



# 北醫藥訊

發行人：陳瑞杰  
總編輯：簡淑真  
執行編輯：呂怡萱  
電話：27372181-8444  
地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零七年四月一日 出刊

第 80 期

本期內容：

- 🏠 轉移性去勢阻抗性前列腺癌用藥 Enzalutamide (Xtandi®)/ 徐至萱 藥師
- 🏠 新型降血脂藥-PCSK9 inhibitor/ 蔡欣叡 藥師
- 🏠 特發性肺纖維化救星-Nintedanib ethanesulfonate (Ofev®)簡介/ 陳怡安 藥師
- 🏠 藥劑部 107 年 1 月-107 年 3 月藥品異動

## 轉移性去勢阻抗性前列腺癌用藥 - Xtandi®(enzalutamide)

徐至萱 藥師

### 前言

前列腺癌是美國最常見的固態惡性腫瘤，也是美國男性罹癌死亡的第二位主要原因。根據衛生福利部統計，台灣男性 105 年癌症十大死因第六位即為前列腺癌。其中，轉移性去勢阻抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)更是主要致死原因，且患者平均存活中位數不足 2 年。近年來，針對 mCRPC 的新型藥物陸續核准上市，abiraterone 及 enzalutamide 可阻斷雄性賀爾蒙活化路徑；cabazitaxel 為新一代紫杉醇類；sipuleucel-T 可增強人體免疫功能；和放射性治療的 radium-223。這些藥物經臨床試驗證實能顯著改善存活率，為罹癌患者帶來了治療的新曙光。以下除了淺談轉移性去勢阻抗性前列腺癌之治療，將著重介紹本院新進藥品 - Xtandi®(enzalutamide)。

### 轉移性去勢阻抗性前列腺癌

根據歐洲泌尿醫學會(EAU)診斷標準：當患者使用雄性素剝奪治療(androgen deprivation therapy, ADT)，在血中睪固酮濃度達去勢標準(testosterone < 50 ng/dL or 1.7 nmol/L)情況下，腫瘤仍有(a)生化學進展：攝護腺特定抗原(prostate

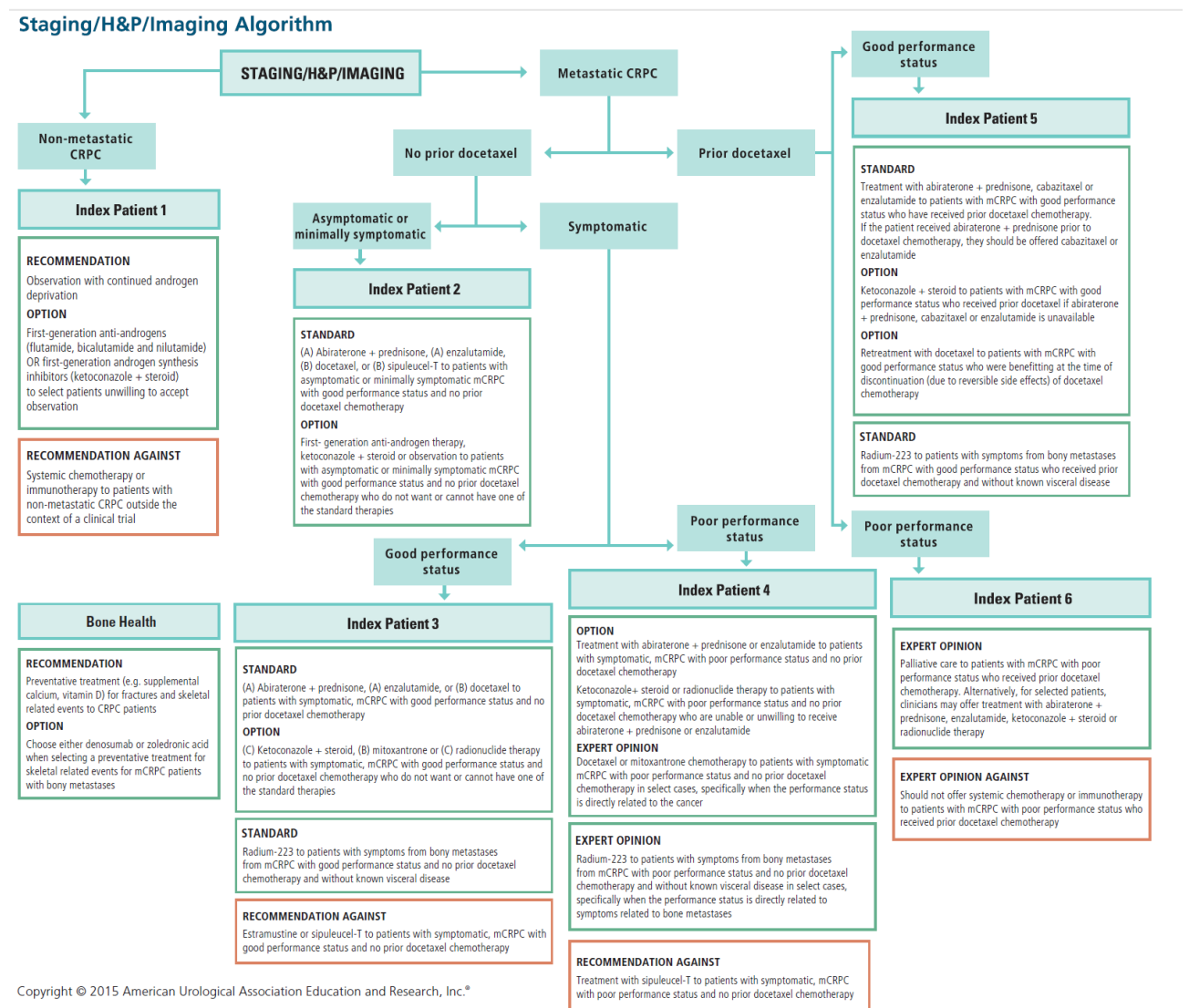
specific antigen · PSA)間隔一週連續三次升高 · 兩次都較最低值增加 50% · 且 PSA > 2 ng/mL。或(b)影像學進展：骨掃描發現兩處及兩處以上的骨轉移病灶或符合 RECIST 標準的軟組織病灶增大。

從去勢敏感性前列腺癌進展為阻抗性疾病的確切機制尚未被完全了解，目前認為與某些雄性素非依賴性途徑(HER2、IL-6、酪胺酸激酶等)的活化有關。

## 藥物治療

mCRPC 只是對傳統荷爾蒙治療有阻抗性，其致病機轉並非完全與雄性素無關，因此對於新型荷爾蒙治療仍可能有反應。治療準則還是持續以 ADT 為骨幹，同時併用新型或後線藥物。美國泌尿科協會(AUA)根據病患症狀嚴重程度及先前有無化療使用經驗，給予臨床上的治療建議(圖一及表一)。

圖一：AUA 建議臨床治療準則



表一：AUA 治療準則簡述

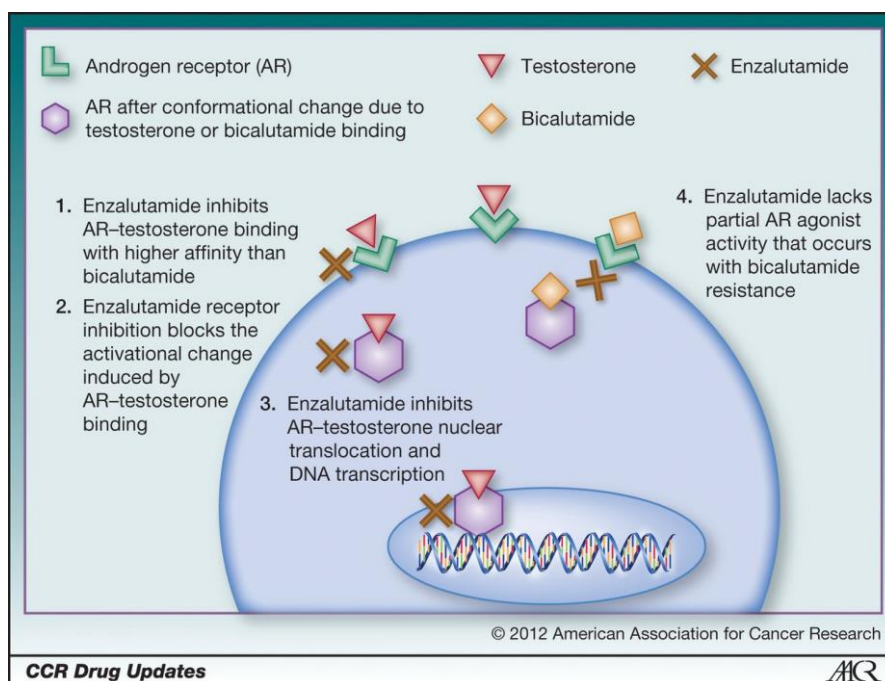
<p><b>Index Patient 2：無症狀或症狀輕微，且未曾使用 docetaxel 的 mCRPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床醫師須使用 <b>abiraterone + prednisone, enzalutamide, docetaxel 或 sipuleucel-T.</b> [Standard]</li> <li>臨床醫師可以選擇 first-generation anti-androgen therapy, ketoconazole + steroid. (Option)</li> </ul>
<p><b>Index Patient 3：有症狀，體能狀態良好，且未曾使用 docetaxel 的 mCRPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床醫師須使用 <b>abiraterone + prednisone, enzalutamide 或 docetaxel.</b> [Standard]</li> <li>針對有骨轉移的病患，臨床醫師須使用 radium-223. [Standard]</li> <li>臨床醫師可以選擇 ketoconazole + steroid, mitoxantrone 或 radionuclide therapy. (Option)</li> </ul>
<p><b>Index Patient 4：有症狀，體能狀態不佳，且未曾使用 docetaxel 的 mCRPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床醫師可以選擇 abiraterone + prednisone, enzalutamide, ketoconazole + steroid 或 radionuclide therapy. (Option)</li> <li>若由癌症造成體能狀態不佳，臨床醫師可以選擇 docetaxel 或 mitoxantrone. (Expert Opinion)</li> <li>針對有骨轉移的病患，臨床醫師須使用 radium-223. (Expert Opinion)</li> </ul>
<p><b>Index Patient 5：有症狀，體能狀態良好，曾使用 docetaxel 的 mCRPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床醫師須使用 <b>abiraterone + prednisone, cabazitaxel 或 enzalutamide.</b> 若病患在化療前以 abiraterone 治療，之後應採用 cabazitaxel 或 enzalutamide. [Standard]</li> <li>臨床醫師可以選擇 ketoconazole + steroid 或繼續使用 docetaxel. (Option)</li> <li>針對有骨轉移的病患，臨床醫師須使用 radium-223. [Standard]</li> </ul>
<p><b>Index Patient 6：有症狀，體能狀態不佳，曾使用 docetaxel 的 mCRPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床醫師須使用安寧治療。但針對少數病患也可選擇 abiraterone + prednisone, enzalutamide, ketoconazole + steroid 或 radionuclide therapy. (Expert Opinion)</li> <li>臨床醫師不得為此類病患選用化學治療或免疫療法. (Expert Opinion)</li> </ul>

### Xtandi®(enzalutamide)

#### 成分

每一軟膠囊含 enzalutamide 40 mg。

## 藥理機轉



Enzalutamide 為第二代雄性激素拮抗劑，較傳統藥物對 AR 有更高的親和力，能競爭性抑制雄性激素與其受體結合；阻斷由雄性素-受體複合物引起的活性構型變化；並抑制被活化受體入核(nuclear translocation)及與 DNA 結合。藉由阻斷雄性素受體之訊息傳遞，對於雄性素受體過度表現或去勢療法有抗藥性的患者，都能有效抑制前列腺癌細胞的生長。

## 適應症

1. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。
2. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。

## 建議劑量與用法

建議劑量為口服 enzalutamide 160 mg (4 粒 40 mg 膠囊)，每天一次。應配水整粒吞服，隨餐或空腹皆可。對於非手術去勢的病患，應持續以 LHRH analogue 做藥物去勢治療。

## 特殊族群之劑量調整

1. 輕度、中度或重度肝功能不全患者無須調整劑量。
2. 輕度或中度腎功能不全( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ )患者無須調整劑量。重度腎功能不全或末期腎病患者尚未進行評估，應小心使用。

3. 老年人無須調整劑量。
4. 如果患者必須併用強效 CYP2C8 抑制劑，須降低 enzalutamide 每日劑量至 80 mg。
5. 本藥不得於女性使用。未知 enzalutamide 或其代謝物是否存在於精液中。在治療期間和停藥後 3 個月，必須使用有效避孕措施。

## 不良反應

最常見的不良反應為無力/疲勞、熱潮紅、頭痛和高血壓。其他較少見但重要之副作用包括：嗜中性白血球減少、水腫、認知障礙、痙攣發作、跌倒、非病理性骨折等。

- Enzalutamide 曾有使用後癲癇發作之案例，用於有痙攣發作病史或具其他誘因(包括潛在腦外傷、中風、原發性腦腫瘤或腦轉移、併用可能降低痙攣發作閾值藥物或酒精中毒)的患者應小心。
- 患者接受 enzalutamide 曾有極少數的可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)的報告。PRES 是一種罕見而可逆的神經機能障礙，其表現出快速發展的症狀，包括有或無伴隨高血壓之痙攣發作、頭痛、混亂、視覺喪失及其他視覺及神經障礙。建議對發生 PRES 的患者應停止使用本藥。

如果出現 $\geq 3$  級毒性或無法耐受之副作用，應暫停給藥一週或直至症狀改善至 2 級以下，再恢復原劑量治療；如有必要，可調降劑量(120 mg 或 80 mg)治療。

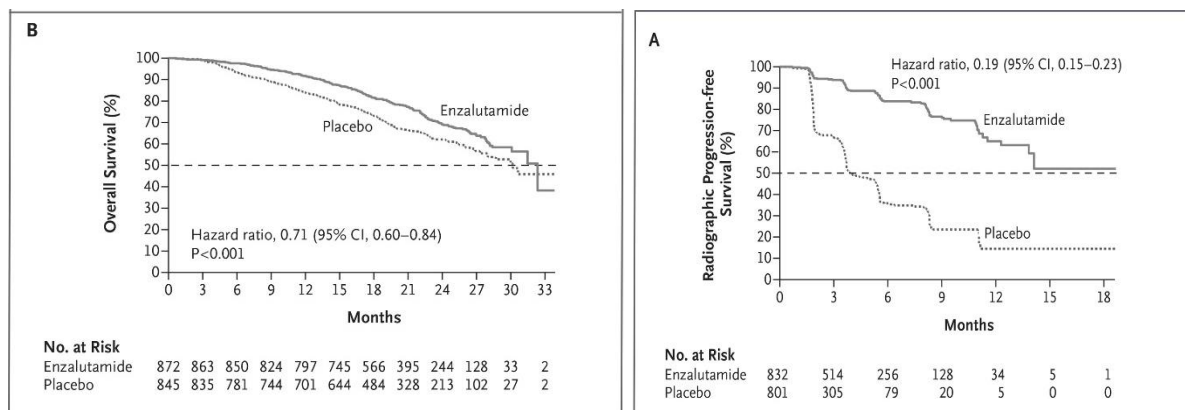
## 臨床試驗 - MDV3100-03 (PREVAIL)試驗

為多國多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照組之第三期臨床試驗。

共有 1717 位無症狀或有輕微症狀的未曾接受化學療法的 mCRPC 患者，以 1 : 1 隨機分組，進行口服 enzalutamide 160 mg 每天一次(N = 872)或口服安慰劑每天一次(N = 845)。主要療效指標為整體存活期和影像學無疾病惡化存活期(radiographic progression free survival, rPFS)。

當進行預設之期中分析時，治療組之整體存活期表現出顯著改善。enzalutamide 組與安慰劑組之死亡率分別為 28% 及 35%，使用 enzalutamide 可將死亡風險降低 29.4% [HR = 0.706 ; 95% CI : 0.596, 0.837 ; p < 0.0001]。而 enzalutamide 組的存活中位數為 32.4 個月，安慰劑組為 30.2 個月(圖二)。Enzalutamide 組相較安慰劑組，影像學疾病惡化或死亡的風險降低 81.4% [HR = 0.186 ; 95% CI : 0.149, 0.231 ; p < 0.0001]，rPFS 中位數也有相當的優勢[尚未達到 vs. 3.9 個月] (圖三)。

安全性部分，第三級以上不良事件在 enzalutamide 組與安慰劑組分別為 43%與 37%，尤其潮紅、高血壓和跌倒發生機率明顯較高。



圖二：PREVAIL 試驗整體存活率 Kaplan-Meier 曲線 圖三：PREVAIL 試驗 rPFS Kaplan-Meier 曲線

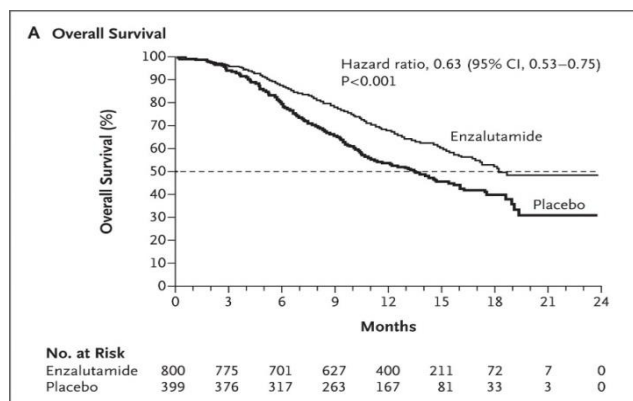
### 臨床試驗 - CRPC2 (AFFIRM)試驗

一項多中心、隨機、安慰劑對照之第三期臨床試驗。

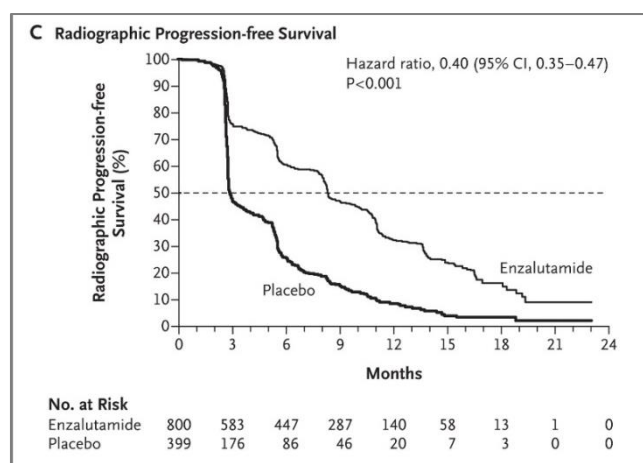
共 1199 位曾經接受 docetaxel 治療的 mCRPC 患者，以 2 : 1 的比例隨機分組，接受 enzalutamide 160 mg 每天一次(N = 800)或安慰劑每天一次(N = 399)。同樣以整體存活期和影像學無疾病惡化存活期(rPFS)作為主要療效指標。

預設的期中分析顯示，enzalutamide 治療組整體存活期表現出顯著的優勢。與安慰劑相比，enzalutamide 的使用能減少 37%死亡風險[HR = 0.631 ; 95% CI : 0.529, 0.752 ; p < 0.0001]。而觀察存活中位數，enzalutamide 組的 18.4 個月相較於安慰劑組的 13.6 個月具有統計學上顯著的延長(圖四)，rPFS 中位數亦呈現良好結果 [8.3 個月 vs. 2.9 個月 ; HR = 0.40 ; P < 0.001] (圖五)。

兩組發生不良事件的比例相似，第三級以上的事件在 enzalutamide 組有較低的發生率[45% vs. 53%]。而較安慰劑常見的不良事件包括倦怠、腹瀉、熱潮紅、骨骼肌肉疼痛、頭痛等。



圖四：AFFIRM 試驗整體存活率 Kaplan-Meier 曲線



圖五：AFFIRM 試驗 rPFS Kaplan-Meier 曲線

## 健保規定

健保核准適應症包含，其一：治療去勢抗性的轉移性前列腺癌且未曾接受化學治療者，申請時檢附用藥紀錄(未常規使用止痛藥物，以證明屬無症狀或輕度症狀(ECOG 分數 0 或 1))及三個月內影像報告證明無臟器轉移。但如果病患先前是在 12 個月內演化成去勢抗性前列腺癌，且 Gleason score $\geq$ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。其二：治療去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須 $\leq$ 2)且已使用過 docetaxel 兩個療程以上而無效者。

Enzalutamide 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。應檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。同為新型藥物，本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換；但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。

## 結語

相較過去去勢阻抗性前列腺癌適用藥物種類侷限，近年來新藥的研發成功與上市，為病患帶來更多的選擇和希望。新一代賀爾蒙抑制劑 enzalutamide，抑制雄性素受體效果較 flutamide 或 bicalutamide 為佳，除此之外針對傳統賀爾蒙藥物無效的患者，也具有相當的療效。兩項第三期臨床試驗皆顯示 enzalutamide 的使用，能顯著延長存活期並延緩生活品質的惡化。醫藥界的推陳出新是病患的福祉，但同時也須仰賴臨床醫護人員提供專業知識，根據病患情況選擇適宜的療法並且熟悉副作用的處置，共同守護病患的健康及用藥安全。

## 參考資料

1. Jean Hoffman-Censits and Wm. Kevin Kelly. Enzalutamide: A Novel Antiandrogen for Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. Published Online First January 8, 2013; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2910
2. Howard I, Karim Fizazi, Fred Saad, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367:1187-1197.
3. Tomasz M. Beer, Andrew J. Armstrong, Dana E. Rathkopf, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371:424-433.
4. American Urological Association guidelines for Castration-resistant prostate cancer
5. 轉移性前列腺癌藥物治療新紀元. THE JOURNAL OF TAIWAN PHARMACY Vol.29 No.3
6. Xtandi 仿單
7. 衛生福利部中央健康保險署-藥品給付規定



## 前言

低密度脂蛋白膽固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是造成動脈硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要因子，而長久以來，Statin 類藥物是降低 LDL-C 最有效的藥物，但部分病患因耐受性不佳或其他原因無法使用 statin，如家族性高膽固醇血症(Familial Hypercholesterolemia, FH)或已使用 statin 最大耐受劑量仍無法達到治療目標。FH 是一種體染色體顯性遺傳疾病，基因變異最常見於低密度脂蛋白受體(Low-density lipoprotein receptor, LDL-R)的基因，其次是脂蛋白元 Apolipoprotein B 的基因。2003 年，研究在兩個法國 FH 家族受試者上發現了 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9(PCSK9)的基因突變，成為了第三個被發現和 FH 有關的基因突變，吸引學者們開始研究，進而發掘出 PCSK9 調控膽固醇代謝的機制。經過多項大型臨床研究，因效果顯著且安全性良好，PCSK9 inhibitor 已成為降 LDL-C 的藥物新選擇。

## PCSK9 作用機轉

PCSK9 主要在肝臟合成，是一種分泌型絲氨酸蛋白酶，由 signal sequence、pro-domain、catalytic domain 及 C-terminal domain 組成，在內質網產生，於高基氏體修改成 pro-domain 後釋放到循環系統。

一般正常情況下，LDL-C 會與肝細胞表面的 LDL-R 結合，一起進入肝細胞，由溶酶體代謝分解 LDL-C，以此清除 LDL-C，而 LDL-R 則會被回收到肝細胞表面繼續作用，結合更多的 LDL-C，以此調控血中 LDL-C 濃度。當 LDL-R 越多時，血中 LDL-C 濃度越低。

PCSK9 在肝細胞的機轉如下圖：

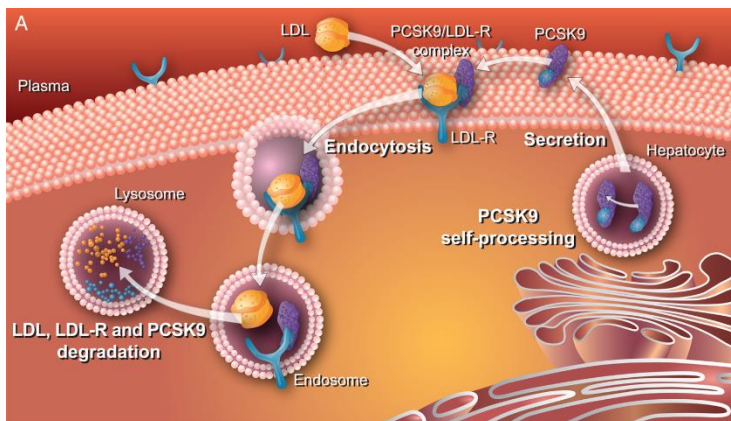


圖 A

PCSK9 會與肝細胞表面的 LDL-R 結合，並和 LDL-C 結合形成不可逆複合物，內噬進入肝細胞，被 lysosome 代謝分解，LDL-R 就無法再被回收利用，以此機制調控 LDL-R 的數量平衡。

PCSK9 和 LDL-R 主要由 sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) 調控，研究發現當 SREBP-2 被誘發表現時，會同時增加 LDL-R 及 PCSK9 的濃度。PCSK9 被抑制機轉如下圖：

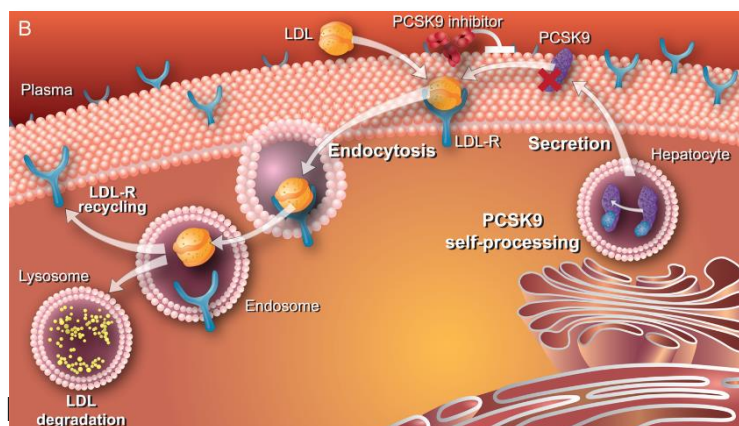


圖 B  
PCSK9 被抑制，避免 LDL-R 與 PCSK9 結合而導致降解，讓 LDL-R 可以回到細胞再利用，繼續清除血中的 LDL-C。

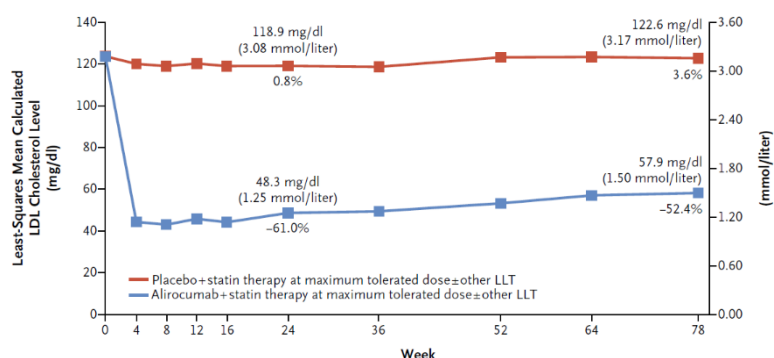
2005 年，美國學者在某些血中 LDL-C 濃度長期偏低的研究對象身上，發現特定的 PCSK9 基因異常，這種使 PCSK9 基因本身或其產物活性降低的基因突變(loss-of-function mutations)，能導致肝細胞表面的 LDL-R 數目增加，進而使血中 LDL-C 濃度降低。該學者在 2006 年於 NEJM 發表進一步的大型研究，分析了 Atherosclerosis Risk in Communities study 15 年的追蹤，其中的 3363 位非裔美國人受試者中，有 2.6% 攜帶了 PCSK9 nonsense mutation，其血中 LDL-C 濃度平均降低了 28%，罹患冠狀動脈心臟疾病風險下降了 88%；在 9524 位白種人受試者中則有 3.2% 具有 PCSK9 nonsense mutation，其 LDL-C 血中濃度平均降低 15%，罹患冠狀動脈心臟疾病風險降低了 47%。之後陸續有研究如 Dallas Heart Study 及 Copenhagen Heart Study 等亦發現類似的結果，在有 PCSK9 功能缺失基因突變的個體上皆發現平均 LDL-C 濃度較低的現象。研究學者因此推測，藉由抑制 PCSK9，可以降低 LDL-C 及冠狀動脈心臟疾病罹患風險，成為治療高血脂的新機轉藥物。2016 年 American College of Cardiology(ACC)發表了第一篇 non-statin therapy 的 expert consensus decision pathway (ECDP)，探討 non-statin 藥物在控制 LDL-C 以預防 ASCVD risk 的治療角色，其中也提供了對於 PCSK9 抑制劑的治療建議。

目前研究出來的 PCSK9 抑制劑包括單株抗體(monoclonal antibody)，small interfering RNA 及 antisense oligonucleotides，進展最快的是單株抗體藥物 alirocumab 及 evolocumab，而 bococizumab 雖然在 2017 年 4 月發表了臨床試驗 SPIRE-1 和 SPIRE-2 的結果，但藥廠已於 2016 年 11 月終止藥物開發及研究。以下介紹現在已上市的 alirocumab 和 evolocumab 兩個藥物的臨床試驗結果。

## 臨床試驗

### 一、Alirocumab (Praluent®)

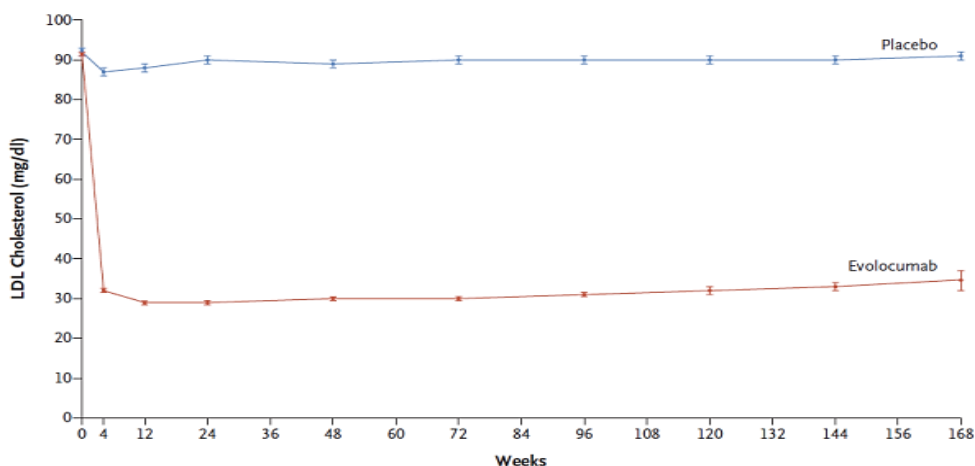
Alirocumab 是第一個上市的 PCSK9 抑制劑，最大型的臨床研究是 ODYSSEY trial，全球進行了 14 個 phase 3 研究，收錄約 23,500 位患者。ODYSSEY LONG TERM trial 研究結果顯示，alirocumab 於第 24 週時和 baseline 相比 LDL-C 下降 61.0%。第 78 週時下降 52.4%，相較於安慰組均有顯著差異( $P < 0.001$ )。



事後分析目前仍在進行中的 ODYSSEY OUTCOME trial 的 prespecified primary end point，不良心血管事件發生率 alirocumab 組低於安慰組(1.7% vs. 3.3%；hazard ratio : 0.52；95% CI : 0.31 to 0.90； $P = 0.02$ )。不良反應發生率兩組相似(81.0% vs.82.5%)，注射部位不適、肌痛、神經認知及眼科事件 alirocumab 組發生率較高。

### 二、Evolocumab(Repatha®)

FOURIER trial 收錄了 49 個國家共 27,564 位病患，進行 evolocumab 療效及安全性評估。療效方面，在治療第 48 週時，evolocumab 組 LDL-C 的 least-squares mean percentage reduction 相較於 placebo 組為 59%( $P < 0.001$ )，平均 LDL-C 血中濃度從 92 降至 30mg/dL。Evolocumab 組 48 週時有 87%受試者其 LDL-C 降至 70 mg/dL 以下，相較於 placebo 組只有 18%( $P < 0.001$ )。



不良心血管事件的部分，evolocumab 組相較於 placebo 組發生率顯著較低 (9.8% vs. 11.3% ; hazard ratio : 0.85 ; 95% CI : 0.79 to 0.92 ; P<0.001)。不良反應 (包含 new-onset 糖尿病和神經認知事件)兩組間發生率無顯著差異，除了在注射部位不適 evolocumab 組有較高發生率(2.1% vs. 1.6%)。

## 藥物介紹

PCSK9 抑制劑		
藥物	Alirocumab(Praluent®)	Evolocumab(Repatha®)
	全人類基因重組的單株抗體(fully human monoclonal antibody)	
FDA approved	2015/7/24	2015/8/27
衛生署核准適應症	1. 對於已接受最高耐受劑量 statin，但低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)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，Praluen/Repatha 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，Praluent/ Repatha 可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。	
含量劑型	75/150 mg/mL 注射液	140 mg/mL 注射液
用法用量	75-150mg Q2W SC	140mg Q2W/420 mg Q1M SC
副作用	Gastrointestinal : Diarrhea (5%) Hepatic : Liver enzyme disorder (3%), increased serum transaminases Infection: Influenza (6%) Local : Injection site reaction (7% to 17%) Neuromuscular & skeletal : Myalgia (4%), muscle spasm (3%) Respiratory : Cough (3%)	Respiratory : Nasopharyngitis (6% to 11%) Central nervous system : Dizziness (4%), fatigue (2%) Dermatologic : Skin rash (1%) Gastrointestinal : Gastroenteritis (3% to 6%), nausea (2%) Genitourinary : Urinary tract infection (5%) Infection : Influenza (8% to 9%) Local : Injection site reaction Neuromuscular & Skeletal : Myalgia (4%) Respiratory : Upper respiratory tract infection (9%), cough (1% to 5%), sinusitis (4%)

## 結語

PCSK9 抑制劑是仍在發展中的新藥，不少相關臨床試驗仍在進行中，根據目前研究結果，PCSK9 抑制劑可有效降低 50-60% 的 LDL-C，安全性良好，亦可防治高危險族群不良心血管事件的發生，2017 年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引也已將 PCSK9 抑制劑放入臨床建議中(如下圖)。雖然無法取代 statin 的治療地位，但 PCSK9 抑制劑可以做為家族遺傳性高膽固醇血症和不能耐受或使用 statin 仍無法達到治療目標病患的治療新選擇。

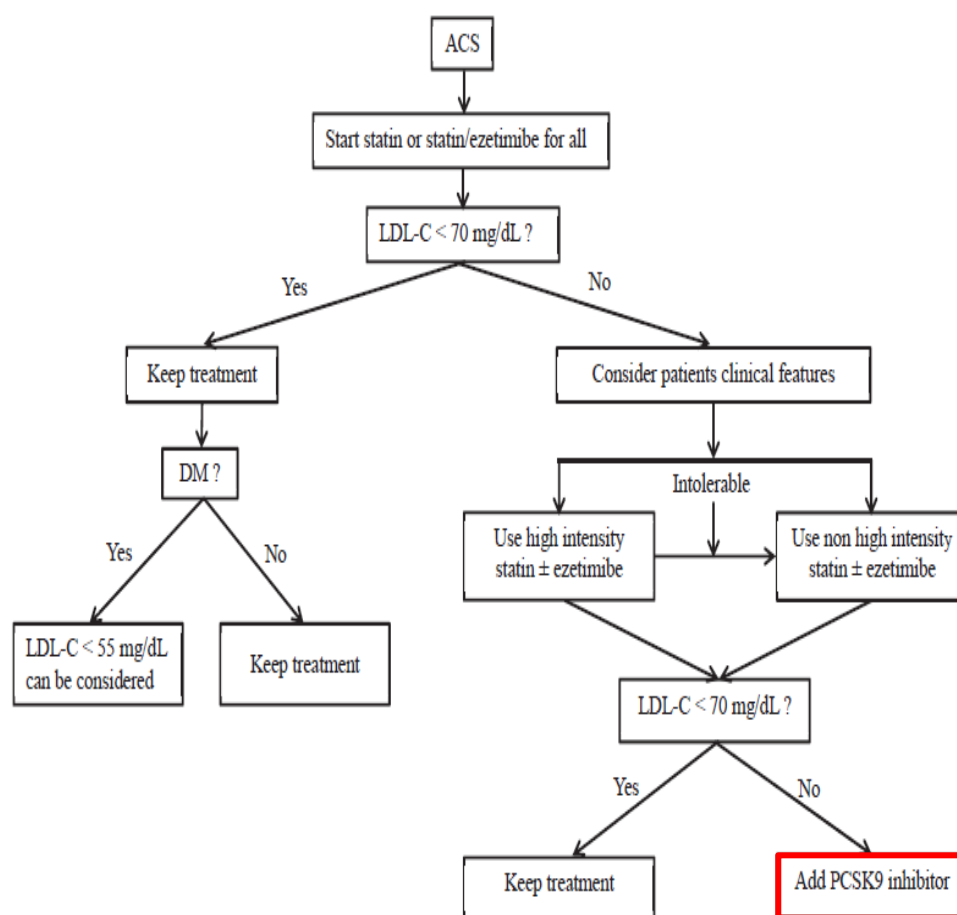


Figure 2 LDL-C treatment algorithm for ACS patients. ACS = acute coronary syndrome; DM = diabetes mellitus; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin kexin 9.

## 參考文獻

1. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al : Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005 Feb ; 37(2) : 161-5. Epub 2005 Jan 16.
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al : Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006 Mar 23 ; 354(12) : 1264-72.
3. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors : past, present, and the future. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21 ; 36 : 2415-2424.
4. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al : PCSK9 inhibitors : A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017 February 26 ; 9(2) : 76-91
5. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al : Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia : A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 9 ; 6(12).
6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 Apr 16 ; 372(16) : 1489-99.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al : Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4 ; 376(18) : 1713- 1722.
8. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al : 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc.* 2017 Apr ; 116(4) : 217-248.
9. Micromedex
10. Uptodate

## 前言

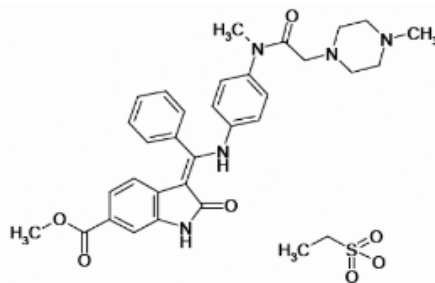
特發性肺纖維化 (英文全名是 Idiopathic Pulmonary Fibrosis, 簡稱為 IPF) 可能是大家比較少接觸的一個病名, 病患會出現咳嗽、呼吸急促或無法順暢地將氧氣吸進肺部, 而導致肺功能逐漸喪失。隨著特發性肺纖維化的病情發展, 肺部會硬化而難以擴張運作, 甚至無法維持呼吸。

特發性肺纖維化的患者中, 男性多於女性, 近年來發生率持續增加, 特發性肺纖維化的罹病率每 10 萬人中約 14-42.7 人, 其中主要發生在中老年人, 到目前為止, 對肺纖維化的病理機轉尚未完全了解, 有文獻指出, 當肺受到損害時, 為了修復肺泡的傷口, 間質內的纖維母細胞及肌纖維母細胞會分泌膠原蛋白進行修補, 如果過度修復, 造成肺部結構遭到破壞甚至產生疤痕, 就會形成肺纖維化。

最近, Ofev 在台灣上市了, 外國臨床試驗證實 Nintedanib 能延緩疾病的進程發展, 並能有效降低肺功能惡化的速率, 提高病人生活品質, 對於特發性肺纖維化病人的藥物治療上又多了一個好選擇。

## Nintedanib (Ofev®)

### 結構式



### 建議劑量與用法

Ofev®(Nintedanib)的建議劑量是150mg, 每天2次間隔12小時, 與食物服用。

### 作用機轉

Ofev®(Nintedanib)是一種小分子激酶抑制劑, 可以抑制多種酪胺酸激酶接受體 (receptor tyrosine kinase, RTKs)和非酪胺酸激酶接受體(nRTKs), 它抑制的 RTKs 包含 PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、FGFR1、FGFR2、FGFR3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 和 FLT3。其中, FGFR、PDGFR、VEGFR 和原發性肺纖維化的發病機制有關。

Nintedanib 會和三磷酸腺苷結合位受體競爭性結合而阻斷細胞內的訊息傳遞，使纖維母細胞無法增生和轉移，而這些正是原發性肺纖維化病理機制的常見表現。

## 適應症

特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)

## 特殊族群使用

Ofev 主要藉由肝臟代謝，肝功能不佳的病人需要調整劑量 100mg 每天 2 次，另外，本藥主要經由糞便和膽汁排除，輕度與中度腎功能不全的患者( $CrCl > 30 \text{ mL/min}$ ) 不需調整劑量；懷孕婦女使用 Ofev 可能對胎兒造成傷害，動物試驗中證實有胎兒死亡之風險，基本上使用此藥應做好避孕措施；另一方面，由於 Ofev 可能會分泌至乳汁中，且對嬰兒造成嚴重的不良反應，應在考量本藥品對母體的重要性後，決定是否停止哺乳或停用此藥物。

## 副作用

常見副作用如腹瀉(62%)、噁心(24%)、腹痛(15%)、體重減輕(10%)、食慾減少(11%)、胃腸穿孔(0.3%)、頭痛(8%)、高血壓(5%)、肝功能指數上升(62%)...等，如果病人無法耐受以上不良反應須停止接受 Ofev 治療。

## 注意事項

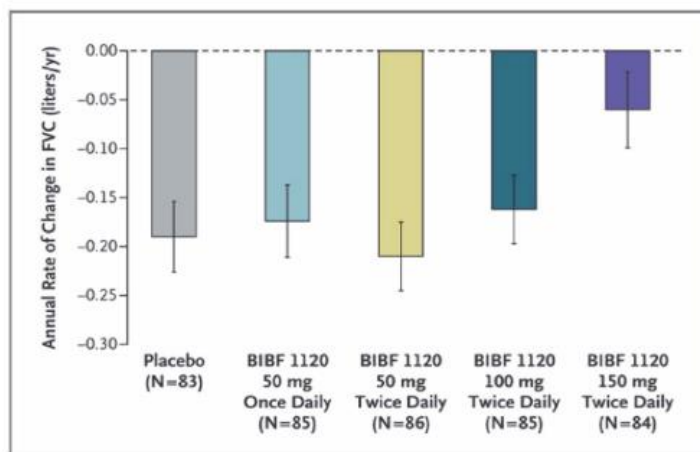
Nintedanib 是 VEGFR 的抑制劑，如有同時使用抗凝血劑，如 wafarin、aspirin...等，會增加出血的風險，請時時留意必要時調整劑量。

健保給付規定
1. 需檢附肺部需檢附肺部 HRCT (High resolution computed tomography) 影像檢查。
2. 經專科醫師確診為特發性肺纖維化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 後，病人的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)在 50~80%之間。
3. 停止治療條件：在持續使用 nintedanib 的期間內，若病人肺功能出現惡化（經確認病人的用力肺活量預測值降低 10%或以上情況發生時）應停止使用。
4. 需經事前審查核准後使用，每 24 週需檢送評估資料再次申請。



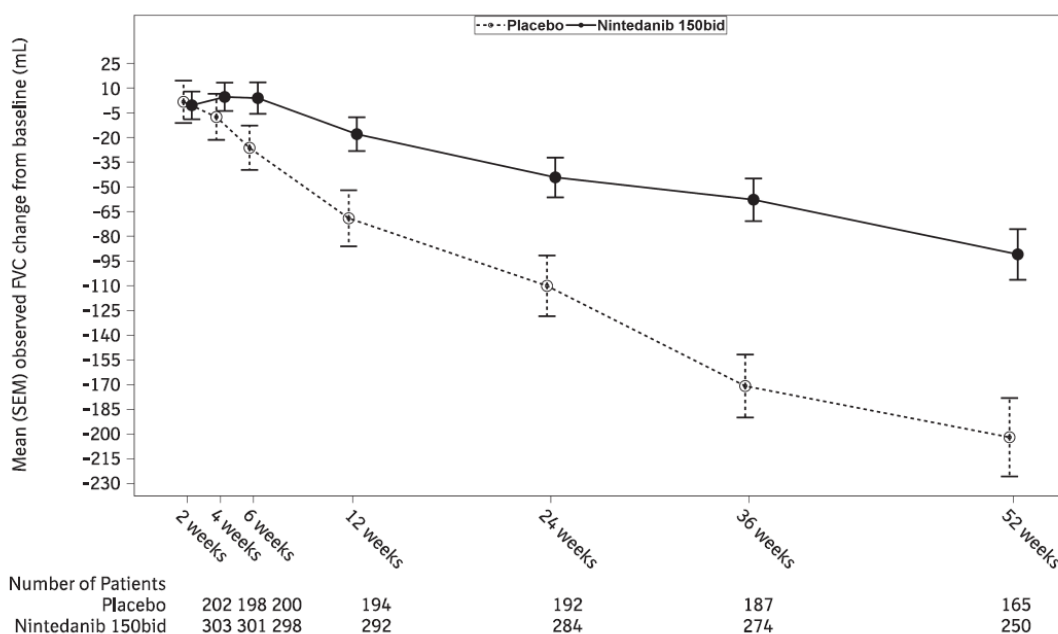
## 臨床試驗-非小細胞肺癌

在為期 48 週的研究中，以 nintedanib 多個劑量和安慰劑進行臨床試驗，以隨機分配、雙盲方式，招募年紀大於 40 歲，診斷為 IPF 的病患，安全性與有效性在包含 432 名患有 IPF 的患者的臨床試驗中得到確定。服用 Ofev 的患者與服用安慰劑的患者相比，用力肺活量(FVC)衰退的現象得到顯著的減少。(如圖一)



圖一

另一方面，一項為期 52 週的研究中，Ofev 的臨床療效在 1231 名 IPF 患者進行評估，這些都是隨機、雙盲、安慰劑對照實驗，評估 Ofev 150 mg 與安慰劑每天兩次的有效性及安全性，最終結果，相較於接受安慰劑治療的病患，接受 Ofev 治療的病患在 FVC 年衰退率方面有統計上顯著的下降現象。(如圖二、圖三)



圖二

表2 試驗1、2、3中的FVC(毫升)年衰退率<sup>a</sup>

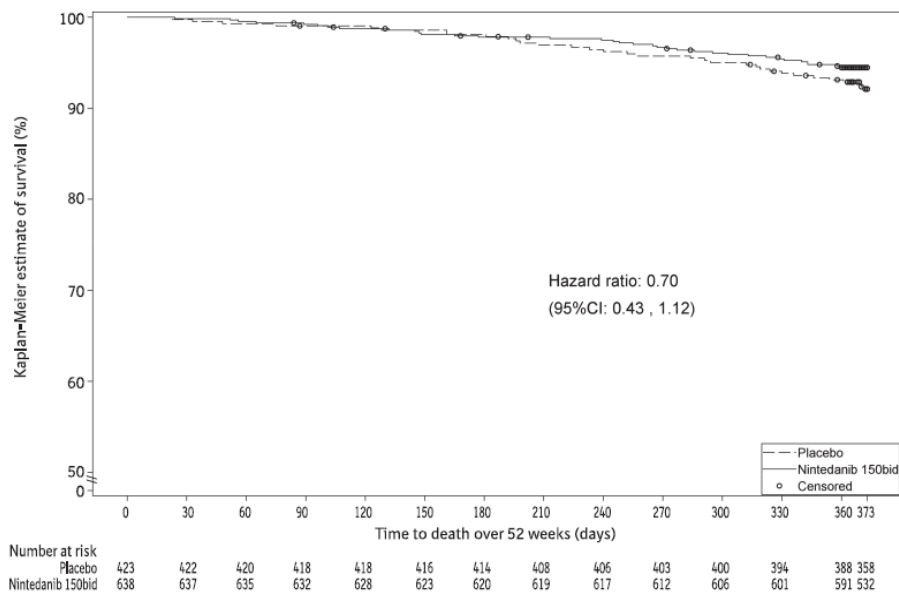
	試驗1		試驗2		試驗3	
	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑
已分析之 病患人數	84	83	309	204	329	219
52週的衰退率 <sup>a</sup>	-60	-191	-115	-240	-114	-207
相較於安慰劑 差異 <sup>b</sup>	131		125		94	
95% CI	(27, 235)		(78, 173)		(45, 143)	

<sup>a</sup>在試驗1中為隨機分配集，在試驗2和3中為治療集

<sup>b</sup>根據隨機係數回歸模型進行的估計

圖三:試驗中的 FVC(ml)年衰退率

試驗中，也評估了 Ofev 組相較於安慰劑組的存活期，分析了試驗期間及可行追蹤期間的所有原因死亡率，結果所有原因死亡率方面，並未呈現統計上顯著的差異。(如圖四)



圖四：整體存活期之 Kaplan-Meier Plot

## 結語

Ofev(Nintedanib)屬於新型治療原發性肺纖維化藥物，雖然無法治癒 IPF、提升整體存活率，但可延緩 FVC 下降速率，減緩病情進展，同時降低肺功能惡化速度，提供肺纖維化患者另一種選擇，對於改善患者生活品質上更是一大福音。

## 參考資料

1. Collard HR, Egan JJ, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis N.E.J.M.2014;370(22):2071-2082
3. 藥學雜誌 123 冊第 31 卷的 2 期
4. 慈濟藥訊 139 期
5. Ofev 仿單
6. Micromedex

 **藥劑部 107 年 1 月-107 年 3 月藥品異動**

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Calcium gluconate★ 10% 10mL/amp 濟生 葡萄糖酸鈣注射液 (Calcium gluconate) (ICALC)	<b>Calglon★10%</b> <b>10ml/Amp 鈣克康靜脈</b> <b>注射液</b> <b>(Calcium gluconate)</b> <b>(ICAL01)</b>	1. 適應症： (1) Osteoporosis或Osteomalacia 病患。 (2)Hyperphosphatemia或Hypocalcemia。 (3)長期使用glucocorticoid病患。 (4)腎衰竭病患。 2. 本品項成分為：Calcium gluconate 10% 10ml/Amp。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Gastro-timeter 30mg (Gastro-T) 胃斯妥 (Metoclopramide) (OGT30)	<b>Primperan 5 mg 腹寧</b> <b>朗 (Metoclopramide)</b> <b>(OPRIM)</b>	1. 適應症：促進消化道蠕動、止吐。 2. 本品項成分為：Metoclopramide 5mg/tab。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用取代。
Halosten 1mg (跌) 豁 樂舒靜 (Haloperidol) (OHALO)	<b>Halopin 0.75mg (跌)</b> <b>安樂平錠</b> <b>(Haloperidol)</b> <b>(OHAL01)</b>	1. 適應症：精神、神經安定劑。 2. 本品項成分為：Haloperidol 0.75mg/tab。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用取代。
Fucidin cream 5gm/tube # 膚即淨 乳膏 (Fusidate) (TFUC)	<b>Fusidic Acid Cream #</b> <b>100mg/5g/tube 褐黴</b> <b>素乳膏 (Fusidic Acid)</b> <b>(TFUS)</b>	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌的皮膚感染症。 2. 本品項成分為：Fusidic Acid 100mg/5g/tube。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Knowful 1.2g 腦福膜 衣錠 (Piracetam) (OKNOW)	<b>Syntam 1.2g 欣坦膜衣</b> <b>錠 (Piracetam)</b> <b>(OSYN-1)</b>	1. 適應症： (1)腦血管障礙引起的智力障礙可能有效。 (2)皮質性陣發性抽搐輔助療法。 2. 本品項成分為：Piracetam 1.2g/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量、相同藥理作用取代。

**通告主旨：藥品異動**

**通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品**

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Bolover cream 0.1% 波麗曼乳膏 (Retinoic Acid) (TBOL)	Tretinoin cream 0.1% 5g/tube 特蒂樂 乳膏 (Retinoic Acid) (TTRE)	1. 適應症：尋常性痤瘡(面皰)丘疹。 2. 本品項成分為：Retinoic Acid 0.1% 5g/tube。 3. 本品項為同成分、同劑量、相同藥理作用取代。
Norepinephrine Inj.★ 4mg/4mL/amp 諾比奈 芬注射液 (Norepinephrine) (INORE)	NORepinephrine Inj. ★4mg/4mL/vial 諾安 得理那寧注射劑 (Norepinephrine) (INORE-1)	1. 適應症：急性低血壓、心跳停止。 2. 本品項成分為：Norepinephrine 4mg/4mL/vial。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
信東 Isotonic NS 1000mL/bag 生理食鹽 水注射液(NaCl 0.9%) (IINS1000)	永豐 NaCl 0.9% 1000ml 生理食鹽水注 射液 (NaCl 0.9%) (INSP06)	1. 適應症：體液補充劑。 2. 本品項成分為：NaCl 0.9% 1000mL/bag。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。

**通告主旨：新進藥品**

**通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品**

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
HERceptin # ★ <sup>®</sup> 600mg/5mL/vial(需冷藏)賀癌平皮 下注射劑(Trastuzumab) (IHER600)	1. 適應症：早期乳癌、轉移性乳癌。 2. 本品項成分為：Trastuzumab 600mg/5mL/vial。
Cimzia # 200mg/mL/Syr.(需冷藏) 欣膝亞注射液(Certolizumab pegol) (ICIM)	1. 適應症：類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癩性關節炎。 2. 本品項成分為：Certolizumab pegol 200mg/mL/Syr。
Lenvima 10 mg ★ # 樂衛瑪膠囊 (Lenvatinib mesilate) (OLENV)	1. 適應症：癌症治療用藥。 2. 本品項成分為：Lenvatinib mesilate 10mg/tab。
Opsumit 10mg # 傲朴舒膜衣錠 (Macitentan) (OOPS)	1. 適應症：原發性肺動脈高血壓。 2. 本品項成分為：Macitentan 10 mg/tab。

<b>Evoltra★® # 20mg/vial</b> 宜保安濃縮輸注液 (Clofarabine) (IEVO)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：復發或難治的急性淋巴母細胞白血病。</li> <li>2. 本品項成分為：Clofarabine 20mg/vial。</li> </ol>
<b>Praluent # (需冷藏)</b> 75mg/1mL/pen保脂通注射劑 (Alirocumab) (IPRA)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：高膽固醇血症。</li> <li>2. 本品項成分為：Alirocumab 75mg/1mL/pen。</li> </ol>
<b>FILGRASTIM 300mcg/0.7mL/amp</b> (兒癌提供)(需冷藏)惠爾血添 (Filgrastim) (IFIL300)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：嗜中性白血球缺乏。</li> <li>2. 本品項成分為：Filgrastim 300mcg/0.7mL/amp。</li> </ol>

**通告主旨：新進藥品**

**通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為專案進口品項**

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Aethoxysklerol 1% 2mL/amp' # '★(專案進口用藥) (Polidocanol) (IAET-1)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：治療靜脈瘤、靜脈曲張、血管瘤。</li> <li>2. 本品項成分為：Polidocanol 1% 2mL/amp。</li> </ol>
<b>MLN8237 Tablet 10mg # (專案進口用藥) (Alisertib) (OMLN)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：復發性髓母細胞瘤。</li> <li>2. 本品項成分為：Alisertib 10mg /tab。</li> </ol>
<b>Lartruvo 500mg/50mL/vial # (專案進口用藥)(需冷藏) (Olaratumab) (ILAR)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：軟組織肉瘤。</li> <li>2. 本品項成分為：Olaratumab 500mg/50mL/vial。</li> </ol>
<b>Relefact # (專案進口)0.1mg/1mL/Amp (Gonadorelin(LHRH)) (IRELE)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：腦下垂體LH分泌機能檢查。</li> <li>2. 本品項成分為：Gonadorelin(LHRH) 0.1mg/1mL/Amp。</li> </ol>

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為正式品項

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
計價小兒公費 A 型肝炎疫苗(Avaxim) (IHEPA-A)	1. 適應症：小兒公費 A 型肝炎疫苗。 2. 本品項成分為：Hepatitis A Vaccine 80unit/0.5mL/vial。
計價Harvoni +/- ribavirin治療基因型第 1、4、5或6型，12週療程 (OHCV10) 計價 Sovaldi+Ribavirin治療基因型第2型，12週 療程 (OHCV11) (OHCV10)	1. 適應症：成人慢性C型肝炎。 2. 此代碼為健保給付組合療法，限申請醫師開立。