



發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
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：Nintedanib

李玟佑¹、吳其諦

前言

當人體的肺泡細胞受損，肺泡附近的纖維母細胞(fibroblast)會受刺激，經多種受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)活化後，分化成肌纖維母細胞(myofibroblast)，肌纖維母細胞便會分泌膠原蛋白等進行組織修復。特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的病人，肌纖維母細胞失去正常凋亡的功能，使得間質外細胞過度增生及增厚，影響肺泡正常換氣功能。

IPF 的發生原因目前仍不是很明確，發病過程為慢性、漸進性的肺功能惡化，好發於 50 歲以上老年人，男性多於女性，多數患者有吸菸史。臨床症狀為不明原因的乾咳、呼吸困難、杵狀指及發紺等。

機轉與適應症

研究發現血小板衍生之生長因子受體(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、纖維母細胞生長因子受體(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)參與 IPF 的致病機轉，nintedanib 能夠抑制多種受體酪胺酸激酶，減緩肌纖維母細胞的增生。此

外，nintedanib 亦會抑制非受體酪胺酸激酶(non-receptor tyrosine kinases, nRTK)，如：Lck、Lyn、Src 激酶及似 Fms 酪胺酸激酶 3 (Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3)，但抑制 nRTK 和 FLT3 對於特發性肺纖維化療效的治療貢獻度，目前仍不明確。

用法與劑量

Nintedanib 用於 IPF 的建議劑量為 150 mg，一天兩次，間隔 12 小時服用。研究顯示食物可增加藥物的生體可用率，故建議飯後服用。若忘記服藥，勿補服漏掉的劑量，直接於下一次排定時間服用下一劑。Nintedanib 味道極苦，勿磨粉、剝半或咀嚼膠囊。

特殊族群使用 nintedanib 之建議劑量如下：

1. 腎功能不佳者：Ccr $\geq$ 30 mL/min，無需調整劑量；Ccr < 30 mL/min 或 ESRD 病人，廠商並未提供任何建議。
2. 肝功能不佳者：輕度肝功能不全者(Child-Pugh class A) 建議劑量為 100 mg q12h，若病人無法忍受副作用時，則停止使用；中重度肝功能不全者(Child-Pugh class B-C)，不建議使用。
3. 因不良反應調整劑量
 - (1) 肝毒性：肝指數(AST 或 ALT) 大於正常值上限(ULN)的 3 倍及小於 ULN

¹ 嘉南藥理大學藥學系實習生

5 倍，且無任何肝損傷的症狀者，應中斷治療或調整劑量為 100 mg q12h；中斷治療後肝指數回復到正常時，可以重新用藥，由低劑量 100 mg q12h 開始。肝指數為 ULN 的 5 倍或是大於 ULN 3 倍且有肝損傷的症狀者，應停止治療。

- (2) 腸胃毒性(如腹瀉、噁心、嘔吐等)：可以暫時停藥或降低劑量，若使用劑量為 100 mg q12h 時仍有上述不適，則停止用藥。

藥物動力學

Nintedanib 血中濃度與劑量呈線性關係，飯後服用較空腹增加約 20% 的藥物血中濃度，飯後 2-4 小時血中濃度最高，一週內可達穩定濃度。

Nintedanib 的蛋白質結合量高達 97.8%，主要經由酯酶 (esterase) 水解，再由 UGT 酵素進行醛糖酸化代謝，僅一小部分由 CYP 路徑代謝。約 93.4% 劑量經由糞便排出體外，主要以代謝物 BIBF 1202 型態排除；排除半衰期為 9.5 小時。

藥物交互作用

Nintedanib 與 P 糖蛋白和 CYP3A4 抑制劑同時併用時 (例如：erythromycin)，可能會增加 nintedanib 的血中濃度，應密切監測病患是否發生藥物不良反應。與 P-糖蛋白和 CYP3A4 誘導劑併用時，如：rifampicin，可能使 nintedanib 之 AUC 減少 50%，故應避免併用。Nintedanib 是一種 VEGFR 抑制劑，與抗凝血劑併用，可能會增加出血風險，應密切監測，必要時應調整抗凝血藥物治療劑量。

藥物不良反應

Nintedanib 最常見的胃腸副作用為腹瀉，大部分病患皆為輕度至中度，且是在治療開始 3 個月內出現。病患若發生腹瀉，可以適當補充水分與服用止瀉藥 (例如：loperamide)，如果腹瀉持續，可考慮調整劑量或暫時中斷治療。此外，患者若發生噁心、嘔吐現象，可以給予支持性照護(包括止吐劑)；若嚴重噁心、嘔吐不止，建議調降劑量或中斷治療。

試驗中服用 nintedanib 曾出現肝臟酵素升高現象，在調整藥品劑量或停用後，肝臟功能可逆性的回復，建議在接受藥品治療前、治療前三個月期間每月一次、之後每三個月一次、及臨床需要時皆應檢測肝功能。

用藥注意事項

1. 由於使用 nintedanib 可能導致肝損傷事件，除建議定期檢測肝功能之外，亦應提醒病人，若出現皮膚、眼白變黃，尿液呈茶色，胃的右側疼痛或比平常更容易出血或瘀血等症狀，應儘速回診。
2. 藥品可能對胎兒造成危害，建議具生育能力的女性病患在用藥期間至服完最後一劑藥品後三個月內，都應該做好避孕措施。
3. Nintedanib 及代謝物會分泌至乳汁中，可能會對哺乳中的嬰兒造成嚴重的藥物不良反應，故應考量藥物對母體的重要性後，再決定停止哺乳或停用此藥。
4. 服藥期間若有同時服用抗癲癇、抗凝血劑、抗結核藥或抗生素等藥品，應告知醫生，以避免藥物交互作用。
5. 因其藥性被視為危害藥品，拿取藥品時，請戴手套以避免因接觸產生毒性。

臨床試驗

跨國性的 Phase 2 臨床試驗(TOMORR-

OW)，確定每日投與 2 次的 nintedanib 150 mg，可延緩 IPF 疾病進展及減少急性惡化的風險。其後重覆的 2 次 Phase 3 隨機雙盲試驗 (INPULSIS-1、INPULSIS-2)，也確認 nintedanib 用於 IPF 的療效與安全性。INPULSIS-1、INPULSIS-2 共收錄 1066 位患者，以 3：2 比例分配，研究的主要觀察終點為用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的年衰退率，次要觀察終點為急性惡化時間和聖喬治呼吸生活品質問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire)。

在 FVC 年衰退率部份，INPULSIS-1 試驗結果顯示：nintedanib 相較於安慰劑組，其 FVC 的年衰退率相差 125.3 毫升 (95% CI, 77.7-172.8; $P < 0.001$)；INPULSIS-2 試驗則指出 nintedanib 與安慰劑組差異為 93.7 毫升 (95% CI, 44.8-142.7; $P < 0.001$)。使用 nintedanib 能有效延緩 IPF 患者的肺功能退化。

在延緩 IPF 急性惡化部分，INPULSIS-1 試驗顯示 nintedanib 與安慰劑組無差異；INPULSIS-2 試驗則指出 nintedanib 可延長患者急性發作的時間 (HR, 0.38; 95% CI, 0.19-0.77; $P = 0.005$)。兩次的臨床試驗結果並不同，但後續藉由統合分析，間接證實 nintedanib 能延緩 IPF 患者的肺功能退化及急性惡化之療效。

基於臨床試驗結果，2014 年 FDA 核准 nintedanib 用於治療 IPF，2017 年台灣健保核准給付。

結論

特發性肺纖維化是一死亡率高又不可逆的罕見疾病，目前鮮少有藥物可以緩解其疾病的進展。Nintedanib 是少數可以延緩疾病的藥物，雖然無法治癒，但可減緩病人的

肺功能退化，提高生活品質。

參考資料

1. Nintedanib 藥品仿單，2016 年
2. Richeldi L et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87.
3. Richeldi L et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82.
4. Fleetwood K et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3-b Suppl): S5-S16.