



本刊物全文電子檔請至
<https://www.tdrf.org.tw/safety05/>

2025 March vol.89

藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter

藥政新訊

- 一. 含hydroxyprogesterone caproate成分藥品安全資訊風險溝通表p.1
- 二. 含simoctocog alfa成分藥品安全資訊風險溝通表p.3
- 三. 含glatiramer acetate成分藥品安全資訊風險溝通表p.5
- 四. GLP-1受體促效劑類藥品安全資訊風險溝通表p.7

專題文章

- JAK抑制劑類藥品與心血管、血栓、癌症和死亡風險之探討p.9



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of
Adverse Drug Reaction in Taiwan

含 hydroxyprogesterone caproate 成分藥品安全資訊風險溝通表

2024/5/17 歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 回顧研究發現曾在子宮內暴露於 hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) 之族群，可能增加其癌症發生之風險，且 17-OHPC 不具預防早產之臨床效益，故建議歐盟暫停販售含 17-OHPC 成分藥品。

1. PRAC 回顧一項大型世代研究，該研究探討曾在子宮內暴露於 17-OHPC 之族群自出生後約 50 年期間的癌症風險。資料顯示曾暴露於 17-OHPC 之族群相對於未暴露者，可能增加其癌症發生之風險，然而單就癌症案例數而言，數據顯示曾暴露於 17-OHPC 之族群，惟其癌症發生率低 (小於 25/100,000 人年)，且研究缺少癌症風險因子相關資訊，因此 PRAC 認為曾在子宮內暴露於 17-OHPC 雖可能增加癌症發生之風險，但仍有不確定因素，所以此風險尚無法確立。
2. PRAC 亦評估 17-OHPC 用於核准適應症之療效數據，包含一項探討 17-OHPC 用於預防早產之多中心雙盲隨機對照試驗，發現相較於安慰劑，使用 17-OHPC 在預防反復早產或預防因早產所導致之臨床併發症，並未有更好的療效。PRAC 另回顧兩篇已發表的統合性分析 (meta-analysis)，確認 17-OHPC 用於預防早產並不具效益，且認為對於其他核准之適應症的療效證據亦有限。
3. PRAC 考量 17-OHPC 用於所有已核准適應症之臨床效益並未大於其風險，因此建議歐盟暫停販售含 17-OHPC 成分藥品，改用其他可行的替代療法。另，此次評估結果不影響黃體素 (progesterone) 之使用，因其作用方式與 17-OHPC 不同。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) 成分藥品許可證共 3 張，其中文仿單核准適應症為「無月經、機能性子宮出血、黃體機能不全之不妊症、切迫流產、習慣性流產」，**惟未刊載癌症相關安全性資訊。**
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 一項大型流行病學研究結果顯示，曾在子宮內暴露於 17-OHPC 之族群相對於未暴露者可能增加其癌症發生之風險，但癌症發生率低，且由於研究限制，該風險雖為可能但目

前仍無法確立。

2. 一項多中心雙盲隨機對照試驗顯示使用 17-OHPC 預防早產缺乏療效，且 17-OHPC 其他核准適應症的療效資料亦有限。
3. 處方含 17-OHPC 成分藥品前，應審慎評估病人用藥之風險效益；對於正在接受 17-OHPC 治療之病人，建議可考量其他適合且可行之替代療法。

病人應注意事項

1. 一項大型流行病學研究結果顯示，曾在子宮內暴露於 17-OHPC 之族群相對於未暴露者可能增加其癌症發生之風險，但癌症發生率低且風險尚無法確立。
2. 如果您對於使用 17-OHPC 成分藥品治療有疑問或疑慮，請諮詢您的醫師，醫師將審慎評估您使用該成分藥品的風險與效益。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyprogesterone-caproate-medicines-be-suspended-eu-market>

含 simoctocog alfa 成分藥品安全資訊 風險溝通表

瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 於 113 年 7 月 19 日發布致醫療人員溝通函，提醒該國內部分批號 simoctocog alfa (Nuwiq®) 之產品使用說明書未更新至最新仿單之安全性資訊，如心血管風險警語、貧血、出血性貧血、頭痛、胸痛等副作用及頻率。

瑞士 simoctocog alfa (Nuwiq®) 現行仿單於「警語及注意事項」處已刊載「心血管事件 - 對於既有心血管風險因子的病人，第八凝血因子之替代療法可能增加心血管風險」；於「不良反應」處已加刊貧血、出血性貧血、頭暈、胸痛等新的副作用，發生頻率為不常見；另過敏不良反應之發生頻率修訂為常見。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 simoctocog alfa 成分藥品許可證共 3 張，核准之適應症為治療與預防 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏）病人的出血，其中文仿單已於「警語與注意事項」、「不良反應」處刊載過敏反應之相關資訊，**惟未刊載本警訊提及之心血管風險、貧血、出血性貧血、胸痛等不良反應之安全性資訊。**
2. 鑒於我國含 simoctocog alfa 成分藥品之仿單未刊載前述安全性資訊，本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 使用 simoctocog alfa 於具有心血管疾病病史或具有心血管風險因子的病人時，可能會增加心血管風險，因此建議處方前評估用藥的效益與風險，並注意病人是否出現相關不良反應症狀，同時提醒病人若出現心肌梗塞、中風、血栓等心血管相關不良反應症狀時，應儘速就醫。
2. 過敏反應為使用 simoctocog alfa 常見的不良反應，而其他不常見的不良反應包含貧血、出血性貧血、頭暈、胸痛等。

病人應注意事項

1. 具有心血管風險因子的病人接受第八凝血因子之替代療法可能會增加心血管風險。若您具以下風險因子：高血壓、高血脂、糖尿病、現在或過去為吸菸者、體重過重或肥胖、或具有心血管疾病病史等，請主動告知醫療人員。

2. 若您於用藥期間出現可能為心臟病或中風的徵兆或症狀，如突然發生胸悶、胸痛、心跳加快或不規律、呼吸困難、極度疲倦、頭暈、突發性劇烈頭痛、單側肢體無力或麻痺、嘴歪眼斜、吞嚥困難、運動失調、言語不清、視覺障礙等，請立即就醫。
3. 此外，使用 simoctocog alfa 可能會發生過敏、貧血、出血性貧血等不良反應，倘於用藥期間出現任何不適，請盡速諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/dhpc_hpc/dhpc-nuwiq-simoctocogum-alfa.pdf.download.pdf/20240712_Schreiben_Nuwiq_aktuelle%20FI_DE.pdf

含 glatiramer acetate 成分藥品安全 資訊風險溝通表

2024/7/12 歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 建議發布致醫療人員溝通函，提醒含 glatiramer acetate 成分藥品在治療開始的數月甚至是數年後，仍可能在給藥後短時間內發生嚴重過敏性反應 (anaphylactic reactions)。

1. 歐盟 EMA-PRAC 經評估 glatiramer acetate 之嚴重過敏性反應 (anaphylactic reactions) 風險的現有安全性數據後，結論認為該藥品與嚴重過敏性反應具有相關性，即使在治療開始的數月甚至數年後，仍可能在 glatiramer acetate 給藥後短時間內發生嚴重過敏性反應，且曾接獲死亡案例。
2. 嚴重過敏性反應的初期症狀可能與注射後反應 (post-injection reaction) 的症狀重疊，而可能導致延遲診斷。
3. PRAC 同意廠商發布致醫療人員溝通函，提醒 glatiramer acetate 的嚴重過敏性反應風險。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 glatiramer acetate 成分藥品許可證共 2 張，其中文仿單已於「禁忌」處刊載「對主成分 (glatiramer acetate) 或列於 1.2 的賦形劑 (Mannitol) 過敏者」；於「警語及注意事項」處刊載「有極少數病人有痙攣和過敏反應被報告。嚴重過敏反應 (例如：支氣管痙攣、過敏性反應或蕁麻疹) 可能罕見地發生。如果情況嚴重，應採取適當的治療，並停止使用 glatiramer acetate」；於「副作用 / 不良反應」處刊載「過敏反應 (包括罕見的過敏性休克， $>1/10000$, $<1/1000$)」等安全資訊，**惟未刊載嚴重過敏性反應仍可能於治療開始的數月甚至數年後發生之相關安全性資訊。**
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. Glatiramer acetate 具有嚴重過敏性反應的風險，即使在治療開始的數月甚至數年後，仍可能在 glatiramer acetate 給藥後短時間內發生嚴重過敏性反應，且曾接獲死亡案例。
2. 嚴重過敏性反應的初始症狀可能與注射後反應的症狀重疊，若病人經診斷發生嚴重過敏性反應，應給予適當治療並須停用 glatiramer acetate。
3. 應告知病人和 / 或其照護者使用 glatiramer acetate 可能的嚴重過敏性反應風險，並提

醒用藥後若出現嚴重過敏性反應的相關症狀與徵候，應立即尋求醫療協助。

病人應注意事項

1. Glatiramer acetate 具有可能危及生命的嚴重過敏性反應風險，即使已使用多次或長期用藥，仍可能在注射後短時間內發生嚴重過敏性反應。
2. 若於使用 glatiramer acetate 治療期間發生任何不適，如皮膚潮紅、紅疹、呼吸困難（可能伴隨臉部、嘴唇、舌頭或咽喉腫脹）、腹痛、全身無力、暈眩、心悸、血壓快速下降等，請立即停用 glatiramer acetate 並尋求醫療協助。
3. 若對於用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

GLP-1 受體促效劑類藥品安全資訊 風險溝通表

2024/7/12 歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 針對使用 GLP-1 受體促效劑可能於手術接受全身麻醉或深度鎮靜時增加誤嚥 (aspiration) 和吸入性肺炎 (aspiration pneumonia) 風險，建議採取新的風險管控措施。

1. GLP-1 受體促效劑具有延遲胃排空的作用，使用此類藥品在生物學上可能增加與麻醉和深度鎮靜相關之誤嚥風險。
2. 誤嚥和吸入性肺炎可能為因意外將食物或液體吸入呼吸道導致，而非經由食道吞嚥；也可能因胃部內容物逆流回咽喉時發生。依據風險因子不同，在每 900 次至每 10,000 次全身麻醉手術中，可能併發 1 例誤嚥和吸入性肺炎案例。
3. PRAC 回顧現有安全性證據後，認為無法確立 GLP-1 受體促效劑與誤嚥風險間的因果關係，但考量已知其具延遲性胃排空作用及曾有臨床試驗和上市後案例，建議修訂該類藥品仿單，以提醒使用 GLP-1 受體促效劑類藥品的病人，於手術接受全身麻醉或深度鎮靜時，可能因延遲性胃排空作用而潛在發生誤嚥的風險。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 GLP-1 受體促效劑類藥品許可證共 28 張 (包含成分 dulaglutide 共 4 張、liraglutide 共 2 張、lixisenatide 共 2 張、semaglutide 共 14 張、tirzepatide 共 6 張)，核准之適應症如附件。其中文仿單已於「警語/注意事項」或「特殊族群注意事項」或「交互作用」或「不良反應」處，已刊載「延遲胃排空」相關安全性資訊；**惟均未刊載手術進行全身麻醉或深度鎮靜病人因延遲性胃排空可能潛在有發生誤嚥和吸入性肺炎風險等相關安全資訊。**
2. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. GLP-1 受體促效劑類藥品具有延遲性胃排空作用，使用該類藥品之病人若需接受全身麻醉或深度鎮靜的手術，應考量延遲性胃排空導致胃部內容物殘留，既而可能增加誤嚥和吸入性肺炎的風險。

2. 處方 GLP-1 受體促效劑類藥品時，應告知病人相關風險。

病人應注意事項

1. GLP-1 受體促效劑類藥品會延遲胃排空，而可能增加手術時全身麻醉或深度鎮靜相關的誤嚥和吸入性肺炎風險。若您正在使用 GLP-1 受體促效劑類藥品，並計畫進行需接受全身麻醉或深度鎮靜的手術，應告知醫療人員。
2. 如果您對於使用 GLP-1 受體促效劑類藥品治療有任何疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1100 元 / 千字）。

來稿請寄：

地址：10092 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥品安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

JAK 抑制劑類藥品與心血管、血栓、癌症和死亡風險之探討

郭婉如、莊惠閔、梁薰尹、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Janus kinases (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。在傳遞路徑中，JAKs 會促使訊息傳導與轉錄活化因子 (STATs) 的磷酸化及活化，而 STATs 可調節細胞內的機能，包括基因表現。因此，JAK 抑制劑類藥品 (JAK inhibitors) 藉由透過抑制 JAKs 訊息傳遞路徑，可阻止 STATs 磷酸化與活化，調控細胞激素或生長因子媒介之基因表現和免疫細胞活性。JAK 抑制劑類藥品為近年來新興的小分子口服藥品，目前該類藥品核准之適應症主要分為兩大類，其一為治療骨髓纖維化、真性紅血球增多症等血液性疾病，此分類下的藥品如 ruxolitinib 和 fedratinib；另一為治療特定的慢性發炎性疾病，如類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis, PsA)、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC) 等，此分類下的藥品包含 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、abrocitinib 等。

2021 年 9 月美國 FDA 發布警訊，依據一項以類風濕性關節炎病人為研究對象的 tofacitinib 大型隨機分派安全性臨床試驗 (ORAL Surveillance) 之最終結果，決議針對用於治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品 (包含 tofacitinib、baricitinib 和 upadacitinib)，修訂仿單之「加框警語 (Boxed Warning)」包含重大心血管事件 (major adverse cardiovascular events (MACE)，包括心血管死亡、非致死性中風、非致死性心肌梗塞等)、癌症 / 惡性腫瘤、血栓和死亡風險資訊，並限縮藥品適應症於病人對一或多種腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor inhibitors, TNFi) 療效不佳或無法耐受時才能使用¹。

2022 年 10 月加拿大 Health Canada 經評估後，基於該類藥品具有相似的機轉，認為無法排除其他 JAK 抑制劑類藥品 (abrocitinib、baricitinib、upadacitinib、fedratinib、ruxolitinib) 也具有 MACE、血栓和惡性腫瘤風險之可能，故作為預防性措施，決議一致更新全部 JAK 抑制劑類藥品之仿單以，包含這些風險資訊²。

2023 年 3 月歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布最終評估結果，經評估 tofacitinib 之 ORAL Surveillance 結果，以及一項觀察性研究初步結果顯示 RA 病人使用 baricitinib 相較於 TNFi 增加 MACE 和靜脈栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 風險，並參酌專家意見後，認為 tofacitinib 相較於 TNFi 具有較高的 MACE、血栓、癌症、嚴重感染和全死因死亡風險，而這些風險同樣適用於其他現行核准用於治療慢性發炎性疾病 (如 RA、PsA、AS、UC、AD、兒童特異性關節炎、圓禿) 之 JAK 抑制劑類藥品 (abrocitinib、filgotinib、upadacitinib、baricitinib)，故決議針對整類藥品採取以下風險管控措施：(1) 建議以下族群僅能於沒有其他適合的治療方案下才能使用：65 歲以上、目前吸菸或過去長期吸菸、具有增加重大心血管問題 (如心臟病、中風) 及癌症風險的病人；(2) 應審慎用於具其他 VTE (肺部血栓和深層靜脈栓塞) 風險因子的病人；(3) 對於可能潛在 VTE、癌症或重大心血管問題風險的病人族群，若可以的話應降低用藥劑量；這類藥品的仿單將更新以包含新的使用建議和警語³。

有鑒於 JAK 抑制劑類藥品具有上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧文獻資料，以探討使用 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡等風險。

國內不良反應通報案件分析

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2023 年 3 月 28 日止，接獲含 tofacitinib 成分藥品之不良反應通報案件共 796 件，baricitinib 共 28 件，upadacitinib 共 29 件，ruxolitinib 共 263 件，fedratinib 共 1 件；尚未接獲 abrocitinib、peficitinib 和 filgotinib 的通報案件。案件嚴重性分析詳見表一。

檢視接獲的**死亡案件**，以 tofacitinib 接獲 78 件為最多、其次為 ruxolitinib 接獲 53 件。絕大多數案件之通報資訊不足以判斷確切死亡原因 (例如案件未通報死亡原因，雖不良反應發生日期與死亡日期極接近，但無法確定個案死亡為該不良反應所致或為其既有疾病進程)。初步分析死亡案件之通報症狀，tofacitinib 最常被通報的症狀為感染、呼吸系統、癌症、腸胃道和心血管等相關事件；ruxolitinib 最常被通報的症狀包含感染、血球異常 (如 thrombocytopenia、anaemia、leukopenia) 和疾病復發 / 惡化。

目前國內接獲 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、其他血栓事件相關通報案件數如表二所示，案件基本資料分析詳見表三。所有接獲的通報案件皆為嚴重案件，且個案多為年長者。各風險的案件分析和說明如下所述。

表一 JAK 抑制劑類藥品國內通報案件之嚴重性分析

案件嚴重性	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Ruxolitinib	Fedratinib
死亡	78	4	3	53	0
危及生命	5	1	0	6	0
造成永久性殘疾	2	0	0	1	0
導致病人住院或延長住院時間	442	15	18	51	1
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	258	8	7	135	0
非嚴重不良反應	11	0	1	17	0
總計	796	28	29	263	1

表二 國內 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、其他血栓事件之通報案件數

風險 / 藥品	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Ruxolitinib	Fedratinib
MACE	31	3	1	4	0
惡性腫瘤	77	0	5	9	0
其他血栓事件	6	0	0	4	0

表三 國內 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、其他血栓事件通報案件分析

Tofacitinib、Baricitinib、Upadacitinib				Ruxolitinib		
	MACE	其他血栓事件	惡性腫瘤	MACE	其他血栓事件	惡性腫瘤
性別						
男	9	2	23	2	2	2
女	25	4	56	0	2	3
未知	1	0	3	2	0	4
年齡 (歲)						
中位數 (範圍)	71 (48-85)	69 (47-74)	63 (43-89)	皆未提供年齡	65.7 (64-69.5)	71 (50-75.3)
嚴重性						
死亡	11	1	10	1	1	2
危及生命	0	0	1	0	0	0
導致病人住院或 延長住院時間	23	1	37	0	3	1
其他嚴重不良反應 (具重要臨床 意義之事件)	1	4	34	3	0	6
總計	35	6	82	4	4	9

一. MACE

根據 ORAL Surveillance 試驗中 MACE 之定義 (包含心血管相關死亡 (sudden cardiac death and death due to acute myocardial infarction, heart failure, stroke, cardiovascular procedures, cardiovascular hemorrhage)、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)，國內接獲疑似 MACE 通報案件 tofacitinib 共 31 件、baricitinib 共 3 件、upadacitinib 共 1 件、ruxolitinib 共 4 件。

分析 tofacitinib 接獲的 31 案，其中 16 案為中風相關案件、5 案為心衰竭案件、10 案為心肌梗塞案件。在全部案件中有 10 案具有 RA 以外的其他心血管風險因子 (如高血壓、高血脂、糖尿病、冠心症等)，有 1 案未具有其他心血管風險因子，其餘 20 案未提供相關病史 (案件整理詳見表四)。Baricitinib、upadacitinib 和 ruxolitinib 案件的通報症狀包括心因性休克、中風 (cerebrovascular accident)、顱內出血、鬱血性心衰竭、急性心肌梗塞、短暫性腦缺血發作 (TIA) 等，然多數案件之通報資訊經常不足以釐清藥品與不良反應之間的相關性。

表四 Tofacitinib 成分藥品之疑似 MACE 案件整理 (N=31)

編號	年齡 / 性別	案件嚴重度	用法用量 / 用藥原因	通報症狀	發生時距 (onset)	個案心血管風險因子
1	68/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebrovascular accident	10 個月	高血壓、硬皮症
2	81/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebrovascular accident	2 年半	未知
3	55/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebrovascular accident	11 個月	未知
4	63/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebrovascular accident	2 年 1 個月	糖尿病、心衰竭
5	66/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebrovascular accident	未知	未知
6	>65/F	導致病人住院或延長病人住院時間	11 mg QD / RA	Cerebrovascular accident	5 個月	高血壓 (控制不佳)
7	65/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg QD / RA	Cerebral haemorrhage	4.5 個月	未知
8	69/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Cerebral haemorrhage	1 年 3 個月	未知
9	48/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg QD / RA	Haemorrhagic stroke	2 年	除 RA 外無其他病史
10	>65/M	導致病人住院或延長病人住院時間	11 mg QD / RA	Cerebellar haemorrhage	2 年半	未知
11	65/F	死亡	5 mg BID / RA	Brain stem haemorrhage	5 年 7 個月	高血壓
12	79/F	死亡	5 mg BID / RA	Cerebral artery occlusion	2 個月	高血壓
13	75/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Basal ganglia infarction	11 個月	高血脂
14	78/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg QD / RA	Embolic stroke	2 年 10 個月	未知
15	76/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID → 11 mg QD / RA	Brain stem infarction	4 年 8 個月	未知
16	76/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID → 11 mg QD / RA	Brain stem infarction	4 年 8 個月	未知
17	83/F	死亡	5 mg BID / RA	Cardiac failure	3.5 個月	未知

表四 Tofacitinib 成分藥品之疑似 MACE 案件整理 (N=31) (續)

編號	年齡 / 性別	案件嚴重度	用法用量 / 用藥原因	通報症狀	發生時距 (onset)	個案心血管風險因子
18	70/F	死亡	5 mg BID / RA	Cardiac failure	1 個月	未知
19	71/F	死亡	5 mg BID / RA	Cardiac failure	1 年 1 個月	未知
20	76/F	死亡	11 mg QD / RA	Cardiac failure	2 年	未知
21	77/F	死亡	5 mg BID → 5 mg QD / RA	Cardiopulmonary failure	3 年 4 個月	未知
22	61/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Acute myocardial infarction	1 年 4 個月	高血壓、冠心症 (old MI)
23	81/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID → 11 mg QD / RA	Acute myocardial infarction	4 年 2 個月	未知
24	85/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Acute myocardial infarction	4 年 1 個月	高血壓、CKD (stage 5)
25	60/M	死亡	2# daily / RA	Acute myocardial infarction	未知	未知
26	70/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Acute myocardial infarction	5 個月	高血壓、高血脂
27	18~64/F	死亡	11 mg QD / Unk	Acute myocardial infarction	3 年 11 個月	未知
28	63/M	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg QD / RA	Myocardial infarction	未知	未知
29	68/F	死亡	5 mg BID → 11 mg QD / RA	Myocardial infarction	5 年 2 個月	高血壓
30	71/F	導致病人住院或延長病人住院時間	5 mg BID / RA	Myocardial infarction	3 年 3 個月	未知
31	72/F	導致病人住院或延長病人住院時間	11 mg QD / RA	Myocardial infarction	3 年 5 個月	未知

二. 惡性腫瘤

篩選通報症狀明確為惡性腫瘤 / 癌症的案件，tofacitinib 共接獲 77 件，upadacitinib 接獲 5 件，ruxolitinib 接獲 9 件。然部分案件自用藥至發生不良反應僅數個月，亦有部分案件之不良反應無法排除與自身疾病相關（如本身即有癌症病史），或未知用藥起訖日期及不良反應發生日期，難以釐清不良反應與用藥之間的關聯。

Tofacitinib 的 77 案中較常被通報的癌症類型為乳癌、肺癌、肝癌、大腸癌、淋巴瘤及攝護腺癌，通報症狀詳見表五。在 upadacitinib 接獲的 5 案中，通報之癌症類型包含 1 件乳癌、2 件肺癌和 2 件大腸癌。經排除 ruxolitinib 案件中可能與原先疾病進程相關之通報症狀，如急性骨髓性白血病、急性 / 慢性白血病、白血病復發、骨髓纖維化、骨髓增生性腫瘤等，共接獲 9 件案件，其通報之癌症類型包含 1 件頭頸細胞癌、1 件皮膚癌、1 件肺癌、1 件胃腺癌、1 件胰臟癌、2 件淋巴瘤和 3 件未明示之癌症（註：有 1 案通報 2 種惡性腫瘤）。

表五 Tofacitinib 成分藥品之惡性腫瘤案件通報症狀列表（N=79）

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			76
Acute leukaemia	1	Malignant neoplasm of eye	1
Adenosquamous cell lung cancer	1	Neoplasm malignant	3
B-cell lymphoma	1	Nonkeratinising carcinoma of nasopharynx	1
Bile duct cancer	2	Ovarian cancer	2
Breast cancer	6	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	1
Breast cancer female	5	Prostate cancer	6
Breast cancer in situ	1	Renal cancer	1
Cervix carcinoma	1	Sarcoma	1
Colon cancer	6	Small cell lung cancer	1
Colon cancer stage III	1	Squamous cell carcinoma	2
Colorectal cancer	1	Squamous cell carcinoma of the tongue	1
Endometrial adenocarcinoma	1	Throat cancer	1
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I	1	Tongue neoplasm malignant stage unspecified	1

表五 Tofacitinib 成分藥品之惡性腫瘤案件通報症狀列表 (N=79) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Gastric cancer	2	Ureteric cancer	1
Hepatic cancer	2	Blood and lymphatic system disorders	1
Hepatocellular carcinoma	7	Leukaemia	1
Leukaemia	1	Reproductive system and breast disorders	1
Lung adenocarcinoma	3	Breast cancer	1
Lung cancer metastatic	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1
Lung neoplasm malignant	4	Lung neoplasm malignant	1
Lymphoma	5		

註：同一通報案例可能包含一個以上的通報症狀

三 . 其他血栓事件

篩選通報症狀為血栓 (thrombosis) 或栓塞 (embolism) 相關之案件 (包含動脈和靜脈血栓 / 栓塞，但排除前述 MACE 案件)，tofacitinib 共接獲 6 件、ruxolitinib 共接獲 4 件。

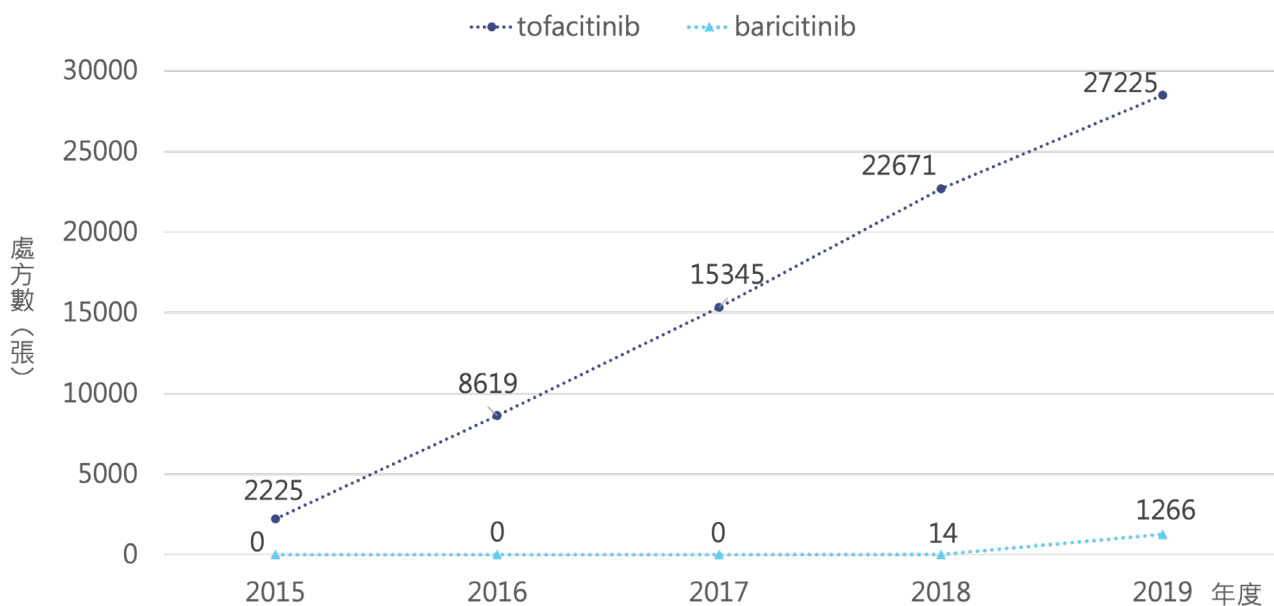
Tofacitinib 的 6 案中，其中 1 案為死亡案件；6 名個案皆是使用 tofacitinib 治療 RA，通報症狀包含肺栓塞、肺靜脈栓塞、深層靜脈栓塞、下肢靜脈栓塞、下肢動脈栓塞，用藥至不良反應發生之時距介於 3.5 個月至 5 年 10 個月。在 ruxolitinib 的 4 案中，通報症狀分別為靜脈阻塞、肺栓塞、梗塞 (通報敘述未明示部位)、周邊動脈阻塞疾病，4 名個案皆是使用 ruxolitinib 治療骨髓纖維化，但其中 3 案未知用藥起訖日期；另 1 案為 66 歲女性，診斷有血小板增多症，於用藥 4 個月後發生肺栓塞而住院，但後續未停用 ruxolitinib。

全民健康保險資料庫處方型態分析

本次分析係以衛生福利部所屬衛生福利資料科學中心提供之全民健康保險研究資料庫全人口檔為資料來源，分析 2015 年至 2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 之處方型態（其他成分 upadacitinib、peficitinib、filgotinib 和 abrocitinib 於 2020 年後核證，故分析時尚無健保資料），結果如下：

一、處方數分析

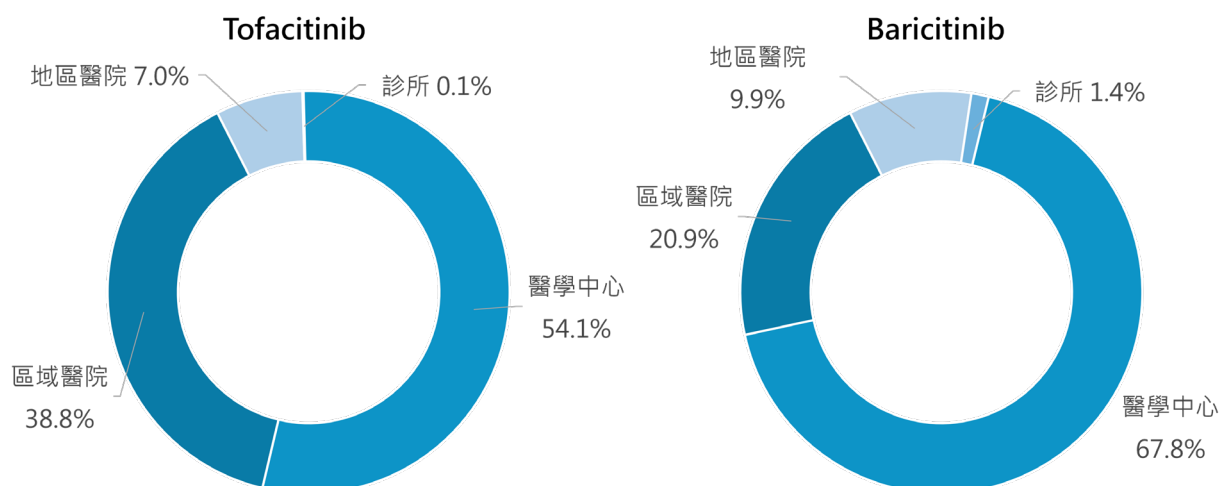
Tofacitinib 為治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑中第一個納入給付之藥品，由 2014 年開始給付，baricitinib 則自 2018 年開始給付，分析結果顯示整體處方數呈現逐年成長趨勢（圖一）。以 2019 年資料為例，JAK 抑制劑類藥品之年度總處方數達 28,491 張（tofacitinib 為 27,225 張，baricitinib 為 1,266 張），相較於 2015 年初納入給付時之 2,225 張，成長約 13 倍。



圖一 2015-2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 歷年處方數

二、醫療院所類別分析

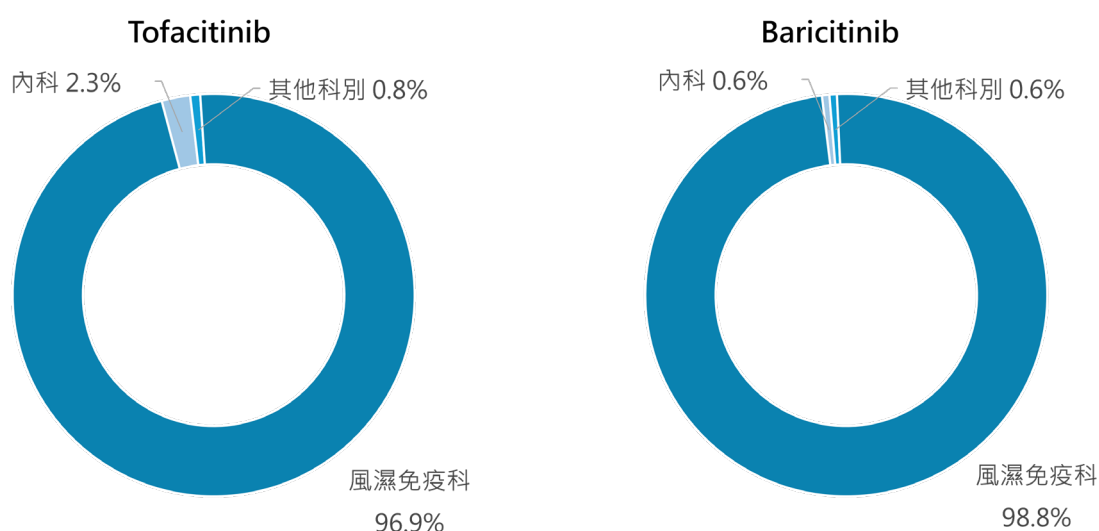
以 2019 年資料為例，藥品處方皆主要來自門診（tofacitinib：99.8%、baricitinib：99.8%），住院及急診所占比例極低。處方醫療院所層級以醫學中心所占比例最高（tofacitinib：54.1%、baricitinib：67.8%），區域醫院次之（tofacitinib：38.8%、baricitinib：20.9%），地區醫院及基層診所占比低（圖二）。



圖二 2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 成分藥品處方之醫療院所分布

三、開方科別和適應症分析

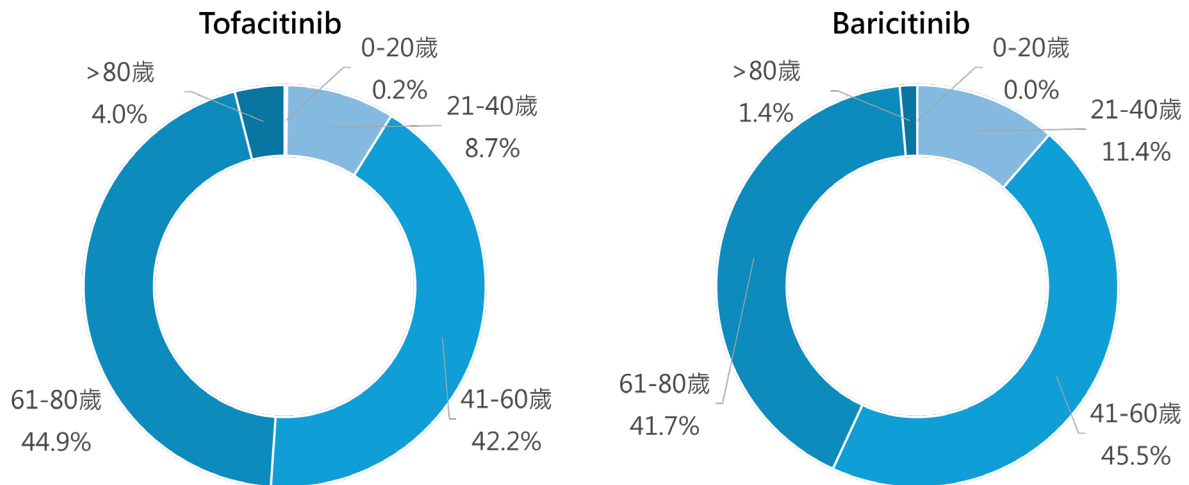
Tofacitinib 及 baricitinib 皆須經事前審查核准後使用，以 2019 年資料為例，受限於健保給付規範，其開方科別主要集中於風濕免疫科 (tofacitinib : 96.9%、baricitinib : 98.8%)，一般內科次之 (tofacitinib : 2.3%、baricitinib : 0.6%)，其他科別 (包含皮膚科) 占比則小於 1% (圖三)。另分析處方當次診斷，由於 2019 年 tofacitinib 及 baricitinib 僅給付用於類風溼性關節炎，故處方診斷以單獨診斷為類風濕性關節炎者為主 (tofacitinib : 98.9%、baricitinib : 98.6%)。



圖三 2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 成分藥品處方之開方科別分布

四、使用者基本特性分析

以 2019 年資料為例，兩者性別分布皆以女性為主（tofacitinib：83.1%、baricitinib：84.4%）；年齡分布（圖四）則以 41-80 歲為主（tofacitinib：87.1%、baricitinib：87.2%），大於 80 歲及小於 20 歲者占比低。

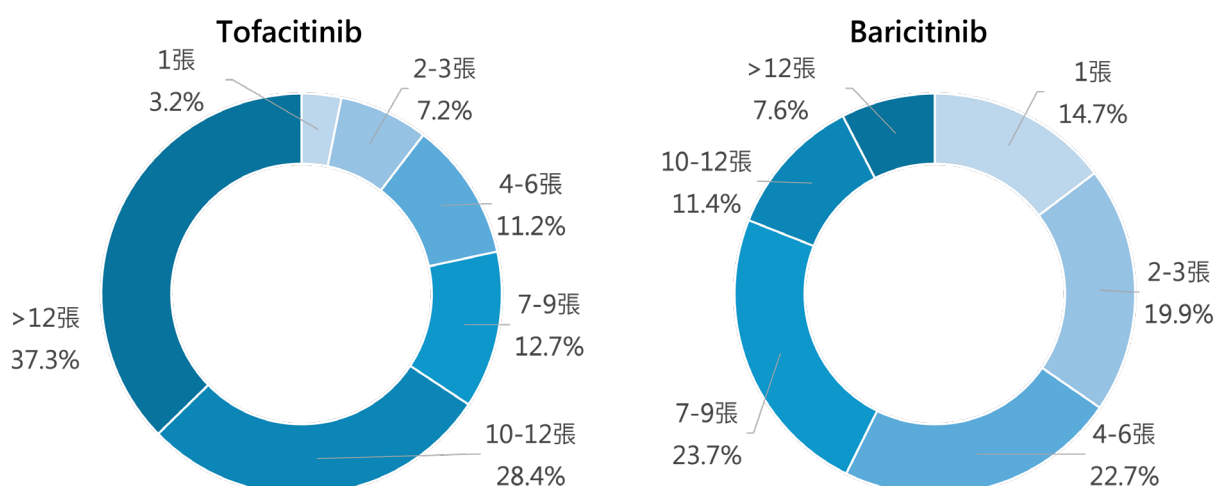


圖四 2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 成分藥品之使用者年齡分布

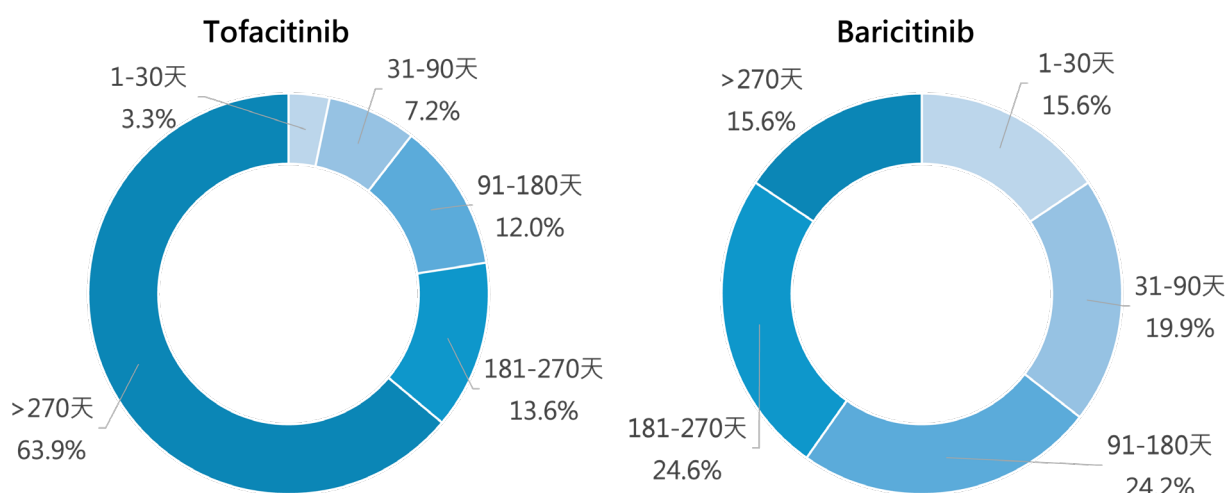
五、當年度累積處方張數和累積門診用藥天數分析

以 2019 年資料分析使用者當年度藥品累積處方張數（圖五），tofacitinib 及 baricitinib 累積處方張數之中位數分別為 12 張和 6 張，tofacitinib 使用者中有 66% 當年度有 10 張以上之處方，baricitinib 使用者則有 19% 當年度有 10 張以上處方。分析使用者當年度藥品累積使用天數，tofacitinib 及 baricitinib 藥品累積使用天數之中位數分別為 316 天和 140 天，77% 的 tofacitinib 使用者和 40% 的 baricitinib 使用者當年度累積使用天數超過 180 天。透過上述分析結果，可得知 tofacitinib 之使用型態以連續且穩定的長期使用為主，而 baricitinib 於 2018 年方納入健保給付，故 2019 年使用者以新使用者為主且追蹤時間多不滿一年，因此使用型態與 tofacitinib 使用者較不同，尚無法觀察 baricitinib 是否也以長期使用者為主。

當年度累積處方張數



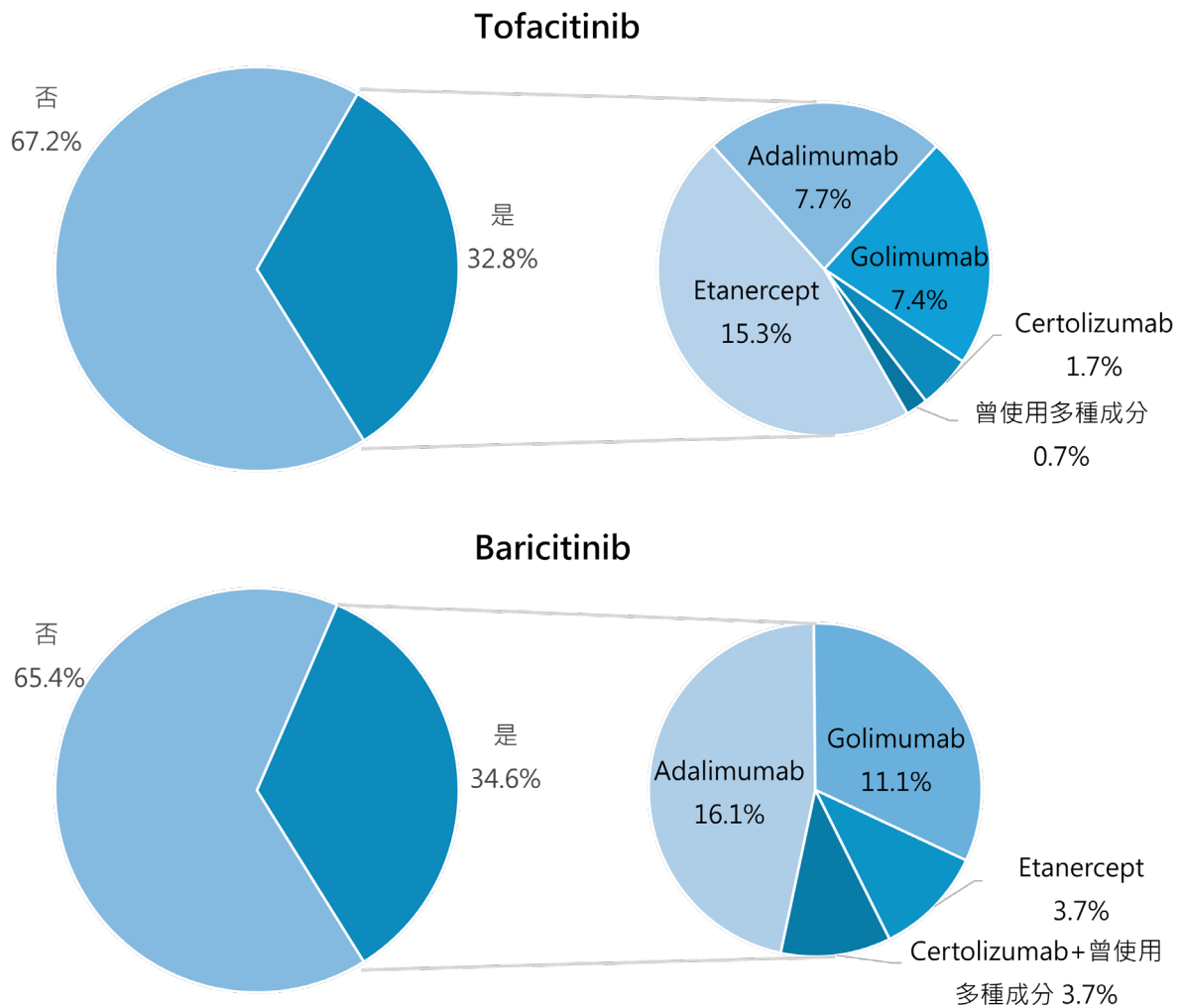
當年度累積門診用藥天數



圖五 2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 成分藥品之使用者當年度累積處方張數和門診用藥天數分布

六、首次處方前一年是否使用 TNFi 分析

以 2019 年資料分析新使用者首次處方前一年是否使用過腫瘤壞死因子抑制劑及其使用之品項 (圖六)，tofacitinib 有 32.8% 的新使用者曾使用過 TNFi，使用品項以 etanercept、adalimumab、golimumab 為主；baricitinib 則有 34.6% 的新使用者於前一年使用過 TNFi，使用品項以 adalimumab、golimumab 為主。此外，觀察歷年來 tofacitinib 首次處方前一年曾使用 TNFi 的比例，整體呈現下降的趨勢 (2015 至 2019 年依序為 40.3%、35.8%、38.4%、35.3%、32.8%)。



圖六、2019 年國內 tofacitinib 和 baricitinib 成分藥品新使用者之首次處方前一年是否使用腫瘤壞死因子抑制劑及其使用品項分布

風險效益與文獻回顧

美國 FDA 考量 tofacitinib 在新藥開發階段時發現血脂上升和癌症的潛在風險，要求 tofacitinib 許可證持有商執行一項長期大型上市後安全性臨床試驗 (ORAL Surveillance)，以評估 tofacitinib 相較於腫瘤壞死因子抑制劑 (TNFi) 的安全性和有效性。

ORAL Surveillance 是一項大型跨國性的隨機分派、開放性 (open-label)、第 IIIb/VI 期之非劣性 (non-inferiority) 臨床試驗⁴，其研究對象為無論是否使用 methotrexate 之 50 歲以上且具有至少一項其他心血管風險因子且排除有癌症病史的活動性類風濕性關節炎病人。所有受試者依 1:1:1 比例隨機分派為 3 組，分別為 tofacitinib 5 mg BID 用藥組、tofacitinib 10 mg BID 用藥組和 TNFi 用藥組 (使用 adalimumab 或 etanercept)，各組別病人的基本特性相近。

此試驗的共同主要安全性終點為經判定的重大心血管事件 (MACE，包含心血管相

關死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)及癌症(排除非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤(non-melanoma skin cancer, NMSC))，次要安全性終點則包含全死因死亡(all-cause mortality)、靜脈栓塞(含肺栓塞/深層靜脈栓塞)、動脈栓塞、NMSC、嚴重感染、伺機性感染(含帶狀皰疹和結核病)等。此非劣性試驗主要假設 tofacitinib 用於此研究族群的 MACE 或癌症(排除 NMSC)風險沒有高於 TNFi 至少 1.8 倍，因此當 tofacitinib 合併組(combined tofacitinib doses group)相較於 TNFi 用藥組，其風險比(hazard ratio, HR)的雙邊 95% 信賴區間上限值小於 1.8 時，則表示達到預定的非劣性標準；另一次要比對項目為當 tofacitinib 10 mg BID 用藥組相較於 tofacitinib 5 mg BID 用藥組，其風險比值的 95% 信賴區間上限值小於 2.0 時，則表示達到預定的非劣性標準。

分析主要安全性終點 MACE 之結果，tofacitinib 合併組有 98 名病人(3.4%)發生 MACE 事件，TNFi 用藥組有 37 名病人(2.5%)發生 MACE 事件，tofacitinib 相較於 TNFi 並未顯著增加 MACE 風險(HR: 1.33, 95% CI: 0.91-1.94)，然此結果並未達到預定的非劣性標準(表六，節錄自 ORAL Surveillance)。Tofacitinib 組別最常發生的 MACE 事件為非致死性心肌梗塞，而 TNFi 組別最常發生的為非致死性中風。另次群組分析結果顯示 65 歲以上的族群相較於小於 65 歲族群有較高的 MACE 發生率，且 65 歲以上族群中 tofacitinib 組相較於 TNFi 組亦有較高的 MACE 發生率；此外，北美地區的病人相較於試驗中其餘地區的病人也有較高的 MACE 發生率，但推測此結果可能與北美地區病人具有較多心血管風險因子的基本特性有關。

分析另一主要安全性終點癌症(排除 NMSC)之結果，tofacitinib 合併組有 122 名病人(4.2%)發生癌症事件，TNFi 用藥組有 42 名病人(2.9%)發生癌症事件，結果顯示 tofacitinib 合併組相較於 TNFi 用藥組有較高的癌症風險(HR: 1.48, 95% CI: 1.04-2.09)，且未達到預定的非劣性標準(表七，節錄自 ORAL Surveillance)。Tofacitinib 組別最常發生的癌症事件為肺癌，而 TNFi 組別最常發生的為乳癌。另次群組分析結果顯示 65 歲以上的族群相較於小於 65 歲族群有較高的癌症發生率，且 65 歲以上族群中 tofacitinib 組相較於 TNFi 組亦有較高的癌症發生率；此外，北美地區相較於其餘地區的病人亦有較高的癌症發生率。

分析次要安全性終點則可發現最常被通報的不良事件為感染相關事件。進一步分析特殊關注不良事件(adverse events of special interest)，tofacitinib 兩種劑量組別相較於 TNFi 皆有顯著較高的伺機性感染、帶狀皰疹感染和 NMSC 風險；而伺機性感染之結果推測主要是受帶狀皰疹感染的結果所影響。另，結果顯示僅有 tofacitinib 10 mg BID 用藥組相較於 TNFi 有較高的嚴重感染、肝臟事件、肺栓塞、靜脈栓塞和全死因死亡(all-cause mortality)風險(詳見表八，節錄自 ORAL Surveillance)；試驗中觀察到的肝臟事件主要是來自肝功能檢驗異常，並無高度可能或明確被判定為藥物性肝損傷(DILI)之案例；而

肺栓塞雖然風險比大於 1，但 95% 信賴區間卻極為廣泛；分析試驗中所有死亡個案的死因，以心血管相關死亡占最多數。

雖然此研究追蹤的時間長達 6 年且納入的病人數多，但該試驗亦有其限制，例如試驗採開放性設計、停用試驗藥品的比例高（永久停藥：14-20%，暫時停藥：45-50%）、缺乏其他對照組（如未使用藥物治療、使用傳統 DMARD 或其他生物性 DMARD 治療）、不同地區使用不同 TNFi（北美使用 adalimumab 而其他地區使用 etanercept）等，且數據分析未經多重檢定校正。本次試驗結果雖顯示 tofacitinib 相較於 TNFi 有較高的 MACE 和癌症風險，但無法確認其他 JAK 抑制劑類藥品及其他非本次試驗之族群是否同樣具有類似的風險。

表六 ORAL Surveillance 中 MACE 事件之整體和年齡 / 地區分層分析之發生率和風險比⁴

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	All Tofacitinib ^a	TNFi
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)^b				
N	1455	1456	2911	1451
n (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
IR (95% CI) per 100 PY	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) vs TNFi	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.15 (0.77, 1.71)	--	--
≥ 65 Years				
N	413	478	891	462
n (%)	19 (4.60)	27 (5.65)	46 (5.16)	14 (3.03)
IR (95% CI) per 100 PY	1.38 (0.83, 2.15)	1.88 (1.24, 2.74)	1.63 (1.20, 2.18)	0.91 (0.50, 1.52)
HR (95% CI) vs TNFi	1.51 (0.76, 3.02)	2.06 (1.08, 3.93)	1.79 (0.99, 3.26)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.36 (0.76, 2.45)	--	--
< 65 Years				
N	1042	978	2020	989
n (%)	28 (2.69)	24 (2.45)	52 (2.57)	23 (2.33)
IR (95% CI) per 100 PY	0.74 (0.49, 1.07)	0.70(0.45, 1.04)	0.72 (0.54, 0.94)	0.66 (0.42, 0.99)
HR (95% CI) vs TNFi	1.12 (0.65, 1.95)	1.07 (0.60, 1.89)	1.10 (0.67, 1.79)	--

表六 ORAL Surveillance 中 MACE 事件之整體和年齡 / 地區分層分析之發生率和風險比⁴ (續)

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	All Tofacitinib ^a	TNFi
< 65 Years				
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	0.95 (0.55, 1.64)	--	--
North America				
N	402	409	811	432
n (%)	17 (4.23)	17 (4.16)	34 (4.19)	13 (3.01)
IR (95% CI) per 100 PY	1.25 (0.73, 1.99)	1.29 (0.75, 2.07)	1.27 (0.88, 1.77)	0.92 (0.49, 1.57)
HR (95% CI) vs TNFi	1.37 (0.67, 2.82)	1.39 (0.68, 2.87)	1.38 (0.73, 2.62)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.02 (0.52, 1.99)	--	--
Rest of the World				
N	1053	1047	2100	1019
n (%)	30 (2.85)	34 (3.25)	64 (3.05)	24 (2.36)
IR (95% CI) per 100 PY	0.79 (0.53, 1.13)	0.96 (0.66, 1.34)	0.87 (0.67, 1.11)	0.66 (0.42, 0.98)
HR (95% CI) vs TNFi	1.20 (0.70, 2.05)	1.45 (0.85, 2.44)	1.32 (0.82, 2.11)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.21 (0.74, 1.98)	--	--

^a Combined tofacitinib 5 mg BID and tofacitinib 10 mg BID.

^b MACE includes nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and cardiovascular deaths excluding pulmonary embolism.

Abbreviations: TNFi = tumor necrosis factor inhibitors, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, PY = patient years

Source: Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine 2022; 386(4): 316-326.

表七 ORAL Surveillance 中癌症 (排除 NMSC) 事件之整體和年齡 / 地區分層分析之發生率和風險比 ⁴

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	All Tofacitinib ^a	TNFi
Malignancies excluding NMSC				
N	1455	1456	2911	1451
n (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
IR (95% CI) per 100 PY	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) vs TNFi	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.00 (0.70, 1.43)	--	--
≥ 65 Years				
N	413	478	891	462
n (%)	28 (6.78)	27 (5.65)	55 (6.17)	18 (3.90)
IR (95% CI) per 100 PY	1.88 (1.25,2.72)	1.70 (1.12,2.48)	1.79 (1.35,2.33)	1.05 (0.62,1.67)
HR (95% CI) vs TNFi	1.79(0.99,3.23)	1.63 (0.90,2.95)	1.70 (1.00,2.90)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	0.91 (0.54,1.55)	--	--
< 65 Years				
N	1042	978	2020	989
n (%)	34 (3.26)	33 (3.37)	67 (3.32)	24 (2.43)
IR (95% CI) per 100 PY	0.85(0.59,1.19)	0.89 (0.61,1.24)	0.87 (0.67,1.10)	0.64 (0.41,0.95)
HR (95% CI) vs TNFi	1.33 (0.79,2.25)	1.39 (0.82,2.35)	1.36 (0.85,2.17)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.04 (0.65,1.68)	--	--
North America				
N	402	409	811	432
n (%)	29 (7.21)	27 (6.60)	56 (6.91)	16 (3.70)
IR (95% CI) per 100 PY	1.97(1.32,2.82)	1.86 (1.22, 2.70)	1.91 (1.44, 2.48)	0.99 (0.57, 1.62)

表七 ORAL Surveillance 中癌症 (排除 NMSC) 事件之整體和年齡 / 地區分層分析之發生率和風險比 ⁴ (續)

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	All Tofacitinib ^a	TNFi
North America				
HR (95% CI) vs TNFi	1.97 (1.07, 3.63)	1.86 (1.00, 3.46)	1.92 (1.10, 3.34)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	0.94 (0.56, 1.59)	--	--
Rest of the World				
N	1053	1047	2100	1019
n (%)	33 (3.13)	33 (3.15)	66 (3.14)	26 (2.55)
IR (95% CI) per 100 PY	0.82 (0.57, 1.15)	0.86 (0.59, 1.20)	0.84 (0.65, 1.07)	0.67 (0.44, 0.98)
HR (95% CI) vs TNFi	1.23 (0.73, 2.05)	1.28 (0.76, 2.14)	1.25 (0.79, 1.97)	--
HR (95% CI) 5 mg vs 10 mg	--	1.04 (0.64, 1.69)	--	--

^a Combined tofacitinib 5 mg BID and tofacitinib 10 mg BID.

Abbreviations: NMSC = non-melanoma skin cancer, TNFi = tumor necrosis factor inhibitors, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, PY = patient years

Source: Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine 2022; 386(4): 316-326.

表八 ORAL Surveillance 中特殊關注不良事件 (adverse events of special interest) 之風險比 ⁴

	Tofacitinib 5 mg BID N=1455	Tofacitinib 10 mg BID N=1456	TNFi N=1451
Serious infection			
n (%)	141 (9.7)	169 (11.6)	119 (8.2)
HR (95% CI) vs TNFi	1.17 (0.92, 1.50)	1.48 (1.17, 1.87)	--
Adjudicated opportunistic infection			
n (%)	39 (2.7)	44 (3.0)	21 (1.4)
HR (95% CI) vs TNFi	1.82 (1.07, 3.09)	2.17 (1.29, 3.66)	--
All herpes zoster, serious and nonserious			
n (%)	180 (12.4)	178 (12.2)	58 (4.0)
HR (95% CI) vs TNFi	3.28 (2.44, 4.41)	3.39 (2.52, 4.55)	--
Adjudicated hepatic event			
n (%)	46 (3.2)	72 (4.9)	35 (2.4)
HR (95% CI) vs TNFi	1.29 (0.83, 2.00)	2.14 (1.43, 3.21)	--
Adjudicated NMSC			
n (%)	31 (2.1)	33 (2.3)	16 (1.1)
HR (95% CI) vs TNFi	1.90 (1.04, 3.47)	2.16 (1.19, 3.92)	--
Adjudicated pulmonary embolism			
n (%)	9 (0.6)	24 (1.6)	3 (0.2)
HR (95% CI) vs TNFi	2.93 (0.79, 10.83)	8.26 (2.49, 27.43)	--
Adjudicated Deep Vein Thrombosis			
n (%)	11 (0.8)	15 (1.0)	7 (0.5)
HR (95% CI) vs TNFi	1.54 (0.60, 3.97)	2.21 (0.90, 5.43)	--
Adjudicated Venous Thromboembolism			
n (%)	17 (1.2)	34 (2.3)	10 (0.7)
HR (95% CI) vs TNFi	1.66 (0.76, 3.63)	3.52 (1.74, 7.12)	--

表八 ORAL Surveillance 中特殊關注不良事件 (adverse events of special interest) 之風險比 ⁴ (續)

	Tofacitinib 5 mg BID N=1455	Tofacitinib 10 mg BID N=1456	TNFi N=1451
Adjudicated Death from Any Cause (All-Cause Death)			
n (%)	26 (1.8)	39 (2.7)	17 (1.2)
HR (95% CI) vs TNFi	1.49 (0.81, 2.74)	2.37 (1.34, 4.18)	--

Abbreviations: NMSC = non-melanoma skin cancer, TNFi = tumor necrosis factor inhibitors, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, CI = confidence interval

Source: Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(4): 316-326.

進一步搜尋文獻，探討 MACE、血栓、惡性腫瘤、死亡等風險之文獻多是針對治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品，且以 RA 適應症為最大宗；而治療血液性疾病之 JAK 抑制劑類藥品的文獻則較少著墨於相關主題。

2019 年 Jürgen Wollenhaupt 等人發表一項安全性資料蒐集長達 9.5 年的開放性長期延伸試驗 (ORAL Sequel) 的最終結果，以評估 tofacitinib 5 mg BID 和 10 mg BID 用於 RA 病人的安全性和療效。ORAL Sequel 研究納入 4,481 名已完成第一期、第二期及第三期 tofacitinib 臨床試驗的 RA 病人，tofacitinib 的總暴露時間達 16,291 人年。整體而言，共有 52% 的病人停用藥物(其中 24% 是因發生不良事件，4% 是因療效不佳)。在惡性腫瘤(排除 NMSC)、MACE、全死因死亡、深層靜脈栓塞和肺栓塞所觀察到的發生率(每 100 人年) 分別為 0.8 (95% CI: 0.70-1.0)、0.4 (95% CI: 0.3-0.5)、0.3 (95% CI: 0.2-0.4)、0.1 (95% CI: 0.1-0.2) 和 0.1 (95% CI: 0.1-0.2)，與先前 tofacitinib 各期臨床試驗和長期延伸試驗中觀察到的結果一致，也與 TNFi 和其他 bDMARDs (biological disease-modifying antirheumatic drugs) 的結果相當 ⁵。

2020 年 Philip Mease 等人分析 tofacitinib 用於類風濕性關節炎、乾癬性關節炎及乾癬之臨床研究 (排除 ORAL Surveillance 研究) 及上市後觀察性資料 (包含美國類風濕性關節炎登記 Corrona RA registry、保險資料庫 IBM MarketScan research database 和美國不良反應資料庫 FAERS) 中，深層靜脈栓塞 (DVT)、肺栓塞 (PE)、靜脈栓塞 (VTE，含 DVT/PE) 和動脈栓塞 (ATE) 的發生率，結果顯示無論在安慰劑對照研究或活性對照研究中，tofacitinib 組與安慰劑組、adalimumab 組或 MTX 組的動靜脈栓塞發生率皆相似，惟具有心血管或靜脈栓塞風險因子的病人有較高的動靜脈栓塞發生率。進一步比較上述臨床研究之結果與觀察性資料，在 Corrona RA registry 中，tofacitinib 於不同適應症的 VTE 發

生率與臨床研究中相近；而在 IBM MarketScan research database 可發現 tofacitinib 用於 RA 病人的 VTE 發生率高於臨床研究，但與 bDMARDs 結果相近；在美國 FAERS 資料庫中則未偵測到 VTE、ATE 的安全性訊號⁶。

另有多篇利用臨床試驗資料進行統合分析或以上市後觀察性資料（如疾病登記、保險資料庫等）探討 tofacitinib 與這些重大風險之文獻，然其研究結果皆未顯示 tofacitinib 相較於 bDMARDs 或 TNFi 增加惡性腫瘤、靜脈栓塞、MACE、死亡等風險⁷⁻⁹。

台灣一項以 XTRA registry 資料所進行之為期五年、多中心的前瞻性觀察性研究，評估 RA 病人使用 tofacitinib 和 TNFi 的長期療效和安全性，該研究共納入 145 位使用 tofacitinib 及 122 位使用 TNFi 治療 RA 的病人，分析結果顯示兩組治療組在死亡（tofacitinib n=2 (1.4%), TNFi n=4 (3.3%)）、MACE（tofacitinib n=0, TNFi n=1 (0.8%)）、惡性腫瘤（tofacitinib n=3 (2.1%), TNFi n=1 (0.8%)）、靜脈栓塞（tofacitinib n=0, TNFi n=0）等不良反應的發生率上並未有顯著的差異¹⁰。

2020 年 Mark C Genovese 等人綜合分析 7 項第二期及第三期臨床試驗之結果，觀察到 baricitinib 4 mg 組相較於安慰劑組有較高的 VTE 發生率¹¹。2022 年 Viktor Molander 等人利用瑞典疾病登記資料（Swedish Rheumatology Quality Register）探討 RA 病人使用 JAK 抑制劑的 VTE 風險，結果顯示使用 baricitinib 相較於 TNFi 有較高的 VTE 風險（HR= 1.79, 95% CI= 1.25-2.55）¹²。

此外，一項觀察性世代研究（B023 study）利用美國、歐盟與日本之疾病登記和健康保險資料，以新使用者活性對照設計（new user active comparator design）來探討 RA 病人使用 baricitinib 相較於 TNFi 之 VTE、MACE 和嚴重感染風險。在 14 個資料庫來源中共有 9,013 位符合納入條件之 baricitinib 使用者，其中 7,606 位經傾向分數配對 TNFi（adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab 或 infliximab）使用者，baricitinib 總暴露為 5,879 人年，TNFi 總暴露為 6,512 人年，其中以瑞典 ARTIS 資料庫和法國 SNDS 資料庫貢獻最多 baricitinib 暴露人年。研究分析各資料庫中兩用藥組別之特殊關注不良事件發生率比（incidence rate ratios, IRR）和發生率差（incidence rate differences, IRD），再以統合分析（meta-analysis）方法計算特殊關注不良事件之整體 IRR 和 IRD，結果顯示整體而言，baricitinib 相較於 TNFi 增加 VTE 風險（IRR= 1.51；95% CI= 1.10-2.08、IRD= 0.26；95% CI= -0.04-0.57），而 MACE 及嚴重感染風險雖有較高的 IRR 但未達顯著差異（MACE IRR= 1.54；95% CI= 0.93-2.54、IRD 0.22；95% CI= -0.07-0.52；嚴重感染 IRR= 1.36；95% CI= 0.86-2.13、IRD 0.57；95% CI= -0.07-1.21）；然而不同資料庫的個別分析結果並非完全一致，以 MACE 為例，瑞典 ARTIS 分析結果未發現 baricitinib 風險高於 TNFi（IRR= 0.94；95% CI= 0.45-1.96），但法國 SNDS 分析結果卻觀察到相反結果（IRR= 2.33；95% CI= 1.15-4.74），作者推測可能與兩國之

藥品使用建議不同導致病人的基本特性不一致有關 (法國先前即建議 baricitinib 於後線使用，故 SNDS 中病人的嚴重度相較於 ARTIS 可能有較多屬難治型疾病)。然不論是 VTE、MACE 或是嚴重感染風險，皆可觀察到發生特殊關注不良事件病人的平均年齡高於整體病人的平均年齡。此外，該研究之平均追蹤時間僅 9 個月，可能較難完整反映長期用藥的潛在風險 (如 MACE 或 VTE)¹³。

另有其他學者綜合分析多項 baricitinib 臨床試驗之結果以探討 RA 病人¹⁴ 和異位性皮膚炎 (AD) 病人¹⁵ 使用 baricitinib 的安全性，結果顯示使用 baricitinib 並未增加惡性腫瘤、MACE、VTE 和死亡之安全性疑慮。Peter C. Taylor 等人進一步利用臨床試驗整合數據探討 baricitinib 用於 RA (總暴露 14,744 人年)、AD (總暴露 4,628 人年) 和圓禿 (alopecia areata (AA)，總暴露 1,868 人年) 病人族群的 MACE、惡性腫瘤、VTE、嚴重感染和死亡之風險，並將病人依風險因子有無分為高風險 (≥65 歲或具有至少一項特定風險因子) 和低風險 (65 歲以下且未具有特定風險因子) 進行分析，結果顯示在 RA、AD 和 AA 各組別的特殊關注不良事件發生率，於低風險病人分別為 MACE (0.05, 0.04, 0)、惡性腫瘤 (0.20, 0.13, 0)、VTE (0.09, 0.04, 0)、嚴重感染 (1.73, 1.18, 0.6) 和死亡 (0.04, 0, 0)；於高風險病人分別為 MACE (0.70, 0.25, 0.10)、惡性腫瘤 (1.23, 0.45, 0.31)、VTE (0.66, 0.12, 0.10)、嚴重感染 (2.95, 2.30, 1.05) 和死亡 (0.78, 0.16, 0)，可觀察到低風險病人的特殊關注不良事件發生率低於高風險病人 (不論適應症)，且 RA 病人的特殊關注不良事件發生率整體上高於 AD 和 AA 病人，而即使是 AD 和 AA 的高風險病人，其特殊關注不良事件的發生率仍低。作者建議應依據個別病人之疾病負擔、風險因子和治療反應來評估其使用 baricitinib 的風險效益¹⁶。

其他用於慢性發炎性疾病治療之 JAK 抑制劑類藥品如 upadacitinib¹⁷⁻¹⁸、peficitinib¹⁹、filgotinib²⁰⁻²¹ 等，多篇文獻統合分析 RA 臨床試驗數據的結果，皆未發現使用 JAK 抑制劑類藥品相較於安慰劑組和 / 或活性對照組 (MTX 或 TNFi) 增加惡性腫瘤、MACE、VTE、死亡等風險，但觀察到發生 MACE 和血栓事件病人大多具有至少一個以上 RA 以外的風險因子。

此外，亦有多篇文獻針對用於慢性發炎性疾病之整類 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、血栓、惡性腫瘤、死亡等風險進行系統性回顧和統合分析 (meta-analysis)，並進一步分層分析各適應症或個別藥品，其結果皆未顯示 JAK 抑制劑類藥品相較於安慰劑組和 / 或活性對照組顯著增加 MACE、血栓、惡性腫瘤、死亡等風險²²⁻²⁶。

由於 tofacitinib 的 ORAL Surveillance 研究結果，及 baricitinib 一項觀察性研究 (B023 study) 的初步結果顯示 RA 病人使用 baricitinib 相較於 TNFi 可能增加 MACE 和 VTE 風險，歐洲醫藥管理局 (EMA) 啟動安全性評估欲確認 ORAL Surveillance 觀察到的安全性疑慮是否可視為同類效應，此次評估主要針對治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品 (包

含 abrocitinib、filgotinib、upadacitinib、baricitinib、tofacitinib)。另 baricitinib 核准用於 COVID-19 治療因屬短期使用，預期不會受到此次安全性疑慮影響，故排除於此次評估範圍；而用於骨髓增生性疾病之 JAK 抑制劑類藥品（如 ruxolitinib 和 fedratinib），因其病人族群在背景風險、共病、預期壽命等皆有別於慢性發炎性疾病之病人，評估 ORAL Surveillance 研究觀察到的安全性疑慮是否影響此類藥品的風險效益平衡需有不同的考量，故同樣排除於此次評估範圍²⁷。

EMA 經整體性評估的結果認為，目前沒有新的數據或證據影響 JAK 抑制劑類藥品個別成分用於現行核准適應症之臨床效益，對於 TNFi 反應不佳（不論適應症）或採全身性治療但反應不佳的 AD 病人，使用該類藥品之效益仍具臨床重要性。在非臨床研究數據部分，EMA 參考廠商新藥申請時提交的資料並納入三篇直接比較個別成分藥效活性之細胞試驗（head-to-head in vitro cellular assay）相關文獻²⁸⁻³⁰，以及其他毒理研究作為考量。*In vitro / in vivo* 安全性藥理研究和重複劑量毒性試驗結果顯示 5 種 JAK 抑制劑對心血管功能皆未有顯著的影響；而動物試驗、毒理試驗和致癌性研究皆能支持 JAK 抑制劑可能具有增加感染和潛在發生惡性腫瘤的風險。EMA 認為 JAK 抑制劑個別成分藥品之化學結構和藥動性質並不盡相同，其作用於受器的選擇性亦不相同而可能影響各成分間的臨床療效和安全性，但各成分藥品間卻也具有極類似的藥理機轉（例如 5 種 JAK 抑制劑對於抑制 JAK1 皆有高度選擇性）。由於抑制 JAK 涉及一系列複雜的過程，現有證據仍無法將這些嚴重風險歸因於特定的 JAK 傳遞路徑或特定的 JAK 受器，因此 EMA 認為在有更多證據前，可將 ORAL Surveillance 觀察到的安全性風險（MACE、VTEs、嚴重感染、惡性腫瘤等）視為同類效應。

而這些風險是否可外推至治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品現行核准之各適應症及其相對應病人族群，仍需考量這些族群間的相似程度。目前其他 JAK 抑制劑並沒有像 tofacitinib ORAL Surveillance 的隨機對照臨床試驗資料可供參考。EMA 經評估資訊並諮詢各領域專家意見，認為成人關節炎（RA 及 PsA）病人族群與 ORAL Surveillance 試驗中的 RA 病人族群具有足夠的相似度而可將試驗結果外推至此族群；再考量其他風溼免疫疾病和 UC 病人族群之疾病特性和風險因子，EMA 亦認為與 ORAL Surveillance 試驗族群具有足夠相似度，因此研究結果也適用於這類族群；而 AD 病人族群普遍具有的風險因子雖與 RA 族群稍有不同（如年齡和共病），但研究指出 AD 病人相較於一般大眾仍具有較高的心血管共病症風險³¹，因此認為 ORAL Surveillance 研究結果同樣可外推至 AD 病人族群；雖然相較於 RA 病人，圓禿（AA）病人族群對於這些重大安全疑慮通常具有較少的風險因子，然而專家們認為只要病人具有相關風險因子（不論適應症）則應視為對於本次討論的安全性疑慮具有同等的風險。且 JAK 抑制劑藥品通常需長期使用，即使不具有風險因子的病人也有潛在長期暴露的風險，因此這些重大不良事件的風險即使只是小幅增加仍可能具有重要臨床意義。

綜上，由於這些風險可被視為同類效應，且個別治療族群具有一定程度之相似性（如具有發生這些重大不良事件的相同風險因子），故 EMA 結論認為 ORAL Surveillance 試驗觀察到的結果可適用於治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品所有現行核准適應症及其相對應的病人族群，包含 AA 和 AD。此外，EMA 和專家們也提到，ORAL Surveillance 的研究對象為具有高心血管風險的 RA 病人，且這些病人有平均 10 年以上的 RA 病史⁴，此可能與歐盟核准適應症下的用藥族群有多方面不同之處。EMA 也指出 ORAL Surveillance 觀察到的絕對風險在較低背景風險的病人族群中可能較低，如何針對較低背景風險的病人族群估算不同族群的絕對風險，以及依據疾病特性衡量風險與預期臨床效益之平衡，並且提出相對應的風險管控措施，是主要的困難點，且針對 ORAL Surveillance 試驗結果外推至各核准適應症病人族群的適用程度（generalisability）尚存在一些不確定性。有鑑於此，EMA 認為更精準且關注於辨識病人個人的風險因子，相較於限縮使用族群，是維持正向風險效益平衡較合適的選擇，並且不會剝奪較低風險病人獲得有效治療的權益。

各國行政決策暨仿單檢視

各國衛生主管機關經整體性評估後，多數認為 ORAL Surveillance 研究結果可視為同類效應並外推至其他治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品（如 baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、abrocitinib），而有些國家亦認為無法排除治療血液性疾病之 JAK 抑制劑（如 ruxolitinib、fedratinib）可能具有類似的風險，故針對這類藥品也採取相關的預防性風險管控措施。各國採取之管控措施簡述如下（表九）：

- 美國 FDA 針對治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品修訂仿單「加框警語」和「警語及注意事項」段落以包含 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡風險資訊，並限縮這類藥品應於病人對一或多種 TNFi 療效不佳或無法耐受時才能使用；而治療血液性疾病之其他 JAK 抑制劑如 ruxolitinib 和 fedratinib，亦修訂仿單以包含 MACE、次發性惡性腫瘤、血栓等風險資訊。
- 加拿大 Health Canada 修訂 tofacitinib 仿單之「加框警語」和「警語及注意事項」段落以包含 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡風險資訊，並限縮 tofacitinib 用於 RA 治療時應在 methotrexate 和一種或多種 DMARDs 無法耐受或療效不佳時才能使用。另基於同類藥品具有相似的機轉，無法排除其他 JAK 抑制劑類藥品（abrocitinib、baricitinib、upadacitinib、fedratinib、ruxolitinib）也可能具有 MACE、血栓和惡性腫瘤風險，故作為預防性措施，決議更新全部 JAK 抑制劑類藥品的仿單（包含治療慢性發炎性疾病和血液性疾病之 JAK 抑制劑），以包含具一致性的 MACE、血栓和惡性腫瘤風險之警語。
- 歐盟 EMA 評估認為 tofacitinib 相較於 TNFi 具有較高的 MACE、血栓、癌症、嚴重感染和全死因死亡風險，而這些風險同樣適用於現行所有核准治療慢性發炎性疾病之 JAK

抑制劑類藥品 (abrocitinib、filgotinib、upadacitinib、baricitinib、tofacitinib)，故決議針對該類藥品採取新的風險管控措施：(1) 建議以下族群僅能於沒有其他適合的治療方案下才使用該類藥品：65 歲以上、具有動脈粥狀硬化心血管疾病或其他心血管風險因子 (如目前吸菸或過去長期吸菸) 及具有惡性腫瘤風險因子 (如現正患有惡性腫瘤或具有惡性腫瘤病史) 的病人；(2) JAK 抑制劑類藥品應審慎用於具有其他 VTE 風險因子的病人；(3) 對於具有 MACE、VTE 或惡性腫瘤風險因子以及 65 歲以上的病人族群，若可以的話應降低用藥劑量。該類藥品之仿單將更新以包含新的使用建議和警語。

- 英國 MHRA 和澳洲 TGA 所建議之仿單修訂內容與歐盟 EMA 整體上一致。

表九 各國針對 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡等風險之仿單修訂摘要

	美國	加拿大	歐盟 / 英國	澳洲
Tofacitinib				
適應症	限縮 於使用 ≥ 一種 TNFi 無法耐受或療效不佳 (現行核准所有適應症，包含 RA、PsA、AS、UC、pcJIA)	限縮 於 RA 治療時應在 methotrexate 和一種或多種 DMARDs 無法耐受或療效不佳時才能使用	維持原核准適應症	維持原核准適應症
加框警語	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡相關風險資訊	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡相關風險資訊	加刊 / 修訂特定高風險族群應於沒有其他適合可行的替代療法時才能使用	加刊 / 修訂特定高風險族群應於沒有其他適合可行的替代療法時才能使用
用法用量	10 mg BID 或 22 mg QD 劑量相關使用建議刊載於其他段落	加刊 / 修訂 10mg BID 劑量相關使用建議	加刊 / 修訂 10 mg BID 劑量相關使用建議	加刊 / 修訂 10 mg BID 劑量相關使用建議
警語及注意事項	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡等風險資訊	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓等風險資訊	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、VTE 和用於 65 歲以上族群等風險資訊	加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡和用於 65 歲以上族群等風險資訊
不良反應 & 臨床研究	加刊 ORAL Surveillance 研究結果 / 數據	加刊 ORAL Surveillance 研究結果 / 數據	加刊 ORAL Surveillance 研究結果 / 數據	加刊 ORAL Surveillance 研究結果 / 數據
其他治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑 (如 baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、abrocitinib)				
適應症	限縮 於使用 ≥ 一種 TNFi 無法耐受或療效不佳 (適用於 RA、PsA、AS、UC 等適應症)	維持原核准適應症	維持原核准適應症	維持原核准適應症

表九 各國針對 JAK 抑制劑類藥品之 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡等風險之仿單修訂摘要 (續)

	美國	加拿大	歐盟 / 英國	澳洲
其他治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑 (如 baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、abrocitinib)				
加框警語	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡相關風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓和死亡相關風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂特定高風險族群應於沒有其他適合可行的替代療法時才能使用	(Class warning) 加刊 / 修訂特定高風險族群應於沒有其他適合可行的替代療法時才能使用
用法用量	X	X	加刊 / 修訂特定高風險族群建議採用較低劑量，並依個別藥品進行劑量修訂	X
警語及注意事項	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡等風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓等風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、VTE 和用於 65 歲以上族群等風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、惡性腫瘤、血栓、死亡、用於老年族群等風險資訊
治療血液性疾病之 JAK 抑制劑 (如 ruxolitinib、fedratinib)				
適應症	維持原核准適應症	維持原核准適應症	維持原核准適應症	維持原核准適應症
加框警語	X	X	X	X
用法用量	X	X	X	X
警語及注意事項	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、次發性惡性腫瘤、血栓等風險資訊	(Class warning) 加刊 / 修訂 MACE、次發性惡性腫瘤、血栓等風險資訊	歐盟 fedratinib 和 ruxolitinib 仿單已刊載 MACE、次發性惡性腫瘤、血栓等風險資訊；而英國僅 fedratinib 仿單有刊載相關資訊	Ruxolitinib 仿單已刊載 MACE、次發性惡性腫瘤、血栓等風險資訊；而澳洲尚未核准 fedratinib 許可證

討論與總結

截至 2023 年 3 月 28 日止，國內接獲多件 JAK 抑制劑類藥品導致 MACE、惡性腫瘤 (排除 NMSC)、血栓的通報案件，但絕大多數為 tofacitinib 案件，且發生不良反應之個案多為年長者；其他成分藥品案件極少或未接獲，此可能與 tofacitinib 於國內上市使用時間較長有關。

我國健保目前給付 JAK 抑制劑類藥品用於慢性發炎性疾病限作為後線治療，且限特定科別專科醫師使用並需事前審查。Tofacitinib 自 2014 年開始給付，baricitinib 則自 2018

年開始給付，分析此兩種成分藥品於 2015-2019 年之健保資料，結果顯示整體處方數呈現逐年成長趨勢。透過使用者之處方狀況，可得知 tofacitinib 之使用型態以連續且穩定的長期使用為主。此外，國內 tofacitinib 和 baricitinib 之新使用者高達近 7 成過去未曾使用過 TNFi；且觀察歷年來 tofacitinib 首次處方前一年曾使用 TNFi 的比例，整體呈現下降的趨勢。

大型上市後安全性研究 ORAL surveillance 研究結果顯示 tofacitinib 相較於 TNFi 增加 MACE、惡性腫瘤（排除 NMSC）、血栓和死亡的風險，但無法確認其他 JAK 抑制劑類藥品及其他非本次試驗之族群（50 歲以上且具有至少一項其他心血管風險因子的活動性 RA 病人）是否同樣具有類似的風險。此外，該試驗受試者以白人族群為主（> 7 成），亞洲族群僅占不到 5%。

進一步搜尋文獻，數篇綜合分析 tofacitinib 使用於 RA 族群的臨床試驗和長期延伸試驗研究皆顯示 tofacitinib 的 MACE、惡性腫瘤（排除 NMSC）、PE/DVT、全死因死亡發生率多與 TNFi 和其他 bDMARDs 相當，未發現新增風險。此外，利用 RA 疾病登記和健康保險資料所進行的上市後觀察性研究亦顯示 tofacitinib 相較於 bDMARDs 未增加 MACE、惡性腫瘤（排除 NMSC）、動靜脈栓塞事件和死亡之風險。上述多項研究之結果與 ORAL surveillance 試驗有所出入，推測主要原因可能為研究對象之差異：ORAL surveillance 研究對象僅限於 50 歲以上且具有至少一項其他心血管風險因子的活動性 RA 病人，而上述研究納入對象為曾接受 tofacitinib 治療之 RA 成人病人，並未限制於本身風險較高的年長和具心血管風險因子族群。

而對於其他 JAK 抑制劑，目前仍舊缺乏大型的直接比較（head-to-head）臨床試驗來證實藥品與這些風險間的關聯，但一項多資料庫來源之觀察性研究（B023 study）的結果顯示，baricitinib 相較於 TNFi 可能增加 VTE 風險，而 MACE 和嚴重感染風險雖於 baricitinib 組別有較高的發生率但未達顯著差異。目前多篇針對個別成分藥品綜合分析臨床試驗和長期延伸試驗的研究或對整類 JAK 抑制劑進行的系統性回顧和統合分析，其研究結果並未顯示 JAK 抑制劑類藥品增加這些嚴重風險。然於文獻回顧部分須注意以下限制：由於 RA 為 JAK 抑制劑最早核准之適應症，故搜尋結果仍以 RA 之相關研究為大宗，較缺乏使用於其他適應症之文獻。此外，部分綜合分析之研究來源為短期臨床試驗，需考量觀察時間可能不足以觀察到較罕見且潛伏期較長的不良事件。整體而言，現有證據尚無法確認所有 JAK 抑制劑類藥品於現行核准適應症上相較於安慰劑和 / 或活性對照組都會增加 MACE、惡性腫瘤（排除 NMSC）、VTE 和死亡的風險，但可觀察到在年長族群且具有心血管或血栓風險因子的族群，其 MACE 和血栓風險可能較高。

各國主管機關經整體性評估後，基於同類藥品間具有相似的藥理機轉，且慢性發炎性疾病病人族群間可能具有一定程度之相似性（如具有相同的風險因子），並潛在長期藥品暴露的風險，故將 ORAL surveillance 研究結果視為同類效應而針對整類 JAK 抑制劑採取相關

風險管控措施。

我國衛生福利部食品藥物管理署經綜合評估 JAK 抑制劑類藥品之整體風險與效益後，已分別於 2022 年 6 月 27 日及 2024 年 3 月 27 日發函要求 JAK 抑制劑類藥品之許可證持有商限期修訂中文仿單：tofacitinib 仿單於「特殊警語」、「警語 / 注意事項」及「臨床試驗經驗」段加刊嚴重心臟相關事件（如心臟病或中風）、癌症、血栓及死亡等相關安全性資訊，並於「警語 / 注意事項」段另加刊 65 歲以上族群使用之安全性資訊；其他治療慢性發炎性疾病之 JAK 抑制劑類藥品仿單於「警語 / 注意事項」段加刊嚴重心臟相關事件（如心臟病或中風）、癌症、血栓、死亡及 65 歲以上族群使用等相關安全性資訊；而治療血液性疾病之 JAK 抑制劑類藥品仿單於「警語 / 注意事項」段加刊主要心血管不良事件、次發性惡性腫瘤及血栓等安全性資訊。期許能透過這些風險管控措施，進一步加強臨床醫療人員和病人對於相關風險之警覺，保障民眾之用藥安全。

◎ 參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. September 1, 2021. Retrieved March 8, 2024, from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
2. Health Canada – Recalls and safety alerts: Janus Kinase Inhibitors and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Thrombosis (Including Fatal Events) and Malignancy. October 31, 2022. Retrieved March 8, 2024, from <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/janus-kinase-inhibitors-and-risk-major-adverse-cardiovascular-events-thrombosis>
3. European Medicines Agency – Referral: EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. March 22, 2023. Retrieved March 8, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
4. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(4): 316-326.
5. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis research & therapy* 2019; 21(1): 1-18.
6. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79(11): 1400-1413.
7. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD open* 2020; 6(3): e001395.
8. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, et al. Risk of venous thromboembolism associated

- with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology* 2022; 61(1): 121-130.
9. Kremer JM, Bingham III CO, Cappelli LC, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR open rheumatology* 2021; 3(3): 173-184.
10. Hsieh SC, Chen WS, Hu JC, Sung WY, Tsai WC, et al. Real-world Data of Tofacitinib versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Taiwanese Patients with Rheumatoid Arthritis from a Drug-based Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9)
11. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Burmester G, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *The Lancet Rheumatology* 2020; 2(6): e347-e357.
12. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023; 82(2): 189-197.
13. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, et al. Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatology and Therapy* 2023; 10(1): 201-223.
14. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81: 335-343.
15. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021; 35(2): 476-485.
16. Taylor PC, Bieber T, Alten R, Witte T, Galloway J, Deberdt W, et al. Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. *Advances in Therapy* 2023; 40(4): 1867-1883.
17. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD open* 2022; 8(1): e002012.
18. Conaghan PG, Mysler E, Tanaka Y, Da Silva-Tillmann B, Shaw T, Liu J, et al. Upadacitinib in rheumatoid arthritis: a benefit-risk assessment across a Phase III program. *Drug safety* 2021; 44(5): 515-530.
19. Takeuchi T, Tanaka Y, Rokuda M, Izutsu H, Kaneko Y, Fukuda M, Kato D, et al. A pooled safety analysis of peficitinib (ASP015K) in Asian patients with rheumatoid arthritis treated over a median of 2 years. *Modern rheumatology* 2021; 31(3): 543-555.
20. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van Der Heijde D, Simon JA, Baraf HS, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80(7): 848-858.
21. Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, Kivitz A, Matzkies F, Genovese MC, et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81(2): 184-192.
22. Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of risk of incident venous

- thromboembolism with atopic dermatitis and treatment with Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology* 2022.
23. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2019; 78(8): 1048-1054.
 24. Bilal J, Riaz IB, Naqvi SAA, Bhattacharjee S, Obert MR, Sadiq M, et al. Janus kinase inhibitors and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021; 96(7): 1861-1873.
 25. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of Janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmunity Highlights* 2021; 12(1): 1-14.
 26. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1554-1573.
 27. European Medicines Agency – Janus Kinase inhibitors (JAKi) Article-20 procedure - Assessment report. January 12, 2023. Retrieved March 8, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf
 28. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80(7): 865-875.
 29. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis research & therapy* 2019; 21(1): 1-10.
 30. Dowty M, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacology research & perspectives* 2019; 7(6): e00537.
 31. Ivert LU, Johansson EK, Dal H, Lindelöf B, Wahlgren CF, Bradley M, et al. Association Between Atopic Dermatitis and Cardiovascular Disease: A Nationwide Register-based Case-control Study from Sweden. *Acta dermato-venereologica* 2019; 99(10).



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB/IG粉絲專頁：聰明用藥醫點通

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 藥品安全有把關

發行人：林靜儀

總編輯：陳文雯

編輯顧問：柯博升、朱家瑜、林敏雄、林瑞宜

編輯委員：王郁青、吳宛倫、沈若楠、祁若鳳、林建良

林淑文、陳怡珊、黃薇伊、黃纖芬、趙必暉

蕭斐元、謝右文、簡美夷

執行編輯：周珮瑜、翁家明

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會

全國藥物不良反應通報中心

地址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電話：(02)2358-7343

(02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>

ISSN 2959-0248

