

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
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

新藥介紹：Benralizumab

劉懿萱、王瓊儀

前言

Benralizumab inj 30 mg/Pre-filled syringe (Fasenra[®], 中文商品名：肺昇朗注射液劑) 為一種人源、IgG1 κ 的單株抗體，能夠專一性的結合在嗜酸性球人類介白素-5 受體的 α 次單元 (IL-5R α)，抑制 IL-5 與嗜酸性球的結合。並增強抗體依賴性細胞介導的細胞毒性，進而促使嗜酸性白血球和嗜鹼性白血球細胞凋亡[1]。FDA 於 2017 年核准該藥品用於年齡 12 歲以上嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘，做為附加維持治療。

藥品特性

目前用來抑制人類介白素-5 (Interleukin-5) 的單株抗體作用機轉可分為兩種：(1) 直接與 IL-5 結合，例如：mepolizumab (2) 作用於 IL-5 受體 α 次單元，例如：benralizumab。

Benralizumab 作用於 IL-5 受體 α 次單元上，由於結構中無海藻糖，能高度親合於免疫作用細胞 (例如：自然殺手細胞、巨噬細胞) 上的 Fc γ RIII 受體，活化抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)，進而讓嗜

酸性白血球及嗜鹼性白血球凋亡。因此，給予 benralizumab 後，不僅可以大量減少血液、氣管黏膜及痰液中的嗜酸性白血球數量，還能抑制骨髓中嗜酸性白血球的分化及成熟[1]。療效方面，在急性發作大型臨床試驗 SIROCCO 中指出，比起給予安慰劑組別，每四週或是每八週給予 benralizumab 的組別皆可以在 48 週後顯著改善年度氣喘惡化發生率以及病人使用氣管擴張劑前的 FEV₁。與安慰劑組相比，氣喘症狀在每八週使用的患者有明顯改善，然而，每四週使用的病人則沒有統計上顯著差異[2]。相似的結果也呈現在 CALIMA 試驗中。另一項 ZONDA 試驗則是探討病人使用 benralizumab 與否對口服類固醇的劑量的影響，結果顯示使用 benralizumab 的組別相較基準點減少 75% 口服類固醇劑量，且對於減緩年度氣喘惡化發生率也有顯著差異，但在第 28 週時，FEV₁ 在兩組並沒有統計上的顯著差異[3]。

相關文獻

日本研究針對 Jikei 大學附設醫院於 2018 年 7 月到 2019 年 12 月之間收納 24 位嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，比較之前先使用 mepolizumab 後轉換到 benralizumab 患者以及直接使用 benralizumab 病人在相關參數、惡化程度及口服類固醇維持劑量的差異。研究結果顯示

所有使用 benralizumab (含之前使用 mepolizumab) 患者其嗜酸性球與嗜鹼性球在周邊血管數量有明顯下降，但在肺功能、氣喘控制測驗分數、年度氣喘惡化發生率以及口服類固醇維持劑量上，兩組並沒有顯著差異[4]。

注意事項

此藥物為事先填充於注射器的注射劑型，使用劑量為前三劑每 4 週一次皮下注射，之後每 8 週一次皮下注射。未開封前應置於冷藏(2~8°C)。施打前應先置於室溫中約 30 分鐘回溫，並且於 24 小時內使用完畢。另外，此藥不適用於治療其他嗜酸性白血球疾病或緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態[5]。

目前此藥物於 109 年 3 月 1 日納入健保給付，其規範限定為：

- 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良之 18 歲以上成人病患，且需符合下列條件：
 - 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者：
 - 過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。
 - 過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5 mg 或等價當量 (equivalent)。
 - 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 ≥ 300 cells/mcL。
- 使用頻率：第一個 8 週使用不得超過 3 次 (第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超

過 1 次。

- 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若惡化情形減少，方可繼續使用。

不良反應

Benralizuma 在臨床試驗中常見之副作用為[6]：

發生率 > 10%：免疫相關：抗藥抗體生成 (13%)。

發生率介於 1%到 10%：中樞系統：頭痛(8%)、呼吸系統：咽喉炎(5%)、其他：發燒(3%)。上市後通報的不良反應：過敏反應、血管性水腫。

結論

目前院內用於治療嚴重氣喘藥物的單株抗體生物製劑共有兩項藥品 (整理如表一)；由於機轉的不同，研究顯示 benralizumab 在下降血中嗜酸性及嗜鹼性白血球的能力較佳，能顯著降低氣喘惡化發生率及口服類固醇的劑量。[1] 目前也有研究開始朝向針對同樣由嗜酸性球引起之不同適應症發展。劑型設計為預填式劑型，使用上更方便，也可降低因為調配藥物而導致的人為失誤及安定性不佳的問題。目前此藥品已於 109 年正式納入健保，但仍有較多給付上的限制，因此，在選擇藥物上也應評估病人經濟負擔的可能。

參考文獻

- Dávila GI et al. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019 ;29(2):84-93.
- Bleecker ER et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe

- asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27.
3. Nair P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-58.
 4. Numata T et al. Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. *BMC Pulm Med*. 2020 ;20 (1):207.
 5. Benralizumab inj 30mg/Pre-filled syringe (Fasenra[®]) 藥品仿單。
 6. Lexicomp.Benralizumab:Drug Information.

表一、本院用於治療嚴重氣喘之 Anti-Interleukin-5 單株抗體藥物比較表

學名	Benralizumab	Mepolizumab
商品名	Fasenra	Nucala
規格	30 mg/Pre-filled syringe	100 mg/vial
途徑	皮下注射	皮下注射
儲存條件	冷藏 (2-8°C)，置於原包裝內室溫可存放 14 天。避光存放。	冷藏 (2-8°C)
建議劑量	30 mg SC q4w for the first 3 doses, and then 30 mg SC q8w.	氣喘：100 mg SC q4w 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：300 mg SC q4w
兒童劑量	大於 12 歲及青少年：同成人劑量 小於 12 歲：未確立安全性及療效	6-11 歲兒童：40 mg SC q4w 大於 12 歲及青少年：100 mg SC q4w
腎功能不佳劑量調整	無需調整劑量	
肝功能不佳劑量調整	無需調整劑量	
藥物動力學		
BA	59%	80%
代謝途徑	全身蛋白質水解酵素	全身蛋白質水解酵素
排除半衰期	約 15.5 天	約 16-22 天
健保價(元)	67,173	34,245
健保給付限制	<p>1. 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 18 歲以上成人病患，且需符合下列條件：</p> <p>(1) 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者：</p> <p>I. 過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。</p> <p>II. 過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5 mg 或價當量 (equivalent)。</p> <p>(2) 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 ≥ 300 cells/mcL。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 使用頻率：(109/3/1)</p> <p>(1) Mepolizumab: 每 4 週使用不得超過 1 次。</p> <p>(2) Benralizumab: 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。</p> <p>4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。備註：「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。</p>	
副作用 (>3%)	過敏性休克、頭痛、血管水腫、咽喉炎、發燒	頭痛、濕疹、注射部位反應、背痛、倦怠