

銳虎持續性藥效錠 15 毫克

RINVOQ® Extended-Release Tablets 15 mg

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 027902 號

1 適應症與使用方法

1.1 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。

1.2 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。RINVOQ 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。

1.3 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的成人病人。

1.4 異位性皮膚炎

治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及 12 歲(含)以上青少年。

2 劑量與用法

2.1 用於類風濕性關節炎的劑量

RINVOQ 建議口服劑量是每日一次 15 mg。

2.2 用於乾癬性關節炎的劑量

RINVOQ 建議口服劑量是每日一次 15 mg。

2.3 用於僵直性脊椎炎的劑量

RINVOQ 建議口服劑量是每日一次 15 mg。

2.4 用於異位性皮膚炎的劑量

成人

Upadacitinib 建議劑量是每日一次 15 mg 或 30 mg，應按照個別病人的嚴重度以及治療反應選擇劑量：

- 對每日一次 15 mg 劑量反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。
- 有些病人可能適用每日一次 30 mg 的起始劑量，例如高疾病負擔的病人。
- 維持治療應考慮使用最低有效劑量。

65 歲以上的病人，建議劑量是每日一次 15 mg。

青少年 (12 至 17 歲)

體重達 40 公斤以上青少年的 RINVOQ 建議劑量是每日一次 15 mg。

未曾針對體重不足 40 公斤青少年進行 RINVOQ 研究。

併用局部外用療法

RINVOQ 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。

2.5 用藥指示重要須知

- 對於僵直性脊椎炎病人，如在治療後 16 週未顯示任何臨床效益，則應考慮停藥。一些病人在治療初期若有出現臨床反應，隨後可能會因持續治療超過 16 週而持續改善。
- RINVOQ 起始用藥不建議用於下列情況的病人：絕對淋巴球計數(ALC)少於 500 cells/mm³、絕對嗜中性白血球計數(ANC)少於 1000 cells/mm³，或血紅素濃度少於 8 g/dL [請見警語與注意事項(5.6)]。
- RINVOQ 不建議用於有重度肝功能不全(Child-Pugh C)的病人[請見特定族群的使用(8.7)與臨床藥理學(12.3)]。
- RINVOQ 錠劑隨餐或不隨餐服用均可 [請見臨床藥理學 (12.3)]
- RINVOQ 錠劑應整粒吞服。RINVOQ 不應剝半、攪碎或咀嚼。

2.6 用藥中斷

若有病人出現嚴重感染，應中斷 RINVOQ 治療直到感染獲得控制[請見警語與注意事項(5.1)]。

如為處置表 1 所述檢驗值異常，可能需要中斷用藥。

表 1：檢驗值異常的建議用藥中斷

檢驗量測值	措施
絕對嗜中性白血球計數(ANC)	若 ANC 低於 1000 cells/mm ³ 則應中斷治療，並可於 ANC 恢復到高於此值後重新開始治療

絕對淋巴球計數(ALC)	若 ALC 低於 500 cells/mm ³ 則應中斷治療，並可於 ALC 恢復到高於此值後重新開始治療
血紅素(Hb)	若 Hb 低於 8 g/dL 則應中斷治療，並可於 Hb 恢復到高於此值後重新開始治療
肝轉胺酶	若疑似有藥物誘發的肝損傷，應中斷治療

3 劑型與劑量

銳虎持續性藥效錠 15 毫克為口服錠劑，外觀為紫色、雙凸面橢圓形，大小為 14 x 8 mm，其中一面刻有「a15」。

4 禁忌症

無

5 警語與注意事項

5.1 嚴重感染

接受 RINVOQ 治療的病人曾經通報嚴重感染，其中部分案例致死。RINVOQ 最常被通報的嚴重感染包括肺炎以及蜂窩性組織炎[請見不良反應(6.1)]。伺機性感染中，RINVOQ 曾被通報結核病、複數皮節型帶狀皰疹、口腔/食道念珠菌病以及隱球菌病。避免對有活動性嚴重感染(包括局部感染)的病人使用 RINVOQ。對下列病人使用 RINVOQ 治療前，應考量治療的風險與效益：

- 患有慢性或復發性感染
- 暴露於結核病源
- 曾有嚴重或伺機性感染病史
- 居住於或曾到過結核病或黴菌病流行的區域；或
- 患有可能造成感染的潛在疾病。

RINVOQ 治療期間與治療後，應密切監測病人是否出現感染徵兆與症狀。如果病人發生嚴重或伺機性感染，則中斷 RINVOQ 治療。RINVOQ 治療期間發生新感染的病人，應接受用於評估免疫不全病人的詳盡診斷檢測，並應儘快進行；應開始適當的抗菌治療，並密切監測病人情況，如果病人對抗菌治療反應不佳時應中斷 RINVOQ 治療。一旦感染得到控制，即可恢復 RINVOQ 治療。65 歲以上病人發生感染的比例較高，在此族群使用 RINVOQ 治療，應更加謹慎小心。

結核病

開始 RINVOQ 治療之前，應讓病人接受結核病(TB)篩檢。對於患有活動性結核病的病人不應給予 RINVOQ。對於過去曾有潛伏性結核病而未接受治療，或是患有活動性結核病但無法確認完成足夠療程者，以及潛伏性結核病檢測陰性但具有結核病感染風險因子者，應在開始 RINVOQ 治療前考慮抗結核治療。

建議諮詢結核病治療專科醫師意見，協助判定個案是否適合開始抗結核治療。

監測病人有無結核病的徵兆和症狀，包括在開始治療前潛伏性結核病感染呈陰性的病人。

病毒再活化

RINVOQ 多項臨床試驗中曾通報發生病毒再活化，包括皰疹病毒再活化(例如帶狀皰疹)與 B 型肝炎病毒再活化的案例[請見不良反應(6.1)]，臨床試驗中亞洲病人出現帶狀皰疹的發生率較高。若病人出現帶狀皰疹，應考慮暫時中斷 RINVOQ 治療直到皰疹緩解為止。

開始 RINVOQ 治療之前和在治療期間，應根據臨床指引篩檢病毒性肝炎並監測有無再活化。C 型肝炎抗體陽性與 C 型肝炎病毒 RNA 陽性的病人，不符合參加臨床試驗之資格。B 型肝炎表面抗原陽性或 B 型肝炎病毒 DNA 陽性的病人，不符合參加臨床試驗之資格。然而，納入 RINVOQ 第 3 期試驗的病人仍通報 B 型肝炎再活化案例。若接受 RINVOQ 治療期間檢出 B 型肝炎病毒 DNA，應諮詢肝臟專科醫師。

5.2 惡性腫瘤

多項 RINVOQ 臨床試驗中曾觀察到惡性腫瘤[請見不良反應(6.1)]。已知有惡性腫瘤的病人(經過成功治療的非黑色素瘤皮膚癌[NMSC]除外)開始治療前，或是對於出現惡性腫瘤的病人考慮是否繼續 RINVOQ 治療時，應考量 RINVOQ 治療的風險與效益。

非黑色素瘤皮膚癌

接受 RINVOQ 治療的病人曾通報出現非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)。對於皮膚癌風險較高的病人，建議定期進行皮膚檢查。

5.3 血栓

接受 Janus 激酶(JAK)抑制劑治療發炎病況的病人曾發生血栓，包括深層靜脈血栓、肺栓塞以及動脈血栓；此類 JAK 抑制劑包括 RINVOQ 在內。這些不良事件大多屬於嚴重，有部分導致死亡。

對於高血栓風險的病人，在給予 RINVOQ 治療之前，應先考量 RINVOQ 治療的風險與效益。若病人出現血栓症狀，應儘快評估並給予適當治療。

5.4 心血管疾病風險

接受 RINVOQ 的病人應依照臨床常規照顧標準處置心血管疾病相關風險(如高血壓、高血脂)。

5.5 胃腸道穿孔

多項 RINVOQ 臨床試驗中曾發生胃腸道穿孔事件，不過尚不清楚 JAK 抑制與這些事件之間的關聯性。這些試驗當中，許多患有類風濕性關節炎的病人正接受非類固醇抗發炎藥物(NSAID)背景療法。

對於胃腸道穿孔風險可能提高的病人(例如曾有憩室炎病史或正在使用 NSAID 的病人)，使用 RINVOQ 時應小心謹慎。病人如有新出現的腹部症狀，應儘快評估以早期發現胃腸道穿孔。

5.6 實驗室參數

嗜中性白血球減少

接受 RINVOQ 治療與嗜中性白血球減少(ANC 少於 1000 cells/mm³)發生率提高有相關性。

根據常規病人處置方式，在基準期與之後的時間點評估嗜中性白血球計數。對於嗜中性白血球計數偏低的病人(亦即 ANC 少於 1000 cells/mm³)，應避免開始或中斷 RINVOQ 治療[請見劑量與用法(2.4, 2.5)]。

淋巴球減少

多項 RINVOQ 臨床試驗曾通報 ALC 少於 500 cells/mm³。

根據常規病人處置方式，在基準期與之後的時間點評估淋巴球計數。對於淋巴球計數偏低的病人(亦即少於 500 cells/mm³)，應避免開始或中斷 RINVOQ 治療[請見劑量與用法(2.4, 2.5)]。

貧血

多項 RINVOQ 臨床試驗曾通報血紅素濃度降至低於 8 g/dL。

根據常規病人處置方式，在基準期與之後的時間點評估血紅素。對於血紅素偏低的病人(亦即少於 8 g/dL)，應避免開始或中斷 RINVOQ 治療[請見劑量與用法(2.4, 2.5)]。

血脂

接受 RINVOQ 治療與血脂參數(包括總膽固醇、低密度脂蛋白[LDL]膽固醇與高密度脂蛋白[HDL]膽固醇)升高有關[請見不良反應(6.1)]。LDL 膽固醇升高在 statin 療法介入下，降至治療前濃度。目前尚無法判定這些血脂參數升高對於心血管發病率和死亡率的影响。

應按照高血脂臨床指引，在治療開始後 12 週以及後續時間點監測病人。按照高血脂處置的臨床指引來處置病人。

肝臟酵素升高

RINVOQ 治療相較於安慰劑，可能提高肝臟酵素升高的發生率。

根據常規病人處置方式，在基準期與之後的時間點評估。建議儘快查明肝臟酵素升高的原因，以確定藥物引起肝損傷的可能病例。

如果在常規病人處置期間觀察到 ALT 或 AST 升高，並且疑似為藥物引起的肝損傷，應中斷 RINVOQ 直到排除此診斷為止。

5.7 胚胎-胎兒毒性

依據動物試驗的發現，RINVOQ 使用於懷孕女性時可能引起胎兒損傷。對大鼠和兔子在器官形成期間給予 upadacitinib 導致胎兒畸形增加。應告知懷孕女性 upadacitinib 治療對於胎兒的潛在風險。指示具生育能力女性在 RINVOQ 治療期間與完成治療後 4 週內，應採取有效的避孕方式[請見特定族群的使用(8.1, 8.3)]。

5.8 接種

不建議在 RINVOQ 治療期間或緊接著該治療前使用活性減毒疫苗。建議在開始 RINVOQ 治療前，按照現行的免疫接種規範提供病人最新之免疫防護力，包括預防性皰疹疫苗接種。

6 不良反應

下列臨床顯著的不良反應列於仿單的其他地方：

- 嚴重感染[請見警語與注意事項(5.1)]
- 惡性腫瘤[請見警語與注意事項(5.2)]
- 形成血栓[請見警語與注意事項(5.3)]
- 心血管疾病風險[請見警語與注意事項(5.4)]
- 胃腸道穿孔[請見警語與注意事項(5.5)]
- 實驗室參數[請見警語與注意事項(5.6)]

6.1 臨床試驗經驗

類風濕性關節炎

由於臨床試驗進行的條件差異極大，在任一藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法與其他藥物臨床試驗中的發生率直接進行比較，且可能無法反映實際治療時觀察到的發生率。

總計有 3833 名類風濕性關節炎病人在第 3 期臨床試驗接受 upadacitinib 治療，當中有 2806 位用藥期間至少滿一年。

取決於試驗設計而定，病人可從安慰劑進階或轉換至 RINVOQ 15 mg，或者最早從第 12 週起由活性對照藥或安慰劑接受 RINVOQ 作為救援藥物。

總計有 2630 名病人接受至少 1 劑 RINVOQ 15 mg，當中有 1860 位用藥期間至少滿一年。在 SELECT-EARLY、SELECT-MONOTHERAPY、SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 等試驗中，有 1213 位病人接受至少 1 劑 RINVOQ 15 mg，當中有 986 名用藥期間至少滿一年，以及 1203 位病人接受至少 1 劑 upadacitinib 30 mg，當中有 946 名用藥期間至少滿一年。

表 2：多項安慰劑對照試驗中有高於或等於 1% 接受 RINVOQ 15 mg 治療的類風濕性關節炎病人通報的不良反應

不良反應	安慰劑	RINVOQ 15 mg
------	-----	-----------------

	n = 1042 (%)	n = 1035 (%)
上呼吸道感染(URTI)*	9.5	13.5
噁心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
發燒	0	1.2
體重增加	0.3	1.0
*URTI 包括：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		

其他 RINVOQ 15 mg 組直到第 12 週有少於 1%病人通報，但發生率高於安慰劑組的不良反應包括肺炎、帶狀皰疹、單純皰疹(包含口腔皰疹)，以及口腔念珠菌病。

特定不良反應一節列出了四個經過整合的數據組：

安慰劑對照試驗：SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND 試驗經過整合以表示安慰劑(n = 1042)與 RINVOQ 15 mg (n = 1035)直到第 12/14 週的安全性。SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗經過整合以表示安慰劑(n = 390)、RINVOQ 15 mg (n = 385)與 upadacitinib 30 mg (n = 384)直到第 12 週的安全性。試驗 SELECT-COMPARE 未包含 30 mg 劑量，故 upadacitinib 30 mg 安全性數據僅能依據結合 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗的結果與安慰劑和 RINVOQ 15 mg 比率比較。

MTX 對照試驗：SELECT-EARLY 與 SELECT-MONOTHERAPY 試驗經過整合以表示 MTX (n = 530)、RINVOQ 15 mg (n = 534)與 upadacitinib 30 mg (n = 529)直到第 12/14 週的安全性。

12 個月用藥數據組：SELECT-EARLY、SELECT-MONOTHERAPY、SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 等試驗整合以表示 RINVOQ 15 mg (n = 1213)和 upadacitinib 30 mg (n = 1203)的長期安全性。

本節通報所有不良事件的根據用藥暴露調整之發生率，是依個別試驗而調整。

特定不良反應

感染

安慰劑對照試驗：在 SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND 等試驗中，有 218 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 95.7 例)以及 284 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 127.8 例)通報感染。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，有 99 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 136.5 例)、118 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 164.5 例)以及 126 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 180.3 例)通報感染。

MTX 對照試驗：有 127 位接受 MTX 單一療法的病人(每 100 個病人年數 119.5 例)、104 位接受 RINVOQ 15 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 91.8 例)以及 128 位接受 upadacitinib 30 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 115.1 例)通報感染。

12 個月用藥數據組：有 615 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 83.8 例)以及 674 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 99.7 例)通報感染。

嚴重感染

安慰劑對照試驗：在 SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND 等試驗中，有 6 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 2.3 例)以及 12 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 4.6 例)通報嚴重感染。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，有 1 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 1.2 例)、2 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 2.3 例)以及 7 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 8.2 例)通報嚴重感染。

MTX 對照試驗：有 2 位接受 MTX 單一療法的病人(每 100 個病人年數 1.6 例)、3 位接受 RINVOQ 15 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 2.4 例)以及 8 位接受 upadacitinib 30 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 6.4 例)通報嚴重感染。

12 個月用藥數據組：有 38 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 3.5 例)以及 59 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 5.6 例)通報嚴重感染。

通報頻率最高的嚴重感染是肺炎和蜂窩性組織炎。

結核病

安慰劑對照試驗與 MTX 對照試驗：安慰劑對照期間，安慰劑組、RINVOQ 15 mg 組以及 upadacitinib 30 mg 組並未通報活動性肺結核案例。MTX 對照期間，MTX 單一療法組、RINVOQ 15 mg 單一療法組以及 upadacitinib 30 mg 單一療法組並未通報活動性肺結核案例。

12 個月用藥數據組：有 2 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人以及 1 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人通報活動性肺結核。曾通報若干件肺外結核病案例。

伺機性感染(結核病除外)

安慰劑對照試驗：在 SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND 等試驗中，有 3 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 1.2 例)以及 5 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 1.9 例)通報伺機性感染。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，有 1 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 1.2 例)、2 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 2.3 例)以及 6 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 7.1 例)通報伺機性感染。

MTX 對照試驗：有 1 位接受 MTX 單一療法的病人(每 100 個病人年數 0.8 例)、0 位接受 RINVOQ 15 mg 單一療法的病人以及 4 位接受 upadacitinib 30 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 3.2 例)通報伺機性感染。

12 個月用藥數據組：有 7 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 0.6 例)以及 15 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 1.4 例)通報伺機性感染。

惡性腫瘤

安慰劑對照試驗：在 SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND 等試驗中，有 1 位接受安慰劑治療的病人(每 100 個病人年數 0.4 例)以及 1 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 0.4 例)通報惡性腫瘤(NMSC 除外)。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，有 0 位接受安慰劑治療的病人、1 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 1.1 例)以及 3 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 3.5 例)通報惡性腫瘤(NMSC 除外)。

MTX 對照試驗：有 1 位接受 MTX 單一療法的病人(每 100 個病人年數 0.8 例)、3 位接受 RINVOQ 15 mg 單一療法的病人(每 100 個病人年數 2.4 例)以及 0 位接受 upadacitinib 30 mg 單一療法的病人通報惡性腫瘤(NMSC 除外)。

12 個月用藥數據組：有 13 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 1.2 例)以及 14 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 1.3 例)通報惡性腫瘤(NMSC 除外)。

胃腸道穿孔

安慰劑對照試驗：接受安慰劑治療、RINVOQ 15 mg 治療以及 upadacitinib 30 mg 治療的病人未通報胃腸道穿孔(檢視病歷)。

MTX 對照試驗：MTX 組與 RINVOQ 15 mg 組直到第 12/14 週未通報胃腸道穿孔案例。upadacitinib 30 mg 組觀察到兩例胃腸道穿孔。

12 個月用藥數據組：有 1 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人以及 4 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人通報胃腸道穿孔。

形成血栓

安慰劑對照試驗：在 SELECT-COMPARE 試驗，有 1 位接受安慰劑治療的病人以及 1 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人觀察到靜脈血栓(肺栓塞或深層靜脈血栓)。在 SELECT-BEYOND 試驗，有 1 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人觀察到靜脈血栓。在 SELECT-NEXT 未觀察到靜脈血栓的通報案例。直到第 12/14 週未觀察到動脈血栓的案例。

MTX 對照試驗：在 SELECT-MONOTHERAPY 試驗，有 0 位接受 MTX 單一療法的病人、1 位接受 RINVOQ 15 mg 單一療法的病人以及 0 位接受 upadacitinib 30 mg 單一療法的病人直到第 14 週觀察到靜脈血栓。在 SELECT-MONOTHERAPY 試驗，直到第 12/14 週未觀察到動脈血栓的案例。在 SELECT-EARLY 試驗，有 1 位接受 MTX 治療的病人、0 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人以及 1 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人直到第 24 週觀察到靜脈血栓。在 SELECT-EARLY 試驗，有 1 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人直到第 24 週觀察到動脈血栓。

12 個月用藥數據組：有 5 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 0.5 例)以及 4 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 0.4 例)通報靜脈血栓事件。有 0 位接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人以及 2 位接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人(每 100 個病人年數 0.2 例)通報動脈血栓事件。

實驗室參數異常

肝臟轉胺酶升高

在多項使用 DMARD 類背景藥物長達 12/14 週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND)，接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人分別有 2.1%和 1.5%，接受安慰劑治療的病人分別有 1.5%和 0.7%經由至少一次量測觀察到丙胺酸轉胺酶(ALT)和天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 ≥ 3 倍正常值上限(ULN)。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人分別有 0.8%和 1.0%、接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人分別有 1.0%和 0%，接受安慰劑治療的病人分別有 1.3%和 1.0%經由至少一次量測觀察到 ALT 和 AST 升高 ≥ 3 倍 ULN。

在多項長達 12/14 週的 MTX 對照試驗中，接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人分別有 0.8%和 0.4%，接受 upadacitinib 30 mg 治療的病人分別有 1.7%和 1.3%，接受 MTX 治療的病人分別有 1.9%和 0.9%經由至少一次量測觀察到 ALT 和 AST 升高 ≥ 3 倍 ULN。

脂質升高

Upadacitinib 可能使總膽固醇、三酸甘油酯和 LDL 膽固醇呈現與劑量有關的上升。Upadacitinib 也與 HDL 膽固醇升高有關。LDL 和 HDL 膽固醇升高於第 8 週達到頂峰，之後維持穩定。在多項長達 12/14 週的對照試驗中，RINVOQ 15 mg 治療組與 upadacitinib 30 mg 治療組脂質參數自基準期以來變化分別摘要如下：

- LDL 膽固醇平均增加 14.81 mg/dL 與 17.17 mg/dL。
- HDL 膽固醇平均增加 8.16 mg/dL 與 9.01 mg/dL。
- LDL/HDL 平均比值維持穩定。
- 三酸甘油酯平均增加 13.55 mg/dL 與 14.44 mg/dL。

肌酸磷酸激酶升高

在多項使用 DMARD 類背景藥物長達 12/14 週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND)，曾觀察到肌酸磷酸激酶(CPK)呈現與劑量有關的上升。12/14 週期間 RINVOQ 15 mg 組和安慰劑組分別有 1.0%和 0.3%的病人通報 CPK 升高 > 5 倍 ULN。大多數升高 > 5 倍 ULN 為時短暫，不需要停止治療。在 SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗，安慰劑組、RINVOQ 15 mg 組和 upadacitinib 30 mg 組分別有 0.3%、1.6%和 0 位病人觀察到 CPK 升高 > 5 倍 ULN。

嗜中性白血球減少

在多項使用 DMARD 類背景藥物長達 12/14 週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND)，RINVOQ 15 mg 組與安慰劑組分別有 1.1%和 $< 0.1\%$ 位病人經由至少一次量測發現嗜中性白血球計數降至低於 1000 cells/mm³，並與劑量相關。SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，安慰劑組、RINVOQ 15

mg 組和 upadacitinib 30 mg 組分別有 0.3%、1.3%和 2.4%位病人經由至少一次量測發現嗜中性白血球計數降至低於 1000 cells/mm³。多項臨床試驗中，曾因 ANC 低於 500 cells/mm³ 而發生治療中斷。

淋巴球減少

在多項使用 DMARD 類背景藥物長達 12/14 週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND)，RINVOQ 15 mg 組與安慰劑組分別有 0.9% 和 0.7%位病人經由至少一次量測發現淋巴球計數降至低於 500 cells/mm³，並與劑量相關。SELECT-NEXT 和 SELECT-BEYOND 試驗中，安慰劑組、RINVOQ 15 mg 組和 upadacitinib 30 mg 組分別有 0.5%、0.5% 和 2.4%位病人經由至少一次量測發現淋巴球計數降至低於 500 cells/mm³。

貧血

在多項使用 DMARD 類背景藥物長達 12/14 週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE 與 SELECT-BEYOND)，RINVOQ 15 mg 組與安慰劑組皆有 <0.1% 位病人經由至少一次量測發現血紅素降至低於 8 g/dL。SELECT-NEXT 和 SELECT-BEYOND 試驗中，安慰劑組有 0.3%位病人經由至少一次量測發現血紅素降至低於 8 g/dL，而 RINVOQ 15 mg 組及 upadacitinib 30 mg 組則無病人發現。

乾癬性關節炎

整體而言，接受 RINVOQ 15 mg 治療的活動性乾癬性關節炎病人所觀察到的安全性，與類風濕性關節炎病人的安全性一致。在 24 週的安慰劑對照期間，接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人，痤瘡和支氣管炎發生率 (分別為 1.3% 和 3.9%) 高於安慰劑組 (分別為 0.3% 和 2.7%)。此外，接受 RINVOQ 15 mg 併用 MTX 治療的病人與單一療法相比，有較高的嚴重感染發生率 (分別為每 100 個病人年數 2.6 例和每 100 個病人年數 1.3 例)，以及肝臟酵素升高 (ALT 升高至 Grade 3 以上，分別為 1.4% 和 0.4%)。在有限的數據中，觀察到大於 65 歲的老年族群嚴重感染的發生率較高。

僵直性脊椎炎

整體而言，接受 RINVOQ 15 mg 治療的活動性僵直性脊椎炎病人所觀察到的安全性，與類風濕性關節炎病人的安全性一致。並未發現新的安全性問題。

異位性皮膚炎

總計 2893 位異位性皮膚炎病人在臨床試驗中接受 RINVOQ 治療，相當於 2096 病人年數的用藥，其中 614 人使用 RINVOQ 至少一年。在三項全球第三期試驗中，接受至少 1 劑 RINVOQ 15 mg 的病人有 1238 人，其中 246 人已使用至少 1 年；接受至少 1 劑 RINVOQ 30 mg 的病人有 1242 人，其中 263 人已使用至少 1 年。

彙整四項安慰劑對照試驗 (一項第二期試驗及三項第三期試驗) (899 位病人使用 RINVOQ 每日一次 15 mg, 906 位病人使用 RINVOQ 每日一次 30 mg, 902 位病人使用安慰劑)，評估在開始治療之後直到第 16 週，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 相較於安慰劑的安全性。

表 3：在安慰劑對照試驗中，有高於或等於 1% 接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的異位性皮膚炎病人所通報的不良反應

不良反應	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	安慰劑
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
上 呼 吸 道 感 染 (URTI)*	22.6	25.4	16.5
痤瘡	9.6	15.1	2.2
單純疱疹**	4.1	8.4	1.7
頭痛	5.6	6.3	4.3
咳嗽	3.2	3.0	1.4
毛囊炎	2.1	3.2	1.1
腹痛***	2.9	2.3	0.8
噁心	2.7	2.6	0.6
發熱	1.7	2.1	1.0
流感	2.1	1.5	0.3
體重增加	1.8	1.9	0.6
疲倦	1.3	1.9	0.6
帶狀皰疹	1.6	1.5	0.6
蕁麻疹	0.3	0.9	1.5
* 包括喉炎、病毒性喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽部膿瘍、咽喉炎、鏈球菌咽喉炎、咽喉扁桃腺炎、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻喉炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、細菌性扁桃腺炎、病毒性咽喉炎、病毒性上呼吸道感染 ** 包括生殖器疱疹、生殖器單純疱疹、疱疹皮膚炎、眼部疱疹、鼻疱疹、眼部單純疱疹、疱疹病毒感染、口腔疱疹 *** 包括腹痛和上腹痛			

在 16 週期間，其他在 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 組病人發生率 < 1%，而發生率高於安慰劑組的不良反應，包括口腔念珠菌感染及肺炎。

長期治療所觀察到的 RINVOQ 安全性資料與第 16 週時的觀察結果相似。

特定不良反應

感染

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的感染發生率，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組分別是 39% 及 43%，相較於安慰劑組為 30%。RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的長期感染率分別為每 100 個病人年數 123.7 及 139.1 例。

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的嚴重感染發生率，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組分別是 0.8% 及 0.4%，相較於安慰劑組為 0.6%。RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的長期嚴重感染率分別為每 100 個病人年數 2.4 及 3.4 例。最常通報的嚴重感染是肺炎。

結核病

在安慰劑對照臨床試驗的 16 週期間，沒有治療組通報活動性結核病案例。RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的整體長期結核病率是每 100 個病人年數 0.1 例。

伺機性感染 (結核病除外)

在全球 AD 試驗中，所有伺機性感染 (結核病及帶狀皰疹除外) 的通報皆是疱疹性濕疹(eczema herpeticum)。在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的疱疹性濕疹發生率，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組分別是 0.7% 及 0.8%，相較於安慰劑組為 0.4%。RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的長期疱疹性濕疹發生率分別是每 100 個病人年數 2.1 及 2.2 例。

RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的長期帶狀皰疹發生率分別是每 100 個病人年數 3.8 及 5.3 例。

惡性腫瘤

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外) 發生率，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組分別是 0% 及 0.4%，相較於安慰劑組為 0%。RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的長期惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外) 發生率，分別是每 100 個病人年數 0 及 0.7 例。

胃腸道穿孔

沒有治療組通報胃腸道穿孔案例。

血栓

在安慰劑對照臨床試驗中的 16 週期間，RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組皆未通報靜脈血栓事件 (肺栓塞或深層靜脈血栓)，相較於安慰劑組有 1 件 (0.1%)。在異位性皮膚炎臨床試驗中，RINVOQ 治療的長期靜脈血栓發生率是每 100 個病人年數 <0.1 例。

肝臟轉胺酶濃度升高

在安慰劑對照臨床試驗中的 16 週期間，接受 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次丙胺酸轉胺酶 (ALT) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別為 0.7%、1.4%、1.1%。在這些試驗中，接受 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次天冬胺酸轉胺酶 (AST) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別為 1.2%、1.1%、0.9%。大多數的肝臟轉胺酶濃度升高案例為暫時性，且沒有症狀。ALT/AST 升高的模式及發生率維持穩定，長期延伸試驗也可觀察到相同的情形。

脂質增加

RINVOQ 治療與脂質參數隨劑量而增加有關，包括總膽固醇、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇。在安慰劑對照臨床試驗中，脂質參數 (最多 16 週) 自基準點的變化摘要如下：

- RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的 LDL 膽固醇平均值分別增加 0.21 mmol/L 及 0.34 mmol/L。
- RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的 HDL 膽固醇平均值分別增加 0.19 mmol/L 及 0.24 mmol/L。
- LDL/HDL 比例平均值仍維持穩定。
- RINVOQ 15 mg 及 30 mg 組的三酸甘油酯平均值分別增加 0.09 mmol/L 及 0.09 mmol/L。

在第 16 週後觀察到 LDL 膽固醇略微增加。

肌酸磷酸激酶升高

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，觀察到肌酸磷酸激酶 (CPK) 數值呈現劑量相關增加。在 16 週期間通報 CPK 升高 > 5 倍 ULN 的病人比例，在 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 3.3%、4.4%、1.7%。大多數的肌酸磷酸激酶升高 > 5 倍 ULN 案例為暫時性，且不需要停止治療。

嗜中性白血球減少

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，發生嗜中性白血球數目呈現與劑量相關的減少，測量值至少一次低於 1000 cells/mm³ 的病人比例，在 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0.4%、1.3%、0%。在臨床試驗中，嗜中性白血球絕對計數 (ANC) < 1000 cells/mm³ 時就中斷治療。嗜中性白血球數量減少的模式及發生率穩定，持續維持在低於基準值，延伸治療也可觀察到相同的情形。

淋巴球減少

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，淋巴球數目測量值至少一次低於 500 cells/mm³ 的病人比例，在 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0.1%、0.3%、0.1%。

貧血

在安慰劑對照試驗中，血紅素的測量值至少一次低於 8 g/dL 的病人比例，在 RINVOQ 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0%、0.1%、0%。

小兒族群

第三期試驗總共有 343 位 12 至 17 歲 40 公斤以上的異位性皮膚炎青少年接受治療。青少年與成人有相近的 RINVOQ 15 mg 安全性資料。

藥物交互作用

7.1 強效 CYP3A4 抑制劑

Upadacitinib 與強效 CYP3A4 抑制劑(例如 ketoconazole)併用的情況下，會提高 upadacitinib 暴露量[請見臨床藥理學(12.3)]。正接受強效 CYP3A4 抑制劑長期治療的病人，使用 RINVOQ 15 mg 每日一次應小心謹慎。RINVOQ 每日一次 30 mg 不建議用於長期接受強效 CYP3A4 抑制劑治療的病人。

7.2 強效 CYP3A4 誘導劑

Upadacitinib 與強效 CYP3A4 誘導劑(例如 rifampin)併用的情況下，會降低 upadacitinib 暴露量，進而可能減弱 RINVOQ 的治療效用[請見臨床藥理學(12.3)]。不建議同時併用 RINVOQ 與強效 CYP3A4 誘導劑。

特定族群的使用

8.1 懷孕

風險概要

RINVOQ 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，upadacitinib 可能對發育中胎兒有不良影響。

多項胚胎胎兒動物發育試驗中，對懷孕大鼠和兔子使用至少分別為 15 mg 劑量的約 1.6 倍和 15 倍及 30 mg 劑量的約 0.8 和 7.6 倍暴露量的口服 upadacitinib 劑量下，曾導致與劑量相關的骨骼畸形增加(僅有大鼠)、心血管畸形發生率提高(僅有兔子)、著床後流產比例增加(僅有兔子)，以及大鼠和兔子均出現胎兒體重下降。懷孕大鼠和兔子在器官形成期間分別接受 15 mg 劑量的約 0.3 倍和 2 倍，以及人體最高建議劑量(Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 30 mg 的約 0.15 倍(大鼠)及 1 倍(兔子)暴露量的口服 upadacitinib 劑量下，並未觀察到發育毒性。對於懷孕雌性大鼠所做的週產期前後發育試驗顯示，upadacitinib 口服暴露量約達 15 mg 劑量的 3 倍及 MRHD 30 mg 的 1.4 倍並無母體或發育毒性[請見動物資料]。

針對適應症族群，重大先天缺陷與流產的概估背景風險目前不明。任何懷孕案例都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。美國的一般族群中，發生重大先天缺陷和流產的概估背景風險分別是 2-4%和 15-20%。

臨床考量

疾病相關母體和/或胚胎/胎兒風險

已發表數據表示，患有類風濕性關節炎女性的疾病活動度增加與發生不良懷孕結果的風險相關。不良懷孕結果包括早產(早於懷孕 37 週)、嬰兒出生體重偏低(少於 2500 g)，以及出生時胎兒小於妊娠年齡。

數據

動物數據

一項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕大鼠從懷孕第 6 天至 17 天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為 5、25 與 75 mg/kg/day。Upadacitinib 在至少約 15 mg 劑量的 1.7 倍及 MRHD 30 mg 的 0.89 倍暴露量下(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 5 mg/kg/day 以上)具有致畸胎性(骨骼畸形，包含肱骨畸形與肩胛骨彎曲)。暴露量約達 15 mg 劑量的 84 倍及 MRHD 30 mg 的 43 倍(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 75 mg/kg/day)，並無母體毒性，但可觀察到其他骨骼畸形(前肢/後肢彎曲與肋骨/脊椎缺陷)，以及胎兒體重減輕。

第二項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕大鼠從懷孕第 6 天至 17 天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為 1.5 與 4 mg/kg/day。Upadacitinib 在約為 15 mg 劑量的 1.6 倍及 MRHD 30 mg 的 0.8 倍暴露量下(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 4 mg/kg/day)具有致畸胎性(骨骼畸形，包含肱骨與肩胛骨彎曲)。約為 15 mg 劑量的 0.3 倍及 MRHD 30 mg 的 0.15 倍暴露量時，並未於大鼠觀察到發育毒性(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 1.5 mg/kg/day)。

一項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕兔子從懷孕第 7 天至 19 天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為 2.5、10 與 25 mg/kg/day。約為 15mg 劑量的 15 倍及 MRHD 30mg 劑量的 7.6 倍暴露量時(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 25 mg/kg/day)，會出現母體毒性，且可觀察到胚胎死亡、胎兒體重減輕，以及心血管畸形。胚胎死亡包含著床後流產比例增加，此比例增加係因全部及早期的吸收發生率升高。兔子約為 15 mg 劑量的 2 倍及約等同 MRHD 30 mg 暴露量時，未觀察到發育毒性(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 10 mg/kg/day)。

在一項週產期前後口服發育試驗中，懷孕雌性大鼠從懷孕第 6 天起直到哺乳第 20 天接受 upadacitinib，劑量為 2.5、5 與 10 mg/kg/day。母體或後代約為 3 倍 15 mg 劑量及 1.4 倍 MRHD 30 mg 暴露量時，並未觀察到母體或發育毒性(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 10 mg/kg/day)。

8.2 哺乳

風險概要

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。如果某一藥物在動物體內會排放至乳汁，那麼有可能該藥物用於人體也會排放至人類乳汁。由於對哺乳嬰兒可能有嚴重不良反應，因此建議在 upadacitinib 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。

數據

動物數據

對於哺乳中雌性 Sprague-Dawley 大鼠，在產後第 7-8 天投予單劑口服 10 mg/kg 放射標定 upadacitinib。根據 AUC_{0-t} 數值，乳汁中的藥物暴露量約高於母體血漿內濃度達 30 倍。乳汁中藥物相關物質約有 97% 為原型藥。

8.3 具生育能力的女性及男性

懷孕檢測

開始 RINVOQ 治療前應先確認具生育能力女性的懷孕狀態[請見特定族群的使用(8.1)]。

避孕

女性

根據動物試驗，懷孕女性接受 upadacitinib 可能對胚胎胎兒造成傷害[請見特定族群的使用(8.1)]。建議具生育能力的女性病人於 RINVOQ 治療期間以及最後一劑藥物後 4 週使用有效的避孕措施。

8.4 兒童使用

異位性皮膚炎 RINVOQ 使用於體重不足 40 公斤青少年及 0 至未滿 12 歲兒童的安全性及有效性尚未確立。

類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎

RINVOQ 使用於 0 至未滿 18 歲兒童及青少年的安全性及有效性尚未確立。目前尚無任何數據。

8.5 老年人使用

65 歲以上病人不需調整劑量，但在使用於大於 75 歲以上的病人資料有限。這些年長病人與較年輕病人之間並未觀察到療效上有所差異；不過老年病人發生不良事件（包括嚴重感染）的整體比例較高。

異位性皮膚炎第 3 期臨床試驗接受治療的 2485 位病人當中，有 115 位病人為 65 歲以上。這些年長病人與較年輕的病人相比，整體不良事件發生率較高，且 RINVOQ 30 mg 劑量組高於 15 mg 劑量組。

8.6 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全的病人不需調整劑量。重度腎功能不全病人的建議劑量是 15 mg 每日一次。尚未研究 RINVOQ 使用於末期腎病受試者的情況[請見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人不需調整劑量。RINVOQ 不建議用於有重度肝功能不全(Child Pugh C)的病人[請見劑量與用法(2.4)與臨床藥理學(12.3)]。

10 用藥過量

在臨床試驗給予 upadacitinib，劑量高達每日 AUC 相當於 60 mg 緩釋劑型每天一次，其觀察到的不良事件與較低劑量相似，並未發現特定毒性。用藥後 24 小時內大約有 90% 的 upadacitinib 從全身循環中排出(未超出臨床試驗評估的劑量範圍)。如果用藥過量，建議應監測病人是否有不良反應的症狀與徵兆。病人若發生不良反應，應接受適當治療。

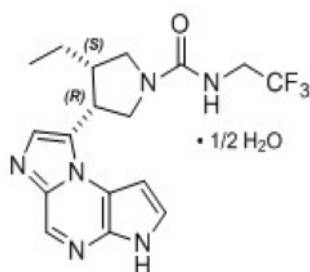
11 簡介

RINVOQ 是 upadacitinib 製劑，其為一種 JAK 抑制劑。

Upadacitinib 的化學名如下：(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1)。

Upadacitinib 的劑量是依據無水 upadacitinib。Upadacitinib 於水中的溶解度，在 37°C 與 pH 值範圍 2-9 之間為 38 至小於 0.2 mg/mL。

Upadacitinib 的分子量為 389.38 g/mol，分子式為 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 。Upadacitinib 的化學結構為：



銳虎持續性藥效錠 15 毫克為口服錠劑，外觀為紫色、雙凸面橢圓形，大小為 14 x 8 mm，其中一面刻有「a15」。

銳虎持續性藥效錠 15 毫克所含的非活性成分：微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、甘露醇、酒石酸、膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦、四氧化三鐵，以及氧化鐵紅。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Upadacitinib 是一種 Janus 激酶(JAK)抑制劑。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。JAK 可將訊息傳導及轉錄活化因子(STAT)磷酸化及活化，而 STAT 可調節包括基因表現

在內的細胞內活性。Upadacitinib 能夠調控 JAK 的訊息傳遞路徑，防止 STAT 發生磷酸化與活化。

JAK 酵素藉由配對方式傳遞細胞激素之訊息(例如 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2、JAK2/TYK2)。在一項無細胞之酵素測定中，upadacitinib 對於 JAK1 和 JAK2 的抑制效力高於 JAK3 與 TYK2。多項人體白血球細胞測定中，upadacitinib 會抑制細胞激素所誘發且是透過 JAK1 和 JAK1/JAK3 調節的 STAT 磷酸化，其抑制效果大於 JAK2/JAK2 調節的 STAT 磷酸化。然而，目前尚不清楚抑制特定 JAK 酵素與治療效果之間的關聯性。

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)。

12.2 藥物效力學

抑制 IL-6 誘導的 STAT3 和 IL-7 誘導的 STAT5 磷酸化

在健康志願者中，給予 upadacitinib(速釋製劑)可抑制全血中 IL-6(JAK1/JAK2)誘導的 STAT3 磷酸化和 IL-7(JAK1/JAK3)誘導的 STAT5 磷酸化，其抑制作用與藥品劑量和濃度相關。給藥後 1 小時觀察到抑制磷酸化的最大效果，在給藥間隔結束時磷酸化回復到接近基準值。

淋巴球

在類風濕性關節炎病人中，使用 upadacitinib 治療伴隨平均 ALC 從基準值到第 36 週小幅短暫增加，隨著持續治療逐漸回復到基準值或接近基準值。

免疫球蛋白

在類風濕性關節炎病人中，在對照期使用 upadacitinib 治療觀察到 IgG 和 IgM 平均值從基準值開始小幅下降；基準值和所有觀察到的平均值均在正常參考範圍內。

心臟電生理學

使用每日一劑 15 mg 平均最高暴露量達 6 倍的情況下，並未對 QTc 間期有臨床相關影響。

12.3 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。

吸收

經過口服給予 upadacitinib 緩釋劑型後，upadacitinib 吸收時間為 T_{max} 中位數 2 至 4 小時。

Upadacitinib 與高脂/高卡路里食物併服，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%)。Upadacitinib 在多項臨床試驗中的投予並不考慮食物的影響[請見劑量與用法(2.4)]。

分佈

Upadacitinib 有 52% 會與血漿蛋白質結合。Upadacitinib 在血漿與血液細胞的分佈比例相近，血液與血漿比為 1.0。

代謝

Upadacitinib 代謝主要由 CYP3A4 所媒介，其次並可能受到 CYP2D6 影響。Upadacitinib 的藥理活性歸因於原型藥分子。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%。並未發現 upadacitinib 的活性代謝物。

排除

投予單劑 [¹⁴C]upadacitinib 速釋溶液後，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。Upadacitinib 的平均最終排除半衰期介於 8 至 14 小時。

特定族群

體重、性別、種族和年齡

體重、性別、種族、族裔和年齡對於 upadacitinib 暴露量沒有臨床相關影響[請見特定族群的使用(8.5)]。Upadacitinib 用於類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎和異位性皮膚炎病人，藥物動力學一致。

腎功能不全

相較於腎功能正常的受試者，upadacitinib 在患有輕度、中度以及重度腎功能不全的受試者身上，其 AUC_{inf} 分別高出 18%、33% 和 44%。腎功能正常與腎功能不全的受試者之間 upadacitinib C_{max} 相近。輕度或中度腎功能不全對於 15 或 30 mg 每日一次給藥方案的 upadacitinib 暴露量，並沒有具臨床意義的影響。重度腎功能不全病人的建議劑量是 15 mg 每日一次。

肝功能不全

輕度(Child-Pugh A)與中度(Child-Pugh B)肝功能不全對於 upadacitinib 曝藥量沒有臨床相關影響。相較於肝功能正常的受試者，upadacitinib 在患有輕度及中度肝功能不全的受試者身上，其 AUC_{inf} 分別高出 28% 和 24%。相較於肝功能正常的受試者，upadacitinib C_{max} 在輕度肝功能不全的受試者並無差異，而中度肝功能不全者的 C_{max} 高出 43%。尚未研究 upadacitinib 用於重度肝功能不全(Child-Pugh C)的情況。

藥物交互作用試驗

其他藥物影響 upadacitinib 藥動學的可能性

從體外試驗，upadacitinib 係由 CYP3A4 代謝，有部分影響來自 CYP2D6。合併藥物對於 upadacitinib 血漿暴露量的影響如表 4 所示[請見藥物交互作用(7)]。

表 4：合併使用藥物下對 upadacitinib 藥物動力學的影響

合併藥物	合併藥物療程	比值 (90% CI) ^a	
		C _{max}	AUC
Methotrexate	10 至 25 mg/week	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93- 1.06)
強效 CYP3A4 抑制劑： Ketoconazole	400 mg 每日一次 x 6 天	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
強效 CYP3A4 誘導劑： Rifampin	600 mg 每日一次 x 9 天	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B 抑制劑： Rifampin	600 mg 單一劑量	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)
CI：信賴區間			
^a C _{max} 與 AUC 比值是比較 upadacitinib 合併用藥與 upadacitinib 單獨用藥。			

根據體外評估與族群藥動學分析，pH 調節藥物(例如制酸劑或質子幫浦抑制劑)預期不會影響 upadacitinib 血漿暴露量。CYP2D6 代謝酵素的表現型並未影響 upadacitinib 藥動學(根據族群藥動學分析)，代表 CYP2D6 抑制劑對於 upadacitinib 曝藥量不具臨床相關性的影響。

Upadacitinib 影響其他藥物藥動學的可能性

體外試驗指出，upadacitinib 在臨床相關濃度下並未抑制或誘導細胞色素 P450 (CYP) 酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 與 CYP3A4)活性。體外試驗指出，upadacitinib 在臨床相關濃度下並未抑制運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 以及 MATE2K。

多項臨床試驗顯示，upadacitinib 對於合併用藥的藥動學不具臨床相關性的影響。來自多項臨床試驗評估 upadacitinib 對於其他藥物影響的結果摘要如表 5。

表 5：使用 upadacitinib 情況下對合併藥物藥動學或 CYP 活性體內標記的影響

合併藥物或 CYP 活性標記	Upadacitinib 的多重劑量療程	比值 (90% CI) ^a	
		C _{max}	AUC
Methotrexate	6 mg 至 24 mg BID ^b	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
敏感性 CYP1A2 基質： 咖啡因	30 mg QD ^c	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
敏感性 CYP3A 基質： Midazolam	30 mg QD ^c	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
敏感性 CYP2D6 基質： Dextromethorphan	30 mg QD ^c	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
敏感性 CYP2C9 基質：S- Warfarin	30 mg QD ^c	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)

敏感性 CYP2C19 標記： 5-OH Omeprazole 與 Omeprazole 代謝比率	30 mg QD ^c	--	1.09 (1.00-1.19)
CYP2B6 基質： Bupropion	30 mg QD ^c	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
Rosuvastatin	30 mg QD ^c	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatin	30 mg QD ^c	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Ethinylestradiol	30 mg QD ^c	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD ^c	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)
CYP：細胞色素 P450；CI：信賴區間；BID：每日兩次；QD：每日一次 ^a C _{max} 與 AUC 比值是比較併用 upadacitinib 與單獨用藥。 ^b 速釋劑型 ^c 緩釋劑型			

13 非臨床毒性

13.1 致癌性、致突變性、生殖傷害

致癌性

過去曾在 Sprague-Dawley 大鼠及 Tg.rasH2 小鼠評估 upadacitinib 的致癌可能性。雄性或雌性大鼠分別以最高達 15 mg/kg/day 或 20 mg/kg/day 口服劑量(以 AUC 為比較基礎，暴露量分別是約 4 倍和 10 倍 15 mg 劑量及 2 倍和 5 倍 MRHD 30 mg 劑量)使用 upadacitinib 長達 101 週，並未觀察到腫瘤生成性的證據。Tg.rasH2 雄性或雌性小鼠以最高達 20 mg/kg/day 口服劑量使用 upadacitinib 為期 26 週，並未觀察到腫瘤生成性的證據。

致突變性

Upadacitinib 在下列基因毒性測定中檢測為陰性：體外細菌致突變測定(Ames 測定)、人類周邊血液淋巴球體外染色體變異測定，以及體內大鼠骨髓微核測定。

生育力損害

Upadacitinib 口服劑量最高達 50 mg/kg/day (雄性)和 75 mg/kg/day (雌性)不影響雄性或雌性大鼠的生殖力(以 AUC 為比較基礎，雄性和雌性的暴露量分別約為 15 mg 劑量的 42 倍和 84 倍及 MRHD 30 mg 的 21 倍和 43 倍)。然而，根據著床後流產增加(吸收升高)與每胎活胚胎平均數減少的劑量相關發現，懷孕維持在 25 mg/kg/day 和 75 mg/kg/day 口服劑量受到不良影響(以 AUC 為比較基礎，暴露量分別約為 15 mg 劑量的 22 倍和 84 倍及 MRHD 30 mg 的 11 倍和 43 倍)。雌性大鼠接受 upadacitinib 口服劑量 5 mg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，暴露量約為 15 mg 劑量的 2 倍及相當於 MRHD 30 mg)，並與使用相同劑量之雄性大鼠交配，其活胚胎的數目未受影響。

14 臨床試驗

14.1 類風濕性關節炎

RINVOQ 15 mg 每日一次的療效與安全性曾在五項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗，以中度至重度活動性類風濕性關節炎病人並符合 ACR/EULAR 2010 分級條件的病人為對象做評估。年滿 18 歲以上的病人可符合參與資格。基準期必須有至少 6 處壓痛與 6 處腫脹關節，以及根據 hsCRP 升高而顯示全身性發炎的證據。雖然也研究了其他不同劑量，但 RINVOQ 的建議劑量為每日一次 15 mg。

SELECT-EARLY (M13-545)為一項 24 週單一藥物治療試驗，對象為 947 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且未曾接受過 methotrexate (MTX)治療的病人。病人接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次或 MTX 作為單一療法。第 26 週時，無療效反應的 upadacitinib 組病人可加入 MTX 作為救援治療，而 MTX 組病人可加入盲性 RINVOQ 15 mg 或每日一次 upadacitinib 30 mg 作為救援治療。主要評估指標為第 12 週達到 ACR50 反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括第 12 週的疾病活性分數(DAS28-CRP) ≤ 3.2 、第 24 週的 DAS28-CRP < 2.6 、第 12 週自基準期以來 HAQ-DI 的變化，以及第 24 週 van der Heijde 調整後 Sharp 總分(mTSS)自基準期以來的變化。

SELECT-MONOTHERAPY (M15-555)為一項 14 週單一藥物療法試驗，對象為 648 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對 MTX 療效反應不佳的病人。病人接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次單一療法，或繼續其穩定劑量的 MTX 單一療法。第 14 週時，隨機分配至 MTX 的病人進一步依據基準期預定分配以盲性方式，接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次單一療法。主要評估指標為第 14 週達到 ACR20 反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括 DAS28-CRP ≤ 3.2 、DAS28-CRP < 2.6 ，以及第 14 週 HAQ-DI 自基準期以來的變化。

SELECT-NEXT (M13-549)為一項 12 週試驗，對象為 661 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(cDMARDs)療效反應不佳的病人。病人在 cDMARD 背景療法之外，另外接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次治療或安慰劑。第 12 週時，隨機分配至安慰劑的病人進一步依據基準期預定分配以盲性方式，接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次治療。主要評估指標為第 12 週達到 ACR20 反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括 DAS28-CRP ≤ 3.2 、DAS28-CRP < 2.6 ，以及第 12 週 HAQ-DI 自基準期以來的變化。

SELECT-COMPARE (M14-465)為一項 48 週試驗，對象為 1629 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對 MTX 療效反應不佳的病人。病人在背景 MTX 之外，另外接受 RINVOQ 15 mg 每日一次、活性對照藥物或安慰劑治療。從第 14 週起，接受 RINVOQ 15 mg 而無療效反應的病人可由盲性方式接受活性對照藥物救援治療，接受活性對照藥物或安慰劑而無療效反應的病人可由盲性方式接受 RINVOQ 15 mg 救援治療。第 26 週時，所有隨機分配至安慰劑的病人可由盲性方式轉換至 RINVOQ 15 mg 每日一次治療。主要評估指標為第 12 週達到 ACR20 反應相較於安慰劑組的病人比例。相較於安慰劑組的關鍵次要評估指標包括 DAS28-CRP ≤ 3.2 、DAS28-CRP < 2.6 、第 12 週 HAQ-DI 自基準期以來的變化，以及第 26 週 mTSS 自基準期以來的變化。

SELECT-BEYOND (M13-542)為一項 12 週試驗，對象為 499 位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對 DMARD 類生物製劑療效反應不佳或無法耐受的病人。病人在 cDMARD 背景療法之外，另外接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次治療或安慰劑。第 12 週時，隨機分配至安慰劑的病人進一步依據基準期預定分配以盲性方式，接受 RINVOQ 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 每日一次治療。主要評估指標為第 12 週達到 ACR20 反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括 DAS28-CRP ≤ 3.2 以及第 12 週 HAQ-DI 自基準期以來的變化。

臨床反應

表 6 所示為所有試驗 RINVOQ 治療組達到 ACR20、ACR50 與 ACR70 反應以及 DAS28 (CRP) < 2.6 的百分比。

主要療效評估時間點中相較於 MTX 單一療法或安慰劑組，接受 RINVOQ 15 mg 單一療法或合併 cDMARD 類治療的病人分別達到較高 ACR 反應率(表 6)。

SELECT-BEYOND 試驗中達到 ACR20 反應的病人比例依回診別如圖 1 所示。

SELECT-NEXT 與 SELECT-BEYOND 試驗中，觀察到 RINVOQ 15 mg 第 1 週的 ACR20 反應率高於安慰劑組。

主要療效評估時間點中相較於 MTX 或安慰劑組，接受 RINVOQ 15 mg 單一療法或合併 cDMARD 類治療在 ACR 項目達到較佳改善(表 7)。

表 6：臨床反應

	試驗 SELECT- EARLY MTX-Naïve		試驗 SELECT- MONOTHERA PY MTX-IR		試驗 SELECT- NEXT cDMARD-IR		試驗 SELECT- COMPARE MTX-IR		試驗 SELECT- BEYOND bDMARD-IR	
	單一療法		單一療法		背景 cDMARDs		背景 MTX		背景 cDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
週										
ACR20										
12 ^a /14 ^b	54	76 22 (14, 29)	41	68 26 (17, 36)	36	64 28 (19, 37)	36	71 34 (29, 39)	28	65 36 (26, 46)
24 ^c /26 ^d	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
ACR50										
12 ^a /14 ^b	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24 ^c /26 ^d	33	60 27 (19, 34)					21	57 33 (28, 38)		

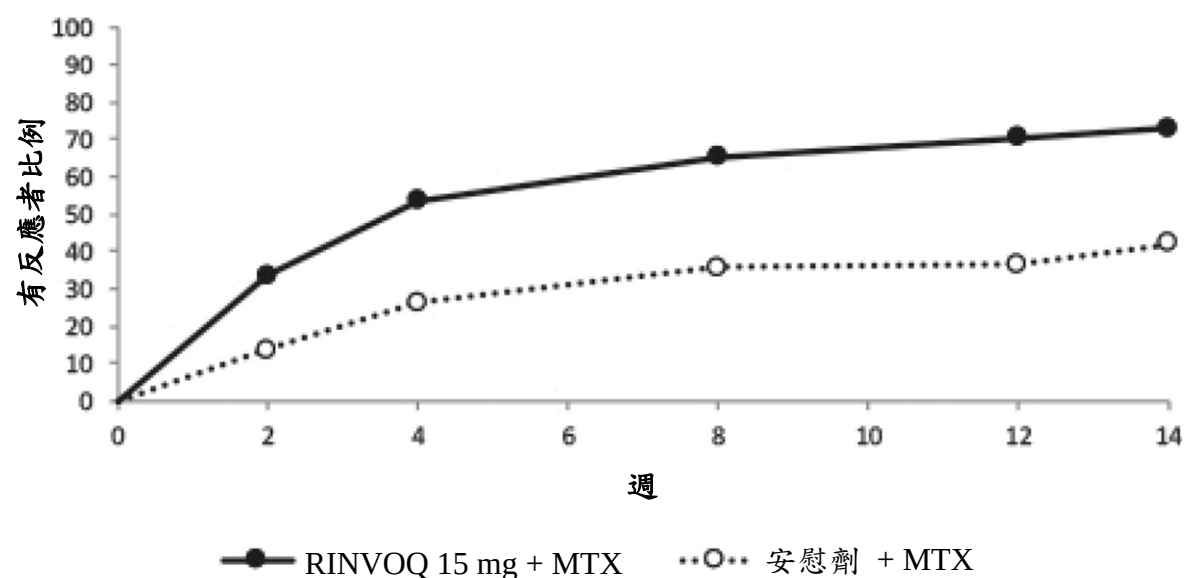
ACR70										
12 ^a /14 ^b	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24 ^c /26 ^d	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP < 2.6										
12 ^a /14 ^b	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24 ^c /26 ^d	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		
縮寫：ACR20 (或 50 或 70) = 美國風濕病學會 ≥ 20% (或 ≥ 50% 或 ≥ 70%) 改善；bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；CRP = C 反應蛋白；DAS28 = 28 處關節疾病活性度評估；cDMARDs = 傳統型疾病緩解型抗風濕藥物；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；IR = 反應不足者。病人如中止隨機分配治療，或在隨機分配治療間交叉轉換，或評估週的數據缺漏，則分析時歸類於無反應者。										
^a 試驗 SELECT-EARLY、試驗 SELECT-NEXT、試驗 SELECT-COMPARE、試驗 SELECT-BEYOND										
^b 試驗 SELECT-MONOTHERAPY										
^c 試驗 SELECT-EARLY										
^d 試驗 SELECT-COMPARE										

表 7：主要療效評估時間點的 ACR 反應項目 ^a

	試驗 SELECT-EARLY MTX-Naïve		試驗 SELECT-MONOTHERAPY ^b MTX-IR		試驗 SELECT-NEXT cDMARD-IR		試驗 SELECT-COMPARE MTX-IR		試驗 SELECT-BEYOND bDMARD-IR	
	單一療法		單一療法		背景 cDMARDs		背景 MTX		背景 cDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
壓痛關節數(0-68)										
基準期	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
第 12/ 14 週	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
腫脹關節數(0-66)										
基準期	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)

第 12/ 14 週	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
疼痛^c										
基準期	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
第 12/ 14 週	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
病人整體評估^c										
基準期	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
第 12/ 14 週	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
失能指數(HAQ-DI)^d										
基準期	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
第 12/ 14 週	1.08 (0.72)	0.76 (0.69)	1.19 (0.69)	0.86 (0.67)	1.13 (0.70)	0.85 (0.66)	1.28 (0.67)	0.98 (0.68)	1.33 (0.66)	1.24 (0.77)
醫師整體評估^c										
基準期	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
第 12/ 14 週	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)
CRP (mg/L)										
基準期	21.2 (22.1)	23.0 (27.4)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	12.6 (14.0)	16.6 (19.2)	18.0 (21.5)	17.9 (22.5)	16.3 (21.1)	16.3 (18.6)
第 12/ 14 週	10.9 (14.9)	4.2 (8.8)	12.8 (21.4)	3.7 (7.8)	13.1 (15.5)	4.6 (9.6)	16.2 (19.8)	5.5 (10.9)	13.9 (17.3)	5.0 (14.0)
縮寫：ACR = 美國風濕病學會；bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；CRP = C 反應蛋白；cDMARDs = 傳統型疾病緩解型抗風濕藥物；HAQ-DI = 健康評估問卷失能指數；IR = 反應不足者；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑 ^a 所提供數據為平均值(標準差)。 ^b 主要療效評估時間點為第 14 週。 ^c 視覺類比量表：0 = 最佳；100 = 最差。 ^d 健康評估問卷—失能指數：0 = 最佳，3 = 最差；20 題；8 項式：穿衣服與梳理、起床、吃東西、行走、衛生，伸手取物、抓物、以及活動力。										

圖 1、試驗 SELECT-COMPARE 中達到 ACR20 的病人比例



縮寫：ACR20 = 美國風濕病學會 $\geq 20\%$ 改善；MTX = methotrexate

病人如中止隨機分配治療，或有 ACR20 結果缺漏，或是追蹤失聯或退出試驗，則歸類於無反應者。

SELECT-EARLY 與 SELECT-COMPARE 主要療效評估時間點相較於 MTX 或安慰劑組，接受 RINVOQ 15 mg 單一療法或合併 cDMARD 類治療的病人有較高比例達到 DAS28-CRP < 2.6 (表 8)。

表 8：DAS28-CRP 低於 2.6 的病人比例以及主要療效評估時間點的剩餘活性關節數

	試驗 SELECT-EARLY MTX-Naïve	
	單一療法	
DAS28-CRP 低於 2.6	MTX N = 314	RINVOQ 15 mg N = 317
第 12 週的有反應者比例(n)	14% (43)	36% (113)
有反應者中活性關節數 0 的比例(n)	51% (22)	45% (51)
有反應者中活性關節數 1 的比例(n)	35% (15)	23% (26)
有反應者中活性關節數 2 的比例(n)	9% (4)	17% (19)
有反應者中活性關節數 3 以上的比例(n)	5% (2)	15% (17)
	試驗 SELECT-COMPARE MTX-IR	

	背景 MTX	
DAS28-CRP 低於 2.6	PBO N = 651	RINVOQ 15 mg N = 651
第 12 週的有反應者比例(n)	6% (40)	29% (187)
有反應者中活性關節數 0 的比例(n)	60% (24)	48% (89)
有反應者中活性關節數 1 的比例(n)	20% (8)	23% (43)
有反應者中活性關節數 2 的比例(n)	15% (6)	13% (25)
有反應者中活性關節數 3 以上的比例(n)	5% (2)	16% (30)
縮寫：CRP = C 反應蛋白；DAS28 = 28 處關節疾病活性分數；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；IR = 反應不足者		

影像學反應

SELECT-COMPARE 試驗第 26 週與 SELECT-EARLY 試驗第 24 週，使用調整後的 Sharp 總分(mTSS)與其侵蝕分數和關節空間狹窄分數等項目評估結構性關節損傷惡化的抑制情況。另外也評估無影像學惡化(自基準期以來 mTSS 變化 ≤ 0)的病人比例。

SELECT-COMPARE 試驗第 26 週，RINVOQ 15 mg 治療相較於安慰劑合併 cDMARD 類可抑制結構性關節損傷惡化(表 9)。侵蝕和關節空間狹窄分數的分析結果與整體結果一致。

安慰劑加上 MTX 組中，有 76%的病人第 26 週未發生影像學惡化，RINVOQ 15 mg 治療組病人則為 83%。

SELECT-EARLY 試驗第 24 週，RINVOQ 15 mg 單一療法相較於 MTX 單一療法可抑制結構性關節損傷惡化(表 9)。侵蝕和關節空間狹窄分數的分析結果與整體結果一致。

MTX 單一療法組中，有 78%的病人第 24 週未發生影像學惡化，RINVOQ 15 mg 單一療法組病人則為 87%。

表 9：影像學變化

	試驗 SELECT-COMPARE		
	MTX-IR		
	背景 MTX		
mTSS	PBO (N = 651) 平均值(SD)	RINVOQ 15 mg (N = 651) 平均值 (SD)	第 26 週相較於 PBO 的估計差異 (95% CI) ¹
基準期	35.9 (52)	34.0 (50)	
第 26 週 ²	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
	試驗 SELECT-EARLY		
	MTX-Naïve		
	單一療法		
	MTX (N = 309) 平均值 (SD)	RINVOQ 15 mg (N = 309) 平均值 (SD)	第 24 週相較於 MTX 的估計差異 (95% CI) ³

基準期	13.3 (31)	18.1 (38)	
第 24 週 ⁴	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

縮寫：mTSS = 調整後的 Sharp 總分；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；SD = 標準差；IR = 反應不足者；bDMARDs = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；LS = 最小平方；CI = 信賴區間

¹ LS 平均值與 95% CI 所依據隨機係數模型，搭配隨時間、治療組、先前 bDMARD 類使用、治療組與時間交互影響調整之 mTSS 值，並使用隨機斜率與隨機截距。

² 列出直到第 26 週結構性惡化的估計線性比率與標準誤差。

³ LS 平均值與 95% CI 所依據線性回歸模型，搭配隨治療組、基準期 mTSS 與地理區域調整之自基準期以來 mTSS 變化。

⁴ 列出自基準期以來平均變化與標準差。

生理功能反應

RINVOQ 15 mg 單獨使用或搭配 cDMARD 類合併治療，依據 HAQ-DI 量測比起所有比較藥物可於第 12/14 週達到更理想的生理功能改善。

其他健康相關結果

除了 SELECT-BEYOND 以外的所有試驗中，在第 12/14 週相較於安慰劑合併 cDMARD 類或 MTX 單一療法，RINVOQ 15 mg 組病人在生理項目摘要(PCS)分數、心理項目摘要(MCS)分數，以及簡短版健康調查(SF-36)所有 8 個分類的自基準期以來的改善程度較佳。

SELECT-EARLY、SELECT-NEXT 與 SELECT-COMPARE 試驗中，疲倦的評估是依據慢性病治療功能性評估-疲倦分數(FACIT-F)。第 12 週時，相較於安慰劑合併 cDMARD 類或 MTX 單一療法組，RINVOQ 15 mg 治療組病人可觀察到疲倦的改善。

14.2 乾癬性關節炎

RINVOQ 15 mg 每日一次的療效及安全性，曾在兩項第三期、隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中，以年滿 18 歲的中度至重度活動性乾癬性關節炎病人為對象做評估 (表 10)。所有病人皆患有活動性乾癬性關節炎至少 6 個月，依據乾癬性關節炎分類標準(CASPAR)，有至少 3 個觸痛關節和至少 3 個腫脹關節，並且患有活動性斑塊狀乾癬或有斑塊狀乾癬病史。兩項試驗的主要評估指標為第 12 週達到 ACR50 反應的病人比例。

SELECT-PsA 1 是一項 24 週試驗，對象為 1705 位對至少一種非生物製劑 DMARD 反應不佳或耐受不良的病人。在基準期，有 1393 (82%) 位病人併用至少一種非生物製劑 DMARD；1084 (64%) 位病人僅併用 MTX；311 (18%) 位病人接受單一療法。病人接受每日一次 upadacitinib 15 mg 或 30 mg、adalimumab 或安慰劑。在第 24 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，皆以盲性方式轉換為接受每日一次 upadacitinib 15 mg 或 30 mg。SELECT-PsA 1 試驗包含長達 5 年的試驗延伸期。SELECT-PsA 2 是一項 24 週試驗，對象為 642 位對至少一種生物製劑 DMARD 反應不佳或耐受不良的病人。在基準期，296 (46%) 位病人併用至少一種非生物製劑 DMARD；222 (35%) 位病人僅併用 MTX；以及 345 (54%) 位病人接受單一療法。病人接受每日一次 upadacitinib 15 mg 或 30 mg 或安慰劑。第 24 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，皆以盲性方式轉換為接受每日一次 upadacitinib 15 mg 或 30 mg。SELECT-PsA 2 試驗包含長達 3 年的試驗延伸期。

臨床反應

在這兩項試驗中，接受 upadacitinib 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 12 週時達到 ACR20 反應的比例統計上顯著較高 (表 10)。所有指標的療效出現時間都十分迅速，ACR20 在第 2 週就可觀察到較大反應。

Upadacitinib 15 mg 治療相較於安慰劑，在各項 ACR 反應參數皆有改善，包括觸痛/疼痛和腫脹關節數、病人及醫師整體評估、HAQ-DI、疼痛評估和 hsCRP。

在 SELECT-PsA 1 試驗中，upadacitinib 15 mg 相較於 adalimumab，第 12 週達到 ACR20 反應的病人比例為不劣性；但無法顯示 upadacitinib 優於 adalimumab。

在這兩項試驗中，無論單獨使用或是合併使用 methotrexate，對於主要和關鍵次要評估指標都觀察到一致性的反應。

在所有評估的子群體中，不論基準期 BMI、基準期 hsCRP，和先前非生物製劑 DMARD 的種類 (≤ 1 或 >1)，upadacitinib 15 mg 皆產生療效。

表 10：臨床反應

試驗	SELECT-PsA 1 非生物製劑 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
治療組	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20，病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
與安慰劑的差異 (95% CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
第 24 週	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
第 56 週	--	74 (70, 79)	69 (64, 73)	--	60 (53, 66)
ACR50，病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
第 24 週	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
第 56 週	--	60 (55, 64)	51 (47, 56)	--	41 (34, 47)
ACR70，病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
第 24 週	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
第 56 週	--	41 (36, 45)	31 (27, 36)	--	24 (18, 30)
MDA，病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
第 24 週	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
第 56 週	--	45 (40, 50)	40 (35, 44)	--	29 (23, 36)
接骨點炎緩解 (LEI=0)，病人百分比 (95% CI)^a					
第 12 週	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
第 24 週	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)

第 56 週	--	59 (53, 65)	54 (48, 60)	--	43 (34, 51)
指 (趾) 炎緩解 (LDI=0)，病人百分比 (95% CI)^b					
第 12 週	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
第 24 週	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
第 56 週	--	75 (68, 82)	74 (66, 82)	--	51 (38, 64)
PASI75，病人百分比 (95% CI)^c					
第 16 週	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
第 24 週	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
第 56 週	--	65 (59, 72)	61 (55, 68)	--	52 (44, 61)
PASI90，病人百分比 (95% CI)^c					
第 16 週	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
第 24 週	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
第 56 週	--	49 (42, 56)	47 (40, 54)	--	41 (32, 49)

縮寫：ACR20 (或 50 或 70) = 美國風濕病學會指標改善 $\geq 20\%$ (或 $\geq 50\%$ 或 $\geq 70\%$)；ADA = adalimumab；bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；IR = 反應不佳者；MDA = 最低疾病活性；PASI75 (或 90) = 乾癬面積及嚴重度指數改善 $\geq 75\%$ (或 $\geq 90\%$)；PBO = 安慰劑；UPA = upadacitinib

病人如果中止隨機分配治療，或評估週的數據缺漏，則分析時歸類為無反應者。對於第 24/56 週的 MDA、接骨點炎緩解和指 (趾) 炎緩解，第 16 週使用救援治療的受試者在分析時歸類為無反應者。

^a 基準期患有接骨點炎的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=241、270、265，SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=144 和 133)

^b 基準期患有指 (趾) 炎的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=126、136、127，SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=64 和 55)

^c 基準期乾癬侵犯 $\geq 3\%$ BSA 的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=211、214、211，SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=131 和 130)

^d 主要評估指標

^e 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制)(upadacitinib 相較於安慰劑)

^f 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制)(upadacitinib 相較於 adalimumab)(不劣性檢定)

影像學反應

在 SELECT-PsA 1 試驗中，使用影像學評估結構損傷惡化的抑制情況，指標包括第 24 週的調整後 Sharp 總分 (mTSS) 及侵蝕分數、關節空間狹窄分數等項目，自基準期以來的變化。

第 24 週時，RINVOQ 15 mg 治療的結構性關節損傷抑制效果，顯著大於安慰劑 (表 11)。侵蝕和關節空間狹窄分數也都達到統計顯著結果。第 24 週時，RINVOQ 15 mg 相較於安慰劑，沒有影像學惡化 (mTSS 變化 ≤ 0.5) 的病人比例較高。

表 11：SELECT-PsA 1 試驗的影像學變化

治療組	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
調整後 Sharp 總分，自基準期的平均變化 (95% CI)			
第 24 週	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07) ^c	0.01 (-0.11, 0.13)
第 56 週 ^a	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
沒有影像學惡化的病人比例^b 百分比 (95% CI)			
第 24 週	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)

第 56 週 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
縮寫：ADA = adalimumab；PBO = 安慰劑；UPA= upadacitinib			
^a 第 56 週的所有安慰劑資料皆以線性插補法計算			
^b 沒有惡化定義為 mTSS 變化 ≤0.5			
^c 個別檢定 p≤0.001 (多重檢定之型一誤差控制) (upadacitinib 相較於安慰劑)			

生理功能反應及健康相關結果

SELECT-PsA 1 試驗中，第 12 週時以 HAQ-DI 評估生理功能，接受 upadacitinib 15 mg 治療的病人 (-0.42 [95% CI: -0.47, -0.37]) 相較於安慰劑 (-0.14 [95% CI: -0.18, -0.09]) 自基準期以來具統計上顯著改善；接受 adalimumab 治療的病人改善程度為 -0.34 (95% CI: -0.38, -0.29)。SELECT-PsA 2 試驗中，第 12 週時以 HAQ-DI 評估生理功能，接受 upadacitinib 15 mg 治療的病人 (-0.30 [95% CI: -0.37, -0.24]) 相較於安慰劑 (-0.10 [95% CI: -0.16, -0.03]) 自基準期以來具統計上顯著改善。兩項試驗中，生理功能的改善都維持到第56週。健康相關生活品質以 SF-36v2 評估。兩項試驗中，在第 12 週，接受 upadacitinib 15 mg 的病人相較於安慰劑，在生理項目摘要分數評分方面均自基準期以來有顯著統計學上的改善，這些改善都維持到第 56 週。此外，在第 12 週，接受 upadacitinib 15 mg 的病人相較於安慰劑，以 FACIT-F 量表來評估疲倦狀態，自基準期以來具統計上顯著改善，這些改善亦都維持到第 56 週。

在基準期，通報乾癆性脊椎炎的病人在 SELECT-PsA 1 試驗中有 31%，SELECT-PsA 2 試驗中有 34%。乾癆性脊椎炎病人中，接受 upadacitinib 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 24 週時，巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (BASDAI) 有改善。兩項試驗中，自基準期以來的改善都維持到第 56 週。

14.3 僵直性脊椎炎

Upadacitinib 每日一次 15 mg 的療效和安全性，已在一項隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中評估，納入年滿 18 歲，依據巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (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。試驗包含長達 2 年的試驗延伸期。SELECT-AXIS 1 是一項 14 週試驗，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。在基準期，有僵直性脊椎炎症狀的病人平均患病年數為 14.4 年，其中約 16% 的病人曾併用 csDMARD。病人接受每日一次 upadacitinib 15 mg 或安慰劑。在第 14 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，轉換為接受每日一次 upadacitinib 15 mg。主要評估指標為第 14 週時，達到 ASAS40 反應的病人比例。

臨床反應

在 SELECT-AXIS 1 試驗中，接受 RINVOQ 15 mg 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(表 12)。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。

RINVOQ 15 mg 治療在第 14 週較安慰劑相比，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，如 hsCRP。

在所有評估的子群體中，不論性別、基準期 BMI、AS 症狀持續時間和基準期 hsCRP，RINVOQ 15 mg 皆產生療效。

表 12：SELECT-AXIS 1 試驗的臨床反應

治療組	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40，病人百分比 (95% CI) ^a		
第 14 週	25.5 (16.7, 34.3)	51.6 (41.5, 61.8)
與安慰劑的差異 (95% CI)	26.1 (12.6, 39.5) ^{b,c}	
ASAS20，病人百分比 (95% CI) ^a		
第 14 週	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2) ^e
ASAS 部分緩解，病人百分比 (95% CI)		
第 14 週	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4) ^c
BASDAI 50，病人百分比 (95% CI)		
第 14 週	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3) ^d
ASDAS-CRP 自基準期的變化 (95% CI)		
第 14 週	-0.54 (-0.71, -0.37)	-1.45 (-1.62, -1.28) ^c
ASDAS 無活動性疾病，病人百分比 (95% CI)		
第 14 週	0	16.1 (8.7, 23.6) ^e
ASDAS 低疾病活性，病人百分比 (95% CI) ^f		
第 14 週	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6) ^e
ASDAS 重大改善，病人百分比 (95% CI)		
第 14 週	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8) ^e

縮寫：ASAS20 (或 ASAS40) = 國際僵直性脊椎炎學會評估改善 ≥20% (或 ≥40%)；ASDAS-CRP = 僵直性脊椎炎疾病活性分數 C 反應蛋白；BASDAI = 巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數；PBO = 安慰劑；UPA= upadacitinib

^a ASAS20 (ASAS40) 反應定義為 4 項領域 (病人整體、整體背痛、功能及發炎) 中 ≥3 項的改善幅度 ≥20% (≥40%) 及自基準期以來的絕對改善幅度 ≥1 (≥2) 單位 (範圍從 0 至 10)，其餘潛在領域未發生惡化 (定義為惡化程度 ≥20% 且 ASAS20 ≥1 單位，或定義為 ASAS40 惡化 >0 單位)。

^b 主要評估指標

^c 個別檢定 p≤0.001 (多重檢定之型一誤差控制) (upadacitinib 相較於安慰劑)

^d 個別檢定 p≤0.01 (多重檢定之型一誤差控制) (upadacitinib 相較於安慰劑)

^e 與未控制多重檢定之比較

^f 事後分析，未控制多重檢定

對於二元評估指標，第 14 週的結果依據無反應者插補分析而得出。對於連續評估指標，第 14 週的結果依據混合模型重複測量分析的基準期以來最小均方變化而得出。

生理功能反應及健康相關結果

接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時以 BASFI 評估的生理功能較基期有顯著改善。

發炎的客觀指標

使用 MRI 評估發炎跡象，以與基期相比的脊椎 SPARCC 分數變化做評估。第 14 週時，接受 RINVOQ 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，觀察到脊椎發炎跡象顯著改善。

14.4 異位性皮膚炎

在三項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 及 AD UP) 中，曾以總共 2584 位病人 (年滿 12 歲) 為對象評估 RINVOQ 15 mg 及 30 mg 每日一次的療效及安全性 (表 13)。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 (AD) 之 344 位青少年及 2240 位成人病人，進行 RINVOQ 的評估。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 (vIGA-AD) 分數 ≥ 3 ；濕疹面積與嚴重程度指數 (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 (BSA) $\geq 10\%$ ；每週平均最嚴重搔癢數字評分量表 (NRS) ≥ 4 。

在三個試驗中，病人皆接受 RINVOQ 每日一次 15 mg、30 mg 的劑量，或對應安慰劑治療 16 週。在 AD UP 試驗中，病人也同時接受外用皮質類固醇 (TCS)。在雙盲期完成後，原先隨機分配至 RINVOQ 組的病人繼續接受相同劑量，直到第 136 週。安慰劑組病人以 1:1 的比例再次進行隨機分配，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療，直到第 136 週。

表 13：臨床試驗摘要

試驗名稱	治療組	重要結果指標
MEASURE UP 1 和 MEASURE UP 2	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - 安慰劑	第 16 週共同主要評估指標： - EASI 75 - vIGA-AD 0/1

		關鍵次要評估指標 (第 16 週, 除非另有說明) • EASI 90/100 • 第 2 週時的 EASI 75 • EASI 的百分比變化 • SCORAD 的百分比變化 • 第 1 週與第 16 週時的最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 • 第 2 天 (30 mg)、第 3 天 (15 mg) 時的最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 • 最嚴重搔癢 NRS 的百分比變化 • 在雙盲期 EASI 增加 ≥ 6.6 分 (急性發作) • ADerm-SS TSS-7 改善 ≥ 28 • ADerm-SS 皮膚疼痛改善 ≥ 4 • ADerm-IS 睡眠改善 ≥ 12 • ADerm-IS 情緒狀態改善 ≥ 11 • ADerm-IS 日常活動改善 ≥ 14 • POEM 改善 ≥ 4 • HADS-A < 8 且 HADS-D < 8 • DLQI 0/1 • DLQI 改善 ≥ 4
AD UP	• Upadacitinib 15 mg +TCS • Upadacitinib 30 mg+TCS • 安慰劑+TCS	第 16 週共同主要評估指標： • EASI 75 • vIGA-AD 0/1 關鍵次要評估指標 (第 16 週, 除非另有說明) • 第 2 週與第 4 週時的 EASI 75 • 第 4 週與第 16 週時的 EASI 90 • EASI 100 (30 mg) • EASI 的百分比變化 • 第 1、4、16 週時的最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 • 最嚴重搔癢 NRS 的百分比變化

縮寫：SCORAD = 異位性皮膚炎分數；POEM = 病人導向濕疹量表；DLQI = 皮膚病生活品質量表；HADS = 醫院焦慮與憂鬱量表；ADerm-SS = 異位性皮膚炎症狀量表；ADerm-IS = 異位性皮膚炎影響量表

臨床反應

單一療法試驗 (MEASURE UP 1 與 MEASURE UP 2)

在這兩項 MEASURE UP 試驗中，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 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 (表 14)。相較於安慰劑，兩劑量皆達到迅速的皮膚病灶清除改善 (定義為第 2 週時的 EASI 75) ($p < 0.001$)。

第 16 週時，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的病人相較於安慰劑，達到具臨床意義搔癢改善 (定義為最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) 的病人比例顯著較高。相較於安慰劑，兩劑量皆達到迅速搔癢改善 (定義為第 1 週最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) ($p < 0.001$)，RINVOQ 30 mg 早在開始治療後 1 天觀察到差異 (第 2 天， $p < 0.001$)，而 RINVOQ 15 mg 是在開始治療後 2 天觀察到差異 (第 3 天， $p < 0.001$)。

在一開始的 16 週治療期間，相較於安慰劑，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的病人出現疾病急性發作，定義為具臨床意義之疾病惡化 (EASI 增加 ≥ 6.6) 的病人比例顯著較低 ($p < 0.001$)。

圖 2 及圖 3 分別表示 16 週期間達到 EASI 75 反應的病人比例及最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例。

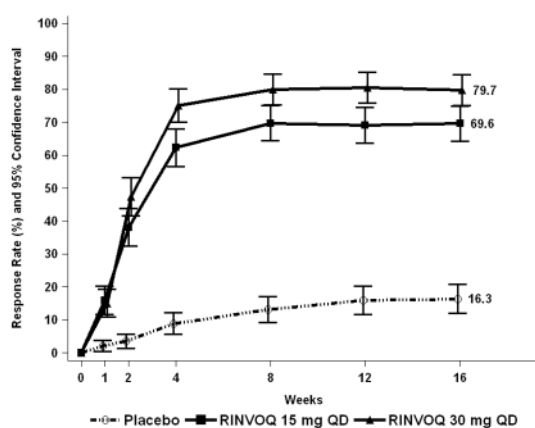
表 14：RINVOQ 單一療法試驗在第 16 週的療效結果

試驗	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
隨機分配受試者人數	281	281	285	278	276	282
% 有反應病人						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8.4	48.1 ^f	62.0 ^f	4.7	38.8 ^f	52.0 ^f
EASI 75	16.3	69.6 ^f	79.7 ^f	13.3	60.1 ^f	72.9 ^f
EASI 90	8.1	53.1 ^f	65.8 ^f	5.4	42.4 ^f	58.5 ^f
EASI 100	1.8	16.7 ^f	27.0 ^f	0.7	14.1 ^f	18.8 ^f
最嚴重搔癢 NRS ^c (≥ 4 分改善)	11.8 N=272	52.2 ^f N=274	60.0 ^f N=280	9.1 N=274	41.9 ^f N=270	59.6 ^f N=280

最嚴重搔癢 NRS 0 或 1 ^d	5.5 N=275	36.6 ^g N=279	47.5 ^g N=282	4.3 N=277	26.9 ^g N=275	44.1 ^g N=281
平均百分比變化 (SE) ^e						
EASI	-40.7 (2.28)	-80.2 ^f (1.91)	-87.7 ^f (1.87)	-34.5 (2.59)	-74.1 ^f (2.20)	-84.7 ^f (2.18)
SCORAD	-32.7 (2.33)	-65.7 ^f (1.78)	-73.1 ^f (1.73)	-28.4 (2.50)	-57.9 ^f (2.01)	-68.4 ^f (2.04)
最嚴重搔癢 NRS	-26.1 (5.41)	-62.8 ^f (4.49)	-72.0 ^f (4.41)	-17.0 (2.73)	-51.2 ^f (2.34)	-66.5 ^f (2.31)
縮寫：UPA = upadacitinib (RINVOQ)；PBO = 安慰劑						
^a 根據隨機分配受試者人數						
^b 反應者的定義是 vIGA-AD 為 0 或 1 的病人 (「已清除」或「幾乎清除」)，在 0-4 順序量表減少 ≥ 2 分						
^c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數						
^d N = 基準點最嚴重搔癢 NRS > 1 的病人人數						
^e 百分比變化 = 相較於基準點的最小均方百分比變化						
^f 控制多重性之 $p < 0.001$ (upadacitinib 相較於安慰劑)						
^g nominal $p < 0.001$ (upadacitinib 相較於安慰劑)						

圖 2：在單一療法試驗中達到 EASI 75 反應的病人比例

MEASURE UP 1



MEASURE UP 2

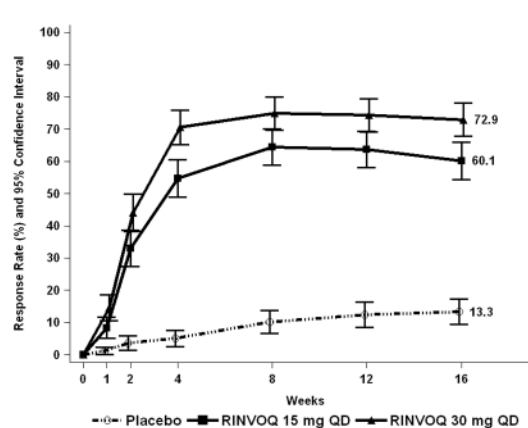
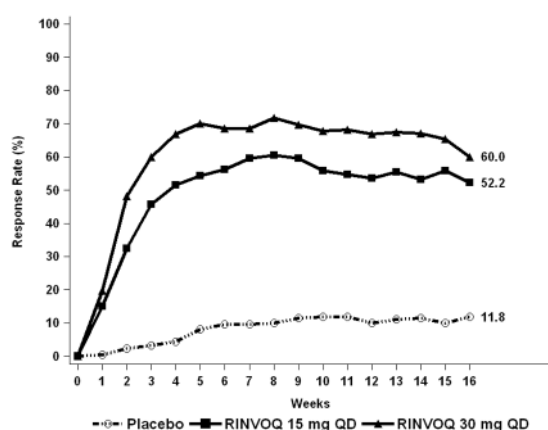
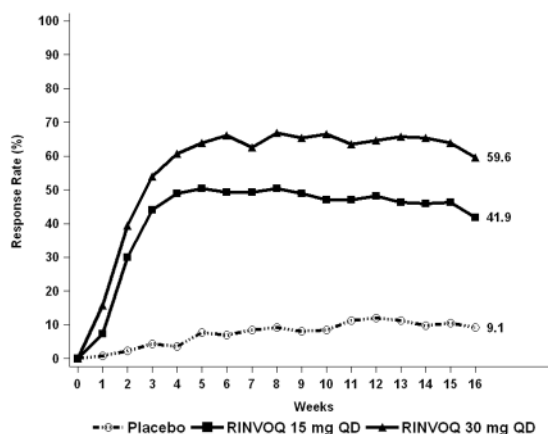


圖 3：單一療法試驗中，最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例

MEASURE UP 1



MEASURE UP 2



在這兩項試驗中，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的病人在第 16 週的結果可持續維持到第 52 週。

兩試驗的子群體（體重、年齡、性別、種族及先前全身免疫抑制劑治療）療效與整體試驗群體一致。

併用 TCS 試驗 (AD UP)

在 AD UP 試驗中，接受 RINVOQ 15 mg + TCS 或 30 mg + TCS 治療的病人相較於安慰劑 + TCS，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（表 15）。相較於安慰劑+TCS，兩劑量皆達到迅速的皮膚病灶清除改善（定義為第 2 週時的 EASI 75）（ $p < 0.001$ ）。此外，這兩種劑量相較於安慰劑+TCS，在第 4 週達到較高的 EASI 90 反應率（ $p < 0.001$ ）。

第 16 週時，接受 RINVOQ 15 mg + TCS 或 30 mg + TCS 治療的病人相較於安慰劑+TCS，達到具臨床意義搔癢改善（定義為最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分）的病人比例顯著較高。相較於安慰劑+TCS，兩劑量皆達到迅速搔癢改善（定義為第 1 週最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分）（ $p < 0.001$ ）。

圖 4 及圖 5 分別表示 16 週期間達到 EASI 75 反應的病人比例及最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例。

表 15：RINVOQ 併用 TCS 在第 16 週的療效結果

治療組	安慰劑 + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
隨機分配受試者人數	304	300	297
% 有反應病人			

vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	10.9	39.6 ^f	58.6 ^f
EASI 75 ^a	26.4	64.6 ^f	77.1 ^f
EASI 90 ^a	13.2	42.8 ^f	63.1 ^f
EASI 100 ^a	1.3	12.0 ^g	22.6 ^f
最嚴重搔癢 NRS ^c (≥ 4 分改善)	15.0 N=294	51.7 ^f N=288	63.9 ^f N=291
最嚴重搔癢 NRS 0 或 1 ^d	7.3 N=300	33.1 ^g N=296	43.0 ^g N=293
平均百分比變化 (SE) ^e			
EASI	-45.9 (2.16)	-78.0 ^f (1.98)	-87.3 ^f (1.98)
SCORAD	-33.6 (1.90)	-61.2 ^g (1.70)	-71.0 ^g (1.71)
最嚴重搔癢 NRS	-25.1 (3.35)	-58.1 ^f (3.11)	-66.9 ^f (3.12)
縮寫：UPA = upadacitinib (RINVOQ)；PBO = 安慰劑 ^a 根據隨機分配的受試者人數 ^b 反應者的定義是 vIGA-AD 為 0 或 1 的病人 (「已清除」或「幾乎清除」)，在 0-4 順序量表減少 ≥ 2 分 ^c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數 ^d 基準點最嚴重搔癢 NRS > 1 的病人人數 ^e 百分比變化 = 相較於基準點的最小均方百分比變化 ^f 控制多重性之 $p < 0.001$ (upadacitinib + TCS 相較於安慰劑 + TCS) ^g nominal $p < 0.001$ (upadacitinib + TCS 相較於安慰劑 + TCS)			

圖 4：在 AD UP 試驗中達到 EASI 75 反應的病人比例

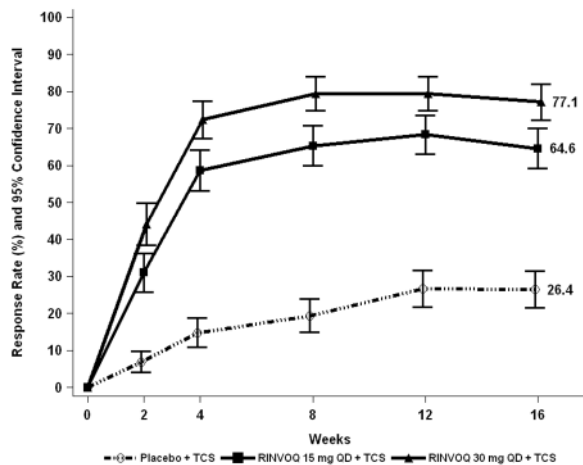
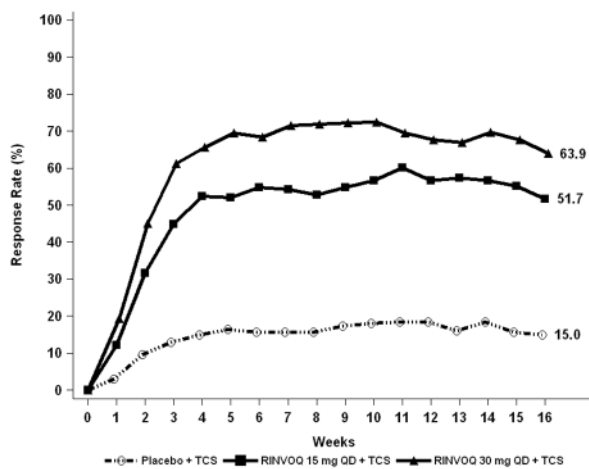


圖 5：在 AD UP 試驗中，最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例



AD UP 試驗的子群體 (體重、年齡、性別、種族及先前全身免疫抑制劑治療) 療效與整體試驗群體一致。

在 16 週期間，相較於安慰劑組 (平均：7.9 天)，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的受試者不使用 TCS，同時保有 EASI 75 反應的天數明顯較多 (平均分別為 33.5 及 47.5 天)。

接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的病人在第 16 週的結果可持續維持到第 52 週。

生活品質/病人自評結果

在 MEASURE UP 試驗中，第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ 15 mg 或 30 mg 治療的病人，異位性皮膚炎症狀及異位性皮膚炎相關生活品質影響具臨床意義改善的病人比例顯著較高 (表 16)。第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ 治療的病人有顯著較高病人比例，達到具臨床意義減輕的異位性皮膚炎症狀嚴重度，測量方式是 ADerm-SS TSS-7 及 ADerm-SS 皮膚疼痛。第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ 治療的病人在病人自評的異位性皮膚炎，對於睡眠、日常活動及情緒狀態的影響方面，達到具臨床意義減輕的病人比例顯著較高，測量方式是 ADerm-IS 領域分數。同樣的，第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ 治療的病人，達到具臨床意義改善之異位性皮膚炎症狀頻率及健康相關生活品質的病人比例顯著較高，測量方式是 POEM 與 DLQI。

HADS 分數測量結果顯示明顯減輕焦慮及憂鬱症狀，對於基準點 HADS-焦慮或 HADS-憂鬱子量表分數 ≥ 8 (焦慮或憂鬱的臨界值) 的病人，在第 16 週相較於安慰劑，RINVOQ 15 mg 或 30 mg 組達到 HADS-焦慮或 HADS-憂鬱分數 < 8 的病人比例顯著較高 (表 16)。

表 16：RINVOQ 單一療法試驗在第 16 週的病人自評結果

試驗	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
治療組	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
隨機分配受試者人數	281	281	285	278	276	282
% 有反應病人						
ADerm-SS TSS-7 (≥ 28 分改善) ^{a,b}	15.0 N=226	53.6 ^h N=233	67.9 ^h N=246	12.7 N=244	53.0 ^h N=230	66.2 ^h N=234
ADerm-SS 皮膚疼痛 (≥ 4 分改善) ^a	15.0 N=233	53.6 ^h N=237	63.5 ^h N=249	13.4 N=247	49.4 ^h N=237	65.1 ^h N=238
ADerm-IS 睡眠 (≥ 12 分改善) ^{a,c}	13.2 N=220	55.0 ^h N=218	66.1 ^h N=218	12.4 N=233	50.2 ^h N=219	62.3 ^h N=228
ADerm-IS 日常活動 (≥ 14 分改善) ^{a,d}	20.3 N=197	65.0 ^h N=203	73.2 ^h N=205	18.9 N=227	57.0 ^h N=207	69.5 ^h N=223
ADerm-IS 情緒狀態 (≥ 11 分改善) ^{a,e}	19.8 N=212	62.6 ^h N=227	72.6 ^h N=226	16.7 N=234	57.0 ^h N=228	71.5 ^h N=228
DLQI	4.4	30.3 ^h	41.5 ^h	4.7	23.8 ^h	37.9 ^h

(DLQI 0/1) ^f	N=252	N=258	N=261	N=257	N=252	N=256
DLQI (≥ 4 分改善) ^a	29.0 N=250	75.4 ^h N=254	82.0 ^h N=256	28.4 N=250	71.7 ^h N=251	77.6 ^h N=251
POEM (≥ 4 分改善) ^a	22.8 N=276	75.0 ^h N=278	81.4 ^h N=280	28.7 N=268	70.9 ^h N=268	83.5 ^h N=269
HADS (HADS-A < 8 且 HADS-D < 8) ^g	14.3 N=126	45.5 ^h N=145	49.2 ^h N=144	11.4 N=140	46.0 ^h N=137	56.1 ^h N=146

縮寫：UPA = upadacitinib (RINVOQ)；PBO = 安慰劑

指定的閾值對應最小臨床重要差異值 (MCID)，並且用於決定反應。

^a N = 基準點分數 $\geq$ MCID 的病人人數。

^b ADerm-SS TSS-7 評估因異位性皮膚炎所導致的睡眠時搔癢、清醒時搔癢、皮膚疼痛、皮膚龜裂所引起的疼痛、皮膚乾燥及脫皮。

^c ADerm-IS 睡眠評估因異位性皮膚炎所導致的入睡困難、睡眠影響、夜間醒來。

^d ADerm-IS 日常活動評估異位性皮膚炎對家務活動、體能活動、社交活動及專注力的影響。

^e ADerm-IS 情緒狀態評估異位性皮膚炎所導致的自我感覺、困窘及悲傷。

^f N = 基準點 DLQI 分數 > 1 的病人人數。

^g N = 基準點 HADS-A 或 HADS-D ≥ 8 的病人人數。

^h 控制多重性之 $p < 0.001$ (upadacitinib 相較於安慰劑)

青少年族群

三項第三期試驗總共有 344 位 12 至 17 歲中度至重度異位性皮膚炎青少年，隨機分配至接受 15 mg (N=114)、30 mg (N=114) RINVOQ 或對應安慰劑 (N=116)，單一療法或併用外用皮質類固醇。青少年與成人之間的療效一致 (表 17)。青少年的不良事件資料與成人大致相同。RINVOQ 用於體重不足 40 公斤青少年及未滿 12 歲之異位性皮膚炎病人的安全性及療效尚未確立。

表 17：RINVOQ 用於青少年在第 16 週的療效結果

試驗	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
治療組	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
隨機分配青少年受試者人數	40	42	36	33	40	39
% 有反應病人						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	7.5	38.1	2.8	42.4	7.5	30.8
EASI 75 ^a	8.3	71.4	13.9	66.7	30.0	56.4
最嚴重搔癢 NRS ^c (≥ 4 分改善)	15.4 N=39	45.0 N=40	2.8 N=36	33.3 N=30	13.2 N=38	41.7 N=36
縮寫：UPA = upadacitinib (RINVOQ)；PBO = 安慰劑						
^a 根據隨機分配的受試者人數						
^b 反應者的定義是 vIGA-AD 為 0 或 1 的病人（「已清除」或「幾乎清除」），在 0-4 順序量表減少 ≥ 2 分						
^c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數						

16 供應方式/儲存與處理

16.1 供應方式

銳虎持續性藥效錠 15 毫克為口服錠劑，外觀為紫色、雙凸面橢圓形，大小為 14 x 8 mm，其中一面刻有「a15」。

本品為鋁箔片包裝。

每片日曆鋁箔片包含 7 錠，每個包裝內含 28 錠。

16.2 儲存與處理

30°C 以下儲存。

存放在原始的鋁箔片中，以防止受潮。

製 造 廠 : AbbVie Ireland NL B.V.

製 造 廠 地 址 : Manorhamilton Road Sligo, Ireland

分 包 裝 廠 : AbbVie S.r.L.

分 包 裝 廠 地 址 : S.R. 148 Pontina, km 52 SNC-Campoverde di Aprilia, 04011 Aprilia (LT), Italy

藥 商 : 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

地 址 : 台北市民生東路三段 49 號及 51 號 15 樓

電 話 : (02) 2503-9818

譯自 CCDS V6.0 [CCDS05201020]