

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：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(106年10-12月)

- Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表
- Vancomycin 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 gadolinium 類成分顯影劑藥品可能會蓄積於腦部之安全性再評估結果相關事宜全

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(106年10-12月)

3. 本院新藥介紹

- Alirocumab (Praluent[®])
- Pirfenidone (Pirespa[®])

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
11/7	Iobitridol	Dermatomucosal toxicity	11/7 Skin rash	門診	院內	護理人員
11/23	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	11/22 WBC=950, Seg=5.0	門診	院內	婦癌 個管師
11/23	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	11/20 WBC=2850, Seg=3.8	門診	院內	婦癌 個管師
11/24	Sulpiride	Neurotoxicity	11/15 EPS	門診	院內	藥師
11/24	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	11/21 Skin itch and redness	住院	院內	藥師
11/24	Oxaliplatin	Dermatomucosal toxicity	11/13 Skin rash	門診	院內	藥師
11/24	Cetuximab	Dermatomucosal toxicity	10/27 Paronychia	門診	院內	藥師
11/28	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	11/19 Skin rash	住院	院內	藥師
11/29	Valbenazine	Dermatomucosal toxicity	11/23 Skin rash	門診	院內	醫師
11/29	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	11/29 WBC=1810, Seg=19.8	門診	院內	婦癌 個管師
12/1	Aripiprazole	Neurotoxicity	12/1 Parkinson like gait	門診	院內	醫師
12/9	Ipilimumab Pembrolizumab	Other	10/20 Thyroid dysfunction	住院	院內	藥師
12/9	Cefoperazone sodium	GI.toxicity	7/30 Diarrhea	住院	院內	藥師
12/9	Erlotinib	Dermatomucosal toxicity	12/8 Blephritis	住院	院內	藥師
12/9	Cetuximab	Dermatomucosal toxicity	12/5 Paronychia	住院	院內	藥師
12/12	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	6/24 Skin rash	住院	院內	藥師
12/12	Cephalexin	Dermatomucosal toxicity	12/1 Skin rash	住院	院內	藥師
12/13	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	12/13 WBC=1090, Seg=27.7	住院	院內	婦癌 個管師
12/20	Rifampin/ Isoniazid/ Pyrazinamide Ethambutol	Dermatomucosal toxicity	12/11 Skin rash	門診	院內	肺結核 個管師
12/20	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	12/13 WBC=1090, Seg=27.7	住院	院內	婦癌 個管師
12/20	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	12/13 WBC=1650, Seg=10.0	住院	院內	婦癌 個管師
12/20	Amoxicillin/ Clavulanate	Hepatotoxicity	12/8 GOT=88, GPT=143	住院	院外	藥師
12/21	Bevacizumab Cisplatin Pemetrexed	Cardiotoxicity	10/28 胸部不適, 呼吸不順	門診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
12/25	Gemcitabine Cisplatin	Blood dyscrasia	12/25 PLT=45000	住院	院內	婦癌 個管師
12/25	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	12/14 Skin rash	急診	院內	藥師
12/25	Doxorubicin liposome Cisplatin	Blood dyscrasia	12/13 Hand-foot syndrome	住院	院內	藥師
12/25	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	12/19 Maculopapulr eruptions	住院	院內	藥師
12/25	Rifampin	Hepatotoxicity	12/15 Total bilirubin=16.5	住院	院內	藥師
12/26	Cefadroxil	Dermatomucosal toxicity	9/28 Skin rash	住院	院外	藥師
12/26	Clonazepame	Other	10/3 Overdose	急診	院外	藥師
12/26	Estazolam	Other	11/15 意識改變	急診	院外	藥師
12/28	Bethanechol	Dermatomucosal toxicity	12/15 Skin rash	住院	院內	藥師
12/29	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	12/29 WBC=1270 , Seg=10.9	門診	院內	婦癌 個管師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L) ; Neut. Band= -(%) ; Neut. Seg= 40-75(%) ; PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L) ; GPT= 5-35(IU/L) ; Ammonia= 9-33(umol/L) ; Creatinine = 0.44-1 (mg/dL)

新藥介紹：Alirocumab (Praluent[®])

新竹國泰綜合醫院 藥劑科 黃得維 藥師

一、前言

家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) 是染色體顯性遺傳疾病，病人 LDL (low-density lipoprotein) 異常升高，通常會有早發性的粥狀動脈硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)。根據染色體的不同，FH 又分成異合子 (heterozygous, He) 與同合子 (homozygous, Ho)。其中 homozygous 為兩條染色體都發生脂質代謝異常之突變，其發生率較低，約為 1/1,000,000，此類型病人的 LDL 的清除率低於正常人一半以下，血漿 LDL 濃度高於 500mg/dL。若未經治療，在孩童時可能會發生 ASCVD；當兩條染色體中的一條脂質代謝功能異常時為 heterozygous，發生率約為 1/500~1/1,000，此類型的病人的血漿 LDL 大約在 275~500mg/dL，若未經治療 30-50 歲可能會發生 ASCVD¹。目前臨床上治療 FH 首選是給予 statin 類藥物，需要時，再合併使用 ezetimibe。對於治療效果不佳的病人，新一類降血脂藥物是需要的。本文介紹之新藥 alirocumab，為 PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 抑制劑，是新一類的降血脂藥物。

二、成份

Alirocumab 為皮下注射劑型，澄清、無色至淡黃色溶液，單次使用的注射筆，含 75mg，商品名為 Praluent[®]，中文名為保脂通⁴。

三、治療用途

Alirocumab 適應症為：1. 對於已接受最高耐受劑量 statin，但 LDL 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或動脈粥狀硬化心血管疾病 (clinical ASCVD) 之成人患

者，alirocumab 可作為飲食外的輔助治療。2. 對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性) 或混合型血脂異常之成人患者，alirocumab 可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。

四、作用機轉

Alirocumab 是一種人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 單株抗體 (Monoclonal antibody, mAb)，對於 PCSK9 具有高度親和力及專一性。PCSK9 會與肝臟表面的 LDL-R 結合，進而使 LDL-R 進入肝細胞，而 LDL-R 將血漿中 LDL 帶入肝臟分解。正常情況下，LDL-R 可反覆作用 150 次，當 PCSK9 過度表現下，會使 LDL-R 大量減少，使得血漿中的 LDL 上升。Alirocumab 是一種免疫球蛋白 IgG1，可阻斷 PCSK9 與 LDL-R 的結合，使 LDL-R 增加，降低血漿中 LDL 的濃度^{4,5,6}。

五、藥物動力學

Alirocumab 50-300mg 皮下注射的生體可用率約為 85%，達到最高血中濃度的時間約是 3 至 7 天，靜脈注射的分布體積約為 0.04 to 0.05 L/kg，主要分布在循環系統中。

Alirocumab 的排除依濃度的高低有所不同，在低濃度時，與 PCSK9 結合後，進行排除，在高濃度下，是進行非飽和蛋白水解路徑。

皮下注射 75mg 或 150mg alirocumab 兩週一次的半衰期約為 17 至 20 天，當與 statin 併用時，其半衰期則縮短為 12 天。

當 alirocumab 劑量從 75mg 兩週一次增加到 150mg 兩週一次時，此藥品的 AUC 會略

微提高到 2.1 至 2.7 倍，並非完全的線性關係。

年齡、性別與種族並不影響此藥品的藥物動力學，體重過重(超過 100kg)會使此藥品的AUC減少，75mg和 150mg/2week分別減少 29%及 36%，但並不會影響臨床療效^{4,6}。在肝功能不全的族群中，對中度及輕度肝功能不全的患者，藥物動力學與一般人無異，但目前缺少嚴重肝功能不全之數據。腎功能方面，嚴重腎功能不全病人的資料不足，但腎功能不全影響不大。

六、劑量及用法

起始劑量為 75mg皮下注射，每兩週一次，最大劑量為 150mg皮下注射，每兩週一次，在給予起始劑量後 4 至 8 週，可根據LDL數值調整劑量。當發生漏打劑量時，可在七日內補打單次劑量，之後依照原療程注射，若超過七天則不須補打，待下次注射時間再打單次劑量。Alirocumab皮下注射可注射在大腿、腹部或上臂，建議每次更換注射部位。皮膚疾病及受傷之部位不建議注射，與其他藥品也不可注射在同一部位⁴。

老年人不需要調整劑量。不須依體重調整劑量。兒童及小於 18 歲青少年尚無資料，須謹慎使用⁴。輕度及中度肝功能不全不須調整劑量，但目前並無重度肝功能不全(Child-Pugh C)的患者資料，故重度肝功能不全的患者應謹慎用之⁴。腎功能不全者不須調整劑量，但嚴重腎功能不全病患(腎絲球過濾率eGFR小於 30 mL/min/1.73 m²)資料不足，應謹慎用之⁴。

七、懷孕與授乳

Alirocumab對於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，故使用在懷孕族群上應審慎權衡風險與益處⁴。

Alirocumab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，故建議停止哺乳或停止alirocumab的治療⁴。

八、臨床治療地位

在降低LDL方面，目前的首選藥物為 statin類藥品，可以降低 20%-60%的LDL，每增加一倍劑量，LDL大約會再降 6%⁸，顯示 statin劑量上升與其降低LDL效果不成比例，研究發現可能的原因是 statin會使PCSK9 表現上升¹⁰，造成部分病人單一使用 statin藥物無法達到治療目標。因此alirocumab可作為使用最高耐受劑量 statin，但仍然無法達到目標LDL 患者的輔助治療。

Alirocumab同機轉的藥品有evolocumab，在臨床治療地位上與ezetimibe類似，為 statin類藥品以外之輔助治療。「台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引」建議，PCSK9 抑制劑可使用於接受 statin或是 statin/ezetimibe 到達最大耐受度，其LDL仍然無法有效控制之病患⁸。

九、臨床研究

關於 alirocumab 的樞紐實驗報告(pivotal studies) 共計有 6 篇，總共 10 項試驗，其中 5 項為安慰劑對照組，另外 5 項為 ezetimibe 對照實驗，皆為多中心、雙盲試驗。

療效指標為 alirocumab 治療組與安慰劑組或 ezetimibe 對照組相比較，於第 24 週時 LDL 相對於基期的平均下降百分比。所有試驗皆有達到其主要治療目標。以重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE, 包括冠狀動脈心臟病死亡、心肌梗塞、缺血性中風，及需住院治療的不穩定心絞痛)，為主要療效指標的研究，仍在進行中⁴。一篇系統性文獻回顧，分析 24 篇使用 PCSK9 抑制劑的隨機、對照的臨床試驗，結果顯示出 PCSK9 抑制劑具有良好的降低LDL與提升 HDL 的效果¹⁷。在副作用方面，alirocumab 嚴重不良反應發生率與安慰劑無顯著差異；因副作用而停藥的比率，不高於使用安慰劑或 ezetimibe 的病患¹⁷。

十、藥物安全性

導致病患停用 alirocumab 治療的最常見不良反應為局部注射部位反應^{4,6}。常見的不良反應 (1%~10%)：局部注射部位反應、上呼吸道徵兆與症狀，以及搔癢。罕見的不良反應(0.01%~0.1%)：過敏、過敏性血管炎、蕁麻疹、錢幣狀濕疹^{4,6}。

十一、院內同類藥比較

Alirocumab 與 ezetimibe 在治療上的角色，皆是與 statin 類藥品併用，以加強降低血脂(主要為 LDL)的效果。Alirocumab 在降 LDL 的效果優於 ezetimibe。兩者在嚴重不良反應發生率皆不高。醫師處方前除考慮治療的必要性，另外會依據病患的生活型態、療效、和經濟負擔加以考量。Alirocumab 目前健保尚未給付。Alirocumab 與 ezetimibe 之比較(詳見表一)。

十二、結語

目前 alirocumab 無法取代 statin，但是對於使用 statin 無法達標，或是無法耐受 statin 治療的病人，提供了另一種選擇，可以有效降低高風險病人 ASCVD 發生率。

十三、參考文獻

1. DiPiro, J. T. (2017). Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. New York: McGraw-Hill Medical.
2. Peter WF Wilson, MD Overview of established risk factors for cardiovascular disease In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=ASCVD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (cited: 02/04/2018).
3. Robert S Rosenson, MD Familial hypercholesterolemia in adults: Overview.

In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-overview?source=see_link/ (cited: 12/20/2017).

4. 廠商資料：Praluent®(保脂通)，Alirocumab 注射劑 75mg，Sanofi Winthrop Industrie LE TRAIT，France，2016
5. Product Information: PRALUENT(TM) subcutaneous injection, alirocumab subcutaneous injection. sanofi-aventis (per FDA), Bridgewater, NJ, 2015.
6. ALIROCUMAB In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/21/2017).
7. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. New cholesterol guidelines: worth the wait? Cleve Clin J Med. 2014 Jan;81(1):11-9.
8. Li YH, Ueng KC, Jeng JS et al. Writing Group of 2017 Taiwan Lipid Guidelines for High Risk Patients. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. J Formos Med Assoc. 2017 Apr;116(4):217-248.
9. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Endocr Pract. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
10. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, Cousins M, et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. Lipids Health Dis. 2008 Jun 11;7:22.

11. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014 Sep 20;14:121.
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 Apr 16;372(16):1489-99.
13. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015 Nov 14;36(43):2996-3003.
14. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Oct;30(5):473-483.
15. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015 Nov-Dec;9(6):758-769.
16. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol.* 2015;11(1):27-37.
17. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):40-51.

表一：Alirocumab 與 Ezetimibe 的比較表

學名	Alirocumab	Ezetimibe
商品名	Praluent [®]	Ezetrol [®]
適應症	1.對於已接受最高耐受劑量 statin，但 LDL-C 仍無法達到目標值之 HeFH 或 ASCVD 之成人患者，可作為飲食外的輔助治療。 2.對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常之成人患者，可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。	高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症 (植物脂醇血症)
劑量	75mg	10mg
用法	75 mg /每 2 週一劑	10mg /每日一劑
每日最高劑量	150mg /每 2 週一劑	10mg /每日一劑
健保價	健保無給付，自費約 7,500 元	21.6 元 (107/8 健保價)
每日最高藥費	自費約 500 元/每日	21.6 元/每日
肝功能調整	輕中度肝功能不全不須調整，重度小心使用	中度至重度肝功能不全(Child-Pugh B&C)不建議使用
腎功能調整	輕中度腎功能不全不須調整，重度小心使用	不須調整劑量
常見不良反應	局部注射部位反應 (紅斑、疼痛及瘀青)	腹瀉、關節痛、肌痛、鼻咽炎、鼻竇炎、上呼吸道感染
優點	降 LDL 效果強，副作用少	口服使用方便、價格便宜
缺點	注射使用較為不便，無健保給付藥費負擔大	部分病人使用後 LDL 依然無法達標

新藥介紹：Pirfenidone (Pirespa[®])

新竹國泰綜合醫院 藥劑科 黃得維 藥師

一、前言

特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)，是一種慢性進行性纖維化間質性肺炎，其致病機轉不明，主要發生在老年人，病灶局限於肺部。它的特點是呼吸困難和肺功能漸進性惡化，且預後很差。美國胸腔醫學會(American Thoracic Society, ATS)，將IPF定義為限於肺部的慢性纖維化間質性肺炎的自發發生（特發性）特異性形式，並且會伴隨有經常性間質性肺炎(Usual interstitial pneumonia, UIP)的病理組織外觀²。IPF有很高的發病率和死亡率，在統計上約有近一半的病人會在確診IPF後2至3年內死亡。過去有許多藥品被用於治療IPF，包括類固醇、免疫抑制藥品等，但效果都不佳。本篇介紹新引進之特發性肺纖維化藥品pirfenidone，可減緩肺功能的下降，並可能有助於降低死亡率。

二、成份

本品為口服錠劑，外表呈現淡黃色至淡黃褐色橢圓形膜衣錠，每顆含 pirfenidone 200mg，商品名為Pirespa[®]，中文品名為比樂舒活^{®7}。

三、治療用途

Pirfenidone經衛生福利部核可的適應症為特發性肺纖維化。

四、作用機轉

Pirfenidone對於特發性肺纖維化的詳細作用機轉尚未明確^{7,9}。Pirfenidone為一種吡啶酮 (pyridone) 類化合物。研究發現其能抑制形成纖維化相關之生長因子

transforming Growth factor- β 1 (TGF- β 1)、Basic fibroblast growth factor (b-FGF) 和 platelet-derived growth factor (PDGF)，另外，也能抑制 tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)、interleukin-1 (IL-1)、IL-6 等發炎介質，且能促進抗發炎性 cytokine (IL-10) 的產生。故 Pirfenidone 可藉由不同的機轉去調節多種生長因子和 cytokines，來達到抗纖維化、抗發炎、抗氧化的作用，對特發性肺纖維化的治療有所助益。

五、藥物動力學

本藥品經口服投予，食物會影響藥物的最高血中濃度(Cmax)，與達到最高血中濃度之時間(Tmax)，與食物一起服用時，中位Tmax從0.5小時增加至3小時，Cmax下降約49%，AUC下降約16%。由於進食組的副作用小於禁食組，pirfenidone應與食物一起服用。Pirfenidone在血中濃度範圍為1至10 mcg / mL時，約有58%的藥品與血中蛋白質結合，主要結合蛋白為白蛋白，口服藥品的分布體積約為59至71 L¹⁰。

Pirfenidone主要是經由肝臟代謝，有70~80%的藥品經由CYP1A2代謝，另外CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP2E1也代謝少部分的藥品，代謝物為無活性的5-carboxy-pirfenidone，平均的代謝半衰期為3小時。絕大多數的Pirfenidone經代謝為5-carboxy-pirfenidone再由尿液排出，腎清除率在中度 (CrCl 30至50 mL / min) 和重度 (CrCl小於30 mL / min) 腎功能不全患者中顯著降低¹⁰。

六、劑量及用法

Pirfenidone每日投與3次，以1次200mg(1日600mg)為初期投與量，並以2週為遞增週期，將每次投藥增量200mg，維持劑量為每日投與3次，1次600mg(1日1800mg)。亞洲族群試驗最高劑量只到1800mg/天(在美國進行之樞紐試驗使用劑量為2403mg/天)，更高劑量之安全性與耐受性未知⁷。空腹投與的血中濃度比飯後投與的數值高，可能因此會有副作用的考量，故飯後服用。

Pirfenidone主要經過CYP1A2代謝，如與強效CYP1A2抑制劑(例如:fluvoxamine、enoxacin)併用時，需調降至200mg一天三次。若與中效CYP1A2抑制劑(例如:750mg ciprofloxacin一天兩次)併用時，需調降至400mg一天三次⁷。

此藥品有可能會出現肝功能異常之副作用，若病患ALT或AST大於3倍，但小於等於5倍的正常值上限，且有伴隨症狀或高膽紅素血症(hyperbilirubinemia)時，建議停止使用此藥品，且不可再給予本藥品。如病患治療前ALT或AST大於5倍的正常值上限，無論有沒有相關臨床症狀，都建議不可使用本藥品⁷。目前沒有pirfenidone在輕度(Child Pugh Class A)至中度(Child Pugh Class B)肝功能不全患者之劑量調整資料，建議監測病人的不良反應，必要時需考慮調整劑量或停藥。重度(Child Pugh Class C)肝功能不全患者之安全性、有效性以及藥物動力學尚未被確立，因此不建議使用於重度肝功能不全患者⁷。

在腎功能不全之病人，建議監測病人的不良反應，必要時需考慮調整劑量或停用藥品。末期腎病變在接受透析的患者的尚未有研究，不建議使用⁷。

老年人不須調整劑量，但因生理功能減退，建議加強監測⁷。兒童及小於18歲青少年未在此疾病病人族群中故無相關使用資料⁷。

七、懷孕與授乳

孕婦或可能懷孕之婦女避免使用，於動物實驗中曾出現懷孕期延長、出生率降低及藥物分布到胎兒等不良反應⁷。哺乳婦女亦避免使用⁷。

八、臨床治療地位

IPF早期的療法著重於免疫抑制與抗發炎的方面，例如colchicine、cyclophosphamide、部分化療藥物等，另外也有給予抗氧化劑acetylcysteine的療法，但這些療法大多證實並沒有效果，甚至會增加副作用或死亡率¹¹。

目前唯二可以減緩病程的藥物pirfenidone與nintedanib，為較為建議使用的藥物治療方法。Pirfenidone與同分類的其他藥物都不同，在臨床治療上與tyrosine kinases抑制劑nintedanib地位較為相同。

九、臨床研究

Pirfenidone的樞紐實驗共計有兩篇：

1. ASCEND試驗 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01366209)：為隨機雙盲試驗，555名研究參與者，接受pirfenidone(2,403mg/d)或安慰劑治療，評估pirfenidone對特發性肺纖維化的有效性和安全性研究。在為期52週的治療，最終pirfenidone對比安慰劑用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)平均下降的相對減少率為45.1%。此項試驗pirfenidone與安慰劑的死亡率為11(4.0%) v.s 20(7.2%)，pirfenidone組患者的死亡率較低，但pirfenidone組與安慰劑組患者相比，略有更多的患者由於其他原因導致死亡(24 [8.6%] v.s 18 [6.5%])¹⁴。

2. CAPACITY試驗：在此雙盲安慰劑對照研究中，期間長72週以上，在澳大利亞，歐洲和北美的110個中心進行，由兩個試驗組成，一個試驗收案344人，分別接受pirfenidone(2,403mg/d)或安慰劑治療 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00287729)，另一個試驗收案435人 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00287716)，分別接受pirfenidone(2,403mg/d)、pirfenidone(1.197mg/d)或安慰劑治療。試驗終點同樣為FVC。結果顯示，pirfenidone(2,403mg/d)、

pirfenidone (1.197 mg/d)與安慰劑FVC在 72 週，平均 FVC 的變化為 -8%、-10% 與 -12.4%¹⁵。

在亞洲族群的試驗上，分別有在日本與中國進行，在亞洲地區進行的試驗，pirfenidone的藥品劑量都設在 1800 mg/天，其結果均顯示pirfenidone對於延緩IPF病人肺功能惡化有所助益^{16,17}。

在 2017 年，一篇研究彙整分析了 ASCEND與CAPACITY病患的後續生存分析，觀察病人進行best supportive care (BSC)與pirfenidone治療對於延長生存的影響，結果顯示用pirfenidone估計的益處幅度很大，pirfenidone治療與BSC相比可延長 2.47 年的預期壽命，2.47 年換算來說是 25%病患得IPF所減少之壽命(以一般預期壽命計算)¹⁸，但此研究屬於彙整分析，在研究上有諸多限制與不準確性，作者也在文中分析了研究與統計上之限制，故整體而言，對於延長IPF患者壽命還尚未明瞭。

十、藥物安全性

Pirfenidone 核准時收集安全性評估對象 265 例中，發現副作用 233 例(87.9%)。主要副作用有光過敏反應 137 例(51.7%)、食慾不振 61 例(23.0%)、胃部不適 37 例(14.0%)、噁心 32 例(12.1%)。另外，在 265 例的安全性評估對象中發現有臨床檢查值異常 120 例(45.3%)，主要是 γ -GTP 升高有 53 例(20.0%)。(1)重大副作用 1)肝功能不全、黃疸(0.1~<1%)：因可能出現有 AST (GOT)、ALT (GPT) 等升高之肝功能不全、黃疸，而導致肝臟功能衰竭，所以需定期做檢查並注意觀察，如發現異常請立即中止投與並作適當處置。2)顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少(頻率不明)：因可能會有顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少，故應定期做血液檢查並小心觀察，若有異常情形時，應中止投與，並做適當處理。3)其他副作用：出現下列副作用時，請視需要做減量或中止投與等適當處理。

十一、院內同類藥比較

本院用於治療IPF的藥物有pirfenidone和nintedanib，兩者皆可有效減緩IPF病患肺功能惡化。但IPF病人較為罕見，收案不易，目前都沒有以降低死亡風險作為臨床試驗終點的相關研究，僅pirfenidone在彙整的分析上顯示可能有延長IPF患者壽命的效果^{10,18}。兩者在療效的差異，僅一篇 2017 年研究報告指出pirfenidone有比nintedanib效果更好的趨勢，但未達統計上的意義，兩者目前缺乏直接比較的研究，難以做出何者療效更好之結論¹⁹。比較本院用於治療IPF的pirfenidone和nintedanib (詳見表一)。

十二、結語

對於 IPF 的病人來說，從過去並沒有適合的藥物，到現在出現可以延緩肺功能惡化的pirfenidone，是一大福音。但樞紐試驗採用FVC 做為臨床試驗終點爭議頗大，故還需要後續的研究來確認療效及其副作用的影響。

十三、參考文獻

1. Carlyne D Cool, MD Idiopathic interstitial pneumonias: Clinical manifestations and pathology In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA,2018. Retrieved fromhttps://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-clinical-manifestations-and-pathology?search=idiopathic%20interstitial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~61&usage_type=default&display_rank=1 (cited: 02/10/2018).
2. Robert S Rosenson, MD Familial hypercholesterolemia in adults: Overview. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-overview?source=see_link/ (cited: 12/20/2017).
3. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic

- review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*. 2013 Aug 20;13:53. doi: 10.1186/1471-2466-13-53. Review.
4. Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med*. 2012 Nov;106(11):1566-74. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.012. Epub 2012 Sep 4.
 5. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care*. 2017 Jul;23(11 Suppl):S176-S182
 6. Ganesh Raghu, MD, Carmen Mikacenic, MD Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA,2018. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?source=see_link (cited: 02/11/2018).
 7. 廠商資料：Pirespa®(比樂舒活)，pirfenidone 膜衣錠 200mg，SHIONOGI & CO., LTD. SETTSU PLANT, OSAKA，Japan，2015
 8. 衛生福利部中央健康保險署，全民健康保險藥物給付項目及支付標準－第六編第八十三條之藥品給付規定第6節呼吸道藥物 Respiratory tract drugs(生效日：106/07/01), Available from URL: https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=73CEDFC921268679&sms=D6D5367550F18590&s=55382BEBC67C6459
 9. PIRFENIDONE In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 02/20/2018)
 10. PIRFENIDONE In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 02/24/2018).
 11. Talmadge E King, Jr, MD Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=idiopathic%20pulmonary%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~105&usage_type=default&display_rank=1#H4 (cited: 02/20/2018).
 12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
 13. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, et al American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644.
 14. Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, et al. Sensitivity Analyses of the Change in FVC

- in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015 Jul;148(1):196-201. doi: 10.1378/chest.14-2817.
15. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4. Epub 2011 May 13.
16. Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res*. 2011 Oct 28;12:143. doi: 10.1186/1465-9921-12-143.
17. Huang H, Dai HP, Kang J, et al. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1600. doi: 10.1097/MD.0000000000001600.
18. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S17-S24. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17.
19. Chan P, Bax L, Chen C, et al. Model-based Meta-Analysis on the Efficacy of Pharmacological Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017 Oct;6(10):695-704. doi: 10.1002/psp4.12227. Epub 2017 Sep 7.

表一：Pirfenidone 和 Nintedanib 的比較

學名	Pirfenidone	Nintedanib
商品名	Pirespa [®]	Ofev [®]
適應症	特發性肺纖維化	特發性肺纖維化
劑量	200mg	150mg
用法	初始 200mg TID 每兩週調升 200mg，直至 600mg TID	150mg BID or Q12H
每日最高劑量	1800mg/day	300mg/day
健保價	139 元	876 元
每日最高藥費	139 元*9=1,251 元 (107/08 健保價)	876 元*2=1,752 元
肝功能調整	Child-Pugh A、Child-Pugh B 小心使用，必要時調整劑量 Child-Pugh C 不建議使用	Child-Pugh A 建議 100 mg Q12H.; Child-Pugh B、Child-Pugh C 不建議使用
腎功能調整	ESRD 病患無資料不建議使用	CrCl<30 ml/min 與 ESRD 無資料不建議使用
常見不良反應	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐、光過敏、皮疹	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
優點	目前現有的研究顯示有較好的效果(證據等級很低)、藥費較低	一天兩次且劑量不用慢慢調整上去，可增加服藥順從性。
缺點	皆缺少降低死亡風險等較客觀的臨床試驗終點之相關研究	