

中華民國一〇九年一月十五日出刊

第六十七期

國泰藥訊

發行人：李發焜 總編輯：黃婉翠 主編：邱冬妮/王惠蓉

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (108年10-12月)

- CDK4/6 抑制劑成分藥品安全資訊風險溝通表
- Ivabradine 成分藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (108年10-12月)

3. 本院新藥介紹

- Benralizumab (Fasenra[®])
- Dinoprostone (Propess[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (108 年 10-12 月)

公告日期	標題
20191015	CDK4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表
20191205	Ivabradine 成分藥品安全資訊風險溝通表

CDK4/6 抑制劑類成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、2019/9/13美國FDA發布安全資訊，用於乳癌治療之CDK 4/6抑制劑類藥品（包含palbociclib、ribociclib及abemaciclib），可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險。

- 1.美國FDA回顧許可證持有商所進行之臨床試驗和其上市後安全性資料庫中，疑似因使用CDK 4/6抑制劑類藥品後發生特定型態的肺部發炎案例，稱為間質性肺病(interstitial lung disease, ILD)和非感染性肺炎(pneumonitis)。雖然十分罕見，但卻有後果嚴重甚至死亡的個案。
- 2.根據palbociclib、ribociclib及abemaciclib三項藥品之臨床試驗資料統計，有1~3%的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於1%病人的不良反應，最終後果為死亡。在這些發生間質性肺病或非感染性肺炎的個案中，有些病人不具有肺部疾病的風險因子，但也有些病人具有至少1個風險因子。
- 3.美國FDA經審慎評估後，已於CDK 4/6抑制劑類藥品的仿單中，新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語以提醒醫療人員和民眾留意該風險。

二、醫療人員應注意事項：

- 1.使用CDK 4/6抑制劑類藥品的病人可能發生罕見但嚴重，可能危及生命或導致死亡的間質性肺病和非感染性肺炎。
- 2.定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。
- 3.若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷CDK 4/6抑制劑類藥品之治療並進行臨床評估。
- 4.患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人，應永久停用CDK 4/6抑制劑類藥品。
- 5.應告知病人使用該類藥品可能發生的間質性肺病或非感染性肺炎風險，並建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫療人員。

Ivabradine 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、全國藥物不良反應通報系統中，曾接獲疑似使用 ivabradine 於急性失償性心衰竭病人後，發生心律異常之嚴重不良反應案例。Ivabradine 僅能用於治療紐約心臟協會分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用應含最大可耐受劑量之 β 阻斷劑，或用於對 β 阻斷劑為禁忌症者。

1. Ivabradine 之禁忌族群：不穩定或急性心衰竭、治療前靜態心跳低於70下/分鐘、嚴重低血壓(<90/50 mmHg)、病竇症候群(sick sinus syndrome)、竇房阻斷(sinoatrial block)、第3度房室傳導阻斷(3rd degree AV block)、使用心律調節器者、心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定性的狹心症患者。若誤用可能導致病人需要急救甚至死亡，在使用 ivabradine 治療前應確認病人是否適用 ivabradine 治療。
2. Ivabradine 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整(torsades de pointes)，因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用 ivabradine 。

二、醫療人員應注意事項：

1. Ivabradine 僅能用於慢性穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。在處方 ivabradine 前，應確認病人是否適用 ivabradine 治療，並應監測病人心跳速率、心電圖及血壓。
2. 應避免使用 ivabradine 於有 QT 區間延長病史，或正在使用其他可能導致 QT 區間延長之藥物的病人；若必須併用，應進行密切的心臟監測。
3. 應告知病人心跳緩慢或心律異常相關症狀與徵兆(如低血壓、眩暈、疲倦等)，並提醒病人服藥期間若出現任何不適的症狀應儘速回診就醫。

國泰綜合醫院藥品異動 (108 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Fentanyl citrate 100mcg	Fentora [®] Buccal Tablets(FBT) 100mcg	癌症相關的持續性疼痛有耐藥性的癌症患者所發生的突發性疼痛(breakthrough pain)
2	Buprenorphine transdermal patch 20mg	Transtec [®] transdermal patch 35ug/h	需要長期全天性使用類鴉片鎮痛劑之中度至重度癌症疼痛，以及對非類鴉片鎮痛劑無效之重度疼痛。說明：僅限使用於曾經使用過類鴉片藥物的患者
3	Tenofovir/ emtricitabine/ rilpivirine	Odefsey [®] F.C. tab	抗愛滋病毒劑
4	Tenofovir/ emtricitabine/ bictegravir	Biktarvy [®] tab	抗愛滋病毒劑
5	Lorlatinib (恩慈專案)	Lorviqua [®] . tab (恩慈專案)	ALK 陽性之非小細胞肺癌

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Gonadotropin chorion 5000IU	Pregnyl [®] 5000IU inj	廠商停產，藥委會決議取消此品項

三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Lactulose liq 300ml	Lactul [®] syrup 666mg/ml	Lactulose liq 300ml (Duphalac Oral solution) 製造廠因生產供貨不及，導致缺貨。藥委會決議以同成分、同規格產品替代
2	Pentoxifylline 400mg	Fylin Retard [®] F.C. T 400mg	Pentoxifylline 400mg (Forflow S.R. tab) 原料短缺，導致製造廠生產不及缺貨。藥委會決議以同成分、同規格產品替代
3	Chlorhexidine gluconate sol 20%, Cetrime sol 40%	Savlon [®] antiseptic liquid	原廠商缺貨，藥審會決議以相同成分但規格不同之產品 IBL Antiseptic Liquid 1000 ml/Btl 取代。
4	Somatropin	Norditropin NordiFlex [®] 10mg/1.5ml	因製造廠變更包裝，107 年 12 月已經衛福部核准變更：直接包材變更為預填式注射筆，中英文商品名變更。中文商品名由「諾德欣注射液 10 公絲/1.5 公撮」變更為「諾德欣諾易筆 10 公絲/1.5 公撮」，英文商品名變更為「Norditropin NordiFlex 10mg/1.5ml」

新藥介紹：Benralizumab (Fasenra[®])

藥劑科 黃得維 藥師

一、前言

氣喘是一種常見的呼吸道疾病，由特有的觸發因素引起，根據全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 對於氣喘的定義如下：氣喘是一種異質性疾病 (heterogeneous disease)，通常具有慢性氣道發炎的特徵，呼吸道症狀包括如喘息，呼吸短促，胸悶和咳嗽等，症狀會隨著時間、呼吸道受阻變化而有強度上的改變¹。

根據 GINA guideline，若是已使用 GINA stage 4~5 的治療 (例如：高劑量吸入性類固醇合併第二種以藥物)，症狀依然控制不佳，則稱為難治性氣喘 (difficult-to-treat asthma)。在氣喘病人當中大約有 3~10% 的病人是嚴重氣喘。大約在 50% 以上嚴重型氣喘病人中可發現第二型發炎反應，通常患者會有血液與痰液中嗜酸性白血球增加、呼氣一氧化氮分壓增加或是過敏誘發的氣喘。在部分嚴重難控制且合併嗜酸性白血球性氣喘的病人，使用介白素-5 拮抗劑 (interleukin-5 antagonist, Anti-IL 5)，能有效減緩他們的急性惡化發生頻次，幫助穩定控制病情。

本篇將介紹新引進之對抗嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘藥品 benralizumab。

二、成份

Benralizumab 為皮下注射劑型，澄清、無色至淡黃色溶液，每支 1 毫升預填式注射器內含 30mg 藥品，商品名 Fasenra[®]，中文名肺昇朗注射液劑⁷。

三、治療用途

Benralizumab 適應症為用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。另有以下兩項使用限制⁷：(1) 不適用於治療其他嗜酸性白血球疾病。(2) 不適用

於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態。

四、作用機轉

Benralizumab 是利用重組 DNA 技術，以中國倉鼠卵巢細胞產生，屬於 IgG1/ κ 型單株抗體，分子量約為 150 kDa。Benralizumab 對 IL-5 受體上的 α 次單元 (IL5R α) 具有高親和力及專一性，而在人體中嗜酸性與嗜鹼性白血球表面上均具有表現 IL-5 受體。目前尚未確認 benralizumab 在氣喘中的作用機轉，僅知可能以抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)，使嗜酸性與嗜鹼性白血球走向細胞凋亡抑制過度的發炎反應。在體外試驗中，當 benralizumab 接上 IL-5 受體後，因為抗體的 Fc domain 經過了去岩藻糖化 (afucosylated)，使得其與免疫細胞 (如自然殺手細胞 natural killer cell, NK) 上的 Fc γ RIII receptors 親和力大大增加，而 NK cell 透過 benralizumab 與嗜酸性與嗜鹼性白血球上的 IL-5 受體連接起來後，會透過 ADCC 造成嗜酸性與嗜鹼性白血球走向細胞凋亡 (apoptosis)。更詳細之機制有待後續的研究發現^{7,8}。

五、藥物動力學

在氣喘病人身上，Benralizumab 皮下注射 2 至 200 毫克的藥物，動力學與劑量成比例，皮下注射之吸收半衰期約為 3.5 天，生體可用率約為 59%，皮下注射在腹部、大腿、上臂上，生體可用率並未出現具有臨床意義上的差異。

根據群體藥物動力學分析，70 公斤的氣喘病人中心分佈體積約為 3.1 公升，週邊分佈體積約為 2.5 公升。代謝部分，由於 benralizumab 是人源 IgG1 單株抗體，推測其代謝是由體內廣泛分佈的蛋白水解酶降解，

並不限於肝組織⁷。在排除部分，benralizumab 的藥物動力學呈現線性，目前沒有目標受體介導清除途徑的證據，在 70 公斤的病人，清除率約為 0.29 公升/天，半衰期約為 15.5 天⁷，依照目前的研究，高齡、性別與種族並不影響藥品的清除率。

肝腎功能不全方面，目前沒有正式的臨床試驗，研究肝腎功能不全對於benralizumab 的影響，但此藥品並非由肝臟或腎臟排除，肌酸酐清除率 30 至 80 mL/min 的病人，藥品清除率與腎功能正常者相近，肌酸酐清除率低於 30 mL/min 的病人缺乏資料。在兒童及青少年部份，benralizumab 在 12 歲至 17 歲青少年族群的藥物動力學與成人一致，本藥品目前尚未在兒童 (5 歲至 11 歲) 進行過研究⁷。

六、劑量及用法

建議起始每 4 週一次皮下注射 30 毫克，共打三劑，之後每 8 週一次皮下注射 30 毫克。Benralizumab 用於長期治療時，至少每年應依據疾病嚴重度、氣喘惡化控制和血中嗜酸性球濃度評估是否繼續接受治療⁷。

老年人及肝腎功能不全病人不需要調整劑量。目前尚未確立benralizumab 用於 5 至 18 歲兒童的安全性及療效⁷。

七、懷孕與授乳

Benralizumab 對懷孕婦女的安全性尚未確立，因此藥為 IgG 抗體，可能會通過胎盤，目前無法確定此藥品對胎兒的影響，在猴子動物實驗上，並未發現具有致畸胎性或對母體有所影響，但有發現胎兒出生後有嗜酸性白血球數量減少的現象，故在懷孕族群上應審慎權衡風險與益處⁷。

Benralizumab 對於哺乳的安全性尚未確立，尚無實驗證明此藥品是否會從乳汁中排出。但以此藥品特性推測，可能會從乳汁中分泌，不能排除嬰兒風險，故哺乳前應權衡藥物治療的潛在利弊⁷。

八、臨床治療地位

近年來隨著環境的改變，患有氣喘人數逐漸增加，目前氣喘治療分為改善生活習慣與藥物治療，藥物治療依照GINA guideline 視病情嚴重程度分為五個等級，採階梯式治療方案⁶。對於嚴重氣喘病人需考慮附加治療，包括：(1) 6 歲以上且嚴重過敏性氣喘患者使用 IgE 單株抗體(如 omalizumab)；(2) 嚴重嗜酸性白血球氣喘者，使用抗 IL-5 單株抗體(12 歲以上可使用 mepolizumab、18 歲以上可使用 reslizumab)、或 IL-5R 單株抗體(12 歲以上可使用 benralizumab)... 等。

Benralizumab 在臨床上為 Step4~5 被診斷為嚴重嗜酸性白血球氣喘患者使用，藥品的 ATC 分類碼為 R03DX10，被歸類在其他用於阻塞性氣道疾病的全身性藥物，同類的藥物共有十種，其中與此藥品臨床治療地位相近的藥品為 mepolizumab、omalizumab、reslizumab(台灣無藥證)、口服類固醇、dupilumab(台灣目前僅核准異位性皮膚炎的適應症)。

九、臨床研究

Benralizumab 的樞紐試驗共計有 SIROCCO、CALIMA 及 ZONDA 三篇，其中 SIROCCO 與 CALIMA 主要觀察急性發作的頻率，而 ZONDA 則是評估使用 benralizumab 後，可以降低口服類固醇(oral corticosteroids, OCS)使用劑量。

SIROCCO 試驗 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01928771)：在 17 國共 374 醫院進行的多國多中心隨機雙盲試驗，收案年齡從 12 歲至 75 歲，收案病人須符合氣喘診斷使用高劑量 ICS/LABA，並且在過去一年內惡化兩次以上，患者先經抽血確定其血中嗜酸性球濃度，共 1205 位患者經系統隨機分配到 benralizumab 30 mg Q4W、Q8W(前三劑依然為 Q4W)或是安慰劑 Q4W，作為標準治療的輔助治療，每組病人血液中嗜酸性球濃度大於 300 cells per μ L 與小於 300 cells per 的比例皆為 2:1。在為期 48 週的治療後，在嗜酸性

球大於 300 cells per μL 的組別中，試驗終點氣喘急性發作率在benralizumab Q4H與Q8H組，分別為安慰劑組的 55%(95% CI: 0.42–0.71; $p < 0.0001$)與 49%(95% CI: 0.37–0.64; $p < 0.0001$)，而嗜酸性球小於 300 cells per μL 的組別，benralizumab治療組有降低的趨勢，但未達顯著的差異。另外在 48 週治療結束後，兩組benralizumab治療組與安慰劑組相比，患者在使用氣管擴張劑前的FEV1 均顯著改善。另外benralizumab Q8H組中氣健康相關之生活品質相比之 Asthma Control Questionnaire(ACQ)和Asthma Quality of Life Questionnaire(AQLQ)評分，與Q4H與安慰劑組相比有所改善。以上FEV1 與生活品質改善均指嗜酸性球濃度大於 300 cells per μL 的組別，小於 300 cells per μL 的組別改善幅度較小或是未有統計上的差異¹¹。

CALIMA 試驗 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01914757)：在 11 國共 303 醫院進行的多國多中心隨機雙盲試驗，其收案條件與分組除多納入使用中劑量ICS 病人與較多中南美洲病人之外，其餘與條件SIROCCO相同，共 1306 人進行測試，治療時間為 56 週，試驗終點依然氣喘急性發作率在嗜酸性球大於 300 cells per μL 的組別中benralizumab Q4H與Q8H組，分別為安慰劑組的 64%(95% CI: 0.49–0.85; $p < 0.0018$)，與 72%(95% CI: 0.54–0.95; $p < 0.0188$)，在兩個治療組的FEV1 以及Q8H組別的氣喘症狀也均有所改善¹²。

SIROCCO與CALIMA藥品安全性部分：在歐洲藥品管理局的分析報告中，整合了兩試驗的安全性結果，在病人通報不良事件比例為治療組 74%-對照組 78%，嚴重不良事件比例為治療組 12%-對照組 14%，因不良事件而退出試驗比例為治療組 2.2%-對照組 0.9%，最常通報不良事件為鼻咽炎(16%)、氣喘(14%)、上呼吸道感染(8.7%)以及支氣管炎(8.3%)¹³。

ZONDA試驗(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02075255)：為隨機雙盲試驗，收案條件為：1.已使用中至高劑量ICS/LABA控制器喘一年以上；2.血液中嗜酸性球大於 150 cells

per μL ；3.入選加入試驗前，已使用高劑量ICS/LABA加上OCS控制氣喘 6 個月以上的病人。在加入試驗後將現在使用之OCS統一改為等療效的prednisone或是prednisolone，接著須將OCS劑量慢慢調降至可控制氣喘的最小劑量，接著將病患隨機分組為Q4W、Q8W(前三劑依然為Q4W)或是安慰劑Q4W，在第四週至第二十八週，每四週依患者情況更改一次OCS劑量，最終共 220 進入了分組試驗，209 人完成試驗，主要試驗終點結果顯示安慰劑組平均降低了 25% OCS劑量，而兩組benralizumab治療組皆能降低 75% OCS劑量($p < 0.001$)¹⁴。

在亞洲族群的部分，2018 年日本發表了該國納入CALIMA 試驗病人之次族群分析，結果顯示Q8W治療組相比安慰劑氣喘急性惡化比例降低了 83%¹⁵。另外，在 2019 年韓國也發表了納入SIROCCO試驗病人之次族群分析，結果顯示Q8W治療組比安慰劑組氣喘急性惡化比例降低了 85%¹⁶。

以上研究顯示了 benralizumab 對於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘病人，可降低氣喘惡化發生率以及提升肺功能，減少口服類固醇的使用，提升病人另一項安全的藥物選擇。

十、藥物安全性

Benralizumab 常見副作用有：局部注射反應(2.2%)、頭痛(8%)、咽喉炎(5%)、發燒(3%)。嚴重副作用有：過敏反應(3%)

十一、院內同類藥比較

目前並無在機轉上與 benralizumab 相同的藥品，僅有同為 IL-5 路徑的 oepolizumab 與 reslizumab。治療嚴重氣喘附加治療的藥品為 benralizumab、mepolizumab 與 omalizumab，但 omalizumab 使用上較偏向過敏與免疫球蛋白 IgE 高的族群，而目前院內有的品項，在同樣針對嗜酸性白血球的嚴重氣喘的藥品為 mepolizumab。(詳見表一)。

現階段並沒有直接比較 mepolizumab 與

benralizumab的臨床研究，僅有彙整型的間接比較可以參考，一篇 2017 年系統分析研究比較了作用在 IL-5 路徑中的 mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab 三項藥品，共收入了 13 篇符合的隨機對照試驗，總計 6000 人，皆是針對嗜酸性白血球的嚴重氣喘的患者，其結果顯示三者皆可以降低嗜酸性白血球的嚴重氣喘病人的急性惡化比例，其中僅 benralizumab 對於非嗜酸性白血球嚴重氣喘者有一定的療效，其餘兩個藥品未進行試驗，無法得知臨床反應。在 ACQ、AQLQ 評分部分，三項藥品雖然皆有所改善，但三者的改善幅度均未達最小臨床重要差異，三項藥品也皆可以改善患者在使用氣管擴張劑前 FEV1¹⁷。

在安全性上，三項藥品均未有與氣喘無關的嚴重不良事件發生，而在氣喘相關嚴重不良事件 mepolizumab 相較於其他藥品較低，但其個別的 RCT 均未到達統計上的意義，故目前還無法有定論。與 mepolizumab、reslizumab 相比，benralizumab 因不良事件而放棄病人比例較高，但絕對因數值小（36/1599 benralizumab 與 9/998 安慰劑），目前還無法判定此數值是否具有臨床意義¹⁷。

三種藥品皆能降低嗜酸性白血球數值，但 benralizumab 會將其降至幾乎消耗殆盡，而 mepolizumab 與 reslizumab 則會保留部分嗜酸性白血球，這項差異是由於機轉不同所造成的，但對於療效與安全性是否有所影響還需要後續的研究揭示¹⁷。

以現在有資料看來，院內品項 mepolizumab 與 benralizumab 皆可降低一半以上之氣喘惡化發生率，在療效上目前無法確定哪項藥品較為優勢，在安全性上兩項皆是相當安全的藥品，或許 mepolizumab 可能略勝一籌，但是否具有臨床意義目前還未可知。在健保給付部分 109/03/01 開始 benralizumab 納入給付，兩者的使用給付條件相同。對患者而言 benralizumab 較 mepolizumab 有一優勢為：在注射前三劑 Q4W 後，後續使用皆為 Q8W，而 mepolizumab 為 Q4W 注射，可減少往返醫院看診次數。在價格上兩者差異不大，若施打總時間大於三

年 benralizumab 則會較為便宜。綜合以上論述，mepolizumab 與 benralizumab 兩者並無明顯優劣，在藥物選擇上可依患者的經濟狀況、往返醫院方便程度、預計施打時長等做決定。

十二、結語

對於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘的病人而言，抗 IL-5 與抗 IL-5R 單株抗體的出現，可幫助治療原本難以控制的氣喘疾病，benralizumab 的出現給予了這些病人新的藥物選擇，特別對於行動不便、往返醫院耗時較長的病人而言，拉長每次給藥間隔更是一大好處，但在療效安全性部分是否有比其他同類藥品更加優秀，還需要後續的研究。

十三、參考文獻

1. Christopher H Fanta, MD Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis> (cited: 03/15/2020).
2. Augusto A Litonjua, MD Epidemiology of asthma In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-asthma> (cited: 03/15/2020).
3. Augusto A Litonjua, MD Risk factors for asthma In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma> (cited: 03/16/2020).
4. William WB and Robert FL. Advances in immunology: Asthma. NEJM 2001; 344(5) 350-62
5. EMJ. 2018;3[4]:24-33.
6. Global Initiative for Asthma. Global

- Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
7. 廠商資料：FASENRA[®] (肺昇朗), benralizumab注射液劑. ASTRAZENECA, FREDERICK, US, 2019 .
 8. Benralizumab In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 03/20/2020).
 9. Ma YC, Lin CC, Yang SY, et al. Time Trend Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PloS one* 2015.
 10. Christopher H Fanta, MD An overview of asthma management In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management>(cited:03/30/2020)
 11. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
 12. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.
 13. EMA. European Public Assessment Report Benralizumab (Fasenra). European Medicines Agency (EMA). Published 2017. Accessed July 15, 2019.
 14. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
 15. Ohta K, Adachi M, Tohda Y, et al. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2018; 67(2): 266-272.
 16. Park HS, Lee SH, Lee SY, et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy, asthma & immunology research* 2019; 11(4): 508-518.
 17. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti- IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (9).

表一：同類藥物比較表

學名	Benralizumab	Mepolizumab
商品名	Fasenra®	Nucala®
含量/劑型	30mg/syringe	100mg/vial
作用機轉	對 IL5Rm 具親和力，透過誘發 ADCC 使嗜酸性球走向細胞凋亡	Interleukin-5 (IL-5) antagonist
適應症	嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。	1. 嗜酸性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上病人之附加維持治療 2. 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎
用法	起始三劑每 4 週皮下注射一劑 30mg，接著每 8 週皮下注射一劑 30mg	1. 大於 12 歲：每 4 週皮下注射一劑 100mg 2. 6~11 歲：每 4 週皮下注射一劑 40mg
Bioavailability	59%	80%
Half-life	15.5 天	16~22 天
配製	於室溫回溫後(通常需要 30 分鐘)即可施打	以 1.2ml 無菌注射用水稀釋，每隔 15 秒輕輕轉動 vial 10 秒，直至完全溶解，切勿用力震搖。
Onset of action	24 小時	3 天
副作用	注射部位反應、頭痛、咽炎、發燒、全身過敏反應	注射部位反應、腰痠、頭痛、疲勞、帶狀泡疹、全身性過敏反應
優缺點	優：與 mepolizumab 相比長期使用價錢便宜，可 8 週回診一次 缺：不良事件發生較 mepolizumab 多	優：有較少的不良事件發生(未達統計意義) 缺：與 benralizumab 相比長期使用價錢較高，且須每月回診
DDD	0.54mg	3.6mg

新藥介紹：Dinoprostone (Propess[®])

藥劑科 林思好 藥師

一、前言

當妊娠滿 39 週之產婦，快速分娩的好處大於繼續妊娠的風險時，臨床上便會使用引產(induction of labour)來誘發產兆¹，增加陰道分娩的可能性。依據WHO統計，已開發國家中有 25%的足月分娩是透過引產完成的。²縱使引產並非毫無風險並可能造成身體不適感，但能適度地縮短妊娠時程，降低產婦相關併發症，改善產婦生產後的健康狀況。此外，引產可減少剖腹產的機率因而縮短產婦之恢復期。³

在陣痛(labor)開始時，子宮頸的成熟與否會影響引產時程並決定是否能進行陰道生產。而Bishop score(0~13分)是目前最普遍使用的子宮頸評估工具，分數愈高愈易引產，通常未成熟的子宮頸(unfavorable cervix)為 Bishop score ≤ 3分；已成熟的 (favorable) 則 Bishop score ≥ 6分。⁴ 未成熟的子宮頸會使胎兒自然生產的機率不高，故引產時以藥物、物理性或機械式干涉的目的是讓子宮頸成熟，加速子宮頸軟化、變薄和擴張的過程，從而減少誘導的失敗率和誘導至分娩時間。⁵

本篇將介紹新引進新劑型設計之引產藥品 dinoprostone (Propess[®] vaginal delivery system)，其特點在於其緩釋劑型以及隨時可抽離母體終止給藥，除了能達成子宮頸成熟的目的，亦能迅速緩解已發生的副作用，將後續影響降至最低。

二、成份

本藥品為陰道釋放系統(vaginal delivery system，臨床研究中常稱為 vaginal insert)，外觀呈半透明米黃色、薄而扁平、有四個圓角長方形藥片，而藥片包覆於米白色聚酯纖

維的藥袋內。藥袋上附有一條撤回帶，用於取出藥片。每個藥片含有dinoprostone 10mg，以每小時 0.3 毫克的速率持續 24 小時釋放藥物。商品名為Propess[®]，中文品名為寶貝生[®]。⁶

三、治療用途

適用於醫學或產科有需要之妊娠足月(懷孕滿 37 週)時促進子宮頸成熟。目前國內無健保給付，需全額自費使用。

四、作用機轉

Dinoprostone即前列腺素E₂ (PGE₂)，是存在於體內大部分組織中的低濃度天然化合物，其功能乃是作為局部性荷爾蒙，與子宮頸成熟相關之生化及組織變化的複雜過程中扮演重要的角色。子宮頸成熟牽涉到子宮頸的轉化，子宮頸必須從剛性結構轉化為柔軟、擴張的狀態，才能讓胎兒從產道通過。這個過程牽涉到膠原蛋白酶(collagenase)的活化，膠原蛋白酶會催化膠原蛋白的分解。^{6, 7}而dinoprostone會刺激膠原蛋白酶分泌，從而減少子宮頸內的膠原網絡。⁸故在子宮頸局部投予dinoprostone可促進子宮頸成熟，進而完成分娩。

另外，dinoprostone似乎能直接作用於子宮肌層，但機轉尚未完全確定。而受到dinoprostone刺激的妊娠子宮，其收縮形式類似自然分娩過程的宮縮。⁸

五、藥物動力學

Dinoprostone主要在生成組織中迅速代謝，未在局部去活化的任何分子亦會快速從循環中清除，半衰期一般為1~3分鐘。其代謝物主要由腎臟排除，僅少量從糞便排出人體。⁹

六、劑量及用法

藥品含10毫克的dinoprostone，以每小時0.3毫克的速率持續24小時釋放藥物。使用前不須解凍，以手指塞入後穹窿(posterior vaginal fornix，陰道靠近子宮頸口處)。插入藥物後應臥床至少休息20至30分鐘。因dinoprostone會在24小時內持續釋放，因此必須密切監測產婦生命徵象、子宮收縮情形及胎兒狀況。陣痛活動期(active labor)開始時，或置入藥物24小時後(不論子宮頸是否已經成熟)，都必須取出Propess[®]。⁶目前預估青少年的安全性和有效性，與成年女性相同。⁸目前無使用於小於18歲懷孕少女之安全性及療效相關資料⁶。

七、懷孕與授乳

本品不適用於妊娠未滿37週之孕婦⁶，由於胎兒器官尚未形成，可能對胎兒產生不良影響，且因為增加子宮張力，將導致胎兒處於危險之中。⁸

Dinoprostone尚未針對於初乳或授乳時，在乳汁中的含量進行分析。Dinoprostone可能會排至初乳或授乳乳汁中，但其含量有限故不阻礙授乳。臨床研究中尚未發現使用本藥品之婦女因授乳所帶給新生兒的影響。⁶

八、臨床治療地位

給予藥物、物理性或機械式干涉都是可行的引產方式，除非產婦有相關禁忌症。目前研究結果顯示，沒有任何方法用於引產佔有絕對的優勢。⁵

物理性或機械式干涉方法中，球囊導管(foley balloon catheter)副作用最小，比給藥更安全，缺點是以陰道手術來插入導管的過程

可能引起不適⁵，若胎盤位置低下者使用時可能發生陰道大量出血¹。

藥物方面，根據美國婦產科學院(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)指引，前列腺素對於胎膜早破的引產較為安全有效¹。經由口服或陰道給予PGE₁(例如misoprostol)或PGE₂(例如dinoprostone)會促進子宮肌層收縮，可減少24小時內無法分娩的風險以及後續對催產素的需求，但可能使子宮過度收縮(tachysystole)造成胎兒心跳(fetal heart rate, FHR)異常(misoprostol大於dinoprostone)，而且不會降低剖腹產的機率¹。根據2014年Cochrane系統性回顧(systematic review)的研究¹⁰，在五篇試驗(共計681位孕婦)中，比較口服低劑量misoprostol與陰道緩釋型dinoprostone，顯示兩者比之於安慰組皆有較高機率成功引產而降低剖腹率，但因在美國misoprostol未拿到核可引產之適應症，故臨床上醫師偏好使用dinoprostone。

Propess[®]是市售唯一緩釋劑型，加上隨時可抽離母體的設計，將同成分陰道栓劑(vaginal suppository)引發之副作用減少至最小。相較於非緩釋劑型dinoprostone須與oxytocin間隔6~12小時，給予緩釋劑型後若需要oxytocin加強子宮收縮強度，只須至少間隔30分鐘即可。^{1,6}

九、臨床研究

Dinoprostone的樞紐實驗報告共計有4篇，總共4項試驗，其中3項為安慰劑對照試驗，另外1項為dinoprostone與misoprostol之療效對照試驗，全部試驗均為多中心、雙盲之隨機試驗。依照試驗目的與試驗終點，可分為安慰劑對照試驗及療效對照試驗。

安慰劑對照試驗有三項安慰劑對照試驗，受試者皆為妊娠至少滿37週、Bishop score ≤ 4、單胎且分娩時胎頭先露的孕婦，成功的治療結果定義為Bishop score增加 ≥ 3、給藥後12小時內發生陰道分娩或Bishop score ≥ 6，結果顯示dinoprostone組有顯著療效：(1)1992年Witter等人以藥物釋放速率為1 mg/hr的陰

道緩釋劑型進行研究 (N=81)，結果顯示給藥後至陣痛活躍期的時間顯著縮短、經產婦的剖腹產率明顯下降，並且不須給予額外的催產素(p <0.01)。而子宮過度刺激之副作用僅發生在試驗組開始陣痛之後，發生率為7%。¹¹(2)1992年Rayburn等人以藥物釋放速率為0.8 mg/hr的陰道緩釋劑型進行研究(N=215)，結果指出給藥後12小時內進入陣痛活躍期的人數具顯著差異，且不須給予額外的催產素(p = 0.02)。子宮過度刺激之副作用發生率為16%，但移除藥品後會自然減退，沒有任何一位子宮過度刺激者需要進行剖腹產。¹²(3)1996年Witter等人以藥物釋放速率為0.3mg/hr的陰道緩釋劑型進行研究(N=206)，結果顯示試驗組在給藥後至陰道分娩的花費時間具有顯著差異，其中初產婦在12小時內Bishop score具有明顯變化；經產婦則在任一個成功的治療結果均無顯著差異(試驗組合併後則有達成顯著差異)。而子宮過度刺激之副作用的發生率為4.9%，症狀通常在移除藥品後13分鐘內緩解，只有一人需要給予子宮收縮抑制劑。¹³

療效對照試驗方面，EXPEDITE試驗屬於臨床Phase III試驗，比較兩種陰道緩釋劑型misoprostol 200 mcg與dinoprostone 10 mg，在子宮頸成熟、引產以及減少陰道分娩時程的效果與安全性。EXPEDITE試驗的主要終點為陰道分娩時間和剖腹產率。次要終點包括採取任何分娩方式的時間、進入陣痛活躍期所花費的時間以及催產素的使用。¹⁴在EXPEDITE試驗中，misoprostol組相較於dinoprostone組能顯著縮短進入第一產程跟陰道分娩所需的時間，並顯著減少後續催產素的使用量。¹⁴然而於副作用部分，misoprostol組發生子宮過度刺激伴隨胎兒窘迫的機率多達三倍(4.0% vs 13.3%, p < 0.001)，顯示由陰道給藥的途徑以dinoprostone的安全性較高。

十、藥物安全性

Dinoprostone (vaginal insert)的常見副作用^{6,8}：羊水有胎便(< 10%)、腹瀉(< 1%)、噁心(< 1%)、嘔吐(< 1%)、發燒(< 1%)。嚴重副

作用⁸：胎兒心率異常(<10%)、子宮收縮異常(hypertonic uterine dysfunction, 2 ~ 4.7%)、胎兒窘迫(2.9 ~ 3.8%)。

Dinoprostone的禁忌症為以下情況^{1,5,8}：對該藥物過敏、已有正常的子宮活動(每10分鐘 ≥ 2次疼痛性收縮)、前置血管、完全性前置胎盤、胎兒橫臥、臍帶脫垂、感染生殖器皰疹、胎頭骨盆不對稱、曾經剖腹產、曾進行侵入性子宮肌瘤切除術、現有的急性盆腔炎、已經開始使用催產素的產婦、禁止使用催產素者、即將分娩時發生胎兒窘迫、懷孕期間不明原因的陰道出血、多胎妊娠者、曾足月懷孕 ≥ 6次的經產婦。

使用本藥品應嚴格遵守建議劑量，只能由醫療人員給藥，並且僅在能夠提供即時重症監護和急性外科手術設施的醫院中使用。⁸

十一、院內同類藥比較

院內同成分不同劑型與劑量之藥品為Prostin[®] E₂陰道錠(dinoprostone 3 mg)，起始作用時間約40分鐘。2008年的系統性文獻回顧研究指出，dinoprostone經由陰道給予比從子宮頸給藥較能實現24小時內陰道分娩，兩者在子宮過度刺激的風險方面並無顯著差異。¹⁵然而，Prostin[®] E₂陰道錠在子宮以外的副作用較多且發生機率較大，例如：嘔吐(66%)、腹瀉(40%)、噁心(33%)、頭痛(10%)、發抖(10%)、發燒、背部疼痛、高血壓、氣喘與胎兒窘迫等⁸。(詳見表一)。

另有口服藥品Cytotec[®] (misoprostol 200 mcg錠劑)。Misoprostol為合成的PGE₁類似物，適應症為治療非類固醇消炎藥引起之胃潰瘍，研究證明以口服或陰道給予，能快速吸收來促使子宮頸成熟，乃PGE₂製劑的有效替代品⁵，但其最佳劑量、給藥間隔、最大劑量與最佳途徑尚未達成共識。WHO建議口服初始劑量為25 mcg (以200 mcg的錠劑完全溶於200 ml的水後，取25 ml服用)，每2小時給予一次，若需要催產素則須間隔4小時。²由於美國FDA尚未核可misoprostol口服錠劑用於子宮頸成熟的相關適應症，目前僅在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)

核可 misoprostol 陰道緩釋劑型 (Misodel[®]) 用於子宮頸成熟。

十二、結語

引產必須是對孕婦或胎兒的最大利益作為考量基礎，由婦產科醫師評估母嬰情況、胎齡、胎兒大小、子宮頸情形、患者曾使用的劑量下所經歷的不適程度與曾使用前列腺素之總劑量，選擇合宜的臨床處置，以孕婦與胎兒的安全為第一優先考量。

與單獨使用安慰劑或催產素相比，由陰道給予前列腺素來促進子宮頸成熟，可增加了 24 小時內分娩的可能性¹，但不能降低剖腹產的機率並且有子宮過度收縮伴隨著胎心率改變的風險。然而，與之前院內的 Prostin[®] E₂ 陰道錠相比，新的緩釋劑型可隨時取出，安全性較高，若在 Prostin[®] E₂ 陰道錠無法正常取得之下，可考量作為其替代用藥。但因健保不予給付，其高單價仍然限制其臨床使用。

十三、參考文獻

1. ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstet Gynecol*, 2009; 114: 386-397.
2. Dept. of Reproductive Health and Research in World Health Organization. WHO Recommendations for Induction of Labour. Geneva: WHO, 2011; 4-5.
3. NIH, HHS: Induced labor at 39 weeks may reduce likelihood of C-section, NIH study suggests (Revised 2018/08.) National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Bock R and Daly M. 2018. Available from URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/induced-labor-39-weeks-may-r>
4. Grobman W. Induction of labor with oxytocin. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 04/01/2020).
5. Grobman W. Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 03/05/2020).
6. 廠商資料：Propess[®](寶貝生[®])，Dinoprostone 10mg Vaginal Delivery System。Ferring Controlled Therapeutics Ltd, East Kilbride, UK, 2017。
7. Edmonds K, Lees C, and Bourne T (Eds). Normal Mechanisms in Labour. In: Bernal AL and Norwitz ER (Eds). *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology*, 9th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc, 2018; 289, 326.
8. Dinoprostone. In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 02/20/2020).
9. Rose B. Dinoprostone: Drug information. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/s>

- earch (cited: 03/10/2020).
10. Alfirevic Z, Aflaifel N and Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 2014: 2-3.
 11. Witter FR, Rocco LE and Johnson TRB. A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 166: 830-834.
 12. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, et al. An Intravaginal Controlled-Release Prostaglandin E₂ Pessary for Cervical Ripening and Initiation of Labor at Term. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 374-379.
 13. Witter FR and Mercer BM. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ insert for cervical ripening at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1996; 5: 64-69.
 14. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, and Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2013; 122: 201-209.
 15. Bouvain M, Kelly AJ and Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 2008: 1-2.

表一：同類藥物比較表

學名	Dinoprostone	
商品名	Propess® 10 mg Vaginal Delivery System 寶貝生陰道釋放系統	Prostin® E ₂ Vaginal Tablets 普洛舒定®-益二型陰道錠
含量/劑型	10 mg / 陰道緩釋劑型	3 mg / 陰道錠劑
作用機轉	Dinoprostone (PGE ₂) 前列腺素E ₂ 可促進子宮頸成熟，進而完成分娩。	Dinoprostone (PGE ₂) 前列腺素E ₂ 可促進子宮頸成熟，進而完成分娩。
適應症	適用於醫學或產科有需要之妊娠足月(懷孕滿 37 週) 時促進子宮頸成熟。	對經產婦或順產婦之引產有效
用法	以每小時 0.3 毫克的速率持續 24 小時釋放藥物。使用前不須解凍，以手指塞入陰道後穹窿 (posterior vaginal fornix, 陰道靠近子宮頸口處)。陣痛活動期(active labor)開始時或置入藥物 24 小時後不論子宮頸成熟與否，應藉由撤回帶移除Propess®。	需要時塞入一顆(3 mg)至後穹窿，使用後 6 ~ 8 小時如仍無法進行生產，可使用第二顆。24 小時內最高總投予劑量為 6 mg，不建議連續使用超過兩天。
副作用	羊水有胎便(< 10%)、胎兒心率異常(< 10%)、子宮收縮異常(2 ~ 4.7%)、胎兒窘迫(2.9 ~ 3.8%)、腹瀉(< 1%)、噁心嘔吐、發燒	嘔吐(66%)、腹瀉(40%)、噁心(33%)、頭痛(10%)、發抖(10%)、發燒、背部疼痛、高血壓、氣喘與胎兒窘迫
儲存	長期須冷凍保存(-10 至-25°C)，冷藏保存最多一個月(未使用者須冰回冷凍)	冷藏保存
優缺點	優點： 1. 長效(24 hr)緩釋給藥裝置，具備 30 cm 的撤回帶，確保能簡易且迅速地移除藥品 2. 只需給藥一次 3. 不良反應通常在移除藥物裝置後迅速緩解 缺點： 1. 價格高昂 2. 長期須冷凍保存	優點： 1. 價格便宜 2. 冷藏保存 缺點： 1. 若出現不良反應，藥品較難移除 2. 視情況可能需給第二次劑量，最多兩天共四劑 3. 藥物過量可能呈現子宮過度收縮以及張力過高的情況。發生時應給予適當的處理，例如改變產婦姿勢或給予母體氧氣補給。
價格	單價：3000 元/顆	單價：309 元/顆