

# 國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：王君如

中華民國八十一年七月一日創刊

## 本期要目

### 1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (109年1-3月)

- Esmya<sup>®</sup> 藥品安全資訊風險溝通表
- CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表
- Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表

### 2. 國泰綜合醫院藥品異動 (109年1-3月)

### 3. 本院新藥介紹

- Baricitinib 4 mg (Olumiant<sup>®</sup> FC tab)
- Donepezil HCl 10 mg (Aricept<sup>®</sup> Evess orodispersible tab)

## 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (109 年 01-03 月)

公告日期	標題
20200120	Esmya <sup>®</sup> 藥品安全資訊風險溝通表
20200226	CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表
20200310	Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表

### Esmya<sup>®</sup> 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、歐盟 EMA 因接獲數件使用 Esmya<sup>®</sup> ulipristal acetate 藥品後發生嚴重肝損傷之通報案例包含發生肝衰竭而需進行肝移植之案例目前正針對該藥品進行效益風險評估。

#### 二、醫療人員應注意事項

1. 使用 Esmya<sup>®</sup> 藥品治療期間應定期監測病人之肝功能（至少每月一次）。若病人之肝臟酵素（轉氨酶 transaminase）檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。
2. 應於停止治療後 2 至 4 週再次檢測病人的肝功能。
3. 若病人出現肝損傷相關徵兆及症狀，如噁心、嘔吐、右側腹痛、厭食、虛弱、黃疸等，應立即檢測肝功能，若肝臟酵素（轉氨酶 transaminase）檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。
4. 應告知病人肝損傷相關徵兆及症狀，並提醒病人如出現不適症狀，應立即回診就醫。

### CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、CDK 4/6 抑制劑類藥品，包含 palbociclib、ribociclib、abemaciclib。

二、美國 FDA 回顧許可證持有商所進行之臨床試驗和其上市後安全性資料庫中疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品後發生特定型態的肺部發炎案例，稱為間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。雖然十分罕見，但卻有後果嚴重甚至死亡的個案。

三、根據 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib 三項藥品之臨床試驗資料統計，有 1~3% 的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於 1% 病人的不良反應最終後果為死亡。在這些發生間質性肺病或非感染性肺炎的個案中，有些病人不具有肺部疾病的風險因子，但也有些病人具有至少 1 個風險因子。

四、美國 FDA 經審慎評估後，已於 CDK 4/6 抑制劑類藥品的仿單中新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語以提醒醫療人員和民眾留意該風險。然而，美國 FDA 認為依處方使用此類藥品的整體效益仍大於其風險。

#### 五、醫療人員應注意事項

1. 使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品的病人可能發生罕見但嚴重，可能危及生命或導致死亡的間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。
2. 定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包

含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。

3. 若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷 CDK 4/6 抑制劑類藥品之治療並進行臨床評估。
4. 患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人應永久停用 CDK 4/6 抑制劑類藥品。
5. 應告知病人使用該類藥品可能發生的間質性肺病或非感染性肺炎風險，並建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫療人員。

## Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、含有 Cyproterone 成分藥品本院有 Cyproterone acetate 50mg (Androcur® 50mg)及 Diane-35® (複方)。

二、藥品安全監視與風險評估委員會（經評估含 cyproterone 成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險。

三、我國核准含 cyproterone 成分單方藥品其中文仿單分別於「禁忌」處刊載「現有或有腦膜瘤病史」；於「特殊警語及使用注意事項」處刊載「停經前和停經後的婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上的劑量，已被報導與腦膜瘤(單一或多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療」；於「不良反應」刊載「腦膜瘤」。複方藥品其中文仿單已於「特殊警語與注意事項」：「腫瘤」，惟未刊載「腦膜瘤」。

四、醫療人員應注意事項

1. 含 cyproterone 成分單方藥品禁用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。
2. 停經前和停經後婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上劑量，已被報導與腦膜瘤(單一和多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療。
3. 處方含 cyproterone 成分藥品時 應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診，並應注意病人是否出現腦膜瘤的臨床症狀及癥兆，這些症狀可能包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等。

## 國泰綜合醫院藥品異動 (109 年 1-3 月)

## 一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Baloxavir marboxil 20mg	Xofluza® film-coated tab	治療成人及 12 歲以上兒童之 A 型及 B 型流行性感冒病毒急性感染。
2	Mitotane 500mg	Lysodren® tab	治療功能型和非功能型不能動手術的腎上腺皮脂癌。
3	Abemaciclib 150 mg	Verzenio® FC tab	VERZENIO®適合：(1) 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。 (2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。
4	Ruxolitinib 20mg	Jakavi® tab	適用於治療中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。
5	Fluorouracil 5%	Efudix® cream	局部治療淺表惡變前和惡性皮膚病變；角蛋白包括老年，光化和砷形式；角化棘皮瘤；鮑文病；淺表性基底細胞癌。

## 二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Pamidronate 15mg/5ml	Pamisol <sup>®</sup> inj	廠商停產，第 47 次藥委決議取消。
2	Desoximetasone	Esperson <sup>®</sup> (EPO 5g) ointment	原廠考量不敷成本，不再進口。藥委會決議以同成分、同劑型不同包裝規格產品 Desoximetasone Oint 2.5 mg/g in 10 g tube 【Chemin Ointment 0.25% "H.S." (Desoximetasone)】10g 取代。
3	Phenoxybenzamine 10mg	Limy <sup>®</sup> cap	47 次藥委取消關檔。

## 三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Hepatitis A vaccine (50U)	Vaqta <sup>®</sup> inj	製造廠因生產供貨不及，導致缺貨，預計 109 年 2 月才能恢復供貨。藥委會決議以同成分、同規格產品 PH21 Hepatitis A vaccine(1440) (Havrix 1ml) 替代。
2	Ulipristal acetate 5mg	Esmya <sup>®</sup> tab	原 OU13 Ulipristal acetate 5mg (Esmya tab) 原以整盒 28 顆開方，不拆盒使用，現因婦產科實際臨床需求，即日起改為可以單顆開方。請注意，代碼改為 OU14。原 OU13 代碼取消。
3	Estradiol 1mg /Medroxyprogesterone 2.5mg	Venina <sup>®</sup> tab	因製造廠生產線供貨不及，導致缺貨至 2020 年 3 月，藥委會決議以同成分、同規格產品 Estradiol 1mg/Medroxyprogesterone 2.5mg (Venina) 替代。
4	Lactulose liq 300ml	Duphalac <sup>®</sup> oral solution	原 LL13 Lactulose liq 300ml (Duphalac Oral solution) 製造廠因生產供貨不及，導致缺貨。藥委會決議以同成分、同規格產品 LL13 Lactulose liq 300ml (Lactul syrup 666mg/ml) 替代，現恢復供貨。
5	Azithromycin 250mg	Aziciin <sup>®</sup> F.C. tab	因製造廠生產線供貨不及，導致缺貨至 2020 年 2 月，藥委會決議以同成分、同規格產品 Azithromycin 250mg (Aziciin 250mg) 替代。
6	Desoximetasone	Chemin <sup>®</sup> oint	原廠考量不敷成本，不再進口。藥委會決議以同成分、同劑型不同包裝規格產品

項次	學名	商品名	說明
			Desoximetasone Oint 2.5 mg/g in 10 g tube 【Chemin Ointment 0.25% "H.S." (Desoximetasone)】10g 取代。 請注意，每管藥品包裝規格由 5g 變更為 10g。
7	Pentoxifylline 400mg	Fylin <sup>®</sup> retard F.C. tab	原料短缺，導致製造廠生產不及缺貨。藥 委會決議以同成分、同規格產品替代。
8	Mitomycin 10mg	Mitonco <sup>®</sup> for inj	PM12 Mitomycin 10mg (Mitomycin-C 10mg)原料含有不純物，下架回收，導致缺 貨停產。依照藥品短缺機制由韋純貿易專 案進口 Mitomycin 10mg，藥委會決議以同 成分、同規格產品 PM12 Mitomycin 10mg (Mitonco for Inj)替代。
9	Glucose 5% 500ml	Dextrose <sup>®</sup> Inj	廠商(台灣大塚製藥)為了減少醫療廢棄物 容積及密閉系統的無菌操作，PP 塑膠瓶包 裝轉換 PP 軟袋材質包裝(均不含 PVC)。
10	Imipenem/Cilastatin	Culin <sup>®</sup> 500mg inj	Imipenem/Cilastatin inj (Tienam 500mg inj) 藥委會及藥審會決議以相同成分及規格之 產品 Imipenem/Cilastatin inj (Culin 500mg inj) 取代。

# 新藥介紹：Baricitinib (Olumiant®)

國泰綜合醫院藥劑科 邱柔雯藥師

## 一、前言

類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis,RA)是一種慢性自體免疫疾病，造成關節的持續性發炎，引發關節的腫脹疼痛及骨質破壞，最後導致關節變形和永久性的關節功能喪失<sup>1</sup>。此疾病好發於女性，約占 75%，年齡層為 40-60 歲居多，初次發病則任何年齡層皆有可能，初期症狀為關節壓痛及腫大，可以藉由血液檢查來確認血液中出現類風濕因子(rheumatoid factor)、抗環瓜氨酸抗體(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)、紅血球沉降速率(erythrocyte sedimentation rate)及C反應蛋白(C-reactive protein, CRP)來確診<sup>2</sup>。

傳統的治療藥物主要以症狀緩解為目標，包括類固醇、非類固醇抗發炎藥物和疾病調節性抗風濕藥物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)，但是對頑固性或高度疾病活動性的病人而言，在疾病的控制上卻是有限<sup>3</sup>。近年來，經由DNA重組技術產生新一代生物類疾病調節性抗風濕藥物(biologic DMARDs)，包含抗腫瘤壞死因子(anti-tumor necrosis factor alpha, anti-TNF- $\alpha$ )、抗細胞激素(interleukin 1, IL-1 和interleukin 6, IL-6)、對抗免疫細胞(T細胞和B細胞)功能的生物製劑及janus kinase (JAK) 抑制劑<sup>4</sup>。JAK抑制劑為小分子口服藥物，可以直接抑制體內發炎激素的生成，降低發炎反應，是一種新的治療選擇。

本文將介紹本院新引進JAK抑制劑-baricitinib (Olumiant®)。

## 二、成份

本藥品為口服劑型，外觀呈中等粉紅色 8.5 mm圓形錠劑，一側刻有「Lilly」，另一側刻有「4」字樣，錠劑兩側表面中央下凹。每顆膜衣錠內含 4 mg baricitinib，商品名為Olumiant®，

中文藥名為愛減炎膜衣錠<sup>5</sup>。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准本藥品的適應症為：合併methotrexate或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物合併使用，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患。在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與methotrexate或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物，可給予baricitinib 單獨治療<sup>5</sup>。

## 四、作用機轉

Baricitinib為選擇性和可逆的JAK 1 及JAK2 抑制劑。在孤立的酵素分析中，baricitinib抑制了JAK1、JAK2、JAK3 及酪胺酸激酶 2 (tyrosine kinase 2)的活性，其被測量的拮抗劑的半抑制濃度(half maximal inhibitory concentration, IC50)數值分別為 5.9、5.7、53 及 > 400 nM。JAKs是參與造血作用、發炎及免疫功能之數種細胞激素或生長因子的細胞表面受體用來傳遞細胞內訊息的一種酵素。在細胞內訊息傳遞途徑內，JAK會促使訊息傳導與轉錄活化因子(signal transducer and activator of transcription, STATs)磷酸化及活化，STATs則會活化細胞內基因表現。Baricitinib透過部分抑制JAK1 及JAK2 的酵素活性減少STATs的磷酸化及活化，進而來調節訊息傳遞途徑<sup>5</sup>。

## 五、藥物動力學

Baricitinib口服之後會快速吸收，中位Tmax

約 1 小時(範圍為 0.5 - 3.0 h)，攝食會造成暴露量降低至 14%、Cmax 降低至 18%、延後 Tmax 0.5 小時，但隨餐給藥對於曝藥量不會產生相關而有臨床意義的影響。生體可用率約為 80%，約 50% 的 baricitinib 會結合至血漿蛋白。Baricitinib 透過 CYP3A4 代謝，不到 10% 的劑量會進行生物轉化。在血漿中沒有可定量的代謝物。腎臟排除是 baricitinib 的主要清除機制，透過腎絲球濾過和 OAT3 (organic anion transporter 3)、PGP (p-glycoprotein)、BCRP (breast cancer resistance protein) 和 MATE2-K (multidrug and toxin extrusion 2-K) 的主動分泌作用進行。在一臨床藥理學試驗中，給予的藥物劑量約 75% 是由尿液排除，而約 20% 的劑量是由糞便排除，因此腎功能不全者應根據腎功能調整劑量<sup>5,6</sup>。

## 六、劑量及用法

Baricitinib 的建議劑量為 4 mg，每日一次，可於當日任何時間隨餐或空腹整顆服用。劑量調整方面輕度或中度肝功能不全者不需要調整劑量，對於腎功能 CrCl 介於 30-60 ml/min、75 歲(含)以上、併用 OAT3 (organic anion transporters 3) 抑制劑(如 probenecid)者，建議劑量為 2 mg，每日一次。而腎功能 CrCl < 30 ml/min、重度肝功能不全、絕對淋巴球計數(absolute lymphocyte count, ALC)少於  $0.5 \times 10^9$  細胞數/升、絕對嗜中性球計數(ANC)少於  $1 \times 10^9$  細胞數/升，或血紅素數值少於 8 g/dL 者，不建議使用 baricitinib。

由於無法排除累加免疫抑制的風險，因此不建議併用生物型 DMARDs 或其他 JAK 抑制劑。Baricitinib 併用強效免疫抑制藥物(如 azathioprine、tacrolimus、ciclosporin)的資料有限，採用此類併時應謹慎進行<sup>5,6</sup>。

## 七、懷孕與授乳

目前關於 baricitinib 用於懷孕女性的資料並不充份，動物試驗顯示 baricitinib 具有生殖毒性。JAK 訊息傳導與轉錄活化因子(STAT)途徑已證實與細胞黏附及細胞極性有關，會影響早期胚胎發育，因此懷孕期間禁用 baricitinib。在治療期間和治療後至少 1 週內，具有生育能力的女

性必須使用有效的避孕措施<sup>5</sup>。

目前未知 baricitinib 及其代謝物是否會分泌到人類乳汁中，在動物實驗資料顯示，baricitinib 會分泌至母乳中。除非治療的潛在效益超過可能的危險性，不建議餵哺母乳的母親使用此藥<sup>5</sup>。

## 八、臨床治療地位

Baricitinib 用於治療成人中度到重度活動性類風濕性關節炎，且適用於使用一至兩種抗腫瘤壞死因子藥物效果不彰的病人，baricitinib 可以單獨使用，也可以合併 methotrexate 或其他 DMARDs 使用，不建議合併另一種 JAK 抑制劑、其他類生物類疾病調節性抗風濕藥物(biologic DMARDs) 或是其他免疫抑制劑(像是 azathioprine, cyclosporine)<sup>6</sup>。

## 九、臨床研究

一項為期 52 週(3 期)、雙盲、安慰劑和主動對照的實驗，將 1307 名類風濕性關節炎受試者隨機分為三組：placebo，4 mg baricitinib 每日一次，以及 40 mg adalimumab 隔周一次。實驗在第 12 周時，使用美國風濕協會制定的標準 American College of Rheumatology (ACR20 response) 及 Score for 28 joints (DAS28) 以及 the Health Assessment Questionnaire-Disability Index, and the Simplified Disease Activity Index 問卷評估。本實驗得出以下結論，口服 baricitinib 每日一次的受試者，在身體機能、受試者反饋、關節損傷的改善方面皆優於 placebo 組；在 ACR20 response 及 DAS28-CRP 方面皆優於 adalimumab 組<sup>7</sup>。

## 十、藥物安全性

Baricitinib 常見副作用為：LDL 膽固醇升高 (33.6%)、上呼吸道感染 (14.7%) 和噁心 (2.8%)。常見的不良反應 ( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ) 有：帶狀泡疹、單純性泡疹、血小板增多症、ALT 增加至  $\geq 3$  倍正常值上限。不常見的不良反應 ( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ) 有：嗜中性球減少症、瘡瘡、體重增加、AST 增加至  $\geq 3$  倍 ULN、CPK 升高至  $> 5$  倍



ULN<sup>5</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

Baricitinib 可用於治療中度到重度活動性類風濕性關節炎，和目前院內品項 tofacitinib 相較，其優點為服用的頻次較為方便。Tofacitinib 使用頻率為每日 2 次，而 baricitinib 服用方式為每日一次，對於治療該種疾病之病人是另一種選擇。

與院內藥品 adalimumab 相比較，Baricitinib 之關節腫脹改善療效優於 adalimumab，但發生嚴重不良反應的機率高於 adalimumab，服藥順從性佳及每日藥價較低。

與院內藥品 methotrexate 相比較，在美國風濕協會數據發現 baricitinib 單一療法並不優於 methotrexate 單一療法，在副作用方面，發生感染的發生率分別為 baricitinib(43%) 及 methotrexate(38%)<sup>6</sup>。

## 十二、結語

Baricitinib 為選擇性和可逆性 JAK 抑制劑，作用機轉與傳統性生物性製劑 DMARDs 不同，對於治療中度至重度類風濕性關節炎之療效不亞於 tofacitinib，且服用方式更加便利，可增進服藥順從性。另依兩藥品在間接比較 baricitinib 及 tofacitinib 相較於 adalimumab 的臨床療效結果，僅 baricitinib 證實具有優於 adalimumab 之療效<sup>7</sup>，因此使用 baricitinib 為另一個有效的用藥選擇，但也需注意此類藥品感染的風險會上升，且曾有病人在接受 baricitinib 後發生深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 事件的報告，若有相關病史的人使用上須多注意。

## 十三、參考文獻

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-108.
2. American College Of Rheumatology Updated Guideline for the Management of

Rheumatoid Arthritis. Project Plan – October 2018. Available from URL: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Rheumatoid-Arthritis-Guideline-Project-Plan.pdf>.

3. 陳怡秀、黃肇偉、蕭淑珍、林靖麒：類風濕性關節炎新藥 — Tofacitinib。《藥學雜誌》2015；31(1): 27-31。
4. Larry W M, Amy C et al.(2020). General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. In James R O'Dell, Paul LR (Ed.), *UpToDate*. Retrieved Mar 2020, from [https://www.uptodate-com.libproxy.cgh.org.tw/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H169758115](https://www.uptodate-com.libproxy.cgh.org.tw/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H169758115).
5. 廠商資料：Baricitinib (Olumiant®)，2/4 mg 膜衣錠，Lilly Del Caribe Inc.
6. Baricitinib. In: *Micromedex®* (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 3/4/2020)
7. Peter CT, Edward CK, Désirée van der Heijde et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62

表一：同類藥物比較表

藥名(學名)	Baricitinib	Tofacitinib
商品名	Olumiant®	Xeljanz®
中文名	愛減炎膜衣錠 4 毫克	捷抑炎膜衣錠 5 毫克
含量/劑型	4mg/膜衣錠	5mg/膜衣錠
藥理分類	選擇性免疫抑制劑	選擇性免疫抑制劑
作用機轉	Baricitinib 為選擇性和可逆的 JAK1 及 JAK2 抑制劑。Baricitinib 抑制了 JAK1、JAK2、酪胺酸激酶 2 及 JAK3 的活性，其 IC50 數值分別為 5.9、5.7、53 及 > 400 nM	Tofacitinib 是一種 JAK 抑制劑。Tofacitinib 可抑制 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3 及 JAK2/JAK3 等組合體的體外活性，其 IC50 分別為 406、56 與 1377 nM。
適應症 (衛福部)	合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物，用於治療患有 <b>中度到重度活動性類風濕性關節炎</b> 且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物，可給予 Olumiant® 單獨治療。	<b>1. 類風濕性關節炎：</b> XELJANZ 適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人病人。本品可用於單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物 合併使用。使用限制：不建議 XELJANZ 與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物，或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。 <b>2. 乾癬性關節炎：</b> XELJANZ 與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物合併使用，適用於治療患有活動性乾癬性關節炎且對 methotrexate 或其他疾病緩解型抗風濕性藥物 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。使用限制：不建議 XELJANZ 與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物，或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。 <b>3. 潰瘍性結腸炎：</b> XELJANZ 適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP) 或 TNF 抑制劑療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。使用限制：不建議 XELJANZ 與治療潰瘍性結腸炎之生物性療法或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。
用法	4 mg，每日口服一次。	5mg，每日口服兩次。
Bioavailability (%)	79%	74%
Food effect	No	NO
Protein binding	50%	40%
Metabolic pathway	主要是經由尿液(69%)和糞便(15%)，以未變化的活性物質形式排除	70%左右的原形藥物經由肝臟代謝
Elimination	腎臟排除	30%左右經由腎臟排泄
Half-life (hrs)	12.5 hr	3 hr
Onset of action	1hr	1hr
副作用 (>1%)	上呼吸道感染、高膽固醇血症	上呼吸道感染、頭痛、腹瀉
孕婦用藥分級 或建議	勿使用於孕婦	C
DDD	4mg	10mg
優缺點	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服每日一錠，遵屬性佳</li> <li>療效證實優於 Adalimumab</li> <li>每日藥費便宜，最具經濟效益</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服每日兩次，遵屬性較差</li> <li>每日藥費較貴</li> </ul>
資料來源	仿單	仿單

# 新藥介紹: Donepezil (Aricept<sup>®</sup>) 口崩錠

國泰綜合醫院藥劑科 張嫻茹藥師

## 一、前言

阿茲海默症(alzheimer's disease, AD)是一種大腦疾病，在長期進行破壞性的狀態下，造成記憶和認知功能的受損。此疾病的大腦病理特徵會在大腦皮層中出現神經炎斑(neuritic plaques)，像是β澱粉樣蛋白(beta amyloid)沉積和神經纖維纏結(neurofibrillary tangles)<sup>1</sup>。斑塊是產生於神經元之間的不正常蛋白質，而神經纖維纏結是由一串串不規則的蛋白質在細胞內組合而成，而此兩者，會造成正常神經元傳遞的中斷，當營養物質和其他基本的物質都不能在細胞中傳送時，受影響的細胞終將會死亡<sup>2</sup>。多重的神經元路徑遭受破壞後，也會導致神經傳遞物的缺乏，例如乙醯膽鹼(acetylcholine, ACh)，特別是在前額葉皮質和海馬迴中，乙醯膽鹼含量顯著降低，與患者記憶和認知功能上的損害有很大的關聯性。雖然阿茲海默症患者的膽鹼神經元缺失，但突觸後膽鹼接受器是無受損的<sup>3</sup>。

治療阿茲海默症的重點，主要是如何增加膽鹼活性以期改善認知功能，而其中一個方法是經由膽鹼酯酶抑制劑(cholinesterase inhibitor)，抑制乙醯膽鹼在突觸內的分解。1993年，tacrine為第一個被核准為治療阿茲海默症的膽鹼酯酶抑制劑藥物，但因其嚴重的肝毒性以及每日需多次給藥，現已很少使用。1996年11月，donepezil為具選擇性的膽鹼酯酶抑制劑，被核准為治療中重度的阿茲海默症患者。本篇將介紹本院新進藥物 donepezil 口崩錠 (Aricept<sup>®</sup> Evess 10 mg Orodispersible Tablets)。<sup>1,2,3</sup>

## 二、成份

本藥品為口崩錠劑型，外觀呈圓形，內

含成份donepezil hydrochloride，劑量 10 mg，商品名為Aricept<sup>®</sup> Evess Orodispersible Tablets，中文藥名為愛憶欣<sup>®</sup>口崩錠。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准本藥品的適應症為：阿茲海默症。

## 四、作用機轉

Donepezil在化學結構上與以往的 physostigmine和tacrine不同，成了第一個新類別的膽鹼酯酶抑制劑藥物，donepezil對於腦內的乙醯膽鹼酯酶具高度專一性，此特性是和tacrine、physostigmine最大的差異。Tacrine和physostigmine同時作用於中樞和周邊，因此較易發生周邊的擬膽鹼性副作用。臨床試驗指出donepezil能運用在相當廣泛的失智病患族群，像是輕度認知功能障礙(mild cognitive impairment, MCI)、血管性失智症(vascular dementia)、帕金森病失智症(parkinson's disease dementia, PDD)、路易氏體失智症(dementia with lewy bodies, DLB)和其他的神經精神疾病都能受惠於donepezil。<sup>4,5,6</sup>

## 五、藥物動力學

### 1. 吸收

Donepezil與其他的膽鹼酯酶抑制劑相比，donepezil在腸胃道的吸收是相對較緩慢的，達尖峰血中濃度所需時間為3-5小時，並不受食物或服藥時間所影響，生體可用率

為 100%。每天給藥後，達血中穩定濃度狀態的時間需 15 至 21 天。給予 10mg 劑量，平均血中穩定濃度為  $47.0 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$ <sup>7,8,9</sup>。

## 2. 分佈

Donepezil 跟血漿蛋白結合率高有 96%，主要是白蛋白（約 75%）及 alpha1-acid glycoprotein（約 21%）。但跟其他血漿蛋白親和力高的藥物相比，donepezil 的親和力相對較低，因此不會將其他藥物從血漿蛋白替代出來<sup>9</sup>。

## 3. 代謝

Donepezil 以完整藥物或代謝成四種主要代謝物再由尿液排出，其中兩種代謝物仍具藥效，其他還有少許含量較少的代謝物，目前尚未完全確認全部的代謝物。Donepezil 經由 CYP450 isoenzymes 2D6 與 3A4 代謝，再經過 glucuronidation。投予經 <sup>14</sup>C 標定後的藥物，以血漿中藥物放射線含量來表示投與劑量的百分比，完整的 donepezil 佔 53%，6-O-desmethyl donepezil 佔 11%，後者在體外抑制乙醯膽素酯酶的活性與 donepezil 相同<sup>9</sup>。

## 4. 排除

排除半衰期約為 70 小時，平均血漿清除率約為 0.13L/h/kg。約 60% 由尿液排除，15% 由糞便排除<sup>10</sup>。

## 5. 藥物交互作用

儘管蛋白結合度高，但在體外藥物置換試驗中並未發現 donepezil 會與高白蛋白結合的藥物產生交互的影響（例如：furosemide、warfarin、digoxin）。Donepezil 是否具酶誘導力尚未知悉，有正式的藥動學試驗探討 donepezil 與 theophylline、cimetidine、warfarin、digoxin 及 ketoconazole 之間的交互作用，但並未觀察到 donepezil 會影響上述藥物之藥動學。和 memantine、risperidone、sertraline、巴金森氏症藥物併服，在臨床上亦無藥動的交互作用或增加不良事件發生被報導證實<sup>11</sup>。

## 六、劑量及用法

本院新進藥品屬於口崩錠類型的 Aricept<sup>®</sup> Evess 10mg。建議於晚上睡前服用，可單獨服用或與食物一起服用。應將 Aricept<sup>®</sup> Evess 藥錠放置在舌頭上，待其崩散後，再用水配服。

### 1. 輕度至中度阿茲海默症

對照性臨床試驗中顯示，Aricept<sup>®</sup> 5 mg 或 10 mg，每日服用一次有效。雖然 10 mg 之臨床效益與 5 mg 比較，並無統計學上之顯著差異。但依據臨床試驗中群組的平均分數及劑量分析數據，Aricept<sup>®</sup> 每日 10 mg 的劑量，對於某些病人有較好的治療效果<sup>13</sup>。因此，建議應由醫師依病人的情況來決定是否授與 10 mg 之劑量。

### 2. 重度阿茲海默症

對照性臨床試驗中顯示，Aricept<sup>®</sup> 10 mg 和 23 mg，每日服用一次對於重度阿茲海默症患者皆有效。在此試驗中對兩種劑量進行比較，結果顯示 23mg 提供了更有利的治療效益。

建議起始劑量為一天一次 Aricept<sup>®</sup> 5 mg。由輕度至中度阿茲海默症之臨床試驗顯示，經過一週將劑量調高為 10 mg，產生膽鹼性不良事件的機率比 5 mg 高。在開放性試驗中，經過六週，將劑量調高時，不良事件的發生率與 5 mg 相同。藥物需 15 天後才能達到穩定狀態，劑量調高的速度會影響不良事件的發生率，故 10mg 的劑量應在病人已服用 5mg 超過 4 至 6 星期後才考慮使用；而 23mg 應在病人已服用 10mg 至少 3 個月以上後才考慮使用。<sup>12</sup>

## 七、懷孕與授乳

在懷孕婦女，尚無充足或控制良好之研究。懷孕婦女僅能在治療效益高於對胎兒之危險性時才可以服用本藥。授乳母親，donepezil 是否會被分泌至人體乳汁中尚未知悉，授乳婦女服用本藥時應小心<sup>12</sup>。

## 八、臨床治療地位

近十年來，donepezil 一直都是處方中使用最廣泛的膽鹼酯酶抑制劑，便利的給藥頻率是使其在同類藥品中佔主導地位的一個重要因素。然而，其他藥品也陸續發展出不同的劑型以增加使用便利性，像是緩釋劑型的 galantamine、穿皮貼片及口服液劑的 rivastigmine。學理上可考慮乙酰膽鹼酶抑制劑與 memantine 的合併治療，但目前並無足夠證據支持或反對這項療法。在健保給付方面，memantine 並無核准用在治療輕度阿茲海默症。重度失智症限使用 Donepezil 及 memantine 口服製劑，且二者不能併用。本院同類藥品之比較，如表一。

於 2005 年在美國發展出快速在口腔崩解劑型，也就是本院將新進的藥品，Aricept® Evess Orodispersible Tablets。有試驗針對口崩錠和傳統劑型的藥動特性進行比較，結果顯示兩者並無顯著差異。口崩錠更能提供照護者便利性、增加服藥順從性特別是有吞嚥困難或精神方面疾病的患者<sup>12</sup>。

## 九、臨床研究

一項為期三十週之試驗，將 473 位病人隨機分組，分別投與安慰劑、Aricept® 5 mg 或 10 mg，每天一次，前二十四週用雙盲法，投與藥物治療，後面六週採單盲法，用安慰劑洗除療效。本試驗之目的為探討每日服用單一劑量的 Aricept® 5 mg 或 10 mg 之療效，與安慰劑相較。為降低擬膽鹼性副作用，10 mg 治療組在前七天先投予每日 5 mg 之劑量。

對 Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-cog) 之影響，治療二十四週後，每日服用 Aricept® 5 mg 與 10 mg 之病人與安慰劑組相較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.8 與 3.1 分，此差異具統計學意義。然而，每日服用 10 mg，治療有效之病人人數顯然稍微多些，但兩種劑量之間的差異並無統計學意義。後面六週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量 Aricept® 治療之病人

與僅用安慰劑治療 30 週之病人間，ADAS-cog 分數並無差異，顯示停藥六週期間，Aricept® 之藥效已經減弱，並非是病情改變。並無證據顯示驟然停藥後六週會產生反彈效應。

對 Clinician's Interview Based Assessment of Change-Plus (CIBIC-plus) 之影響，服藥二十四週後，每日服用 Aricept® 5 mg 與 10 mg，與安慰劑組之間的平均值差異分別為 0.35 與 0.39 分，此差異具統計學意義，但兩種劑量之間的差異則無統計學意義<sup>14</sup>。

## 十、藥物安全性

最常見之不良反應定義為：至少有 5% 病人每日服用 10 mg 後發生，且發生率為安慰劑之兩倍，大部分可預期是因為 Aricept® 擬膽鹼性作用，不良反應包括：噁心、腹瀉、失眠、嘔吐、肌肉痙攣、倦怠與食慾減退，症狀通常短暫，不必調整劑量，繼續服藥症狀會改善。

有證據顯示不良反應的發生率與劑量調整的快慢有關。在包含 269 位病人為期十五週及三十週之開放性試驗中，病人服用安慰劑，於六週內將劑量調高到每日 10 mg，不良反應的發生率較一週內劑量調至 10 mg 為低，與每日服用 5 mg 相似<sup>14</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

院內品項 donepezil 5mg 及 10mg 膜衣錠，與本項口崩錠皆無相關資料佐證因此不建議磨粉或管灌。然而本項口崩錠可放置於舌頭上，待其崩散後，再用水配服，因此對於吞嚥困難的病患，可以在口中快速崩散免去吞藥的動作，可以提昇藥品順從性及照顧者便利性。

院內也有適用於吞嚥困難的患者，相同適應症、不同成分的藥品，像是 Rivast oral solution、Exelon Patch 5，因其副作用的緣故，病人耐受性較差、用藥頻次較多，而且貼片劑型價格較昂貴，詳細比較於表一。

## 十二、結語

目前針對阿茲海默症的藥物並沒有辦法阻止或恢復已經受損的大腦細胞，但是可以使患者的症狀獲得改善或延緩疾病的進行<sup>15,16,17,18</sup>。而新的藥物研究和生物製劑研究已轉向研發能夠改變疾病進程，亦或是能夠預防疾病的策略。許多研究特別提及類澱粉蛋白(amyloid)，而相關藥物的前景，仍屬於理論上的，並且很難預測其對阿茲海默症藥物治療的最終影響。

阿茲海默症需要長期且持續的治療，因此服藥的依從性相當重要，如何增加照護者的便利性，進而延緩病情惡化、進入照護機構的機率，是目前所能夠努力的。口崩錠劑型與傳統劑型在藥物動力學上並無顯著差異，但能提供吞嚥困難的患者更多選擇性，亦能減少照護者的負擔。

## 十三、參考文獻

- Selkoe Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):741-66.
- Peskind ER. Neurobiology of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 14):5-8.
- Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cholinergic innervation. *Science* 1983;219:1184-90.
- Sugimoto H, Iimura Y, Yamanishi Y, Yamatsu K. Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl)piperidine hydrochloride and related compounds. *J Med Chem* 1995;38:4821-9.
- Rogers SL, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293-303.
- Ben Seltzer, V.A. Boston Healthcare System, Department of Neurology, Harvard Medical School, Geriatric Research Center (182JP), 150 South Huntington Avenue, Boston, MA 02130, USA
- ROGERS SL, FRIEDHOFF LT: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1998) 46(Suppl. 1):1-6.
- ROGERS SL, COOPER NM, SUKOVATY R, PEDERSEN JE, LEE JN, FRIEDHOFF LT: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1998) 46(Suppl. 1):7-12
- TISEO PJ, ROGERS SL, FRIEDHOFF LT: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following evening administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1998) 46(Suppl. 1):19-24.
- TISEO PJ, PERDOMO CA, FRIEDHOFF LT: Metabolism and elimination of <sup>14</sup>C-donepezil in healthy volunteers: a single-dose study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1998) 46(Suppl. 1):19-24.
- EISAI, INC: Aricept® (donepezil hydrochloride) Package Insert.
- Donepezil. In: DRUGDEX® Micromedex. <https://www.micromedexsolutions.com> (Accessed on March, 2019.) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. Washington, DC: US Department of Health and Human Services FaDAF, Center for Drug evaluation and Research (CDER).

13. Aricept® Evess 10 mg Orodispersible Tablets  
仿單
14. WINBLAD B, ENGEDAL D, SOINEN H et al.: Donepezil Nordic Study Group: a 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* (2001)57(3):489-495.
15. Daiello LA: Current issues in dementia pharmacotherapy. *Am J Manag Care*2007;13(suppl 8):S198–S202.
16. Small G, Dubois B: A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: Potential benefits of a transdermal patch. *CurrMed Res Opin* 2007; 23:2705-2713.
17. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR: Long-term efficacy and safety of Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:195–203.

表一：院內類似藥物比較

商品名	Aricept® Evess 10 毫克	Aricept® 5 毫克	Exelon® 4.5 毫克	Rivast® Oral Soln 2 mg/mL in 120 mL btl, each mL contains: Rivastigmine hydrogen tartrate 3.2 mg	Exelon® Patch 5 Patch 4.6 mg/24 hrs per 5 cm*cm	Reminyl® PR 16 毫克	Exmem® Film-Coated Tablets 10 毫克
學名	Donepezil		Rivastigmine			Galantamine	Memantine
中文名	愛憶欣®口崩錠	愛憶欣膜衣錠	憶思能膠囊	理曼提內服液 劑	憶思能穿皮貼片 5	利憶靈持續藥效 膠囊	拾憶膜衣錠
作用機 轉	高度選擇性、可逆性膽鹼脂酶抑制劑		可逆性的膽鹼脂酶抑制劑			選擇性、可逆 性、競爭性的膽 鹼脂酶抑制劑	非競爭性之 NMDA 受器拮抗 劑
用法	一天一次 起始劑量為 5mg		一天兩次 起始劑量為早晚各 1.5mg		以 4.6 mg/24 h (Exelon Patch 5, 一 天一片) 作為起始 治療劑量	每天早上使用一 次 起始劑量為 8mg	一天一次至兩次 起始劑量為 5mg
磨粉、 管灌	條件管灌：請將 藥錠放在舌頭 上崩散後，再用 水配服。	可磨粉及管灌	可磨粉及管灌	無		不宜管灌	條件管灌：本藥品易吸濕，使 用時才磨粉。
優缺點	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 頻次一天一次</li> <li>● 較少造成胃腸道副作用</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可管灌</li> </ul> <b>缺點：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一天二次</li> <li>● 腸胃副作用可能較其他乙醯膽鹼酶抑制劑容易發生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 便宜</li> <li>● 吞嚥困難者可考慮改喝藥水</li> </ul> <b>缺點：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一天二次</li> <li>● 大瓶藥水攜帶不方便</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 順從性高</li> <li>● 穩定釋放，減少血中濃度的波動</li> </ul> <b>缺點：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 較昂貴</li> <li>● 副作用包含輕微皮膚反應</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 頻次一天一次</li> <li>● 較昂貴</li> <li>● 不建議用在末期腎臟疾病或嚴重肝損傷患者</li> <li>● 適用於 schizophrenia 患者</li> <li>● 重度失智症未給付</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 副作用不常發生且較輕微</li> <li>● 輕度失智症未給付</li> <li>● 腎功能不佳者 (CrCl 40-60 ml/min/1.73 m2)，建議維持劑量 5mg BID。</li> </ul>