

新藥介紹 Vedolizumab(Entyvio®)

吳岱耘 吳奕璋

一. 前言

發炎性腸道疾病(IBD)是一種免疫相關的慢性發炎腸道疾病，主要分為潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis) 和克隆氏症 (Crohn's disease)，兩者的疾病成因不明，一般認為與基因遺傳、感染、免疫調節異常、腸內共生菌種的改變、環境壓力或心理因素有關。此疾病的盛行率歐美地區明顯高於亞洲地區。在臺灣潰瘍性結腸炎盛行率為每十萬人口有12名患者，每年新確診之個案約為350人，克隆氏症在臺灣每十萬人口約有3-4名患者，每年新確診個案約有75人。較常發生在二十到四十歲的年輕人。近年來在臺灣發生的盛行率有逐漸增加的趨勢²。

發炎性腸道疾病的特徵有反覆復發和緩解。潰瘍性結腸炎的發炎部位是連續性的，多發生在直腸和大腸的較淺黏膜層。而克隆氏症的發炎部位是跳躍性的，從口腔到肛門都可能發炎但較常發生在小腸或大腸，侵犯部位較深可能影響整層腸壁。

在症狀方面，兩者的共同症狀有發燒

、腹痛腹瀉、疲倦、體重減輕、血便。UC症狀還有糞便帶有血與黏液、直腸出血或排便急迫感。而CD的其他症狀則有口腔潰瘍、噁心嘔吐、關節腫痛。有些患者因疾病侵犯直腸或肛門，則會伴隨一些肛門的合併症，如肛裂，瘻管，膿瘍等情形，約三分之一左右的患者會有腸道出血現象，此外有些患者會有伴隨腸胃道外的表現，譬如：貧血，肝炎，結節性紅斑，關節炎，口腔潰瘍。由於症狀易與大腸激躁症或痔瘡混淆，多數病人平均多耗費二、三年才被正確診斷，以致延誤早期治療時機¹²。

目前在治療UC及CD的藥物方面，主要可以分成以下幾類：(1) 抗發炎藥物 5-ASA: mesalazine及sulfasalazine (2) 類固醇 (3) 免疫調節藥物：例如 azathioprine, mercaptopurine (6-MP) 以及 cyclosporine (4) 生物製劑：例如 golimumab, adalimumab, infliximab。而今天要介紹的 vedolizumab 屬於第四類的生物製劑範疇。

二. 適應症及用法用量

適用對象為中至重度活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳或無法耐受；或對類固醇治療反應不佳、無法耐受或發生依賴性。建議劑量為300 mg，使用方式為第0週、第2週和第6週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔8週給藥一次。如果使

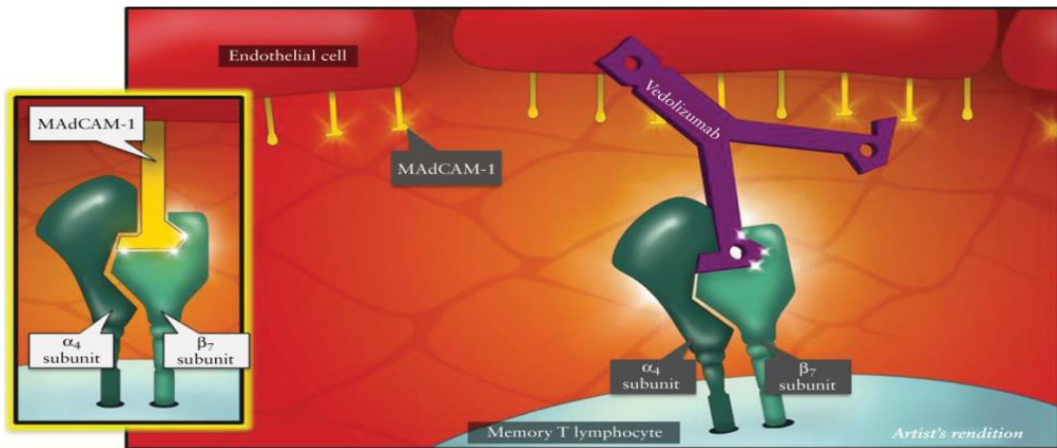
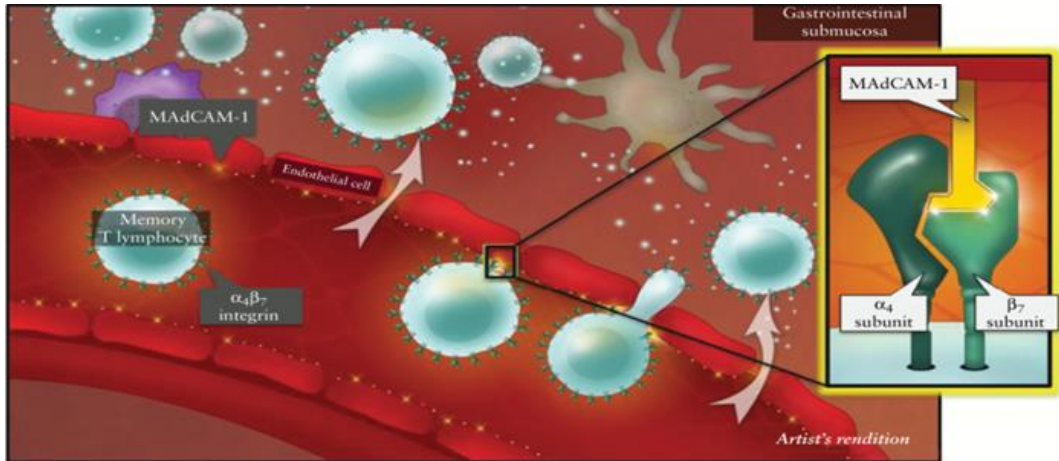
用14週仍未達到有效治療就可以停用⁹。

Vedolizumab限靜脈輸注，時間須超過30分鐘。以4.8 mL無菌注射用水溶解，再將溶液加入250 mL NS輸注液(只能使用NS作為輸注液)。2-8 °C可存放4小時，不可與其他藥混合或共用輸注管線。

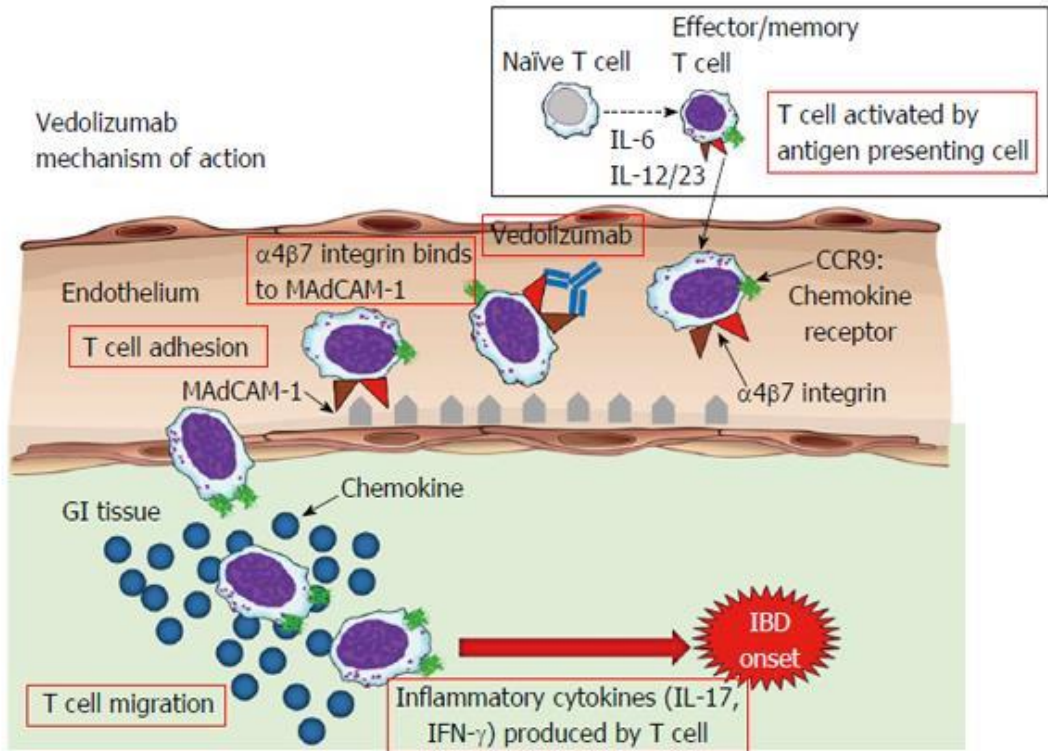
三. 作用機轉及藥物動力學

Vedolizumab 是humanized monoclonal antibody,藉由阻擋淋巴球上 $\alpha_4\beta_7$ integrin 與腸胃道內皮細胞上的MAdCAM-1的交互作

用，阻止memory T cell穿越血管內皮移動至發炎的腸胃道，進而達到抑制腸胃道發炎的效果⁸,如下圖所示



圖片來源:An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab



圖片來源: World J Gastrointest Pathophysiol. Nov 15, 2015; 6(4): 219-227 Published online Nov 15, 2015. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.219

Vedolizumab的半衰期為25天，分佈體積(Vd)為5L。清除率分為兩個部分，線性清除率為0.157 L，非線性清除率則是隨濃度上升而降低⁶。

第0週和第2週以靜脈輸注30分鐘300mg vedolizumab，第6週開始每8週給予

一次 300mg的UC和CD患者，藥物動力學表現類似(表一)⁹。

第6週和第52週時發現持續出現的抗vedolizumab 抗體，會大幅降低vedolizumab 的血清濃度，可能降低至無法偵測或可忽略的濃度。

患者族群	第0週至第6週-第6週 Trough Serum Concentration (mcg/ml)	第6週至第52週-第46週 Trough Serum Concentration (mcg/ml)
UC	26.3 ± 12.9 (N=210)	11.2 ± 7.2 (N=77)
CD	27.4 ± 19.2 (N=198)	13.0 ± 9.1 (N=72)

表1: 潰瘍性結腸炎和克隆氏症患者的vedolizumab濃度(平均值 ± SD)

四. 不良反應與注意事項

常見的不良反應有：鼻咽炎(13%)、頭痛(12%)、關節痛(12%)、噁心(9%)、發燒(9%)、上呼吸道感染(7%)、倦怠(6%)、咳嗽(5%)、支氣管炎(4%)、流感(4%)、背痛(4%)、皮疹(3%)、搔癢(3%)、鼻竇炎(3%)、口咽疼痛(3%)和四肢疼痛(3%)。

注意事項：

1. 使用 vedolizumab 可能會增加感染的風險。在臨床試驗的過程，使用 vedolizumab 的病患最常發生上呼吸道和鼻腔黏膜(如鼻咽炎，上呼吸道感染)的感染。嚴重的感染例如敗血症、結核病(故病人在接受 vedolizumab 治療前應先接受檢查，若為活動性TB患者不可以使用此藥)、李斯特菌腦膜炎、巨細胞病毒性結腸炎、沙門氏菌敗血症等等也曾發現出現在使用 vedolizumab 進行治療的患者身上。因此，若病患有任何感染的病癥，在感染未受到控制之前不建議病人使用 vedolizumab。
2. 在使用 vedolizumab 的患者中有觀察到 ALT 及 bilirubin 上升的現象，這可能導致患者死亡或者需要肝臟移植的重度肝損傷。因此如果使用之後患者出現

黃疸或肝損傷應該立即停用。而對於 HBV 患者使用 vedolizumab 尚未有研究，若是 HBV 患者使用本藥應該注意是否加重感染，而 HBV 帶原病患應注意是否有再激活的現象。

3. 由於使用 vedolizumab 可能增加感染風險，因此在開始 vedolizumab 治療之前，病患應完成所有疫苗接種。而正接受 vedolizumab 的病患可以注射非活毒疫苗，若要接種活毒疫苗必須效益高於風險才可以。
4. 跟 natalizumab 併用或許會增加 PML 以及其他染感的風險。與 TNF inhibitor 併用可能增加感染風險。
5. 罹患發炎性腸道疾病的病人發生特定癌症的風險(如結腸癌)比一般人高，在 vedolizumab 臨床試驗中，發現有病人發生惡性腫瘤的狀況，例如結腸癌、乳癌、鱗狀細胞癌等等，不過整體而言案例很少，且長期用藥資料不足，因此使用 vedolizumab 的病患應該注意是否有惡性腫瘤的發生並且持續追蹤¹³。

五. 懷孕分級及哺乳

懷孕分級：B

Vedolizumab 在孕婦使用方面尚未有研究，在動物試驗中並無觀察到對胚胎造成傷害，不過若是要用於孕婦必須對母體效益大於對胎兒的損害時才建議使用。而 vedolizumab 對懷孕的可能不良損害在第二

及第三孕期時較嚴重，vedolizumab 作為單株抗體會以線性方式通過胎盤，其中以第三孕期的運輸量最大。在哺乳的安全性上還不清楚是否會進入乳汁，但在動物試驗中，猴子的乳汁有偵測到 vedolizumab 的存在⁹。

D(Consider therapy modification)	X(Avoid combination)
Leflunomide	Adalimumab
Echinacea	Belimumab
Fingolimod	Certolizumabpegol
Nivolumab	Golimumab
Roflumilast	Infliximab
Tofacitinib	Lenalidomide
	Natalizumab
Hepatitis A Vaccine	Pimecrolimus
Hepatitis B Vaccine	Pomalidomide
Poliovirus Vaccine	Etanercept
Q fever Vaccine	Tacrolimus
Rabies Vaccine	Thalidomide
Tetanus Toxoid	
Influenza Virus Vaccine	Adenovirus Vaccine
Papillomavirus Vaccine	BCG Vaccine
Zoster Vaccine(Recombinant)	Cholera Vaccine
Pneumococcal conjugate Vaccine	Poliovirus Vaccine
Pneumococcal Polysaccharide Vaccine	Rotavirus Vaccine
Anthrax Vaccine Adsorbed	Smallpox Vaccine
Haemophilus b Conjugate Vaccine	Typhoid Vaccine
Meningococcal Group B Vaccine	Varicella Virus Vaccine
Japanese Encephalitis Virus Vaccine(Inactivated)	Yellow Fever Vaccine
Meningococcal Polysaccharide Group C	Zoster Vaccine(Live)
Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine	Japanese Encephalitis Virus Vaccine(Live)
Meningococcal Group C-CRM197 Conjugate Vaccine	
Tick-Borne Encephalitis Virus Vaccine	

表二：與vedolizumab有交互作用的藥物及疫苗⁶

六. 病患衛教

1. 病患若有感染的可能必須告知醫師，並且平常應該遠離可能的感染源例如流感患者，勤洗手提升自身免疫力。
2. 若是病人有服用以下藥物請主動告知醫師：adalimumab、certolizumab、etanercept、golimumab、infliximab、natalizumab。
3. 若用藥後發生下列情形患者應主動向醫師反應:過敏反應；有感染的症狀像是發冷，喉嚨痛，咳嗽，痰多，排尿疼痛，口腔潰瘍或傷口癒合不良；肝功能異常例如深色尿，容易疲累，糞便色淺以及皮膚變黃；呼吸急促；心跳異常；頭痛。此外，若出現有混亂，記憶力問題，情緒低落，行為方式

改變，說話或思考出現問題，平衡感問題，視力改變等跡象，可能是因為此藥物導致PML的情況，雖然臨床上沒有證據顯示vedolizumab會導致PML的發生，但病患若有這些症狀必須馬上告訴醫師來進行追蹤。

4. IBD的病人在日常生活中除了要按時服藥以及注意衛生提升免疫力以外，在飲食方面也要特別注意。食物選擇好消化不造成腸胃負擔的食物，例如過濾的蔬果汁、去皮筋的嫩肉、精製的穀類、煮熟的低纖維蔬菜。避免刺激性像是油炸類、奶類及奶製品、堅果類、糙米燕麥、甜點及會造成脹氣過於刺激的食物。

七. 討論

Vedolizumab使用在crohn's disease 的病人trial中顯示與接受placebo的病人比較起來有顯著的臨床症狀緩解但CDAI-100在統計上沒有顯著差異，其中發現有4%的病人對vedolizumab產生抗體。在維持治療的階段，有5.5%的病人在使用vedolizumab發生嚴重感染。

Vedolizumab使用在ulcerative Colitis的病人同樣在trial中顯示有明顯的緩解臨床

症狀，且黏膜癒合的狀況也比使用placebo的病人好^{3,4,5}。

Vedolizumab在IBD病患的治療在未來將扮演重要的角色尤其是對TNF inhibitor反應不佳的病人，不過對於vedolizumab的研究還不算非常全面也不夠久，必須持續追蹤觀察，相信對於深受IBD所苦病患來說這個新藥的出現或許可以解決很多病人的痛苦。

八. 參考文獻

1. 衛生福利部中央健康保險署
2. 台灣發炎性腸道疾病協會
3. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis
4. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease
5. Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease
6. Lexicomp
7. UpToDate
8. Micromedex
9. Entyvio®仿單
10. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab
11. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature
12. <http://www.uc-cd.org>
13. Entyvio® 之上市後風險管理計畫書 Entyvio Risk Management Plan