



■ 發行人：趙有誠 ■ 總編輯：吳大圩 ■ 執行編輯：藥品資訊股

目錄

- 藥品異動 114 年 02 月 - 03 月新增、停用品項 第 1 頁
- 醫藥新知 Tremelimumab 用於非小細胞肺癌 (NSCLC) 第 4 頁
- 藥物 Q&A 2025.02-2025.03 月 藥物諮詢分享 第 13 頁



台北慈濟藥訊

藥品異動

11402-11403 新增、停用品項

新增品項

藥名	衛署適應症
Cinaca F.C. 25mg/tab (Cinacalcet)	治療透析患者的次發性副甲狀腺機能亢進。
Clobetasol ointment 0.5mg/gm, 25gm/tube	濕疹、皮膚炎(指掌角皮症、苔癬、日光皮膚炎) 癢疹、掌蹠膿疱症、乾癬。
Ducressa 1 & 5mg/mL, 5mL/bot (Dexamethasone & Levofloxacin)	適用於成人白內障手術後，預防和治療術後相關發炎，以及預防術後相關感染。
Equfina 50mg/tab (Safinamide)	用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象(wearing-off phenomenon)。
Linton 10mg/tab (Hyoscine Butylbromide)	胃、十二指腸潰瘍、食道痙攣、幽門痙攣、胃炎、腸炎、膽管炎、膽結石、尿路結石、痙攣性月經困難等痙攣性疼痛。
Mannitol 20%, 100 ml/bag (Mannitol)	利尿、降顱內壓、腦水腫、促進毒物之尿中排除、腎小球過濾速率之測定（診斷用）
Metalcaptase 300mg/tab (D-Penicillamine)	類風濕關節炎、重金屬中毒。
Novell Calcium gluconate 10%, 10mL/amp	骨形成不全、出血、血清病、氣管支氣喘痙攣性因素、皮膚疾患。
Oseltamivir Oral Suspension 6mg/mL, 60mL/bot	成人和兒童(包含足月新生兒)的流行性感冒之治療。成人和 1 歲以上兒童的流行性感冒之預防。

藥名	衛署適應症
Pilocarpine oph solution(Pilocarpine) 10mg/ml, 15ml/bot	縮瞳劑、用於治療原發性隅角開放性青光眼和急性隅角閉鎖性青光眼。
SEVIKAR HCT 40/ 5/ 12.5 mg/tab (olmesartan / amlodipine/ hydrochlorothiazide)	治療高血壓。本品適用於以 Olmesartan 、 Amlodipine 、 Hydrochlorothiazide 其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓的高血壓病患。
Sodium Bicarbonate 20 mL/amp , 70mg/mL	酸性中毒疾患、濕疹、蕁麻疹等皮膚疾患、胰島素休克之緩和、孕吐暈車、大腸菌性尿路疾患、結核性膀胱炎、防止由葡萄糖注射液等引起之體液酸化。
Sterile Ampicillin Sodium 500mg/vial (Ampicillin Na) (G.D.H)	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他對青黴素具有感受性細菌引起之感染症。

停用品項

● 藥品停產

藥名	衛署適應症
Buscopan 10 mg/tab (Hyoscine-N-butylbromide)	胃腸痙攣及運動亢進、膽管痙攣及其運動障礙、尿路痙攣、女性生殖器之痙攣症狀。
ISOPTO CARPINE 2% 15mL/bot (Pilocarpine)	縮瞳劑用於控制慢性青光眼之眼壓
TobraDex 5 mL/bot (Tobramycin & Dexamethasone)	對類固醇具有感受性之眼部疾患。

● 藥品停用

藥名	衛署適應症
Clobetasol ointment 0.5mg/gm, 7gm/tube	濕疹、皮膚炎(指掌角皮症、苔癬、日光皮膚炎)癢疹、掌蹠膿疱症、乾癬。
Ozempic 4mg/3ml/pen (Semaglutide)	1. 單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。 2. 用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件之風險。
Stalevo F.C 100 & 25 & 200mg/tab (Levodopa & Carbidopa & Entacapone)	表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。

Torsix 5mg/tab (Torsemide)

治療鬱血性心臟衰竭、腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀，高血壓。

● 藥品缺貨

藥名	衛署適應症
Ampicillin Sodium 500mg/vial (Ampicillin Na)	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他對青黴素具有感受性細菌引起之感染症。
Calcium gluconate 10%, 10mL/amp	骨形成不全、出血、血清病、氣管支氣喘痙攣性因素、皮膚疾患。
LoraPseudo 24H SR F.C. 10, 240mg/tab (Loratadine, Pseudoephedrine)	治療與紓解季節性過敏性鼻炎症狀。
Rolikan 20mL/amp, 70mg/mL (Sodium Bicarbonate)	酸性中毒疾患、濕疹、蕁麻疹等皮膚疾患、胰島素休克之緩和、孕吐暈車、大腸菌性尿路疾患、結核性膀胱炎、防止由葡萄糖注射液等引起之體液酸化。
Trolovol 300mg/tab (D-Penicillamine)	類風濕關節炎、重金屬中毒。

● 原缺貨品項恢復供貨，替代藥品停用

藥名	衛署適應症
Asiphylline 250mg/10mL/amp (Aminophylline)	心因性、支氣管氣喘及支氣管痙攣。
Augmentin 156mg/5mL, 100mL/bot (Amoxicillin 125mg & Clavulanic Acid 31.25mg/5mL)	葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其它具有感受性細菌引起之感染症。
Destoxican 50mg/tab (Naltrexone HCl)	拮抗類鴉片，製劑的作用。
Gancicure Lyo Injection 500mg/vial (Ganciclovir Sodium)	用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症。
KOP INJECTION 30mg/mL/amp (Ketorolac)	短期 (≤5 天) 使用於緩解無法口服之病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後。
Neotigason 10mg/cap (Acitretin)	嚴重性牛皮癬、皮膚角化症。
Potassium Phosphate (P=60mmol, K=88mEq)/20mL/amp	體內磷缺乏及不平衡所引起的症狀。
Toncus ER 36mg/tab (Methylphenidate)	治療注意力不足過動症。

一、 引言

1. Tremelimumab 在非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）治療中的發展背景

非小細胞肺癌（NSCLC）佔所有肺癌的 85% 以上，隨著免疫檢查點抑制劑（Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs）的發展，PD-1/PD-L1 抑制劑（如 Pembrolizumab、Nivolumab、Durvalumab）已成為晚期或轉移性 NSCLC 的主要治療選擇，特別是在 PD-L1 高表達（ $\geq 50\%$ ）的患者中展現了顯著的療效。然而臨床數據顯示，大部分患者對 PD-1/PD-L1 單獨抑制劑治療無應答，或在初始治療後發生耐受性，使得後續治療選擇受到限制。

CTLA-4 抑制劑 Tremelimumab 是一種 IgG2 單株抗體，透過阻斷 CTLA-4 與 B7-1/B7-2 配體的結合，提升初始 T 細胞活化，進一步增強免疫系統對腫瘤的攻擊能力。目前，Tremelimumab 主要與 PD-L1 抑制劑 Durvalumab 聯合（combination）使用，以期能在對 PD-1/PD-L1 抑制劑耐受的 NSCLC 患者中，提供額外的生存利益。

2. Tremelimumab 聯合 Durvalumab 在臨床試驗中的發展

基於 CTLA-4 + PD-L1 雙重免疫檢查點抑制策略的近期研究已有結果者包括：

- NEPTUNE 試驗（III 期）：評估 Tremelimumab + Durvalumab 相較於化療的療效，結果顯示未能顯著提升總生存期（OS），表明 Tremelimumab 作為單獨免疫療法使用在 OS 的優勢不夠明顯。
- POSEIDON 試驗（III 期）：Tremelimumab + Durvalumab 聯合化療的結果顯示 總生存期（OS）與無進展生存期（PFS）均有顯著提升，特別是在 PD-L1 低表達或陰性患者 中展現了潛在的療效。
- NEPTUNE China Cohort：專門針對亞洲患者進行分析，結果顯示中國患者對 Tremelimumab + Durvalumab 反應可能較佳，提示種族或基因特徵可能影響治療效果。

3. Tremelimumab 與放射治療的潛在聯合作用

近年來，有研究提出放射治療可能增強免疫治療的效果，特別是在 PD-1/PD-L1 抑制劑耐受的 患者中，放射治療可能透過誘導腫瘤抗原釋放、促進樹突細胞成熟及增強 T 細胞活化來提升免疫治療的 應答率。為了驗證這一概念，Lancet Oncol 刊載了一項 II 期隨機臨床試驗（NCT02888743），探討 Tremelimumab + Durvalumab 聯合低劑量放療（LDFRT）或高劑量分割放療（HFRT）是否能改善 PD(L)-1 抑制劑耐受 NSCLC 患者的治療效果。

這項開放標籤、隨機對照、多中心 II 期試驗納入 90 名既往接受 PD(L)-1 抑制劑但已進展的轉移性 NSCLC 患者，並隨機分為三組：

- Tremelimumab + Durvalumab 單獨治療組 (NoRT)。
- Tremelimumab + Durvalumab + 低劑量放療 (LDFRT) 組 (每次 0.5 Gy，BID × 2 天，共 4 次循環)。
- Tremelimumab + Durvalumab + 高劑量分割放療 (HFRT) 組 (8 Gy × 3 次)。

試驗的主要終點為客觀緩解率 (ORR)，次要終點包括無進展生存期 (PFS)、總生存期 (OS) 及安全性評估。

4. Tremelimumab 在 PD-1/PD-L1 耐受患者中的應用潛力

前述試驗的結果顯示：

- Tremelimumab + Durvalumab 單獨使用的 ORR 為 11.5%，與 LDFRT (7.7%) 和 HFRT (11.5%) 相比無顯著統計學差異 ($p > 0.05$)。
- PFS 和 OS 在三組之間無顯著差異，未能說服放射治療可進一步增強 PD-L1/CTLA-4 聯合治療的療效。
- 免疫相關不良事件 (irAEs) 發生率較高，特別是在低劑量放療 (LDFRT) 組中嚴重不良事件發生率最高 (31%)，且有 1 例 5 級 (致命性) 呼吸衰竭事件發生，代表放療可能增加免疫治療的副作用。

5. Tremelimumab 在 NSCLC 中的臨床定位

綜合這些結果，Tremelimumab 在 NSCLC 中的應用應可考慮：

- 與 Durvalumab 聯合使用於 PD-1/PD-L1 耐受患者：
 - 適用於 PD-L1 陰性或低表達、TMB 高或 KRAS/STK11/KEAP1 突變的患者。
 - 最佳應用模式為 POSEIDON 試驗方案 (Tremelimumab + Durvalumab + 化療)。
 - 不建議單獨使用 Tremelimumab + Durvalumab (NEPTUNE 試驗未顯示 OS 優勢)。
- 與放療聯合的臨床潛力尚無足夠證據：
 - 目前無證據支持低劑量或高劑量放療可提高 Tremelimumab + Durvalumab 治療療效。
 - 可能增加嚴重不良反應 (如呼吸衰竭、肺炎等)，應慎重考慮放射治療的應用。

二、 Tremelimumab 的作用機制

1. CTLA-4 免疫檢查點與 T 細胞活化

細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 是 T 細胞活化過程中的一個關鍵負調控受體，其主要通過競爭性地與 B7-1 (CD80) 及 B7-2 (CD86) 配體結合來抑制 T 細胞受體 (TCR) 介導的 T 細胞活化。在正常免疫機制下，CTLA-4 能夠抑制過度的免疫反應，防止自身免疫疾病的發生。然而，在癌症微環境中，CTLA-4 的高表達會抑制 T 細胞活化，降低腫瘤浸潤性 T 細胞 (Tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 數量，導致腫瘤逃避免疫監控。

Tremelimumab 是一種人源化 IgG2 單株抗體，其作用機制主要透過阻斷 CTLA-4 與 B7-1/B7-2 的結合，進一步增強 T 細胞的初始活化，促進抗腫瘤免疫反應。臨床前研究已證實，Tremelimumab 可提升 T 細胞的增殖與細胞毒性 (Cytotoxicity)，並增加腫瘤內 TILs 的數量，從而改善腫瘤免疫微環境。

2. Tremelimumab 與 Durvalumab 的聯合作用

目前，CTLA-4 抑制劑通常與 PD-1 或 PD-L1 抑制劑聯合使用，以產生協同抗腫瘤免疫效應。PD-L1 抑制劑 Durvalumab 是一種 IgG1κ 單株抗體，通過阻斷 PD-L1 與 PD-1 受體的結合，解除對已活化 T 細胞的抑制，從而延長 T 細胞的存活時間，提高其對腫瘤細胞的殺傷能力。

在 Tremelimumab + Durvalumab 聯合治療中：

- Tremelimumab 主要作用於 T 細胞初始活化階段，促進新的腫瘤抗原識別與 T 細胞增殖。
- Durvalumab 則作用於 T 細胞效應階段，維持已活化的 T 細胞功能，增強抗腫瘤反應。

多項臨床前研究顯示，這種雙重免疫檢查點抑制策略能夠增加腫瘤浸潤 T 細胞數量、增強腫瘤抗原的呈遞能力，並提高腫瘤微環境中的細胞毒性。

3. Tremelimumab 與放射治療的免疫調控作用

放射治療 (Radiotherapy, RT) 長期來被認為是癌症治療的局部手段，但近期研究發現放療可誘導“免疫促進效應”，可能與 Tremelimumab 及 Durvalumab 產生協同作用。其可能的免疫機制包括：

- 增加腫瘤抗原釋放：放射治療可破壞腫瘤細胞，使其釋放大量抗原，進一步被樹突細胞 (Dendritic cells, DCs) 捕捉並呈遞給 T 細胞，增強免疫反應。
- 增強 T 細胞活化：放療可促進樹突細胞成熟，使其表達更高的共刺激分子 (如 CD80/CD86)，增強 T 細胞活化。
- 改變腫瘤微環境 (TME)：低劑量或高劑量放療可影響腫瘤微環境，使其更易於免疫細胞滲透，提高免疫治療的療效。

然而，儘管理論上 Tremelimumab + Durvalumab + 放射治療可能有額外的抗腫瘤效應，Lancet Oncol 發表的一項 II 期臨床試驗顯示，這種聯合治療在 PD-1/PD-L1 耐受 NSCLC 患者中並未顯示出顯著優勢。

4. Tremelimumab + 放療在 NSCLC 的臨床研究

在 NCT02888743 這項隨機、多中心 II 期試驗 中，研究人員評估了 Tremelimumab + Durvalumab 單獨治療（NoRT）與聯合低劑量放療（LDFRT）或高劑量分割放療（HFRT）在 PD(L)-1 抑制劑耐受的 NSCLC 患者中的效果。

主要試驗設計如下：

- Tremelimumab：75 mg 靜脈注射，每 4 週一次，共 4 劑。
- Durvalumab：1500 mg 靜脈注射，每 4 週一次，最多 13 個週期。
- 放射治療：
 - 低劑量放療（LDFRT）：0.5 Gy，每日 2 次，共 2 天，連續 4 個循環。
 - 高劑量分割放療（HFRT）：8 Gy × 3 次（間隔 48 小時）。
- 主要終點：客觀緩解率（ORR）。
- 次要終點：總生存期（OS）、無進展生存期（PFS）及安全性。

試驗結果顯示：

- Tremelimumab + Durvalumab 單獨治療的 ORR 為 11.5%，與 LDFRT（7.7%）和 HFRT（11.5%）相比 無統計學差異（ $p = 0.64$ ）。
- PFS 與 OS 在三組間無顯著差異。
- 嚴重不良事件（Grade 3-4 AE）發生率：
 - NoRT：15%（4/26）。
 - LDFRT：31%（8/26）。
 - HFRT：12%（3/26）。
- LDFRT 組發生 1 例 5 級（致命性）呼吸衰竭，不排除可能與治療相關。

5. Tremelimumab 在 NSCLC 免疫治療中的作用

這項試驗結果顯示，Tremelimumab + Durvalumab 在 PD-1/PD-L1 耐受 NSCLC 患者中可產生一定的腫瘤應答，但放射治療未能證明進一步提升療效，甚至可能增加嚴重不良反應的風險。

綜合來看，Tremelimumab 在 NSCLC 免疫治療中的作用機制主要體現在：

- 透過 CTLA-4 抑制促進初始 T 細胞活化，增強免疫反應。
- 與 PD-L1 抑制劑 Durvalumab 聯合使用時，能夠雙重解除免疫抑制，提升抗腫瘤活性。

- 目前無證據支持聯合放療可額外增強其療效，臨床應慎重選擇 Tremelimumab + 放療組合，避免不必要的不良反應。

三、 Tremelimumab 的臨床應用與患者選擇

1. Tremelimumab 在 NSCLC 免疫治療中的角色

Tremelimumab 主要作為 CTLA-4 抑制劑，與 PD-L1 抑制劑 Durvalumab 聯合使用，以增強抗腫瘤免疫反應，特別適用於對 PD-1/PD-L1 單獨治療耐受的 NSCLC 患者。然而，如何正確選擇 Tremelimumab 適用患者，並確保其在特定族群中展現最大療效，是臨床應用中的關鍵問題。

目前，Tremelimumab + Durvalumab 的應用可參考幾項近期臨床試驗的結果：

- POSEIDON 試驗 (III 期)：證明 Tremelimumab + Durvalumab 聯合化療可顯著提升總生存期 (OS)，特別適用於 PD-L1 陰性或低表達的患者。
- NEPTUNE 試驗 (III 期)：評估 Tremelimumab + Durvalumab 沒有聯合化療的效果，但未能顯示明顯的 OS 優勢，表明該聯合療法需要化療的輔助。
- Lancet Oncol 發表的 II 期試驗 (NCT02888743)：評估 Tremelimumab + Durvalumab 在 PD-1/PD-L1 抑制劑耐受患者中的療效，並探討放療 (低劑量 vs. 高劑量) 是否可進一步增強療效。

2. Tremelimumab 在 PD-1/PD-L1 耐受患者中的應用

在 Lancet Oncol 發表的 NCT02888743 試驗 中，研究納入 90 名既往接受 PD(L)-1 抑制劑但已發生疾病進展的轉移性 NSCLC 患者，並隨機分為：

- Tremelimumab + Durvalumab 單獨治療組 (NoRT)。
- Tremelimumab + Durvalumab + 低劑量放射治療組 (LDFRT) (0.5 Gy × 2 次/日，連續 2 天，共 4 週期)。
- Tremelimumab + Durvalumab + 高劑量分割放射治療組 (HFRT) (8 Gy × 3 次，每 48 小時一次)。

上述試驗結果顯示：

- 客觀緩解率 (ORR)：
 - NoRT 組：11.5% (90% CI: 1.2%-21.8%)
 - LDFRT 組：7.7% (90% CI: 0%-16.3%)
 - HFRT 組：11.5% (90% CI: 1.2%-21.8%)
 - 統計學比較：NoRT vs. LDFRT ($p = 0.64$)，NoRT vs. HFRT ($p = 0.99$)

- 結論：放射治療未能提升 ORR，且統計上無顯著差異。
- 無進展生存期（PFS）：
 - NoRT 組：中位 PFS 2.8 個月（90% CI: 2.1-4.3）
 - LDFRT 組：中位 PFS 2.4 個月（90% CI: 1.5-3.8）
 - HFRT 組：中位 PFS 2.9 個月（90% CI: 1.8-4.4）
 - 統計學比較：NoRT vs. LDFRT（ $p = 0.53$ ），NoRT vs. HFRT（ $p = 0.77$ ）
 - 結論：不同治療組間 PFS 無顯著差異，放療未能延長 PFS。
- 總生存期（OS）：
 - NoRT 組：中位 OS 9.7 個月（90% CI: 5.3-14.8）
 - LDFRT 組：中位 OS 8.6 個月（90% CI: 4.8-13.2）
 - HFRT 組：中位 OS 9.1 個月（90% CI: 5.1-13.7）
 - 統計學比較：NoRT vs. LDFRT（ $p = 0.69$ ），NoRT vs. HFRT（ $p = 0.85$ ）
 - 結論：不同組別間 OS 無統計學差異，放療未能改善生存率。

這些數據表明，Tremelimumab + Durvalumab 在 PD-1/PD-L1 耐受患者中的 ORR 為 10% 左右，且放療未能進一步提升療效，因此放射治療不應作為標準策略。

3. Tremelimumab 適用患者族群

根據目前的臨床數據，Tremelimumab + Durvalumab 最適合的 NSCLC 患者包括：

- PD-L1 陰性或低表達（<1%）的患者：

POSEIDON 試驗顯示，Tremelimumab + Durvalumab + 化療可顯著延長 OS，特別是在 PD-L1 陰性患者中。
- 腫瘤突變負荷（TMB）較高的患者：

TMB 高（ ≥ 10 mut/Mb）的患者對 CTLA-4 抑制劑反應較好，可能因其產生更多新抗原，提高 T 細胞活化。
- KRAS/STK11/KEAP1 突變的患者：

這些基因突變與 免疫耐受 相關，Tremelimumab 可能有助於克服 PD-1 單藥耐受問題。

4. Tremelimumab 在臨床應用中的考量

根據目前的數據，Tremelimumab 在 NSCLC 應用時應注意：

- 建議與 Durvalumab 及化療聯合使用（POSEIDON 試驗），避免單獨使用（NEPTUNE 試驗未顯示 OS 優勢）。
- 不建議聯合放療，Lancet Oncol II 期試驗顯示放療未能改善療效，且可能增加嚴重不良反應。

- 適用於 PD-L1 低表達或陰性、TMB 高、KRAS/STK11/KEAP1 突變的患者，這些族群可能較有機會獲得更佳的療效。

5. 小結

Tremelimumab + Durvalumab 主要適用於 PD-1/PD-L1 耐受的 NSCLC 患者，特別是 PD-L1 低表達或陰性、TMB 高或 KRAS/STK11/KEAP1 突變的患者。目前最佳的應用方式為 POSEIDON 試驗策略（Tremelimumab + Durvalumab + 化療），而 Lancet Oncol II 期試驗的數據表明，放射治療未能提供額外的療效優勢，甚至可能增加不良反應，因此臨床上應慎重考慮 Tremelimumab 聯合放療的策略。

四、 Tremelimumab 的安全性與不良反應

1. Tremelimumab 在臨床試驗中的不良反應數據

Tremelimumab 在 POSEIDON 試驗（III 期）、NEPTUNE 試驗（III 期）及 Lancet Oncol 發表的 NCT02888743 試驗（II 期）均有揭露不良事件分析，顯示該藥物可能引起 irAEs，且部分患者可能需要免疫抑制治療（如類固醇）以控制不良反應。

不良事件總發生率

- POSEIDON 試驗：
 - Tremelimumab + Durvalumab + 化療組：27% 患者出現 3-5 級嚴重不良事件（SAEs），12% 因不良事件停藥。
- NEPTUNE 試驗：
 - Tremelimumab + Durvalumab（無化療）組：未顯示 OS 優勢，且 3-5 級不良事件發生率較高。
- NCT02888743 試驗（II 期）：
 - Tremelimumab + Durvalumab（NoRT 組）：73.1% 出現不良事件，其中 15% 為 3-5 級。
 - Tremelimumab + Durvalumab + 低劑量放射治療（LDFRT 組）：76.9% 出現不良事件，其中 31% 為 3-5 級（ $p = 0.27$ vs. NoRT）。
 - Tremelimumab + Durvalumab + 高劑量分割放療（HFRT 組）：76.9% 出現不良事件，其中 12% 為 3-5 級。

免疫相關不良事件（irAEs）

- 皮膚不良反應（皮疹、瘙癢）：16-18%
- 腹瀉：24%

- 內分泌異常（甲狀腺功能異常）：8%
- 肝酶升高（ALT/AST）：7%
- 肺炎與間質性肺病：3.8%
- 嚴重 irAEs（3-5 級）發生率：15-31%

2. Tremelimumab 在臨床應用中的安全管理

根據臨床數據，Tremelimumab 在 NSCLC 應用時需 嚴格監測不良反應，並根據嚴重程度進行適當管理：

- 輕度（1-2 級）irAEs：
 - 皮膚不良反應（皮疹、瘙癢）：可使用抗組織胺或局部類固醇。
 - 腹瀉（1-2 級）：可使用止瀉劑（如 loperamide）。
- 中度（3 級）irAEs：
 - 甲狀腺功能異常：可考慮補充甲狀腺素。
 - 肝酶升高（ALT/AST $>5 \times \text{ULN}$ ）：需暫停 Tremelimumab 並考慮低劑量類固醇治療。
- 嚴重（4-5 級）irAEs：
 - 肺炎/間質性肺病：立即停藥並使用高劑量類固醇（如 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day）。
 - 腸炎/結腸炎：高劑量類固醇 ± 免疫抑制劑（如 infliximab）。
 - 5 級不良事件（如 LDFRT 組 1 例致命性呼吸衰竭）：應謹慎評估是否聯合放射治療。

五、 臨床應用建議：如何在 NSCLC 中使用 Tremelimumab

根據目前的臨床證據，醫師在考慮使用 Tremelimumab 時，應遵循以下建議：

1. Tremelimumab 的適應症

✓ 建議使用（有證據支持）：

- PD-L1 陰性或低表達（ $<1\%$ ）的患者，特別是無其他標靶治療選擇者。
- TMB 高（ $\geq 10 \text{ mut/Mb}$ ）或 KRAS/STK11/KEAP1 突變患者，因為這些族群可能對 CTLA-4 抑制劑較敏感。
- POSEIDON 試驗策略：Tremelimumab + Durvalumab + 化療，顯示 OS 獲益明顯。

✗ 不建議使用（無顯著療效或風險較高）：

- PD-L1 高表達（ $\geq 50\%$ ）的患者，PD-1/PD-L1 單藥（如 Pembrolizumab）已足夠有效，無需額外使用 Tremelimumab。
- Tremelimumab + Durvalumab（無化療）模式，因為 NEPTUNE 試驗 未顯示 OS 優勢。

- Tremelimumab+ 放療模式，因為 NCT02888743 試驗未顯示療效提升，且 LDFRT 組毒性增加。

2. 治療監測與不良反應管理

- 嚴密監測免疫相關不良事件（irAEs），如腹瀉、肝炎、甲狀腺功能異常、肺炎等。
- 出現 ≥ 3 級不良事件時，應立即暫停治療，並使用類固醇進行免疫調節。

六、 總結

Tremelimumab 在 PD-L1 陰性或低表達 NSCLC 患者中具有一定潛在療效，最佳應用方式為 Tremelimumab+Durvalumab+ 化療（POSEIDON 試驗模式）。然而，Tremelimumab 單藥或聯合放射治療未能顯著改善生存率，且可能增加不良事件。臨床醫師應根據患者的 PD-L1 表達、TMB、基因突變狀況及免疫耐受性，謹慎篩選 Tremelimumab 適用患者，並嚴格監測不良反應，以確保治療的安全性與有效性。

七、 參考文獻

1. Schoenfeld JD, et al., Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD(L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):279-291. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00658-6. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35033226; PMCID: PMC8813905.
2. de Castro G Jr, et al., NEPTUNE Investigators. NEPTUNE: Phase 3 Study of First-Line Durvalumab Plus Tremelimumab in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023 Jan;18(1):106-119. doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.223. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36240972.
3. Cheng Y, et al., NEPTUNE China cohort: First-line durvalumab plus tremelimumab in Chinese patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Apr;178:87-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.013. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36806898.
4. Peters S, et al., Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol.* 2025 Jan;20(1):76-93. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1381. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39243945.

文/ 黃家達 藥師

臨床上常被問到「先擦哪條藥膏」或是「先擦藥膏還是先擦保養品」，除了特定目的條件外，目前並沒有真正的定論，但怎麼用會比較好，下面提供幾點建議參考。

考量劑型特性為原則

外用藥與保養品的先後順序，可取決於治療目的以及藥物與保養品的特性。不論是藥物或是皮膚保養品都可分為親水性（water-based）與親油性（oil-based），原則上「越親水性的成分應該要先擦，而越親油性的成分則要後擦」。不難想像，若是皮膚上已塗上一層厚厚的親油性劑型，親水性劑型就無法穿透，而影響到親水性劑型的吸收。一般來說，外用藥可分為水劑、凝膠、乳膏及油膏等 4 類。其中，水劑與凝膠偏向親水性劑型，而乳膏及油膏則偏向親油性劑型。

依劑型特性來說，在化妝水之後，就可以使用水劑或凝膠類的外用藥，使用後等待 5 分鐘再接著乳液等保養程序；而乳膏及油膏類外用藥，建議在化妝水及乳液後使用，並且至少等 10 分鐘待藥物吸收後，再使用乳霜等霜狀保養品。

不同情境下的使用順序：外用藥與乳液的使用順序應因病況與產品性質而不同。

1. 先用乳液，後擦藥膏：乾燥或敏感性皮膚的病人（如：異位性皮膚炎、乾燥性皮膚炎等），保濕是基礎步驟。可以在洗澡後，皮膚尚有濕潤度時全身塗抹乳液鎖住水分，接著在患部塗抹藥膏。先擦乳液能在皮膚表面形成鎖水屏障，維持皮膚的濕潤狀態，進一步提升後續藥膏的吸收。目前大部分專家會建議此種使用順序，主要是認為偏水性的乳液可以軟化角質，增加皮膚含水量以增進藥物吸收；此外，若先擦保濕乳液，再使用刺激性的藥膏，可減少皮膚炎的發生。
2. 先擦藥膏，後擦乳液：部分情況（如：青春痘或使用特定外用藥膏），先在局部擦藥膏，待藥物吸收後再擦乳液，能加強藥效並且透過保濕減少乾燥和脫皮的不適感。此種順序適合青春痘病人，或是對藥膏已適應且無刺激感者。部分小兒科醫師會請異位性皮膚炎病人先塗藥膏，主要是小兒科使用的類固醇藥效往往不會太強，在剛洗完澡時角質層打開的情況下用藥，可以有更好的效果。
3. 乳液與藥膏混合：首次使用刺激性較高的外用藥（如 A 酸、杜鵑花酸等）時，直接塗抹可能容易引起紅疹、脫皮或不適感。此時，將乳液與藥膏混合使用（建議乳液與藥膏混合比例為 1：1 或 1：2），能降低藥物的刺激性，還能增加皮膚耐受度。此外，異位性皮膚炎病人，乳液與類固醇藥膏混合使用，也有助於減少類固醇的使用量同時提升保濕效果。

4. 僅使用藥膏，不使用乳液：在特殊皮膚狀況下（如過敏性濕疹或抓傷導致皮膚傷口），儘量避免使用保養品，以免干擾傷口癒合甚至可能加重症狀。此時應依照醫囑使用外用藥，優先控制發炎反應與促進傷口癒合。待皮膚狀況穩定後，再進行保濕，才能達到長期改善效果。

結論

外用藥與保養品的正確使用方式關乎皮膚健康。每個人的狀況不同，依據病情、現況，選擇適合的使用方式，不僅能提升治療效果，還能降低副作用發生風險。若是有用藥上的問題，都可以和專業醫師及藥師討論，找出最適合自己的方式。

資料來源

1. 「藥博士 正藥說」臉書專頁
2. 國家網路醫藥：「先擦乳液還是藥膏？藥師解密藥膏 vs. 乳液使用順序」
3. 健康醫療網：「先擦藥或乳液？乳液怎麼挑？止癢偏方有理？異位性皮膚炎照護大解惑」
4. ETtoday 健康雲：「臉上外用藥和保養品順序怎排？藥物劑型決定在乳液前或後」
5. NOW 健康：「先擦藥膏還是乳液？皮膚科醫師曝擦錯順序恐影響療效」

Metronidazole每8小時與每12小時服用臨床效果的差異？

文/ 陳奕儒 藥師

【問題簡述】

Metronidazole 廣泛用於治療厭氧性細菌感染和原蟲感染，通常建議每 8 小時給藥一次。然而，臨床上對於肝腎功能正常的成年病患，曾有使用每 12 小時給藥頻率的處方。因此，希望通過實證方法比較每 8 小時與每 12 小時服用 metronidazole 的臨床效果。

【文獻探討】

Metronidazole 在健康成人的排除半衰期約為 8 小時，並會產生活性代謝物，包括 2-hydroxy-metronidazole 和 L-acetic acid metronidazole。此外，它也會產生超過 3 小時的後抗生素效應¹。儘管通常建議每 8 小時給藥一次，但由於 metronidazole 具有較長的排除半衰期、活性代謝物，且低於最低抑菌濃度仍能抑制微生物生長，因此每臨床上會考慮每 12 小時給藥²。

我們利用 PubMed 搜尋相關文獻，比較每 8 小時與每 12 小時 metronidazole 給藥頻率之療效與安全性，搜尋關鍵字包含：metronidazole (包含 Mesh term)、extended dose、12-hour、twice daily，以布林邏輯串聯，設定篩選條件 10 年內、Meta-analysis、Systematic review 研究設計，共找到 50 篇文獻，並排除非口服或靜脈注射劑型、預防性用藥，以及 metronidazole 合併其他抗生素用於 *Helicobacter pylori* 或 *Clostridioides difficile* 治療的文章。經過標題與摘要篩選後，符合臨床問題之文獻僅得 1 篇。

作者/年份	Jizba, T. A., 2023 ³
出處	Proceedings (Baylor University. Medical Center)
標題	A comparison of clinical outcomes associated with dosing metronidazole every 8 hours versus every 12 hours: a systematic review and meta-analysis
PICO	Population: patients who received oral or intravenous metronidazole. Intervention: metronidazole with 12-hour dosing interval. Comparison: metronidazole with 8-hour dosing interval. Outcome: mortality or the need to escalate antibiotic therapy or readmission due to infection or repeat positive cultures

摘要

本篇系統性回顧最終納入 2 篇回溯型世代研究(retrospective cohort study)：

- 一篇為單中心研究 (200 位病人)，8-hour 及 12-hour 組分別有 100 位病人，兩組在 baseline 除了平均年齡(62.5 ± 18.7 vs 53.9 ± 19.6 years for 8- and 12-hour groups; $P=0.002$)，其餘變項未有顯著差異。分析結果顯示兩組之間在臨床改善程度(白血球數量或發燒狀況) (8-hour: $n=83$, 83% vs 12-hour: $n=83$, 83%, $P=1.00$)及住院期間死亡(8-hour: $n=2$, 2% vs 12-hour: $N=3$, 3%, $P=0.65$)未有統計上顯著差異。次要結果顯示 metronidazole 療程($P=0.83$)及住院天數($P=0.11$)也未有顯著差異。
- 另一篇多中心回溯性研究共分析 85 位病人，其中 32 位使用每 8 小時給藥 (37.6%)，53 位使用每 12 小時給藥(62.4%)，兩組在 baseline 變項未有顯著差異。主要結果指出 30 天內全因死亡(8-hour: $n=5$, 15.6% vs 12-hour: $n=5$, 9.4%, $P=0.49$)、感染後住院天數中位數(8-hour: 9 days, interquartile range [IQR]: 6 to 12.8 days vs 12-hour: 8 days, IQR: 4 to 10 days, $P=0.27$)及 30 天內因感染再住院率(8-hour: $n=1$, 3.1% vs 12-hour: $n=1$, 1.9%, $P=0.999$)均未顯示顯著差異。
- 抗生素升階治療統合分析結果：作者利用 Mantel-Haenszel method 發現 12-hour dosing 會增加 83.8%的升階抗生素治療風險，然而這一風險的增加未達統計顯著差異(Risk ratio: 1.84; 95% CI: 0.52-6.44; $P=0.34$)。
- 不良事件報告：僅單中心研究的該篇文獻提及在 8-hour 組有 7 位病人發生白血球減少症(41.2%)，但在 12-hour 組未提供相關數據，故無法比較兩組白血球減少的發生率。

【結論】

結論：根據本篇 Systematic review and meta-analysis 的結果，兩種給藥間隔(8 小時與 12 小時)在升階抗生素治療需求上並無顯著差異，個別兩篇的分析也顯示死亡及再住院風險沒有顯著差異，因此每 12 小時的給藥方式在臨床療效上可能與 8 小時給藥間隔相似。然而，因為相關文獻不多且樣本數有限，仍需透過嚴謹設計的隨機對照試驗(RCT)來進一步驗證此結果。此外，本篇 Systematic review and meta-analysis 排除了 *Clostridioides difficile* 及 Amebiasis 等感染，故此結果不適用於這些特定臨床情境。

參考文獻

1. Lamp, K. C., et al. (1999). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clinical pharmacokinetics*, 36(5), 353–373.
2. Bunz, D., et al. (1990). Metronidazole cost containment: a two-stage intervention. *Hospital formulary*, 25(11), 1167–1177.
3. Jizba, T. A., et al. (2023). A comparison of clinical outcomes associated with dosing metronidazole every 8 hours versus every 12 hours: a systematic review and metaanalysis. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 37(1), 127–134.