



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：王智弘

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

113 年 10 月第 223 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：tolvaptan (Samsca®)
2. 新藥介紹：donanemab (Kisunla™)

## 新藥介紹：tolvaptan (Samsca®)

撰稿：沈仕煊藥師；校稿：張怡婷總藥師

### 壹、前言

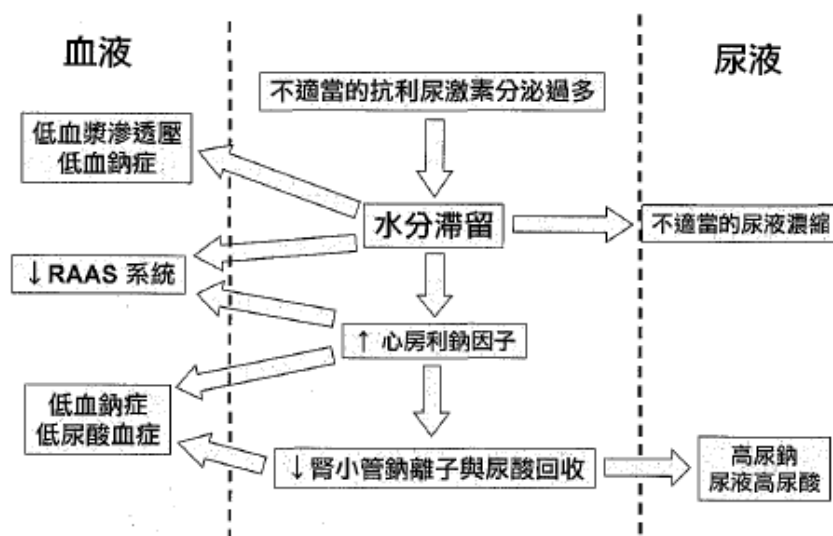
抗利尿激素分泌不適當症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 是由抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 不適當分泌，導致體內水分無法正常排出，造成水代謝失調，進而引起低鈉血症 (hyponatremia) 和血漿滲透壓低下的症狀<sup>1</sup>。這種情況下，過多的 ADH 會使腎臟過度回收水分，造成體液的稀釋，使血鈉濃度降低，並引起低滲透壓的狀況 (圖一)。

低鈉血症是血漿鈉濃度低於 135 mEq/L，而 SIADH 的基本診斷條件為：血中滲透壓低於 275 mOsm/kgH<sub>2</sub>O、尿液無法完全稀釋 (尿液滲透壓高於 100m Osm/kgH<sub>2</sub>O)、等體容積 (euvolemia)，尿鈉高於 30 mEq/L、排除甲狀腺及腎上腺機能低下、最近未使用利尿劑<sup>3</sup>。

導致 SIADH 的原因相當多樣化，範圍涵蓋中樞神經系統疾患、腫瘤異位分泌、藥物誘導等多種因素，如中風、腦出血、感染、創傷及精神病等中樞神經系統疾病。部分肺部疾病，如肺炎、哮喘及氣胸，也可能導致 SIADH。某些腫瘤，特別是小細胞肺癌，亦可經由異位分泌 ADH，導致 SIADH 的發生。此外，一些藥物，如抗癲癇藥物、抗癌藥物、抗抑鬱藥及鴉片類藥物等，均可能通過不同機制增強 ADH 的分泌或作用，誘發 SIADH 的發生。手術和 HIV 感染等狀況也被認為與 SIADH 有一定的關聯性。

SIADH 治療方法包括限制液體攝取、補充鈉鹽和使用高滲鹽水<sup>4</sup>。然而，這些方法在長

期或難以去除病因的情況下效果有限，從而增加對新藥的需求。



RAAS：腎素—血管張力素—醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system)

圖一、SIADH 的病理機轉<sup>2</sup>

## 貳、tolvaptan 作用機轉

SIADH 的致病機轉為 ADH 持續分泌，導致尿液過度濃縮、尿量減少。由於水分攝取無法有效抑制 ADH 的分泌，病人體內的水分逐漸累積，導致全身水分增加，最終稀釋了血漿中的鈉濃度。此外，體內水分增加也會暫時擴張細胞外液體積，促進鈉的排泄，進一步降低血漿鈉濃度。這一系列的變化加重了低鈉血症的症狀，導致出現無力、噁心、頭痛、意識模糊等症狀，嚴重時甚至可引發癲癇或昏迷。

ADH 有 V1a、V1b 及 V2 三種受體，而 tolvaptan 是一種選擇性血管加壓素 V2 受體拮抗劑。其透過阻斷腎臟集合管中 V2 受體，抑制抗利尿激素 (ADH) 的作用，進而減少水分再吸收，促使水分排出體外，並有效升高血鈉濃度。

## 參、適應症及用法用量

Tolvaptan 主要適用於治療由抗利尿激素分泌不適當症候群 (SIADH) 及心臟衰竭引起之臨床上明顯的低血鈉症<sup>5</sup>：

1. 抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之明顯低血鈉，包括血鈉濃度低於 125 mEq/L，或血鈉濃度未低於 125 mEq/L，但具有低血鈉症狀且對限制水分療法無效的病人。
2. 心臟衰竭引起之明顯低血鈉，血鈉濃度低於 125 mEq/L，出現低血鈉症狀且對限制水分療法無效的低血鈉病人。

Tolvaptan 的治療應在醫院中開始，以評估治療反應與防止因低血鈉矯正過快引發的滲透壓去髓鞘症候群 (osmotic demyelination syndrome, ODS)。起始劑量為 15 mg，每日一次，不受進食時間影響。若需要提高血鈉濃度，可在 24 小時後增至 30 mg 每日一次，並根據需要進一步增至最大劑量 60 mg 每日一次。治療期間應定期監測血清電解質與血液容積的變化，並

應限制血清鈉濃度矯正速度，用藥後的 24 小時內矯正速度應小於 10~12 mEq/L，用藥後的 48 小時內矯正速度應小於 18 mEq/L。治療初期應避免限制水分攝取，病人可根據口渴情況自行補充水分。在停用藥物後，應恢復水分攝取之限制，並監測血鈉濃度及血液容積變化狀況。

對於不同年齡、性別、種族及心臟功能狀態的病人，無需調整劑量。因動物研究顯示對胎兒有潛在風險，僅在潛在效益超過風險時才建議於懷孕期間使用。因動物研究顯示 tolvaptan 會分泌於動物乳汁中，故授乳期間應考量藥物對母親的重要性，決定是否停用藥物或停止授乳。對兒童病人的安全性及有效性尚未確立，因此不建議使用。在老年病人中，安全性與療效與年輕病人無顯著差異，無需調整劑量。中度及嚴重肝功能不全病人不須調整劑量，但應避免使用於有肝疾病的病人，尤其是重度肝功能不全（Child-Pugh C 級）者。腎功能不全病人亦無需調整劑量，但禁用於無尿症患者，亦不建議用於肌酸酐廓清率（creatinine clearance, CrCl）小於 10 mL/min 的病人。

### 參、藥物動力學

Tolvaptan 的口服生體可用率約為 42% 至 80%<sup>6</sup>。口服後，在 2 至 4 小時內達到最高血漿濃度（maximum concentration, C<sub>max</sub>），且其生體可用率不受食物影響。曲線下面積（area under curve, AUC）隨劑量成比例增加，但在超過 60 mg 劑量時，C<sub>max</sub> 的增幅小於劑量的增加。在體內的分佈體積（volume of distribution, V<sub>d</sub>）約為 3 L/kg，且與血漿蛋白的結合率超過 98%。Tolvaptan 幾乎完全經由 CYP3A 酶系統代謝，代謝產物無藥效學活性。其清除率約為 4 mL/min/kg，在低血鈉症患者中，清除率可下降至 2 mL/min/kg；在肝功能不全或充血性心臟衰竭患者中，儘管清除率有所下降，但臨床意義不顯著<sup>5</sup>。主要經由非腎臟途徑排出，約 59% 以代謝產物形式經糞便排出，19% 以原形藥物形式排出；40% 經尿液排出，但原形藥物比例小於 1%。Tolvaptan 的半衰期與劑量相關，且高劑量下有吸收延長的現象，15 mg 劑量時半衰期約為 3 小時，120 mg 劑量時半衰期延長至 12 小時<sup>6</sup>。

### 肆、交互作用

Tolvaptan 與強效的 CYP 3A 抑制劑，如 ketoconazole 合併使用時，其 AUC 可能增加多達 5 倍。其他強效 CYP 3A 抑制劑，如 clarithromycin、itraconazole、ritonavir、indinavir、nelfinavir、saquinavir、nefazodone 及 telithromycin，也會產生類似效果。因此，應避免將 tolvaptan 與強效的 CYP 3A 抑制劑合併使用。至於中度 CYP 3A 抑制劑，如 erythromycin、fluconazole、aprepitant、diltiazem 及 verapamil，對 tolvaptan 的影響尚未有詳細研究，但 tolvaptan 仍有升高的可能，故亦建議避免 tolvaptan 與中度 CYP 3A 抑制劑合併使用。此外，葡萄柚汁也是 CYP 3A 抑制劑，與 tolvaptan 合併使用會使其 AUC 增加 1.8 倍，因此服用 tolvaptan 的病人應避免攝取葡萄柚汁<sup>5,6</sup>。

另一方面，CYP 3A 誘導劑如 rifampin、rifabutin、rifapentin、barbiturates、phenytoin、carbamazepine 及聖約翰草會顯著降低 tolvaptan 的血中濃度，從而減少其療效，可能需要調整 tolvaptan 的劑量以維持療效。Tolvaptan 也是 P-gp 的受質之一，故與 P-gp 抑制劑，如 cyclosporine 併用時，可能需要降低 tolvaptan 的劑量，以避免劑量過高。

因為 tolvaptan 會導致細胞外液急遽減少，進而使血鉀濃度升高，因此使用時，應特別注

意高鉀血症的風險。對於血鉀濃度已高於 5 mEq/L 或正在使用其他會升高血鉀的藥物的患者，在開始 tolvaptan 治療後，應密切監測其血鉀變化。

Tolvaptan 對其他藥物的影響也需要注意。例如，與 digoxin 合併使用會使其 AUC 增加 20% 及 Cmax 增加 30%。而對 warfarin、furosemide、hydrochlorothiazide 及 amiodarone 等藥物的藥物動力學影響則不顯著。此外，tolvaptan 可能會干擾 desmopressin (dDAVP) 的作用，對於輕度溫韋伯氏疾病 (von Willebrand disease, vWD) 的患者，應避免與 V2 受體作用劑合併使用<sup>5</sup>。

## 伍、臨床試驗

目前共有三項關於 tolvaptan (Samsca<sup>®</sup>) 的臨床試驗，評估治療低血鈉症及心衰竭中的療效和安全性 (表一)。

### 1. SALT trial<sup>7</sup>

SALT 試驗包括 SALT-1 和 SALT-2 兩個第三期臨床試驗，目的在評估口服 tolvaptan 對低血鈉症的療效和安全性。這些試驗共招募了 448 名因慢性心臟衰竭、肝硬化、SIADH 及其他病因引起的低血鈉症患者。試驗設計為安慰劑組對照 tolvaptan 藥物治療組，治療期為 30 天，治療組的劑量從 15 mg/daily 開始，根據血鈉濃度可增至 30 mg/daily，必要時達 60 mg/daily。主要療效指標為第 4 天和第 30 天的血鈉濃度每日平均 AUC 的變化，次要指標包括血鈉值、尿量、體液平衡、體重及健康狀況問卷 (SF-12)。結果顯示，治療組在第 4 天的血鈉濃度每日平均 AUC 顯著高於安慰劑組 (SALT-1:  $3.62 \pm 2.68$  v.s  $0.25 \pm 2.08$ ; SALT-2:  $4.33 \pm 2.87$  v.s  $0.42 \pm 2.56$ )，而第 30 天的血鈉濃度每日平均 AUC 也顯著高於安慰劑組 (SALT-1:  $6.22 \pm 4.10$  v.s  $1.66 \pm 3.59$ ; SALT-2:  $6.20 \pm 3.92$  v.s  $1.84 \pm 3.83$ )。

在安全性方面，治療組的不良事件發生率為 80%，略高於安慰劑組的 76%。因不良事件退出的比例在治療組為 24%，略低於安慰劑組的 30%。最常見的不良事件包括口渴和口乾，且治療組與安慰劑組在藥物相關的嚴重不良事件發生率相似，例如脫水、頭昏、急性腎衰竭等。顯示 tolvaptan 在療效上能顯著改善低血鈉症，但在安全性方面與安慰劑組無異。

### 2. SALTWATER trial<sup>8</sup>

SALTWATER 試驗是 SALT 試驗的延伸，主要評估 tolvaptan 長期使用的安全性與有效性。試驗採用開放標記多中心設計，共有 111 位參與者，追蹤期平均 701 天。初期劑量為 15 mg/day，根據血鈉值可調整至 30 或 60 mg/day，若血鈉值超過 145 mmol/L 或增加超過 8 mmol/L，劑量可減少。參與者的低血鈉類型中，46.8% 為輕度低血鈉 (130-135 mmol/L)，53.2% 為重度低血鈉 (<130 mmol/L)。低血鈉原因主要為 SIADH 及其他疾病 (58%)、鬱血性心臟衰竭 (29.7%) 和肝硬化 (18%)。

安全性結果顯示，在 105 位發生不良事件的患者中，發生率大於 10% 的事件包括末梢水腫、高血鈉、貧血、腹瀉等。共有 64 位患者因不良事件退出試驗，其中 6 位因不良事件死亡。死亡率為每 100 人-年 (person-years) 9 名死亡，低於 SALT 試驗中的每 100 人-年 86.9 名死亡。儘管試驗中不良事件比例較高，但由於大部分病人本身有嚴重的潛在疾病，因此 tolvaptan 的長期使用安全性仍需進一步驗證。

### 3. EVEREST trial<sup>9</sup>

EVEREST 研究是一項隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗，目的是評估 tolvaptan 對心衰竭病人的臨床療效及死亡率影響。試驗涉及 4,133 位心衰竭病人，並追蹤至少 60 天。結果顯示，tolvaptan 在急性心衰竭住院病人中的全因死亡率（25.9% v.s 26.3%）與心血管原因死亡或首次因心衰住院（42.0% v.s 40.2%）沒有顯著差異。這表明儘管 tolvaptan 在其他研究中顯示出療效，但在心衰竭患者中的效果尚不顯著，需要更多研究來確定其臨床意義。

表一、Tolvaptan (Samsca®) 的臨床試驗

項目	SALT trial	SALTWATER trial	EVEREST trial
試驗背景	研究口服 tolvaptan 對低血鈉病人的療效與安全性。	SALT 試驗的延伸，評估 tolvaptan 長期使用的安全性和有效性。	評估 tolvaptan 對心衰竭病人的療效及死亡率影響。
試驗設計	期間：30 天。 劑量：15 mg/daily，最多 60 mg/daily。	期間：平均 701 天。 劑量：15 mg/daily，根據血鈉值調整至 30 及 60 mg/daily。	期間：至少 60 天。 類型：隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗。
參與者	448 位低血鈉症病人。	111 位完成 SALT 試驗的病人。	4133 位心衰竭病人。
主要療效指標	第 4 天和第 30 天的血鈉濃度每日平均 AUC 的變化。	血鈉平均值變化及長期效果。	心衰竭相關發病率及死亡率。
療效結果	血鈉濃度在前 4 天和完整 30 天皆顯著提高。	1. 血鈉維持在正常範圍內。 2. 與 SALT 試驗之血鈉值變化相似。	對心衰竭相關發病率及長期死亡率無顯著影響。
安全性結果	1. 不良事件：Tolvaptan 組 80% (179 人)，安慰劑組 76% (168 人)。 2. 主要不良事件：口渴、口乾。	1. 不良事件比例大於 10% 的事件：末梢水腫、高血鈉、貧血等。 2. 死亡率低於 SALT 試驗。	1. 不良事件比例：Tolvaptan 組與安慰劑組相似。 2. 常見不良事件：口渴與口乾。
其他觀察	1. 生活品質：SALT-1 試驗顯示改善，SALT-2 試驗無顯著差異。 2. 死亡率和住院天數無顯著差異。	不良事件比例較高，需進一步驗證長期使用的安全性。	住院時間和死亡率影響不明顯。
總結	Tolvaptan 在治療低血鈉症方面有效，安全性則與安慰劑組相似。	Tolvaptan 長期使用有改善血鈉的效果，但安全性仍需驗證。	Tolvaptan 對心衰竭病人的長期效果未顯著改善。

## 陸、不良反應及注意事項

Tolvaptan 在臨床試驗中最常見的不良反應包括口渴、口乾、無力、便秘、頻尿或多尿及高血糖。這些不良反應的發生率比安慰劑組高出至少 5%。在針對低血鈉症的雙盲安慰劑對照試驗中，發現約 10% 的病人因不良事件而停止使用 tolvaptan，與安慰劑組的 12% 相比略低。

Tolvaptan 可能引起嚴重的不良反應如包括急性肝衰竭在內的肝損傷，嚴重時甚至需要肝臟移植。通常發生於治療的前 18 個月內，因此使用 tolvaptan 的病人應密切監測肝功能，若

出現疲倦、厭食、右上腹部不適、暗色尿或黃疸等症狀，應立即停止使用。另一個嚴重的不良反應為滲透壓去髓鞘症候群，主要因矯正低血鈉症的速度過快(如超過 12 mEq/L/24 小時)所造成，會導致嚴重的神經系統後遺症，如失語、痙攣或昏迷。對於容易發生此症候群的病人(如營養不良或肝病者)，應特別謹慎<sup>5</sup>。

#### 一、禁用於下列情況：

1. 無法感覺或反應口渴的病人：無法自我調節體液平衡的病人，使用 tolvaptan 可能會增加高血鈉症及血容量減少的風險。
2. 低血容量性低血鈉症：此類病人使用 tolvaptan 可能會惡化低血容量症及引發低血壓或腎衰竭。
3. 與強力 CYP 3A 抑制劑併用：如 ketoconazole 等強力 CYP 3A 抑制劑會顯著提高 tolvaptan 的血中濃度，需避免合併使用。
4. 無尿症病人：對於無法產生尿液的病人，tolvaptan 可能不具臨床效益。
5. 過敏反應：對 tolvaptan 或其他非活性成分過敏的病人禁用此藥物。

#### 二、警語和注意事項：

1. 血清鈉矯正速度過快可能導致滲透壓去髓鞘症候群。在治療開始及劑量調整時，應密切監測血清鈉濃度及神經狀態。
2. Tolvaptan 可能導致脫水及血容量減少，尤其在水分攝取受限的情況下。病人需監測體液平衡，並避免過度限制水分攝取。
3. 可能引起血鉀濃度升高，應監測血鉀，並在需要時進行調整。
4. 避免與高張生理食鹽水併用，避免可能的不良影響。
5. 因目前尚無使用於緊急需要快速升高血鈉濃度此情況的研究，因此不建議在此情況下使用。

## 柒、總結

Tolvaptan 是一種選擇性血管加壓素 V2 受體拮抗劑，主要用於治療由抗利尿激素分泌不適症候群 (SIADH) 及心臟衰竭引起的低血鈉症。透過抑制抗利尿激素的作用，促使水分排出，進而提高血鈉濃度。Tolvaptan 已納入健保給付範圍<sup>10</sup>，適用於住院病人，每年可給付三次療程，每次療程最多四日。使用時需定期監測肝功能，若肝功能指數超過正常上限三倍應停止使用。

本院已引進 tolvaptan，醫令代碼為 OSAMS1。醫療人員應注意避免 tolvaptan 與 CYP 3A 抑制劑合併使用，並需關注血鉀及肝功能變化。病人在使用期間應根據醫囑定期檢查血鈉濃度，並遵循水分補充的指導，避免過度限制水分。雖 tolvaptan 在改善低血鈉症方面顯示有良好效果，但長期使用的安全性尚需進一步研究，特別是對心臟衰竭病人長期使用的影響。

## 捌、參考文獻

- 1.UpToDate：Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Available at

<https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-the-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion-siadh> Accessed 08/2024.

2. 鄭仁瑋、陳永昌、黃正誼。抗利尿激素不適當分泌症候群。腎臟與透析。2006;18(4):174-181。
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. European Journal of Endocrinology. 2014;170(3):G1-G47.
4. UpToDate : Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. Available at <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyponatremia-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion-siadh-and-reset-osmostat> Accessed 08/2024.
5. 藥品仿單 : Samsca (tolvaptan) tablets。 Available at <https://www.samsca.com/> Accessed 08/2024.
6. UpToDate : Tolvaptan Drug information. Available at [https://www.uptodate.com/contents/tolvaptan-drug-information?source=history\\_widget#references](https://www.uptodate.com/contents/tolvaptan-drug-information?source=history_widget#references) Accessed 08/2024.
7. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006;355(20):2099-2112.
8. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010;21(4):705-712.
9. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA. 2007;297(12):1319-1331.
10. 衛生福利部中央健康保險署。最新版藥品給付規定內容(分章節)-第二節心臟血管及腎臟藥物(113.01.25 更新)。 Available at <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html> Accessed 08/2024.

## 新藥介紹：donanemab (Kisunla™)

撰稿：張淑如藥師；校稿：許馨丰總藥師

### 壹、前言

阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是失智症的其中一種，是屬於神經退化性疾患，其與年齡有極大的關聯性，通常 60 歲以下極少發生，其發生率和盛行率隨著年齡的增長呈指數級增長，而 65 歲以上的人，約每增加 5 歲發生率就增加 1 倍。根據衛福部民國 109 年至 112 年進行「全國社區失智症流行病學調查」顯示 65 歲以上老年人口之年齡別失智症盛行率，同時使用國家發展委員會的中華民國人口 (中) 推估 (民國 113 年至 130 年) 資料，推估 113 年 65 歲以上失智症人口數約 35 萬人；120 年將逾 47 萬人；130 年 65 歲以上失智症人口數近 68 萬人，顯示未來社區長者失智症人口數推估結果，有逐年攀升趨勢，所以對失智症治療的需求是非常迫切的<sup>1</sup>。

目前病因與病理機轉尚不清楚，主要影響長者，也是最常見的失智症種類，其最主要與最早出現的病徵是選擇性的記憶損傷，但也有少數例外，雖然針對某些症狀有治療藥，卻無法根治。

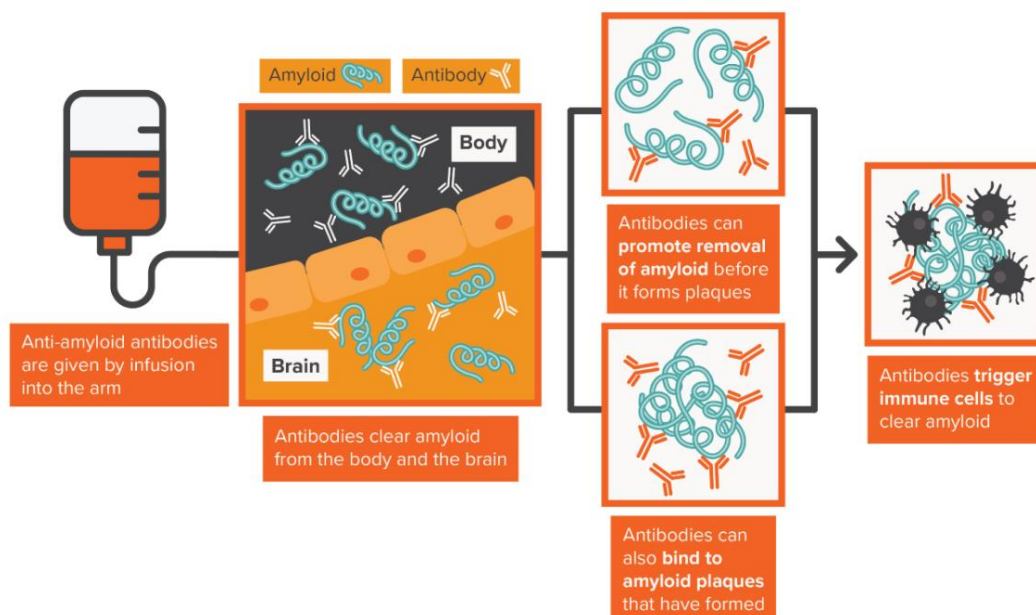
阿茲海默症的治療藥物目前有乙醯膽鹼酯酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor)、NMDA 受體拮抗劑 (N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist) 及單株抗體三類。Donanemab 屬於單株抗體，針對 A $\beta$  為清除目標，結合 A $\beta$  聚集體，並促進 A $\beta$  從大腦中清除，有可能減輕 A $\beta$  的直接影響和之後的惡化，從而減緩認知能力下降<sup>2</sup>。

### 貳、機轉與適應症

阿茲海默症的另一個特色是大腦內的類澱粉蛋白- $\beta$  (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 的堆積，也是其致病機轉，堆積的 A $\beta$  由小至大，有可溶性的聚合物單體 (monomers)、寡聚物 (oligomers)、原纖維 (protofibrils) 及斑塊的不溶性纖維 (insoluble fibrils)，以及含有過度磷酸化的 tau 蛋白異常聚集形成神經纖維糾結於大腦中形成斑塊 (plaques)，當斑塊中含有 A $\beta$  與 tau 蛋白表示情況是比較惡化的<sup>2,3</sup>。

Donanemab (Kisunla™) 是治療早期阿茲海默症類澱粉蛋白斑塊 (amyloid plaques) 的標靶療法單株抗體藥物，專門針對固定型的類澱粉蛋白斑塊，根據其致病機轉使堆積的 A $\beta$  得以清除，所產生的對應單株抗體與斑塊結合，抗體與標的斑塊結合之後，尚須身體的配合將其複合體由腦部清除 (圖一)。2024 年 7 月 2 日 donanemab 獲得美國食品藥物管理局 (food and drug administration, FDA) 批准上市，用於治療有輕度認知障礙或輕度失智症疾病階段的患者<sup>4,5</sup>。





圖一、donanemab 作用機轉<sup>6</sup>

### 參、用法用量

Donanemab 的建議劑量為每 4 週 700 mg，分 3 劑，然後每 4 週 1400 mg（表一）。Donanemab 每四週靜脈輸注一次，持續約 30 分鐘。

根據澱粉樣蛋白正子斷層造影（positron emission tomography, PET）影像，類澱粉蛋白水準降低至預定閾值以下，考慮停止 donanemab 給藥。如果錯過輸注，則盡快恢復相同劑量每 4 週一次。

給藥前，donanemab 採用無菌技術，以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋配製。抽出所需體積的 donanemab 與 0.9% 氯化鈉注射液混合至建議總體積濃度為 4 mg/mL 至 10 mg/mL（表二）<sup>4</sup>。

表一、donanemab 給藥療程

靜脈輸注（每 4 週一次）	Donanemab 劑量（給藥時間約 > 30 分鐘）
第 1、2 和 3 劑	700mg
第 4 劑與之後的療程	1400mg

表二、donanemab 注射劑稀釋比例

劑量 (mg)	體積 (mL)	0.9% 氯化鈉注射液稀釋液體積 (mL)	輸入液經稀釋後的最終體積 (mL)	輸入液的最終濃度 (mg/mL)
700 mg	40 mL	30-135 mL	70-175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) 至 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1400 mg	80 mL	60-270 mL	140-350 mL	1400 mg/350 mL (4 mg/mL) 至 1400 mg/140 mL (10 mg/mL)

## 肆、藥物不良反應與注意事項

Donanemab 臨床研究中，共有 2,885 名阿茲海默症患者接受至少一劑靜脈注射進行安全性評估。1,912 名患者依照建議的給藥方案每月接受一次 donanemab 至少 6 個月，1,057 名患者至少 12 個月，432 名患者至少 18 個月。接受 donanemab 治療的患者中有 13% 的患者因不良反應而停止研究治療，而服用安慰劑的患者中有 4% 的患者停止了研究治療。導致 donanemab 終止的最常見不良反應是輸注相關反應（安慰劑組的患者沒有）。使用 donanemab 治療患者的不良反應比用安慰劑患者約多 2%<sup>4</sup>。

在患有阿茲海默症早期症狀的患者 2 期試驗中，對 257 名（安慰劑組的一名參與者並未納入更改治療意向〔modified intention-to-treat, mITT〕族群）有 tau 蛋白和類澱粉蛋白沉積的阿茲海默症患者進行正子斷層造影（PET），兩個試驗組均未發現腦大出血。中樞神經系統淺層鐵質沉著症（一種含有含鐵血黃素的類澱粉蛋白相關影像異常）、噁心和輸液相關不良反應，donanemab 組的反應較大，且高於安慰劑組<sup>5</sup>。

表三、Kisunla™ 2 期試驗不良反應報告<sup>5</sup>

事件	donanemab 組 131 人(%)	安慰劑組 125 人(%)	P 值
死亡	1(0.8)	2(1.6)	0.62
有嚴重不良反應	23(17.6)	22(17.6)	>0.99
因不良反應而中斷治療的	40(30.5)	9(7.2)	<0.001
因不良反應而中斷試驗	20(15.3)	6(4.8)	0.007
至少發生過一種不良事件	119(90.8)	113(90.4)	>0.99
任何一組中超過 5% 的不良事件			
ARIA-E	35(26.7)	1(0.8)	<0.001
跌倒	17(13.0)	19(15.2)	0.72
頭暈	11(8.4)	15(12.0)	0.41
頭痛	10(7.6)	15(12.0)	0.29
中樞神經系統(CNS)的淺層鐵質沉積(SS)	18(13.7)	4(3.2)	0.003
關節痛	10(7.6)	10(8.0)	>0.99
噁心	14(10.7)	4(3.2)	0.03
上呼吸道感染	9(6.9)	9(7.2)	>0.99
泌尿道感染	13(9.9)	5(4.0)	0.09
腹瀉	11(8.4)	5(4.0)	0.20
ARIA-H	11(8.4)	4(3.2)	0.11

事件	donanemab 組 131 人(%)	安慰劑組 125 人(%)	P 值
腦微出血	10(7.6)	3(2.4)	0.09
注射相關反應	10(7.6)	0	0.002
肺炎	7(5.3)	5(4.0)	0.77
憂鬱	6(4.6)	8(6.4)	0.59
挫傷	0	10(8.0)	<0.001
嘔吐	7(5.3)	3(2.4)	0.34
焦慮	7(5.3)	2(1.6)	0.17

在 donanemab 組 131 案例中僅有 1 例死亡，而安慰劑組 125 名有 2 例死亡，二者之間沒有顯著差異（表三）。因為不良反應而中斷治療的 donanemab 組 131 案例中有 40 例占 30.5%，和安慰劑組 125 名有 9 例（7.5%），因此中斷試驗的有 20 例（15.3%）與 6 例（4.8%）。參與者中的 119 名（90.8%）和安慰劑組參與者中的 113 名（90.4%）在雙盲試驗期間至少發生過一種不良事件。Donanemab 組的 ARIA-E 發生率顯著高於安慰劑組（26.7%對比 0.8%）（表三）。大多數 ARIA-E 病例發生在治療的第 12 週或之前。Donanemab 組有 2 位參與者（1.5%）出現嚴重症狀 ARIA-E 導致住院，並且出現意識混亂的症狀，有 1 位甚至無法自我表達；兩位的 ARIA-E 和相關症狀均緩解，但平均 ARIA-E 緩解時間為 18 週。Donanemab 組中有 3 位參與者（2.3%）發生嚴重的輸注相關反應或超敏反應。在所有嚴重不良事件中。Donanemab 組的治療期間，大約 90% 的參與者都檢測到了抗藥物抗體。

## 伍、特定族群使用

目前尚無關於孕婦使用 donanemab 的足夠數據來評估與藥物相關的重大出生缺陷、流產或其他不良孕產婦或胎兒結果的風險。尚未進行動物研究來評估 donanemab 的潛在生殖或發育毒性。在美國一般人群中，臨床認可的妊娠中重大出生缺陷和流產的背景風險估計分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。指定人群主要出生缺陷和流產的背景風險尚不清楚。

目前還沒有關於母乳哺育中是否存在 donanemab、對母乳哺育嬰兒的影響或該藥物對產奶量的影響的數據。其他單株抗體已發表的數據通常表明，單株抗體進入人類乳汁的通道較低，且母乳哺育的嬰兒的全身暴露有限，需將母乳哺育對發育和健康的益處一起考慮。兒童患者的安全性和有效性尚未確定。

暴露於 donanemab 的患者年齡範圍為 59 至 86 歲，平均年齡為 73 歲；90% 的人年齡在 65 歲及以上，41% 的人年齡在 75 歲以上。在 65 歲患者與老年和年輕患者之間，未觀察到 donanemab 的安全性或有效性的差異<sup>4</sup>。

## 陸、結語

單株抗體可能引起類澱粉蛋白相關的影像學異常（amyloid related imaging abnormalities,

ARIA)，其特徵為伴有水腫的 ARIA (ARIA-E) 和伴含鐵血黃素沉積的 ARIA (hemosiderin deposition, ARIA-H)。ARIA 通常發生在治療早期，並且通常無症狀，但很少會發生嚴重和危及生命的事件。在接受此類藥物治療的患者中觀察到>1 厘米的嚴重腦出血，其中一些甚至是致命的。在患有早期阿茲海默症的患者中，donanemab 在認知和日常生活活動能力方面，76 週的結果優於安慰劑，但次要的結果好壞參半。由於 ARIA-E 可引起類似缺血性中風的局部神經功能缺損，因此治療臨床醫生應在對接受 donanemab 抗治療的患者進行溶栓治療之前考慮此類症狀是否可能由 ARIA-E 引起，需要更長時間和更大規模的試驗來研究 donanemab 治療阿茲海默症的功效和安全性<sup>5</sup>。

## 柒、參考資料

1. 衛生福利部。衛生福利部公布最新臺灣社區失智症流行病學調查結果。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-78102-1.html> Accessed 08/2024.
2. UpToDate：Treatment of Alzheimer Disease. Available at [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease?search=Treatment%20of%20Alzheimer%20Disease.&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease?search=Treatment%20of%20Alzheimer%20Disease.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 08/2024.
3. Busche MA, & Hyman BT. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's Disease. Nature neuroscience. 2020;23(10):1183-1193.
4. U.S food and drug administration. KISUNLA (donanemab-azbt) injection, for intravenous use. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf) Accessed 08/2024.
5. Mintun MA, Lo AC, Evans CD, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021;384(18):1691-1704.
6. Alzheimer's Research UK. New Alzheimer's Drug, Donanemab – What Is It and How Does It Work? Available at <https://www.alzheimersresearchuk.org/news/new-alzheimers-drug-donanemab-what-is-it-and-how-does-it-work/> Accessed 08/2024.