

新光藥訊

特發性肺纖維化的藥物處置 – Pirfenidone、Nintedanib

106年4月 第146期

江文心 程思偉

一. 前言

特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一個特殊形式的慢性漸進性纖維化間質性肺炎，病灶侷限在肺部，且在組織病理學或HRCT影像 (高解析度電腦斷層攝影) 上出現尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 型態，但無明確致病原因。估計IPF的發生率為每年每10萬人7-16例，在美國影響超過5萬人，佔間質性肺部疾病的20-30%，也是特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia) 中最常見的一種。IPF常發生於60-70歲、過去或目前抽菸者，且男性多於女性，3-25%個案有家族史¹。在臨床症狀部分，病人常見有逐漸惡化的呼吸困難、無痰的咳嗽，八成以上病人的兩側肺底部在

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

吸氣時會出現捻髮音 (crackles) 且隨疾病惡化增加，25-50%病人會出現杵狀指 (趾)，發紺及右心衰竭則在疾病末期出現。除了杵狀指 (趾) 及右心衰竭的併發症外，少有肺外症狀，若出現發燒或喘鳴，應該考慮其他診斷，因早期症狀不明顯，應避免誤診。IPF預後不佳，在切片確診為IPF後，平均存活期為4-5年¹，在此期間，病人的肺功能會不斷惡化，最後常因呼吸衰竭而死亡。在治療部分，採取何種方式可依疾病嚴重程度及病人期望而異，一般會合併使用如：支持療法 (提供氧氣、肺部復健、疫苗接種、緩和醫療等)、藥物、考慮加入臨床試驗、在適當時機及早進行肺移植等，此外，預防胃食道逆流及顯微性吸入 (microaspiration) 的發生，也可以降低疾病惡化。

本期要目

特發性肺纖維化的藥物處置-Pirfenidone、Nintedanib.....江文心藥師 P1
新型胰島素介紹-糖德仕Toujeo®邱芷葯藥師 P9
心臟衰竭新藥Entresto® (Sacubitril/Valsartan)何金蓮藥師 P14
新光吳火獅紀念醫院106年02月、03月藥品異動總覽.....編輯室 P19
藥物不良反應相關公告...編輯室 P20

在過去，許多藥物(相關臨床研究)如: anticoagulation (ACE-IPF trial)、azathioprine / prednisone / (N) acetylcysteine combination therapy (PANTHER trial)、colchicine (缺乏療效實證)、cyclophosphamide (具毒性且缺乏療效實證)、cyclosporine (具毒性且缺乏療效實證)、endothelin receptor antagonists (BUILD trial、MUSIC trial、ARTEMIS-IPF Trial)、interferon gamma (INSPIRE)、methotrexate (缺乏療效實證)、(N)-acetylcysteine (PANTHER trial)、penicillamine (缺乏療效實證) 都曾被用來治療IPF或用於臨床試

驗，但這些藥物效果不彰且或有令人無法忍受的毒性，因此不建議使用於IPF；至於PDE inhibitors (sildenafil) 則可用於改善IPF病人的肺動脈高壓症狀，但對無肺動脈高壓的IPF病人沒有顯著療效，因此，不建議常規使用。(表一)

目前，尚未有任何藥物可以治癒IPF，就連延緩疾病惡化也是奢求，2014年FDA核准兩個藥物 (Pirfenidone, Nintedanib) 用於IPF，為幾乎無藥可用的IPF治療帶來一線曙光，其中Nintedanib (Ofev) 更將在2017年3月獲得健保給付，本篇主要會介紹Pirfenidone及Nintedanib。

二、適應症與作用機轉

Nintedanib (Ofev) 的適應症為治療特發性肺纖維化 (IPF)，能夠抑制多種受體酪胺酸激酶 (RTK，包括:血小板衍生之生長因子受體PDGFR α 及 β 、纖維母細胞生長因子受體FGFR1-3、血管內皮生長因子受體VEGFR1-3、似Fms酪胺酸激酶³) 和非受體酪胺酸激酶 (nRTK)，其中，FGFR、PDGFR和VEGFR與IPF的致病機轉相關，透過競爭性吸附於上述受體的三磷酸腺苷(ATP) 結合囊上，Nintedanib能阻斷細胞內纖維母細胞增生、轉移與轉換的訊息傳遞等與IPF病理學相關的機轉過程，因而減緩IPF的疾病惡化速度。在健保給付規範部分，2017/3/1起Nintedanib (Ofev) 給付條件為：1. 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。

Pirfenidone (Pirespa) 的適應症為治療特發性肺纖維化 (IPF)，透過抗纖維母細胞生長及抑制膠原蛋白產生、抑制產生發炎物質cytokine (TNF- α , IL-1, IL-6等)、促進抗發炎性cytokine (IL-10) 產生，並抑制IFN- γ 減低的程度進而改善偏向Th2型 (Th1、Th2平衡調節)，可減緩IPF的惡化速率；體外試驗也發現Pirfenidone能抑制形成纖維化相關之成長因子(TGF- β 1,b-F FGF, PDGF) 的合成，抑制纖維母細胞增生。

三、臨床研究

Nintedanib

在一個phase 2臨床試驗中，432名病人被隨機分派到不同劑量Nintedanib (BIBF 1120) 的其中一組或安慰劑組，其中最高劑量150mg BID的這一組相較於安慰劑，有減少肺功能下降及減少惡化的趨勢⁵。在接下來的兩個研究INPULSIS-1及INPULSIS-2中，共1066名IPF病人被依3:2的比例隨機分派到一天兩次150mg Nintedanib或安慰劑這兩組，為期52周⁶。在INPULSIS-1，nintedanib的用力肺活量(FVC)的年衰退率相較於安慰劑，減少125.3 mL/year (95% CI 77.7-172.8)；在INPULSIS-2也獲得類似結果為93.7 mL/year (95% CI 44.8-142.7)。在第一次出現惡化前所經時間部分，INPULSIS-1顯示出Nintedanib與安慰劑無顯著差異，但在INPULSIS-2則顯示Nintedanib相較於安慰劑可延長第一次出現惡化前所經時間(HR: 0.38, 95% CI 0.19-0.77)，次組分析資料顯示，在基期FVC預測值 \leq 70%的病人療效更顯著⁷。但在存活期部分，INPULSIS-1及INPULSIS-2中評估了試驗期間及可行追蹤期間的所有原因死亡率，不論死因為何及病人是否繼續接受治療，結果所有原因死亡率方面並未顯示統計上顯著差異。

Pirfenidone⁴

在ASCEND trial，555名病人被隨機分派到Pirfenidone (2403 mg per day) 或安慰劑，治療52周⁹，結果顯示Pirfenidone能顯著降低用力肺活量(FVC)的年衰退率；FVC預測值衰退10%以上或死亡的比例，Pirfenidone相較於安慰劑降低48% (16.5% vs. 31.8%)；在第52周FVC預測值無下降比例，Pirfenidone相較於安慰劑高出133% (23% vs. 10%)。在次要試驗終點則顯示，Pirfenidone相較於安慰劑，有較少的六分鐘步行試驗距離減少及較長的無惡化存活期，但在降低呼吸困難方面則無顯著成果。在ASCEND試驗與CAPACITY 004及006的事前規劃分析(prespecified analysis) 結果整合(採計前52週，ASCEND study 555位及CAPACITY studies 692位納入)中指出，在第一年，Pirfenidone相較於安慰劑可減少死亡率達48% (3.5% vs. 6.7%, HR:0.52; 95% CI, 0.31-0.87, P=0.01)。但單獨看ASCEND trial，全原因死亡率雖有下降趨勢，但未達統計上顯著差異。

CAPACITY004及006這兩個多中心第三期試驗(共779名受試者)中，輕度至中度IPF(FVC預測值 \geq 50%且瀰散量

[DLCO] \geq 35%預測值)病人被隨機分派成三組 (004trial 中指出 pirfenidone 2403 mg/day 能顯著降低FVC的衰退(difference between groups, 4.4 percent, $p = 0.001$)，但在006 trial則沒有顯著差異 (difference between groups, 0.6 percent, $p = 0.51$)。

在日本執行的隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗中，275位病人被隨機分派到三組 (Pirfenidone 1800mg/day組110位; Pirfenidone 1200 mg/day組56位; 安慰劑組109位)。受試者在投藥前先使用跑步機做6分鐘的步行試驗，並確認運動時SpO₂最低值不得少於85%，而且受試者在休息狀態時SpO₂的值與運動時SpO₂相差5%以上。Pirfenidone組與安慰劑組相較，發現可抑制肺活量下降的情形。ASCEND及CAPACITY 004、006試驗資料的整合分析結果指出，經過一年治療，相較於安慰

劑，pirfenidone可降低FVC衰退超過10%或死亡的比率達43.8% (95% CI 29.3-55.4%)。

在原来的ASCEND及CAPACITY trials的後續追蹤中，在前三個月或六個月內FVC衰退 \geq 10%的病人 (34位使用Pirfenidone、68位使用安慰劑)於六個月後被再次評估，Pirfenidone相較於安慰劑有更少的病人在接下來的六個月內FVC衰退 \geq 10%或死亡 (2/34 vs. 19/68, $p < 0.009$)。雖然人數不多，但仍暗示著即使疾病惡化，持續使用Pirfenidone對病人可能有益。根據上述研究，Pirfenidone能減緩IPF惡化，在整合分析結果，也指出可能可以下降死亡率，但因為缺乏在重度IPF的研究，目前僅建議將Pirfenidone用於輕度至中度IPF (FVC預測值 \geq 50%且瀰散量[DLCO] \geq 35%預測值)病人。

四、用法用量

Nintedanib

建議劑量為150mg一天兩次 (約間隔12小時)，開始治療前應進行肝功能 (AST、ALT、bilirubin) 檢測，若病人有中度或重度肝損傷 (Child Pugh B or C)，則不建議使用Nintedanib，在開始治療後，也應該在前三個月每個月檢測肝功能，之後每三個月或臨床有需求時檢測肝功能，若AST或ALT濃度 >3 倍至 <5 倍正常值上限 (ULN)，且無重度肝臟傷害發生，應暫時中斷治

療或調降劑量為一天兩次100mg，等肝臟酵素恢復後再調回一天兩次150mg，但若AST或ALT濃度 >5 倍ULN或 >3 倍ULN且有重度肝臟傷害症狀，則應該停藥。因本藥可能對胎兒造成傷害，建議有生育能力女性在使用此藥前應該驗孕，在使用期間避免懷孕，並於接受治療期間及使用最後一劑Nintedanib後至少3個月內採取適當避孕措施。

Pirfenidone (Pirespa 200mg/tab)

建議初期投與量為200mg 一天三次，飯後隨餐服用，持續2週。一邊觀察病人狀況並將每次投藥量再增加200mg，第3至4週，每次400mg 一天三次。以此方式逐步調整至第5週後每次投與量為600mg一天三次（每日建議維持劑量為600mg 一天三次與食物併服，每日共計1800 mg）。劑量可視症狀做適當增減。開始治療前應進行肝功能（AST、ALT、bilirubin）檢測，若病人有重度肝損傷（Child Pugh C），則不建議使用，在開始治療後，也應該在前六個月每月檢測肝功能，之後每三個月或臨床有需求時檢測肝功能，當患者出現肝功能指數或膽紅素（bilirubin）升高時可依下

列建議調整劑量：(1) 若病人ALT及/或AST > 3倍但≤5倍的正常值上限 (ULN)，且未伴隨症狀或高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) 時：停止給予其他造成干擾的藥物，排除其他因素，並且密切監測病人狀態，依臨床需求，重複肝功能檢查，視病人臨床狀況調整，可考慮維持每日建議劑量、減量，或暫停服藥（直到肝功能指數回復正常），之後再以建議的遞增週期，依病人的耐受程度，調整至建議劑量。(2) 若病人ALT及/或AST 大於3倍但小於等於 5倍的ULN，且伴隨症狀或高膽紅素血症或若病人ALT及/或AST 大於 5倍的ULN時：應永久停用本藥，不可以再次給予病人本藥。

五、副作用

Nintedanib

常見副作用有腹瀉（62%）、噁心（24%）、嘔吐（12%）、肝功能指數上升（14%），腹瀉導致11%病人永久減少劑量，5%病人因此停藥。在臨床研究中，腹瀉時使用補水及止瀉劑（如：Loperamide）治療，有時會將劑量降低至100mg一天兩次，若調低劑量仍無法耐受，則應該停藥。

Pirfenidone

常見副作用包括皮疹(30%)、光敏感(9%)(建議病人應避免陽光照射並注意防

曬)、噁心(36%)、腹瀉(26%)、腹部不適(24%)、消化不良(19%)、厭食(13%)及疲勞(26%)。在研究中，有18%病人因胃腸道不良事件而需要減低劑量或暫停治療，2%病人需要停藥。餐後服用藥物可以減少胃腸道副作用。其他可能副作用有腹瀉、便秘、搔癢、皮膚乾燥、色素沉著過度、頭痛和虛弱。有4%病人出現肝指數上升，此時須依指數變化調整劑量或中斷治療。

六、藥物交互作用

Nintedanib

本藥是P-gp (P-glycoprotein) 的受質，同時也是CYP3A4的受質 (但較為次要)，因此與ketoconazole、erythromycin等P-gp及CYP3A4抑制劑併用，會增加Nintedanib的血中濃度，併用P-gp及CYP3A4誘導劑 (如：rifampicin、carbamazepine、phenytoin、聖約翰草等) 則會減少本藥的血中濃度。另外，因Nintedanib是一種VEGFR抑制劑，可能增加出血風險，若病人正接受抗凝血治療，應該密切監測是否有出血現象，必要時應調整抗凝血治療。

Pirfenidone

本藥主要經由肝臟酵素CYP1A2代謝，此外，CYP2C9、2C19、2D6及2E1也與本藥的代謝有關。因此如與強效CYP1A2抑制劑 (例如：fluvoxamine、enoxacin) 併用時，本品需調降至200mg一天三次。若與中效CYP1A2抑制劑 (例如：750 mg Ciprofloxacin一天兩次) 併用時，本品需調降至400mg一天三次。另外，因吸菸會誘導CYP1A2，減少本藥AUC約50%，因此，病人應該避免吸菸。

七、結論

目前，尚未有任何藥物可以治癒IPF，Pirfenidone及Nintedanib成了輕度至中度IPF延緩惡化的一線曙光，其中Nintedanib (Ofev)更即將在2017年3月獲得國內健保給付。在既有的資料不足以判斷Pirfenidone及nintedanib誰能勝出之際，藥物選擇可考

量病人偏好或耐受性，特別是對副作用的忍受，Nintedanib的腹瀉及肝功能異常相較於Pirfenidone的惡心及皮疹，甚至健保是否給付，都是選擇藥物時應該考量的重點。

	2015guideline ³	2011guideline ²
Therapeutic agent		
Pirfenidone	Conditional recommendation for use	*Weak recommendation against use
Nintedanib	Conditional recommendation for use	Not addressed
Antiacid therapy	Conditional recommendation for use	Weak recommendation for use
Phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil)	Conditional recommendation against use	Not addressed
Dual endothelin receptor antagonists (bosentan, macitentan)	Conditional recommendation against use	Strong recommendation against use
N-acetylcysteine (NAC)	Conditional recommendation against use	Weak recommendation against use
Azathioprine + corticosteroids + NAC	Strong recommendation against use	Weak recommendation against use
Warfarin	Strong recommendation against use	Weak recommendation against use
Imatinib	Strong recommendation against use	Not addressed
Selective endothelin receptor antagonist(ambrisentan)	Strong recommendation against use	Not addressed

表一、目前治療指引對IPF藥物治療的主要建議

八、參考文獻

1. Peter Lacamera M.D., et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ferri's Clinical Advisor 2017, 663-664.e1.
2. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: IPF: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 788-824.
3. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/ JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
4. Talmadge E King, Jr, MD. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate 2017.
5. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079.
6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071.
7. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:178.
8. Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ab861c2-d5ca-4f92-854c-6477971a1b38> (Accessed on October 30, 2014).
9. Talmadge E. King, Jr., M.D., et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.
10. Pirfenidone 中文仿單