

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：長效型 Paliperidone

陳品慈、林奴娟

前言

Paliperidone 525 mg/2.625 mL/syrng (Invega Trinza[®], 善妥達[®]持續性藥效肌肉注射懸浮劑) 為肌肉注射型之非典型抗思覺失調症藥品，其機轉為拮抗中樞神經系統多巴胺 D₂ 受體及血清素 5-HT_{2A} 受體，對腎上腺素 α₁ 與 α₂ 受體及組織胺 H₁ 受體亦有拮抗作用；美國 FDA 與衛福部食藥署分別於 2015 及 2016 年核准本藥用於已接受至少四個月 Invega Sustenna[®] (1 個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效肌肉注射懸浮劑) 充分治療至少 4 個月後之思覺失調症患者，但未被核准用於治療失智症相關精神疾病。

藥品特性

Invega Trinza[®] 為 3 個月施打一次的長效型針劑，對於服藥順從性不佳的病人，可代替每日的口服藥物，有助於控制病情，降低復發機率。

在藥物動力學方面，paliperidone palmitate 的水溶性極低，肌肉注射後會緩慢溶解並水解成 paliperidone，吸收後進入全身循環。藥物在注射的第 1 天即開始釋放，約在 30-33 天達最高血中濃度，可持續釋放長達 18 個月，並達穩定治療濃度 3 個月。注

射於手臂三角肌所達到的最高血中濃度比臀肌高 11-12%。根據口服 paliperidone 的研究資料顯示，paliperidone 經由肝臟 CYP2D6 及 CYP3A4 代謝，約 80% 左右排泄於尿中、約 11% 排泄於糞便中[1]。

在第三期臨床試驗中，共 305 位病人進入雙盲分析，隨機分派至 PP3M (paliperidone palmitate three-monthly) 或安慰劑組，觀察首次疾病復發的時間。在觀察到第 42 例的復發事件時進行期中分析，發現兩組出現首次復發的時間達顯著差異 ($p < 0.001$) 且較有利於 PP3M (hazard ratio=3.45；95% CI：1.73-6.88)。出現首次復發的 42 人中，安慰劑組 31 人(23%)、PP3M 組 11 人(7%)；出現首次復發的時間中位數安慰劑組為 274 天，PP3M 組則因出現復發現象的患者比例太低而無法估計，由於 PP3M 組療效明顯優於安慰劑組，因此試驗提前終止。在副作用及耐受性方面，Invega Trinza[®] 相較於安慰劑組常見的不良反應包括：體重增加、頭痛、錐體外症候群相關症狀、鼻咽炎及注射部位反應，但並沒有患者因為發生不良反應而停藥[2]。

Invega Trinza[®] 是目前治療思覺失調症唯一 3 個月型長效注射針劑，提供病況穩定患者另一種治療選擇，相較於 1 個月型注射針劑能夠減少患者入院及施打次數、疾病再復發率、節省時間及護理人員人力成本、提高用藥順從性。雖然以單月花費計算藥品價

格，兩者花費差異不大，但總體就醫花費能夠減少三分之一，且根據西班牙及荷蘭的藥物經濟相關研究，3 個月型注射針劑相較於 1 個月注射針劑是更具成本效益的 (cost-effective) [3]。

相關文獻

一篇雙盲、隨機分派的不劣性試驗中，收納來自 26 個國家共 1,016 位思覺失調患者，分別接受 paliperidone palmitate once-monthly (PP1M) 或 paliperidone palmitate three-monthly (PP3M) 治療 48 週，觀察兩組未出現疾病復發的患者數比率，結果 PP1M：90.0%、PP3M：91.2%，兩組間絕對差值為 1.2%，95% 的信賴區間為 -2.7% 到 5.1%，並符合大於 -15% 的不劣性臨界值，證實 PP3M 的療效並不劣於 PP1M。在副作用與耐受性方面與 PP1M 相仿，因嚴重不良反應退出試驗比率亦與 PP1M 無明顯差異 [4]。

注意事項

預定開始使用 Invega Trinza® 之前的最後兩劑 Invega Sustenna® 劑量建議使用相同劑量規格，以確保與維持劑量具有一致性。Invega Trinza® 建議劑量為先前使用 Invega Sustenna® 劑量之 3.5 倍，並可於預定投予下一劑 Invega Sustenna® 的時間點前後 7 天內投予 Invega Trinza®，之後每 3 個月依據病人的臨床反應及耐受性調整劑量施打，調整範圍為 273 -819 mg。

Invega Trinza® 僅供肌肉注射使用 (通常為手臂三角肌或臀部肌肉)，給藥前應確保藥品無異物，並用力振搖至少 15 秒，使藥品形成均勻懸浮液後於 5 分鐘內施打。

由於 paliperidone 對 α_1 受體的拮抗作用導致患者姿態性低血壓及昏厥的風險增加，一般來說在剛開始使用及增加劑量時較明

顯，因此應提醒患者在變換姿勢時需緩慢、小心。

Paliperidone 為 risperidone 的主要活性代謝物，故 Invega Trinza® 禁用於已知對 paliperidone 或 risperidone 過敏，或是對 Invega Trinza® 配方中之任一賦形劑過敏的患者。

不良反應

Invega Trinza® 在雙盲安慰劑對照試驗中，發生率至少 5% 且為安慰劑組 2 倍以上的不良反應 [1,2]：注射部位反應、體重增加、頭痛、上呼吸道感染、靜坐不能以及帕金森氏症。雙盲階段中觀察到的不良反應包括：焦慮 (8%)、失眠 (7%)、上呼吸道感染 (4%)、泌尿道感染 (3%)、血糖上升 (2%)、高泌乳素引起月經失調 (2%)、躁動 (1%) 等。

結論

院內治療非典型抗思覺失調的長效型針劑共有 4 種品項 (表一)，選擇時除了考量施打頻次的長短外，也應該留意是否需要口服藥品的重疊期，避免藥品在體內濃度的空窗期。此外，病人對副作用的耐受性也是重要的選擇因素 (表二)，尤其長效藥品在體內的效應較持久，副作用的時間也會相對延長，因此使用對象以穩定治療病人為主。Paliperidone 為 P-glycoprotein (P-gp) 的作用受質，與強效 P-gp 誘導劑併用時可能會降低其血中濃度，至於 CYP2D6 和 CYP3A4 在 paliperidone 代謝上雖然占比不大，但與強效誘導劑併用時仍須留意。

參考資料

1. Micromedex. Paliperidone. In: DRUGDEX (r) System. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics. [updated 2020 Sep

- 15th, cited 2020Sep 21th]. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com>
2. Berwaerts J, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(8):830–839.
 3. Brasso C, et al. Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13: 2767–2779.
 4. Savitz AJ, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7):pyw018
 5. Keepers GA, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association 2020. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines> (Accessed on August 4, 2021).
 6. Pharmacotherapy for schizophrenia: Long-acting injectable antipsychotic drugs. Lexicomp. UpToDate. [Topic 5250Graphic 59201 Version 19.0; cited 2021 Aug 4].
 7. Paliperidone palmitate (Invega Trinza[®]) 2019 年藥品仿單

表一、院內非典型抗思覺失調症之長效型注射藥品[1,5,6,7]

學名	Paliperidone palmitate		Risperidone	Aripiprazole
商品名	Invega Sustenna	Invega Trinza	Risperdal Consta	Abilify Maintena
規格 (含鹽基)	100 mg (156 mg)/ 1 mL/syrg 150 mg (234 mg)/ 1.5 mL/syrg	525 mg (819 mg)/ 2.625 mL/syrg	25 mg/vial	400 mg/syrg
途徑	IM			
建議劑量	50-150 mg QM	175-525 mg Q3M	25-50 mg Q2W	400 mg QM
最大劑量	150 mg QM	525 mg Q3M	50 mg Q2W	400 mg QM
劑量 轉換方式	口服 3 mg/day 給予 25-50 mg QM； 口服 6 mg/day 給予 75 mg QM； 口服 9 mg/day 給予 100 mg QM； 口服 12 mg/day 給予 150 mg QM	自原 Invega Sustenna®使用劑量 轉換： 75 mg→263 mg 100 mg→350 mg 150 mg→525 mg	口服 ≤ 3 mg/day 給予針劑 25 mg Q2W； 3 mg/day < 口服 ≤ 5 mg/day 給予針劑 37.5 mg Q2W； 口服 > 5 mg/day 給予 50 mg Q2W	無，建議起始劑量為 400 mg QM，如發生 不良反應可減為 300 mg QM
與口服藥重 疊期	不需要	不需要	3 週(併用原口服 劑量)	2 週(併用口服劑量 10-20 mg/day)
腎功能 不全劑量調 整	輕度腎功能不全 ($50 \leq \text{CrCl} < 80$ mL/min)的病人，起 始第一天給予 100 mg，一週後投予 75 mg，之後每月投予 50 mg；不建議用於 中度或重度腎功能 不全($\text{CrCl} < 50$ mL/min)	輕度腎功能不全 ($50 \leq \text{CrCl} < 80$ mL/min)的病人，應 使用 Invega Sustenna®調整劑量 達穩定後再換成 Invega Trinza®；不建 議用於中度或重度 腎功能不全($\text{CrCl} < 50$ mL/min)	接受針劑治療前以 口服 risperidone 給 藥，若可耐受至少 2 mg/day，即可給予 25 mg Q2W	不須依照腎功能調 整劑量，但 $\text{CrCl} < 15$ mL/min 未有資料
肝功能 不全劑量調 整	輕度到中度(Child-Pugh class A/B)： 不須劑量調整；重度患者尚未有資料		接受針劑治療前以 口服 risperidone 給 藥，若可耐受至少 2 mg/day，即可給予 25 mg Q2W	未有足夠肝功能不 全患者資料
T _{max}	13 天	30-33 天	29-31 天	4 天(三角肌) 5-7 天(臀肌)
排除 半衰期	25-49 天	84-95 天(三角肌) 118-139 天(臀肌)； 腎功能不全者 延長代謝	3-6 天，肝腎功能不 全者延長代謝	46.5 天
代謝途徑	肝：去烷基、羥化、脫氫、benzisoxazole 切 斷作用		肝：CYP2D6	肝：CYP2D6、 CYP3A4
健保價(元)	100 mg/syrg：8,563 150 mg/syrg：10,659.6	27,260	2,850	8,212

表二、抗思覺失調症藥品副作用強度比較[5]

副作用	Paliperidone	Risperidone	Aripiprazole
鎮靜	+	++	+
抗膽鹼作用	+	+	+
姿態性低血壓	++	++	+
體重增加	++	++	+
泌乳素升高	+++	+++	+
靜坐不能	++	++	++
帕金森症候群	++	++	+
肌張力不全	++	++	+
遲發性運動障礙	++	++	+