



台中慈濟藥訊

*Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin*

Vol. 06. No. 05

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2015 年10月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：類風濕性關節炎新藥 ----Tofacitinib	p.02
醫藥專欄：肌萎縮性脊髓側索硬化症的治療藥品” Riluzole” ..	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.10

家庭藥師
Family Pharmacist



類風濕性關節炎新藥 ---Tofacitinib

林麗玉 藥師 撰稿

前言：2,3

類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一種慢性、全身進展性的自體免疫疾病，造成關節的持續性發炎，引發關節的紅腫疼痛及骨質破壞，最後導致關節變形和永久性的關節功能喪失，而且也會侵犯關節以外的器官 (例如：肝、心、肺等)，引起嚴重併發症，在不同種族有不同的盛行率，北美白人的盛行率約在 0.3 ~ 1.5%，台灣盛行率約 0.93%，女性發生率約為男性的三倍，在各個年齡層都可能發生。

最近研究顯示 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞和細胞激素在類風濕性關節炎的致病機轉扮演很重要角色，因此最近幾年許多以免疫細胞和細胞激素為標靶的生物製劑藥物，陸續被研發出來，而新一代生物製劑 Janus kinase(JAK) 抑制劑：Tofacitinib 的出現對類風濕性關節炎的治療帶來重大的突破。

類風濕性關節炎之致病機轉：2,8,9

RA 的自體免疫機轉中，T 細胞扮演很重要的角色。目前認為 RA 的致病機轉是未知抗原（可能為自體抗原或外來抗原）被抗原呈現細胞 (antigen presenting cell, APC) 和第二型組織相容複合體分子 (class II major histocompatibility complex, MHC II) 結合，呈現與 T 細胞上的 T 細胞接受器連結後，活化 T 細胞，使 T 細胞產生發炎性的細胞激素例如：腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor α , TNF- α) 及介白素 1、6(interleukins 1 and 6, IL-1、6)。這些分子會促使發炎細胞進入關節腔，造成滑液囊的發炎。

TNF- α 、IL-1、IL-6 這些發炎細胞激素會刺激關節中的巨噬細胞與纖維母細胞分泌軟骨分解酵素像是 **matrix metalloproteinases**，造成軟骨的破壞。因此 T 細胞在 RA 疾病發展的初期扮演關鍵性的角色。如圖 (一)

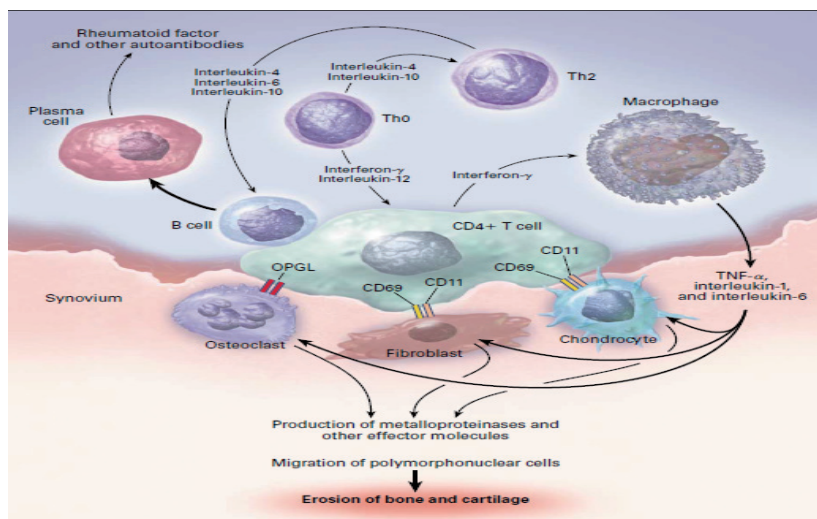


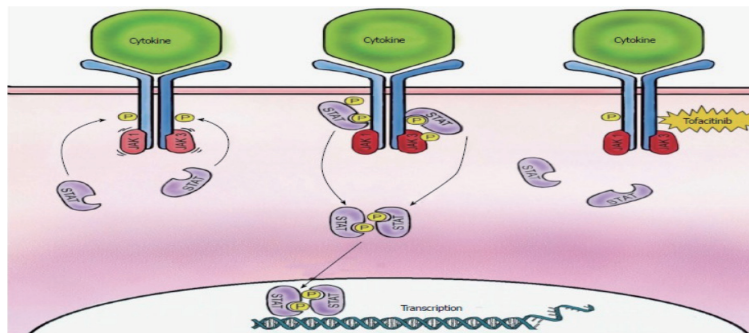
圖 — : Cytokine Signaling Pathway involved in inflammatory arthritis. Th2 donotes type 2 helper T cell. Th0 precursor of type 1 and type 2 helper T cells, and OPLG osteoprotegerin ligand.



Tofacitinib 之作用機轉：^{1,4,5,7}

Tofacitinib (Xeljanz® 捷抑炎) 是一種口服 Janus kinase(JAK)inhibitor，2014 年年底健保局核可上市。JAK 包含了四種 tyrosine kinase：JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2，皆是非受體酪氨酸激酶 (non-receptor tyrosine kinases) 帶有各種胞內端 (intercellular domains)，當細胞激素與細胞表面的受體結合，引發細胞內側的 (JAK1/JAK3、JAK1/JAK2、JAK1/Tyk2、JAK2/JAK2)，產生 JAK 的聚合反應 (polymerization) 及活化，此時 JAK 把轉錄活化因子 (signal transducers and activators of transcription, STATs) 磷酸化之後，STATs 形成二聚體 (dimer)，進入細胞核進行細胞轉錄作用，進而引起發炎反應途徑。

Tofacitinib 由於選擇性的抑制 JAK3，因此便阻斷了所有使用 IL-2 receptor γ subunit 作為受體的細胞間素的細胞內傳遞，如 (圖二)，在類風濕性關節炎的患者中，藉由抑制 JAK 能夠抑制基因的轉錄，進而減少關節炎相關的發炎細胞激素的產生，達到治療關節炎。



圖二 :Mechanism of action of tofacitinib. JAK: Janus kinase; STAT: Signal transducer and activator of transcription .

臨床試驗療效^{2,3,4,6,7}

一項為期 12 個月，第三期隨機分派、雙盲臨床試驗評估 Tofacitinib 相較於安慰劑的臨床有效性，針對 717 名以穩定劑量接受 Methotrexate 治療的中至重度活動性類風濕性關節炎病人進行試驗。分派三組，一組安慰劑是給予 3 或 6 個月之後再換成 (5 mg、10 mg) 的 Tofacitinib 一日兩次，Tofacitinib 組受試者服用 5 mg、10 mg 一日兩次，第三組是接受 Adalimumab 40 mg 每兩週一次皮下注射。

研究指出，在第六個月使用 Tofacitinib 組服用 5 mg、10 mg 劑量達到 ACR20 指標的反應率分別有 51.5%、52.6%，Adalimumab 組達到 ACR20 指標的反應率是 47.2%，而對照安慰劑組的 ACR20 指標的改善效果只有 28.3%，所有比較的 p 值均 < 0.001。於第 3 個月時 HAQ-DI 分數的下降程度也是以活性治療組大於安慰劑組。而 6 個月時 DAS28-4 (ESR) 分數低於 2.6 的病人比例則是以活性治療組高於安慰劑組 (每日兩次 Tofacitinib 5 mg 組及 Adalimumab 40 mg 組之 $p < 0.05$ ；Tofacitinib 10 mg 組 [$p < 0.001$])。因此在疾病活動性和功能性指標的評估下，治療組比安慰劑組都有明顯改善。對以穩定劑量接受 Methotrexate



的類風濕性關節炎患者而言，使用 Tofacitinib 組的效果與 Adalimumab 組相似，並且高於安慰劑組。

雖然在研究上有不錯的治療效果，但值得注意的是該藥物上市後，美國 FDA 認為 Tofacitinib 可能會有發生嚴重和伺機性感染、結核病、癌症、膽固醇檢驗項目上升以及血球數目下降的風險，因此，要求廠商必須擬訂藥品風險評估暨管控計畫。

此藥品在臨床試驗中對乾癬及乾癬性關節炎及其他免疫疾病 (克隆氏症、潰瘍性結腸炎) 及可能預防腎臟移植產生的排斥現象亦有不錯的療效。

藥物動力學^{1,2,4}：

Tofacitinib 口服吸收迅速，生物可利用率約 74%，食物對 Tofacitinib 的吸收程度 (AUC) 不受影響，然而食物存在時，最高血中濃度會減少 32%，但整體療效並不受影響。半衰期約為三小時，約 24-48 小時可達到血中穩定狀態。Tofacitinib 70% 由肝臟酵素 CYP3A4 及 CYP2C19 代謝，30% 由腎臟排泄。

特殊族群提醒：

1. 妊娠用藥分級：C 級。
2. 授乳婦女：目前尚不確知是否會分泌進入人類的乳汁，故不建議哺乳。
3. 兒童：用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。
4. 老年人：老年族群中的感染症發生率一般都較高，因此在治療老年人時應謹慎。
5. 不可用於嚴重肝功能受損的患者。

藥物交互作用：

1. 強效 CYP3A4 抑制劑：將 Tofacitinib 和強力的細胞色素 P450 (CYP3A4) 抑制劑 (Ketoconazole) 合併投予時，Tofacitinib 曝藥量會升高。
2. 中效 CYP3A4 抑制劑與強效 CYP2C19 抑制劑：
將 Tofacitinib 和中效 CYP3A4 抑制劑與強效 CYP2C19 抑制劑 (Fluconazole) 合併投予時，曝藥量會升高。
3. 免疫製劑：
將 Tofacitinib 和強效的免疫製劑 (Azathioprine、Tacrolimus、Cyclosporine) 合併投予時，會有免疫抑制作用增強的風險。目前尚未針對類風濕性關節炎患者研究過將多重劑量的 Tofacitinib 與強效免疫抑制劑併用的結果。
4. 強效 CYP3A4 誘導劑：
將 Tofacitinib 和強效的 CYP3A4 誘導劑 (Rifampin) 合併投予時，曝藥量會降低。



劑量與用法：

Tofacitinib 建議劑量為 5 毫克每日兩次。可與食物併服，亦可不與食物併服。

Tofacitinib 其口服的方式為病人帶來用藥的便利性和順從性，可有效達到疾病控制，不會有注射發炎的問題。

Tofacitinib 對於下列患者劑量應降低至 5 毫克每日一次：

1. 中度或重度腎功能不全。
2. 中度肝功能受損。
3. 正在使用強效的細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑 (如 ketoconazole)。
4. 同時使用一種 (含) 以上兼具中等 CYP3A4 抑制作用與強效 CYP2C19 抑制作用的藥物 (如 fluconazole)。
5. 當病人其血清檢驗值淋巴球計數 $<500/\text{mm}^3$ 、絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $<1000/\text{mm}^3$ 或血紅素濃度 $<9 \text{ g/dL}$ 的患者，不建議立即開始使用 Tofacitinib。

Tofacitinib 適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎，且對 Methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 Methotrexate 之成人患者。Tofacitinib 需與 Methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 合併使用。Tofacitinib 不可與生物性 DMARDs 合併使用。Tofacitinib 也不可與免疫抑制劑 (Azathioprine or Cyclosporine) 合併使用。

注意事項：

1. 對下列患者，在開始使用 Tofacitinib 之前應先衡量治療的風險與效益：
 - 患有慢性或復發性感染症。
 - 曾經與結核病患者接觸。
 - 有發生嚴重或伺機性感染症的病史。
 - 曾經在結核病或黴菌病盛行的地區居住或旅行。
 - 患有可能會令他們較容易發生感染的潛在疾病。
 - 使用強效免疫抑制劑 (如 azathioprine 與 cyclosporine) 的患者。
2. 在使用 Tofacitinib 治療期間與治療之後，應密切監測患者是否出現感染的徵兆與症狀。如果患者發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，即應停用。
3. 在開始治療已知患有惡性腫瘤 (不包括已成功治療的非黑色素皮膚癌 [NMSC]) 的患者之前，或是在考慮是否要對發生惡性腫瘤的患者繼續使用時，應權衡使用治療的 Tofacitinib 風險與效益。
4. 對發生胃腸穿孔之風險可能較高的患者 (如有憩室炎病史的患者)，使用 Tofacitinib 時應謹慎。
5. 使用 Tofacitinib 最常見的嚴重感染症是肺炎、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹與尿道感染。



結語：

Tofacitinib 目前已完成第三期的人體試驗，結果顯示與其他生物製劑比較，對類風濕性關節炎有不錯的療效及安全性，未來將是治療方針的主流藥物之一。另一方面是以口服投藥並且頻率為一日兩次使服藥便利性和順從性提高，讓醫師及病人在用藥上多了一項選擇。

但生物製劑和 Tofacitinib 並不是沒有風險，使用時仍需要注意藥物可能增加感染和肺結核的風險。治療時的審慎的評估、追蹤，才能使治療類風濕性關節時具有高度療效和安全。

Tofacitinib 健保規範：

8.2.4 使用本類藥品之醫事機構應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件 (如肺結核及病毒性肝炎) 。

需排除使用的情形 (93/9/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 (以下未列者參照仿單所載)：

I . 懷孕或 正在授乳的婦女

II . 活動性感染症之病患

III . 具高度感染機會的病患，包括：

i . 慢性腿部潰瘍之病患

ii. 未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)

iii. 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv. 有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v. 頑固性或復發性的胸腔感染症

vi. 具有留置導尿管者

IV . 惡性腫瘤或癌前狀態之病患 (但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)

V . 多發性硬化症 (multiple sclerosis)

參考資料：

1. 林子政。類風濕性關節炎藥物新治療 - 生物製劑與小分子新藥。彰基藥訊，2015JUNE;23(2)。
2. 陳怡秀，林靖麟。藥學雜誌。2015.MAR;31(1)：28-30。
3. 財團法人醫藥品查驗中心。捷抑炎膜衣錠 (Xeljanz Film-Coated Tablets) 醫療科技評估報告。2014。
4. 藥品說明書：Enbrel®、Humira®、Simponi®、Orencia®、Actemra®、Mabthera®、Xeljanz®
5. McInnes LB：Cytokine networks in rheumatic diseases Implications for therapy, UpToDate, (cited date: 2015/11/16)。
6. Schur PH, Cohen S. Treatment of rheumatoid arthritis resistant to initial DMARD therapy in adults, UpToDate, (cited date: 2015/11/10)。
7. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML,. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop 2014;18; 5(4): 504-11.
8. 陳宏曙，呂春美，許清祥。類風濕性關節炎療法進展之介紹。臺灣醫界，2009：Vol.52·No.8·394。
9. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):907-16.



醫藥專欄

肌萎縮性脊髓側索硬化症的治療藥品“ Riluzole”

前言

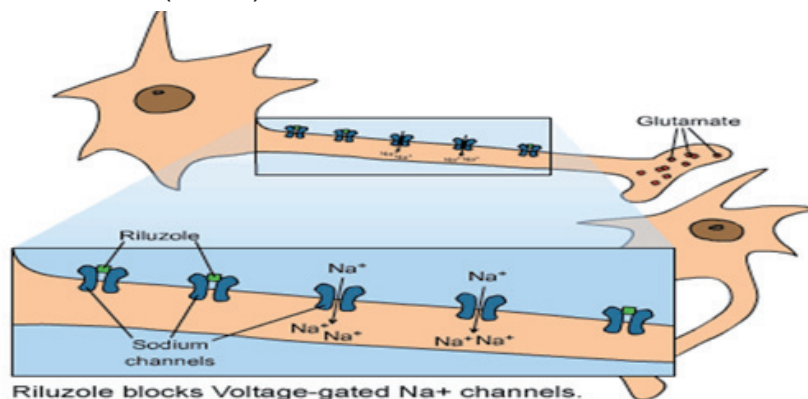
陳美森 藥師 撰稿

肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) · 是全球常見的運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND) · 又稱漸凍症。ALS 患者自皮質到脊髓前角 · 幾乎整條運動神經元都被侵犯 · 但仍能保留情緒、智能與感覺神經元功能。患者於發病後 · 開始出現肌肉抽搐、無力的症狀 · 接著出現靈活度下降、僵硬、肌肉萎縮。隨著疾病持續惡化 · 會開始逐步喪失移動、說話、吃飯、呼吸等基礎自主能力。最後大多會因呼吸衰竭而死 · 存活時間大約為 3~5 年 · 有 4% 可以存活超過 10 年以上 · 非常少數的病患可以存活超過 50 年。ALS 病理機轉呈現多重因子、基因因素及分子組成互相影響；包含過度氧化、傳達神經興奮 · 毒性會興奮 glutamate 的釋放、粒線體功能失常、神經軸突傳導功能損害等。目前 ALS 缺乏有效的治療方式 · 除了給予必要的支持性療法外 · Riluzole (2-aminobenzothiazole · Rilutek[®]) 是唯一經美國食品藥物管理局 (FDA) 通過對 ALS 存活有影響力之藥品 · 可使 ALS 病人延長存活時間或延後使用機械呼吸器的時間 1。

Riluzole (Rilutek[®])

臨床特性

雖然肌萎脊髓側索硬化症的病理作用未知 · 但有假說是麩氨酸 (glutamate : 中樞神經系統之主要興奮性神經傳導物質) 致使細胞死亡。Rilutek 的作用模式雖然仍未知 · 但是 (一) 可能對 glutamate 的釋放具有抑制作用 (glutamate 為造成神經元退化的因子) 。 (二) 可能對電壓依賴型鈉離子通道的去活化作用。 (三) 可能干擾神經傳導物質與興奮性胺基酸接受體之結合 2 。 (圖一)



圖一：Riluzole 可能作用模式 ([https://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/als+\(wolters\)](https://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/als+(wolters)))



2009 年 美國神經醫學會 (American Academy of Neurology ; AAN) 認為 Riluzole 是安全且有效藥品，以減緩 ALS 惡化程度為目的。AAN 提出 riluzole 的適應症包括：E1 - Escorial criteria 臨床確診 ALS 及臨床極可能 ALS、症狀持續少於五年、肺活量大於 60% 預測值、無氣切的病人等 1,3。在 Riluzole 的臨床研究中，Riluzole 組或安慰劑組兩組間的存活中位數分別為 17.7 及 14.9 個月。臨床證實 Riluzole 可以延長 ALS 病患之存活 4。病人存活的定義為不需以插入喉管使用機械呼吸器，及未進行氣管切開手術之存活病人。但無研究證實 Riluzole 對運動機能，肺功能，肌纖維自發性收縮，肌肉強度與運動症狀具治療效果，且 Riluzole 對末期 ALS 病患並無療效。

劑量與生體可用率

Riluzole 建議劑量為每日口服兩次，每次 50 mg，Riluzole 口服投藥後吸收迅速，在 60 至 90 分鐘內便可達血漿最高濃度。約 90% 劑量被吸收，絕對生體可用率為 $60 \pm 18\%$ 。使用高脂膳食之病患會減低本品之吸收率及程度 (C_{max} 減少 44%，AUC 減少 17%)。劑量增加其療效無相對的加強，反而副作用會增加 2,5。Riluzole 廣泛地分佈至身體各部位，且會通過血腦障壁，與血漿蛋白結合比率達 97%。Riluzole 在兒童、腎功能不全病人、懷孕婦女、哺乳均尚未有安全性研究，因此不建議使用。

代謝與排泄

Riluzole 的排除率半衰期為 9 至 15 小時，主要藉由 cytochrome P450 enzyme 1A2 代謝，因此藥效可能被經由 CYP1A2 代謝藥品所影響，CYP1A2 抑制劑 (例如：咖啡因，diclofenac，diazepam，imipramine，theophylline，amitriptyline 及 quinolones) 可能降低 Riluzole 排除速率，然而 CYP1A2 誘導劑 (例如：吸煙、碳烤食物、rifampicine 及 omeprazole) 則可能增加 Riluzole 排除速率 3,5。Riluzole 之排除 90% 經由尿液排泄。經由尿液排泄的代謝物中，葡萄糖苷化物 (glucuronides) 佔 85% 以上，而僅 2% 呈未變化藥物型式回收。

毒性與副作用

Riluzole 常見的副作用包括：噁心、嘔吐、頭痛、眩暈、腹瀉、腹痛、口周圍感覺異常、嗜睡、心搏過速、肝功能異常 (SGPT $\uparrow$)，偶見貧血、過敏反應、血管性水腫、胰臟炎等。因此 Riluzole 治療前 3 個月每個月必須作肝功能檢查，之後每三個月做一次 2,5。另外因為 Riluzole 可能造成頭暈或眩暈，因此建議病人最好不要駕車或操作機械。Riluzole 使用過量時，可能出現神經學及精神學上的症狀；急性毒性腦病伴有恍惚、昏迷、變性血紅素症等。此時可施以症狀療法及支持療法。



注意事項

Riluzole 使用於肝功能異常或肝功能不全病史之病患時應特別審慎，肝功能檢驗值高出平常測得之基線值時（特別是膽紅素值升高時），應禁止使用本品。考量肝炎的可能性，使用 **Riluzole** 治療前與治療期間應定期監測血清轉氨酶之濃度。血清 **ALT** 濃度大於正常值上限 5 倍之病患應停止使用 **Riluzole**。病人於接受本品治療期間如果發生發燒現象，應即做白血球檢查，並停止治療以防嗜中性白血球減少的發生。曾有使用 **Riluzole** 治療患者發生間質性肺疾病的案例，其中部分為嚴重案例，因此若發生呼吸道徵兆如乾咳及 / 或呼吸困難，應進行胸腔 X 光檢查，若懷疑有間質性肺疾病（如：bilateral diffuse lung opacities），應即停止使用 **Riluzole**。

健保規範

目前健保對 **Riluzole** 的規範為：經兩位神經科專科醫師診斷為運動神經元疾病 (ALS/MND)，且未氣管切開或使用人工呼吸器之病患。而遺傳性運動神經元萎縮症（如 spinal muscular atrophy 等）、幼年性遠端肢體萎縮症（如 segmental or focal motor neuron disease 等）感染性神經元疾病（如 polio 等）均不適用 5。

結論

醫界至今對 **ALS** 仍束手無策，針對 **ALS** 藥品控制治療療效受限，**Riluzole** 是目前唯一對存活率有影響的藥品，且可以減緩 **ALS** 的惡化程度。建議 **ALS** 病人每日服用 **Riluzole** 2 次、每次 50 mg，一般而言對於肺活量達 60% 預測值，或無氣切患者使用 **Riluzole** 較有效果。

參考文獻

1. Cheah BC, Vucic S, et al.: Riluzole, neuroprotection and amyotrophic lateral sclerosis. Curr Med Chem 2010;17(18):1942-199.
2. UpToDate Marketing Professional. Symptom-based management of amyotrophic lateral Sclerosis. Literature review current through: Sep 2015. topic last updated: Oct.2015. Available from : [http://www.uptodate.com./contents/search?search=Riluzole &sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=](http://www.uptodate.com./contents/search?search=Riluzole&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=). Accessed 2015;Oct 14.
3. Gordon PH, et al: Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. CNS Drugs 2011 Jan;25(1):1-15.
4. Lewis P. Rowland, M.D, et al : Amyotrophic Lateral Sclerosis N Engl J Med. 2001 May 31;344(22):1688-700.
5. 衛生福利部中央健康保險署。銳力得膜衣錠 .Available from : <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02021905>. Accessed 2015;Oct 14.



全民健保藥品給付相關規定異動(104年09月)

修正後給付規定

公告主旨：自 104 年 09 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：

Botulinum Toxin Type A 100U/vial(BOTOX) 冷藏

★ Regorafenib 40 mg/tab(Stivarga)

健保給付修正規定

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.6.2.1.Botox

1.~5. (略)

6. 使用於膀胱過動症：

- (1) 經尿路動力學檢查診斷為原發性膀胱過動症 (idiopathic overactive bladder) 且有尿失禁 (wet type) 每週大於 14 次的成年患者，且經至少一種抗膽鹼藥物治療無效。
- (2) 需經事前審查核准後使用，每次治療建議劑量為 100 單位，每年限用兩次，兩次注射時間需相隔三個月以上，且第二次使用限於第一次注射後在 6-12 週評估有尿失禁頻率減少 50% 以上的患者。
- (3) 限由泌尿專科或婦產科醫師診斷及施行注射。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.51.Regorafenib (Stivarga)

1. 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan- 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 K-ras 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。
2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

