

國泰藥訊

發行人：簡志誠

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 (113 年 10-12 月)
 - 含高劑量 medroxyprogesterone acetate 成分藥品安全資訊風險溝通表
2. 國泰綜合醫院藥品異動 (113 年 10-12 月)
3. 本院新藥介紹
 - 新藥介紹：Filgotinib (Jyseleca[®] Tab.)
 - 新藥介紹：Omidenepag isopropyl 0.002% (Eybelis[®] Oph Soln)

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (113 年 10-12 月)

公告日期	標題
1131011	含高劑量 medroxyprogesterone acetate 成分藥品安全資訊風險溝通表

含高劑量 medroxyprogesterone acetate 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、113/9/6 歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 針對持續使用高劑量 medroxyprogesterone acetate 數年的病人將增加罹患腦膜瘤之風險，建議採取新的風險管控措施。

1. EMA-PRAC 經檢視流行病學研究、醫學文獻案例研究及不良反應資料庫，發現持續使用高劑量 medroxyprogesterone acetate (注射劑型和 ≥ 100 mg 的口服錠劑) 數年的病人，其罹患腦膜瘤之風險增加；然儘管使用高劑量的 medroxyprogesterone acetate 將顯著增加病人罹患腦膜瘤的相對風險，但其絕對風險極低。
2. PRAC 建議，除非有腫瘤治療需求，否則具有腦膜瘤或有腦膜瘤病史的病人，應禁止使用含有高劑量 medroxyprogesterone acetate 成分之藥品。
3. PRAC 另建議，應針對正在接受高劑量 medroxyprogesterone acetate 治療的病人，監測是否出現腦膜瘤相關症狀，包含視力變化、聽力減退或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力減退、癲癇發作及手腳無力等；若病人於用藥期間被診斷出罹患腦膜瘤，非用於腫瘤治療者，應停止使用；用於腫瘤治療者，應評估病人用藥之風險及效益。

二、醫療人員應注意事項

1. 使用高劑量 medroxyprogesterone acetate 於具有腦膜瘤或有腦膜瘤病史的病人時，應審慎評估用藥的風險及效益。
2. 對於正在使用高劑量 medroxyprogesterone acetate 的病人：
 - (1) 監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，如：視力變化、聽力減退或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力減退、癲癇發作及手腳無力等；若病人於用藥期間被診斷出具有腦膜瘤，非用於腫瘤治療者，建議停止使用；用於腫瘤治療者，應重新評估病人用藥之風險及效益。
 - (2) 指導病人若於用藥期間發生腦膜瘤相關症狀，應立即尋求醫療協助。

國泰綜合醫院藥品異動 (113 年 10-12 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Antibiotics-resistant lactic acid bacteriae	Biofermin-R® Powder	下列抗生素、化學療法劑投與時腸內菌叢異常所引起諸症狀之改善、例如：Penicillin 系、Cephalosporin 系、Aminoglycoside 系、Macrolide 系、Tetracycline 系、Nalidixic acid。
2	Encorafenib 75mg	Braftovi® Hard Cap.	1.與 binimetinib 併用，治療帶有 BRAF V600 突變且無法切除或有轉移現象的黑色素瘤成人病人。2.與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌(CRC)成人病人。
3	Ozanimod 0.92mg	Zeposia® Cap.	成人復發緩解型多發性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)的治療。
4	Nirmatrelvir and ritonavir (150 mg/100 mg)	Paxlovid® Tab.	治療 12 歲以上，具有進展為重症風險因子之輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19)病人。
5	Zanubrutinib 80mg	Brukinsa® Cap.	1.適用於先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma, MCL)成人病人。2.適用於治療華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)成人病人。3.適用於先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的復發或頑固型邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma)成人病人。4.適用於治療慢性淋巴球性白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia) /小淋巴球性淋巴瘤(Small Lymphocytic Lymphoma)成人病人。5.併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma)成人病人。
6	Brivaracetam 10mg/ml	Briviact® Inj.	BRIVIACT 注射液適用於 16 歲及以上局部癲癇發作病人的治療。
7	Lurbinectedin 4 mg/vial	Zepzelca® Inj.	適用於使用含鉑化學治療期間或之後病程惡化之轉移性小細胞肺癌(SCLC)成人病人的治療。
8	Nivolumab 120mg/12ml	Opdivo® Inj.	1.無法切除或轉移性黑色素瘤。2.黑色素瘤之輔助治療。3.可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療。4.非小細胞肺癌。5.惡性肋膜間皮瘤。
9	Nalbuphine 10mg/ml	Mutonpain® Inj.	解除中度到嚴重疼痛，也可作為平衡麻醉的補助劑。如手術前後之麻醉，及在分娩陣痛過程中的產科麻醉。

項次	學名	商品名	適應症
10	Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine	Vaxneuvance® inj.	適用於 6 週以上兒童及成人的主動免疫接種，以預防由肺炎鏈球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 和 33F 所引起的侵襲性疾病。
11	Linagliptin and Metformin (2.5mg/850 mg)	Trajenta Duo® Tab.	與飲食控制及運動配合治療，藉以改善下列第 2 型糖尿病成人患者的血糖控制效果：(1)已在合併使用 linagliptin 與 metformin 治療且受到良好控制效果的患者、(2)單獨使用 metformin 未能達到適當控制效果的患者、以及 (3)與 sulphonylurea 併用(亦即三重合併療法)，用於治療使用最高耐受劑量之 metformin 與 sulphonylurea 仍未能達到適當控制效果的患者。
12	Budesonide, glycopyrronium bromide, formoterol fumarate dehydrate (160/7.2/5.0 mcg)	Breztri® Aerosphere	適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療、或長效 β2 作用劑與長效蕁毒鹼受體拮抗劑合併治療，而仍控制不佳的中至重度慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人的維持治療。
13	Filgotinib maleate 200 mg	Jyseleca® Tab.	1.可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用，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。2.用於治療患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎，且對傳統療法或生物製劑無法產生適當治療反應、失去治療反應或無法耐受的成人病人。
14	Methylphenidate 22mg	Methydur® SR Cap.	治療注意力不足過動症。
15	Opicapone 50mg	Ongentys® Cap.	表現藥效終期運動功能波動現象(end-of-dose motor fluctuations)，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑(levodopa/DOPA decarboxylase inhibitors)無法達到穩定治療效果之巴金森氏症成人病人的輔助治療。
16	Omidenepag isopropyl 0.002%	Eybelis® Oph Soln	治療隅角開放性青光眼及高眼壓症。
17	Edoxaban 15mg	Lixiana® Tab.	1.預防非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation)合併至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。2.在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana 可用於治療靜脈栓塞(Venous thromboembolism)。

項次	學名	商品名	適應症
18	Pertuzumab and Trastuzumab (1200/600mg)	Phesgo® SC inj.	早期乳癌(EBC)與化學治療藥物合併使用於：1.術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性)之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。2.術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。轉移性乳癌(MBC)與 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人。
19	Irbesartan 300mg	Aprovel® Tab.	本態性高血壓。治療併有高血壓及第二型糖尿病患者的高血壓及糖尿病性腎病變。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Fingolimod 0.5 mg	Gilenya® Cap.	53 次藥委取消品項。
2	Genvoya (複方)	Genvoya® Tab.	53 次藥委取消品項。
3	lamivudine 150mg	3TC® Tab.	53 次藥委取消品項。
4	Lactobacillus rhamnosus 150 mg	MoProbi-LR® Cap.	53 次藥委取消品項。
5	Mitotane 500mg	Lysodren® Tab.	53 次藥委取消品項。
6	Pomalidomide 4mg	Pomalyst® Cap.	53 次藥委取消品項。
7	Teriflunomide 14mg	Aubagio® F.C. Tab.	53 次藥委取消品項。
8	Ixabepilone 15 mg	Ixempra® Inj.	53 次藥委取消品項。
9	Nivolumab 100mg/10ml	Opdivo® Inj.	53 次藥委取消品項。
10	Buprenorphine 0.2mg	Temgesic® sublingual Tab.	53 次藥委取消品項。
11	Empagliflozin 25 mg	Jardiance® F.C. Tab.	53 次藥委取消品項。
12	Glycopyrronium, Formoterol fumarate dihydrate (7.2/5 mcg)	Bevespi® Aerosphere Pressurised Inhalation	53 次藥委取消品項。
13	Entacapone 200mg	Comtan® Tab.	53 次藥委取消品項。
14	Indomethacin 25mg	Indoy® Cap.	53 次藥委取消品項。

項次	學名	商品名	適應症
15	Zolpidem 6.25mg	Stilnox® CR Tab.	53 次藥委取消品項。
16	Tafluprost 0.0015%	Taflotan-S® oph soln	53 次藥委取消品項。
17	Prasugrel 5mg	Efient® FC Tab.	53 次藥委取消品項。
18	Irbesartan 150mg	Aprovel® Tab.	54 藥委取消品項、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	Ampicillin 500mg	Sterile Ampicillin Sodium® Inj.	Ampicillin 500mg inj. 原產品【Ampolin】因製造廠製程及檢驗問題無法出貨，藥委會決議以專案進口品項【Sterile Ampicillin Sodium】暫代。
2	Granisetron 3mg/3ml	Kytril® Inj.	Granisetron 3mg/3ml 原供應產品【Grantron 3mg/3ml inj】缺貨，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Kytril 3mg/3ml inj】暫代。
3	Meloxicam 15mg	Melicam® Tab.	Meloxicam 15mg 原供應藥品【Mobic 15mg】停產，藥委會決議以同成分規格、不同廠商品【Melicam Tablets 15mg】替代。
4	Cinacalcet 25mg	Cinaca® F.C Tab.	Cinacalcet 25mg 原供應廠產品【Regpara 25mg】因有不純物疑慮，廠商全數回收停止供貨，藥委決議以同成分規格、不同廠產品【Cinaca F.C Tab 25mg】替代。
5	Bromocriptine 2.5mg	Demil® Tab.	Bromocriptine 2.5mg 原供應廠產品【Syntocriptine tab】缺貨，藥委決議以同成分規格、不同廠產品【Demil Tab 2.5mg】替代。
6	Amoxicillin and Clavulanate 1g	Curam® Dispersible Tab.	Amoxicillin/Clavulanate 1g 原供應產品【Curam 1g F.C Tab】(膜衣錠) 缺貨，藥委決議以同成分劑量、不同劑型之產品【Curam 1g Dispersible Tab】(口溶錠) 暫代。
7	Pyridoxal phosphate 10mg/2ml	Pyridoxal phosphate® inj.	Pyridoxal phosphate 20mg/2ml 停產，藥委會決議以不同廠、不同規格產品 PPA9 Pyridoxal phosphate 10mg/2ml 替代。請注意：本品項規格含量為 10mg/2ml/amp。

新藥介紹：Filgotinib (Jyseleca[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 施品光/林婉慶藥師

一、前言

免疫系統可以協助人體辨認外來的病毒和細菌或受感染的細胞，進而透過各種免疫反應加以破壞及清除；而自體免疫疾病的產生，往往是因為免疫系統功能異常，將自身的組織視為外來物進行攻擊，導致該組織持續發炎及受損。為了調節體內過度活化的免疫反應可能會使用類固醇、免疫抑制劑、生物製劑.....等藥物，其中也包含 Janus 激酶(Janus kinases, JAKs)抑制劑^{1,2,3,4}。

JAK 於細胞訊息的傳遞上扮演重要角色，而 JAK 傳遞訊息經常與免疫細胞的增生、分化相關，阻斷此類細胞訊息的傳遞可以調節免疫反應。目前上市 JAK inhibitor 種類眾多，廣泛應用治療各式免疫疾病，如：類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、潰瘍性結腸炎及異位性皮膚炎等⁵。

本文將介紹本院新引進之 JAK inhibitor 口服藥品：Filgotinib (Jyseleca[®])¹。

二、成份

本藥品為米色、17 毫米×8 毫米的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「200」字樣。每錠含有 200 毫克的 filgotinib，商品名為 Jyseleca[®]，中文商品名為吉炎可膜衣錠¹。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 filgotinib 的適應症為：1.可用於單一療法或與 methotrexate (MTX)合併使用，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(disease- modifying antirheumatic drugs, DMARDs)無法產生適當

治療反應或無法耐受之成人病人。2.用於治療患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎，且對傳統療法或生物製劑無法產生適當治療反應、失去治療反應或無法耐受的成人病人¹。

四、作用機轉

Filgotinib 是一種可逆轉的強效選擇性腺苷三磷酸(ATP)競爭性 JAK 家族激酶抑制劑。JAKs 為細胞內酵素，會傳遞細胞激素所產生的訊息。JAKs 會使訊息傳遞分子(Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT)磷酸化及活化，STAT 最終會影響轉錄的結果及基因的表現。不同 JAKs 酵素傳遞不同的轉錄訊息，JAK1 在傳遞發炎細胞激素訊息上扮演重要角色，JAK2 與骨髓及紅血球生成相關，JAK3 則是和免疫平衡與淋巴生成作用相關。生化分析顯示，相較於 JAK2、JAK3 和 TYK2(tyrosine kinase 2)，filgotinib 會優先抑制 JAK1 的活性，且 filgotinib 對 JAK1 的效力要高出大於 5 倍。filgotinib 會藉由抑制 JAKs 酵素以遏阻 STAT 磷酸化與活化，從而調節發炎相關的傳訊途徑¹。

五、藥物動力學¹

Filgotinib 在治療劑量範圍內，C_{MAX} 及暴露量 AUC 都與劑量成正比。於多次給藥後可在給藥後 2-3 小時達到中位尖峰血中濃度。以每日一次的方式投予，可在 2-3 天達到穩定血中濃度。無論空腹或隨餐服用 filgotinib 都不影響其吸收程度¹。

Filgotinib 主要藉由 Carboxylesterase 2 (CES2)代謝，少部分由 CES1 代謝。主要代謝物 GS-829845 活性約為原本的十分之一。放射活性顯示 filgotinib 與 GS-829845 在血漿中

分別佔 2.9%與 92%。分佈上，filgotinib 與 GS-829845 的蛋白質結合率偏低分別為 55%及 39%，兩者也都屬於 P-gp 運輸蛋白的受質。排除方面，filgotinib 約有 87%的會以原型或其代謝物的形式從尿液排除，約 15%自糞便排除。Filgotinib 的半衰期約為 7 小時，其代謝物 GS-829845 則是約 19 小時¹。

六、劑量及用法

Filgotinib 的成人用法為：1.治療類風濕性關節炎，建議給予 1 天一次 200 毫克。2.用於潰瘍性結腸炎誘導及維持劑量，皆為 1 天一次 200 毫克，十週治療仍沒有得到症狀改善可以再追加十二週治療，若二十二週的治療依舊未觀察到任何效益，則應停止使用。

Filgotinib 隨餐或不隨餐使用皆可，目前對此要沒有進行可否切半、磨碎、咀嚼的研究，因此還是建議使用時應整粒吞服。

特殊族群方面，65 歲以上的病人，治療類風濕性關節炎起始劑量應為 1 天一次 100 毫克；因為沒有相關研究，因此不建議 75 歲以上的病人使用 filgotinib 治療潰瘍性結腸炎。兒童族群，也因目前無任何資料，所以對於 18 歲以下兒童的安全性與療效並未確立。

Filgotinib 於輕度腎功能不全($\text{CrCl} \geq 60$ 毫升/分鐘)及輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh A 或 B)病人，劑量無須調整。對中度或重度腎功能不全(CrCl 為 15 至 60 毫升/分鐘)的病人，建議採用 100 毫克 filgotinib 每日一次的劑量。目前未對末期腎病($\text{CrCl} < 15$ 毫升/分鐘)及重度肝功能不全(Child-Pugh C)的病人進行研究，因此不建議使用¹。

七、懷孕與授乳

目前並無對孕婦使用 filgotinib 方面的資料，而於動物實驗中顯示具生殖毒性，可能會導致胎兒傷害，因此禁止在懷孕期間使用。另外，具生育能力的婦女於 filgotinib 治療期間及停藥一週內，應採取有效的避孕措施¹。

目前也尚不清楚 filgotinib 是否會分泌進

入乳汁中，無法排除經由乳汁對嬰兒或新生兒造成危害的可能性，因此哺乳期間也禁止使用 filgotinib¹。

八、臨床治療地位

根據 2022 歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)類風濕性關節炎指引建議，於確立類風濕性關節炎診斷後應盡速開始使用 DMARDs 治療。MTX 應為治療的一線首選，若是病人有 MTX 相關禁忌症則改成 leflunomide 或 sulfasalazine，初期治療輔以短期類固醇，並於 DMARDs 起效後盡速減量停藥。若治療 3 個月病情達改善或 6 個月達治療目標，則持續現有治療；反之則須調整用藥。指引建議調整前應先評估病人是否存在差的預後因子，例如：RF (Rheumatoid Factor) /ACPA(anti-citrullinated protein antibody) 數值高、疾病活動度高、早發的關節損傷和併用兩項 conventional synthetic DMARDs (csDMARD) 仍治療失敗。若無以上因子，可考慮更改目前 csDMARD 或加上第二種 csDMARD；若有以上因子建議可加上 biological DMARD (bDMARD)或 JAK-inhibitor。更改用藥後，一樣於治療的 3 個月及 6 個月再次評估現行用藥。選用 JAK-inhibitor 時需評估是否具心血管事件的危險因子及惡性腫瘤，此顧慮起源於 ORAL- Surveillance trial，研究中發現於大於 50 歲具心血管事件危險因子的類風溼性關節炎的病人中，JAK-inhibitor (tofacitinib)與 TNF inhibitor 相比，觀測到更高的嚴重不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)及惡性腫瘤發生率²。

根據美國胃腸病學會 (American Gastroenterological Association, AGA)建議，輕度至中度潰瘍性結腸炎的病人，以 5-aminosalicylates (5-ASA)類藥物作為誘導緩解的選擇，再依發炎的部位選擇不同的劑型，治療四週後評估療效，若達成緩解就持續目前 5-ASA 的藥物治療。如果未達成緩解可以考慮提高口服劑量(mesalamine)或加上另一種給藥途徑的 5-ASA 類藥物。提高口服劑量或口服及直腸給藥兩種劑型合併使用仍無效時，再考慮加上類固醇，如：直腸給藥的皮質類固

醇、口服 prednisolone 或 budesonide MultiMetrix，若有使用類固醇，應於達成緩解後嘗試停用。治療期間進展為中度至重度的潰瘍性結腸炎則須改為使用生物製劑或免疫調節劑，如：MTX、thiopurines³。

AGA 於 2024 年發表的中度至重度潰瘍性結腸炎藥理學治療臨床實踐指南，提到若中度至重度潰瘍性結腸炎病人 5-ASA 治療失敗，不建議緩慢的升階治療策略，建議停止 5-ASA 治療並盡早開始使用進階治療，如：生物製劑、JAK inhibitor 或 Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Receptor Modulator。未曾接觸過進階治療的中度至重度潰瘍性結腸炎病人，建議使用高強度藥物(infliximab、vedolizumab、ozanimod、etrasimod、upadacitinib、risankizumab、guselkumab)或中強度的藥物(golimumab、ustekinumab、tofacitinib、filgotinib、mirikizumab)，而非低強度的 adalimumab。接受過一種以上進階治療的中度至重度潰瘍性結腸炎病人建議使用高強度藥物(tofacitinib、upadacitinib、ustekinumab)或中強度的藥物(filgotinib、mirikizumab、risankizumab、guselkumab)，而非低強度的 adalimumab、vedolizumab、ozanimod 或 etrasimod⁷。

而 JAK inhibitor 的使用上 FDA 與歐洲藥品局(European Medicine Agency, EMA)都有提出相關的建議。FDA 建議 JAK inhibitor 應用於先前 TNF 拮抗劑治療失敗或不耐受的病人。EMA 則是建議應慎用 JAK inhibitor 作為具心血管事件危險因子(65 歲以上、長期吸菸、具心血管疾病史)和具癌症病史病人的一線用藥⁴。

九、臨床研究

對於中至重度活動性類風濕性關節炎的病人，Filgotinib 進行 3 項三期臨床試驗(FINCH 1,2,3)，實驗設計皆為隨機、雙盲、多中心研究¹。

FINCH 1 收錄 1755 位對 MTX 無法產生適當反應的類風濕性關節炎病人所進行的 52 週研究。將病人分為 filgotinib 200 毫克每日一次、filgotinib 100 毫克每日一次、

adalimumab 每 2 週一次或安慰劑的治療，四組皆會搭配穩定的 MTX 治療。結果於的第 12 週達到 American College of Rheumatology criteria (ACR20)療效反應的病人的百分比四組依序分別為 77%、70%、71%、50%，filgotinib 200 毫克每日一次、filgotinib 100 毫克每日一次，兩組第 12 週達到 ACR20 療效反應結果經過多重校正且具統計意義的差異($p \leq 0.001$)¹。

FINCH 2 中對 448 位曾對 1 種或多種 bDMARD 反應不足或不耐受的中度至重度活動性類風濕性關節炎的成年患者進行 24 週的研究，分為 filgotinib 200 毫克每日一次、filgotinib 100 毫克每日一次或安慰劑每日一次三組，三組皆繼續使用穩定的 csDMARDs。結果第 12 週 filgotinib 200 毫克每日一次組別有 66%達成 ACR20、filgotinib 100 毫克每日一次組別有 57.5%達成 ACR20，相對於安慰劑 31.1%達成 ACR20 (difference vs placebo: 34.9% [95% CI, 23.5%-46.3%] and 26.4% [95% CI, 15.0%-37.9%], respectively; both $P < 0.001$)⁶。

FINCH 3 將 1252 位限制或未曾使用 MTX 治療的類風濕性關節炎病人，依 2:1:1:2 分作四組進行 52 週研究，四組治療分別為為 filgotinib 200 毫克每日一次加上 MTX 治療(FIL200+ MTX)、filgotinib 100 毫克每日一次加上 MTX 治療(FIL100+ MTX)、filgotinib 200 毫克每日一次單獨治療或 MTX 單獨治療。由此研究可知無論每日 100 毫克或 200 毫克的 filgotinib 搭配上 MTX 都可以有效改善先前未曾使用 MTX 治療的類風濕性關節炎病人⁷。

關於潰瘍性結腸炎一項隨機、雙盲、安慰劑對照的第 2b/3 期合併研究，針對年齡 18 至 75 歲且診斷 6 個月以上中度至重度潰爛性結腸炎的病人，病人允許使用穩定劑量的潰瘍性結腸炎合併療法，包括口服 aminosalicylates、口服皮質類固醇(prednisone 等效劑量高達每日 30 毫克)和免疫調節劑(azathioprine、6-MP 或 methotrexate)，此試驗其中包含兩項誘導研究(UC-1 和 UC-2)及一項維持研究(UC-3)，兩個誘導實驗皆以 2:2:1 的比例將病人隨機分為 filgotinib 200 毫克每日一次、filgotinib 100 毫克每日一次或安慰劑每日一次三組進行 11 週

的誘導治療，於第 10 週達成臨床療效或緩解的病人可進入第二階段的維持試驗。Filgotinib 200 毫克的組別於第 10 週達成臨床緩解的比例明顯大於安慰劑的對照組(UC-1 26.1% vs 15.3%, difference 10.8%; 95% CI 2.1-19.5, p=0.0157; UC-2 11.5% vs 4.2%, 7.2%; 1.6-12.8, p=0.0103)，第 58 週 Filgotinib 200 毫克組別 37.2% 達成臨床緩解，相對於安慰劑組別 11.2%(difference 26.0%, 95% CI 16.0-35.9; p<0.0001)。filgotinib 100 毫克的組別於第 10 週的觀察中臨床緩解比例與安慰劑組別並無明顯差別，然而第 58 週臨床緩解的比例與安慰劑組別比較有發現顯著差異的 (23.8% vs 13.5%, difference 10.4%; 95% CI 0.0-20.7, p=0.0420)。其中於各個治療組間嚴重不良反應與不良反應的發生率結果都是相似的。相對於安慰劑 filgotinib 200 毫克每日一次對中度至重度潰瘍性結腸炎病人是一種耐受良好且有效的治療選擇⁸。

十、藥物安全性

最常通報的不良反應為噁心(3.5%)、上呼吸道感染(URTI, 3.3%)、尿道感染(UTI, 1.7%)及暈眩(1.2%)、淋巴球減少症(1.0%)。

不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)的不良反應為帶狀皰疹、肺炎、嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血中肌酸磷酸激酶(creatinine phosphokinase)升高¹。

懷孕、活動性的結核病和活動性的嚴重感染為 Filgotinib 的禁忌症。開始使用 Filgotinib 前應檢測病人是否罹患結核病，此藥不得使用於具活動性結核的病人。具潛伏性結核病的病人則應先給予標準的分歧桿菌治療後才能使用 Filgotinib。

Filgotinib 治療期間應密切監控病人是否出現感染症狀，發生感染後若對標準抗菌治療無反應，應中斷 Filgotinib 的治療，待感染獲得控制時再重新開始使用 Filgotinib 治療。

十一、院內同類藥比較

本院同為 JAK inhibitor 之口服藥品有 Upadacitinib(Rinvoq[®])、Tofacitinib(Xeljanz[®])、Baricitinib(Olumiant[®])三種藥品，詳細比較於表一。

十二、結語

Filgotinib 可用於治療中度至重度的類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎。於各種 JAK 抑制劑之間，其代謝途徑獨特，filgotinib 主要由 CES2 的作用進行代謝，亦非細胞色素 P450 (CYP) 酵素及 UDP-葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)抑制劑或誘導劑，因此也較少藥物交互作用。於上述臨床研究可知 filgotinib 為一種有效且耐受性良好的藥物，用法一天一次且不受食物影響，可提高病人服藥順從性，此次引進 filgotinib，可提供醫師與病人治療上的另一種選擇。

十三、參考文獻

1. Product Information: Jyseleca(R), filgotinib film-coated tablets. Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh, Germany, 2022.
2. 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 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:3-18.
3. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748-764.
4. Singh S, Loftus EV Jr, Limketkai BN, et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on

- Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-1343.
5. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*. 2022 May 6;14(5):1001.
 6. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):480.
 7. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):727-738.
 8. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384.
 9. Product Information: RINVOQ(R), upadacitinib oral extended-release tablets, AbbVie Inc (per FDA), North Chicago, IL, 2022.
 10. Product Information: XELJANZ(R), tofacitinib oral tablets. Pfizer Labs (per manufacturer), New York, NY, 2020.
 11. Product Information: OLUMIANT(R), Baricitinib oral tablets, Lilly USA LLC (per FDA), Indianapolis, IN, 2022.

表一、院內類似藥物比較^{1,9,10,11}

學名	Filgotinib 200 毫克	Upadacitinib 15 毫克	Tofacitinib 5 毫克	Baricitinib 4 毫克
商品名	Jyseleca® 吉炎可膜衣錠	Rinvoq® 銳虎持續性藥效定	Xeljanz® 捷抑炎膜衣錠	Olumiant® 愛減炎膜衣錠
作用機轉	JAK1 and JAK3	JAK1	JAK1 and JAK3	JAK1 and JAK2
適應症 (衛福部)	1. 類風濕性關節炎 2. 潰瘍性結腸炎	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 4. 僵直性脊椎炎 5. 多關節型兒童特發性關節炎	1. 類風濕性關節炎 2. 異位性皮膚炎 3. COVID-19 4. 圓禿 5. 幼年型特發性關節炎
用法	200 毫克，每日一次	15 毫克，每日一次	5 毫克，每日兩次	4 毫克，每日一次
蛋白質 結合率	55-59%	52%	40%	50%
代謝途徑	主要是透過 CES2 的作用進行代謝，少部份透過 CES1 代謝。	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	約 87% 的劑量會以 filgotinib 或其代謝物由尿液排出體外，並有約 15% 劑量由糞便排除。	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。在一臨床藥理學試驗中，約 75% 是由尿液排除，約 20% 是由糞便排除
半衰期	7 小時	8-14 小時	3 小時	10-16 小時
腎功能 調整	1. CrCl ≥ 60 mL/min : 無需調整 2. CrCl 15 to 60 mL/min : 100 毫克，每日一次 3. CrCl < 15 mL/min : 不建議	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 調整	1. 輕度(Child Pugh A) 或中度(Child Pugh B) : 無需調整劑量 2. 嚴重(Child Pugh C) : 不建議使用	1. 輕度(Child Pugh A) 或中度(Child Pugh B) : 無需調整劑量 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	胃腸道：噁心 感染：上呼吸道感染、尿道感染 神經系統：暈眩 其他：淋巴球減少症	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：LDL 升高 神經系統：頭痛 感染：上呼吸道感染、單純皰疹、尿道感染
孕婦用藥 分級或建議	無孕婦使用此藥的資料，根據動物試驗顯示具生殖毒性，可能導致胎兒傷害，懷孕期間禁止使用。具生育能力的婦女停藥後至少 1 週內，必須採取有效的避孕措施	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

資料來源:仿單

新藥介紹：Omidenepag isopropyl 0.002% (Eybelis®)

國泰綜合醫院藥劑科 陳冠璋 藥師

一、前言

青光眼是導致失明的主因之一。根據歐洲青光眼學會(European Glaucoma Society Terminology, EGS)的指引，降低眼內壓是治療青光眼的目標之一¹。治療青光眼的方式有藥物治療、雷射治療及手術治療。

前列腺類藥物是治療青光眼的一線用藥。其中，Omidenepag isopropyl 是一種新型選擇性前列腺 E2 (prostaglandin E2, EP2) 受體致效劑，對於使用傳統前列腺(Prostaglandin F,FP)致效劑治療效果不佳的病人，仍可進一步降低眼壓。此外，Omidenepag isopropyl 副作用較少，可提供病人新的選擇。

本文將介紹本院新進藥品 Omidenepag isopropyl 0.002% (Eybelis®) Ophthalmic Solution，中文名為愛倍力點眼液。

二、成份²

Eybelis® 點眼液每 mL 含有主成分omidenepag isopropyl 20 mcg(0.002%)，為清澈無色溶液。另外，omidenepag isopropyl (Eybelis®)內添加的賦形劑有 Benzalkonium chloride、Sodium citrate hydrate、Citric acid hydrate、Polyoxyl 35 castor oil、Disodium edetate hydrate、Concentrated glycerin、Sodium hydroxide、Dilute hydrochloric acid 及 Purified water。

三、治療用途²

衛生福利部食品藥物管理署核准omidenepag isopropyl (Eybelis®)的適應症為治療隅角開放性青光眼以及高眼壓症。

四、作用機轉²

Omidenepag isopropyl 為前驅藥物(prodrug)，經由體內的羧酸酯酶 1(carboxylesterase 1)水解後的活性代謝物 _omidenepag，可選擇性刺激 EP2 受體，以提升小樑(trabecular)組織及葡萄膜鞏膜通路(uveoscleral outflow)路徑的房水流出量。

五、藥物動力學²

Omidenepag isopropyl 在滴注後的 10 至 15 分鐘後達到最高濃度。半衰期約為 30 分鐘。其活性代謝產物 Omidenepag，只經由 CYP3A4 代謝，不會由其他 CYP 異構酶代謝。主要排除路徑為糞便。

六、劑量及用法²

Eybelis® Ophthalmic Solution 的建議劑量為：每日一次，每次一滴至患眼。每日之最大劑量為患眼側一滴。若遺漏使用某次劑量，請以原定下次治療時繼續治療。若有使用一種以上局部眼科藥品時，則各藥的給藥時間必須間隔至少 5 分鐘。

Eybelis® 所含之賦形劑成分 Benzalkonium chloride 可能使隱形眼鏡的顏色改變。因此，配戴隱形眼鏡者應在使用此藥

物前取下隱形眼鏡，用藥後至少 15 分鐘才能再戴上。不可使用於眼睛無水晶體或曾植入人工水晶體的病人。使用於兒童及青少年的安全性及療效尚未確立。

七、懷孕與授乳²

目前並無關於懷孕女性使用 omidenepag isopropyl 的資料。一項兔子實驗中已發現有生殖毒性，故僅在預期治療益處大於治療相關可能風險時，才可以使用。

在動物試驗中，並未在乳汁偵測到 omidenepag isopropyl；但未知 omidenepag isopropyl 或其代謝物是否會分泌於人類乳中，因此，哺乳中的女性使用時，仍須將治療與哺乳的益處納入考量。

八、臨床治療地位

治療青光眼的藥品包括 β -交感神經阻斷劑 (β -Adrenergic blockers)、 α 2-交感神經致效劑 (α 2-Adrenergic agonists)、膽鹼激素致效劑 (Cholinergic agonists) 碳酸酐酶抑制劑 (Carbonic anhydrase inhibitors) 及前列腺素類藥品 (Prostaglandin analogs)。Omidenepag isopropyl 即屬於前列腺素類藥物之一，而活性代謝物 Omidenepag 可選擇性刺激 EP2 受體，與 FP 致效劑相比，眼毛增長或眼瞼變色的副作用發生機率較低²。

臨床實驗顯示，Omidenepag isopropyl 降低眼壓 (intraocular pressure; IOP) 的效果不亞於同類藥物 latanoprost。且對於 latanoprost 無反應的病人，以 Omidenepag isopropyl 繼續治療，仍會有降低眼壓的效果³。目前尚未確立 Omidenepag isopropyl 與同類藥物併用之效果，有待進一步相關研究。

九、臨床研究

PEONY 臨床試驗為第三期、評估者盲性、平行對照之試驗，地區包含台灣、韓國、新加坡和印度，共收錄 369 位患有隅角開放性青光眼或高眼壓的病人，分為兩組，實驗組投與 Omidenepag isopropyl 0.002% 每天一次，對照組投與 0.005% latanoprost 每天一次。結果顯示，於第 3 個月時，使用 Omidenepag isopropyl 眼藥水病人之日間眼壓平均值，相對於基期之變化 (平均值 \pm 標準差) 為 -7.28 ± 3.13 mmHg⁴。

十、藥物安全性²

Omidenepag isopropyl 的常見副作用包括：結膜充血 (9%)、畏光 (5%)、視力模糊 (4%)、滴注部位疼痛 (3%)、眼睛乾澀 (3%)、眼睛充血 (2%)、眼睛疼痛 (2%)、淺層點狀角膜炎 (2%)、眼睛刺激 (1%) 及視力障礙 (1%)。

較嚴重之副作用有：滴注部位色素異常、虹膜及眼部周邊組織異常、黃斑視網膜水腫及葡萄膜炎。

十一、儲存²

本藥品需避光。未開封藥品需儲存於 2-8°C 冷藏環境；開封後，可於小於 30°C 環境存放 1 個月。

十二、院內同類藥比較⁵

本院無其他 EP2 受體致效劑。表一為 Omidenepag isopropyl 與本院 FP 受體致效劑之比較。

十三、結語

Omidenepag isopropyl 為前驅藥物，其活性代謝物 Omidenepag 可選擇性刺激 EP2 受體。臨床試驗研究已證實其副作用，如眼毛增長或眼瞼變色的發生機率較 FP 致效劑低，或可提高服藥順從性。根據國內外治療指引，前列腺類藥物是治療青光眼的一線用藥，對於 FP 致效劑使用效果不佳的病人來說，Omidenepag isopropyl 0.002% 可做為另一個選項。

十四、參考文獻

1. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Br J Ophthalmol. 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169.
2. 廠商資料：Eybelis[®], Omidenepag isopropyl, 點眼液劑. 參天製藥, 滋賀縣, 日本, 2023.
3. Aihara M, Ropo A, Lu F, et al: Intraocular pressure-lowering effect of omidenepag isopropyl in latanoprost non-/low-responder patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: the FUJI study. Jpn J Ophthalmol 2020; 64(4):398-406.
4. Wang TH, Aung T, Lu DW, et al. Omidenepag Isopropyl 0.002% versus Latanoprost 0.005% in Open-Angle Glaucoma/Ocular Hypertension: The Randomized Phase III PEONY Trial. Clin Ophthalmol. 2024;18:2093-2106.
5. Micromedex. Omidenepag Isopropyl: Drug information. IBM Micromedex. Updated 2022. Accessed April 3, 2024. <https://www.micromedexsolutions.com>

表一：本院前列腺素致效劑的眼用藥品之比較^{2,5}

藥理分類	EP2 受體致效劑	FP 受體致效劑		
成分名	Omidenepag isopropyl 0.02mg/mL	Latanoprostene bunod 0.24mg/mL	Travoprost 0.3mg/mL	Bimatoprost 0.3mg/mL
商品名	Eybelis, 2.5mL	Vyzulta, 5mL	IZBA, 2.5mL	Lumigan PF, 0.4 mL
用法	QD	QDPM	QDPM	QDPM
適應症	隅角開放性青光眼 及高眼壓症	開放性青光眼 或高眼壓病人 減輕眼內壓	降低高眼壓或隅角開放 性青光眼成年患者之眼 壓	隅角開放性青光眼及 高眼壓症
懷孕分級	-	C	C	C
貯存條件	2-8°C 開封後於室溫 (<30°C)至多1個月	2-8°C 開封後 2-25°C 至多8周	室溫(<30°C)	室溫(<30°C)
副作用	9%:結膜充血 1%-5%:畏光、視力模 糊、滴注部位疼痛、眼 睛乾澀、眼睛充血、眼 睛疼痛、淺層點狀角 膜炎、眼睛刺激及視 力障礙 其他較嚴重之副作用: 滴注部位色素異常、 虹膜及眼部周邊組織 異常、黃斑視網膜水 腫及葡萄膜炎。	6%:結膜充血 1-5%:眼睛刺激、 眼睛疼痛及使用 部位疼痛 <u>上市後通報:</u> 色素沉積、睫毛 變化、眼內發炎、 黃斑部水腫、細 菌性角膜炎	12%:眼睛充血 5%-10%:視力減退、眼睛 不適、異物感、疼痛及發 癢 1%-4%:視覺異常、眼瞼 炎、視力模糊、白內障、 結膜炎、角膜染色、乾眼、 虹膜變色、角膜炎、眼瞼 邊緣結塊、眼睛發炎、畏 光、結膜下出血、流淚 <u>其他非眼部副作用:</u> 1%-5%:過敏、心絞痛、焦 慮、關節炎、背痛、心搏 過緩、支氣管炎、胸痛、 感冒/流感症候群、憂鬱、 消化不良、腸胃疾患、頭 痛、高膽固醇血症、高血 壓、低血壓、感染、疼痛、 攝護腺疾患、鼻竇炎、尿 失禁、泌尿道感染 <u>上市後通報:</u> 眼眶周圍及眼瞼的變化、 瞼溝加深	15%-45%:結膜充血、睫 毛生長、眼睛搔癢 3%-10%:眼睛乾澀、視力 障礙、眼部灼熱感、異物 感、眼睛疼痛、眼睛周圍 皮膚色素沈著、瞼緣炎、 白內障、表淺性點狀角 膜炎、眼瞼紅斑、眼睛刺 激感、睫毛顏色加深 1%-3%:眼部分泌物、流 淚、畏光、過敏性結膜 炎、眼睛疲勞、虹膜色素 沈著增加、結膜水腫 <u>其他非眼部副作用:</u> 10%:感冒和上呼吸道感 染 1%-5%:頭痛、肝功能試 驗異常、虛弱無力、女性 多毛、氣喘或嚴重氣喘、 呼吸困難、過敏反應