

# 新光藥訊

101年08月第118期

## 新藥介紹

### Golimumab (Simponi®)

邱梅芳 柯榮川

#### 一、前言

任何和骨關節、肌肉系統有關的異常表現都可稱為風濕病，風濕病的種類有很多，像是全身紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、退化性關節炎、乾癱性關節炎...等，其中類風溼性關節炎是一種跟自體免疫有關的疾病，發病的確切原因不明，目前有研究指出可能和特殊基因背景或後天環境感染有關。病理機轉是因為慢性發炎所引起的組織傷害，「疼痛」是類風溼性關節炎最常見的症狀，患者大多出現雙側性多發性關節炎，初期大都發生在手、腕、膝、足等四肢關節，嚴重時也會影響頸椎關節。

## 本期要目

新藥介紹 Golimumab (Simponi®)

邱梅芳藥師 P1

治療 Clostridium difficile infection 的  
新一代巨環類抗生素 - Fidaxomicin

簡芳姿藥師 P5

Vemurafenib--標靶治療藥物治療惡性黑色素瘤

李司方藥師 P15

新光吳火獅紀念醫院101年6、7月藥品異動總覽

編輯室 P20

藥物不良反應相關公告 編輯室 P22

## 本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

症狀包括關節熱、腫、痛及僵硬感，病程進入中晚期會造成關節變形、嚴重疼痛與肢體失能，對患者的生活品質產生巨大的影響。目前臨床上用來治療風濕病的藥物分為四種：非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)、皮質類固醇(Corticosteroid)、疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)、免疫療法(Immunotherapy)。1980年代初，在類風溼性關節炎病人的關節滑囊膜中首次發現TNF- $\alpha$ 的存在，到了1980年代末，阻斷TNF- $\alpha$ 的特異性單株抗體就被利用分子生物學的技術製造出來，實驗中發現只要阻斷TNF- $\alpha$ 就能阻止其他發炎性細胞激素的產生。在1990年代初期，TNF- $\alpha$ 阻斷劑第一次注射在人體，成功的改善類風溼性關節炎病人的症狀。本文介紹的藥物Golimumab是屬於免疫療法中的一種抗細胞激素療法(anti-cytokine therapy)。

## 二、作用機轉及藥物動力學

Golimumab是腫瘤壞死因子抑制劑(TNF- $\alpha$  blockers)，可以和人體的TNF- $\alpha$ 結合而干擾TNF- $\alpha$ 和受體結合，抑制TNF- $\alpha$ 的活性，減輕患者關節的腫脹與疼痛，降低急性發炎反應，造成紅血球沉速(ESR)下降，和血中C-reactive protein(CRP)減少，長期觀察發現可以減緩關節侵蝕及關節腔的窄化。Golimumab是以基因工程的方法，製造出的人類單株抗體，分子量大，

會受胃酸破壞，所以須以靜脈或皮下注射的方式給予。在藥物動力學方面，以皮下注射Golimumab後到達最高血中濃度的時間為二到六天、平均最高血中濃度為2.5  $\mu\text{g/mL}$ 、平均全身清除率4.9~6.7 mL/Day/Kg、絕對身體可用率約為53%，Golimumab在進入人體後主要的分佈都在循環系統中，血管外的分佈很少。

## 三、適應症

美國FDA核准Golimumab使用在活動性僵直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis)、乾癬性關節炎(Psoriatic arthritis)、與Methotrexate併用治療中度或重度類風溼性關節炎(Rheumatoid arthritis)。行政院衛生署核可的適應症和美國FDA大致相

同，差別在於乾癬性關節炎，行政院衛生署有特別說明Golimumab單獨使用或與Methotrexate併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人患者。

## 四、治療劑量

在成人病患方面用於治療僵直性脊椎炎：每個月一次50 mg以皮下注射給予。治療乾癬性關節炎：可以單獨使用或與Methotrexate併用，每個月一次50mg以皮下注射給予。治療中度或重度類風溼性關節炎：與Methotrexate併用每個月一次50 mg以皮下注射給予。對小於18歲的孩童使用Golimumab目前並沒有相關的安全性與有效性報告，所以不建議使用。對於老年人(65歲以上)使用方面，治療劑量與成年人並無差異，不過老年人族群

中發生感染症通常較高，所以要特別注意是否產生嚴重感染的副作用。Golimumab的懷孕用藥分級為B級，由於Golimumab是一種IgG抗體會通過胎盤給胎兒，所以透過母親有接觸到Golimumab的胎兒，在接觸後的六個月內不建議接種活性疫苗，以避免引起免疫抑制作用。對於哺乳方面是否會有影響則尚未確定，不過因為許多藥物和免疫球蛋白都會分泌進入人類的乳汁，所以在有哺乳時是否要使用Golimumab需謹慎考慮。

## 五、副作用

Golimumab的副作用一般常見有：上呼吸道感染(16%)、注射部位反應(6%)、病毒感染(5%)、ALT/SGPT值上升(4%)、AST/SGOT值上升(3%)、高血壓(3%)、頭暈(2%)、感覺異常(2%)、支氣管炎(2%)、鼻竇炎(2%)...等。嚴重少見的不良反應是嚴重感染和惡性腫瘤，使用Golimumab的患者可能容易被退伍軍人菌(*Legionella*)、李斯特菌(*Listeria*)等伺機性病原體感染。美國FDA提醒醫師當患者使用腫瘤壞死因子抑制劑後若是出現發燒、疲倦、體重減輕、盜汗、咳嗽、呼吸困難和肺浸潤等症狀時，需懷疑是否有全身性黴菌感染。若病患感染組織胞漿菌病(Histoplasmosis)或其他黴菌之危險性時，

應先給予經驗性抗黴菌藥治療，直到確認病原菌，以避免延遲治療黴菌感染。在台灣衛生署食品藥物管理局方面，有一個藥品安全資訊風險溝通表(經過全國藥品不良反應通報中心)指出患者使用腫瘤壞死因子抑制劑會造成容易感染肺結核的風險，加上台灣是肺結核盛行率較高的國家，所以衛生署食品藥物管理局要求醫師開方時謹慎評估其臨床效益及風險。在臨床試驗方面，使用腫瘤壞死因子抑制劑的對照試驗部份，使用腫瘤壞死因子抑制劑的患者比對照組容易發生淋巴瘤，所以對於有惡性腫瘤的患者使用Golimumab須衡量利益與風險。

## 六、藥物交互作用與禁忌症

有研究指出Abatacept和Golimumab併用時會增加嚴重感染的發生率，而且併用兩種抗腫瘤壞死因子抑制劑並不會增加臨床效益，所以不建議兩者一起使用。將Anakinra(一種白血球間素IL-1拮抗劑)和Golimumab(或其他腫瘤壞死因子抑制劑)併用會更容易發生嚴重感染與嗜中

性白血球減少症，所以不建議併用。有病例報告指出使用Golimumab的患者發生充血性心衰竭或是原本的充血性心衰竭惡化的情形，所以在使用Golimumab時要密切監測患者的狀況，若是患者出現充血性心衰竭或是充血性心衰竭惡化的情形就要停止使用。

## 七、討論

在Swan Sim Yeap、MBChB(Dundee)等人所進行的一項臨床試驗中，將研究分為三個部份：(1)使用Golimumab劑量為每月一次，每次50 mg，以皮下注射方式應用在三種類風濕關節炎患者，第一種是從未使用過Methotrexate的患者，

第二種是有用Methotrexate治療活動性類風濕性關節炎的患者，第三種是有使用其他腫瘤壞死因子抑制劑治療的患者。在臨床試驗達到ACR 20 (American College of Rheumatology 20)改善之患者，使用Methotrexate病人中有49.9%，而使用

Golimumab 併用 Methotrexate 患者中高達 61.6%，兩者有明顯差異。(2)Golimumab 用於治療乾癱性關節炎，使用安慰劑、Golimumab 50 mg、Golimumab 100 mg 之患者共分三組成員，連續使用 24 週後，其臨床反應 ACR 20 分別為 12%、52%、61%。(3) Golimumab 應用在活動性僵直性脊椎炎方面，將使用安慰劑、Golimumab 50 mg、Golimumab 100 mg 之患者共分三組成員，連續使用 14 週後，其臨床反應率 ASAS 20 (Assessment of Ankylosing Spondylitis 20) 分別為 21.8%、59.4%、60.0%。這些研究的結論是 Golimumab 和 Methotrexate 併用對於治療類風濕性關節炎的治療效果比單獨使用

Golimumab 或 Methotrexate 還要好，而且對於早期的類風濕性關節炎患者和對 Methotrexate 或其他腫瘤壞死因子抑制劑沒有反應的患者都是不錯的選擇，此外 Golimumab 用來治療乾癱性關節炎、活動性僵直性脊椎炎和對照組比起來都有更好的臨床治療效果。傳統的腫瘤壞死因子抑制劑像是 Etanercept、Adalimumab、Infliximab 等因為和 TNF- $\alpha$  親合力較弱，所以在治療時必須將施打的頻次提高，才能讓藥物持續與體內 TNF- $\alpha$  結合，而新藥 Golimumab 與人體內 TNF- $\alpha$  的結合力較強，可以讓施打的次數延長成一個月一次，如此對於患者使用的方便性更加提高，也讓醫師多一種用藥的選擇。

## Reference

1. MICROMEDEX
2. UpToDate
3. 風濕病學 劉宏文主編
4. Simponi® 仿單
5. Medical progress Vol 38 . No 12 . P599~P602
6. 行政院衛生署食品藥物管理局網站