



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

新藥介紹:

Baricitinib(Olumiant®)

江文心 吳奕璋

一. 前言

類風濕關節炎(rheumatoid arthritis, RA)是一種對稱性、周邊多關節侵犯的慢性發炎性疾病，慢性發炎狀況會導致韌帶及肌腱拉伸而導致畸形，甚至侵蝕軟骨及骨骼而造成關節破壞，超過半數病人在發病前兩年就出現影像學關節損傷，若不治療或對治療反應不佳，可能導致身體機能喪失，使病人無法繼續就業，甚至連日常生活也無法自理。因此，早期診斷並使用疾病調節抗風濕藥物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)來控制疾病，避免滑膜炎及關節侵蝕的惡化以減少失能，是很重要的。RA全球人口盛行率約0.5-1%，依種族不同而有差異，中國人盛行率約0.4%，

108年02月第157期

本院ADR通報專線

#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

以此推估，在臺灣大約有十萬人患有類風濕性關節炎，男女比例約為1:31。根據美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)建議，治療藥物的選擇須依疾病活動度與是否有預後不佳來調整，治療目標為達標(treat to target)，也就是降低疾病活動度或疾病緩解，避免關節破壞及失能。因為DMARDs需要一段時間才能發揮療效，在急性期需使用症狀控制藥物，如合併NSAIDs來緩解疼痛與輕度發炎，或併用低劑量類固醇來降低發炎症狀，但要注意NSAIDs並不具有疾病調節作用，類固醇也應該盡可能使用低劑量及最短療程，來避免副作用。DMARDs可分為傳統型、生物製劑型及標靶合成(targeted synthetic)DMARDs三大類^{2、3}。常用的傳統型DMARDs包含methotrexate(MTX)、

本期要目

新藥介紹Baricitinib(Olumiant®)

.....江文心藥師 P1

淺談新生兒細菌性腦膜炎及藥物治療

.....曾婉婷藥師 P6

淺談夜尿症

.....林哲琛藥師 P12

新光吳火獅紀念醫院107年12月、108年1月

藥品異動總覽.....編輯室 P16

藥物不良反應相關公告...編輯室 P18

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第 10144 號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號

電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

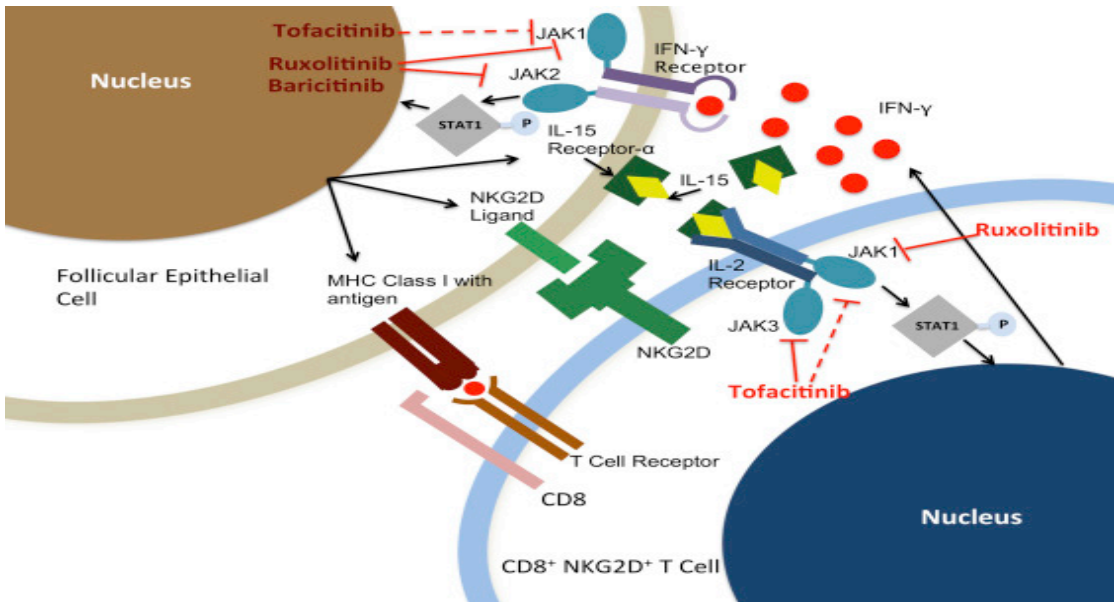
1

hydroxychloroquine、sulfasalazine及leflunomide，在使用上需密切監測可能的毒性，並要注意這些藥物需要8周以上才能產生療效，另外，對於疾病活動度低且不曾接受DMARDs治療的RA病人，建議使用DMARD單一治療(MTX為優先選擇)。

生物製劑型DMARDs通常會與傳統DMARDs併用(最常併用MTX)，用於已經使用DMARDs治療，但疾病活動度仍為中至高度的RA病人。本院有的品項可分為以下幾類:1.腫瘤壞死因子抑制劑(tumor necrosis factor α inhibitors):包含etanercept(Enbrel)、adalimumab(Humira)、golimumab(Simponi); 2.Abatacept(Orencia)是一種重組蛋白，屬於選擇性協同刺激調節劑，藉由與CD80及CD86結合來阻斷與CD28的交互作用，進而

抑制T細胞活化; 3.Tocilizumab(Actemra)是一種單株抗體，可與IL-6接受體(sIL-6R及mIL-6R)進行特定結合，抑制IL-6藉由這些受體所調節的訊號傳遞; 4. Rituximab(MabThera)是一種單株抗體，能與B細胞上的CD20抗原結合，啟動免疫反應來促成B細胞溶解。Janus kinase(JAK)抑制劑則屬於標靶合成(targeted synthetic)DMARDs，tofacitinib及baricitinib都屬於這一類，tofacitinib是第一個可口服的標靶合成DMARD，透過抑制JAK3酵素阻止訊息傳導與轉錄活化因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)的磷酸化與活化，避免發炎介質的產生; baricitinib屬於選擇性JAK1及JAK2抑制劑，本文將針對此藥物詳加介紹。

二. Baricitinib的作用機轉^{4、5}



圖一、JAK 抑制劑作用機轉⁶

Baricitinib屬於選擇性JAK1及JAK2的可逆抑制劑，對酪胺酸激酶2及JAK3也有抑制。JAK是一種細胞內酵素，被參與造血作用、發炎及免疫功能的數種細胞激素或生長因子利用來傳遞細胞內訊息，JAK酵素會促使

使STATs磷酸化與活化，來活化細胞內基因表現，抑制JAKs可阻止STATs磷酸化與活化，並降低血清中IgG、IgM、IgA及C反應蛋白(CRP)。

三. 療效比較

RA-BEAM是一個為期52週的第三期、雙盲隨機分派試驗⁷，共收納1307位正接受背景治療(含MTX)的活動性RA病人，以3:3:2的比例隨機分為加上安慰劑(24週後轉換成baricitinib)、每日口服baricitinib 4mg及隔週皮下施打adalimumab 40mg三組，在第12週時，baricitinib 4mg組相較於安慰劑，有較多病人達到ACR20(指關節疼痛數目、關節腫脹數目相較於基期達20%改善)反應(70% vs. 40%， $P<0.001$)，baricitinib 4mg組在ACR20反應率上也不劣於adalimumab 40mg (70% vs. 61%， $P=0.014$)。另外，第12週時，在DAS28-CRP(Disease Activity Score for 28 joints based on the level of high-sensitivity C-reactive protein)、HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index)及SDAI(Simplified Disease -

Activity Index)等次要療效指標，baricitinib 4mg組優於安慰劑，在DAS28-CRP的平均改變baricitinib也優於adalimumab(-2.24 vs. -1.95)。但baricitinib及adalimumab相較於安慰劑，更常發生感染(33% to 36% vs 27%)、嗜中性球減少、ALT及LDL增加等不良反應。在RA-BEGIN這個為期52週的臨床試驗⁸中，未曾接受過DMARDs治療之活動性RA病人(N=588)，被隨機分為每週口服MTX 10 mg、每天口服baricitinib 4mg及baricitinib合併使用MTX三組，在第24週時，baricitinib單獨治療組在ACR20反應達77%，MTX單獨治療組則為62%，嚴重不良反應的發生率在三組相似，而感染的發生率在baricitinib合併使用MTX組高於其他兩組(50% vs. 43% vs. 38%)。

四. 適應症與使用劑量

審核適應症:baricitinib可合併MTX或其他傳統型DMARDs，用於治療患有中到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種

DMARDs無法產生適當治療反應或無法耐受的成年病人；在這些患者中，若病人無法耐受或不適合繼續投與MTX或其他傳統

型DMARDs，可給予baricitinib單獨治療(FDA核准適應症:治療患有中至重度活動型類風濕性關節炎且對至少一種TNF alpha抑制劑無法產生適當治療反應的成年病人)。baricitinib建議劑量為每日4mg(FDA核准建議劑量為每日2mg)，但對於年齡大於75歲者、具慢性或復發型感染病史者、疾病穩定控制適合劑量調降者、CrCl介於30-60 mL/min者及使用具有強效抑制作用的有機陰離子運輸蛋白3(OAT3)抑制劑(如probenecid)者，建議劑量為每日2mg(但FDA不建議使用)。對於絕對淋巴球計數(ALC)少於 0.5×10^9 細胞數/升、絕對嗜中性球計數(ANC)少於 1×10^9 細胞數/升，或血紅素數值少於8 g/dL者、重度肝功能不全者、

CrCl小於30mL/min者，不得開始baricitinib治療，本藥不建議與其他JAK抑制劑、生物製劑型DMARDs或強力免疫抑制劑(如azathioprine、cyclosporine等)併用。當病人有活動性、嚴重感染時，應該避免使用本藥，在開始療程前，建議篩檢病人是否有肺結核及病毒性肝炎，若有活動性肺結核、活動性B型或C型肝炎不建議使用，若有未曾治療的潛伏性肺結核也應該先予以治療，至於B型肝炎表面抗體及核心抗體均為陽性，但無B型肝炎表面抗原的病人，在治療過程中應監測HBV DNA的表現，若偵測到，則考慮是否有必要中斷治療。對於兒童及青少年的安全性和療效，目前無相關資料。

五. 副作用與注意事項

在治療期間，應避免接種活性疫苗，並注意是否發生病毒再活化，包括疱疹病毒再活化(如:帶狀疱疹)，若發生則建議中斷baricitinib治療，直到症狀解除；血脂參數(如:總膽固醇、LDL)可能升高，建議監測；若發現AST或ALT升高且疑似有藥物引發的肝損傷，則應暫時停止baricitinib治療，直到排除此項診斷為止；由於baricitinib(尤其合併MTX或類固醇)可能增加嚴重感染

(包括活動性肺結核、黴菌感染、伺機性感染等)的發生率，對於活動性、慢性或復發型感染者進行治療前，應權衡風險與效益，嚴密監測感染是否發生，並適時中斷治療；在臨床試驗中，baricitinib相較於安慰劑有較高的血栓(包括深層靜脈血栓及肺栓塞)發生率，若病人出現血栓的臨床徵兆，應及時評估治療。

六. 總結

Tofacitinib及baricitinib都屬於JAK抑制劑，作用機轉與傳統型、生物製劑型DMARDs不同，在RA的治療上提供了新的選項，但值得注意的是除了與tofacitinib相似的副作用外，baricitinib相較於安慰劑有較高的血栓(包括深層靜脈血栓及肺栓塞)發生率。為了讓醫療照護人員與病人了解使用baricitinib (Olumiant)治療的相關重大風險，TFDA規定必須針對Olumiant進行風險管理計劃，身為藥師應該了解Olumiant使用注意事項，善盡衛教病人的責任，為病人的用藥安全把關。

七. 參考資料

1. 中華民國類風濕性關節炎之友協會。 Available from http://www.raag.org.tw/knowra_list.php
2. Edith Garneau M.D., M.SC. Rheumatoid Arthritis. Ferri's Clinical Advisor 2019, 1204-1207.e2.
3. Josef S Smolen, Robert Landewé, Johannes Bijlsma, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/annrheumdis-2016-210715 on 6 March 2017.
4. Baricitinib(Olumiant®)仿單(衛部藥輸字第027288號)
5. Product Information: OLUMIANT(R) oral tablets, baricitinib oral tablets. Lilly USA LLC (per FDA), Indianapolis, IN, 2018.
6. Adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd from Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. Nat Med 2014;20:989-90. Copyright 2014.
7. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2017; 376(7):652-662.
8. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al: Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol 2017; 69(3):506-517.