



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年8月
第25卷第8期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局證
許北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drugs Update

JAK抑制劑-Tofacitinib 類風濕性關節炎口服小分子新藥

楊子涵

類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)是一種慢性、全身進展性的自體免疫疾病，以侵犯關節為主要臨床表現，也會侵犯關節以外的器官如心臟（心包膜炎）、肺臟（間質性肺纖維化、肋膜炎）、腎臟、眼睛等。傳統的治療藥物主要以緩解症狀為目標，包含非類固醇抗發炎藥物(non-steroid anti-inflammation drugs, NSAIDs)、類固醇、疾病修飾抗風濕藥物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)如 methotrexate (Methotrexate[®])、hydroxychloroquine (Plaquenil[®])、sulfasalazine (Salazine[®])和 leflunomide (Arava[®])等，然而這些傳統藥物對某些類型風濕性關節炎病人的疾病活動性的控制效果仍然有限，因此醫界針對免疫機制研發出抑制促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokine)及免疫細胞的生物製劑，如tumor necrosis factor-alpha inhibitors (TNF- α inhibitors)的entcept (Enbrel[®])、adalimumab (Humira[®])及golimumab (Simponi[®])，interleukin-6 inhibitor的tocilizumab (Actemra[®])，抗T細胞的adatacept (Orencia[®])與抗B細胞的rituximab (Mabthera[®])。近年來促發炎細胞激素的訊息傳遞路徑機轉研究有成，研發出抑制訊息傳遞路徑的小分子口服標靶藥物tofacitinib (Xeljanz[®]，捷抑炎，5 mg/tab)，對類風濕性關節炎的治療帶來了新突破。

Tofacitinib為janus kinase (JAK)抑制劑，主要抑制JAK1與JAK3。JAKs屬細胞內酵素，其家

族包含四種亞型如JAK1、JAK2、JAK3和tyrosine kinase 2。JAKs會將cytokines與其受體在細胞膜上交互作用所產生的訊息傳遞給下游的訊息傳導與轉錄活化因子(signal transducer and activator of transcription, STATs)，促使其磷酸化及活化。活化的STATs則會調節免疫細胞釋放促發炎細胞激素如TNF及IL-6，引起發炎反應。因此，tofacitinib藉由阻斷JAK/STAT訊息傳遞路徑而減少促發炎細胞激素的產生，達到治療類風濕性關節炎的目的。

2013年Burmester GR發表一項為期6個月的隨機、雙盲、平行、安慰劑對照組的研究，399位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，並且對至少一種已核准之TNF抑制性生物製劑無法產生適當治療反應的患者，在methotrexate的基礎療程中再加入tofacitinib 5 mg、10 mg或安慰劑每日兩次使用。主要終點指標為第3個月時達到ACR (American college of rheumatology) 20療效反應的比例、HAQ-DI (Health assessment questionnaire-disability index)分數下降程度、以及DAS (disease activity score) 28-4 (ESR)低於2.6的比例。結果顯示，在第3個月tofacitinib組服用5 mg、10 mg達到ACR20指標的反應率分別有41.7%及48.1%，但安慰劑組只有24.4%；HAQ-DI分數下降程度及DAS 28-4 (ESR)分數低於2.6的病人比例均為tofacitinib組大於安慰劑組，證實tofacitinib可有效治療類風濕性關節炎。

Tofacitinib的建議劑量為5 mg bid，需與methotrexate或其他傳統DMARDs合併使用，但不可與生物製劑併用。其口服絕對生體可用率為74%，與高脂食物併服並不會改變AUC，故可與食物併服，口服後約0.5至1小時可達最高血中濃度，半衰期約為3小時，主要經由肝臟CYP3A4及CYP2C19酵素代謝成無活性代謝物，所以與抑制CYP3A4及CYP2C19的藥品（如fluconazole）同時併用時，須將tofacitinib的劑量降低至5 mg qd。對於中度肝功能不全患者或中重度腎功能不全患者建議劑量應調低至5 mg qd。另外，lymphocyte低於 $500/\text{mm}^3$ 、ANC (absolute neutrophil count)低於 $100/\text{mm}^3$ 、Hb低於9 g/dL時，建議應暫時停藥。其常見副作用為感染（如上呼吸道、尿道感染等）、腹瀉、白血球減少、貧血、脂質增加、serum creatinine增加、ALT及AST增加等。治療時應定期監測血球數及肝功能。當肝臟酵素增加超過正常值上限3倍，應調整治療的方式（如降低併用之methotrexate劑量、暫時停用或降低tofacitinib劑量）以使肝臟酵素恢復正常。Tofacitinib長期使用時除感染機率增加外，發生惡性腫瘤如肺癌、淋巴瘤的

危險性亦會增加。

本藥於2012年由美國食品藥物管理局核准上市，2013年核准在臺灣上市，衛福部核准適應症為類風濕性關節炎，2014年12月納入健保給付，給付對象為適用於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之成人患者。相較於生物製劑，tofacitinib具有口服給藥的方便性，讓病患服藥順從性大幅提昇，唯病患使用時須隨血球變化及肝腎功能調整劑量。根據2013年EULAR (European league against rheumatism)指引，使用生物製劑治療失敗的類風濕性關節炎患者可考慮使用tofacitinib治療，提供中至重度活動性類風濕性關節炎患者一個用藥新選擇。

參考資料：

1. Burmester GR, Blanco R. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:451-60.
2. Vaddi K, Luchi M. JAK inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis: a new era in oral DMARD therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21:961-73.

藥品新知

Drug Update

Abiraterone Acetate 治療轉移性前列腺癌新藥

吳建興

根據衛生福利部103年統計資料，前列腺癌 (prostate cancer) 在十大癌症死因中排名第六，為雄性素濃度過高所造成的疾病，第一線治療以手術與放射線治療為主，若已轉移，則主要治療為荷爾蒙療法。大多病人在荷爾蒙治療18-24個月後，血清中睪固酮濃度低到去勢 (castration) 標準 (即睪固酮 $<50 \text{ ng/dL}$)，但疾病仍持續惡化則定義為藥品或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。過去mCRPC主要以docetaxel (Taxotere[®]) 併用prednisone或prednisolone治療，

但若治療失敗，即缺乏有效治療方式，直到abiraterone acetate (Zytiga[®]，澤珂，250 mg/tab)上市後，才使得停滯許久的窘境露出一線曙光。

Abiraterone acetate為口服雄性激素合成抑制劑，能選擇性不可逆抑制睪丸、腎上腺、前列腺腫瘤組織的CYP17 (cytochrome P450 17 α -hydroxylase /C17,20-lyase)，抑制dehydroepiandrosterone 和androstenedione形成，進而抑制腫瘤生長，另外由於也會抑制皮質類固醇形成，因此須補充prednisone或prednisolone。臺灣食藥署於2013年8月核准abiraterone acetate與predni-

sone或prednisolone併用，以治療 (1) 藥品或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療者。(2) 藥品或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。

Fazazi等人針對abiraterone acetate 進行第三期、多國多中心、隨機雙盲、安慰劑對照臨床試驗，共納入1195名曾接受docetaxel治療或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌患者，以2比1隨機分派接受每日口服一次abiraterone acetate 1000 mg (797人，67%) 或安慰劑 (398人，33%) 治療，兩組每日皆口服二次prednisone 5 mg，平均追蹤20.2個月後，結果顯示abiraterone acetate相較於安慰劑組能顯著延長病患整體存活期 (overall survival, OS; 15.8 個月 vs. 11.2 個月; HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86, $p < 0.0001$) 及無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS; 5.6 個月 vs. 3.6 個月; HR 0.66, 95% CI 0.58-0.76, $p < 0.0001$)。另外，Ryan等人於2015年針對abiraterone acetate 進行第三期、多國多中心、隨機雙盲、安慰劑對照臨床試驗，共納入1088名藥品或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者，以1比1隨機分派接受每日口服一次abiraterone acetate 1000 mg (546人，50%) 或安慰劑 (542人，50%) 治療，兩組每日皆口服二次prednisone 5 mg，平均追蹤49.2個月，結果顯示，abiraterone acetate相較於安慰劑組能顯著延長病患整體存活期 (34.7 個月 vs. 30.3 個月; HR 0.81, 95% CI 0.70-0.93, $p = 0.0033$)。

Abiraterone acetate治療劑量為每日一次口服1000 mg，合併每日兩次口服prednisone或prednisolone 5 mg。因與食物併用會增加生體可用率，故建議應空腹服用(至少飯前1小時或飯後2小時)。此藥蛋白質結合率大於99%，服藥後水解成活性代謝物abiraterone，進一步經由CY-P3A4和SULT2A1 (sulfotransferase 2A1) 代謝成非活性代謝物abiraterone sulphate 和 N-oxide abiraterone sulphate，88% 經由糞便、5% 經由尿液排除，排除半衰期為14.4-16.5小時。中度肝功能不全者 (Child-Pugh Class B)，減量為每日一次口

服250 mg，嚴重肝功能不全者 (Child-Pugh Class C) 避免使用，腎功能不全者不需調降劑量，懷孕分級為X級。Abiraterone acetate常見的副作用包括高三酸甘油酯 (63%)、高血糖 (57%)、疲倦 (39%)、高血鈉 (33%)、關節腫脹 (30%)、低血鉀 (17-28%)、水腫 (25-27%)、肌痛 (26%)、低血磷 (24%)、便秘 (23%)、熱潮紅 (19-22%)、腹瀉 (18-22%)、高血壓 (9-22%)、失眠 (14%)、瘀傷 (13%)、心律不整 (7%) 等。另外，abiraterone acetate亦會引起肝功能異常，因此治療前須進行肝功能檢測 (AST、ALT及總膽紅素)，且在治療期間的前三個月每兩週監測一次，之後須每月監測一次，若AST或ALT大於5倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 或總膽紅素大於3倍正常值上限，則中斷治療，待AST和ALT \leq 2.5倍正常值上限且總膽紅素 \leq 1.5倍正常值上限，才開始以每日一次750 mg繼續治療，若肝功能指數還是上升，則再降低劑量至每日一次500 mg繼續治療，若仍上升，則永久停用abiraterone acetate。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療準則已將新藥abiraterone acetate列為轉移性前列腺癌病人經docetaxel治療失敗之後線用藥，臺灣健保已有給付規定如下：(1) 治療藥品或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG \leq 2)，且已使用過docetaxel 2個療程以上且治療無效者 (2) 需與prednisone或prednisolone併用 (3) 需事前審核核准使用，每3個月需再次申請。可望能為更多轉移性前列腺癌病人帶來希望。

參考資料：

1. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
2. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年6月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
6/16	美國FDA公告，回顧ezogabine (Potiga [®])安全性報告顯示，其導致之視網膜異常、視力減損風險及皮膚變色風險可依現行仿單建議妥適處理。FDA要求製造廠Glaxo-SmithKline進行長期觀察型研究，以釐清視網膜色素沉著是否會導致視力減損及其他長期影響。	Ezogabine可作為成人癲癇局部發作(partial-onset seizures)的輔助治療。2013年11月美國FDA於仿單最高風險警示(boxed warning)加註可能導致視網膜異常、視力減損及皮膚變色風險，上述不良反應可能為永久性損傷，建議保留該藥於無其他替代選擇時再使用。使用該藥品的病人應於治療前及治療後每半年接受眼部檢查，如發生任何異常應停藥；若產生皮膚變色，應積極考慮使用替代藥品。經查該藥品未取得台灣許可證。
6/24	美國FDA警告使用Daytrana [®] patch (methylphenidate transdermal system)可能導致膚色永久淡化，又稱化學性白斑症(chemical leukoderma)，並新增其不良反應於仿單警語。	Daytrana [®] patch (methylphenidate) 核准用於兒童及青少年注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)。FDA表示，貼片造成的膚色淡化多數發生在貼片黏貼處，但亦可能發生於身體其他部位，並建議若發生膚色淡化時應考慮改用其他替代治療。經查該藥品未取得台灣許可證。本院同成分品項為Ritalin tab 10 mg、Concerta ER tab 18 mg及27 mg，目前尚不清楚口服methylphenidate是否亦會造成膚色淡化。
6/08	因有可見微粒，Mylan N.V.公司於2015年4月24日主動回收gemcitabine for injection、carboplatin injection、methotrexate injection、cytarabine injection數批針劑產品；本次擴大回收gemcitabine for injection及methotrexate injection部份批號。所有回收批號僅流通於美國境內。	本次回收肇因於該廠檢測留樣產品時發現可見微粒。其中部份產品以Pfizer商標販售。經查衛福部目前核准之上述成份品項均非由Mylan藥廠製造。

