



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

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

111 年 01 月第 202 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：brigatinib (Alunbrig<sup>®</sup>)
2. 把握在校學習－Methydur<sup>®</sup>

### 新藥介紹：brigatinib (Alunbrig<sup>®</sup>)

撰稿：張怡婷藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

#### 壹、前言

自 1998 年以來，癌症的死亡人數居高不下，而 2020 年是癌症總死亡人數首次下降的一年。在衛生福利部最新死因統計可看到，十大癌症死因中，不論男性或女性肺癌都高居第一位<sup>1,2</sup>，以 2020 年平均每十萬人中有 40.8 人，全年共有 9,629 人死於肺癌，佔癌症總死亡人數的 19.2%<sup>3</sup>。同年全球新診斷癌症中，肺癌雖僅次於乳癌位居第二位，佔 28.3%，但死亡率仍以肺癌居冠，佔 23%<sup>4</sup>。肺癌因早期無特殊症狀，診斷相對不易，故接近六成肺癌病人在初診斷時，即屬於無法手術切除的末期肺癌（第 IIIB ~ IV 期）。根據研究<sup>5,6</sup>指出，64% 肺癌患者並無吸菸史，且病灶較小 X 光檢查不易察覺，因此肺癌漸漸成為十大癌症中「醫療支出最高、死亡率最高、晚期發現比例最高」的癌症。

肺癌可依細胞型態區分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 與非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，在臺灣以非小細胞肺癌為主，約佔 88%。NSCLC 又可進一步細分為肺腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀上皮細胞癌 (squamous-cell carcinoma, SCC)、大細胞癌 (large cell lung carcinoma, LCC)，其中以肺腺癌約佔五成為最大宗<sup>5,6</sup>。近年來癌症治療走向精準醫療，標靶治療及免疫治療的問世，為癌症治療開啟了另一扇窗，針對晚期肺癌各國指引也強烈建議，透過驅動突變基因檢測，選擇適合的標靶藥物進行治療。目前可檢測的驅動突變基因約有 7 種，分別為 EGFR (epidermal growth factor receptor)、ALK (anaplastic

lymphoma kinase)、ROS-1 (c-ros oncogene 1)、BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)、RET (rearranged during transfection)、c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor)、NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase)<sup>5,6</sup>。根據台灣本土研究，台灣 NSCLC 患者以 EGFR 突變為主，佔 55-60%，ALK 約佔 3.6%，ROS-1 則佔 1%<sup>6</sup>。在臨床藥物治療上，最常見的 EGFR 及 ALK 突變，對於酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的敏感性高，因此也成為標靶藥物開發的方向，本篇將介紹的 brigatinib (Alunbrig®) 即屬於 ALK-TKI 藥物。

## 貳、機轉與適應症

Brigatinib 為一種酪氨酸激酶抑制劑，在臨床可達到的濃度下顯示出對多種激酶(如 ALK、ROS1、insulin-like growth factor-1 受體和 FLT-3)、EGFR 缺失和點突變的活性。可抑制 ALK 及由 ALK 調節的下游訊號傳遞蛋白質 (STAT3、AKT、ERK1/2 和 S6) 的磷酸化，也可抑制體外表現出 EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase) 與 NPM-ALK (nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase) 融合蛋白之細胞株的增生<sup>7,8</sup>。在體內試驗中，brigatinib 對 ALK 的 4 種突變形式具抗腫瘤活性，包括使用 crizotinib 後疾病惡化之 NSCLC 病人腫瘤內的 G1202R 與 L1196M 突變。在美國及歐盟皆被核准用於 ALK 陽性非小細胞肺癌惡化或無法耐受 crizotinib 的病人，台灣也在 2019 年核准用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌<sup>7,8</sup>。

## 參、藥物動力學

Brigatinib 吸收不受脂肪影響，健康受試者在食用高脂肪餐點後相較於空腹整夜者，僅穩定態最高血中濃度 (maximum plasma concentration at steady-state, C<sub>max</sub>) 降低 13%，且曲線下面積 (area under curve, AUC) 未受影響。給予一天一次 (QD) 90 mg 和 180 mg 後，C<sub>max</sub> 的幾何平均 (mean) 和變異係數 (coefficient of variation, CV%) 分別為 552 ng/mL (49%) 和 1452 ng/mL (60%)。單劑量口服 brigatinib 30~240 mg 後，最高血中濃度到達時間 (the time to maximum concentration, T<sub>max</sub>) 的中位數範圍為 1~4 小時。不論單一劑量或多次給藥，brigatinib 的全身暴露量在 60 mg QD 至 240 mg QD 之間呈現劑量比例性 (dose proportional)。單次口服 brigatinib 180mg 後，穩定態的平均擬似口服清除率 (CL/F) 為 8.9 L/h，平均血漿排除半衰期為 25 小時<sup>7,8</sup>。

體外試驗中 brigatinib 代謝主要仰賴 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝。根據臨床研究資料，itraconazole 200 mg 一天二次(一種 CYP3A 強效抑制劑)與單劑量 brigatinib 90 mg 併用時，會使其 C<sub>max</sub> 與 AUC 各增加 21%與 101%；若併用 gemfibrozil 600 mg 一天二次(一種 CYP2C8 強效抑制劑)時，雖使 brigatinib 的 C<sub>max</sub> 與 AUC 各減少 41%與 12%，但 gemfibrozil 對於 brigatinib 藥動學的影響不具臨床上的意義。排泄則以糞便為主，糞便約佔 65%，而尿液約佔 25%的標記劑量。重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級)、重度腎功能不全 (CL<sub>cr</sub> 15-29 mL/min) 的受試者其 brigatinib 全身性暴露量相較於肝、腎功能正常受試者分別高出 37%及 86%<sup>7,8</sup>。

## 肆、用法用量

Brigatinib 建議用法為每日一次，口服 90 mg，7 天後增加為 180 mg，持續使用至疾病惡化或發生無法接受的毒性為止。藥物為膜衣錠，可伴隨食物或空腹服用，但需整粒吞服，不可磨碎或咀嚼，漏服或在服藥後嘔吐不需再補服藥品。非因不良反應而暫停服用 14 天（或以上）者，應先恢復標準劑量 90 mg QD，治療 7 天後再增加至先前可耐受的劑量。重度肝腎功能不良（Child-Pugh C 級、CLcr 15-29 mL/min）病人須降低劑量至少 40%（表一）。若服用藥物後發生副作用，需視副作用類型及嚴重度調整劑量（表二），若調整後病人無法耐受最低 60 mg QD，應永久停用；此外，因不良反應而降低劑量時，不建議再嘗試增加劑量<sup>7,8</sup>。

表一、肝、腎功能不全病人調整 brigatinib 劑量建議<sup>7,8</sup>

原使用劑量	重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 降低劑量 40%	重度腎功能不全 CLcr 15-29mL/min 降低劑量約 50%
90 mg QD	60 mg QD	60 mg QD
120 mg QD	90 mg QD	-
180 mg QD	120 mg QD	90 mg QD

表二、基於不良反應調整 brigatinib 劑量建議<sup>7,8</sup>

原使用劑量	不良反應等級與建議降低劑量		
	第一級	第二級	第三級
90 mg QD	60 mg QD	永久停用	無(不適用)
180 mg QD	120 mg QD	90 mg QD	60 mg QD

## 伍、副作用與交互作用

有關 brigatinib 的副作用，根據 ALTA 1L 和 ALTA 臨床試驗的資料<sup>9,10</sup>，使用 brigatinib 每日劑量 180mg 時，極常見不良反應有高血壓(11-32%)、皮疹(15-40%)、高血糖(38-56%)、腹瀉(19-53%)、噁心(30-40%)、肌酸磷酸激酶升高(27-81%)、頭痛(17-28%)、咳嗽(18-35%)、疲倦(29-36%)。皮膚及呼吸道亦有嚴重不良反應資料，光敏感性(0.9-3.7%)及肺炎(4.6-5%)、間質性肺病 (interstitial lung disease)、非感染性肺炎等。依據不良反應嚴重程度分為第 1 級到第 4 級，視需要適時調整 brigatinib 的使用（表三）<sup>7,8</sup>。

根據交互作用的臨床試驗資料，CYP3A 中效抑制劑預期會使 brigatinib 的 AUC 增加約 40%，而 CYP3A 中效誘導劑則預期會使 brigatinib 的 AUC 降低約 50%。故若無法避免併用對 CYP3A 有強效或中效影響的相關藥物時，不論其效果為抑制或誘導，均需調整劑量，避免不良反應發生增加或因血漿濃降低影響療效（表四）<sup>7,8</sup>。

表三、對應 brigatinib 不良反應分級之使用建議<sup>7,8</sup>

不良反應	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
間質性肺病/ 非感染性肺炎	治療的首 7 天內發生應暫停給藥直到恢復至基礎值，再以相同劑量治療。若再次發生應永久停用		應永久停用	
視力障礙		暫停給藥直到恢復至第 1 級或基礎值，再以較低劑量恢復治療。	應永久停用	

不良反應	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
高血壓			暫停給藥至血壓 <140/90 mmHg，再以較低劑量恢復治療。若復發則應暫停給藥後調降劑量使用或永久停用。	暫停給藥至血壓 <140/90 mmHg，再以較低劑量恢復治療或永久停止治療。若復發第 4 級高血壓應永久停用。
脂肪酶/澱粉酶升高			暫停給藥到恢復至小於或等於 1.5 倍正常值上限，再以相同劑量治療。若復發應暫停給予到恢復，再以較低劑量恢復治療。	
肌酸磷酸激酶升高			超過 5 倍正常值上限伴隨第 2 級或以上的肌肉疼痛或無力時，應暫停給藥直到恢復至小於或等於 2.5 倍正常值上限，再以相同劑量恢復治療。若復發則暫停給藥到恢復至小於或等於 2.5 倍正常值上限，再以較低劑量恢復治療。	
高血糖症			若以最佳藥物治療仍無法理想控制血糖，應暫停給藥至達到理想的血糖控制後，再以較低劑量恢復治療或永久停用。	
其他			暫停給藥至恢復至基礎值，再以相同劑量恢復治療。若復發則暫停藥至恢復至基礎值，再以較低劑量恢復治療或停用。	暫停給藥至恢復至基礎值，再以較低劑量恢復治療。若復發則永久停用。

表四、brigatinib 併用 CYP3A 強效或中效抑制劑與誘導劑之劑量調整建議<sup>7,8</sup>

原使用劑量	併用 CYP3A 抑制劑		併用 CYP3A 中效誘導劑
	強效 (降低 50%)	中效 (降低 40%)	(提高不超過 2 倍)
90 mg QD	60 mg QD	60 mg QD	以目前耐受劑量治療 7 天後，再以每次增加 30 mg 逐漸調高，最高不超過 2 倍劑量。
120 mg QD	60mg QD	90 mg QD	停用 CYP3A 中效誘導劑後，應恢復至之前的可耐受劑量。
180 mg QD	90 mg QD	120 mg QD	

## 陸、ALK-TKI 藥物比較

有關 ALK 突變的研究<sup>11,12</sup>，指出 ALK 突變的肺腺癌病人發病年齡平均 52 歲，遠低於其他肺癌平均的 68 歲，多無抽煙史或輕度抽煙，且有較高的機率產生腦部和肝的轉移，近年來針對 ALK 突變上市的治療藥物分為三代 (表五)<sup>13</sup>，Crizotinib 為第一代的藥品，但根據上市後的臨床資料<sup>14,15</sup>，ALK-TKI 的效益常受限於其抗藥性，因此第二/三代藥品的開發即朝向彌補此缺點，並增加腫瘤轉移至腦部後的治療效益。Alunbrig<sup>®</sup> (brigatinib) 在 2019 年 8 月獲得台灣衛生福利部食品藥物管理署核准，此藥為第二代 ALK-TKI，適用於在 crizotinib 治療

中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者，已於 2020 年 8 月核准健保給付。根據臨床前試驗<sup>14,15</sup>，與 crizotinib、ceritinib 和 alectinib 相比，brigatinib 對 17 種續發性 ALK 突變更有效，有更好的抑制活性效果，於 ALTA-1L 試驗亦顯示其延緩腦內疾病進展優於 crizotinib<sup>9,16</sup>。

表五、ALK-TKI 藥物<sup>6,7,8</sup>

藥品	第一代 Crizotinib (Xalkori®) 截剋瘤	第二代 Ceritinib (Zykadia®) 立克癌	第二代 Alectinib (Alecensa®) 安立適	第二代 Brigatinib (Alunbrig®) 癌能畢	第三代 Lorlatinib (Lorviqua®) 瘤利剋
衛福部核准適應症	治療 ALK 陽性或 ROS-1 陽性的晚期非小細胞肺癌		ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人		
建議劑量	250mg BID	450mg QD	600mg BID	90 mg QD，一週後增為 180 mg QD	100mg QD
療效	(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	(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	(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	(第二線) 腫瘤反應率約 4~5 成，無疾病惡化存活期中位數 9.2 個月	(第二線) 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) 腫瘤反應率約 4 成，無疾病惡化存活期中位數 6.9 個月
健保給付規定	適用於第一線，需事先審查 每日最大劑量限 500mg	適用於第一線，需事先審查 每日最大劑量限 450mg。	適用於第一線，需事先審查 每日最大劑量限 1200mg。	適用於第二線 (Crizotinib 治療中惡化者)	適用於第二線 (第一線使用第二代 ALK 標靶藥物中惡化者) 第三線 (使用過兩個以上 ALK 標靶藥物 (ceritinib 或 alectinib) 治療中惡化且併有腦部轉移者)
常見副作用	腹瀉、噁心、嘔吐、水腫、便秘、疲倦、嗜中性白血球減少症、視覺障礙	腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛、食慾不振、便秘、疲倦、貧血、皮疹、血中肌酸酐增加	水腫、疲倦、便秘、肌肉痠痛、皮疹、貧血	腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛、貧血、頭痛、視力障礙、高血壓、呼吸困難、皮疹、倦怠、水腫	腹瀉、噁心、嘔吐、情緒影響、周邊神經病變、呼吸困難、關節痛、水腫、貧血
嚴重副作用	肝毒性、肺部發炎 (Pneumonitis 及 ILD 共 3-4%)、QT 間期延長、心搏過慢、胃腸道穿孔	肝毒性、肺部發炎 (Pneumonitis 及 ILD 均 ≤4%)、QT 間期延長、高血糖、脂肪酶或澱粉酶的增加	肝毒性、肺部發炎 (ILD 1%，Pneumonitis 5%)、腎功能不全、嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高	肺部發炎 (Pneumonitis 及 ILD 均 ≤9%)、第三級/四級高血壓、肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高、脂肪酶/澱粉酶升高、高血糖症	中樞系統毒性 (癲癇發作、精神病和認知功能變化、情緒 (包含自殺意圖)、高三酸甘油酯/高膽固醇血症、高血糖、CPK 升高
注意事項	應整粒配水吞服，不可壓碎、	應整粒配水吞服，不可壓碎、	應整粒配水吞服，不可壓碎、	應整粒配水吞服，不可壓碎、	應整粒配水吞服，不可壓碎、

藥品	第一代 Crizotinib (Xalkori®) 截剋瘤	第二代 Ceritinib (Zykadia®) 立克癌	第二代 Alectinib (Alecensa®) 安立適	第二代 Brigatinib (Alunbrig®) 癌能畢	第三代 Lorlatinib (Lorviqua®) 瘤利剋
	溶解或打開。可伴隨食物或空腹服用。視覺障礙副作用可能影響開車或操作機械。	溶解或打開。每日一次，於同一時間隨餐併服。	溶解或打開。每天兩次隨餐併服	溶解或打開。可伴隨食物或空腹服用。視覺障礙副作用可能影響開車或操作機械。	溶解或打開。可伴隨食物或空腹服用。

ILD=Interstitial lung disease

## 柒、結論

非小細胞肺癌病人中，平均 5% 會有 ALK 基因重組的情形，且 ALK 陽性的非小細胞肺癌發生腦部轉移的風險較高，第一線治療藥物平均使用 10 個月後出現耐受性，都是臨床治療上的難題。但隨著標靶藥物 ALK-TKI 的陸續上市，晚期非小細胞肺癌 ALK 突變的病人有更多的治療選項，本文介紹的 brigatinib 是目前台灣最新上市，並取得健保給付的 ALK-TKI，屬於第二代 ALK-TKI，可用於 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者，但囿於臨床使用經驗有限，以及肺毒性（如 pneumonitis 或 interstitial lung disease）的風險<sup>17, 18</sup>，相關使用經驗與安全性資料均待進一步累積，使用時仍須特別注意相關不良反應的監測與劑量調整。

## 捌、參考文獻

1. 衛生福利部統計處。109 年死因統計結果分析。Available at <https://www.mohw.gov.tw/dl-70215-86cfa4d5-ec26-4472-ab77-5f875eb26d22.html> Assessed 12/2021.
2. 衛生福利部國民健康署。107 年年癌症登記報告。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=13498> Assessed 12/2021.
3. 衛生福利部統計處。109 年死因統計結果摘要表。Available at <https://dep.mohw.gov.tw/dos/cp-5069-61850-113.html> Assessed 12/2021.
4. WHO. Global cancer observatory: cancer today. Available at <https://gco.iarc.fr/today/home> Assessed 12/2021.
5. 台灣癌症基金會。肺癌專區。Available at <https://www.canceraway.org.tw/cancerinfo.asp?id=BCD03185-BCBC-4CE2-A7E1-EBF798161CAA> Assessed 12/2021.
6. 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) Assessed 12/2021.
7. 藥品仿單：Alunbrig®。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027730> Assessed 12/2021.
8. Micromedex: Brigatinib. Available at [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/332105/ND\\_PR/evidencexper](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/332105/ND_PR/evidencexper)

[t/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/834740/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=brigatinib#](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212527Orig1s001.pdf) Assessed 12/2021.

9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3592-3603.
10. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(3):404-415.
11. Yang P, Kulig K, Boland JM, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(1):90-97.
12. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Translational lung cancer research*. 2015;4(1):36-54.
13. Sharma GG, Mota I, Mologni L, et al. Tumor resistance against ALK targeted therapy-where it comes from and where it goes. *Cancers*. 2018;10(3):62.
14. Qin A, Gadgeel S. The current landscape of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer: emerging treatment paradigms and future directions. *Targeted oncology*. 2017;12(6):709-718.
15. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in preclinical models. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(22):5527-5538.
16. 黃煦晴、邱昭華。肺腺癌 EGFR 及 ALK 基因突變之概論。臨床醫學月刊。2021; 87(5): P283-286。
17. 柯獻欽、鄭高珍。晚期非小細胞肺癌之化學治療與標靶治療。內科學誌。2018;29:143-152。
18. Spencer SA, Riley AC, Matthew A, et al. Brigatinib: Novel ALK Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(6):621-626.

## 把握在校學習—Methydrur<sup>®</sup>

撰稿：許馨丰藥師；校稿：黃思瑩藥師

### 壹、前言

注意力不足/過動症 (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是一種在兒童時期表現為注意力缺乏 (inattention)、過動 (hyperactivity) 以及衝動 (impulsivity) 的疾病。這些症狀會影響認知、學業、行為、情感和社交功能。臨床上有幾種藥物可用於治療兒童和青少年的 ADHD，像中樞神經興奮劑 (psychostimulant)、選擇性正腎上腺素再回收抑制劑 (Selective norepinephrine reuptake inhibitor)、 $\alpha$ 2-腎上腺素作用劑和抗憂鬱藥<sup>1</sup>。

治療上需將 ADHD 視為長期的健康照護並訂定一個治療目標，ADHD 常用的藥物治療以中樞神經興奮劑為主。Methylphenidate (MPH)，俗稱「聰明藥」，衛福部核准適應症為兒童、青少年注意力不足過動症 (ADHD)。

### 貳、Methylphenidate 介紹

2018 年歐洲 ADHD 診斷及治療共識，包含心理教育、藥物治療或認知行為治療等，第一線藥物治療建議為中樞神經興奮劑，孩童與青少年 ADHD 病人首選藥物建議為 methylphenidate。2019 年英國 NICE 對 ADHD 的診斷及管理指引及 2016 年加拿大 CADTH 對 ADHD 病人的藥物管理指引指出，5 歲以上的孩童與青少年 ADHD 病人，首選藥品為 methylphenidate<sup>2,3,4</sup>。

MPH 主要經由抑制正腎上腺素 (norepinephrine) 及多巴胺 (dopamine) 被再吸收到突觸前神經細胞，以提高此兩種神經傳導物質的濃度，也可經由增加單胺類 (monoamine) 的物質釋放到細胞外，以增加自主神經系統的活性及產生中樞神經的興奮作用<sup>5</sup>。

MPH 包含速效劑型 (immediate-release) 與緩釋劑型 (extended release)，給藥方式皆由低劑量開始。口服速效劑型在 1-2 小時後達最高血中濃度 (the time to maximum concentration, Tmax)，作用時間為 3 小時至 6 小時，每日需分 3 次至 4 次給藥。緩釋劑型第一次的 Tmax 為 1.5-2 小時，第二次的 Tmax 為 10-12 小時，每日的投藥次數較少，可改善服藥遵醫囑性方面的問題，但藥效起始作用時間較慢。部分病人需以速效劑型搭配長效劑型使用<sup>6</sup>。MPH 剛開始服用時有輕度的頭痛、心跳快、腸胃不適、胃口降低、噁心或失眠。一般由低劑量開始服用幾天後，副作用大多消失。肝腎副作用的報告極罕見，但有心臟疾病或癲癇患者使用時需告知醫師提高注意。少數可能有較明顯的身體不適，需回診與醫師討論藥物選擇或藥物劑量的調整<sup>5</sup>。

### 參、Methylphenidate 劑型比較

臺灣 ADHD 治療的中樞神經興奮劑都是 MPH 成份，主要差異為不同劑型的動力學模式 (表一)。Concerta<sup>®</sup> 利用滲透壓以控制 methylphenidate HCl 的釋放速度，以傳統錠劑為外形，由含有快速釋放型藥物為外衣的半滲透膜包覆著滲透性的活性三層內核所組成。活性三層內核的組成是兩層包含藥物和賦形劑的藥物層以及一層包含滲透性活性成份的推藥層，錠劑尾

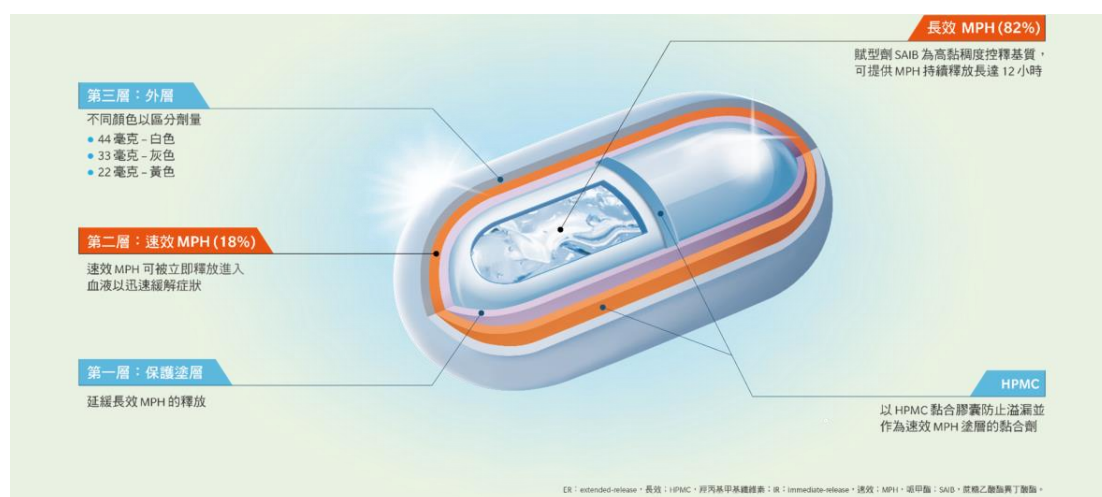


端的藥物層有一個雷射鑽孔的孔洞<sup>6</sup>。Ritalin LA<sup>®</sup> 使用新的口服圓粒藥物吸收系統 (spheroidal oral drug absorption system, SODAS)，在一個膠囊內，同時包含了 50% 快速釋放的圓粒及 50% 腸溶包衣的延遲釋放圓粒，在服用後快速釋放 MPH 達到快速作用的效果<sup>7</sup>。

Methydur<sup>®</sup> 利用多層次藥物控制釋放技術 (圖一)，使 82% 之 MPH 與賦形劑混合，平均分佈於長效控釋基質中提供長效作用，於膠囊外殼塗佈 18% MPH 形成短效層，使用 Sucrose Acetate sobutyrate (SAIB) 劑型控制 MPH 釋放速度，同時具有短效與長效 MPH 的零階藥動模式 (Zero-order kinetic)。人體口服後於腸胃消化液的作用下，塗佈於膠囊外殼的短效 MPH 迅速崩解提供療效作用，裝填於膠囊中的長效控釋基質形成孔狀擴散通道，MPH 藉由擴散機制穩定釋放。短效 MPH 可快速產生療效，解決早上濃度不足的問題；長效 MPH 劑量較高，提供足夠整天學習所需的作用時間，解決下午濃度不足的問題，零階釋放模式的 MPH 控釋劑型解決為延長作用時間而採用兩階段釋放的藥動學模式，改善服藥遵醫囑性問題，達到不同劑型設計呈現不同的藥物動力學模式<sup>8</sup>；半固體凝膠不被磨碎吸食，避免藥物濫用<sup>9, 10, 11</sup>。

表一、本院 methylphenidate 品項表<sup>6, 7, 9, 10, 12</sup>

藥品	Ritalin <sup>®</sup>	Concerta <sup>®</sup>	Ritalin LA <sup>®</sup>	Methydur <sup>®</sup>
中文名	利他能	專思達	利長能持續錠	思有得持續性藥效膠囊
劑型	IR, 10mg/tab	OROS, 18mg/tab	SODAS, 20mg/cap	ORADUR 22、33、44mg/cap
作用時間	3-6hr	12hr	8-12hr	12hr
用法用量	每日 <60mg	每日 18~36mg	每日 <60mg	每日 22~44mg
健保價	2.66 元	29.9 元	29.9 元	55/66/68 元
服藥注意事項	短效，病人臨床需求調整劑量及次數	長效，整粒吞服，不可剝半、研磨或咬碎，須配水吞服	長效，可打開膠囊但不可研磨或咀嚼	長效，整粒吞服，不可剝半、研磨或咬碎，須配水吞服



圖一、Methydur<sup>®</sup> 多層次藥物控制釋放技術<sup>8</sup>

## 肆、結論

ADHD 的患者，目前仍以中樞神經興奮劑為最有效的一線用藥。通常需要針對不同劑型與劑量進行多次嘗試，才能找到最有效且副作用最低的治療方式。經評估有需要用藥者，適

當使用藥物治療利大於弊，透過藥物治療，對於注意力改善及行為控制，能獲得極佳的效果。而不同的藥物劑型可依據病人生活型態及需求來提供藥物選擇，以符合病人的狀況來做調整，使其降低副作用、增加服藥意願，給予 ADHD 的患者及家屬最佳的醫療選擇。

## 伍、參考資料

- 1.UpToDate. Methylphenidate: Drug information. Available at [https://www.uptodate.com/contents/methylphenidate-drug-information?sectionName=Adult&topicId=9638&search=methylphenidate&usage\\_type=panel&anchor=F195300&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~136&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1&showDrugLabel=true#F195300](https://www.uptodate.com/contents/methylphenidate-drug-information?sectionName=Adult&topicId=9638&search=methylphenidate&usage_type=panel&anchor=F195300&source=panel_search_result&selectedTitle=1~136&kp_tab=drug_general&display_rank=1&showDrugLabel=true#F195300) Accessed 2021/12.
- 2.Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry*. 2019; 56(1): 14-34.
- 3.National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Recommendations#medication> Accessed 2021/12.
- 4.Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Pharmacologic Management of Patients With ADHD: Review of Guidelines. Available at <https://www.cadth.ca/pharmacologic-management-patients-adhd-review-guidelines> Accessed 2021/12.
- 5.UpToDate. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. Available at [https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-overview-of-treatment-and-prognosis?search=Attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20in%20children%20and%20adolescents&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-overview-of-treatment-and-prognosis?search=Attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20in%20children%20and%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 2021/12.
- 6.藥品仿單：專思達長效錠。 Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02024229> Accessed 2021/12.
- 7.藥品仿單：利長能持續性藥效膠囊。 Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02025335> Accessed 2021/12.
- 8.Trofimiuk M, Wasilewska K, Winnicka K. How to modify drug release in paediatric dosage forms? Novel technologies and modern approaches with regard to children's population. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13):3200.
- 9.藥品仿單：思有得持續性藥效膠囊。 Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=51060153> Accessed 2021/12.
- 10.藥品仿單：利他能錠。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027080> Accessed 2021/12.
- 11.DURECT. Announces Methydrur Sustained Release Capsules Receive Marketing Authorization for ADHD in Taiwan. Available at

<https://investors.durect.com/news-releases/news-release-details/direct-announces-methydrur-sustained-release-capsules-receive> Accessed 2021/12.

12.衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢。Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx> Accessed 2021/12.