

中華民國一一二年一月十五日 出刊

第七十九期

國泰藥訊

發行人：李發焜 總編輯：高啟蘭 主編：王麗萍

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 (111 年 10-12 月)

- 公告新型口服抗凝血藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
- 含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 terlipressin 成分藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (111 年 10-12 月)

3. 本院新藥介紹

- Micronized purified flavonoid fraction (Daflon®)
- Upadacitinib (Rinvoq®)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (111 年 10-12 月)

公告日期	標題
20221006	公告新型口服抗凝血藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
20221011	含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險溝通表
20221216	含 terlipressin 成分藥品安全資訊風險溝通表

公告新型口服抗凝血藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要： 一、考量新型口服抗凝血藥品 (novel oral anticoagulants, NOACs) 藥品與 glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) 或 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®) 等 P-醣蛋白抑制劑 (p-gp inhibitor) 類藥品併用時，或用於年長者時，可能導致病人出血風險增加，為保障民眾用藥安全，依據藥事法第 48 條彙整國內外臨床文獻資料進行整體性評估，決定修訂藥品之中文仿單如下：

(一) 含 dabigatran 成分藥品之中文仿單應修訂如下：

- 1、於「禁忌症」處加刊「固定劑量複方藥品 glecaprevir/pibrentasvir」，並於「警語及注意事項」、「交互作用」及「藥物動力學特性」等段落加刊與 P-醣蛋白抑制劑類藥品併用之相關警語。
- 2、修訂「用法用量」段有關年長者使用劑量之建議內容。

(二) 含 edoxaban 成分藥品之中文仿單應於「交互作用」段落加刊併用

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 之安全性資訊及不建議兩者同時併用相關警語。

含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用含 azathioprine 成分藥品，引起全血球低下 (pancytopenia) 而導致死亡之嚴重不良反應通報案例。

(一) Azathioprine 之活性代謝物會經由硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT) 及 Nudix hydrolase 15 (此水解酶由 NUDT15 基因編碼) 兩種酵素，進行代謝及去活化作用。

(二) 全國藥物不良反應通報中心接獲數件疑似使用含 azathioprine 成分藥品導致全血球低下 (pancytopenia) 之不良反應通報，當中包含死亡及危及生命之案例，並有個案基因檢測結果顯示 NUDT15 基因表現型為弱代謝型 (poor metabolism)。

(三) 醫療人員應注意事項：

- 1、使用 azathioprine 期間，應特別監測血液毒性是否發生，必要時調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。開始使用 azathioprine 的 8 週內，建議最少每週進行一次全血細胞監測 (包含血小板)，高劑量下或有嚴重腎臟/肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。使用 azathioprine 8 週後，建議每月進行一次全血細胞監測或者至少間隔不要超過 3 個月。
- 2、血球計數一旦出現異常下降的徵兆，應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

(四)病人應注意事項：

- 1、若您為先天性硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性缺乏者，或已知 NUDT15 基因具變異者，或正在或即將合併使用其他免疫抑制藥品者，請於用藥前主動告知處方醫師
- 2、若您於使用含 azathioprine 成分藥品期間，出現疲倦、噁心嘔吐、喉嚨痛、發熱、發冷、口腔潰瘍、不正常出血或瘀血、呼吸急促，或任何疑似感染現象等癥候，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。

含 terlipressin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、2022/11/11 歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布使用含 terlipressin 成分藥品於第一型肝腎症候群 (type 1 hepatorenal syndrome, type 1 HRS) 病人，可能具發生嚴重呼吸衰竭及敗血症風險之安全資訊，並建議醫療人員改以連續輸注之方式給藥，及於仿單加刊相關警語。

(一)含 terlipressin 成分藥品應避免用於晚期腎功能不全 (血清肌酸酐 $SCr \geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl))、慢性肝衰竭急性惡化 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 達第三級及/或末期肝病評分模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 分數 ≥ 39 分之病人，除非其臨床效益大於風險，方可考慮使用 terlipressin 於上述族群。

(二)若病人有呼吸困難狀況，或自身呼吸相關疾病有惡化之情形時，在開始使用 terlipressin 前應先穩定相關病情，並於 terlipressin 治療期間密切監控。如果病人出現呼吸相關症狀，可考量降低白蛋白劑量；若症狀嚴重或未有改善，應停用含 terlipressin 成分藥品。

(三)此外，應密切監測病人是否出現感染相關症狀。

(四)建議可考慮以靜脈連續輸注方式取代快速靜脈注射 (bolus injection) 之方式給藥，以降低發生嚴重不良反應的風險。

國泰綜合醫院藥品異動 (111 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Midazolam oromucosal solution 10mg/ml	Epistatus [®] oromucosal solution	為 benzodiazepine 作用於 GABA 受體上 BZD 作用位置，增強抑制性神經傳導物質 GABA 作用，打開氯離子通道。適應症：Lennox-Gastaut Syndrome。
2	Brigatinib 30 mg	Alunbrig [®] F.C. tab	為口服 Anaplastic lymphoma kinase (ALK)抑制劑，產生抗腫瘤活性。適應症：Alunbrig 適用於在 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者。
3	Potassium chloride 2.98mg/ml (in sodium chloride) 500 mL btl	KCl 0.298% in 0.9% NaCl inj	治療鉀缺乏症。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Lamivudine 100mg	Zeffix [®] tab	製造廠停產。

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	Cisatracurium 2mg/ml in 5 mL amp	Cisatracurium [®] inj	Cis-atracurium 2mg/ml (Cisatracurium Kabi 2mg/ml) 因廠商缺貨，藥委決議以同成分同含量同規格產品 Cisatracurium 2mg/ml (Cisatracurium 2mg/ml inj) 暫代。
2	Methotrexate 50mg/2ml	Methotrexate [®] inj	Methotrexate 50mg/2ml (Methotrexate inj) 因廠商缺貨，藥委決議以廠商自國外專案進口同成分規格的 Methotrexate 50mg/2ml (Methotrexate inj) 暫代。
3	Prednisolone oph susp	Pred Forte [®] oph susp	Prednisolone oph susp (Econopred plus) 因廠商缺貨，藥委決議以同成分同含量同規格產品 Prednisolone oph susp(Pred Forte oph susp)暫代。
4	Azithromycin susp 40mg/ml when reconstituted to 15 mL in btl	Azithrom [®] powder for oral suspension	Azithromycin susp 40mg/ml (Zithromax susp) 因廠商缺貨，藥委決議以同成分同含量同規格產品 Azithromycin susp 40mg/ml(Azithrom powder for oral suspension) 暫代。

項次	學名	商品名	說明
5	Vincristine sulfate 1mg/ml in 1 mL vial	Vincristine [®] inj	Vincristine sulfate 1mg/ml (Vincristine 1mg/ml) 製造廠供貨不穩。藥委決議以廠商自國外專案進口同成分規格，但包裝不同的 Vincristine sulfate 1mg/ml (Vincristine 1mg/ml)暫代。
6	Dexamethasone 5mg/1ml in 1 mL amp	Dexamethasone [®] inj	Dexamethasone 5mg/1ml(Methasone inj)因廠商缺貨，藥委決議以同成分同含量同規格產品 Dexamethasone 5mg/1ml(Dexamethasone inj)暫代。
7	Tetanus Toxoid (Adsorbed on aluminium hydroxide)	Adsorbed Tetanus Vaccine B.P.	Tetanus Toxoid(Tetana Tetanus Vaccine Adsorbed Suspension for Injection)因廠商缺貨，藥委決議以同成分同含量同規格產品 Tetanus Toxoid(Adsorbed Tetanus Vaccine B.P.)暫代。
8	Azithromycin 250mg	Aziciin [®] tab	Azithromycin 250mg (Zithromax 250mg)因製造廠生產排程問題導致供貨短缺，藥委會決議以同成分、同規格產品 Azithromycin 250mg (Aziciin 250mg)替代。

新藥介紹：Micronized purified flavonoid fraction (Daflon[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 吳舒婷/施采宜 藥師

一、前言

慢性靜脈功能不全 (chronic venous insufficiency) 係因長期靜脈高壓造成靜脈逆流或阻塞，因血液無法順利回流到心臟而積聚在靜脈中，尤其又以下肢為主，常見症狀有明顯的靜脈曲張、水腫及皮膚潰瘍等。危險因子為年紀大、長時間站立、肥胖、吸菸、下肢創傷，或有靜脈疾病家族史。

臨床上依據病人的症狀表現、病因、疾病部位及生理病變 (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology, CEAP) 等，作為慢性靜脈功能不全的分級評估。在治療方面，可分為生活型態改善、手術治療以及藥物治療等，其中藥物治療使用的藥品，有靜脈活性藥物 (venoactive drugs, VADs) 與抗血小板藥物兩大類。靜脈活性藥物為一些天然或有機合成的藥品，包含黃酮類化合物 (flavonoids)、rutosides，以及一些研究資料較少的藥品。本文將介紹本院新引進之靜脈活性口服藥品：Micronized purified flavonoid fraction (Daflon[®])^{1,2}。

二、成分

本藥品為口服劑型，外觀呈淺橙色橢圓形膜衣錠，兩面有刻痕。每錠主成分為 Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) 1000 mg，相當於藥理活性成分 diosmin 900 mg 與 hesperidin 100mg 之混合物，商品名為

Daflon[®]，中文名為達促朗膜衣錠³。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為：改善慢性靜脈功能不全相關症狀，及改善急性痔瘡發作相關症狀³。

四、作用機轉

MPFF 為一種由柑橘類植物萃取的黃酮類化合物，為血管保護劑及微血管穩定劑，經由下面兩種方式作用於血管回流系統：(1)作用於靜脈與小靜脈，增加血管張力而產生對抗血行停滯的作用；(2)作用微循環系統方面，能加強微血管阻力並使微血管的通透性正常化³。

五、藥物動力學

口服劑型的 MPFF 生體可用率良好，代謝後在尿液中會出現各種不同的酚類代謝物，其主要經由糞便排出，平均口服劑量的 14% 由尿液排出。排出半衰期($t_{1/2}$)約為 11 小時³。

六、劑量及用法

用於慢性靜脈功能不全相關症狀，建議劑量為每天早餐服用 1 錠；對於急性痔瘡發作的建議使用劑量為：前 4 天，每天三餐時各服用 1 錠；之後的 3 天，每天早晚餐時各服用 1 錠。

特殊族群方面，如腎、肝功能不全病人與老年人，因暫無相關研究顯示需調整劑量，需要謹慎使用。孩童及小於 18 歲之青少年部分，因使用之安全性與有效性尚無資料，因此，MPFF 不適用³。

七、懷孕與授乳

對於懷孕的婦女，其使用 MPFF 的資料有限，雖然動物試驗結果顯示未有繁殖性毒性，但最好避免於懷孕期間服用 MPFF。

對於授乳婦女，目前沒有證據顯示 MPFF 或其代謝產物是否會分泌至乳汁中，但不能排除對新生兒或嬰兒的風險，建議衡量哺餵母乳與使用 MPFF 治療的益處和潛在風險，再決定是否使用³。

八、臨床治療地位

MPFF 作用於微循環系統，能有效改善慢性靜脈功能不全、腿部靜脈潰瘍、痔瘡與腳踝水腫等症狀。一篇 2020 年的文獻中提到 2019 年歐洲靜脈論壇(European Venous Forum)對於慢性靜脈疾病的治療策略，初期著重於生活習慣的改善與使用靜脈活性藥物(venoactive drugs, VAD)治療，常以 MPFF 預防疾病快速進程，隨著症狀加重，在手術介入治療的恢復期也建議使用 MPFF 減少術後疼痛與出血⁴。

根據 2022 年歐洲血管外科學會(European Society for Vascular Surgery, ESVS)的慢性靜脈功能不全治療指引，提到腿部靜脈潰瘍可考慮同時使用 MPFF，能增加血管張力並促進傷口癒合⁵。

九、臨床研究

在一篇統合分析(meta-analysis)的文獻中，收錄了 7 篇隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，共 1692 位受試者，評估慢性靜脈疾病的病人使用 MPFF 的改善程度。結果分別顯示對於疼痛改善(RR: 0.53, P=0.0001, 95% CI -0.38 - -0.11)、沉重感改善(RR: 0.35, P<0.00001, 95% CI -1.05 - -0.54)、腫脹改善(RR: 0.39, P<0.00001, 95% CI -1.25 --0.73)，抽筋改善(RR: 0.51, P=0.02, 95% CI -0.78 - -0.14)⁶。

在另一篇系統性回顧與統合分析(systematic review and meta-analysis)的文章中，收錄 11 篇文獻、共 13 項研究，探討 MPFF 針對急性痔瘡症狀與接受藥物或痔瘡手術處置後的症狀緩解之成效，治療組與使用安慰劑或無任何治療的對照組進行試驗。在四個定量統合分析中，MPFF 顯著改善了出血(OR: 0.082, 95%CI 0.027-0.250, P<0.001)、分泌物增多滲漏(OR: 0.12, 95% CI 0.04-0.42, P<0.001)、整體症狀改善率(OR: 5.25, 95% CI 2.58-10.68, P<0.001)，然而減少疼痛程度稍好但未達顯著差異(OR: 0.11, 95% CI 0.01-1.11, P=0.06)⁷。

十、藥物安全性

MPFF 的副作用方面，常見(1-10%)的症狀主要是輕度胃腸道不適：如腹瀉、消化不良、噁心、嘔吐等；少見(0.1-1%)的症狀為結腸炎；罕見(0.01-0.1%)的症狀有：(1)神經系統異常，如頭昏眼花、頭痛、倦怠等，(2)皮膚症狀，如搔癢、紅疹、蕁麻疹等³。

藥品上市後，亦有通報較嚴重的副作用案件，包含臉、眼瞼與嘴唇分別零星的水腫、以及在特殊情況下的血管性水腫(Quincke's edema)³。若發生以上情形，應立即停藥回診。

十一、院內同類藥比較

本院同為治療慢性靜脈功能不全及緩解痔瘡症狀之口服藥品為 diosmin (Alvolon[®]艾歐復隆膜衣錠)，詳細比較列於表一。

十二、結語

MPFF 可改善慢性靜脈功能不全與急性痔瘡發作相關症狀，對於病人的疾病緩解有顯著幫助、且能增進生活品質。相較於院內已

有其他成分之外用痔瘡藥膏、痔瘡塞劑，口服劑型的 Daflon[®]能增加服藥配合度，提供病人另一種治療新選擇。

十三、參考文獻

1. Lowell SK., Sherry S. Overview of lower extremity chronic venous disease. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 11/14/2022).
2. Lowell SK., Sherry S. Classification of lower extremity chronic venous disorders. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 11/14/2022)
3. 廠商資料：達促朗膜衣錠(Daflon[®]), Micronized purified flavonoid fraction F.C. tab. Servier, Singapore, 2019.
4. Nicolaides AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(Suppl 1):1-5.
5. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T., et al. European Society for Vascular Surgery. 2022 ClinicalPractice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J VascEndovascSurg* 2022 Feb;63(2):184-267.
6. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon[®]) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018 Apr;37(2):143-154.
7. Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020 Jun;37(6):2792-2812.

表一:與院內同類藥物比較表

學名	Micronized purified flavonoid fraction (處方藥)(微粒化劑型)	Diosmin (醫師藥師藥劑生指示藥品)
商品名	Daflon [®] (達促朗膜衣錠 [®])	Alvolon [®] (艾歐復隆膜衣錠 [®])
含量/劑量	Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) 1000mg, 相當於藥理活性成分 diosmin 900mg 與 hesperidin 100mg 之混合物	Diosmin 500mg
作用機轉	MPFF 為血管保護劑及微血管穩定劑,經由下面兩種方式作用於血管回流系統: (1)作用於靜脈與小靜脈,增加血管張力而產生對抗血行停滯的作用。 (2)作用微循環系統方面,能加強微血管阻力並使微血管的通透性正常化。	Diosmin 為靜脈收縮劑及血管保護劑,經由下面兩種方式作用於血管回流系統: (1)作用於靜脈與小靜脈方面,能收縮靜脈、增加血管張力、促進循環。 (2)作用於微循環方面,恢復微血管通透性,增加微血管阻力。
衛福部適應症	改善慢性靜脈功能不全相關症狀,及改善急性痔瘡發作相關症狀	改善慢性靜脈功能不全引起之局部腫脹或疼痛、痔瘡症狀之緩解
用法用量	(1)慢性靜脈功能不全相關症狀:每天早餐服用 1 錠。 (2)急性痔瘡發作:前 4 天每天三餐時各服用 1 錠、接下來的 3 天每天早晚餐時各服用 1 錠。	(1)淋巴功能不全、靜脈潰瘍與慢性痔瘡疾病:每日建議劑量為 2 錠(午餐 1 錠,晚上 1 錠)。 (2)急性痔瘡發作:前 4 日每日 3 錠,接下來 3 日期間為每日 2 錠。
肝腎功能調整	暫無相關研究,需要謹慎使用	暫無相關研究,需要謹慎使用
半衰期	11 小時	11 小時
副作用 (>1%)	腹瀉、消化不良、噁心、嘔吐	頭痛、暈眩、噁心、嘔吐、腸胃不適、搔癢
資料來源	仿單、Micromedex	仿單、Micromedex

新藥介紹：Upadacitinib (Rinvoq®)

國泰綜合醫院藥劑科 羅敏綺/鍾佳靜藥師

一、前言

自體免疫疾病，因免疫細胞出現失衡的情形，導致免疫系統無法分辨敵人還是自己人，進而攻擊自己體內的正常細胞，造成身體處於長期發炎的狀態，並產生病徵。常見的一些關節疾病像是類風溼性關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎，或異位性皮膚炎，都屬於自體免疫疾病。

早期的藥物治療主要是類固醇及口服傳統免疫製劑，但隨著醫療科技的進步，發展出皮下或靜脈注射的生物製劑，效果顯著且副作用相對較低，近年來更有突破性的發明：口服小分子免疫調節製劑。本文將介紹本院新引進之口服小分子免疫調節製劑：upadacitinib(Rinvoq®)。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為紫色、雙凸面橢圓形，大小為 14 x 8 mm，一面刻有「a15」字樣。每錠含有 upadacitinib 15 毫克，商品名為 Rinvoq®，中文藥名為銳虎持續性藥效錠¹。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 upadacitinib 的適應症如下所述：

1. 類風濕性關節炎: 治療患有中至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(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用。

2. 乾癬性關節炎: 治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐

受的成人病人。可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。

3. 僵直性脊椎炎: 治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人。

4. 類風濕性關節炎: 治療患有中度至重度異位性皮膚炎的成人及 12 歲(含)以上青少年¹。

四、作用機轉

Upadacitinib 是一種 Janus 激酶(Janus kinase, JAK) 抑制劑，藉由調控 JAK 的訊息傳遞路徑，防止人體細胞內的訊息傳遞分子(signal transducer and activator of transcription, STAT)發生磷酸化與活化。JAKs 為細胞內酵素，可傳遞來自細胞膜上細胞激素或生長因子受體交互作用所產生之訊息，進而影響造血作用與免疫細胞功能。異位性皮膚炎的病因主要由促發炎細胞激素(包括 IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31 及 IFN- γ) 經 JAK1 路徑傳遞訊號。使用 upadacitinib 抑制 JAK1，可減少訊號傳遞，改善異位性皮膚炎表徵和症狀(包括慢性濕疹性皮膚病灶及搔癢)¹。

五、藥物動力學

Upadacitinib 血漿暴露量在治療劑量範圍內與劑量之間成比例。經過多次每日一劑投藥後，4 天內達到穩定血漿濃度且蓄積量小。

口服給予 upadacitinib 緩釋劑型後，吸收時間 Tmax 中位數為 2 至 4 小時。併服高脂/高卡路里食物，對於 upadacitinib 暴露量並無

臨床相關影響(AUC_{inf} 增加 29%以及 C_{max} 增加 39%)，因此在多項臨床試驗中的投予並不考慮食物的影響。

Upadacitinib 有 52%會與血漿蛋白質結合。且在血漿與血液細胞的分佈比例相近，血液與血漿比為 1.0。Upadacitinib 主要由 CYP3A4 途徑代謝，其次可能受到 CYP2D6 影響。其藥理活性來自於原型藥分子。根據一項放射標定試驗，原型 upadacitinib 佔血漿中總放射活性的 79%，而檢出主要代謝物(單氧化接續葡萄糖醛酸化的產物)佔總血漿放射活性的 13%。Upadacitinib 主要以原型藥物從尿液(24%)和糞便(38%)排出。大約有 34%的劑量以代謝物形式排出。平均最終排除半衰期介於 8 至 14 小時¹⁻²。

六、劑量及用法

用於類風濕性關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎的建議劑量為每日一次 15 毫克。用於異位性皮膚炎的成人建議劑量為每日一次 15 毫克或 30 毫克；對每日一次 15 毫克劑量反應不足或具有高級病負擔的病人，可適用每日一次 30 毫克劑量；體重達 40 公斤以上的青少年，建議劑量為每日一次 15 毫克，未曾針對體重不足 40 公斤青少年進行研究¹。

另外，可以單獨使用或與外用皮質類固醇併用。對於不適合塗抹外用皮質類固醇的區域，外用免疫抑制劑 (topical calcineurin inhibitors) 藥品可用於敏感性區域，例如臉部、頸部、易摩擦部位及生殖器部位。

七、懷孕與授乳

Upadacitinib 在動物中已發現會造成先天缺陷，對心血管和骨骼產生影響。在人類的資料有限；但是依據動物資料，對於人類胎兒可能具有風險。因此懷孕期間禁止使用 upadacitinib。使用 upadacitinib 期間以及最後一劑藥物之後持續 4 週，要使用有效的避孕方法。

目前尚無資料顯示 upadacitinib 是否會存於人類乳汁、也沒有資料顯示其對哺乳嬰兒造成的影響或對產乳量影響的數據。現有動物試驗中的藥效學/毒理學數據顯示 upadacitinib 會排放至乳汁。因此使用期間請勿哺餵母乳，並建議在治療期間以及最後一劑用藥後 6 天(大約 10 個半衰期)不宜哺乳¹。

八、臨床治療地位

根據 2022 年歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 治療指引更新建議，類風溼性關節炎的首選用藥目前仍為 Methotrexate (MTX) 傳統合成型抗風濕病藥物 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD)，若使用 MTX 三至六個月仍未達治療目標或是無法忍受其副作用的病人，可考慮使用第二線藥物治療。第二線療法中，若無不良預後因子的病人可更換或加入第二種 csDMARD (如：Leflunomide 或 Sulfasalazine)；若有不良預後因子的病人可加上生物相似性抗風濕病藥物 (biologic disease-modifying antirheumatic drug, bDMARD) 或標靶合成型抗風濕病藥物 (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug, tsDMARD) JAK 抑制劑³。

根據 2019 年 EULAR 治療指引，治療乾癬性關節炎，第一線治療為非類固醇抗發炎藥物，若四周後未達治療目標，可開始使用 csDMARD (如：MTX、Leflunomide 或 Sulfasalazine)；若三至六個月仍未達治療目標，則可考慮使用 bDMARD，然而若對至少一種 bDMARD 無法產生適當治療反應或無法耐受時，此時可考慮開始使用 JAK 抑制劑治療⁴。

對於異位性皮膚炎的治療，傳統治療方式為基本保濕、外用類固醇與非類固醇藥膏、口服抗組織胺、口服傳統免疫製劑 (如：MTX、cyclosporine、azathioprine 和 mycophenolate) 與口服短效類固醇，但治療效果對於中重度異位性皮膚炎較有限，且使用傳統口服免疫製劑需定期抽血監控肝腎功能；而最新一代口服 JAK 抑制劑 upadacitinib 對於中重度的異位性皮膚炎患者提供多一種有效止癢、改

善病灶的選擇。

九、臨床研究

一項為期 14 週隨機分配、雙盲、多中心的第三期臨床試驗，收納對象為 18 歲以上的成人，共 648 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎(符合美國風濕學會及歐洲抗風濕病聯盟 2010 分級條件)並且對 MTX 療效反應不佳的病人。以 1:1:1 隨機分配為三組，接受每日一次 upadacitinib 15 毫克(n=217)、upadacitinib 30 毫克(n=215)單一療法，或繼續其穩定劑量的 MTX 單一療法(n=216)。主要評估指標為第 14 週達到 ACR20 反應的病人比例。關鍵次要評估指標為 疾病活動指數 28—C 反應蛋白(disease activity score 28-joint count C reactive protein, DAS28-CRP) ≤ 3.2 。結果顯示使用 upadacitinib 15 毫克、30 毫克相對於使用 MTX，在第 14 週時皆較顯著達到 ACR20 反應 (P<0.0001)，達標百分比分別為 68%(95% CI 62-74)及 71%(95% CI 65-77)，而 MTX 的組別為 41%(95% CI 35-48)。次要指標達到 DAS28-CRP ≤ 3.2 方面，upadacitinib 15 毫克、30 毫克分別為 45%(95% CI 38-51)和 53% (95% CI 46-60)，相對於 MTX 的組別為 19% (95% CI 14-25)皆有統計上的差異 (P<0.0001)⁵。

一項為期 2 年的第三期、隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中，收案對象為年滿 18 歲的中度至重度活動性乾癬性關節炎病人共 642 位，且至少一種生物製劑 DMARD 反應不佳或耐受不良，病人接受每日一次 upadacitinib 15 毫克 (n=211)、upadacitinib 30 毫克(n=218)或安慰劑(n=212)。試驗的主要評估指標為第 12 週達到 ACR20/50/70 反應的病人比例。結果顯示使用 upadacitinib 15 毫克、30 毫克相對於使用安慰劑，在第 12 週時達到 ACR20 反應的比例統計上顯著較高(P<0.001)，達標百分比分別為 57%、64%及 24%⁶。

一項為期 2 年，隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中，納入年滿 18 歲，依據巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (bath ankylosing spondylitis disease activity index,

BASDAI) ≥ 4 及病人整體背痛分數評估 ≥ 4 ，患有僵直性脊椎炎的病人為評估對象，試驗對象為 187 位對至少兩種以上非類固醇抗發炎藥 (NSAID) 反應不佳，或對 NSAID 耐受不良或為禁忌，且未曾使用過生物製劑 DMARD 的僵直性脊椎炎病人，病人接受每日一次 upadacitinib 15 毫克(n=93)或安慰劑 (n=94)。主要評估指標為第 14 週時，達到脊椎關節炎評估標準 40(Assessment in SpondyloArthritis international Society 40%, ASAS40)反應的病人比例。結果顯示接受 upadacitinib 15 毫克治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時達到 ASAS40 反應的病人數比例顯著較高(p ≤ 0.001)，達標百分比分別為 51.6 (95% CI 41.5-61.8)及 25.5 (95% CI 16.7-34.3)，所有指標的療效在第 2 週就可觀察到明顯反應，並可維持到第 64 週。此外，在各項 ASAS 反應參數皆有改善，包括病人疾病活性整體評估、整體背痛評估、發炎、功能，和疾病活性的各項指標⁷。

另一項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗中，針對無法使用外用藥物有效控制病情的中度至重度異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 之青少年及成人病人，進行 RINVOQ[®] 的評估，兩個重複的試驗 (MEASURE UP 1 & 2)分別收納 847 及 836 位病人 (年滿 12 歲)，評估 upadacitinib 15 毫克及 30 毫克 每日一次的療效及安全性。病人必須在基準期符合下列條件：在嚴重程度從 0 至 4 遞增的 AD 整體評估 (紅斑、硬結/丘疹、滲液/痂皮) 中，試驗主持人整體評估 (validated investigator global assessment scale for atopic dermatitis, vIGA-AD) 分數 ≥ 3 ；濕疹面積與嚴重程度指數 (eczema area and severity index, EASI) 分數 ≥ 16 (綜合評分評估 4 個不同身體部位的紅斑、水腫/丘疹、抓傷及苔蘚化的範圍及嚴重度)；最低侵犯體表面積 (body surface area, BSA) $\geq 10\%$ ；每週平均最嚴重搔癢數字評分量表 (peak pruritus numerical rating scale, NRS) ≥ 4 。共同主要評估指標為第 16 週達到 EASI 75(皮膚炎嚴重指數改善超過 75%) 及 vIGA-AD 0/1。結果顯示，在這兩項 MEASURE UP 試驗中，接受 RINVOQ 15 毫克 或 30 毫克 治療的病人相較於安慰劑，第 16 週時達到 vIGA-AD 0

或 1 反應及達到 EASI 75 的病人比例顯著較高($P < 0.001$)⁸。

十、藥物安全性

Upadacitinib 常見的副作用包括：上呼吸道感染(9-25%，如：急性鼻竇炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽炎、咽扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、病毒性上呼吸道感染)，噁心(3-3.5%)、咳嗽(2.2-3%)、發燒(1.2-2%)等。

嚴重之副作用包括：嚴重感染、血栓、胃腸道穿孔，若發生以上情形應立即與醫師聯繫或就醫¹⁻²。

十一、院內同類藥比較

本院同為 JAK 抑制劑的口服藥品為 Tofacitinib (Xeljanz[®]) 和 Baricitinib (Olumiant[®])。Upadacitinib 與上述兩種 JAK inhibitors 相比，雖然相關文獻顯示療效及副作用皆無顯著差異，但 Upadacitinib 不需依肝腎功能調整劑量且每日藥費較其他兩者低，因此此藥的引進提供用藥更多選擇。詳細比較列於表一。

十二、結語

Upadacitinib 為新一代的小分子口服免疫抑制劑，可用於成人類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎及 12 歲以上中重度異位性皮膚炎病人，其作用機轉是抑制對細胞內 JAK 訊息傳遞路徑，因此產生抗發炎效果，在多篇研究中顯示其療效及安全性，在臨床上可提供病人另一種治療新選擇。

十三、參考文獻

1. 廠商資料：銳虎(Rinvoq[®]), Upadacitinib

Extended-release Tab. AbbVie Ireland NL B.V, Ireland, 2020.

2. Upadacitinib. In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/15/2022)
3. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18.
4. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712.
5. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10188):2303-2311.
6. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther* 2021;8(2):903-919.
7. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in

- patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394(10214):2108-2117.
8. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;397(10290):2151-2168.
9. 廠商資料：捷抑炎(Xeljanz[®]), Tofacitinib Film-coated Tab. PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, USA, 2020.
10. 廠商資料：愛滅炎(Olumiant[®]), Baricitinib Film-coated Tab. LILLY DEL CARIBE INC, USA, 2020.

表一：院內類似藥品比較^{1,7,8}

學名	Upadacitinib 15 毫克	Tofacitinib 5 毫克	Baricitinib 4 毫克
商品名	Rinvoq® 銳虎持續性藥效定	Xeljanz® 捷抑炎膜衣錠	Olumiant® 愛滅炎膜衣錠
作用機轉	JAK1	JAK1 and JAK3	JAK1 and JAK2, TYK2
適應症 (衛福部)	1. 類風濕性關節炎 2. 乾癬性關節炎 3. 僵直性脊椎炎 4. 中度至重度異位性皮膚炎	1. 類風濕性關節炎 2. 乾癬性關節炎 3. 潰瘍性結腸炎	1. 類風濕性關節炎 2. 異位性皮膚炎
用法	15 毫克, 每日一次	5 毫克, 每日兩次 需與 MTX 或 DMARDs 合併使用	4 毫克, 每日一次
蛋白結合率	52%	40%	50%
代謝途徑	主要由 CYP3A4 所媒介, 其次並可能受到 CYP2D6 影響	主要經由 CYP3A4 進行代謝, 少部份由 CYP2C19 負責	透過 CYP3A4 代謝, 不到 10% 的劑量會進行生物轉化
排除	Upadacitinib 主要以原型藥物從尿液(24%)和糞便(38%)排出。大約有 34% 的 upadacitinib 劑量以代謝物形式排出	Tofacitinib 的廓清機制是約 70% 經由肝臟代謝, 30% 經由腎臟排泄	腎臟排除是 baricitinib 的主要清除機制, 透過腎絲球濾過和 OAT3、Pgp、BCRP 和 MATE2-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
半衰期	8-14 小時	NA	10-12 小時
起始作用時間	2-4 小時	4 小時	1 小時
腎功能劑量調整	輕度、中度或重度腎功能損害: 無需調整劑量	1. 輕度: 無需調整 2. 中度或重度(包括正在接受血液透析的嚴重腎功能不全): 減少劑量為每天一次口服 5 毫克	1. CrCl 30 to 60 mL/min: 2 毫克/天 2. CrCl < 30 mL/min/: 不建議使用
肝功能劑量調整	1. 輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B): 無需調整劑量肝損傷 2. 嚴重(Child Pugh C): 不建議使用	1. 輕度(Child Pugh A): 無需調整 2. 中度(Child Pugh B): 減少為每天口服一次 5 毫克	1. 輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B): 無需調整 2. 嚴重(Child Pugh C): 不建議使用
副作用 (>1%)	胃腸道: 噁心 呼吸系統: 咳嗽、上呼吸道感染 其他: 發燒	皮膚病: 帶狀皰疹 胃腸道: 噁心 肝臟: ALT/SGPT 水平升高 呼吸系統: 上呼吸道感染	內分泌代謝: 低密度脂蛋白膽固醇升高 神經系統: 頭痛 腎臟: 尿路感染性疾病 呼吸系統: 鼻咽炎、上呼吸道感染
孕婦用藥分級或建議	使用於懷孕女性的人體數據有限, 尚不足以評估與藥物有關引起重大先天缺陷或流產的風險。動物試驗數據顯示, 可能對發育中胎兒有不良影響	孕婦使用的現有資料不足以確立具有重大出生缺陷、流產、不良於母體或胎兒結果相關的藥物風險。在懷孕時, 類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎會對母親及胎兒產生相關風險	懷孕期間禁用。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