids	減少發炎反應	眼藥水劑型：prednisolone ( Econopred <sup>®</sup> ) 、 fluorometholone ( Foxone <sup>®</sup> ) 、 betamethasone ( Fusone <sup>®</sup> )

## 貳、機轉與適應症<sup>4</sup>

本品是第一型淋巴球功能相關抗原 (lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1) 拮抗劑，可與整合素 (integrin) 第一型淋巴球功能相關抗原 (LFA-1) 結合，並阻斷其與細胞間粘附分子1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的交互作用；當LFA-1/ICAM-1產生交互作用後，可能形成免疫突觸 (immunological synapse)，誘發T細胞活化並移動至目標組織。體外試驗證實，本品可抑制T細胞對ICAM-1的黏著，並抑制人體周邊血液單核細胞分泌發炎性細胞激素。

Lifitegrast分別在2016年美國FDA及2019年台灣TFDA被核准上市，適應症是治療乾眼症的徵象及症狀。

## 參、藥物動力學<sup>4</sup>

在一項第3期人體試驗中，收錄47位乾眼症病人，給予每天使用2次，每次1滴lifitegrast 5%點眼液，分別於使用的180天和360天，測量用藥前的lifitegrast血漿濃度 (plasma trough concentrations)，結果有9人(19%)血漿之lifitegrast濃度超過最低可分析定量濃度0.5 ng/mL，範圍是0.55 ng/mL~ 3.74 ng/mL。另外代謝及分布尚未有明確資訊，有待後續研究。

## 肆、交互作用<sup>5,6</sup>

無顯著交互作用。

## 伍、用法用量<sup>5</sup>

本品建議劑量為一天兩次 (間隔約12小時)，兩眼各點一滴藥水。點完藥水後，單次使用小瓶應立即丟棄。

## 陸、副作用<sup>4,5,6</sup>

常見的副作用（5-25%）為味覺障礙、使用部位刺激反應、視力下降。較少見的副作用（1-5%）為頭痛、視野模糊、眼睛搔癢、眼部不適、結膜充血、淚液分泌過多、眼部分泌物、鼻竇炎等。此外，在上市後監控期間有出現紅疹及眼部腫脹的案例，有待更大型的試驗來證實。

## 柒、注意事項<sup>4</sup>

使用本品前應先取下隱形眼鏡，點完藥水後 15 分鐘才能再戴上隱形眼鏡。藥品放置於原始的鋁箔袋內，並保存在 20-25°C 的環境下。

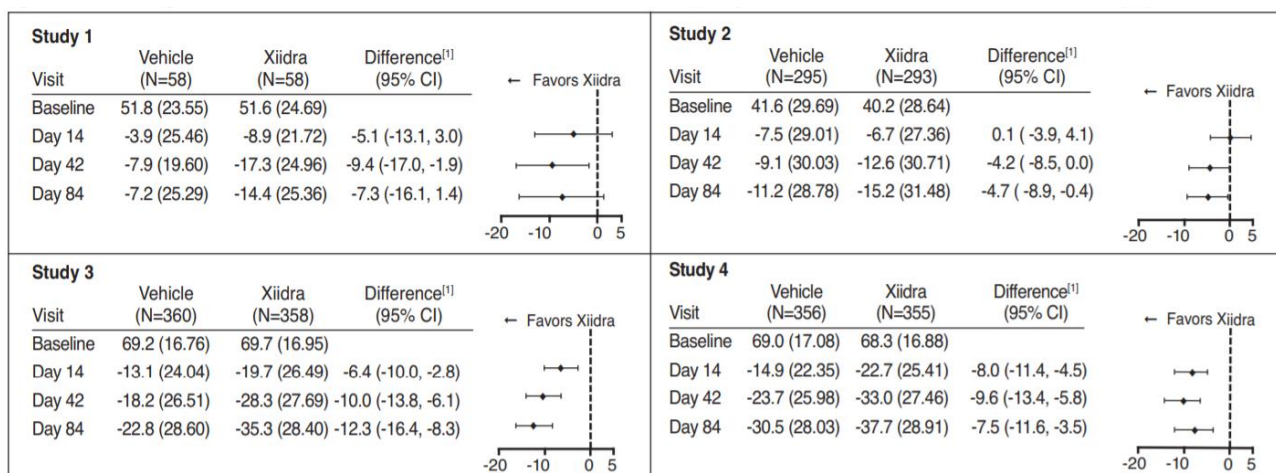
## 捌、臨床實驗結果及療效分析

有四項為期 12 週的隨機對照臨床試驗，結果顯示本品具有安全性及有效性。乾眼症病人接受每天 2 次，每次 1 滴 lifitegrast 或安慰劑治療，每次試驗回診時，藉由記錄病人的下角膜螢光染色分數（inferior fluorescein corneal staining score, ICSS）（0-4，0=無染色，1=少量/罕見點狀病灶，2=有離散且可計數的病灶，3=病灶多到難以計數，但未互相融合，4=病灶互相融合）及眼乾分數（eye dryness score, EDS）（0-100，0=沒有不適，100=最大不適），來評估乾眼症表徵。給藥組之乾眼症表徵與乾眼症症狀皆有顯著改善，且無出現未預期的治療不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs）<sup>4,7-10</sup>，試驗基本資料如表二。

表二、臨床試驗基本資料<sup>7-10</sup>

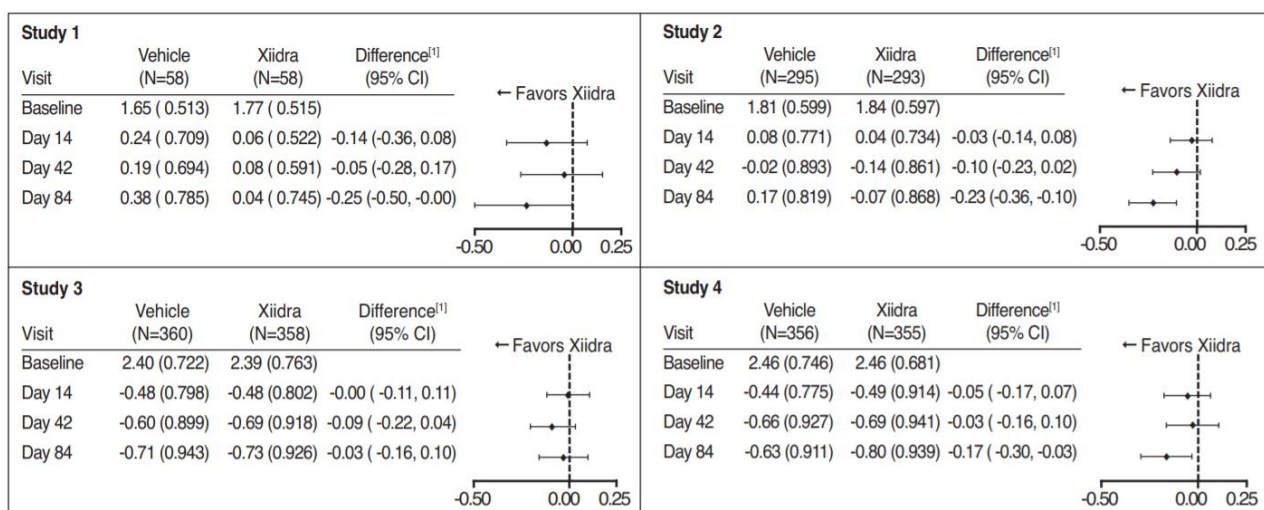
臨床試驗	Study 1 Semba CP et al. 2012 (Phase II study)	Study 2 Sheppard JD et al. 2014 (OPUS-1)	Study 3 Tauber J et al. 2015 (OPUS-2)	Study 4 Holland EJ et al. 2017 (OPUS-3)
給藥組人數	172， 其中57人給0.1% 眼藥水、57人給1% 眼藥水、58人給5% 眼藥水。 *僅針對5%組討論	293	358	355
控制組人數	58	295	360	356
主要 試驗指標	下角膜螢光 染色分數（ICSS）	下角膜螢光 染色分數（ICSS）	下角膜螢光 染色分數（ICSS）	眼乾分數 （EDS）

雖然每篇臨床試驗的主要試驗指標有所不同，但因每篇試驗都有與基礎值相比的ICSS及EDS，試驗結果以ICSS及EDS比較如圖一及圖二。在試驗過程的第42天和第84天，可觀察到給藥組有較大的EDS下降量，顯示本品能改善乾眼症症狀(圖一)<sup>4</sup>。在試驗過程的第84天，四項試驗中有三項試驗可觀察到給藥組的ICSS降幅較大，顯示本品能改善乾眼症表徵(圖二)<sup>4</sup>。



[1]在試驗2：對照組治療有一名受試者因未指明受試驗而排除未列入分析。

圖一、眼乾分數(EDS)相較於基準期的平均變化(標準差[SD])及治療差異(給藥組-對照組)<sup>4</sup>



圖二、下角膜螢光染色分數(ICSS)相較於基準期的平均變化(標準差[SD])及治療差異(給藥組-對照組)<sup>4</sup>

於2016年發表之SONATA，是一項為期1年的隨機分配、多中心、雙盲、賦形劑對照的第三期臨床試驗，評估本品用於治療乾眼症的安全性，收錄331名乾眼症病人，其中有220人使用lifitegrast 5%，試驗結果顯示使用本品的病人並未出現未預期的治療不良事件，且耐受性與安全性皆良好<sup>11</sup>。

除了上述5項臨床試驗外，尚有2項回溯性圖表分析 (retrospective chart review)，評估本品療效性與安全性。其一，共收錄168位中等到嚴重程度的乾眼症病人，每位病人皆每天使用2次，一次1滴lifitegrast 5%，持續使用6個月後，在症狀改善部分，大部分病人皆有中等到顯著的改善；而在安全性部分，全部的病人皆適應良好，沒有出現未預期的治療不良事件；而最常發生的副作用為味覺障礙 (16%)，其次為視野模糊 (9.5%)<sup>12</sup>。另一項由杜克眼科中心所進行的試驗，共收錄121位乾眼症病人，病人在使用lifitegrast 5%後，發現在MMP-9濃度 (matrix metalloproteinase-9, 一種乾眼症所表現的發炎生物標記)、角膜螢光染色分數 (corneal staining score, CSS) 及淚膜破裂時間 (tear break-up time, TBUT) 皆有顯著的改善<sup>13</sup>。

## 玖、結論

Lifegritast 為第一型淋巴球功能相關抗原拮抗劑，能抑制 T 細胞黏著至人體的 ICAM-1，進而抑制人體周邊血液單核細胞分泌發炎性細胞激素，經由多項臨床試驗證實能改善乾眼症的症狀及表徵，惟研究顯示會造成病人味覺改變及眼睛刺激等副作用，在使用上需注意。此外，在試驗中也發現一些曾使用 cyclosporine (Restasis®) 但仍未改善的病人，使用 lifegritast 後也有顯著的症狀改善，但仍有待其他大型臨床試驗來佐證<sup>12</sup>。隨著 lifitegrast 的上市，期盼能造福更多受乾眼症所苦之病人，使其得到更有效的治療。

## 拾、參考文獻

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 ;15(3):334-365.
2. Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern® *Ophthalmology*. 2019;126(1):286-334.
3. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, et al. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD010051. doi: 10.1002/14651858.CD010051.pub2.
4. 藥品仿單：璨睛點眼液 5%。Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027666> Accessed 09/2019
5. Micromedex：Lifitegrast. Available at [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0C93EA/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4691DA/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=lifitegrast&UserSearchTerm=lifitegrast&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0C93EA/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4691DA/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=lifitegrast&UserSearchTerm=lifitegrast&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#) Accessed 09/2019
6. Uptodate：Lifitegrast. Available at [https://www.uptodate.com/contents/lifitegrast-drug-information?search=lifitegrast&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~6&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F46944533](https://www.uptodate.com/contents/lifitegrast-drug-information?search=lifitegrast&source=panel_search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F46944533) Accessed 09/2019
7. Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist(SAR 1118)for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1050-60.
8. Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology*. 2014;121(2):475-83
9. Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2423-31
10. Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial(OPUS-3). *Ophthalmology*.

2017;124(1):53-60.

11. Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea*. 2016;35(6):741-8.
12. Atallah RT, Castanos MV, Najac R, et al. Six months' treatment with lifitegrast in patients with moderate-to-severe symptomatic dry eye: a retrospective chart review. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1033-1037.
13. Tong AY, Passi SF, Gupta PK. Clinical Outcomes of Lifitegrast 5% Ophthalmic Solution in the Treatment of Dry Eye Disease. *Eye Contact Lens*. 2019. doi: 10.1097/ICL.0000000000000601.

## 藥物安全資訊

### Ibrance、kisqali 和 verzenio 使用於乳癌病人 出現嚴重的肺部發炎

撰稿：陳龍文藥師；校稿：雷才萱主任

#### 壹、前言

在全球，乳癌是僅次於肺癌第二常見的惡性腫瘤，每年有超過 200 萬例<sup>1</sup>；它也是全世界女性癌症死亡的主要原因之一。在美國，乳癌是最常見的女性癌症，也是女性癌症死亡的第二大原因<sup>2</sup>。儘管轉移性乳癌不太可能治癒，但有其他更有效的全身療法，包括以內分泌療法來治療激素敏感性疾病，因此生存率獲得顯著改善。對於合適單獨使用內分泌療法或同時併用標靶藥物(如 cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; 細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 抑制劑，簡稱 CDK4/6 抑制劑)的病人，不但可以降低腫瘤的症狀，相較於化學治療而言，副作用和毒性也較低<sup>3</sup>。

#### 貳、乳癌類型和 CDK4/6 抑制劑<sup>3</sup>

一般而言，乳癌可以分為三種類型，第一種類型是雌激素受體陽性 (estrogen receptors positive, ER+) 的患者；第二種類型是人類表皮生長因子受體 2 陽性 (human epidermal growth factor receptor 2 positive, HER-2+) 的患者，這類病人 ER 可能為陽性或陰性；第三種類型是前面兩種受體皆為陰性，且黃體素受體 (progesteron receptor, PR) 也為陰性，又稱為三陰性乳癌。依據不同類型的乳癌，在治療藥物選擇上亦會有不同。

CDK 4/6 抑制劑是一種可與荷爾蒙療法結合使用的處方藥，常做為治療成年人荷爾蒙受體陽性 (hormone receptor positive, HR+)、人類表皮生長因子受體 2 陰性 (HER2-) 之晚期乳癌或轉移至身體其他部位之乳癌的第一線療法<sup>3</sup>。此類藥物包括 palbociclib、ribociclib 和 abemaciclib。

CDK 4/6 抑制劑透過阻斷某些參與促進癌細胞生長的分子而發揮作用，這可能有助於阻止或減緩癌細胞的擴散。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2015 年核准 palbociclib (Ibrance)，並於 2017 年核准 ribociclib (Kisqali) 和 abemaciclib (Verzenio)。CDK4/6 抑制劑已被證明可以延長『無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS)』，也就是開始治療之後，癌症不會大量生長，且患者仍然存活的時間<sup>4</sup>。

CDK 4/6 抑制劑的常見副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、食慾下降、腹痛、感染、紅血球細胞數量減少、白血球細胞數量減少、血小板數量減少、頭痛、頭暈、頭髮稀疏或脫落、皮疹、疲倦和虛弱<sup>4</sup>。

## 參、Ibrance, kisqali, verzenio 出現嚴重的肺部發炎<sup>4</sup>

2019年9月13日美國FDA發出警告，用於治療某些晚期乳癌病人的palbociclib(Ibrance)、ribociclib(Kisqali)和abemaciclib(Verzenio)，可能引起罕見但嚴重的肺部發炎。美國已針對此項風險，要求加註警語於所有CDK 4/6抑制劑處方及藥品包裝。同時也表示使用這類CDK 4/6抑制劑的總體益處，仍大於這項風險。

## 肆、建議：

### 一、醫療人員應注意事項<sup>4</sup>

- 1.應定期監測病人肺部症狀，以識別間質性肺病(Interstitial Lung Disease, ILD)和/或肺炎。在排除了感染、腫瘤和其他原因後，影像學檢查的徵兆和症狀可能包括了低氧、咳嗽、呼吸困難或間質浸潤。
- 2.對於出現新的或惡化的呼吸道症狀或懷疑患有肺炎的病人，須立即中斷使用CDK 4/6抑制劑治療並重新評估病人。
- 3.在發生嚴重ILD和/或肺炎的病人，則須永久停用CDK 4/6抑制劑。
- 4.提醒病人，如有新的或惡化的呼吸道症狀，須立即通報。

### 二、病人應注意事項<sup>4</sup>

- 1.如果發生肺部的任何新的或惡化的症狀，請立即通知醫療照護人員，因為它們可能屬於一種罕見但危及生命的症狀，可能導致死亡。要注意的症狀包括：
  - (1)呼吸困難或不適
  - (2)休息或低度活動時呼吸急促不暢
- 2.在沒有諮詢醫師或藥師之前，不要自行停止服藥。
- 3.任何藥物經過正確處方及使用都可能產生副作用，但服用這些藥物的益處仍勝過這些風險。根據每人健康狀況、共病、基因因素、服用之藥物及許多其他原因，導致每個人對於藥物的反應皆不相同。服用ibrance、kisqali或verzenio所導致的嚴重肺部發炎相關危險因子仍不明確。

## 伍、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OIBRA1	Ibrance 125mg cap/愛乳適膠囊 125 毫克	Palbociclib
OKISQ1	Kisqali 200mg tab/擊癌利膜衣錠 200 毫克	Ribociclib



## 陸、資料來源

1. Uptodate : Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. Available at [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=breast%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2) Accessed 11/2019
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:7-34.
3. Uptodate : Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. Available at [https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents?search=Treatment%20approach%20to%20metastatic%20hormone%20receptor-positive,%20HER2-negative%20breast%20cancer:%20Endocrine%20therapy%20and%20targeted%20agents%20%E2%80%A6&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents?search=Treatment%20approach%20to%20metastatic%20hormone%20receptor-positive,%20HER2-negative%20breast%20cancer:%20Endocrine%20therapy%20and%20targeted%20agents%20%E2%80%A6&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 11/2019
4. FDA Drug Safety Communication : FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer> Accessed 11/2019