



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

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

107 年 04 月第 157 期

本期專題

1. 新藥介紹：Ivermectin (Soolantra®，舒利達)
2. 藥物安全資訊：眼內注射 vancomycin 增加出血性阻塞性視網膜血管炎風險

新藥介紹：Ivermectin (Soolantra®，舒利達)

撰稿：陳凱瑛藥師；校稿：郭琬蓉總藥師、方喬玲主任

壹、前言

玫瑰斑 (rosacea) 又稱酒渣、酒糟，是一種慢性發炎的皮膚疾病，好發於額頭、臉頰、下巴及鼻子下半部，外觀很像是喝醉了酒，因而得名。常見症狀為臉部潮紅、微血管擴張、丘疹及膿皰等。酒糟致病原因尚未完全了解，但是在患者皮膚表面上可發現有活性的抗菌肽 (cathelicidin) 如 LL-37 和激肽釋放素 (kallikrein, KLK5) 表現增加。激肽釋放素是一種絲氨酸蛋白酶 (serine protease)，其可將無活性的抗菌肽切割下一個具有 37 個胺基酸的 LL-37，而 LL-37 具有使血管擴張以及發炎的作用，長期下來患部便形成酒糟。¹

酒糟的影響因子包括日曬、溫度、熱飲、辛辣食物、運動、毛囊蠕蟲 (*Demodex folliculorum*)、情緒以及特定藥物。¹ 目前研究發現有兩種途徑會使 LL-37 增加，一種由維他命 D (vitamin D) 主導，另一種由細胞的內質網壓力 (endoplasmic reticulum stress) 主導，因此幫助維他命 D 合成的紫外線 (ultraviolet radiation, UV) 也是影響因子之一。另外，毛囊蠕蟲的幾丁質 (chitin)，以及牠破壞宿主皮膚障壁後的表皮碎片，都能活化宿主的類鐸受體 (toll-like receptor 2, TLR2)，透過 TLR2 的表現增加，進而刺激 KLK 5 的釋放，使活性態的 LL-37 增加，間接造成玫瑰斑的形成。³

目前用於治療酒糟的藥物有口服及外用兩種，口服藥物有四環素類抗生素，如去氧羥四環素 (doxycycline)、美諾四環素 (minocycline) 及四環素 (tetracycline)。外用藥物則有硝

基甲噻唑乙醇 (metronidazole)、杜鵑花酸 (azelaic acid)、 α -腎上腺素性受體致效劑 (如 brimonidine)。² 本次介紹的藥物 ivermectin (Soolantra®，舒利達乳膏) 外用藥，用於治療毛囊蠕蟲引起的玫瑰斑、丘疹膿皰型酒糟，兼具抗發炎與殺蟲效果。

貳、藥物作用機轉與適應症⁴

Ivermectin 屬於 avermectin 類藥物的一員，這類藥物藉由抑制脂多醣引發的發炎性細胞激素增生，而具有抗發炎效果。Ivermectin 也會透過選擇性、高親和力，與無脊椎動物的神經以及肌肉細胞上之麩胺酸閘控式氯離子通道 (glutamate-gated chloride ion channels) 結合，促使毛囊蠕蟲死亡。

目前台灣上市的 ivermectin 有口服及外用兩種劑型，口服的適應症使用於疥瘡，而外用的 Soolantra® 是一種白色至淺黃色親水性乳膏製劑，106 年 6 月台灣核准上市，適應症是成人酒糟 (丘疹膿皰皮疹) 發炎病灶的局部治療。

參、用法用量^{4,5}

Soolantra® 仿單建議每日外用一次，最多持續四個月。於治療期間應每天持續使用，可重複療程。如果使用 3 個月後都未改善，應中止治療。

本藥品僅供外用，塗抹前後皆應洗手。塗抹於臉部時，先將臉部分為五個區域 (分別是前額、下巴，鼻子以及兩頰)，每個區域取豌豆大小的藥量抹在皮膚上，塗上薄薄一層，且須避開眼睛、嘴唇以及黏膜。

肆、副作用^{4,5}

Soolantra® 常見副作用為皮膚灼熱感，相對較少見有皮膚刺激、搔癢、皮膚乾燥。在臨床試驗中發生率為 $\leq 1\%$ ，且嚴重程度通常為輕度至中度，在持續治療後副作用會減輕。

伍、懷孕與哺乳^{4,5}

Soolantra® 的懷孕分級為 C 級，由於目前尚無使用於懷孕婦女的相關資料，所以不建議使用於懷孕期間。

對於哺餵母乳的母親局部給藥後是否 ivermectin 會出現於人類乳汁中，目前未評估。不過，根據動物研究顯示 ivermectin 會出現於乳汁中，所以無法排除對哺乳嬰兒可能造成的風險。在決定是否中斷哺乳或放棄治療前，應權衡哺乳對幼童和治療對女性病患兩者之間的效益。

陸、臨床試驗結果^{4,7}

在兩項相同設計的隨機分配、雙盲、賦形劑對照 (vehicle-controlled) 臨床試驗中，每天於就寢時使用一次 ivermectin，評估其對酒糟發炎病灶的治療效果。這些試驗對象為 1371 位 18 歲 (含) 以上的受試者，持續 12 週每天接受一次 ivermectin 或溶劑治療。

整體而言 96% 的受試者為白種人，67% 為女性，採用研究者總體評估 (Investigator Global Assessment, IGA) 量表 (表一) 分五級，79% 受試者的分數為中度 (IGA=3) 酒糟發炎，21% 的分數為重度 (IGA=4) 酒糟發炎。

這兩項臨床試驗的主要療效指標，以試驗第 12 週達到 IGA=1 或 IGA=0 為治療成功，及發炎病灶計數相較於試驗前基期 (baseline) 的絕對變化值。結果證實持續 12 週每天使用一次 ivermectin 治療，IGA 治療成功率分別 38.4% vs. 11.6% (P<0.001)、和 40.1% vs. 18.8% (P<0.001)；以及發炎病灶計數的絕對變化值 -20.5% vs. -12.0% (p<0.001)、和 -22.2% vs. -13.4% (p<0.001)，顯示 ivermectin 在統計結果上優於僅含賦形劑 (溶劑) 的乳膏。

表一、研究者總體評估 (IGA) 量表⁴

分級	分數	臨床意涵
潔淨	0	沒有發炎病灶，沒有紅斑
幾乎潔淨	1	極少量小型丘疹/膿皰，具有極輕度紅斑
輕度	2	少量小型丘疹/膿皰，輕度紅斑
中度	3	數個小型或大型丘疹/膿皰，中度紅斑
重度	4	多個小型和/或大型丘疹/膿皰，重度紅斑

柒、結論

針對丘疹及膿皰的發炎性酒糟，Soolantra® 提供了口服藥以外的另一種治療選擇。隨著對酒糟致病機轉的了解，藥物的選擇也越來越多樣化，但除了藥物外，患者平日的的生活作息也十分重要。遠離可能的致病因子 (如：日曬、溫度、熱飲、辛辣食物、運動等) 才是避免復發的根本之道。

柒、參考資料

1. Uptodate: Rosacea: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Available at https://www.uptodate.com/contents/rosacea-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=rosacea&source=search_result&selectedTitle=2~99&usage_type=default&display_rank=2 Accessed 02/2018.
2. Uptodate: Management of rosacea. Available at https://www.uptodate.com/contents/management-of-rosacea?search=rosacea&source=search_result&selectedTitle=1~99&usage_type=default&display_rank=1 . Accessed 02/2018.

3. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: An antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol.* 2012; 24(2): 126-135.
4. 藥品仿單：Soolantra® (ivermectin) ◦ Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027060>. Accessed 02/2018
5. Uptodate: Ivermectin: Drug information. Available at https://www.uptodate.com/contents/ivermectin-topical-drug-information?search=ivermectin&source=search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 02/2018.
6. Soolantra® (Ivermectin) ◦ Available at <https://www.soolantra.com/Hcp> Accessed 02/2018
7. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(3): 316-323.

藥物安全資訊

撰稿: 陳柏翰藥師 校稿: 吳淑娟主任

眼內注射 vancomycin 增加出血性阻塞性視網膜血管炎風險

壹、前言

美國 FDA 於 2017 年 8 月 14 日接獲通報，該報告稱病人於白內障手術結束時於眼內注射含 triamcinolone、moxifloxacin 和 vancomycin (TMV) 成分的注射劑藥品後，發生出血性阻塞性視網膜血管炎 (hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV)。HORV 是一個很罕見的潛在性容易導致失明的併發症，已陸續在一些白內障手術結束後，接受眼內注射含 vancomycin 成分製劑的患者上觀察到。

貳、Vancomycin 引起的 HORV

HORV 之臨床症狀包括：延遲發作（可長達 3 週）的突發性無痛的視力下降、眼內炎、視網膜內出血、視網膜血管炎、視網膜血管阻塞、及視網膜缺血。如將含 vancomycin 成分注射劑藥品以眼內注射於雙眼，可能因 HORV 而導致失明。

美國 FDA 提醒，許多眼科醫生會在白內障手術時，以眼內注射含 vancomycin 成分注射劑藥品預防術後眼內炎 (postoperative endophthalmitis)，惟目前並無充分的研究證明該用法之安全性及有效性，而且亦未核准含 vancomycin 成分注射劑藥品用於眼內注射。美國 FDA 不建議含 vancomycin 成分注射劑藥品，單獨使用或混合其他藥物調製，以眼內注射預防白內障手術之術後眼內炎；同時已新增 HORV 之風險於含 vancomycin 成分注射劑藥品仿單之警語。

在 2013 年 11 月到 2015 年 12 月期間，進行的一項回溯性研究報告指出，分析 922 位 (1541 個眼睛) 接受白內障手術時並於眼內注射含 TMV 成分的病患，並無 HORV 的案例發生，但受限於這是一種罕見的不良反應，對於沒有對照組的病歷回顧調查結果而言，恐怕無法類推到更大的白內障手術族群。而且罕見事件的發生不易被發現，因此提醒醫生在眼球內注射含 vancomycin 成分的藥品時，要注意 HORV 可能的發生機率。³

參、病人應注意事項

如於白內障手術後發生眼睛不適，應立即告知醫療人員或儘速就醫。

肆、醫療專業人員應注意事項

- 一、我國核准含 vancomycin 成分注射劑藥品之許可證共 9 張，均未核准用於眼內注射，且中文仿單已刊載：「玻璃體內注射不是泛可黴素核准的給藥途徑」，雖未提及 HORV 之風險，但可能引起的罕見但可能造成永久性視力喪失，需小心使用。
- 二、目前並無充分的研究證明於眼前房內或玻璃體內注射含 vancomycin 成分注射劑藥品之安全性及有效性。

伍、院內品項

處置代碼	商品名	成分
IUVAN1	U-Vanco 500mg inj./優凡可 500 毫克注射劑	vancomycin

陸、資料來源

1. 財團法人藥害救濟基金會-藥品安全訊息：Vancomycin 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表 Available at http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_01_main.asp?bull_id=6433
Accessed 03/2018.
2. Compounding: A case of hemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV) following intraocular injections of a compounded triamcinolone, moxifloxacin, and vancomycin formulation. Available at <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/pharmacycompounding/ucm578514.htm> Accessed 03/2018.
3. Tyson SL, Bailey R, Roman JS, Zhan T, Hark LA, Haller JA. Clinical outcomes after injection of a compounded pharmaceutical for prophylaxis after cataract surgery: a large-scale review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(1): 73-80.
4. Safety Alerts for Human Medical Products: Intraocular Injections of a Compounded Triamcinolone, Moxifloxacin, and Vancomycin (TMV) Formulation: FDA Statement - Case of Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm578743.htm>. Accessed 03/2018.
5. Intraocular Injections of a Compounded Triamcinolone, Moxifloxacin, and Vancomycin (TMV) Formulation: FDA Statement - Case of Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm578743.htm>. Accessed 03/2018.
6. Vancomycin: Drug information. Available at https://autorpa.tpech.gov.tw:2340/contents/vancomycin-drug-information?search=vancomycin&source=search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=default&display_rank=1
Accessed 03/2018.