



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：葉馨智

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張珮綺、吳怡葦

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

109 年 11 月第 188 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：lorlatinib (Lorviqua®)
2. 精神科藥物引起遲發性運動障礙治療探討
3. 藥物安全資訊：注射胰島素的部位出現皮膚澱粉樣變性症

## 新藥介紹：Lorlatinib (Lorviqua®)

撰稿：張立昀藥師；校稿：葉馨智藥師

### 壹、前言<sup>1,2</sup>

肺癌為常見且死亡率高的癌症，近數十年來世界的肺癌病人數更是顯著增加，台灣也不例外。根據衛生福利部死因統計，2019 年台灣有 9,701 人死於肺癌，且無論男性或女性，肺癌都佔癌症死亡原因的第一位。肺癌在初診斷時，近六成即屬於手術無法切除的晚期肺癌（第 IIIB ~ IV 期）。由於晚期肺癌難以治癒，因此以緩和醫療為主，目標為延長存活期、增進病患生活品質及減少治療副作用。

依據肺癌的細胞型態，85 % 以上屬於非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，其中又以腺癌 (adenocarcinoma) 為最大宗。目前常見的肺腺癌突變基因包括表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因，以及 c-ros 癌基因 1 (c-ros oncogene 1, ROS1)。近年標靶治療 (targeted agents) 與免疫治療 (immunotherapy) 的出現與發展，搭配化療藥物，提供了晚期肺癌患者更多且更佳的治疗選擇。

本篇主要介紹 2019 年 7 月經 FDA 核准，並於今年 6 月通過健保核價的標靶治療新藥 Lorviqua® (lorlatinib)，此藥為第三代 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 抑制劑之一 (表一)，適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病人，在使用 crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑

制劑，或以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌，而發生惡化的情況。

表一、標靶治療：ALK 抑制劑<sup>2,3</sup>

標靶藥物	療效	常見副作用	健保給付/自費
Alectinib 安立適 (Alecensa®)	(第一線) *腫瘤反應率約 7~8 成 *無疾病惡化存活期中位數 25 個月	腸胃道不良反應、疲倦、肌痛、心搏徐緩、腎功能異常	健保給付適用於第一線
Ceritinib 立克癌 (Zykadia®)	(第一線) *腫瘤反應率約 7 成 *無疾病惡化存活期中位數 16.6 個月	肝臟毒性、間質性肺病/肺炎、腸胃道不良反應、高血糖症、脂肪酶/澱粉酶增加、心搏過慢	健保給付適用於第一線
Crizotinib 截剋癌 (Xalkori®)	(第一線) *腫瘤反應率約 7 成 *無疾病惡化存活期中位數 10.9 個月	肝毒性、肺部發炎、視覺影響、周邊水腫	健保給付適用於第一線
Lorlatinib 瘤利剋 (Lorviqua®)	(第二線： 第一線使用第二代 ALK 標靶藥物) *腫瘤反應率約 3 成 *無疾病惡化存活期中位數 5.5 個月 (第三線： 使用過兩個以上 ALK 標靶藥物) *腫瘤反應率約 4 成 *無疾病惡化存活期中位數 6.9 個月	高血脂、水腫、周邊神經病變、認知影響、呼吸困難、疲倦、體重增加、關節痛、情緒影響、腹瀉	健保給付適用於第二、三線

## 貳、機轉與適應症<sup>4,5</sup>

Lorlatinib (Lorviqua®) 為酪胺酸激酶抑制劑，可抑制 ALK、ROS1、TYK1 (tyrosine kinase 1) 及 FAK (focal adhesion kinase) 等多種激酶。因突變或轉位造成 ALK 基因異常，使得致癌基因融合蛋白表現 (如 ALK 融合蛋白)，進而改變細胞的訊息傳遞，造成細胞增生和癌細胞存活。本藥透過抑制 ALK 及其他多種激酶活性，可在 ALK 陽性肺癌患者接受 crizotinib 和其他 ALK 抑制劑給藥出現疾病惡化時提供治療選擇。

## 參、用法用量<sup>4</sup>

Lorlatinib 的建議劑量為 100 mg，每日一次，可以伴隨或不伴隨食物服用，持續治療至疾病惡化或發生無法耐受的毒性。建議患者每天於同一時間服用，須整粒吞服，不宜剝半或磨粉使用。當遺漏劑量時應盡快補服，除非下個劑量的服藥時間在 4 個小時以內，也不要為了補足漏服劑量而同時服用 2 個劑量。

當服用本藥發生副作用時，需要調整使用劑量。首次發生副作用，建議將劑量調整為 75 mg，每日一次；若再度發生時，則建議將劑量調整為 50 mg，每日一次。若患者無法耐受 50 mg 的劑量時，則需永久停用本藥品。而當發生嘔吐情形，勿再服用額外劑量，繼續服用下個排定的劑量即可。

## 肆、副作用<sup>4</sup>

根據 295 位受試者的臨床試驗（研究 B761001）資料，在使用 lorlatinib 正常劑量 100 mg 每日一次時，常見的不良反應（ $\geq 20\%$ ）為水腫、周邊神經病變、認知影響、情緒影響以及呼吸困難等；常見的實驗室檢查異常（ $\geq 20\%$ ）則有高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症，以及貧血等。因此，高血脂病人在服用本藥品之前，及服用後的 1 和 2 個月時應監測血清膽固醇，並在此後定期監測。此外，基於發生嚴重肝毒性的可能性，正在接受強效 CYP3A 誘導劑的病人，應禁止服用本藥品。

## 伍、藥物動力學<sup>4</sup>

高熱量及高脂食物不會影響 lorlatinib 的吸收，單次口服 lorlatinib 100 mg，和每日一次口服 100 mg 達到穩定狀態的最高血中濃度之時間（time to peak concentration,  $T_{max}$ ）中位數，分別為 1.2 小時（0.5 至 4 小時）以及 2 小時（0.5 至 23 小時）。與靜脈內給藥相比，口服給藥的平均絕對身體可用率為 81%（90% CI 為 75.7%，86.2%）。體外試驗報告指出，lorlatinib 濃度在 2.4  $\mu\text{M}$  時的血漿蛋白結合率為 66%。血液對比血漿比值為 0.99，而在單次靜脈注射劑量後，平均穩定狀態分布體積（steady-state volume of distribution,  $V_{ss}$ ）為 305 L 變異係數（coefficient of variation, CV）是 28%。

本藥主要由 CYP3A4 及 UGT1A4 代謝，少部分經由 CYP2C8、CYP2C19、CYP3A5 與 UGT1A3 代謝。研究指出，單次 100 mg 的 lorlatinib 與 rifampin（強效 CYP3A 誘導劑）併用，使得 lorlatinib 的時間零至無限大血清濃度對時間曲線下面積（serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity,  $AUC_{inf}$ ）平均值降低了 85%，最高血中藥物濃度（maximum plasma concentration,  $C_{max}$ ）降低 76%，並在 3 天內出現 2 至 4 級的丙氨酸轉氨酶（alanine aminotransferase, ALT）或天門冬氨酸轉氨酶（aspartate aminotransferase, AST）升高；與 itraconazole（強效 CYP3A 抑制劑）併用，使得 lorlatinib 的  $AUC_{inf}$  平均值升高了 42%， $C_{max}$  升高了 24%。另外，lorlatinib 會抑制 P 糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）、有機陽離子運輸蛋白（organic cation transporter, OCT）1、有機陰離子運輸蛋白（organic anion transporter, OAT）3、多重藥物和毒素運輸蛋白（multidrug and toxin extrusion protein, MATE）1 和乳癌抗藥性蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）的運作。本藥約有 48% 由尿液排除，41% 經由糞便排除。

## 陸、結論

非小細胞肺癌病人中約有 2-7% 會有 ALK 基因重組的情形產生，而腦部轉移為 ALK 陽性非小細胞肺癌治療上需面對的重要課題。去年 7 月經 FDA 核准的第三代 ALK 抑制劑 lorlatinib，可抑制 ALK、ROS1 等多種激酶，因此同時對 ALK 基因重組和 ROS1 基因突變的非小細胞肺癌具有治療效果。與第一、二代的 ALK 抑制劑相比，除了治療效果更強，在中樞的穿透能力也更加顯著，不僅可用於腦部轉移病人的治療，也提供給經第一、二代 ALK 抑制劑治療過後效果不佳的病患，多一項治療選擇。

因 lorlatinib 今年 6 月才通過健保核價（仍需要經過健保事前審查），開始較常規使用於 ALK 陽性非小細胞肺癌的治療，臨床使用經驗以及安全性等相關資料尚待累積。根據文獻顯示，lorlatinib 引起高膽固醇以及高三酸甘油血症的發生率很高，因此建議使用本藥品時，定期抽血監測膽固醇與三酸甘油酯，若發生高血脂副作用則給予降血脂藥物處理；同時也應注意認知及情緒方面等副作用。期望未來更多臨床案例的積累，能使 lorlatinib 的安全性資料被更完整的確立，為晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌的病人帶來生命的曙光。

## 柒、參考資料

1. 衛生福利部統計處。108 年死因統計表。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-54482-1.html> Accessed 10/2020.
2. 柯獻欽、鄭高珍。晚期非小細胞肺癌之化學治療與標靶治療。內科雜誌 2018; 29: 143-152。DOI: 10.6314/JJMT.201806\_29(3).04
3. 台灣癌症基金會。肺癌大小事。Available at [https://www.canceraway.org.tw/uploads/File\\_20200408163908.pdf](https://www.canceraway.org.tw/uploads/File_20200408163908.pdf) Accessed 10/2020.
4. 藥品仿單：Lorviqua。Available at [https://www.pfizer.com.tw/upload/product/00000423/Description1/Lorviqua\\_LLD\\_USPI\\_201811-2\\_18x70cm.pdf](https://www.pfizer.com.tw/upload/product/00000423/Description1/Lorviqua_LLD_USPI_201811-2_18x70cm.pdf) Accessed 10/2020.
5. 陳弘益。非小細胞肺癌 ALK 抑制劑簡介。藥學雜誌 2017;33(1):83-85。

## 精神科藥物引起遲發性運動障礙治療探討

撰稿：沈庭秀藥師；校稿：吳尚樺藥師、許馨丰藥師

### 壹、前言

遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia, TD) 是一種藥物引起運動過度的疾病，通常是遲發性且發生於長期使用多巴胺受體阻斷劑 (dopamine-blocking agent) 的病人，這些阻斷劑包括抗精神病藥物、止吐藥，如：metoclopramide 和 prochlorperazine。TD 的症狀可能會持續存在到停藥後一個月以上<sup>1</sup>。

TD 有多種臨床表現，包括舞蹈症 (chorea)、手足徐動症 (athetosis)、肌張力不全症 (dystonia)、靜坐不能 (akathisia)、刻板化行為 (stereotyped behaviors)，罕見情況下還包含震顫 (tremor)。雖然 TD 是一種臨床診斷，但可進行一些檢查來排除引起患者症狀的其他原因<sup>2</sup>。

### 貳、疾病介紹及致病機轉

遲發性運動障礙，發生的時間通常難以預估，最快有可能會在使用多巴胺受體阻斷劑後一至六個月內出現，並且風險會隨著累積劑量而增加。臨床症狀通常會出現在舌頭與嘴巴，例如不斷伸出及扭轉舌頭、咀嚼動作等，但手臂、腿、軀幹與呼吸肌群也可能被影響，如不斷踩腳、聳肩、呼吸不規則等<sup>2,3</sup>。過去研究指出，TD 發生的風險因子包含老年人、女性、高劑量使用傳統抗精神病藥物超過 6 個月、種族為非裔或非裔美籍者<sup>3,4</sup>。TD 之發生率和不可逆的風險會隨著年齡增加而提高<sup>1</sup>。

TD 發生機轉尚不明確，根據 dopamine-receptor hypersensitivity 理論，長期使用抗精神病藥物，可能使黑質紋狀體後突觸多巴胺接受器濃度增加，造成腦部運動區域過度表現，進而產生不自主運動<sup>3</sup>。而多巴胺假說 (dopamine hypothesis) 可解釋第一代和第二代抗精神病藥物的發生差異，第一代抗精神病藥物阻斷多巴胺受體，導致多巴胺受體相關的神經元放電模式過度活化，臨床上表現出 TD 症狀；而第二代抗精神病藥物並不完全阻斷多巴胺受體，可與多巴胺受體迅速解離<sup>4,5,6</sup>。第二代抗精神病藥物如 clozapine 和 quetiapine，臨床上經常作為二線藥物使用，以減緩 TD 惡化過程<sup>1</sup> (表一)。

表一、抗精神病藥物造成 TD 之發生率與風險機轉比較<sup>2,7</sup>

藥物分類	第一代抗精神病藥物	第二代抗精神病藥物
發生率	全體：5-6%；老年人：10-25% 若持續使用 10 年風險增至 50% <sup>4</sup>	全體：4%；老年人：5-7%
與 TD 相關性	長期阻斷 D <sub>2</sub> 受器刺激黑質紋狀體後突觸多巴胺接受器分布增加，使腦部運動區域過度表現，產生 TD。	因局部阻斷 D <sub>2</sub> 受器，對於會刺激黑質紋狀體後突觸多巴胺接受器增加分布之傾向較弱，較第一代抗精神病藥物不易產生 TD。
藥物發生風險	<b>High-potency (high risk)</b> Fluphenazine Haloperidol	<b>Highest:</b> Risperidone Paliperidone



藥物分類	第一代抗精神病藥物	第二代抗精神病藥物
	Loxapine Perphenazine Pimozide Thiothixene Trifluoperazine  <u>Low-potency (low risk)</u> Chlorpromazine Thioridazine	<u>Intermediate:</u> Aripiprazole Lurasidone Olanzapine Ziprasidone  <u>Lower:</u> Iloperidone  <u>Low or absent:</u> Pimavanserin Clozapine Quetiapine

## 參、藥物治療

許多藥物治療的方式被提出用來治療 TD，然而，僅少數的治療對個案帶來輕度至中度的治療效果<sup>1,2,4</sup>。因此，預防與及早期偵測 TD 的發生，對於潛在可逆的 TD 案例進行適當的處置為目前治療的主要方向<sup>1,4</sup>。當 TD 症狀產生時，主要策略為評估並停止使用導致 TD 風險的藥物，以及將第一代抗精神病藥物轉換為第二代抗精神病藥物<sup>1,2,4</sup>。如果 TD 越來越明顯，須調降劑量或停用抗精神病藥物，同時須注意精神症狀的變化<sup>1,2,4</sup>。當被診斷為 TD 時，可使用 benzodiazepines (BZD)、肉毒桿菌注射劑、valbenazine 或 tetrabenazine 來控制 TD 之症狀<sup>1</sup>。

### (一) 第二代抗精神病藥的轉換

證據顯示，第二代抗精神病藥物對於 D<sub>2</sub> 受器阻斷不完全，相較第一代抗精神病藥物有減緩 TD 惡化的趨勢。一些研究顯示 clozapine 和 quetiapine 皆能夠改善 TD 的嚴重程度。Clozapine 因具備極弱的多巴胺受器親和力，使之成為致 TD 風險較低的二線藥物；quetiapine 則是能展現類 clozapine 療效的另一選擇。Clozapine 一般起始劑量為每日 25 mg，每一到兩天以 12.5 至 25 mg 為單位調升，治療劑量視病人症狀而定；一般做為精神安定劑之維持劑量為每日 300-600 mg，而治療 TD 之有效劑量則未有定論。

### (二) Benzodiazepines

一篇系統性文獻回顧納入了四篇隨機對照研究比較 BZD 與其對照組，共計納入了 75 位使用抗精神病藥物引起 TD 的個案，其中有兩篇研究共計 32 個案使用 BZD 對照安慰劑，對於 TD 的改善並沒有臨床上顯著的差異。另一篇 21 個個案的研究則顯示使用 clonazepam 相較於對照組使用 phenobarbital 有 TD 臨床上顯著的改善。儘管目前臨床證據仍然不足，但建議可以低劑量使用 BZD，如 clonazepam 治療 dyskinesia 合併焦慮症的輕症 TD 患者<sup>2,4</sup>，起始劑量建議從 0.5 mg 每日開始使用，依照臨床反應及耐受程度每五天增加 0.5 mg，最高劑量建議每日 3-4 mg，clonazepam 對於較嚴重的 TD 則較沒有顯著的改善。由於長期使用 BZD 之

副作用風險遠高於治療 TD 效益，如鎮靜、認知功能退化、耐受性、依賴性，更可能增加老年人的跌倒風險，因此不鼓勵常態性作為治療 TD 的用藥<sup>4</sup>。

### （三）肉毒桿菌注射劑

目前實證對於肉毒桿菌注射劑使用在 TD 的證據，僅限於案例報告與系列性案例報告。在一篇多中心的研究當中，肉毒桿菌注射劑可中度改善多數案例的局部 TD 症狀，尤其針對眼瞼痙攣(blepharospasm)或局部肌張力不全(tardive dystonia)，如斜頸症(cervical dystonia)，頸部後仰(retrocollis)等。肉毒桿菌使用之劑量則依注射部位、血清型和配方種類而定<sup>1</sup>。

### （四）Vesicular monoamine transporter 2 Inhibitors (VMAT2 Inhibitors)

VMAT2 是大腦中的膜蛋白，負責調控突觸前神經元中包裝和運輸及釋放 monoamine 到突觸間隙，目前共有三種 VMAT2 抑制劑：tetrabenazine、valbenazine 和 deutetabenazine (表二)，目前台灣僅專案進口其中一項，由美國 FDA 核准通過可使用治療亨丁頓舞蹈症的藥物 tetrabenazine (Xenazine<sup>®</sup>)<sup>4,5</sup>。

Tetrabenazine 治療 TD 的副作用高於其他 2 種同機轉的藥物，常見副作用有嗜睡(37%)、巴金森症候群(29%)、憂鬱(15%)、失眠(11%)、焦慮(10%)和靜坐不能(10%)等<sup>4</sup>，建議劑量為每日 12.5 mg，先使用一周後，每隔幾天增加 12.5 mg，並根據臨床症狀評估適合的目標劑量，建議目標劑量為每日 75-150 mg，單日劑量若大於 37.5 mg 建議分為三次使用。如果個案併用強效的 CYP2D6 抑制劑，則建議單次及單日劑量不應超過 25 mg 及 50 mg。

Valbenazine 常見副作用為嗜睡、靜坐不能和口乾，建議起始劑量為 40 mg，最大日劑量為 80 mg；deutetabenazine 的起始劑量則為 6 mg 一天兩次，最大日劑量則為 48 mg，此藥物相較於安慰劑，在常見以及嚴重不良反應皆無統計上的顯著差異，但長期使用時需注意焦慮、嗜睡及憂鬱等常見的副作用，並且可能有潛在 QT 間期延長、抗精神病藥物惡性症候群

(Neuroleptic malignant syndrome, NMS) 與憂鬱自殺意念等。Valbenazine、deutetabenazine 兩個藥物皆在 2017 年取得美國 FDA 核准上市，兩者皆需要考量與 CYP2D6 藥物併用之交互作用，建議可做為治療 TD 的第一線用藥使用<sup>6</sup>。但由於台灣僅有 tetrabenazine 一種品項，且不具備 TD 核准適應症，一般健保不給付，必須自費使用來治療 TD。

### （五）其他

其他治療的方式包含：抗膽鹼藥物的使用、停用抗膽鹼藥物、恢復使用抗精神病藥物、使用膽鹼藥物、amantadine、補充銀杏萃取物、維他命 E、與腦深層電刺激 (Deep Brain Stimulation, DBS)。

早期急性錐體外症候群 (Extrapyramidal symptoms, EPS) 的出現不僅可能引發後續產生 TD 的風險，也可能導致醫師處方抗膽鹼藥物<sup>4</sup>，但長期使用抗膽鹼藥物卻可能是導致 TD 的一個風險因子。對於患有嚴重難治的 TD 病人，在嘗試過其他治療方式皆無效時，可使用 trihexyphenidyl 起始劑量 1 mg 一天兩次，並逐漸調升至每日 4-6 mg<sup>1</sup>。而同時使用抗精神病

藥物與抗膽鹼藥物之 TD 病患，臨床醫師可評估停用抗膽鹼藥物來改善 TD 症狀，但也必須謹記，目前支持此做法的臨床證據有限，而且有可能惡化藥物引起之巴金森症候群<sup>4</sup>。

另外，dopamine 和 acetylcholine 兩者在基底核為互相抗衡的關係，也曾有推論膽鹼藥物可能可以緩解 TD<sup>1</sup>。但在臨床試驗中，使用 galantamine、choline、lecithin、deanol 和其他膽鹼藥物治療 TD 已被證實無效<sup>1</sup>。另外，兩篇隨機交叉試驗的研究結果則指出，每日使用 amantadine 400 mg 持續一至兩週，針對改善 TD 有其效益，但以異常不自主運動量表(abnormal involuntary movement scale, AIMS) 評分，改善幅度並不大。因此，若其他證據更充足的藥物效果不佳或病人無法使用，amantadine 可被考慮作為治療 TD 之用藥<sup>1,4</sup>。

即使病人沒有精神症狀，恢復使用第一代或第二代抗精神病藥物，可作為嘗試對抗難解 TD 的最後手段<sup>1</sup>。不過，無論是短期還是長期研究，臨床上就改善 TD 的效果而言，仍建議使用第二代抗精神病藥物來改善 TD<sup>1</sup>。

一個中國的隨機對照試驗曾提出銀杏萃取物能夠改善 TD，共有 157 位患有思覺失調症及 TD 之病患，使用針對 TD 治療有效的銀杏葉萃取物 EGb-761，在 12 週後和對照安慰劑組比較，使用 EGb-761 可顯著降低不自主運動評分<sup>1</sup>，但仍需要更多的臨床證據來佐證此試驗。另有一假說認為，抗氧化劑如維他命 E 也許可以反轉長期服用抗精神病藥物，可能帶來的自由基毒害<sup>1</sup>。但系統性文獻回顧結果指出，維他命 E 的使用並沒有帶來 TD 臨床上相關的改善（相對風險 0.95, 95% 信賴區間：0.89-1.01）。維他命 E 的補充可能可以用來暫緩 TD 症狀的惡化，但針對已經形成的 TD 並無治療效果<sup>6</sup>，每日攝取超過 1000 mg 長期使用（超過 12 個月）下則可能導致嚴重的周邊神經病變<sup>4</sup>。

當 TD 症狀嚴重且藥物治療無效時，可以考慮使用 DBS。DBS 是一種可逆反應，藉著產生電流來控制腦內不正常活動訊息，導正因多巴胺缺損造成的 STN/GPi 不正常放電而達到運動症狀的控制<sup>4,9</sup>。針對 levodopa 導致的運動障礙和肌張力不全，DBS 皆有顯著治療效果，可做為藥物治療無反應的嚴重不可逆 TD 病患最後一線治療使用<sup>1,4,11</sup>。

表二、VMAT2 抑制劑比較<sup>8,9,10</sup>

VAMT 2 抑制劑	Valbenazine	Deutetrabenazine	Tetrabenazine*
商品名	INGREZZA®	AUSTEDO®	Xenazine®
劑型	膠囊	錠劑	錠劑
劑量	40 mg, 80 mg	6 mg, 9 mg, 12 mg	12.5 mg, 25 mg
頻次	起始：40 mg QD 一周後：80 mg QD	起始：6 mg BID，可用到每日 36-48 mg	起始 12.5 mg 一周後 12.5 mg BID；若需用到每日 37.5 mg，應將日劑量分成三次服用
機轉	阻斷多巴胺的儲存和釋放，間接抑制多巴胺受器於腦部運動區域過度表現，以改善 TD。		
半衰期	20 hr	10 hr	12 hr
副作用	嗜睡、靜坐不能、口乾	嗜睡、憂鬱症狀惡化或自殺風險	嚴重副作用：憂鬱症狀惡化或自殺風險
禁忌症	肝功能不全之病患		
交互作用	不建議與 CYP2D6 和 CYP3A4 併用、MAOI、reserpine		
備註	2017 年美國 FDA 核准用於治療 TD。	2017 年美國 FDA 核准用於治療罕見疾病—亨丁頓氏舞蹈症及 TD。	2008 年美國 FDA 核准用於治療罕見疾病—亨丁頓氏舞蹈症。

\*目前台灣僅專案進口此品項。



## 肆、預後及預防<sup>1</sup>

過去 TD 曾被認為是一個永久性的狀況，但 TD 其實是有機會可逆的。持續性 TD 的緩解率約 5-40%，如果及早辨別出 TD 的徵狀，在一些年輕病人族群可以達到 50-90% 的緩解率。TD 的緩解通常在停藥後幾個月內發生，也可能是 1-3 年後才得以緩解。預防 TD 最直接的方法是避免使用抗精神病藥物和 metoclopramide，但在疾病治療上並不適用。因此連續使用 3 個月以上抗精神病藥物，需要仔細評估適應症及風險。Metoclopramide 則不建議連續使用超過三個月。美國精神醫學會（The American Psychiatric Association, APA）列舉了短期和長期使用抗精神病藥物的建議指南。

- 一、不建議長期使用抗精神病藥於治療精神官能症、憂鬱症、焦慮症，人格障礙及慢性疼痛。
- 二、思覺失調症或其他嚴重精神疾病，使用抗精神病藥物時應以維持最低有效劑量為目標，並每 6 個月重新評估，持續觀察是否需要延長療程。在第一次急性期緩解後，應降低抗精神病藥物之劑量，最好可以在 6-12 個月內停藥。若超過 6-12 個月，需要和病人家屬討論延長使用抗精神病藥物造成 TD 的可能風險。
- 三、針對年齡超過 50 歲及以上、情感性疾患、難治型思覺失調症、負性症狀患者和女性等，都需要特別照護。
- 四、抗精神病藥物誘發的巴金森症候群和靜坐不能，是 D2 受器被阻斷產生的一個不良反應，這些不良反應可以透過降低藥物劑量，或是利用效價較低的藥物來緩解。藥物誘發的巴金森症候群可能遮蔽運動障礙，因此必須謹慎地使用病患所需之最低有效劑量來控制病情。
- 五、除了預防急性肌張力障礙，長期使用預防性抗膽鹼藥物也應盡量避免，因為不僅無法預防 TD，甚至可能加重非自主性運動的發生。
- 六、使用抗精神病藥物之病患，應該固定每隔一段時間以 AIMS 評估運動障礙等級，小心追蹤是否出現 TD 的徵狀。
- 七、在治療精神症狀的前題下，抗精神病藥物應該逐漸降低劑量，甚至在確診 TD 後即刻停用，但精神症狀的穩定仍是抗精神病藥物使用的主要考量。

## 伍、結論

TD 無論是預防、診斷或是治療，都被認為是困難的。病患須長期承受抗精神病藥物副作用所帶來的異樣眼光，病患家屬也飽受不自主運動帶來的精神折磨。預防 TD 最有效的方法是避免使用抗精神病藥物和 metoclopramide，但在實際臨床上並不適用。建議醫師審慎評估藥物的使用，確保使用抗精神病藥物的最低有效劑量，並且定期檢視藥物是否需要調整是相當重要的。當個案出現 TD 的症狀，建議可更換為第二代的 clozapine 或 quetiapine。其他輔助改善 TD 的方式還有肉毒桿菌的施打，針對局部 TD 症狀，如眼瞼痙攣或斜頸症的改善，效果亦佳。

目前台灣專案進口的藥物 tetrabenazine 僅核准用於治療亨丁頓氏舞蹈症，雖可大幅改善

TD 症狀，但仍有注意事項：肝功能不全患者不可使用，且需頻繁給藥（每日兩次至三次）；在仿單黑框警語所標註的嚴重副作用為可能提高憂鬱及自殺傾向，故用藥期間，需密切觀察患者是否有不尋常行為。若出現情緒低落情形，應請醫師定期追蹤評估<sup>10</sup>。

期許在 TD 臨床研究逐步成熟之際，未來台灣能引進有核准此適應症之藥物，如 valbenazine 和 deutetrabenazine，可望為病患帶來更多的治療選擇。

## 陸、參考資料

1. Uptodate : Tardive dyskinesia: Prevention, prognosis, and treatment. Available at [https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-prevention-prognosis-and-treatment?search=Tardive%20dyskinesia&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-prevention-prognosis-and-treatment?search=Tardive%20dyskinesia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 10/2020.
2. Uptodate : Tardive dyskinesia: Etiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. Available at [https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-etiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis?search=Tardive%20dyskinesia:&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-etiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis?search=Tardive%20dyskinesia:&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 10/2020.
3. 施嘉慶、張志綱、林宗坤。遲發性運動障礙治療探討。藥學雜誌 2014;30(4):103-107。
4. Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TR, et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. Can J Psychiatry. 2019; 64(6): 388-399.
5. 張珮茹、童玟津。遲發性運動障礙藥物治療新進展。藥學雜誌 2018;34(2):83-85。
6. Stahl SM. Mechanism of action of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors in tardive dyskinesia: reducing dopamine leads to less "go" and more "stop" from the motor striatum for robust therapeutic effects. CNS spectrums. 2018; 23(1): 1-6.
7. Uptodate : First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. Available at <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>. Accessed 10/2020.
8. 藥物仿單：INGREZZA® . Available at <https://www.ingrezza.com/> Accessed 10/2020.
9. 藥物仿單：AUSTEDO® . Available at <https://www.austedo.com/globalassets/austedo/prescribing-information.pdf>. Accessed 10/2020.
10. 藥物仿單：Xenazine® . Available at <http://www.tspc.com.tw/files/XenazineC.pdf>. Accessed 10/2020.
11. 中國醫藥大學附設醫院。腦深層電刺激。 Available at <https://www.cmuh.cmu.edu.tw/NewsInfo/NewsArticle?no=3167>. Accessed 10/2020.

# 藥物安全資訊

## 注射胰島素的部位出現皮膚澱粉樣變性症

撰稿：吳怡葦藥師；校稿：葉馨智藥師

### 壹、英國醫藥品管理局發布胰島素注射部位出現皮膚澱粉樣變性症之風險

胰島素 (insulin) 可用於治療所有類型的糖尿病 (包括第 1 型、第 2 型及妊娠糖尿病)，作用方式為促進葡萄糖進入肌肉和脂肪組織，並在肝臟促進葡萄糖轉化成肝糖進而達到降血糖的作用。目前已建議自行注射胰島素的病患需於一個區域內輪流注射，並每隔一周或兩周改變注射區域 (例如：從腹部到大腿)。此外，注射部位的不同也會影響血糖值。

近期一份歐洲報告指出，胰島素在注射部位所造成的皮膚澱粉樣變性 (amyloidosis) 與所有胰島素和含胰島素的藥品有明確的因果關係。胰島素衍生的澱粉樣變性是由胰島素纖維 (insulin fibrils) 組成，於局部皮膚澱粉樣變性的一種特定形式。尤其在特定部位重複皮下注射更容易造成胰島素積累。歐洲針對使用所有類型胰島素治療的患者中，有胰島素源性皮膚澱粉樣變性症之案例進行了研究。透過組織學檢查、電腦斷層掃描或合併上述方法來鑑別診斷，並運用免疫組織化學分析法，及進一步透過質譜儀確認澱粉樣蛋白中胰島素是否存在。這些案例顯示皮膚澱粉樣變性會導致血糖控制不佳 (高血糖或低血糖)，在許多情況下，患者通常會重複注射到相同部位，而非輪替注射部位。有提供血糖控制的報告中，大多數患者在開始輪替注射部位後，血糖也隨之正常。

統計到 2019 年 7 月底，英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 已收到 2 例胰島素治療的患者，因皮膚澱粉樣變性病而被通報。目前無法從可用的數據，估計使用胰島素的患者皮膚澱粉樣變性症的發生率，僅極少數案例被通報。文獻指出，皮膚澱粉樣變性症的病例可能被漏報，並誤診為脂肪組織增生 (由於胰島素的生長因子作用，脂肪細胞普遍增加)。脂肪組織增生及皮膚澱粉樣變性症兩種情況都以皮膚腫塊為特徵，前者病灶屬於小葉型，並在停止注射胰島素後消退；而類澱粉樣蛋白則會變得更堅實且牢固，不會於短時間內消退，通常需要手術切除才能治療。雖然注射胰島素於病灶上會延遲胰島素吸收並影響血糖控制，但皮膚的變化為局部性的。除了對血糖控制會造成影響外，未發現其他併發症。

台灣食品藥物管理署核准含胰島素成分藥品仿單「劑量及用法處」刊載：每次注射應在指定之幾個注射部位，以輪流之方式轉換不同的注射部位；「皮膚及皮下組織異常處」刊載：注射部位有可能出現脂肪代謝障礙，因而延緩胰島素的局部吸收結果。經常更換注射區域內的注射部位有助於降低或避免這些反應。食品藥物管理署未刊載皮膚澱粉樣變性病相關安全性資訊，尚在評估是否針對該成分採取進一步風險管理措施。

### 貳、醫療人員及病人應注意事項

醫療人員須注意所有注射類型的胰島素都可能會導致類澱粉蛋白沉積於注射部位 (皮膚澱粉樣變性症)，若將胰島素注射於病灶處可能會影響血糖控制。另外，需要提醒病人於同一

注射區域內輪流更換注射位置，減少或預防皮膚澱粉樣變性症或其他皮膚反應（如：脂肪代謝異常）的風險。當病人的注射點出現皮下腫塊時，應將皮膚澱粉樣變性症和脂肪代謝異常做出鑑別診斷。

病患應參照胰島素仿單的使用方法及注意事項，包含在同一區域內輪換注射點，並定期更換注射部位。若發現注射點出現皮下腫塊，應尋求醫療協助。當改變注射部位後需仔細監測血糖，如果出現血糖控制不佳之情形，應諮詢醫療人員，評估是否需調整胰島素或其他糖尿病藥品之劑量。若有任何用藥疑問，應諮詢醫療人員，切勿自行停藥。

## 參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
IACR1	Actrapid 100IU/mL (10mL) /愛速基因人體胰島素	Insulin
IHUMA2	Humalog Mix25 300IU/3mL/優泌樂筆-混合型 25	Insulin lispro
IHUMA5	Humalog Mix50 300IU/3mL/優泌樂筆-混合型 50	Insulin lispro
IHUMU2	Humulin-R 100IU/mL (10mL) /優泌林-常規型	Insulin
IINSU2	Insulatard HM 100IU/mL (10mL) /因速來達胰島素	Insulin
ILANT2	Lantus 300IU/3mL/蘭德仕注射劑	Insulin glargine
ILEVE1	Levemir 300IU/3mL/瑞和密爾諾易筆	Insulin detemir
INOVO3	Novomix30 300IU/mL/諾和密斯 30 諾易筆	Insulin aspart
INOVO4	NovoRapid FlexPen 300IU/3mL/諾和瑞諾易筆	Insulin aspart
INOVO5	NovoMix50 300IU/3mL/諾和密斯 50 諾易筆	Insulin aspart
ISOLI1	Soliqua 300IU+150mcg/3mL/爽胰達注射劑	Insulin glargine/ lixisenatide
ITOUJ1	Toujeo 300IU/mL (1.5mL) /糖德仕注射劑	Insulin glargine
ITRES1	Tresiba FlexTouch 100IU/mL (3mL) /諾胰保諾特筆	Insulin degludec

## 肆、資料來源

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Available at <https://www.gov.uk/drug-safety-update/insulins-all-types-risk-of-cutaneous-amyloidosis-at-injection-site> Accessed 11/2020.
2. 衛生福利部食品藥物管理署。胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2020/11/202011-Insulin-safety-alerts.pdf> Accessed 11/2020.