

# 國泰藥訊

發行人：李發焜      總編輯：高啟蘭      主編：許芳瑞

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 (112年4-6月)

- 含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 公告 Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

### 2. 國泰綜合醫院藥品異動 (112年4-6月)

### 3. 本院新藥介紹

- Fremanezumab (Ajovy®)
- Iloprost Nebulser Solution (Ventavis®)

## 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (112 年 04-06 月)

公告日期	標題
1120508	含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表
1120531	公告 Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

### 含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、Rituximab 因其抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原而導致 B 細胞凋亡之藥理作用，可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程；全國藥物不良反應通報中心已接獲數例相關嚴重不良反應通報，其中包含有死亡案例。

(一) 考量 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程一事，可能非為臨床醫療人員所熟知之風險，且該不良反應可能造成嚴重或死亡之後果，為保障民眾用藥安全，食品藥物管理署特發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險，並持續追蹤相關安全性訊號。

(二) 醫療人員應注意事項：

1. 醫療人員於處方 rituximab 時，請評估病人之感染風險並謹慎用藥，並提醒病人使用 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險，如有感染相關之症狀或徵候，務必立即就醫。
2. 鼓勵病人接種 COVID-19 疫苗，並依臨床狀況評估合適之接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 之使用時機與劑量。

(三) 病人應注意事項：

1. 在您使用 rituximab 藥品期間或使用後，若有發生疑似感染症相關症狀，如發燒、流鼻水、咽喉炎、咳嗽、疲倦、全身痠痛、頭痛等症狀，請立即就醫或告知醫療人員。
2. 尚未接種 COVID-19 疫苗或尚未完成接種系列之病人，請與您的醫師討論適合您的接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 合適的使用時機與劑量。

### 公告 Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要： 一、Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品用於敗血症、燒燙傷或重症患者等族群，可能增加腎損傷及死亡風險。為保障民眾用藥安全，本部彙整國內外臨床文獻資料進行整體性評估，決定修訂旨揭成分藥品之中文仿單如下：

(一) 修訂「適應症」為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子。」。

(二) 修訂「特殊警語」為「敗血症等重症病人請勿使用，因使用本品可能增加致死率及接受腎臟替代療法(血液透析)的風險 (詳見「禁忌症」處)。使用本品前須審慎評估，除非無其他合適替代療法可用，請勿使用本品。」。

二、凡持有旨揭成分藥品許可證之藥商應於 113 年 1 月 31 日前完成中文仿單變更，逾期未完成者，將依藥事法第 48 條規定廢止其許可證。

## 國泰綜合醫院藥品異動 (112 年 4-6 月)

## 一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Estriol 0.5mg	Esvatin® Vaginal Tablets	陰道炎、子宮頸管炎及子宮腔部糜爛。
2	Estradiol gel 0.6mg/g, 80g	Oestrogel® Pump-pack	因停經引起之血管異常、因卵巢分泌障礙所致之萎縮(如陰道萎縮、女陰乾皺、女性生殖腺功能不足、卵巢切除患者、原發性卵巢功能障礙。
3	Omalizumab inj 150mg/1ml	Xolair® Inj (pre-filled syringe)	過敏性氣喘附加療法、慢性鼻竇炎併鼻息肉附加療法、慢性自發性蕁麻疹(Chronic Spontaneous Urticaria, CSU) 附加療法。

## 二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Estrogen conjugated 14g	Premarin® Vaginal Cream	藥委取消品項。
2	Estradiol gel 1mg/gm	Divigel® 0.1% Gel	藥委取消品項。
3	Omalizumab 150mg	Xolair® Inj	藥委取消品項。

## 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	Atomoxetine 40mg	Mixre® Cap	Atomoxetine 40mg (Strattera®)原供應廠產品停產，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品 Atomoxetine (Mixre® Capsules)替代。
2	Vancomycin 500mg	U-VANCO® Inj	Vancomycin 500mg (Vancomycin inj 500mg) 原供應廠產品缺貨，藥委會決議以同成份規格、不同廠產品 Vancomycin (U-VANCO® Inj)替代。
3	Pentoxifylline 400mg	Forflow® S.R. Tab	Pentoxifylline 400 mg (Forflow® S.R. tab) 廠商停止供貨，藥委會決議以他廠、同成分、含量、規格之產品 Pentoxifylline (Pentop® S.R. tab)替代。現原廠商恢復生產及供貨。
4	Bumetanide 1mg tab	Budema® Tab	Bumetanide tab 1 mg (Burinex® Tab) 廠商停止進口，藥委會決議以他廠、同成分、含量、規格之產品 Bumetanide Tab (Budema® Tab)替代。
6	Tramadol 37.5mg /Acetaminophen 325mg	Utraphen® F.C. Tab	Tramadol 37.5mg/Acetaminophen 325mg (Traceton®)原廠商產品供貨不穩，藥委會決議，於缺貨期間以同成分規格、不同廠產品 Tramadol

項次	學名	商品名	說明
			37.5mg/Acetaminophen 325mg (Utraphen <sup>®</sup> )替代。
7	Montelukast oral granules 4mg	Monkast <sup>®</sup> Oral Granules	Montelukast 4mg (Singulair <sup>®</sup> chewable tab)缺貨，敬會結果以同成分劑量、不同規格、不同廠產品 Montelukast oral granules (Monkast <sup>®</sup> Oral Granules) 暫代。本品為顆粒劑。
8	L-asparaginase 10000K.U.	Oncoginase <sup>®</sup> Inj	L-asparaginase 10000K.U. (Leunase <sup>®</sup> inj)原供應廠產品缺貨，藥委會決議以衛福部專案進口品項 L-asparaginase 10000K.U. (Oncoginase <sup>®</sup> )替代。並設為零庫存品項管理。
9	Desferrioxamine 500mg	Desferrioxamine <sup>®</sup> Inj	Desferrioxamine 500mg (Desferal <sup>®</sup> 500mg)原供應廠產品停止進口，藥委會決議以衛服部專案進口品項 Desferrioxamine (Desferrioxamine <sup>®</sup> )替代。
10	Sodium Bicarbonate 300mg	Sodium Bicarbonate <sup>®</sup> Tab	Sodium Bicarbonate 300mg (Sodium Bicarbonate <sup>®</sup> tab 碳酸氫鈉錠)藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品 Sodium Bicarbonate 300mg (Sodium Bicarbonate <sup>®</sup> Tab 碳酸氫鈉片)取代。
11	Donepezil 5mg	Donepezil Mylan <sup>®</sup> Tab	Donepezil 5mg(Aricept <sup>®</sup> ) 藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品 Donepezil (Mylan <sup>®</sup> )取代。
12	Pregabalin 75mg	Lygaba <sup>®</sup> Cap	Pregabalin 75mg(Lyrica <sup>®</sup> ) 藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品 Pregabalin (Lygaba <sup>®</sup> )取代。
13	Lidocaine 5%	Lidocaine <sup>®</sup> Patch	Lidocaine 5% (Lidopat Patch <sup>®</sup> 遠疼貼片) 藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之產品 Lidocaine (Lidocaine <sup>®</sup> Patch 利多卡因貼片)取代。本品一包一片。

# 新藥介紹：Fremanezumab (Ajovy®)

國泰綜合醫院藥劑科 翁鈞奕/陳逸華藥師

## 一、前言

偏頭痛為常見的神經系統疾病之一。根據 2019 年全球疾病負擔研究(Global Burden of Disease, GBD)，在各種神經系統疾病造成的疾病負擔與失能中，偏頭痛佔第二位<sup>1</sup>。偏頭痛主要影響 15 至 49 歲的青壯年，根據大台北地區社區民眾頭痛盛行率調查，約 14.4% 的女性及 4.5% 的男性患有偏頭痛<sup>2</sup>。常見症狀為頭痛伴隨噁心、嘔吐、畏光，甚至對味覺、光線、聲音出現敏感症狀，使日常生活深受影響，甚至需臥床休息。因此偏頭痛的預防性治療，不僅可改善嚴重程度、提升生活品質，也可降低後續相關醫療負擔。

近年來發現神經傳導物質降鈣素基因相關胜肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)，會引起頭部血管擴張而造成偏頭痛，2018 年起 CGRP 單株抗體在美國上市後，提供了新的偏頭痛預防性治療選擇。本文將介紹本院新引進的 CGRP 單株抗體 Fremanezumab (Ajovy®)。

## 二、成份

本藥品為注射劑型，每 1.5 mL 含有主成分 Fremanezumab 225 mg，每支含有 1.5 mL。商品名為 Ajovy®，中文藥名為艾久維注射液。藥品包裝為單劑量預填充式針筒。本藥品為透明至淡乳白色、無色至淡黃色的溶液，pH 值為 5.5。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為預防成人偏頭痛。

## 四、作用機轉

Fremanezumab 是針對降鈣素基因相關胜肽 (CGRP) 配體專一性結合的人源化 (humanized) IgG 單株抗體<sup>3</sup>，屬於 CGRP antagonist。

CGRP 是一種存在於中樞及周邊神經系統內的胜肽，有血管舒張、疼痛信號傳輸之活性。在三叉神經節中，它會與特异性的 CGRP 受體結合後透過 cyclic AMP 活化 protein kinase A (PKA)，造成強力血管舒張作用而引發偏頭痛；同時 CGRP 亦可調節顱內血管至中樞神經系統的傳輸，當三叉神經節受到刺激，會誘導 CGRP 的釋放，引起三叉神經痛。因此 Fremanezumab 與 CGRP 配體結合後，藉由阻斷 CGRP 與受體作用機轉，避免血管擴張、痛覺神經傳遞的發生，達到預防偏頭痛的效果<sup>4,5</sup>。

## 五、藥物動力學

皮下注射單次劑量後，達到最大濃度的時間約為五至七天。其擬似分布體積為 6L。會被蛋白水解酵素分解為短胜肽及胺基酸，非經由細胞色素 CYP450 酵素代謝，因此不太可能與 CYP450 的誘導劑或抑制劑之藥物產生交互作用。排除半衰期約為 31 天<sup>3</sup>。

肝腎功能不全預期不會影響 Fremanezumab 藥動學，因此在腎功能不全和肝功能不全病人無須調整劑量<sup>3</sup>。

## 六、劑量及用法

本藥品為含 225mg/1.5mL Fremanezumab 之單劑量預填充式注射針筒，僅適用於皮下注射。使用劑量為：每個月注射一次 225mg 或每三個月注射一次 675mg (連續三劑各

225mg 之皮下注射)。更換劑量選擇時，於下次預定投藥日投予第一劑新的療程劑量。若漏打一劑 Ajovy<sup>®</sup>，應儘快投藥，之後以最後一次投藥日來排定 Ajovy<sup>®</sup>後續的投藥時間<sup>3</sup>。

## 七、懷孕與授乳

在懷孕族群使用未有充分試驗數據，於動物實驗中顯示，給予大鼠及兔子高於臨床預期濃度劑量的 Fremanezumab，並不會對發育產生不良影響<sup>3</sup>。

目前並無數據顯示人體母乳中是否出現 Fremanezumab、是否影響哺乳中幼兒或是否影響母乳生產。應衡量哺乳對於發育和健康的利益，和母親對於 Ajovy<sup>®</sup>的臨床需求，以及 Ajovy<sup>®</sup>或潛在母體病況對於哺乳嬰兒的任何可能不良作用<sup>3</sup>。

## 八、臨床治療地位

偏頭痛的藥物治療可分為急性發作時使用及預防性使用。其中預防性用藥的治療目標為減少發生頻率、降低發作時的嚴重度及不適感、減輕因治療所需之醫療支出、改善生活品質等。

依據 2021 American Headache Society (AHS)最新整合偏頭痛治療建議，目前有效性已被確立的預防偏頭痛藥物有：(1)抗癲癇藥物 (Antiepileptic drugs)：Divalproex sodium, Valproate sodium, Topiramate；(2)β型阻斷劑 (β-blockers)：Metoprolol, Propranolol, Timolol；(3)Triptans 類：Frovatriptan；(4)血管張力接受器阻斷劑 (Angiotensin II receptor antagonist, ARB)：Candesartan；(5)肉毒桿菌素：Onabotulinum toxin A；(6) CGRP 單株抗體：Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Erenumab<sup>6</sup>。

其他可能有效之預防用藥還有抗憂鬱劑 Antidepressants (如 Amitriptyline, Venlafaxine)、Memantine、Lisinopril 等。由於上述大部分藥品藥理機轉較廣泛，部分病人可能因副作用而中止使用，因此 AHS 建議病人年滿 18 歲，嘗試過 8 週 2 種以上的藥物(包括已確立療效

或可能有效的藥物)後，若治療效果不足或無法耐受，可考慮開始進行 CGRP 單株抗體治療<sup>6</sup>。

美國 FDA 於 2018 年批准三種 CGRP antagonist 用於預防偏頭痛的適應症，包含 Erenumab, Fremanezumab 和 Galcanezumab，以及在 2020 年批准了 Eptinezumab。目前台灣已取得衛福部核准用於預防成人偏頭痛適應症的藥品包括 Galcanezumab (Emgality<sup>®</sup>)、Fremanezumab (Ajovy<sup>®</sup>) 及 Erenumab (Aimovig<sup>®</sup>)，其中 Galcanezumab (Emgality<sup>®</sup>) 及 Fremanezumab (Ajovy<sup>®</sup>)已納入健保給付，可經事前審查核准後使用於慢性偏頭痛之預防性治療，限神經內科或神經外科專科醫師診斷處方，需符合慢性偏頭痛診斷，且需經 3 種(含)以上偏頭痛預防用藥物(依據台灣頭痛學會發表之建議用藥，至少包括 topiramate)治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。給付規定 CGRP 單株抗體製劑僅能擇一使用且不得互換，並不得與 Botox 併用。

## 九、臨床研究

在一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、3b 期試驗 (FOCUS)<sup>7</sup> 中，參與受試者為年齡介於 18-70 歲之間，患有陣發性或慢性偏頭痛，並且在過去 10 年內曾使用二至四種偏頭痛預防藥物治療失敗的病人[N=838]。試驗分為三個組別：(1)每三個月給予一次 Fremanezumab (第一個月：675 毫克；第二個月和第三個月：安慰劑) [n=276]。(2)每個月給予一次 Fremanezumab (第一個月：發作性偏頭痛 225 mg，慢性偏頭痛 675 mg；第二個月和第三個月皆給予 225 mg) [n=283]。(3)安慰劑 [n=279]。

主要療效指標為治療 12 週後所降低的每月平均偏頭痛天數。試驗結果顯示不管給藥頻率為三個月或一個月治療效果皆顯著優於安慰劑，在每月平均偏頭痛天數減少 ≥ 50% 的病人比例亦皆顯著優於安慰劑，詳細數據如表一。

## 十、藥物安全性

依據 FOCUS 試驗<sup>7</sup>，Fremanezumab 最常見副作用為注射部位紅斑，對照組發生率為 5%，實驗組皮下注射 Fremanezumab 每三個月施打與每個月施打發生率分別為 7%及 5%，三組間差異無統計學上意義。

任何導致研究中止的不良事件於對照組為 3 件(1%)，實驗組皮下注射 Fremanezumab 每三個月施打、每個月施打分別為 1 件(<1%)、4 件(1%)，三組間差異無統計學上意義。

除此之外，本品可能出現之其他副作用包括注射部位疼痛、鼻咽炎、疲倦、失眠等。臨床試驗曾通報 Ajovy<sup>®</sup>過敏反應，包括皮疹、搔癢、藥物過敏以及蕁麻疹。多數反應為輕度至中度，但部分曾造成停藥或必須接受皮質類固醇治療。多數反應於投藥後數小時至一個月內通報。

本藥品在臨床試驗中排除了患有某些主要心血管疾病之病人，因此缺乏這些病人使用本藥品之安全性資料，臨床上若須使用於特殊心血管疾病族群須更謹慎小心。

## 十一、院內同類藥比較

本院原有 CGRP 單株抗體藥品為 Galcanezumab (Emgality<sup>®</sup>，恩疼停)。詳細藥物比較表請見表二。

## 十二、結語

目前 Fremanezumab 仍不建議作為第一線預防偏頭痛的藥物，因其成本較高、缺乏長期安全數據及相較其他第一線用藥療效之研究。但藉由其新機轉，僅需每月甚至每三個月用藥一次，大幅提升服藥順從性，且預防性用藥不僅可減少發作次數、降低偏頭痛引起不適感，可大幅改善生活品質，降低因疾病造成之工作能力損失等。

綜合以上所述，在預防偏頭痛之治療時，因使用第一線藥品出現不可耐受之副作用或

療效不佳、難以遵從每日定時服用預防藥物者，若符合健保給付規定或在經濟能力許可之條件下，Fremanezumab 可提供一個新的藥物治療選擇。

## 十三、參考文獻

1. Global Burden of Disease Study 2020 Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222.
2. Jr-Wei Wu, Chun-Pai Yang. 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurologica Taiwanica* 2022 Sep 30;31(3):164-202.
3. 廠商資料：艾久維 (Ajovy<sup>®</sup>), Fremanezumab 注射液劑. VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG, Germany, 2020.
4. Ya-Hui Huang, Chun-Nan Wu, Chien-Ying Lee. New Drugs for the Treatment of Migraine. *The Journal of Taiwan Pharmacy* Vol.36, No.2 Jun 30 2020.
5. 彭姿蓉，吳大圩(2020)。偏頭痛治療最新進展。內科學誌 2020;31:325-332，取自 <http://www.tsim.org.tw/journal/jour31-5/06.PDF>.
6. American Headache Society. (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039.
7. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised,

- double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394:1030-1040.
8. 廠商資料：恩疼停(Emgality<sup>®</sup>), Galcanezumab 注射液劑. ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, USA, 2019.
  9. Fremanezumab. In: Micromedex<sup>®</sup> (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available
  10. Galcanezumab. In: Micromedex<sup>®</sup> (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 07/12/2023)



表一、主要療效指標<sup>7</sup>

	Fremanezumab		安慰劑 (N= 278)
	每三個月給藥一次 (N = 276)	每個月給藥一次 (N = 283)	
12 週後所降低的每月平均偏頭痛天數 - 與安慰劑相比的治療差異	-3.1 [95% CI -3.8 to -2.4]; <i>p</i> <0.0001	-3.5 [-4.2 to -2.8]; <i>p</i> <0.0001	-
12 週後每月平均偏頭痛天數減少 ≥50% 的病人比例(n, %)	95 (34%)	97 (34%)	24 (9%)
與安慰劑對應的勝算比	5.8 [95% CI 3.6 to 9.6]; <i>p</i> <0.0001	5.8 [95% CI 3.6 to 9.5]; <i>p</i> <0.0001	-

表二、院內同類藥品比較<sup>3,8-10</sup>

藥名(學名)	Fremanezumab	Galcanezumab
商品名	Ajovy®	Emgality®
含量/劑型	225 mg/1.5 mL 預填充式注射針筒	120 mg/1 mL 預填充式注射筆針
作用機轉	Fremanezumab 為人源化單株抗體，會與抑鈣素基因系胜肽配體結合，阻斷其與受體的結合作用	Galcanzumab 為人源化單株抗體，會與降鈣素基因相關胜肽(CGRP)配體結合，並阻斷其與受體之結合。
適應症 (衛福部)	預防成人偏頭痛	預防成人偏頭痛
適應症 (FDA)	Preventive treatment of migraine in adults.	1. Preventive treatment of migraine in adults. 2. Treatment of episodic cluster headache in adults.
用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議劑量為 225 mg 每月一次，或 675 mg 每 3 個月一次(每季一次)。</li> <li>更換劑量選擇時，於下次預定投藥日投予第一劑新的療程劑量。若漏打一劑 Ajovy®，應儘快投藥，之後，以最後一次投藥日來排定 Ajovy®後續的投藥時間。</li> <li>使用前，將 Ajovy®置於室溫下 30 分鐘，若 Ajovy®已置於室溫下超過 24 小時，請勿使用。</li> <li>皮下注射 Ajovy®於無觸痛、瘀血、發紅或硬結的腹部、大腿或上臂部位。針對多次注射，可在相同身體部位進行注射，但不可使用與前次注射相同的位置。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議劑量為一次注射 240 mg (連續兩次皮下注射，每次 120 mg) 做為負荷劑量(loading dose)，之後每月皮下注射 120 mg 的劑量。</li> <li>如果漏掉一劑，應儘快給藥。此後，可以自接受最後一劑之日起安排每月一次 Emgality®的用藥。</li> <li>皮下給藥前，讓 Emgality®在室溫下靜置 30 分鐘。</li> <li>於腹部、大腿、上臂後側或臀部皮下注射 Emgality®。請勿注射於皮膚壓痛、瘀血、發紅或硬皮部位。</li> </ul>
代謝	與其他單株抗體類似，Fremanezumab 會經酵素性蛋白分解作用降解為小胜肽與胺基酸	預期 Galcanezumab 會透過與內因性 IgG 相同的分解代謝途徑降解為小分子胜肽與胺基酸。
排除	擬似清除率約為 0.141 L/天	擬似清除率(CL/F)為 0.008 L/h
半衰期	約為 31 天	約為 27 天
T <sub>max</sub> 達最大濃度時間	達到最大濃度的中位數時間為 5 至 7 天	皮下注射後，達到最大濃度的時間約為 5 天
副作用 (>1%)	注射部位反應：43% to 45% 中和抗體生成：0.6% to 1.6%	注射部位反應：18% 中和抗體生成：4.8% to 12.5%
孕婦用藥分級 或建議	目前缺乏與懷孕女性使用相關的發育風險數據	關於懷孕女性使用的發育風險無足夠的數據

# 新藥介紹：Iloprost Nebuliser Solution (Ventavis®)

國泰綜合醫院藥劑科 楊雋安/許芳瑞藥師

## 一、前言

原發性肺動脈高壓(Idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是一種心臟、肺臟及血管系統嚴重病變的疾病；根據 2022 年 ESC/ERS 肺動脈高壓診療指引所述，肺動脈高壓是指病人休息時的平均肺動脈壓力 (mPAP)超過 20 mmHg，因而使心肺的負荷逐漸的增加<sup>1,2</sup>。

原發性肺動脈高壓的治療旨在減輕症狀、減緩疾病進展和改善生活品質。目前尚沒有完全治癒的治療方法，但有多種藥物可以用於控制病情，避免進展至心肺衰竭和死亡。治療藥物主要包含：(1)鈣離子通道阻斷劑 (Calcium channel blockers, CCB)，能緩和肺臟血管收縮。(2)內皮細胞接受體拮抗劑 (Endothelin receptor antagonists)，由於 endothelin-1 與肺動脈平滑肌細胞上的內皮素受體 A 和 B 結合會促進血管收縮和增殖，此類藥品主要在於阻斷內皮細胞血管收縮的作用(3) Phosphodiesterase 5 inhibitors，一氧化氮刺激 soluble guanylate cyclase (sGC)，導致細胞內第二信差 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)濃度上升，肺臟血管系統含有大量的 Phosphodiesterase 5 (PDE5)，會使 cGMP 被分解，此類藥品阻止 cGMP 被分解，可舒張血管平滑肌，讓血液得以更順暢流通。(4) Prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists，有效的使血管舒張，抑制血小板聚集，也具有細胞保護和抗增殖活性。(5) 抗凝血劑，用於預防血栓形成。(6)利尿劑，避免體液滯留是重要的治療目標之一，一旦出現右側心臟衰竭和水腫的情況，建議限制液體攝取並使用利尿劑<sup>2</sup>。

本文將介紹本院新進用於治療原發性肺動脈高壓的吸入用液劑藥品 iloprost Nebuliser Solution (Ventavis®)。

## 二、成份

本藥品為 iloprost 10  $\mu$ g/mL，2 mL/amp 吸入用液劑，商品名為 Ventavis®，中文藥名為菲塔敏思<sup>3</sup>。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准適應症為原發性肺動脈高血壓<sup>3</sup>。

## 四、作用機轉

Iloprost 是一個合成的 prostacyclin 類似物，具有以下的藥理作用：(1)抑制血小板凝集、血小板附著及釋放作用。(2)動脈和靜脈的擴張作用。(3)增加微血管密度及降低微血管循環中 serotonin 或 histamine 所造成的血管通透性增加。(4)刺激內生性纖維蛋白分解潛能。(5)抗發炎反應，包括抑制內皮損傷後的白血球粘著、抑制受傷組織白血球堆積、及減少腫瘤壞死因子的釋放<sup>3</sup>。

## 五、藥物動力學

本藥品給藥方法是吸入，是透過專門設計的裝置給藥。吸入途徑的優點是藥物局部遞送至肺血管系統，可減少全身副作用。

當肺高壓病人吸入 iloprost 5 微克，吸入時間為 4.6 到 10.6 分鐘，在吸入結束時可觀察到血中濃度最高值 100~200 picograms/mL。約 5 到 25 分鐘間濃度會下降一半，而在吸入結束後 30 分鐘到二小時間，在中央區已無法檢測出 iloprost (最低檢測濃度為 25 picograms/mL)<sup>3</sup>。

在吸入 iloprost 後的分佈、代謝及排除狀況，目前無進行任何研究。

健康受試者在靜脈輸注後，穩定狀態分佈體積為 0.6~0.8 L/kg，在 iloprost 濃度 30~3000 picograms/mL 時，其全血漿蛋白結合與濃度無關，約為 60%，其中 75%與白蛋白結合<sup>3</sup>。

Iloprost 大部份是經羧基支鏈的乙型氧化作用來代謝。沒有任何未改變的成分排除。主要的代謝物是 tetranor-iloprost，可以在尿中發現游離形式的及結合形式的 4 種非鏡像異構物<sup>3</sup>。

腎功能及肝功能正常的受試者，在靜脈輸注後大部份是以兩階段排除，其半衰期分別是 3-5 分鐘及 15-30 分鐘。Iloprost 的總清除率約為 20 mL/kg/min，表示肝外對 iloprost 代謝的貢獻<sup>3</sup>。

## 六、劑量及用法

成人每次應從 2.5 微克的劑量開始(以霧化器吸嘴吸用)。可依個人需要及耐受性將劑量調高到 5.0 微克。根據個人需要量及耐受程度每天吸用次數可以是 6 到 9 次。依吸嘴及霧化器的類型，通常每次吸用時間約為 4-10 分鐘<sup>3</sup>。單日最大用量為每天 9 次，每次 5.0 微克。

## 七、懷孕與授乳

肺動脈高血壓(PH)的婦女必須避免懷孕，因可能增加懷孕婦女心臟衰竭、中風、死亡的風險，以及增加流產、早產、低體重早產兒和死產的風險。孕婦使用 Ventavis®的資料尚不充足，尚未發現與藥物相關的重大出生缺陷、流產或不良母嬰的事件。可能懷孕的婦女在接受 Ventavis®治療期間應採有效的避孕。如果懷孕時，Ventavis®應該於謹慎的風險效益評估後使用<sup>3,4</sup>。

目前不確定 iloprost 及其代謝物是否會分泌至人類乳汁。從非臨床數據的證據顯示少量的 iloprost 或其代謝物會分泌至乳汁中(小於 1% iloprost 靜脈注射劑量)。因此，婦女在使用 Ventavis®期間不宜哺乳<sup>3</sup>。

## 八、臨床治療地位

在與安慰劑隨機對照試驗當中，iloprost 能有效地改善肺動脈高壓病人於美國紐約心臟協會(NYHA)定義的 functional class 中 6 分鐘行走距離(6-MWD)達至少 10%，且於 12 週的療程中並無惡化臨床表現或死亡率<sup>5</sup>。

而在世界衛生組織(WHO)定義的 functional class III/IV 的肺動脈高壓病人的治療研究中，iloprost 作為 endothelin receptor antagonists (bosentan)的附加治療，於 phase II STEP 中展現有效性及安全性，且比起單獨使用 bosentan 治療，能使運動能力衰退中的肺動脈高壓病人有更長的 6-MWD<sup>6,7</sup>。

## 九、臨床研究

在一項由 203 位嚴重肺動脈高壓病患參與的安慰劑隨機對照試驗中，隨機地分配 101 位進入藥品受試組，102 位進入安慰劑對照組。受試組每次吸入 2.5 或 5.0 $\mu$ g，每日進行 6 至 9 次，平均每日吸入 30 $\mu$ g 的 iloprost。iloprost 與安慰劑皆以 saline 稀釋成 10 $\mu$ g/mL，再以吸入器吸入 2mL。試驗的主要療效指標(Primary end point)為改善 NYHA functional class 達至少改善 10%的 6-MWD，且在 12 週的療程中未見臨床惡化或死亡。次要療效指標(Secundary end point)則為改善 6-MWD、NYHA class、Mahler Dyspnea Index scores、血液數值變化、生活品質，或是臨床惡化、須接受移植、死亡。最終，接受 iloprost 治療的受試組達標者占 16.8%，顯著多於安慰劑組的 4.9%達標 (P=0.007)<sup>5</sup>。

## 十、藥物安全性

Iloprost 最常見的不良反應( $\geq 20\%$ ): 包括血管舒張、頭痛及咳嗽增多<sup>3</sup>。最嚴重的不良反應包括: 低血壓、出血事件和支氣管痙攣<sup>3</sup>。

本藥品可能引起支氣管痙攣的風險，特別是併有支氣管過度敏感的病人。使用於併有慢性阻塞性肺部疾病及嚴重氣喘的病人的

益處尚未建立。有急性肺部感染，慢性阻塞性肺部疾病及嚴重氣喘的病人須小心監視<sup>3</sup>。

Iloprost 有抑制血小板的功能，當與抗凝血劑(如 heparin, coumarin 類的抗凝血劑)或其他血小板凝集抑制劑(如乙醯水楊酸、非類固醇抗發炎劑、非選擇性磷酸二酯酶抑制劑(如: theophylline、pentoxifylline、dipyridamole、trapidil 或 ibudilast)、選擇性磷酸二酯酶 3 (PDE3)抑制劑(如: amrinone、enoximone、milrinone、cilostazol、anagrelide)及硝基血管舒張劑等)共同使用時，可能會加強 iloprost 調節之血小板抑制作用，因而增加出血的危險性<sup>3</sup>。

## 十一、結語

依據臨床試驗的結果顯示，iloprost 單一成分療法(monotherapy)有其臨床治療之效益(AIR study)<sup>5</sup>。然而對於治療反應不佳的病人，可建議使用兩種成分以上的藥品做為合併療法(combination therapy)以維持及延長療效，無論是初始即使用合併療法(initial combination therapy or first-line upfront combination therapy)<sup>7</sup>，或是歷經單一成分療法治療之後但臨床反應不佳之病患，再加上另一成分藥品合併治療(add-on sequential combination therapy)(STEP study)<sup>6</sup>，iloprost 均有顯著療效的證據。

## 十二、參考文獻

1. 財團法人罕見疾病基金會,罕見疾病宣導單張-原發性肺動脈高壓. Available from URL :

[https://www.tfrd.org.tw/tfrd/library\\_b2/content/category\\_id/1/id/43](https://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_b2/content/category_id/1/id/43).As accessed 07/05/2023.

2. Rosenkranz S., et al., 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43(38) : 3618-3731 (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>)
3. 廠商資料：菲塔敏思 (Ventavis®) Iloprost Nebuliser Solution, CCDC, Jan 2017.
4. Micromedex® (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.libproxy.cgh.org.tw:8443/> (cited: 08/15/2023).
5. Olschewski, H., et al., Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002. 347(5): 322-9
6. McLaughlin, V.V., et al., Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(11): 1257-63
7. Han, X., et al., Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respir Care*, 2017. 62(4):489-496