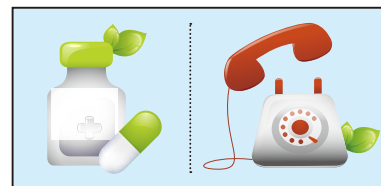


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：陳適安 總編輯：吳明芬

編輯：陳秀美、顏志和、朱裕文、陳秀菊

地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

第一期

專題報導

Refixia 諾和第九因子注射劑

實習藥學生 江嘉誠
指導藥師 陳秀菊

前言¹

血友病是 X 染色體的性聯遺傳性凝血因子缺乏症，導致終身出血性疾病。根據世界血友病聯盟全球年度調查的估算，全球約有 40 萬名血友病患者，其中 B 型血友病估計佔所有血友病患者總數的 15%-20%。據估計，所有嚴重程度的 B 型血友病為每 10 萬名男性 5.0 例（嚴重 B 型血友病為 1.5 例）。

血友病嚴重程度可依據體內凝血因子濃度不同分類，正常濃度 > 5% 為輕度疾病，1 ~ 5% 為中度疾病，< 1% 為重度疾病。嚴重程度輕、中度少見自發性出血，但在意外、重大外傷或手術後嚴重出血；嚴重程度重度則在關節、肌

肉或內部器官內自發性出血，大部分情況下沒有明確的出血原因。B 型血友病患者中，則有約一半屬重度疾病。常見出血部位有關節（頻率：70~80%）、肌肉（頻率：10~20%）、其他重大出血（頻率：5~10%）與中樞神經系統（頻率：< 5%）。而照護的主要目的是預防和治療因缺乏凝血因子所導致的出血。急性出血應盡快處理，最好能在兩個小時內進行。如果懷疑出血就應進行治療。只要可能，應當以特定的凝血因子濃縮劑治療特定的凝血因子缺乏症。

凝血因子替代產品可以提高血漿中的第 IX 凝血因子濃度，從而暫時糾正凝血因子的缺乏，並減少出血傾向。

作用機轉²

第 IX 凝血因子是一種單鏈醣蛋白。它是一種在肝臟合成的維生素 K 依賴型凝血因子。第 IX 凝血因子由第 XIa 凝血因子和第 VII 凝血因子 / 組織因子的複合物活化。已活化的第 IX 凝血因子與活化的第 VIII 凝血因子結合，啟動第 X 凝血因子。活化的第 X 凝血因子可將凝血酶原轉化為凝血酶。凝血酶然後將纖維蛋白原轉化為纖維蛋白，並形成血塊。

Refixia 是一種純化的重組人類第 IX 凝血因子 (rFIX)，有 40 kDa 的聚乙二醇 (polyethylene glycol molecule, PEG) 與該蛋白結合。Refixia 的平均分子量約為 98 kDa，而蛋白質的分子量為 56kDa。當 Refixia 被活化時，包括 40kDa 的 PEG 在內的啟動肽會被裂解，留下活化的原生型第 IX 凝血因子。

藥物動力學²

表 1、不同年齡層 Refixia (40 IU/kg) 的單劑量藥物動力學參數
(幾何平均值 (%))

藥物動力學參數	13-17歲, N=3	≥18歲, N=6
Half-life (t _{1/2}) (hours)	89 (24)	83 (23)
Area under curve (AUC) _{inf} (IU*hours/ml)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (ml/hour/kg)	0.5 (30)	0.4 (15)
Volume of distribution (V _{ss}) (ml/kg)	59 (8)	47 (16)
Factor IX activity 168 h post dosing (IU/ml)	0.15 (60)	0.17 (31)

表 2、Refixia (40 IU/kg) 在青少年及成人病人的穩定狀態藥物動力學參數
(幾何平均值 (CV%))

藥物動力學參數	13-17歲, N=3	≥18歲, N=6
Half-life (t _{1/2}) (hours)	103 (14)	115 (10)
Incremental Recovery (IR) (IU/ml per IU/kg)	0.018 (28)	0.019 (20)
Area under curve (AUC) _{inf} (IU*hours/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance CL (ml/hour/kg)	0.4 (17)	0.4 (11)
Mean residence time (MRT) (hours)	144 (15)	158 (10)
Volume of distribution (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Factor IX activity 168 h post dosing (IU/ml)	0.29 (19)	0.32 (17)

臨床試驗²

已完成的臨床試驗包括一個 1 期試驗和四個 3 期多中心非控制試驗。

預防試驗

全年齡組中的 54 名患者接受了每週一次的預防劑量為 40 IU/kg，其中 23 名 (43%) 患者沒有發生出血。

樞紐試驗 paradigm2

這項樞紐試驗包括 74 名青少年 (13-17 歲) 和成人 (18-65 歲) 以前接受過治療的患者。該試驗包括一個開放性試驗的需求性治療組 (on-demand)，治療時間約為 28 周；兩個預防治療組，單盲隨機選擇 10 IU/kg 或 40 IU/kg，每週一次，治療時間約為 52 周。當比較 10 IU/kg 和 40 IU/kg 的治療方法時，發現 40 IU/kg 治療組患者的年出血率比 10 IU/kg 治療組患者的出血率低 49% (95% CI: 5%; 73%) ($P < 0.05$)。

接受每週一次 40 IU/kg 預防劑量治療的患者 (13-65 歲) 的總年出血率 (ABR) 中位數 (IQR) 為 1.04 (0.00; 4.01)，而創傷性 ABR 為 0.00 (0.00; 2.05)，關節 ABR 為 0.97 (0.00; 2.07)，自發性 ABR 為 0.00 (0.00; 0.99)。值得注意的是，不同的凝血因子濃度以及不同的臨床試驗之間，ABR 是沒有可比性的。

此項收錄青少年及成人病人的樞紐試驗，在 40 IU/kg 預防治療組 29 名病人中，有 16 名病人發生共 70 次突破性出血 (breakthrough bleeding episodes)。治療突破性出血的整體成功率為 97.1% (69 次接受評估的出血

中有 67 次)。70 次出血中共有 69 次 (98.6%) 接受一劑治療，輕度或中度出血治療皆投與 40 IU/kg Refixia。29 名接受治療的青少年和成人病人中，13 名病人共 20 個標的關節 (target joints)，接受每週一次 40 IU/kg 劑量，預防治療一年。試驗結束時，前述 20 個關節中有 18 個 (90%)，經認定不再是標的關節。

需求性治療 (on-demand)

在樞紐試驗中，有一個非隨機分配組，15 名患者按需求治療，輕度或中度出血時使用 40 IU/kg，重度出血時使用 80 IU/kg。治療出血的整體成功率 (定義為極佳或佳) 為 95%，其中 98% 的出血通過一次或兩次注射得到治療。

整體止血功效

對於輕度或中度出血，用 Refixia 治療，劑量為 40 IU/kg；對於嚴重出血，劑量為 80 IU/kg。出血一次被設定為嚴重出血。對止血效果的整體評估由患者或護理人員 (居家治療) 或研究地點的調查員 (在醫療專業人員監督下進行治療) 進行止血效果的總體評估。採用極佳、佳、中等、不良四級評分法。出血治療的總體成功率 (定義為極佳或佳) 為 93% (591 人中有 551 人)。在 105 名患者中的 79 名 (75%) 所觀察到的 597 次出血而接受治療，521 次 (87%) 的出血在注射 1 次後得到解決，60 次 (10%) 出血通過兩次注射 Refixia 得到解決。

治療出血事件的成功率和所需劑量與出血部位無關。治療出血的成功率也與出血是創傷性的還是自發性無關。

手術

三項試驗，其中一項是特別針對手術進行的試驗，共包括 15 項大手術和 26 項小手術（患者年齡為 13 至 56 歲）。Refixia 在手術中的止血效果被證實，在試驗中的 15 個大手術中，Refixia 的止血效果得到證實，成功率為 100%。所有被評估的小手術都成功進行。

在一項針對手術所進行的試驗，療效分析包括在 13 名曾接受過治療的成人和青少年患者中進行的 13 項重大手術。這

些手術包括 9 項骨科手術、1 項胃腸道手術，以及 3 項口腔手術。患者在術前接受了 1 劑注射，劑量為 80 IU/kg，術後注射 40 IU/kg。術前劑量 80 IU/kg Refixia 是有效的，沒有病人需要在手術當天追加劑量。在手術後第 1 至 6 天和第 7 至 13 天期間，追加的 40 IU/kg 劑量的中位數分別為 2.0 和 1.5 次。術中和術後的平均總用量為 241 IU/kg（範圍：81-460 IU/kg）。

劑量與用法³

預防出血

40 IU/kg 每周一次

按需求治療

1. 治療出血事件劑量：

出血程度	建議劑量	投與建議
初期關節血腫、肌肉出血或口腔出血	40 IU/kg	建議使用單劑
較廣泛的關節血腫、肌肉出血或血腫		
重度或危及生命的出血	80 IU/kg	可再追加 40 IU/kg 劑量

2. 手術時使用治療劑量：

手術類型	建議劑量	投與建議
小手術 (包括拔牙)	40 IU/kg	如有需要可追加劑量
大手術	80 IU/kg	術前劑量
	40 IU/kg	手術後第一週內，可考慮重複給予兩劑 40 IU/kg (間隔 1-3 天)
		半衰期較長，手術完成一週後，用藥頻率可延長至每週一次，直到出血停止及傷口癒合

不良反應與注意事項 3

不良事件 (發生率 % 至 <10%) 包括：噁心、搔癢、倦怠、注射部位疼痛、腫脹、注射部位紅斑、皮疹。

參考資料

1. Srivastava, A., et al. (2020). "WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition." Haemophilia 26 Suppl 6: 1-158.
2. European Medicines Agency, Refixia, INN-nonacog beta pegol (網 址 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_en.pdf)
3. Refixia® 中文仿單

 新藥介紹

Brolucizumab

實習藥學生 劉子瑤

指導藥師 陳秀菊

前言：年齡相關性黃斑部病變

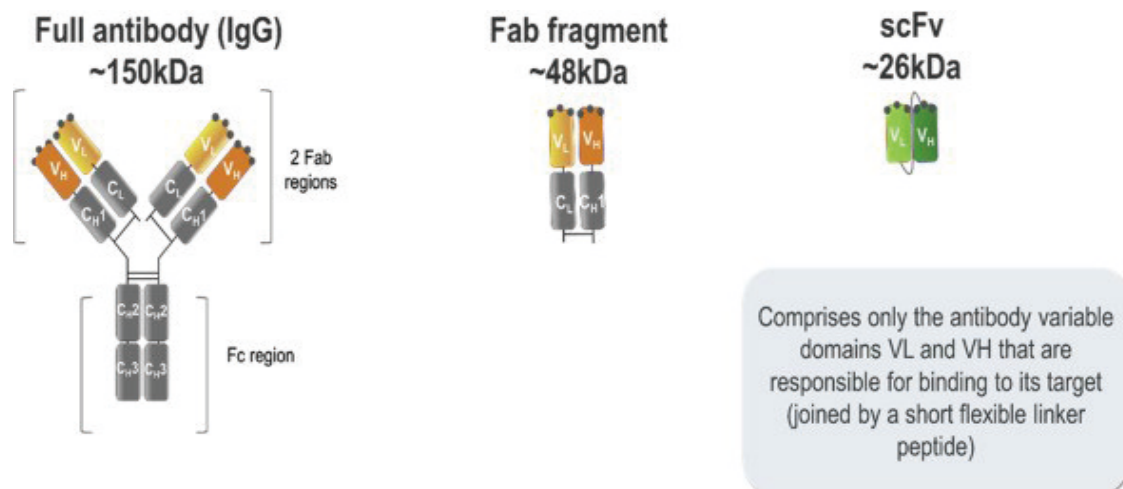
濕性年齡相關性黃斑部退化病變是現代常見的眼部疾病。根據 American Academy of Ophthalmology¹，年齡相關性黃斑部退化病變 (Age-related macular degeneration; AMD) 的常見特色為：一、視野中心的暗點的直徑超過 63 μM 。二、視網膜色素上皮的異常，如色素沈積不足或過度色素沈積。三、擁有以下任一特質：影像上視網膜色素上皮萎縮、脈絡膜血管新生 (Choroidal Neovascularization, CNV)、多足型脈絡膜血管病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)、網狀假性玻璃膜疣 (reticular pseudodrusen) 及視網膜血管瘤狀增生 (retinal angiomatous proliferation)。

根據 2018 年一篇發表於 JAMA Ophthalmology 的論文²，此疾病預估在 2020 年會影響 1.9 億人，因人口老化及生活方式的改變，至 2040 年，患病人數將超過 2.8 億。且在全世界 45~85 歲的人當中，盛行率為 8.7%。至於台灣的盛行率，雖然近期無相關的資訊，但根

據 2008 年台北榮民總醫院於石牌地區對 1058 位 65 歲以上的民眾所作的調查³，早期 AMD 的盛行率為 9.2%。

黃斑部病變的病理機轉可能與基因和年紀有關，及接觸到一些危險因子促發，危險因子包含：家族史、女性、白種人、抽菸、心血管疾病、高膽固醇、肥胖、營養不良等，造成氧化傷害，導致眼部的沉積物逐漸堆積。在分類上，黃斑部病變可分為乾式以及濕式病變。乾式病變約佔 AMD 中的 90%，對視力不會立即產生嚴重的影響。溼式病變是因脈絡膜產生異常之血管新生，且組織液和血液從病變血管滲出，破壞黃斑部、視網膜的神經細胞會逐漸損壞死亡，而影響視力。溼式病變雖然在 AMD 中只佔約 10%，卻會使視力產生嚴重的衰退。常見症狀包括視力模糊、視野中心暗點、視物扭曲變形，色覺改變。

Brolucizumab 是一種以重組 DNA 技術在大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 細胞中產生的擬人化單株單鏈抗體片段 (single-chain antibody fragment, scFv)，分子量大約 26 kDa。藉由與血管內皮生長因子 A (Vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 高度親合力結合，進



(圖一) 不同單株抗體結構之示意圖⁶

而阻止 VEGF-A 與其受體 VEGFR-1 和 VEGFR-2 結合。藉由抑制 VEGF-A 的結合，可抑制血管內皮細胞增生，進而減少病理性血管新生和降低血管滲透性，治療濕性血管新生型年齡相關性黃斑部退化病變、糖尿病黃斑部水腫。

Brolucizumab 的 scFv 跟傳統的單株抗體相比，由於結構小因此在體內的生體可用率較佳，且能夠減少免疫原性。^{5,6}

藥物動力學：

透過直接將 Brolucizumab 注射到玻璃體內，以在眼睛產生局部的效果。當注射每隻眼睛 6mg 的 brolucizumab 到玻璃體後，血漿中游離的 brolucizumab 平均最大濃度 (Cmax) 為 49.0 ng/mL，且在一天內達到。而由於 brolucizumab 是一種單株抗體片段，游離的 brolucizumab 預期會經由以下三種方式代謝排除：標靶介導沈澱 (target-mediated disposition)

結合游離內源性 VEGF、被動的腎臟排除，以及透過蛋白水解代謝方式排除。Brolucizumab 的擬似全身性半衰期 (apparent systemic half-life) 為 4.4 天。在給予藥物 4 週後，大部分病人體內的藥物濃度接近或低於定量極限 (<0.5ng/mL)，且並未發現在血清中累積。⁵

臨床試驗^{5,7}：

HAWK 與 HARRIER 試驗為兩項隨機分派、多中心、雙盲、活性對照之第三期臨床試驗。為期兩年的試驗總共收案 1817 名未曾接受過 anti-VEGF 治療的病人。試驗的 primary endpoint 為在第 48 週最佳矯正視力 (mean best-corrected visual acuity, BCVA) 的變化量，以驗證 Brolucizumab 並不劣於 aflibercept。

HAWK 試驗中，病人以 1:1:1 的比例隨機分配為：

- ◆ 最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週投予 Brolucizumab 3mg；
- ◆ 最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週投予 Brolucizumab 6mg；
- ◆ 最初 3 個月每個月給藥一次後，固定每 8 週投予 aflibercept 2mg。

HARRIER 試驗中，病人以 1：1 的比例隨機分配為：

- ◆ 最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週投予 Brolucizumab 6mg；
- ◆ 最初 3 個月每個月給藥一次後，固定每 8 週投予 aflibercept 2mg。

表一⁷所呈現的是 HAWK 與 HARRIER 試驗中主要治療指標最佳矯正視力 (BCVA) 的變化量結果。不同劑量的 Brolucizumab 與 Aflibercept 相比，皆不劣於 Aflibercept 組別。圖二⁵呈現視力自試驗初期至第 96 週的 BCVA 平均變化量，可看出使用 Brolucizumab 能增加病人的視力 (BCVA 字母數兩組皆增加)。

Table 1. Primary End Point and Secondary End Points (Full Analysis Set, Last Observation Carried Forward)

Outcome	HAWK			HARRIER	
	Brolucizumab 3 mg (N = 358)	Brolucizumab 6 mg (N = 360)	Aflibercept 2 mg (N = 360)	Brolucizumab 6 mg (N = 370)	Aflibercept 2 mg (N = 369)
Primary end point					
Change in BCVA from baseline to Week 48					
Letters, LS mean (SE)	6.1 (0.69)	6.6 (0.71)	6.8 (0.71)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)
LS mean difference (brolucizumab – aflibercept)					
Difference (SE)	-0.6 (0.98)	-0.2 (1.00)	—	-0.7 (0.86)	—
95% CI for treatment difference	-2.5 to 1.3	-2.1 to 1.8	—	-2.4 to 1.0	—
P value for noninferiority (1-sided; margin: 4 letters)	<0.001	<0.001		<0.001	
Key secondary end point					
Average change in BCVA from baseline over the period of Weeks 36-48					
Letters, LS mean (SE)	6.2 (0.67)	6.7 (0.68)	6.7 (0.68)	6.5 (0.58)	7.7 (0.58)
LS mean difference (brolucizumab – aflibercept)					
Difference (SE)	-0.5 (0.95)	0.0 (0.96)	—	-1.2 (0.82)	—
95% CI for treatment difference	-2.4 to 1.3	-1.9 to 1.9	—	-2.8 to 0.5	—
P value for noninferiority (1-sided; margin: 4 letters)	<0.001	<0.001		<0.001	
Secondary end point					
Patients with ≥15 letter gain from baseline to Week 48, %	25.2	33.6	25.4	29.3	29.9

BCVA = best-corrected visual acuity; CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error.

其他試驗中用來評估疾病活性的參數（如：消除視網膜內積液和視網膜下液的效果、消除視網膜色素上皮下積水以及黃斑中心視網膜厚度的減少），Brolucizumab 的效果皆表現不錯。

劑量與用法：

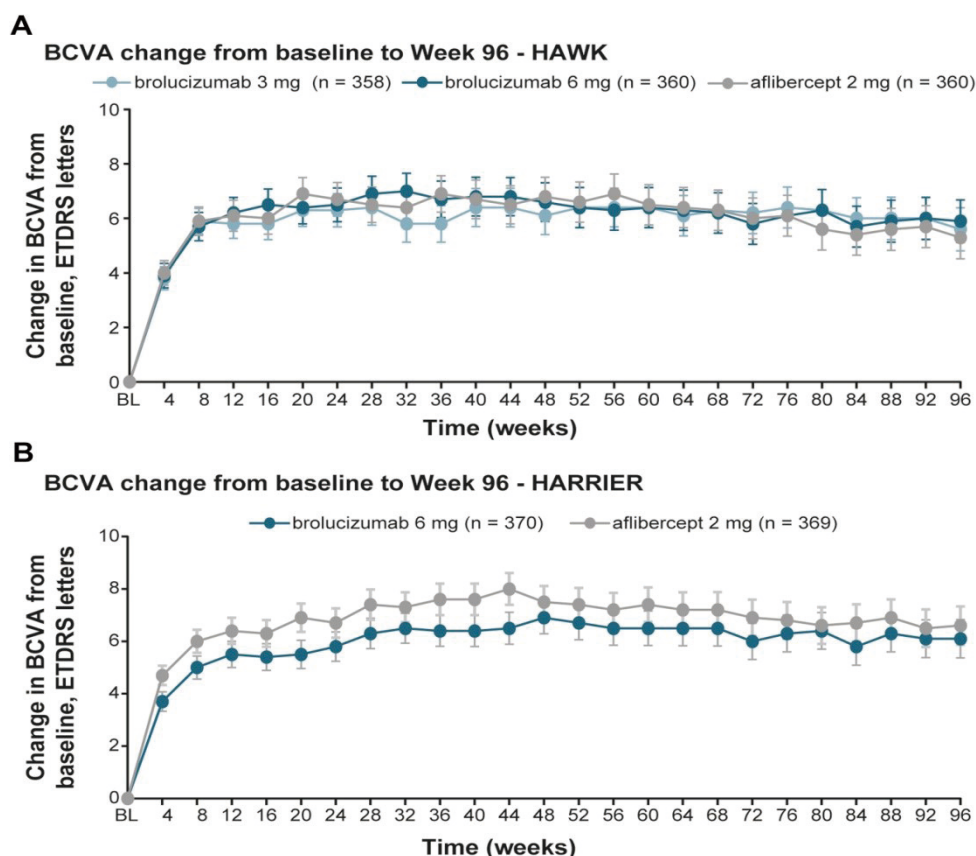
濕性血管新生型年齡相關性黃斑部退化病變

建議劑量為一次在玻璃體內注射 6mg (0.05mL)，最初三劑每 4 劑（每月）注射一次。之後，醫師可根據視力檢查結果和 / 或解剖學參數評估的疾病活性 (disease activity) 來調整個別病人的治療間隔，每 8-12 週 (2-3 個月) 注射。治療間隔頻率不應短於 8 週。

糖尿病黃斑部水腫

建議用法用量為一次在玻璃體內注射 6 mg (0.05 mL)，最初五劑每 6 週注射一次。之後，醫師可根據視力檢查結果和 / 或解剖學參數評估的疾病活性 (disease activity) 來調整個別病人的治療間隔，每 8-12 週 (2-3 個月) 注射一次。治療間隔頻率不應短於 8 週。

老年人 (>65 歲)、肝功能不全和腎功能不全的病人使用 Brolucizumab 不需要調整劑量。5 目前則尚未確立 18 歲以下族群使用 Brolucizumab 的安全性和療效。⁵



圖二、HAWK 與 HARRIER 試驗中，視力自基期至第 96 週的平均變化量。

BL = baseline; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

不良反應與注意事項：

- ◆ Brolucizumab 禁用於以下狀況：對主成份或任一賦形劑過敏者、有或疑似眼睛或周圍感染者、有眼內發炎者。⁵
- ◆ 在維持療程中，Brolucizumab 得給藥間隔不應短於 8 週。在第 III a 期臨床試驗 (MERLIN) 中，以每 4 週注射一次 Brolucizumab 作為維持治療。而這項試驗中病人發生眼內發炎（包括視網膜血管炎）及視網膜血管阻塞的機率，較樞紐試驗 (HAWK & HARRIER) 中以每 8 或 12 週注射一次 Brolucizumab 來得高。⁵
- ◆ 應終止使用 Brolucizumab 的情況如下：⁵
 1. 和前一次視力檢測相比，BCVA 減少 ≥ 30 個字母
 2. 視網膜撕裂
 3. 視網膜下出血，且牽涉中央凹，或出血範圍 $\geq 50\%$ 整體病灶面積。
 4. 在預定給藥前、後 28 天內，曾接受眼科手術或預訂接受眼科手術。

參考資料：

1. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®
2. Saunier V, Merle BMJ, Delyfer MN, et al. Incidence of and Risk Factors Associated With Age-Related Macular Degeneration: Four-Year Follow-up From the ALIENOR Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(5):473-481.
3. Chen SJ, Cheng CY, Peng KL, et al. Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3126-3133.
4. Shen YC, Hsia NY, Wu WH, Lin CL, Shen TC, Huang WC. Age-related macular degeneration and premorbid allergic diseases: a population-based case-control study. *Sci Rep*. 2021;11(1):16537. Published 2021 Aug 16.
5. Beovu 中文仿單
6. Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-976.
7. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
8. Brolucizumab: Drug information, Lexicomp 2022. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-123



用藥安全資訊

陳秀菊 藥師

壹、食藥署發布「含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表」

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 rituximab 藥品後，發生 COVID-19 重症之嚴重不良反應通報，其中包含死亡案例。該等通報案件為用於治療病人類風濕性關節炎或濾泡性淋巴瘤等，部分案件之個案有同時併用其他免疫調節藥物，如 methotrexate、sulfasalazine 或類固醇等製劑。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，食藥署於 112/05/08 發布「含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表」，以提醒醫療人員注意，並持續追蹤相關安全性訊號。

參考資料：

衛生福利部食品藥物管理署。公告含 rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表。2023/05/08

貳、食藥署 2022/05/31 公告 Hydroxyethyl starch (HES) 類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果。

我國核准 Hydroxyethyl starch (HES) 類成分 (包含 hydroxyethyl starch、hetastarch、poly (O-2-Hydroxyethyl) starch) 藥品之適應症為「單獨使用晶質輸注液無法治療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」，因該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，為確保民眾用藥安全，參考國際間對於該成分藥品之管理，針對該成分藥品重新評估其臨床效益及風險，食藥署公告限縮其適應症為「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」，並修訂中文仿單之「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。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。」。

醫師處方前應確認病人是否具禁忌症，如為敗血症等重症患者。使用 HES 類成分藥品期間與停藥後 90 日內，需密切留意病人臨床狀況並追蹤其腎功能，若有發生腎臟損傷或凝血功能異常之徵兆或症狀，應立即停藥並給予適當醫療處置。

參考資料：

1. 衛生福利部食品藥物管理署。
Hydroxyethyl starch (HES) 類成分藥品安全資訊風險溝通表。2022/05/31
2. 衛生福利部食品藥物管理署。公告
Hydroxyethyl starch (HES) 類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果。
2022/05/31