



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

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

110 年 07 月第 196 期

本期專題

1. 新型冠狀病毒治療藥物 remdesivir (Veklury[®]) 介紹
2. 案例報告：methotrexate 過量之不良反應

新型冠狀病毒治療藥物 remdesivir (Veklury[®]) 介紹

撰稿：陳蕙帆藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

新型冠狀病毒 (Covid-19) 自 2019 年 12 月被發現以來，已經在全世界大流行，造成了無數人死亡，也讓各國的醫療系統面臨重大的考驗。而在治療方面有許多藥物，例如：hydroxychloroquine，被嘗試用來治療新冠病毒感染的病患，但似乎都沒有理想的結果。在 2020 年 5 月 1 日美國 FDA 緊急授權上市的 remdesivir (Veklury[®])，由臨床試驗的數據顯示，可以加速病患康復時間，被用來治療新冠病毒感染重症患者¹。

貳、Remdesivir 藥品機轉與適應症

Remdesivir 是一個嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 型核酸類似物 RNA 聚合酶抑制劑 (SARS-CoV-2 nucleotide analogue RNA polymerase inhibitor)²，可以抑制病毒 RNA 的合成，用於治療重度新型冠狀病毒感染患者。原 Veklury[®] 仿單建議用於治療未使用吸氧治療之下血氧飽和度 $\leq 94\%$ 或需氧氣治療、已裝上侵入型機械呼吸器或是葉克膜的患者³，但根據臨床研究，發現使用 remdesivir 在已經裝上侵入型呼吸器或葉克膜的病患身上，無法改善死亡率，及加速康復時間^{4,5}，因此美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 建議在裝入呼吸器或葉克膜的病患，不要常規使用 remdesivir⁵。

目前臺灣新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 感染臨床處置第 11 版指引建議使用對象，包括未使用吸氧治療之下血氧飽和度 $\leq 94\%$ ，需氧氣治療、或需使用高流量氧氣、或非侵入性呼吸器但未插管病患，以加速臨床症狀改善⁶。在使用 remdesivir 前，需監測病患腎功能、肝功能及凝血酶原時間，若腎功能 eGFR < 30 ml/min 的病患不建議使用^{2,3}。

在治療劑量方面，成人及 ≥ 12 歲以上孩童（體重需大於 40 公斤），在第一天先給予單一負載劑量（loading dose）200 毫克，而後再給予每日一次的維持劑量 100 毫克，需輸注 30 ~ 120 分鐘²；體重介於 3.5 公斤至 < 40 公斤的孩童，第一天靜脈注射第一劑 5 毫克/公斤負載劑量，第二天起每日注射 2.5 毫克/公斤維持劑量³（表一）。對於沒有使用呼吸器或葉克膜治療病患，建議治療期間為 5 天，若臨床症狀未改善，可以延長治療期間至 10 天；若為使用侵入性呼吸器或葉克膜的病患，則建議治療期間為 10 天³。在系統性回顧文獻中發現，比較治療 5 天與 10 天的臨床效果無顯著性差異；但使用 5 天的病人，發生嚴重不良反應發生率較少⁷。也有文獻指出，和控制組相比，使用 5 天有較好的臨床改善效果⁸，所以目前建議治療期間為 5 天^{5,6}，也不建議使用在有侵入性呼吸器或葉克膜的病患。

表一、Remdesivir 建議劑量

對象	負荷劑量（第一天）	維持劑量（第二天起）
成人及 ≥ 12 歲以上孩童 （體重大於 40 公斤）	200 毫克	100 毫克
3.5 公斤至 < 40 公斤的孩童	5 毫克/公斤	2.5 毫克/公斤

參、Remdesivir 藥物動力學

Remdesivir 主要由羧酸酯酶水解代謝，有 10% 原型藥物及 49% 的核酸類似物之代謝產物由尿液排出^{2,3}。蛋白結合率為 88 ~ 93.6%，半衰期為 1 個小時。在小於 40 公斤的孩童，其藥物動力學尚未被評估，所以需要依體重去做用藥的調整⁹。

肆、Remdesivir 的臨床療效

根據 ACTT-1 臨床試驗結果，remdesivir 的使用可以縮短病患達到康復的時間。ACTT-1 臨床試驗為雙盲隨機多中心試驗，收錄 1,062 人，分為 remdesivir 治療實驗組（541 人）及標準治療的對照組（521 人），將病患根據疾病嚴重程度分為 1 ~ 8 類（表二），收錄的病患皆為 4 ~ 7 類，觀察病患從 4 ~ 7 類轉為 1 ~ 3 類的康復時間。整體結果發現使用 remdesivir 達到康復時間較標準治療對照組短，分別是中位數 10 天（95% confidence interval [CI], 9-11）及中位數 15 天（95% CI, 13-18），且兩組康復時間有顯著差異（rate ratio [RR], 1.29; 95% CI, 1.12-1.49, $p < 0.001$ ）。在死亡率方面，第 15 天的實驗組 6.7% 和對照組 11.9%（hazard ratio [HR], 0.55; 95% CI, 0.36-0.83），及第 29 天的實驗組 11.4% 和對照組 15.2%（HR, 0.73; 95% CI, 0.52-1.03）。由於基準嚴重度（baseline severity）的不同，從分類類別來看，分類為第 5 類的病患，實驗組和對照組的康復時間率比（rate ratio, RR）為 1.45（95% CI, 1.18-1.7），而 4 及 6 類分別為 1.29（95% CI, 0.91-1.83）及 1.09（95% CI, 0.76-1.57）；最嚴重的第 7 類病患，則為 0.98（95% CI, 0.70-1.36）。次群組分析中，針對納入臨床試驗 10 天內和 10 天後開始有

症狀給予藥物的實驗組，相對應各別對照組的康復時間 RR 為 1.37(95% CI, 1.14-1.64)和 1.20 (95% CI, 0.94-1.52)，10 天後藥物的介入並沒有統計上差異，表示在病況較嚴重的病患，使用 remdesivir 相對好處較少，且在疾病早期需要氧氣治療的病患，需要及早給予 remdesivir 治療，才能縮短其達到康復的時間。在開始治療到可以出院的時間及新增需氧氣、呼吸器或葉克膜病患新發生率等，在 remdesivir 實驗組，相對皆有較好的結果¹⁰。

表二、臨床試驗分組標準¹⁰

分類	狀態
1	不需住院，活動無限制
2	不需住院，但活動受限制，或/且需要居家氧氣
3	需住院，但不需氧氣或其他藥物治療
4	需住院，不需氧氣但需其他藥物治療
5	住院且需氧氣
6	住院且需非侵入性呼吸器或高流量氧氣(high flow oxygen)機器
7	住院且需侵入性呼吸器或葉克膜(ECMO)
8	死亡

在近期研究中，也有相似的結果，以 Vegivinti et al. (2021) 系統性回顧結果來看，顯示在早期出院(第 14 或 15 天)，remdesivir 組相較對照組有較高的比率(odds ratio[OR] = 1.42; 95% CI, 1.16-1.74, $p < 0.001$)。在實驗結束追蹤(第 28 或 29 天)出院相較對照組的比率，也是 remdesivir 組較高，且有統計學上差異(OR = 1.44; 95% CI, 1.16-1.79, $p = 0.001$)。在使用機械性呼吸器或葉克膜病患累積率(cumulative rates)，remdesivir 組相對於對照組較少(OR = 0.48; 95% CI, 0.34-0.69, $p < 0.001$)，但在整體死亡率上沒有顯著差異(OR = 0.77; 95% CI, 0.56-1.06, $p = 0.108$)¹¹。

對於治療期間方面，Lai et al. (2021) 收錄 5 篇隨機對照臨床試驗，比較 remdesivir 使用 5 天與 10 天療程的差異，發現與對照組相比，使用 5 天臨床改善效果較好(OR = 1.68; 95% CI, 1.18-2.40)，但使用 10 天並沒有顯著差異(OR = 1.23; 95% CI, 0.90-1.68)。在不良反應方面，沒有證據顯示與 remdesivir 治療相關，且在有使用 remdesivir 組別，不論療程長短，嚴重不良反應比率較對照組風險低⁸。Rezagholidzadeh et al. (2021) 的回顧研究也顯示，5 天療程與 10 天療程，在臨床表現相似，但不良反應方面，5 天療程有較少嚴重的不良反應發生⁷。

伍、Remdesivir 的不良反應與交互作用^{1,2,3}

因為臨床使用經驗有限，可能有尚未發現的不良反應，在使用上應密集監測病患檢驗數值，包括血球數值、凝血酶原時間、肝腎功能等。若出現不良反應，應在治療效益大於風險時使用。最重要的不良反應為肝毒性及過敏反應，肝毒性的表現為轉氨酶(transaminas)上升，所以在投予 remdesivir 前後，需定期檢測肝功能，以監測是否有肝臟受損的情形發生。由於臨床上新型冠狀病毒感染患者的 ALT 也會上升，對照組發生率和使用 remdesivir 後發生率相似，所以 ALT 上升是不是由 remdesivir 造成的，需要再進一步評估。在 ALT 高於正常值最大值 10 倍時或是 ALT 上升且合併有肝發炎的症狀時，建議停用 remdesivir。過敏反應包

括輸注相關反應 (infusion-related reaction) 與過敏性休克等，徵候和症狀可能包括低血壓、高血壓、心跳過速、心跳過緩、缺氧、發燒、呼吸困難、喘息、血管性水腫、皮疹、噁心、嘔吐、發汗及發抖。在藥物交互作用的部分，hydroxychloroquine sulfate, chloroquine 可能會降低 remdesivir 抗病毒的活性，不建議合併使用。

陸、結論

Remdesivir 是目前臺灣少數可以用來治療新型冠狀病毒感染病患的抗病毒藥物，根據目前文獻顯示，可以改善臨床症狀，加快康復時間。在住院需要氧氣病患，治療效果較好，而使用侵入型呼吸器及葉克膜病患上，則不建議使用。副作用方面需特別注意肝功能及過敏反應，但因臨床使用經驗較少，所有可能的不良反應都需注意。期許未來能有更多有效的治療藥物被發現，能減少重症及死亡的機率。

柒、參考文獻

1. FDA Drug Approvals and Databases. Drug Approval Package : VEKLURY. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000TOC.cfm Assessed 06/2021.
2. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.Veklury[®] label. Available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214787> Assessed 06/2021.
3. 藥品仿單：韋如意凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027899> Assessed 06/2021.
4. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. New England journal of medicine. 2021;384(6):497-511.
5. Bhimraj A, Morgan, R L, Shumaker AH, et al. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> Assessed 06/2021.
6. 衛生福利部疾病管制署。新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置暫行指引第十一版。 Available at <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/xCSwc5oznwcqunujPc-qmQ> Assessed 06/2021.
7. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, et al. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. European journal of pharmacology, 2021. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173926
8. Lai CC, Chen CH, Wang CY, et al. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021. DOI: 10.1093/jac/dkab093
9. UpToDate : Remdesivir Drug Information. Available at https://www.uptodate.com/contents/remdesivir-drug-information?topicRef=8357&source=see_lin

k Assessed 07/2021.

10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. New England journal of medicine. 2020;383:1813-1826.
11. Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, et al. Remdesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Medicine and Surgery. 2021;62:43-48.

案例報告：methotrexate 過量之不良反應

撰稿：林元鈞藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

壹、前言

藥物不良反應 (adverse drug reactions, ADR) 通報為藥品上市後，藥物安全監視系統中重要機制¹。依據衛生福利部的定義，藥物不良反應係指「基於證據或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應 (因果關係已確定)」²。大多數的藥物不良反應是無法預防，例如因特異體質或是過敏反應，但仍有部分案件應屬可預防的狀況¹。此次探討的個案，即為疑似使用 methotrexate (MTX) 治療牛皮癬 (psoriasis)，因過量而引發的藥物不良反應。

貳、Methotrexate 介紹

MTX 是一種葉酸的抗代謝物，可結合並抑制二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR)，進而抑制葉酸還原及胸苷酸合成酶 (thymidylate synthetase, TS) 的形成，最後達到抑制嘌呤 (purine) 和胸苷酸 (thymidylic acid) 的合成，干擾 DNA 的合成、修復和細胞複製³。MTX 對細胞週期 S 期有特異性，亦即對活躍增殖的組織影響更大，如腫瘤細胞、骨髓、上皮細胞或是胚胎細胞，因此其適應症可用於治療多種發炎性疾病及癌症。有關 MTX 治療牛皮癬，建議初始劑量為每週 10~25 mg，給藥方式可用口服、肌肉注射、靜脈注射或皮下注射，以不超過每周 30 mg 為原則；有些專家也建議，合併使用葉酸 1~5 mg/day，可以減少血液相關副作用的發生³。MTX 常見副作用涵蓋皮膚 (禿頭、光敏感、紅疹)、腸胃道 (噁心、嘔吐、腹瀉、口腔炎)、血液 (血小板減少症)、肝臟 (肝指數異常上升)、神經 (頭痛) 及呼吸系統 (鼻咽炎、支氣管炎)，而嚴重藥物不良反應可能導致血栓、肝毒性、骨髓抑制、史蒂芬強生症候群、腎衰竭或是其他血液神經相關的症狀，且劑量越高風險越高^{3,4}。若因 MTX 過量而造成不良反應，可使用靜脈或肌肉注射 calcium folinate 中和，亦需鹼化尿液預防 MTX 或其代謝物在腎小管沉澱，造成腎臟功能傷害³。

MTX 對於肝、腎功能不良的病人，需要留意劑量調整。腎功能劑量調整需參考肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl)，若介於 10~50 mL/min，劑量減少為正常的 50%，小於 10 mL/min 則避免使用；肝功能劑量調整的部分，若血清膽紅素 (serum bilirubin) 介於 3.1~5 mg/dL，或轉氨酶 (transaminases) > 3 倍正常值上限時，減少為正常劑量的 75%，serum bilirubin > 5 mg/dL 則避免使用³。

有鑑於病人在使用口服 MTX 治療發炎性疾病 (inflammatory diseases) 時，如類風濕性關節炎、牛皮癬、克隆氏症，易發生使用頻次應為每周誤植成每日的錯誤，進而造成嚴重或致命的劑量過量，因此西班牙的藥品管理單位要求歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA)，針對此種狀況確立預防措施，EMA 亦於 2018/4/13 公告開始進行審查⁵。臺灣的衛生福利部食品藥物管理署 (簡稱衛福部食藥署) 則是依據 EMA 的公告，在 2018/5 公告 MTX 成分藥品安全資訊風險溝通表⁶。此後在 2019/8/22 EMA 公告新措施，包括限制 MTX 開立專科、加強包裝上警告以及將 MTX 錠劑包裝由瓶裝改為片裝，並制定衛教資訊，表一整理 EMA 針對醫療人員所給的建議⁷。

表一、歐洲藥品管理局對於口服 methotrexate 給醫療人員的建議⁵

1.嚴重副作用如死亡，已發生在更頻繁服用時，因此 methotrexate 用於治療發炎性疾病時，需留意每週僅使用一次。
2.限於具有使用 methotrexate 專業知識的醫生才能開立處方。
3.當為發炎性疾病開立或調劑 methotrexate 時，醫療保健專業人員應留意： <ol style="list-style-type: none"> (1)閱讀口服 methotrexate 的衛教資訊。 (2)熟悉 methotrexate 用於發炎性疾病的最新產品特性摘要。 (3)對病人或照顧者給出明確「每週一次給藥」的指示。 (4)在每次開立或調劑時，都仔細確認病人或照顧者了解此藥必須為每週使用一次。 (5)與病人或照顧者共同決定，在一周中的哪一天使用 methotrexate。 (6)提供病人或照顧者 methotrexate 過量時，藥物不良反應症狀的資訊，並衛教在懷疑時立即尋求醫療建議。

參、案例報告及藥物不良反應評估

個案為 60 歲男性，根據門診就醫紀錄，過去病史有缺血性心臟病、痛風、糖尿病，但糖尿病未用藥，其他長期服用藥物包含 colchicine、benzbromarone 及 atorvastatin，而 celecoxib 醫師開立為需要時使用，但並未有測定肝腎功能及相關血球檢查的紀錄。

因罹患牛皮癬，病人也有在其他醫院及診所就醫處置。根據病人自述，在不良反應發生前約一個月於診所就診，醫師開立 MTX 7.5 mg TIW (3 times a week；每星期使用 3 次) 使用；約兩周後，病人因不想回診，所以自行前往藥局購買 MTX，並自行調整劑量為 7.5 mg QD (once daily；每天使用 1 次)；後續病人發現口腔黏膜、軀幹、臀部、生殖器(下半身)出現潰瘍性皮膚紅疹，一開始誤以為是牛皮癬病情加重，自行擦曼秀雷敦，後續在 MTX 停藥一周後，病情越發嚴重，因此至急診就醫。急診抽血檢驗發現病人肝腎功能正常，但白血球 $0.62 \times 10^3/uL$ (正常值 3.54~9.06/uL) 及血小板 $5 \times 10^3/uL$ (正常值 148~339/uL) 嚴重低下，隨即收住院治療。

住院期間，靜脈施打類固醇 (methylprednisolone)、白血球生成素 (filgrastim)、抗生素 (piperacillin/tazobactam) 及輸血，並用 dexamethasone 泡 0.9% 生理食鹽水漱口，以及 triamcinolone 口內膏治療口腔潰瘍，後續在白血球及血小板回復正常，及傷口好轉後出院。

本次案例出現的不良反應症狀包含口腔潰瘍、白血球缺少症、血小板減少症、皮膚潰瘍、紅疹，皆為 MTX 記載之嚴重不良反應；病患皮膚及口腔潰瘍的情況，與牛皮癬常呈現隆起紅色脫屑斑塊有差異；其他合併使用的藥物，依時間序來判斷，亦排除與此次不良反應發生的相關性^{3,4,8}。在藥物使用劑量的部分，本案原先醫師開立的處方，雖非每周一次使用，但每周總劑量 22.5 mg，並未超過建議劑量 30 mg/week，但是病患自行調整後的每周總劑量高達 52.5 mg，遠超過建議劑量。根據 WHO-UMC Score 評估結果 (表二)，判斷因 MTX 過量導致此次不良反應為極有可能。

表二、個案 WHO-UMC Score 評估表

01 懷疑藥物：Methotrexate tab		
評估問題	編號	是 否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1	V
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2	
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3	
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1	
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2	V
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3	
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4	
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1	
可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V
缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3	
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V
再投藥即出現類似之反應。	E	
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估，或還有其他資料仍在審查當中。	F	
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1	
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2	
判斷屬於：2.極有可能		

肆、結論

肝腎功能不良病人，當使用 methotrexate 時，需要留心監測療效與不良反應。從過去 EMA 及衛福部食藥署公布的警示知道，錯誤的頻次導致劑量過高，可能會造成嚴重或致命的藥物不良反應，因此除了需加強醫療人員對 MTX 使用熟悉度外，應確實告知並確認病人完全了解用法用量，並提供不良反應的相關資訊與處理方式，以求降低因錯誤使用而產生嚴重不良反應的風險，提升病人使用藥物的安全。

伍、參考資料

1. 吳青柳、常宏傳、黃劍銘。區域教學醫院自發性藥物不良反應通報資料分析。臺灣臨床藥學雜誌。2013; 21(3): 225-233.
2. 衛生福利部中醫藥司：中藥不良反應通報。Available at <https://dep.mohw.gov.tw/DOCMAP/cp-3925-40834-108.html>. Assessed 06/2021.
3. UpToDate : Methotrexate drug information. Available at https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-drug-information?search=Methotrexate&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F194514. Assessed 06/2021.
4. Micromedex : Methotrexate. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/B7A0E4/ND_PR/evidencexpe

rt/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D7240B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Methotrexate&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&>false=null&=null#. Assessed 06/2021.

5. European Medicines Agency: EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-risk-dosing-errors-methotrexate>. Assessed 06/2021.
6. 衛生福利部食品藥物管理署：Methotrexate 成分藥品安全資訊風險溝通表。 Available at http://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2018/05/Methotrexate%E6%88%90%E5%88%86%E8%97%A5%E5%93%81%E5%AE%89%E5%85%A8%E8%B3%87%E8%A8%8A%E9%A2%A8%E9%9A%AA%E6%BA%9D%E9%80%9A%E8%A1%A8_TFDA%E4%BF%AE.pdf. Assessed 06/2021.
7. European Medicines Agency : Methotrexate containing medicinal products. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>. Assessed 06/2021.
8. UpToDate : Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Available at https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Psoriasis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Assessed 06/2021.