新藥介紹－FESPIXON cream

江文心 程思偉

一、前言

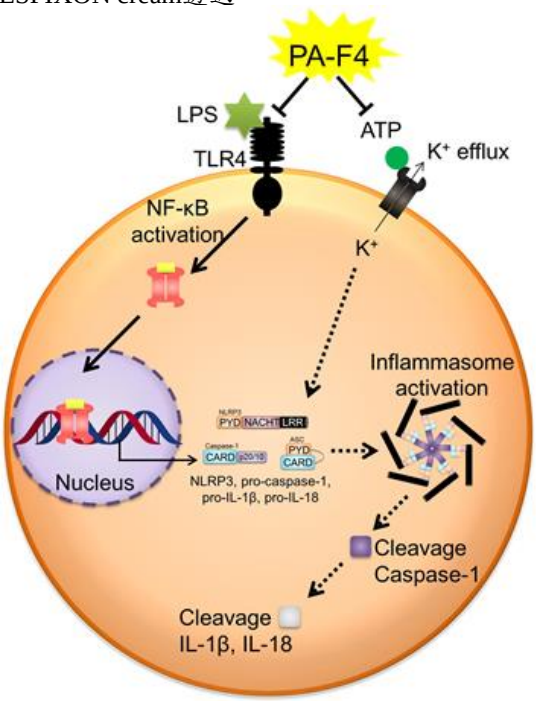
根據國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation, IDF）的統計資料，在全世界20-79歲的50億成年人口中，2019年糖尿病盛行率為9.3%，相當於4.63億人罹患糖尿病，且預估到2045年糖尿病盛行率將增加至10.9% [1]。糖尿病病人終其一生中可能有高達34%的足部潰瘍發生率[2]，全球有4到6千萬人受到糖尿病足與下肢併發症影響，糖尿病病人的下肢截肢率又比沒有糖尿病者高10到20倍。在美國，感染與糖尿病足部潰瘍及感染是造成糖尿病病人住院最常見原因，甚至有三分之二的非創傷性截肢肇因於糖尿病足部潰瘍[3]。

一旦發現有糖尿病足部潰瘍，為了避免後續造成截肢或生活品質的降低，如何快速讓傷口閉合是治療目標，感染、周邊動脈血管供血不足、足部畸形等需視潰瘍狀況，選擇透過抗生素、清創、血管重建及減壓等方式治療，清創後依照潰瘍的型態選擇合適的敷料，讓傷口維持清潔、濕潤但避免滲出液過多，也很重要。若在至少四週的標準傷口治療後，仍無法減少50%以上的傷口面積，則可考慮可能對傷口癒合有幫助的輔助性局部療法如:負壓傷口治療、皮膚移植或替代品、血小板衍生生長因子、高壓氧等。其中血小板衍生生長因子becaplermin為凝膠劑型，經美國FDA核准用於糖尿病足潰瘍的輔助治療，並在89年取得國內藥證，但97年美國FDA公告上市後報告指出，接受三管或更多管 becaplermin治療的病人相較於對照組，繼發於惡性腫瘤的死亡率顯著增加（3.9 vs. 0.9 per 1000 person-years; adjusted rate ratio 5.2, 95% CI 1.6-17.6），加上高成本等限制了使用，99年後國內藥證到期未再展延。除上述療法外，還有哪些具有潛力的治療選擇呢？本文將介紹FESPIXON cream與其相關研究結果。

二、FESPIXON cream的作用機轉

糖尿病病人的傷口癒合受損，與糖尿病週邊神經病變與缺血造成傷口循環的破壞有關，而從分子層面來看，則與高血糖導致糖基化而累積的毒性，進而引發炎症、趨化因子（chemoattraction）、生長因子釋放、白血球黏附、細胞激素表現和血管通透性改變有關[7]。FESPIXON cream 1.25%的主要活性成份為0.25%到手香（Plectranthus amboinicus）萃取物PA-F4及1%積雪草（Centella asiatica）萃取物S1。PA-F4可透過抑制NLRP3媒介的發炎體路徑及下游發炎細胞激素如：interleukin-1β（IL-1β

）及 IL-6的產生（圖一），阻止炎症階段進而減弱M1巨噬細胞（M1巨噬細胞負責吞噬病原體引發發炎反應，而M2巨噬細胞則負責抑制發炎反應及幫助組織修復）；積雪草（Centella asiatica）萃取物則有促進膠原蛋白生成、血管新生、抗氧化等幫助表皮細胞上皮化及加速傷口癒合的作用。細胞及動物試驗顯示，FESPIXON cream透過抑制發炎反應及活化特定趨化因子，可將傷口潰瘍由M1型巨噬細胞為主之傷口微環境，轉化為M2型巨噬細胞為主之傷口微環境。M2型巨噬細胞可以促進血管新生增加血液流量，並能促使患部纖維母細胞增生，另外也能透過羥脯氨酸合成膠原蛋白產生胞外基質沉積，使傷口達到完全癒合。



圖一、PA-F4抑制NLRP3媒介的發炎體路徑示意圖[8]

三、藥物動力學與劑量

一為期2週的臨床試驗，評估了到手香萃取物PA-F4以及積雪草萃取物S1指標成分salvigenin與asiaticoside的藥物動力學特性，結果顯示，於單次塗抹本品後，12人中僅2人可測得之salvigenin血中濃度最高不超過12.403pg/ml，其餘10人血中濃度小於最低偵測濃度2pg/ml；12人中僅5人可測得asiaticoside血中濃度最高不超過9.276ng/ml，其餘7人血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml。每天兩次連續 投與本品14天後，12人中有8人salvigenin血中濃度小於最低偵測濃度2pg/ml，僅4人可測得之血中濃度最高不超過16.972pg/ml；12人中有7人asiaticoside血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml，僅5人可

測得asiaticoside血中濃度最高不超過9.276ng/ml，其餘7人血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml。每天兩次連續 投與本品14天後，12人中有8人salvigenin血中濃度小於最低偵測濃度2pg/ml，僅4人可測得之血中濃度最高不超過16.972pg/ml；12人中有7人asiaticoside血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml，僅5人可測得血中濃度最高不超過6.154ng/ml。試驗結果顯示本品指標成分salvigenin與asiaticoside的全身性吸收量極低且不具蓄積性[9]。

FESPIXON cream的使用方法為每日兩次將藥膏完全覆蓋傷口，之後以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，並儘量保持患部通風，直到潰瘍完全癒合。

四、特殊族群

FESPIXON cream為局部外用製劑，全身暴露量極低，無引起全身性作用之疑慮。但目前尚未針對肝腎功能不全、兒童、老年人、懷孕或哺乳婦女等特殊族群進行研究。雖然在動物試驗顯示不具有致畸胎性，但仍不清楚在孕婦使用時是否會傷害胎兒或影響生育能力，建議只有在明確需要時才可供給孕婦使用。另因不確定PA-F4和S1是否會被分泌至人類乳汁，哺乳婦女使用時應格外小心。

五、臨床研究

一項多中心、隨機、對照、評估者盲性的第三期臨床試驗，共收納236名有Wagner潰瘍分級1級（表淺潰瘍，涵蓋部分或整層皮膚）或2級（潰瘍侵犯到韌帶、肌腱、關節腔或深部筋膜，但沒有膿瘍或骨髓炎發生）足部潰瘍、清創後測量介於1到25 cm^2、無活動性感染、且在隨機分派前即便接受標準治療傷口仍持續存在至少四週的糖尿病病人。結果顯示，使用FESPIXON cream（N=122）組相較於Aquacel® Hydrofiber®敷料組（N =114），在16週內有較高的傷口完全癒合率（OR，2.84；95% CI，1.66-4.84；P < .001）。潰瘍持續時間、潰瘍面積與病人的HbA1C會影響糖尿病足部潰瘍的預後，將潰瘍持續時間大於六個月、傷口面積較大（＞5cm^2）及HbA1C＞9%的病人進行次組分析，結果顯示FESPIXON cream組仍較Aquacel® Hydrofiber®敷料組在傷口完全癒合率上有顯著勝算比（OR, 3.99 [95% CI, 1.09-14.63; P = .04] for ulcer duration ≥6 months; OR, 4.09 [95% CI, 1.42-11.80; P = .009] for ulcer size >5 cm2; OR, 3.14 [95% CI, 1.04-9.50; P = .04] for HbA1c level ≥9%）。但兩組的潰瘍表面積平均均減少78.0%（標準差，ON101組為42.6%，比較組為34.9%；P = .89），且兩組之間潰瘍表面積減少50%的比率也沒有顯著差異（82.8% vs. 86.0%）。在副作用部分，在臨床研究中，FESPIXON cream組相較於Aquacel® Hydrofiber®敷料組並無顯著的不良反應發生[10]。

六、結論

糖尿病足部潰瘍的首要治療目標是如何快速讓傷口閉合，處理感染、周邊動脈血管供血不足、足部畸形等狀況的同時，若在至少四週的標準傷口治療後，仍無法減少50%以上的傷口面積，則可考慮可能對傷口癒合有幫助的輔助性局部療法。研究顯示FESPIXON cream組相較於Aquacel® Hydrofiber®敷料組有較高的傷口完全癒合率，且可室溫儲存及藥膏劑型方便使用的特性，更能符合居家照護的需求，但是否能取代其他敷料在糖尿病足部潰瘍的角色，需要更多大型臨床試驗來證實。

七、參考資料

1. https://www.diabetesatlas.org/en/resources/. IDF DIABETES ATLAS 9th edition 2019.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA, et al. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017;376(24):2367.
3. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999;22(3):382.
4. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer. Int Wound J. 2007 Dec 1;4(4):286-7.
5. Hsuan-Ying Chen, Shihchen Kuo, Pei-Fang Su, et al. Health Care Costs Associated With Macrovascular, Microvascular, and Metabolic Complications of Type 2 Diabetes Across Time: Estimates From a Population-Based Cohort of More Than 0.8 Million Individuals With Up to 15 Years of Follow-up. Diabetes Care 2020 Aug; 43(8): 1732-1740.
6. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost of illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:423-430.
7. Berlanga-Acosta J, Schultz GS, López-Mola E, et al. Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing. Biomed Res Int. 2013;2013:256043.
8. Wohn-Jenn Leu, Jui-Ching Chen, Jih-Hwa Guh, et al. Extract From Plectranthus amboinicus Inhibit Maturation and Release of Interleukin 1β Through Inhibition of NF-κB Nuclear Translocation and NLRP3 Inflammasome Activation. Front. Pharmacol., 28 May 2019.
9. FESPIXON ® cream仿單
10. Yu-Yao Huang, MD, PhD, et al. Effect of a Novel Macrophage-Regulating Drug on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2122607.