

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
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：Corifollitropin alfa

郭御風¹、蔡慧珊、陳美玉

前言

不孕症 (infertility) 是指在沒有避孕的情況下，經過一年以上的性生活，而沒有成功受孕者。年齡超過 35 歲的婦女，懷孕能力明顯下降，且由於文明進步與社會環境變遷等因素影響，罹患不孕症的人數似乎有與日遽增的趨勢。

以下介紹本院新進藥品 Corifollitropin alfa (Elonva[®]) 100 mcg/0.5 mL/syringe，為濾泡刺激素 (FSH) 的類似物，用於誘導多個濾泡發育。

化學結構

Corifollitropin alfa 是透過基因重組技術培養出來的醣蛋白 (圖一)，結構類似 r-FSH，其 β -subunit 除了具有與 r-FSH 的 β -subunit 一樣的 118 個氨基酸，還接上 hCG 的 β -carboxy-terminal peptide，這條 peptide 上含有 4 個 O-linked carbohydrate side chain，使得 Corifollitropin alfa 有較長的半衰期，但並不會表現出 LH/hCG 的活性。

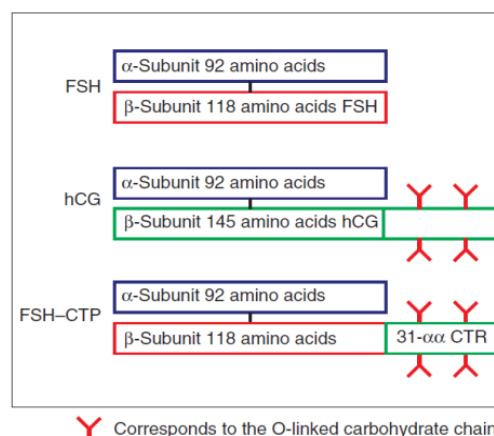
適應症與作用機轉

Corifollitropin alfa 為一持續型的濾泡刺激素，主要作用於 FSH 受體，直接刺激卵巢

本期要目

- 藥物介紹：Corifollitropin alfa……………郭御風、蔡慧珊、陳美玉
- 藥物介紹：Eribulin mesylate…侯思妤、蔡淑珍
- 藥物介紹：Lenalidomide……許世韻、何俊杰

中濾泡的發育。Corifollitropin alfa 於 99 年 11 月 12 日在台灣核准上市。適應症為在婦女接受人工協助生殖技術計劃時，與性腺刺激釋放激素拮抗劑 (GnRH antagonist) 併用，使用於控制下刺激卵巢以誘導多個濾泡發育，目前沒有健保給付。



圖一、FSH、hCG、Corifollitropin alfa 的結構

臨床療效

Ensure 為一雙盲雙模擬 (double-dummy) 隨機的臨床試驗，Engage 為一雙盲、不劣性隨機對照試驗 (non-inferiority-RCT)，分別收錄 18-36 歲之間、體重 60 公斤以下 (Ensure) 或 60 公斤以上 (Engage) 的病人，分別皮下注射 100 μ g Corifollitropin alfa 或 150 μ g

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

Corifollitropin alfa。實驗結果如表一，以 Corifollitropin alfa 治療的病人平均取卵數較每日使用 150 IU rFSH 或 200 IU rFSH 高(p 值小於 0.05)，達統計差異。其他療效參數，如持續懷孕率 (ongoing pregnancy) 在兩試驗中皆相近，無統計差異。

安全性以卵巢過度刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 發生比例為參數，在 Ensure 與 Engage 兩試驗中，發現使用 Corifollitropin alfa 組 OHSS 發生比例皆較高 (表二)，但未達統計差異。

表一、Ensure、Engage 試驗中使用 Corifollitropin alfa 與 rFSH 之平均取卵數

試驗類別/ 療效參數	Ensure 體重≤60 公斤		Engage 體重>60 公斤	
	100 µg Elonva (n=268)	150 IU rFSH (n=128)	150 µg Elonva (n=756)	200 IU rFSH (n=750)
平均取卵數	13.3±7.3	10.6±5.9	13.7	12.5
差異 (95% CI)	2.5 【1.2 ; 3.9】 p<0.001		1.2 【0.5 ; 1.9】 p=0.001	

表二、Ensure、Engage 試驗中使用 Corifollitropin alfa 與 rFSH 發生 OHSS 之比率

試驗類別/ 安全性參數	Ensure 體重≤60 公斤		Engage 體重>60 公斤	
	100 µg Elonva (n=268)	150 IU rFSH (n=128)	150 µg Elonva (n=756)	200 IU rFSH (n=750)
OHSS 發生率	6.7 %	4.7 %	7 %	6.3 %

藥物動力學

Corifollitropin alfa 絕對生體可用率為 48-70 %，34-57 小時後可達最高血中濃度。在使用建議劑量後，血液中 Corifollitropin alfa 濃度可以維持 7 天的多顆濾泡發育，因此單劑的 Corifollitropin alfa 可取代 rFSH 前七劑的注射。此藥分布體積為 6.5-13.1 L，排除半衰期

59-79 小時，主要經由腎臟排除。

劑量用法

Corifollitropin alfa 依據年齡和體重有不同建議劑量；36 歲以下、體重 ≤60 公斤建議劑量為 100 µg，體重 >60 公斤建議劑量為 150 µg。36 歲以上、體重 ≤50 公斤者目前沒有相關研究，體重 ≥50 公斤建議劑量為 150 µg。

Corifollitropin alfa 應於月經週期的早期濾泡期以單次皮下注射方式投與，最好注射於腹壁。經過醫師指導後，可由婦女自己或其伴侶施打。

特殊族群

目前尚未針對腎功能不全的患者進行臨床研究，但在腎功能不全的患者中，Corifollitropin alfa 的排除作用可能會減弱，因此不建議使用。

在肝功能不全患者方面目前也沒有資料，但肝代謝對 Corifollitropin alfa 之排除作用影響程度較小，不太會影響其藥物動力學特性。

副作用及注意事項

Corifollitropin alfa 常見副作用為卵巢過度刺激症候群 (5.2 %)、骨盆疼痛 (4.1 %) 與不適感 (5.5 %)、頭痛 (3.2 %)、噁心 (1.7 %)、疲勞 (1.4 %) 及乳房不適 (1.2 %)。發生卵巢過度刺激症候群時，目前多採用支持性療法，可獲得暫時性緩解。

在開始 Corifollitropin alfa 治療前，應先針對夫妻的不孕狀況進行適當的診斷，評估是否有懷孕禁忌，並給予適當的治療。Corifollitropin alfa 一個治療週期只能施打一劑，在使用後七日內也不應投與 rFSH。

禁忌及交互作用

Corifollitropin alfa 會影響女性生殖系統，因此在有生殖系統異常或相關疾病的女性為使用禁忌，如：卵巢/乳房/子宮/腦下垂體或下視丘腫瘤、原發性卵巢衰竭、曾有卵巢過度刺激症候群病史、基礎卵巢濾泡數（antral follicle）大於 20 的患者、先前控制性卵巢刺激（Controlled ovarian stimulation, COS）週期中，超音波檢查結果有超過 30 個濾泡大於 11 毫米。

Corifollitropin alfa 和其他藥物之交互作用不明，但因不經 CYP450 酶代謝，預期不會和其他藥物產生此方面的交互作用。

儲存方式

Corifollitropin alfa 冷藏（2-8°C）可保存 3 年。為方便起見，亦可存放於 25°C 以下的環境，但不可超過一個月。

院內同類藥品比較

Corifollitropin alfa 與本院 FSH 類似物的比較請見表三。

結論

Corifollitropin alfa 為新一代的長效型濾泡刺激素，用於刺激卵巢以誘導多個濾泡發育，單一劑量效果可以維持七天。就目前的研究資料顯示，其不論在療效或安全性，相較於傳統短效的 rFSH 皆無太大差異，但在劑量上無法做調整、花費也較高，不過一個療程僅須施打一劑，病人在用藥上較為便利，可大幅度降低每天施打的壓力、維持病人正常的生活作息與品質。

參考資料

1. Elonva® 藥品仿單 Aug 22, 2014.
2. The corifollitropin alfa Ensure study group: Andreas Obruca, et al. Corifollitropin alfa

for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. Reproductive BioMedicine Online (2010) 21, 66-76.

3. Devroey P., et al on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Human Reproduction, 2009; 24(12): 3063-72.
4. Leao RB, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction : an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics 2014;69(4):279-93.

三、院內同類藥品比較

	Corifollitropin alfa	Follitropin alfa	Follitropin beta
商品名	Elonva	Gonal-F	Puregon
劑型規格	100 mcg/0.5 mL	450 IU/0.75 mL/cart	300 IU/0.36 mL
適應症	婦女接受人工協助生殖技術 (assisted reproductive technology, ART)時，使用於控制下刺激卵巢，以誘導多個濾泡發育。	女性患者 (1) Clomiphene 治療無效者。 (2)用於 ART，刺激多濾泡發育。 (3)與 LH 併用於嚴重缺乏黃體刺激激素與濾泡刺激激素患者的濾泡刺激成長。 男性患者 先天或後天性腺刺激素不足之性腺功能低下症，併用 hCG 刺激精子生成。	女性患者 (1) Clomiphene 治療無效者。 (2)受控制下之卵巢過度刺激，誘導多個濾泡發育，應用在各種人工協助生殖計劃。 男性患者 因促性腺激素分泌不足所引起的精子生成不足症。
用法用量 (以 ART 用法用量表示)	皮下注射 一個療程僅能打一劑 ≤ 60 kg:100 mcg > 60 kg:150 mcg	皮下注射 150-225 IU, 10 days (5-20 days) Max: 450 IU/day 依卵巢的反應調整劑量	皮下注射 Day 1-4: 100-225 IU Day 6-12: 75-375 IU 依卵巢反應調整劑量
半衰期	70 hr (59-82 hr)	24-37 hr	40 hr (12-70 hr)
副作用	OHSS、頭痛、噁心、疲勞、骨盆疼痛與不適、乳房不適	OHSS、腹痛、腹脹、腹瀉、嘔吐、噁心、體重增加、可能會增加紫質症急性發作的危險性	OHSS、骨盆疼痛、乳房不適、腹脹、頭痛、注射部位反應（瘀血、疼痛、發紅）
藥物交互作用	NA	與其他刺激排卵的藥物（如 hCG、clomiphene citrate）併用會加強濾泡反應，而與 GnRH agonist 或 GnRH antagonist 併用以促使腦下垂體作用失去敏感度，則可能需增加 GONAL-f [®] 誘發適當卵巢反應所需的使用劑量。	與 clomiphene citrate 併用會使濾泡反應增強。以 GnRH 增強劑將腦下垂體減敏化後，可能需較高劑量之 Puregon [®] 才能達到足夠之濾泡反應。
併用藥物	GnRH antagonist	GnRH agonist/ GnRH antagonist	GnRH agonist/ GnRH antagonist
腎功能不佳 劑量調整	腎功能不佳者 不建議使用	NA	NA
肝功能不佳 劑量調整	NA	NA	NA
自費價(元) /syringe	25,200	6,600	4,920
儲存	2-8°C 冷藏避光儲存 開封後室溫可儲存 28 天	2-8°C 冷藏儲存 25°C 以下可保存 3 個月 開封後室溫可儲存 28 天	2-8°C 冷藏避光儲存 25°C 以下可保存 3 個月 開封後室溫可儲存 28 天