

三總 藥訊

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

發行人 王智弘

總編輯 何景良

主 編 李宜勳

編輯群 黃志偉、洪乃勻、王筱萍

醫藥新知 —

用於治療濕性老年性黃斑部病變之第一個雙特異性單株抗體—Faricimab

血管新生型老年性黃斑部病變（Neovascular age-related macular degeneration, nAMD），又稱為濕性 AMD，會導致快速和嚴重的中心視力喪失，是世界上 60 歲以上成人失明的主因，影響全球約 1700 萬人。nAMD 是黃斑中異常血管生長的結果，血管滲漏液體和血液，生成疤痕組織導致破壞中心視網膜（黃斑）。

根據 2022 年 1 月 24 日刊登在國際醫學權威期刊 The Lancet 的研究結果顯示，羅氏（Roche）藥廠的 faricimab 可有效改善因濕性老年性黃斑部病變和糖尿病黃斑水腫（Diabetic Macular Edema, DME）而致盲的情形。美國 FDA 根據 TENAYA 及 LUCERNE 兩個隨機、雙盲，於多中心進行之研究結果，於 2022 年 2 月核准此藥上市，是第一個治療黃斑部病變的雙特異性單株抗體（bispecific monoclonal antibody, BsMAb）。

Faricimab 是一種重組的人類化的雙特異性抗體（recombinant bispecific humanized antibody），會抑制血管內皮生長因子 A（vascular endothelial growth factor A, VEGF-A），從而抑制內皮細胞增生、血管新

生及血管通透性；faricimab 也會抑制血管生成素-2（angiopoietin-2, Ang-2），Ang-2 是一種配體（ligand），在造成血管不穩定及發炎上扮演關鍵角色，將其作用抑制後能藉著減少血管滲漏、血管新生、發炎，以及減少對 VEGF-A 的反應，從而恢復血管穩定性。



TENAYA 和 LUCERNE 是在全球 271 個地點進行的隨機、雙盲、不劣性（non-inferiority）試驗，根據第 20 週和第 24 週的方案定義的疾病活動評估，將 50 歲或以上的未接受治療的 nAMD 患者，以 1:1 隨機分配接受玻璃體內注射：faricimab 6.0 毫克，最多每 16 週一次，或 aflibercept（Eylea®）2.0 毫克，每 8 週一次。主要終點是治療意向（intention to treat, ITT）的對象在第 40、44 和 48 週平均最佳矯正視力相對於基線的平均變化（Average Change from Baseline in Best-Corrected Visual Acuity, BCVA）。安全性分析則涵蓋接受至少一劑研究治療的患者。在這兩項試驗中，共招募 1329 名濕性 AMD 患者（TENAYA, 2019 年 2 月

19 日至 11 月 19 日，faricimab n=334 和 aflibercept n=337；LUCERNE，2019 年 3 月 11 日至 11 月 1 日，faricimab n=331 和 aflibercept n=327），此研究橫跨兩項相同的三期臨床試驗，其中，6 毫克 faricimab 組的受試者，分別於每 8 週、12 週或 16 週投藥一次，其頻率取決於他們在第 20、24 週的疾病活動程度（disease activity）；另一組受試者則每 8 週接受 2 毫克的 Eylea[®]。試驗結果顯示，在第 48 週時，TENAYA 及 LUCERNE 兩個臨床試驗結果，在視力（visual acuity）測驗上，faricimab 皆顯示不劣於 aflibercept（adjusted mean change 5.8 letters [95% CI 4.6 to 7.1] and 5.1 letters [3.9 to 6.4]; treatment difference 0.7 letters [-1.1 to 2.5]) and LUCERNE (6.6 letters [5.3 to 7.8] and 6.6 letters [5.3 to 7.8]; treatment difference 0.0 letters [-1.7 to 1.8]）。眼部不良事件發生率 faricimab 和 aflibercept 則相似（TENAYA n=121 [36.3%] vs n=128 [38.1%]，LUCERNE n=133 [40.2%] vs n=118 [36.2%]）。

以現階段的研究結果顯示，faricimab 以長達 16 週的間隔給予所產生的視覺益處，證明了其在具有持續療效的情況下有意義地延長了兩次治療之間的時間，因此能減輕 nAMD 患者的治療負擔。

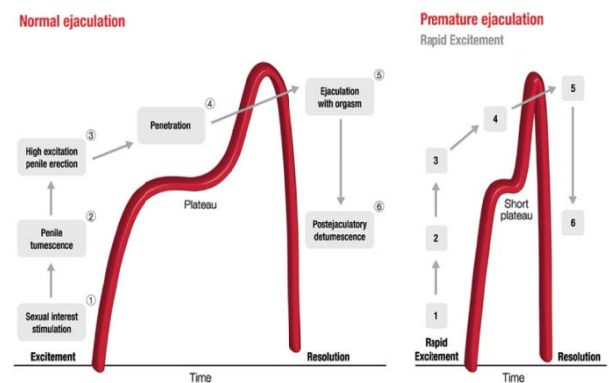
參考資料：

Jeffrey S Heier, Arshad M Khanani, Carlos Quezada Ruiz, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2022; 399: 729-40

本院新進藥品—

Fortacin[®] cutaneous spray 150 mg/50 mg 賦久勁[®]外用噴霧劑

男性的性反應周期包含四個階段：慾望、勃起（erection）、射精（ejaculation）和緩和（resolution）（參照圖一）¹。射精過程分為兩個步驟：泌精（emission）和排精（expulsion），涵蓋交感神經、副交感神經和軀體神經系統（somatic nervous systems）。早洩（premature ejaculation, PE）是常見會影響男性及其伴侶的一種性功能障礙，從而造成個人和人際關係困擾。早洩的射精過程涉及陰莖龜頭的敏感度增加和傳入-傳出反射通路異常有關，使用具有選擇性降低龜頭敏感度及改變反射通路的藥物可用於改善早洩之性功能障礙。



圖一、正常男性性反應及早洩之過程變化。1.性刺激 2.陰莖腫脹 3.高激發陰莖勃起 4.穿入 5.射精與性高潮 6.緩和。

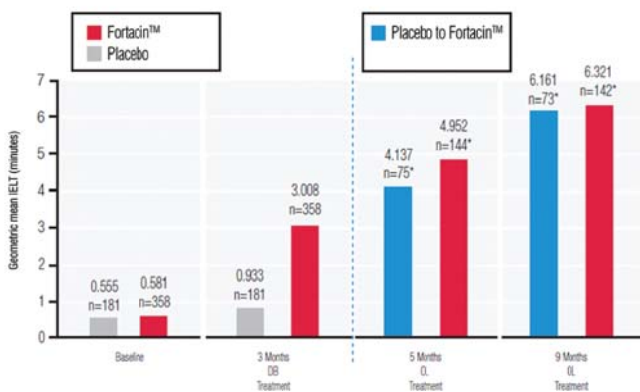
Fortacin[®] 是一個定量輸送系統的外用噴霧劑，為第一個官方核准治療男性原發性早洩的局部治療藥物，含不帶電（uncharged）局部麻醉劑 lidocaine（150 mg/mL）及 prilocaine（50 mg/mL），除噴霧推進劑（norflurane）外，不具任何賦型劑，可降低因賦型劑引發過敏反應之風險。



Lidocaine 和 prilocaine 在室溫下均為結晶固體，但當它們混合在一起時會形成共熔（eutectic）混合物，也就是在一定溫度下保持低於它們各自熔點之油狀液體，此微油性物質，會在龜頭黏膜上形成一局部麻醉分子薄層，透過神經膜的穩定化（stabilization）和抑制衝動之激發和傳導所需離子流量（ionic flux）可阻斷龜頭內神經脈衝的傳導，進而降低龜頭的敏感度。這會反映在陰道內射精等待時間（intravaginal ejaculation latency time, IELT）的延長上，同時不會對射精的感覺造成不良影響。

臨床試驗結果

相較於安慰劑組，實驗組之陰道內射精等待之幾何平均數於雙盲試驗及開放式試驗時均有明顯的差異（參照圖二）¹，且隨者使用時間延長，Fortacin[®] 之 IELT 時間越長。



圖二、接受 Fortacin[®] 或安慰劑治療的患者在 12 個月內於雙盲期和開放式試驗期間陰道內射精等待時間之幾何平均數變化。

Fortacin[®] 作用快且具有持久的效果，且可以依“需要時”使用，相較於其他治療早泄的全身性作用藥物如短效選擇性血清素回收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）— dapoxetine（Priligy[®]，必利勁[®]），局部治療發生全身性副作用機會比較少，但因性交前要先將其洗掉，故使用上可能較不方便。

使用劑量

Fortacin[®] 每毫升溶液含有 lidocaine 150 毫克和 prilocaine 50 毫克。每按一次送出 50 μ L，內含 7.5 mg lidocaine 和 2.5 mg prilocaine。每個 5 mL 容器最少可送出 12 劑次，噴霧劑每按 3 下等於 1 個劑次。建議使用劑量為每次一劑（按 3 下），藥劑需覆蓋於龜頭上（只能是龜頭喔）。每一劑共含 22.5 mg lidocaine / 7.5 mg prilocaine。在臨床試驗中允許受試者之最高使用劑量為「24 小時內最多可給予 3 劑，每一劑相隔至少 4 小時」，然在臨床試驗中此最高使用劑量之實際使用經驗極為有限。

使用方法

Step 1 :

第一次使用前應短暫搖晃噴霧器、然後朝空中噴 3 次，以完成準備作業。往後每次使用前，應短暫搖晃噴霧器，然後噴 1 次以重新完成準備作業。

Step 2 :

於性交前 5 分鐘，先完全退下龜頭外之包皮，每按一下噴霧應覆蓋三分之一的龜頭，連續按壓 3 下噴霧。

Step 3 :

性交前抹掉龜頭上多餘藥液。因為接觸女性生殖器或肛門黏膜，可能使藥物被吸收發生暫時性局部麻木/麻醉；另外，搭配含聚氨酯的女用和男用保險套時，過去曾觀察到保險套變質。由於有轉移至伴侶身上的風險，期望達成受孕的病人應避免使用 Fortacin[®]，或在噴上噴霧 5 分鐘後，從事性交前，盡可能徹底洗淨龜頭。

保存方法

未開封前保存於 25°C 下的室溫環境，勿冷凍；開封使用後，則於 12 週內使用。

參考資料：

- 1) Porst, H., & Burri, A.(2017). Fortacin® Spray for the treatment of premature ejaculation. Urologia Journal, 84 (2_suppl),1-10.
- 2) Fortacin® 仿單

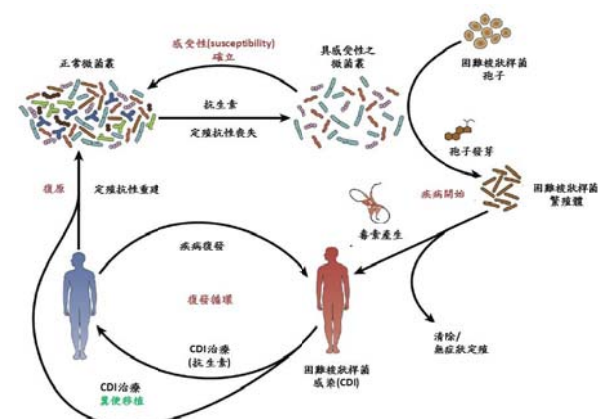
專題一

困難梭狀桿菌復發感染之新型微生物群療法

在美國，每年估計約有超過 46 萬困難梭狀桿菌感染 (Clostridium difficile infection, CDI) 案例，其中有 2 萬人因此死亡。目前的藥物治療無法有效解決這種病原體或疾病的兩階段生命週期的發病機制，故藥物治療臨床結果並不佳。

微菌叢

微菌叢 (microbiota) 又稱為正常菌叢，居住在宿主體內的微生態聚落。腸道是微菌叢在人體內聚集最多地方。人類腸道微菌叢是一個由數千種細菌組成的多樣化微生態系統，健康的腸道微菌叢有益於對抗病毒菌在腸道增殖，稱作定殖抗性 (colonization resistance)。腸道微菌叢受到破壞導致腸道微生態失調 (gut dysbiosis) 是困難梭狀桿菌感染的先決條件，困難梭狀桿菌感染發病機制如圖一所示。



圖一、困難梭狀桿菌感染發病機制。健康的腸道微菌叢 (左上角) 被抗生素改變成易感狀態，可能發生無症狀定殖或有症狀困難梭狀桿菌感染。部分患者無法使微菌叢恢復到健康狀態，致使困難梭狀桿菌感染復發。糞便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation) 可幫助微生物群恢復到可抵抗困難梭狀桿菌感染狀態。¹

抗生素 vs. 困難梭狀桿菌

產生毒素的困難梭狀桿菌會導致結腸炎和嚴重腹瀉症狀，vancomycin 和 fidaxomicin 可藉由殺死這類困難梭狀桿菌來緩解症狀，但這些抗生素並不能殺死困難梭狀桿菌的孢子 (spores)，一旦抗生素停用，孢子便很快萌芽 (germination) 變成會產生毒素的繁殖體。初級膽酸 (primary bile acids) 是由肝臟合成，而次級膽酸 (secondary bile acids) 是結腸中的正常菌叢的相關代謝產物，當次級膽酸濃度超過初級膽酸濃度時，困難梭狀桿菌孢子萌芽便會受到抑制。

厚壁菌門 (Bacillota 或 Firmicutes) 是一大类細菌，多數為革蘭氏陽性菌，有細胞壁的結構，通常呈球狀或桿狀，是人類腸道中比例最高的兩種菌門之一，可調節微菌叢代謝物的生產和消耗，維持次級膽酸的濃度，對宿主防禦和定殖的阻抗性很重要，但抗生素的使用會導致這些有益的厚壁菌的損失，改變腸道微菌叢的組成和功能，使得初級膽酸濃度相對增加，而促使困難梭狀桿菌孢子萌發和進入疾病復發循環。

TcdA 和 TcdB 是困難梭狀桿菌的主要毒力因子，會造成上皮損傷和有症狀的感染。困難梭狀桿菌感染可能為自限性 (self-limited)，但通常需要藉助具對抗困難梭狀桿菌能力的抗生素來治療感染，然腸道微生物群無法恢復到健康狀態時，即可能導致感染復發，大多數復發時間發生在抗生素完成治療後幾天至幾週內²。

糞便微生物群移植

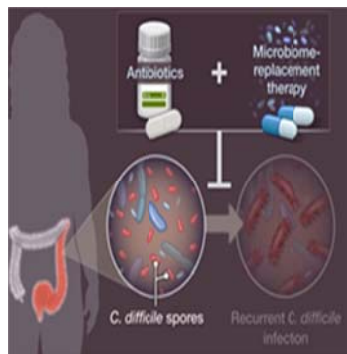
糞便微生物群移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 並非什麼新療法，古代中國就有人做過，但近代一直到 1950 年代，才有人開始使用其來治療偽膜性結腸炎，但一直無完整的文獻紀錄，直到 1983 年 Schwann 等人發表了一篇使用糞便浣腸劑成

功地在 24 小時內緩解了一位 65 歲患者的 CDI 症狀；之後陸續有人發表相關治療，從健康捐贈者中取出糞便，使用的稀釋劑有自來水、生理食鹽水，到優格、牛奶、洋車前子殼等，攪拌後由鼻胃管、胃內視鏡、大腸直腸內視鏡或浣腸劑等各種不同途徑植入病人的胃腸道。糞便混合物通常在使用前製備，但也有人用冰凍的糞便製備也同樣有效。FMT 雖然對復發性困難梭狀桿菌感染有療效，但統計上之有效性 (efficacy) 範圍很寬，最佳使用劑量不明，且糞便微生物群移植具有未被發現或可能致病人住院或死亡之新興病原體 (emerging pathogens) 如冠狀病毒 (coronavirus) 傳播風險。

口服微生物群療法

相較於糞便微生物群移植，口服微生物群療法是一種研究中用於預防困難梭狀桿菌感染復發之更安全、侵入性更小的方法。

一項三期、隨機試驗³，對使用抗生素治療後症狀緩解的多發性困難梭狀桿菌感染患者(≥ 3 次發作)給予每天一次，每次 4 粒膠囊 SER-109 口服膠囊，

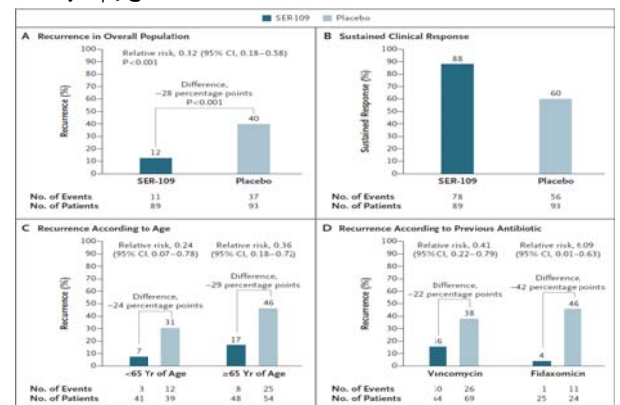


連續 3 天，分析 8 週內，其對降低困難梭狀桿菌感染復發是否持續有效。

SER-109 口服膠囊是在符合美國 FDA 所核准的捐贈者篩選和製造程序 (program) 下，四名捐贈者經過一連串廣泛性健康檢查，包括個人和家族病史，實驗室化學和血液學篩檢，尿液分析以及血液和糞便的病毒、細菌和寄生蟲檢測，在純化後，取得活的厚壁菌門孢子 (家族包括 clostridaceae、erysipelotrichaceae、lachnospiraceae、oscillospiraceae、peptostreptococcaceae、

ruminococcaceae、unclassified clostridiales) 微生物群治療劑，對胃酸具有抵抗力，可透過口服途徑給予。SER-19 之治療理論基礎是假設這些孢子形成的細菌會與困難梭狀桿菌在代謝上競爭必需營養素 (essential nutrients)，調節膽酸表現 (profiles)，重塑定殖的抵抗力。

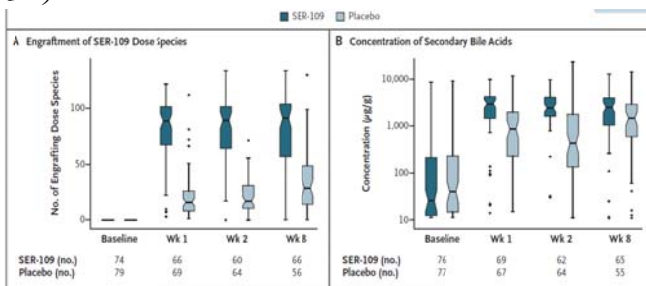
此研究最終納入分析人數為 188 人，分為安慰劑組及 SER-19 組，結果顯示 SER-19 感染復發率為 12%，遠低於安慰劑組 (40%) (RR: 0.32, 95% CI: 0.18-0.58, $p < 0.001$)；SER-19 組有較高的持續臨床反應 (88% vs. 60%)；依年齡層分析，< 65 歲組和 ≥ 65 歲相對感染復發相對風險分別為 0.24 (95% CI 0.07-0.78) 及 0.36 (95% CI 0.18-0.72)；依先前抗生素使用類別分析，vancomycin 組及 fidaxomicin 組復發率相對風險分別為 0.41 (95% CI 0.22-0.79) 及 0.09 (0.01-0.63) (圖二)。此研究中，不良事件為輕度至中度胃腸道症狀，兩組發生率相似。但因受試者樣本數小，常規使用該治療前仍需就安全性做進一步的研究。



圖二、給藥後長達 8 週的終點顯示。初步療效分析的結果顯示，與安慰劑相比，SER-109 在降低困難梭狀桿菌感染復發風險方面具有優勢 (圖 A)。圖 B 顯示了持續臨床反應的分析，定義為在 8 週內用抗生素治療沒有復發。也顯示了根據年齡 (圖 C) 和接受不同抗生素 (圖 D) 族群的分析結果。

給予 SER-19 後，胃腸道內厚壁菌門種類的數量於第一週、第二週和第八週均可維持較高數量，而安慰劑組則於停止使用抗生素

後，逐步恢復，然數量仍偏低。SER-19 組在次級膽酸部份也保有較高的濃度（參照圖三）。



圖三、給予 SER-19 或安慰劑後微生物群（microbiome）的組成及代謝產物變化

結論

抗生素對於困難梭狀桿菌感染之治療是有效的，但不足以在停藥後維持有效的臨床反應，因此需要一種雙管齊下的治療方法，例如重建腸道內的正常菌叢。在使用標準抗生素治療及腹瀉症狀緩解後，及早給予口服 SER-109，在降低困難梭狀桿菌感染復發控制上具有明顯的優勢。

參考資料

- 1) Krishna Rao, Vincent B. Young, Fecal microbiota transplantation for the management of Clostridium difficile Infection. *Infect Dis Clin N Am* 29 (2015) 109–122.
- 2) Abujamel, T., Cadnum, J. L., Jury, L. A., Sunkesula, V. C., Kundrapu, S., Jump, R. L., ... & Donskey, C. J. (2013). Defining the vulnerable period for re-establishment of Clostridium difficile colonization after treatment of C. difficile infection with oral vancomycin or metronidazole. *PloS one*, 8 (10), e76269.
- 3) Feuerstadt, P., Louie, T. J., Lashner, B., Wang, E. E., Diao, L., Bryant, J. A., & von Moltke, L. (2022). SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent Clostridioides difficile Infection. *New England Journal of Medicine*, 386 (3), 220-229.