

稿件名稱：速必一乳膏仿單更廠(正面)

尺寸：w34X20cm

日期：2021/05/03

速必一乳膏

FESPIXON cream

衛部藥製字第060827號
本藥品須由醫師處方使用

1 產品描述

速必一乳膏含有1.25%到手香萃取物 (PA-F4, 0.25%)與積雪草萃取物 (S1,1%)。由植物萃取而成。乳膏外觀為黃綠色至淡綠色，供局部使用。

2 適應症

糖尿病足部傷口潰瘍

說明：臨床試驗結果主要來自於Wagner Grade 1及Grade 2之受試者。

3 用法用量

本品須由醫師處方使用。
本品於患部每日塗抹兩次，須完全覆蓋傷口。
塗抹藥膏後以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，並儘量保持患部通風，直至潰瘍完全癒合。

4 禁忌

本品禁用於以下病人：對本品成分有過敏反應者，包括對到手香、積雪草或賦形劑過敏。

5 警語及注意事項

本品限於皮膚外用，不得內服，亦不得使用於眼睛內、眼睛四周或黏膜。

6 藥物交互作用

本品未與其它藥品做過藥物交互作用研究，尚不確定本品是否會與其他藥物相互作用。

7 特殊族群之使用

本品為局部外用劑型，全身暴露量極低，尚無引起全身性作用之疑慮。目前臨床僅針對患有糖尿病足部傷口潰瘍成人病人進行研究，尚未針對肝腎功能不全、兒童、老年人、懷孕或授乳婦女等特殊族群進行研究。

8 懷孕

大鼠口服致畸胎性試驗顯示本品不具有致畸胎性。然而，目前尚未針對懷孕或授乳婦女等特殊族群進行研究，仍不清楚在孕婦使用時是否會造成胎兒傷害，或者會影響生育能力。只有在明確需要時才可供給孕婦使用。

9 授乳之母親

尚不確定PA-F4和S1是否會被分泌至人類乳汁中。由於許多藥物會被分泌至乳汁中，在給授乳的母親使用本品時應格外小心。

10 臨床藥理學

● 10.1 作用機轉

到手香與積雪草分別已有長久人體使用經驗，根據文獻研究，到手香具有抗菌、抗發炎作用；積雪草具有促進膠原蛋白生成、血管新生、抗氧化等幫助表皮細胞上皮下，加速傷口癒合作用。本品含有1.25%到手香萃取物PA-F4與積雪草萃取物S1。於細胞及動物試驗顯示，本品經由抑制發炎反應及活化特定趨化因子，改變慢性傷口的巨噬

細胞極化作用，將傷口潰瘍由M1型巨噬細胞為主之傷口微環境，轉化為M2型巨噬細胞為主之傷口微環境。M2型巨噬細胞可以透過(1)調控VEGF促進血管新生，增加血液流量；(2)影響TGF誘導產生組織再生之幹細胞到達患部，促使纖維母細胞增生；(3)透過脛脯氨酸合成膠原蛋白，產生胞外基質沉積，使傷口達到完全癒合。綜上，本品之作用機轉為抑制M1型巨噬細胞，並活化M2型巨噬細胞，重塑傷口微環境M1、M2型巨噬細胞平衡，調控傷口之發炎期進入增生期，達到傷口潰瘍癒合的目的。

● 10.2 非臨床毒理學

在基因毒性研究上，本品於細菌逆突變試驗(Ames test)當中，無產生致基因突變性；於中國倉鼠卵巢細胞的染色體變異試驗，未造成結構染色體斷裂，於小鼠微核試驗，周邊血液細胞亦無微核現象發生。在大鼠口服單一劑量毒性試驗、大鼠口服28天重複劑量毒性試驗及兔子局部塗抹13週重複劑量毒性試驗上，本品無不良反應劑量(No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL)分別為5000mg/kg、3000 mg/kg及12.5%。於大鼠口服28天毒性試驗及兔子局部塗抹13週重複劑量毒性試驗，監測對雄性和雌性生殖器官的毒性作用，未觀察到與治療相關的毒性。大鼠口服致畸胎性試驗亦顯示本品不具有致畸胎性。本品不具有皮膚刺激性及過敏性，亦不會對眼睛造成刺激。目前尚未有本品致毒性之研究。

● 10.3 藥物動力學

於12位慢性糖尿病足部傷口潰瘍病人進行一項為期2週的臨床試驗，評估到手香萃取物PA-F4以及積雪草萃取物S1指標成分salvigenin與asiaticoside的藥物動力學特性。依據分析結果，於單次塗抹本品後，12人中有10人salvigenin血中濃度小於最低偵測濃度2pg/ml，僅2人可測得之血中濃度最高不超過12.403pg/ml；12人中有7人asiaticoside血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml，僅5人可測得血中濃度最高不超過9.276ng/ml。每天兩次連續投與本品14天後，12人中有8人salvigenin血中濃度小於最低偵測濃度2pg/ml，僅4人可測得之血中濃度最高不超過16.972pg/ml；12人中有7人asiaticoside血中濃度小於最低偵測濃度1ng/ml，僅5人可測得血中濃度最高不超過6.154ng/ml。試驗結果顯示本品全身性吸收量極低且不具蓄積性。

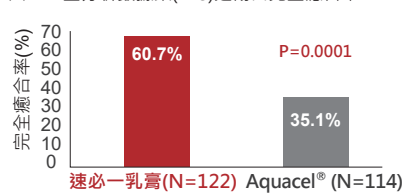
● 10.4 臨床試驗

在一項隨機、對照、多國、多中心的第三期臨床試驗中，評估速必一乳膏在治療慢性糖尿病足部傷口潰瘍病人中的療效和安全性。總共236位患有Wagner一級或二級的糖尿病足部傷口潰瘍的病人，按1:1比例隨機分派至速必一乳膏(N=122)或Aquacel® Hydrofiber®敷料組(N=114)，隨機分配到任一組的病人進行16週治療，評估其傷口完全癒合率及達到傷口完全癒合所需之時間。圖一顯示全分析數據集(FAS)之結果，速必一乳膏組60.7%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組35.1%病人傷口完全癒合，接受速必一乳膏治療的病人傷口完全癒合率較高，P值

為0.0001。

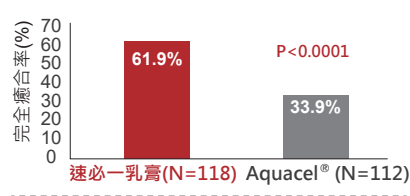
*註: Aquacel® Hydrofiber®敷料為一個在標準治療(Standard of Care)中使用的傷口外用敷料，用於慢性傷口照護。

圖一、全分析數據集(FAS)之傷口完全癒合率



另於修正型意圖治療分析數據集(mITT)之結果顯示(圖二)，速必一乳膏組61.9%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組33.9%病人傷口完全癒合，接受速必一乳膏治療的病人傷口完全癒合率較高，在修正型意圖治療分析數據集的P值小於0.0001。

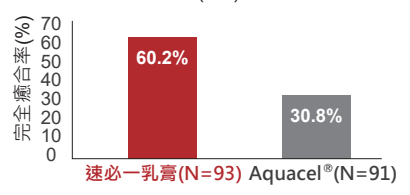
圖二、修正型意圖治療分析數據集(mITT)之傷口完全癒合率



● 評估依據Wagner分級系統，傷口達到第二級嚴重程度(Wagner=2)之病人，於治療結束時傷口完全癒合的百分比

傷口達到第二級嚴重程度(Wagner=2)病人之全分析數據集(FAS)結果顯示(圖三)，速必一乳膏組60.2%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組30.8%病人傷口完全癒合。

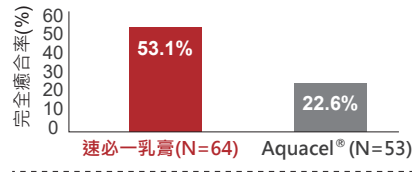
圖三、第二級嚴重程度(Wagner=2)病人之傷口完全癒合率-全分析數據集(FAS)



● 評估傷口位於足底部承受壓力區域(plantar ulcers)之病人，於治療結束時傷口達到完全癒合的百分比

傷口位於足底部承受壓力區域病人之全分析數據集(FAS)數據結果顯示(圖四)，速必一乳膏組53.1%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組22.6%病人傷口完全癒合。

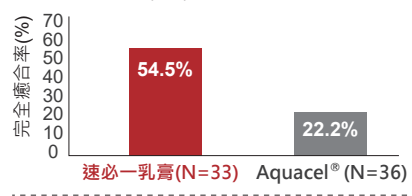
圖四、傷口位於足底部承受壓力區域病人之傷口完全癒合率-全分析數據集(FAS)



● 評估面積較大傷口(>5cm²)病人，於治療結束時傷口達到完全癒合的百分比

面積較大傷口(>5cm²)病人之全分析數據集(FAS)結果顯示(圖五)，速必一乳膏組54.5%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組22.2%病人傷口完全癒合。

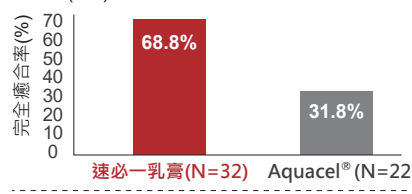
圖五、面積較大傷口(>5cm²)病人之傷口完全癒合率-全分析數據集(FAS)



● 評估有吸菸習慣之病人，於治療結束時傷口達到完全癒合的百分比

有吸菸習慣病人之全分析數據集(FAS)結果顯示(圖六)，速必一乳膏組68.8%病人傷口完全癒合；Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組31.8%病人傷口完全癒合。

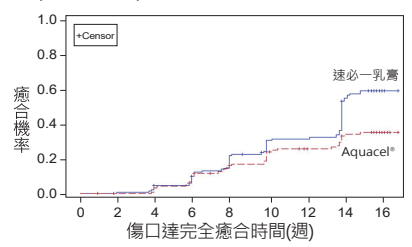
圖六、有吸菸習慣病人之傷口完全癒合率-全分析數據集(FAS)



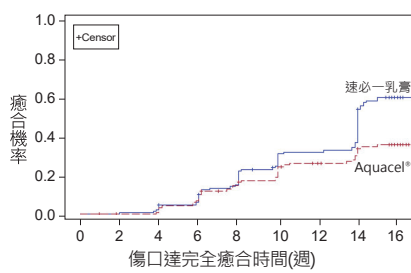
● 評估傷口達到完全癒合所需的時間(Time to Complete Healing)

結果顯示(圖七、圖八)，不論在全分析數據集(FAS)或修正型意圖治療分析數據集(mITT)，速必一乳膏組達到傷口完全癒合的時間皆顯著早於Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組。

圖七、傷口完全癒合之卡普蘭-麥爾圖(Kaplan-Meier plots)-全分析數據集(FAS)

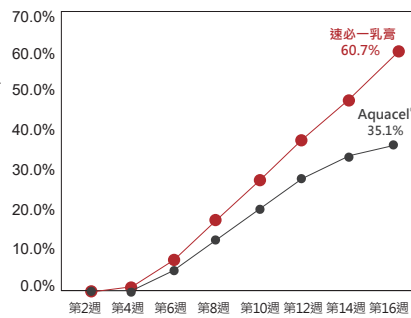


圖八、傷口完全癒合之卡普蘭-麥爾圖(Kaplan-Meier plots)-修正型意圖治療分析數據集(mITT)



速必一乳膏組達到傷口完全癒合的累積比率，在各觀察的時間點，皆高於Aquacel® Hydrofiber®敷料對照組，各觀察時間點達到完全癒合的累積比率如圖九所示：

圖九、在各觀察時間點的傷口完全癒合累積比率



● 10.5 不良事件

根據目前臨床試驗結果，速必一乳膏治療組發生的不良事件大多是輕度到中度。於一項多國、多中心執行收案236人，治療16週，以Aquacel® Hydrofiber®對照之三期臨床研究中，速必一乳膏組(N=122)與Aquacel® Hydrofiber®組(N=114)於治療期所發生≥5%之不良事件如表一，於治療期所發生的藥品相關不良事件如表二。

表一、於治療期所發生≥5%之不良事件

不良事件 (%)	速必一乳膏 N=122	Aquacel® Hydrofiber® N=114
發生不良事件病人數	76(62.3%)	77(67.5%)
感染		
蜂窩性組織炎	8(6.6%)	5(4.4%)
上呼吸道感染	6(4.9%)	7(6.1%)
皮膚與皮下組織疾病		
皮膚潰瘍	14(11.5%)	12(10.5%)
血管疾病		
高血壓	3(2.5%)	6(5.3%)

表二、治療期所發生的藥品相關不良事件

治療期所發生的藥品相關不良事件 (%)	速必一乳膏 N=122	Aquacel® Hydrofiber® N=114
發生不良反應病人數	7(5.7%)	5(4.4%)

一般性的異常與給藥部位狀況		
周圍腫漲	1(0.8%)	0(0.0%)
發熱	0(0.0%)	1(0.9%)
感染及侵染類疾病		
蜂窩性組織炎	0(0.0%)	1(0.9%)
骨髓炎	0(0.0%)	1(0.9%)
金黃色葡萄球菌感染	1(0.8%)	0(0.0%)
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症		
傷口併發症	1(0.8%)	0(0.0%)
各類檢查		
體重增加	1(0.8%)	0(0.0%)
代謝和營養失調		
高尿酸血症	2(1.6%)	0(0.0%)
良性、惡性及未明確腫瘤		
皮膚乳頭狀瘤	0(0.0%)	1(0.9%)
皮膚與皮下組織疾病		
接觸性皮炎	1(0.8%)	0(0.0%)
糖尿病足感染	0(0.0%)	1(0.9%)
濕疹	2(1.6%)	0(0.0%)
紅斑	1(0.8%)	0(0.0%)
皮疹	1(0.8%)	0(0.0%)

除上述三期臨床試驗外，整合其他已執行過之臨床試驗，共164位塗抹速必一乳膏受試者中，僅發生表二所列之7例與藥品相關之治療期所發生的不良事件，未觀察到與速必一乳膏相關之藥品嚴重不良反應發生。

11 賦形劑

Purified Water、Liquid Petrolatum、White Petrolatum、Propylene Glycol、Cetyl Stearyl Alcohol、Tween 60、Span 60、Methyl Paraben、Propyl Paraben。

12 包裝

每盒裝有一支15公克鋁管裝乳膏，內含1.25%到手香萃取物PA-F4與積雪草萃取物S1。

13 運送與保存

25°C室溫可保存兩年，應置於孩童無法觸及之處。

ONENESS

合一生技股份有限公司

藥商：合一生技股份有限公司

地址：台北市大安區信義路四段236號11樓

製造廠：合一生技股份有限公司 南州廠

廠址：屏東縣南州鄉溪北村糖廠路8號