

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：

Aripiprazole injection (Abilify Maintena®)

陳泓凱、陳品豪

前言

Aripiprazole 為一個非典型的抗思覺失調症藥品，其機轉為多巴胺 D₂ 及血清素 5-HT_{1A} 接受體的部分促效作用，由多個臨床試驗得知 aripiprazole 與其他抗思覺失調症的藥品相較，較少代謝及心血管相關副作用。2002 年美國 FDA 核准口服 aripiprazole (Abilify®) 上市，其適應症為思覺失調症、雙極性疾患、自閉症及輔助治療重鬱症等。預防發作為治療思覺失調症的一大挑戰，因此類病人遵醫囑性差，易造成反覆的住院及增加照顧者的壓力，所以長效抗思覺失調症注射劑確實可以改善此問題。Aripiprazole (Abilify Maintena®, 中文商品名「安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮劑」) 被視為改善上述問題之思覺失調症新藥。2017 年衛福部核准上市，適應症為治療成人思覺失調症及第一型雙極性疾患維持治療之單一療法。本院備有的規格為單次使用之預充填雙腔注射筒，含有 400 mg aripiprazole monohydrate 凍晶粉末及滅菌注射用水；該藥品排除半衰期由口服的 75 小時增長為 47 天。

藥品特性^[1]

Abilify Maintena® 的活性主要來自於原型藥，較少部份來自其主要代謝物 dehydro-aripiprazole。Aripiprazole 主要經由 CYP2D6 和 CYP3A4 代謝，故 CYP2D6 不良代謝者和併用 CYP2D6 抑制劑或 CYP3A4 抑制劑超過 14 天的患者，建議調整劑量。此外，也應避免同時使用 CYP3A4 促效劑，以免血中濃度未達有效治療濃度。

用法

Abilify Maintena® 僅可由醫療專業人員進行深部肌肉注射(通常為三角肌或臀部肌肉)，其建議起始和維持劑量為每個月 400 mg，且投與下一個劑量的時間應至少在前一次注射的 26 天後。另外，在 Abilify Maintena® 第一個劑量注射後，須繼續接受連續 14 天的口服抗精神病藥物，以確保在 Abilify Maintena® 初始治療期間維持抗精神病藥物的治療濃度。

注意事項^[1]

從未使用 aripiprazole 的患者可於使用 Abilify Maintena® 前，先服用兩週 aripiprazole 口服藥品，以確立其對 aripiprazole 之耐受性。

假如漏打第二或第三個劑量，且距離上一次注射已超過 4 週但小於 5 週，應立即注

射下一個劑量；若距離上一次注射超過 5 週以上，應立即注射下一個劑量並同時重新給予口服 aripiprazole 14 天。假如漏打第四個或是之後的劑量，且距離上一次注射已超過 4 週但小於 6 週，應立即注射下一個劑量；若距離上一次注射超過 6 週以上，應立即注射下一個劑量並同時重新給予口服 aripiprazole 14 天。

Abilify Maintena[®] 需於再配製後 30 分鐘內使用完畢。

不良反應

常見不良反應(發生率 $\geq 5\%$ ，且 aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍以上)為：

1. 體重增加(aripiprazole 組為 16.8%；安慰劑組為 7%)。
2. 靜坐不能(aripiprazole 組為 11.4%；安慰劑組為 3.5%)。
3. 注射部位疼痛(aripiprazole 組為 5.4%；安慰劑組為 0.6%)。
4. 鎮靜(aripiprazole 組為 5.4%；安慰劑組為 1.2%)。

由臨床試驗得知，aripiprazole 長效劑型與口服劑型的療效及安全性相當。2016 年 5 月 3 日美國從不良事件通報系統資料庫 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 及其他醫學文獻中發現，含 aripiprazole 成分之藥品可能會引起衝動控制的問題，而其中以病態性的賭博(共 164 例)及強迫性相關行為(共 20 例)最為常見。以上大多數案例於服藥前並無衝動控制之相關問題，且於降低劑量或停藥後的幾天到幾週內，症狀有所改善甚至停止。因此，建議病人及其家屬若發現服藥後出現未曾發生的衝動行為或行為加劇，應立即告知醫療專業

人員，不可以擅自停藥；而醫療專業人員也應立即考慮停藥或是降低藥物的劑量^[2]。

服用抗精神病藥物的失智症相關老年病患會提高死亡率，風險是安慰劑組的 1.6~1.7 倍。Abilify Maintena[®] 並未被核准用於治療失智症相關的精神疾病。

結論

本院抗精神病藥品之長效注射劑型有三種，相關比較詳見表一。三種藥品在治療的有效性是相似的，因此藥物之選擇主要考量病人對於藥品的反應、之前對哪個抗精神病症狀用藥有治療效果及不同藥物的副作用來決定^[5]。本藥品相較於其他兩者，在腎功能不全、肝功能不全病人的使用上不需要進行劑量上的調整；另外，由表二可知，雖然注射於三角肌的吸收速率(C_{max})較臀部肌肉高，但兩者之吸收程度(AUC_t , AUC_{∞})是相似的，故推論兩者在吸收速率上之差異可能因為肌肉量及藥物在該部位穿透能力所造成，但以最終藥品療效而言，注射於三角肌和臀部並無太大差異。目前 aripiprazole (Abilify Maintena[®]) 使用對象仍以口服 aripiprazole 治療穩定者為主。

參考資料

1. Abilify Maintena[®] (aripiprazole intramuscular extended-release injection) [package insert]. Rockville, MD: Otsuka America Pharmaceutical Inc.; 2017.
2. US FDA Drug Safety Communications: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole.
3. Raoufinia A et al. Aripiprazole once-monthly 400 mg: Comparison of pharmacokinetics, tolerability, and safety

表一、成大醫院抗精神病藥品之長效注射劑比較^{1,4}

學名	Aripiprazole	Paliperidone palmitate	Risperidone
商品名	Abilify Maintena	Invega Sustenna	Risperdal Consta
劑量規格	400 mg/syringe	100 mg/1 mL/syringe 150 mg/1.5 mL/syringe	25 mg/vial
投與途徑	IM	IM	IM
一般建議劑量	400 mg QM	起始劑量在第 1 天及第 8 天分別為 234 mg、156 mg；每月一次的維持劑量為 39~234 mg。	建議劑量為 25 mg Q2W，最大劑量不要超過 50 mg Q2W。
腎功能劑量調整	No	對輕度腎功能缺損($50 \leq \text{CrCl} < 80 \text{ mL/min}$)的病人，建議起始劑量為第 1 天投予 156 mg，並於 1 週後投予 117 mg。之後則每月一次注射 78 mg。不建議用於中度或重度腎功能缺損者。	腎功能不全的病人對 >2 mg 的口服 risperidone 耐受度佳，即可給予 25 mg Q2W (或 12.5 mg)。
肝功能劑量調整	No	No	肝功能不全的病人對 >2 mg 的口服 risperidone 耐受度佳，即可給予 25 mg Q2W (或 12.5 mg)。
T _{max}	三角肌 4 天 臀部肌 5~7 天	13 天	28 天
T _{1/2}	30 to 47 天	25~49 天	3~6 天
代謝途徑	CYP2D6、CYP3A4	CYP2D6、CYP3A4	CYP2D6
活性代謝物	Dehydro-aripiprazole	無	9-Hydroxyrisperidone
懷孕分級	C	C	C
健保價(元)	8522	100 mg/syringe: 8838 150 mg/syringe: 9169	2989
衛福部核准適應症	治療成人的思覺失調症及第一型雙極性疾患維持治療之單一療法	治療思覺失調症、分裂情感障礙症之急性治療的單一治療藥物或作為情緒穩定劑	治療急性及慢性思覺失調症之精神病及其他有明顯活性症狀或負性症狀的精神異常狀況

表二、Abilify Maintena[®]在不同注射部位注射第一劑後的藥物動力學比較³

注射部位	三角肌	臀部肌肉	GMR (90% CI)
C _{max}	170 (58.6)	136 (70.3)	1.31 (1.02-1.67)
t _{max} ^a	7.1 (4.0-63.1)	24.1 (4.1-70.0) ^b	N/A
AUC _t	7360 (2420)	7340 (2360)	0.99 (0.80-1.23)
AUC _∞	7590 (2590)	7920 (2580)	0.95 (0.75-1.21)

AUC: 血中濃度對時間作圖之曲線下面積；C_{max}:血中濃度最大值；t_{max}:達血中濃度最大值所須時間；GMR (geometric mean ratio):幾何平均數之比值

a: 其數值為中位數(最小值-最大值)。其他參數均為平均數(標準差)

b: p<0.05

(資料來源 Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20(4): 295-304)

of deltoid versus gluteal administration.

Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(4):

295- 304.

4. Invega TrinzaTM (paliperidone palmitate intramuscular extended-release injection suspension) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2018.
5. Kane JM et al. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. Br J Psychiatry Suppl. 2009;52:S63-7.