

適健膚外用軟膏

STAQUIS Topical Ointment

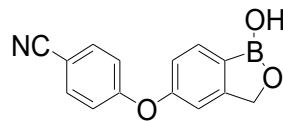
衛部藥輸字第 027999 號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

適健膚含有 2% 的 crisaborole (w/w)，為以凡士林為基底的白色至米白色軟膏，供外用。其活性成分 crisaborole 為磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制劑。

Crisaborole 的化學式為 5-(4-cyanophenoxy)-1,3-dihydro-1-hydroxy-[2,1]-benzoxaborole。分子式為 $C_{14}H_{10}BNO_3$ ，分子量為 251.1 g/mol。

結構式如



Crisaborole 原料藥易溶於一般有機溶劑，如異丙醇和丙二醇，但不溶於水。

1.1 有效成分及含量

每克 (2%) 含有 20 mg crisaborole。

1.2 賦形劑

軟膏賦形劑為 white petrolatum、propylene glycol、mono- and di-glycerides、paraffin、butylated hydroxytoluene 以及 edetate calcium disodium。

1.3 劑型

軟膏

1.4 藥品外觀

白色至米白色軟膏。

2. 適應症

適用於患有輕度至中度異位性皮膚炎的成人及 3 個月大以上兒科病人的外用治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

每日兩次在患處塗上薄薄一層的適健膚以治療活動性疾病（active disease）。

一旦患處清除或幾乎清除，可在最常受影響的患處每日一次塗上薄薄一層的適健膚作為維持治療[參見臨床試驗資料 (12)]。

適健膚僅供外用，不適用於眼睛、口服或陰道內之使用。

4. 禁忌

已知對 crisaborole 或配方中任何成分過敏的病人禁用適健膚[參見警語/注意事項 (5.1)]。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應

適健膚治療之病人曾發生過敏反應包括接觸性蕁麻疹。在患處或遠處發生嚴重瘙癢、腫脹和紅斑時，應懷疑有過敏。如果出現過敏徵兆與症狀時，請立即停用適健膚並開始適當的治療。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

從在懷孕女性中使用適健膚的病例通報中所獲得的資料不足以說明藥物相關的重大出生缺陷、流產，或其他母體或胎兒不良結果的風險。在動物生殖試驗中，懷孕大鼠和兔子於器官發生期分別口服 crisaborole，其劑量為最大建議人體劑量（maximum recommended human dose，MRHD）的 3 倍與 2 倍，並沒有觀察到不良的發育影響（參見數據）。

特定族群的重大出生缺陷與流產的背景風險仍屬未知。所有懷孕都帶有一些出生缺陷、流產或其他不良結果的風險。在美國的一般族群中，臨床上認可懷孕的重大出生缺陷與流產的背景風險分別為 2%至 4% 與 15% 至 20%。

數據

動物數據

Crisaborole 對於大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育之影響係以口服 crisaborole 的方式評估。懷孕大鼠在器官發生期口服 crisaborole 劑量高達 300 mg / kg / 日（在曲線下面積[AUC]比較的基礎上為 MRHD 的 3 倍），並沒有對胎兒造成不良反應。懷孕大鼠在器官發生期口服 crisaborole 劑量高達 600 mg / kg / 日（在 AUC 比較基礎上為 MRHD 的 13 倍），並未觀察到與 Crisaborole 相關的胎兒畸形，然而此劑量（600 mg / kg / 日）會造成母體毒性，並伴隨著胎兒體重下降和骨骼的延遲骨化之現象。懷孕兔子在器官發生期以口服 Crisaborole 最高測試劑量 100 mg / kg / 日（在 AUC 比較的基礎上為 MRHD 的 2 倍），並沒有對胎兒造成不良影響。

在產前/產後發育研究中，懷孕大鼠在孕期和哺乳期間（從懷孕第7天到哺乳期的第20天）以胃管經口餵食劑量150、300或600 mg / kg / 日的crisaborole。Crisaborole 在劑量高達300 mg / kg / 日（基於AUC比較，為MRHD 的3倍）對胎兒發育沒有任何不良影響。口服600 mg / kg / 日高劑量的crisaborole，會對懷孕大鼠產生母體毒性，並與流產、幼胎死亡率和幼胎體重減低有關。

6.2 哺乳

風險概要

沒有哺乳女性在局部使用適健膚後，適健膚存在於人類乳汁、母乳哺餵嬰兒的影響或對產乳影響的資料。適健膚可全身吸收。缺乏哺乳期的臨床數據，所以無法明確確定適健膚對母乳哺餵嬰兒的風險。因此，母乳哺餵對發育和健康的益處，應與母親對適健膚的臨床需求以及適健膚對母乳哺餵嬰兒或潛在的母體狀況的任何可能不良影響一起考量。

6.4 小兒

適健膚在 3 個月大(含)及以上兒科病人身上外用治療輕度至中度異位性皮炎的安全性和有效性已建立。每日兩次施用適健膚在此年齡組之使用得到了兩項 28 天適當安慰劑對照之安全性及療效試驗資料的支持（1313 名 2 歲到 17 歲的兒科受試者，其中 874 名接受適健膚治療），一項 28 天開放性、安全性及藥物動力學（PK）試驗（137 名 3 個月大到未滿 2 歲的受試者使用適健膚），以及另一項最多至 8 週的開放性試驗（327 名 5 個月大到未滿 18 歲的兒科受試者使用適健膚）[參見藥物動力學特性 (11) 和臨床試驗資料 (12)]。

適健膚用於未滿 3 個月大兒科病人的安全性和有效性尚未建立。

6.5 老年人

適健膚的臨床研究沒有包括足夠數量的 65 歲以上受試者以確定他們是否與年輕受試者的反應不同。

6.6 肝功能不全

尚未進行肝功能不全受試者的臨床研究。然而，對於輕度至中度肝功能不全的受試者，預計無須調整劑量。

6.7 腎功能不全

尚未進行腎功能不全受試者的臨床研究。然而，預計此病人族群無須調整劑量。

7. 交互作用

藥物交互作用研究

使用人類肝微粒體的體外研究顯示在臨床使用的條件下，crisaborole和代謝物1不會抑制 cytochrome P450 (CYP) 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6和3A4。

代謝物2的體外人類肝微粒體研究顯示其無法抑制 CYP2C19、2D6 和 3A4 的活性；是 CYP1A2 和 2B6 的弱抑制劑；是 CYP2C8 和 2C9的中度抑制劑。對最敏感的酵素CYP2C9進一步研究，使用warfarin 作為 CYP2C9 受質進行臨床試驗。此研究結果顯示無藥物交互作用的可能性。

人類肝細胞的體外研究顯示在臨床使用的條件下，crisaborole和代謝物1和2不會誘發 CYP 酵素活性。

體外研究顯示Crisaborole及其代謝物1不會抑制二磷酸尿核苷 (UDP) - 葡萄糖醛酸基轉移酶 (UGT) 1A1、1A4、1A6、1A9、2B7及2B15的活性。代謝物2不會抑制UGT1A4、1A6、2B7及2B15的活性。代謝物2顯示對UGT1A1有微弱抑制作用；但是在治療濃度下，可預期Crisaborole (及其代謝物) 與UGT1A1受質之間沒有具臨床意義的藥物交互作用。代謝物2顯示對UGT1A9有中度抑制作用，且可能導致敏感性UGT1A9受質的濃度中度增加。

體外研究顯示在臨床使用的條件下，Crisaborole及代謝物1和2預期不會和P糖蛋白 (P-glycoprotein) 受質及有機陰離子或陽離子運輸蛋白之間造成具臨床

意義的交互作用。Crisaborole及代謝物1預期不會抑制乳癌抗藥蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）；代謝物2在治療濃度下預期會抑制BCRP。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於臨床試驗在多種不同條件下執行，藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法和另一種藥物在臨床試驗中的發生率直接比較，且可能無法反映臨床實務作法中的發生率。

在兩項雙盲、安慰劑對照臨床試驗（試驗 1 和試驗 2）中，1012 名 2 至 79 歲患有輕度至中度異位性皮膚炎病人以每日兩次適健膚治療 4 週。表 1 列出使用 $\geq 1\%$ 適健膚治療之受試者所通報的不良反應。

表 1： 在第 4 週異位性皮膚炎試驗中 $\geq 1\%$ 的受試者所發生之不良反應

不良反應	適健膚 每日兩次 N=1012 n (%)	安慰劑 每日兩次 N=499 n (%)
患處疼痛 ^a	45 (4)	6 (1)
^a 指皮膚感覺，如燒灼感或刺痛感。		

適健膚治療之受試者中不常見（ $<1\%$ ）的不良反應包括接觸性蕁麻疹[參見警語/注意事項 (5.1)]。

在一項雙盲、包括初始開放期之安慰劑對照試驗（試驗 3）中，497 名年齡從 3 個月及以上患有輕度到中度異位性皮膚炎的受試者接受適健膚每日二次治療持續最多 8 週。隨後為雙盲期，在 270 名隨機分配受試者中有 135 名接受適健膚，135 名受試者接受安慰劑每日一次持續 52 週或直到疾病發作。在開放期所觀察到的不良反應與每日兩次適健膚治療的已知安全性特性相似。每日一次治療所觀察到的不良反應與安慰劑相似[參見臨床試驗資料 (12)]。

8.3 上市後經驗

在核准後使用適健膚期間已經發現下列不良反應。因為這些反應是從未確認人數的族群中自發性通報，不一定能夠可靠地估算出其發生頻率或確立與藥物暴露之間的因果關係：

皮膚及皮下組織：過敏性接觸性皮膚炎

9. 過量

目前尚無資訊。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Crisaborole 為磷酸二酯酶 4 (PDE-4) 抑制劑，抑制 PDE-4 會導致細胞內環磷酸腺苷 (cAMP) 含量增加。Crisaborole 對治療異位性皮膚炎起治療作用的具體機制尚未明確確立。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在治療劑量下，適健膚軟膏不會延長 QTc 到任何臨床相關的程度。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

致癌性、突變性、生育力損害

在 Sprague-Dawley 大鼠的口服致癌性試驗中，每日一次給大鼠口服 30、100 或 300 mg / kg / 日的 crisaborole。以 300 mg / kg / 日 crisaborole 治療（在 AUC 比較的基礎上為 MRHD 的2倍），雌性大鼠的子宮頸及陰道（兩者皆有）與 crisaborole 相關之良性顆粒性細胞腫瘤發生率增加。此現象與 crisaborole 相關，但此發現的臨床相關性尚未知。

在 CD-1 小鼠的皮膚致癌性試驗中，每日一次施用局部劑量為 2%、5% 或 7% 的 crisaborole 軟膏。在局部劑量高達 7% 的 crisaborole 軟膏（在 AUC 比較的基礎上為 MRHD 的1倍）組中沒有與 crisaborole 相關的腫瘤發現。

根據兩項體外基因毒性測試（Ames 分析與人類淋巴細胞染色體變異分析）與一項體內基因毒性測試（大鼠微核分析）的結果，沒有發現 crisaborole 有致突變性或致突變潛力的證據。

在懷孕前與懷孕早期時，給予口服 crisaborole 劑量高達 600 mg / kg / 日（在 AUC 比較的基礎上為 MRHD 的13倍）的雄性或雌性大鼠上未觀察到對生育力有影響。

11. 藥物動力學特性

吸收

在 33 名 2 至 17 歲輕度至中度異位性皮膚炎兒童受試者中進行適健膚的藥物動力學 (PK) 研究，體表面積 (BSA) 侵犯程度的平均值±標準差 (SD) 為 $49 \pm 20\%$ (範圍為 27% 至 92%)。在此試驗中，受試者每日兩次施用約 3 mg/cm^2 的 適健膚 軟膏 (劑量範圍大約為每次施用 6 g 至 30 g)，持續 8 天。

所有受試者的血漿濃度均可定量。第 8 天 crisaborole 在給藥後 0-12 小時最大血漿濃度 (C_{\max}) 與濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-12}) 的平均值±標準差 (SD) 分別為 $127 \pm 196 \text{ ng/mL}$ 與 $949 \pm 1240 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。在第 8 天 crisaborole 的全身濃度處於穩定狀態。基於第 8 天和第 1 天之間 AUC_{0-12} 的比率，crisaborole 的平均累積因子為 1.9。

曾在 13 名 4 個月大到未滿 24 個月大的受試者中研究適健膚的藥物動力學。Crisaborole 的平均 ± SD C_{\max} 及 AUC_{0-12} 分別為 $188 \pm 100 \text{ ng/mL}$ 及 $1164 \pm 550 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。

分佈

根據體外研究，crisaborole 與人類血漿蛋白的結合率為 97%。

排除

代謝

Crisaborole 基本上被代謝為無活性代謝物。經水解形成主要的代謝物 5-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxyl benzylalcohol (代謝物 1)；此代謝物進一步代謝為下游代謝物，其中經氧化形成之 5-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxyl benzoic acid (代謝物 2) 也是主要代謝物。

在上述藥物動力學試驗中評估代謝物 1 和 2 的藥物動力學，在第 8 天時全身濃度處於或接近穩定狀態。基於第 8 天和第 1 天之間 AUC_{0-12} 的比率，代謝物 1 和 2 的平均累積因子分別為 1.7 和 6.3。

排泄

代謝物經由腎臟排泄為主要的清除途徑。

12. 臨床試驗資料

兩項多中心、隨機分配、雙盲、平行組別、安慰劑對照試驗（試驗 1 和 2）共治療 1522 名 2 至 79 歲有 5% 至 95% 可治療的體表面積（BSA）之受試者（86.3% 的受試者為 2 至 17 歲）。在基準期有 38.5% 受試者的試驗主持人靜態總體評估（Investigator's Static Global Assessment [ISGA]）為輕度（2 分），61.5% 的 ISGA 為中度（3 分），在異位性皮膚炎（紅斑、硬結/丘疹與滲液/結痂）總體評估之嚴重程度為 0 至 4 分。

在兩項試驗中，受試者以 2：1 隨機分配接受每日兩次施用適健膚或安慰劑，持續 28 天。主要療效終點為比較接受適健膚治療的受試者、與接受安慰劑治療的受試者，在第 29 天達到成功〔定義為 ISGA 為清除（0 分），或幾乎清除（1 分）且與基準期相比改善 2 級或以上的受試者比例〕。

表 2 概述了兩項試驗療效的結果

表 2：輕度至中度異位性皮膚炎受試者第 29 天的主要療效結果

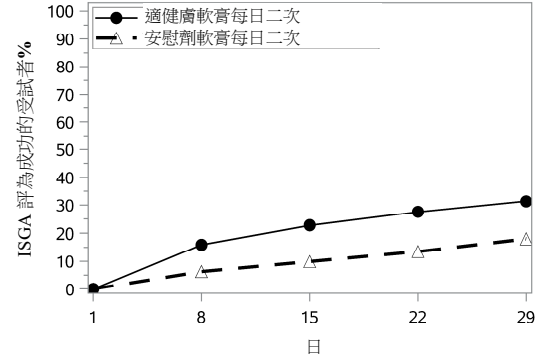
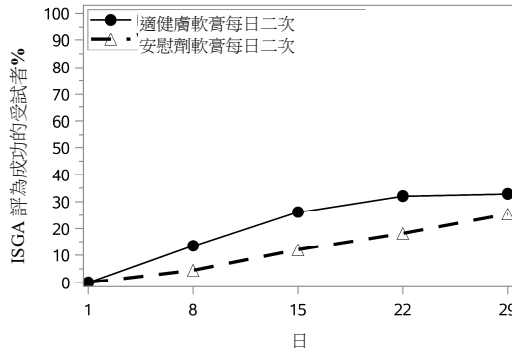
	試驗 1		試驗 2	
	適健膚 每日兩次 (N=503)	安慰劑 每日兩次 (N=256)	適健膚 每日兩次 (N=513)	安慰劑 每日兩次 (N=250)
ISGA^a 評為成功	32.8%	25.4%	31.4%	18.0%
^a 定義為試驗主持人的靜態整體評估（ISGA）清除（0 分）或幾乎清除（1 分）且與基準期相比改善 2 級或以上。				

圖 1 顯示時間內的成功率

圖 1：輕至中度異位性皮膚炎受試者於不同時間點 ISGA^a 評定為成功

試驗 1

試驗 2



^a 成功定義為試驗主持人的靜態整體評估 (ISGA) 清除 (0 分) 或幾乎清除 (1 分) 得分且與基準期相比改善 2 級或以上。

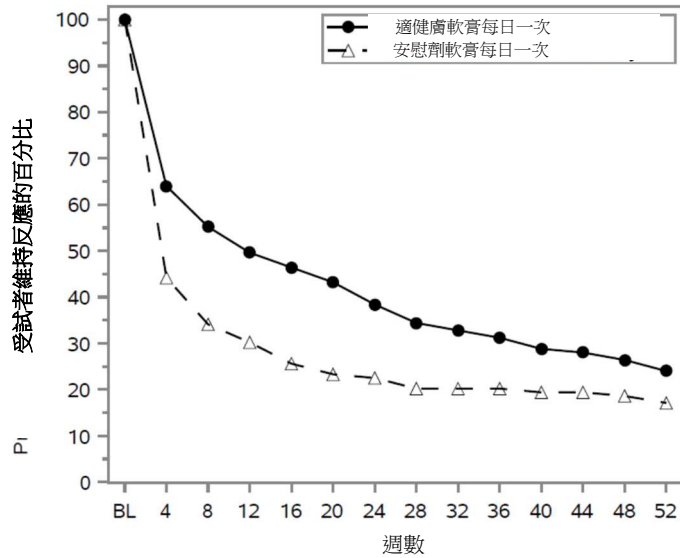
一項隨機分配、雙盲，安慰劑對照試驗 (試驗 3)，在罹患輕度至中度異位性皮膚炎且在最多至 8 週開放性治療期內對適健膚每日二次治療達到成功的兒科 (3 個月大到未滿 18 歲) 及成人受試者中，評估適健膚每日一次持續 52 週的療效及安全性。

總計 497 名年齡 3 個月大及以上的受試者具有 2% 至 90% 可治療 BSA，曾進入開放期接受適健膚每日二次治療持續最多 8 週。在基準期，327 名受試者 (66%) 的年齡為 3 個月到未滿 18 歲，66% 受試者的 ISGA 為中度 (3 分)，而 34% 受試者的 ISGA 為輕度 (2 分)，在異位性皮膚炎 (紅斑、硬結/丘疹與滲液/結痂) 總體評估之嚴重程度為 0 至 4 分。

在 497 名受試者中，總計 254 名年齡 3 個月大及以上的受試者均達到 ISGA 成功 (清除 [0] 或幾乎清除 [1] 且與基準期相比改善 ≥ 2 級) 以及 EASI50 反應 (在 EASI 得分與基準期相比改善至少 50%)，在雙盲期以 1:1 隨機分配接受適健膚或安慰劑每日一次持續 52 週或直到出現疾病發作。在雙盲期開始時，59% 受試者具有 ISGA 幾乎清除 (1) 以及 41% 具有 ISGA 清除 (0)。

圖 2 呈現至第 52 週維持 ISGA 清除或幾乎清除的受試者百分比。

圖 2：至第 52 週維持 ISGA 清除或幾乎清除的受試者百分比



13. 包裝及儲存

13.1 包裝

適健膚為白色至米白色軟膏，含有 2% crisaborole，以 2.5 公克、30 公克或 60 公克的積層軟管供應。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存在 25°C 以下。

保持軟管緊閉。

15. 其他

版本：USPI 202304-3

製造廠：Pharmacia & Upjohn Company LLC

地址：7000 Portage Road Kalamazoo, Michigan 49001, USA

藥商名稱：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓