

類風濕性關節炎藥品介紹

Tocilizumab(Actemra®)

李冠翰 黃美智

一、前言

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis；RA)是一種自體免疫疾病，實際病因不明，但一般認為是因患者具有易感性的遺傳基因，受到感染或環境因子所引發，使患者產生身體無法辨識的異常免疫球蛋白抗體，進而造成連鎖性的免疫及發炎反應。這種慢性發炎疾病主要侵犯周邊關節和周圍組織，進而造成關節功能逐漸喪失，並可能引起全身性的症狀。

在治療方面，RA的治療目的在於控制發炎及預防關節傷害。藥物治療觀念從傳統的「金字塔」形的治療方式，轉為「倒金字塔」形的早期複合式藥物使用，並根據2011年美國及歐洲風濕病醫學會(ACR, EULAR)所研議的治療指引，

以低於其所制定的病患自評分數作為治療目的，亦即所謂達標治療的新觀念。

隨著近年來生物醫學的發展，用藥上從過去一般的消炎止痛藥及較無專一性的DMARDs治療，進步到具有「標靶治療」的生物製劑。目前台灣根據國內已核准的生物製劑作用之不同，區分為以下四類：1. Interleukin-6 (IL-6)受體拮抗劑，如：Tocilizumab (Actemra®)。2. 抗腫瘤壞死因子 (TNF) 拮抗劑，如：Etanercept (Enbrel®)、Golimumab (Simponi®)。3. B cell 去除劑 (B cell depletion)，如：Rituximab (Mabthera®)。4. T cell拮抗劑，如：Abatacept (Orencia®)。以下將針對Tocilizumab (Actemra®)作進一步的介紹。

二、作用機轉、藥物動力學

Tocilizumab是一種人類化重組抗IL-6受體之單株抗體，屬免疫球蛋白IgG1亞型。IL-6為一種多效性促發炎細胞激素，與T cell活化、促進免疫蛋白分泌...等多種生理反應有關，由T cell、B cell、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出，在類風

濕性關節炎患者的發炎反應中，被發現局部滑囊及表皮細胞所分泌的IL-6會引發局部關節進一步釋出IL-6。而Tocilizumab則可與兩種IL-6受體(sIL-6R及mIL-6R)進行特定結合，可抑制IL-6藉由這些受體所產生的訊號傳遞。

藥物動力學方面，Tocilizumab的清除率隨劑量增高而降低，接受10mg/kg單劑量給藥的患者，平均擬似半衰期為151±59小時(6.3日)。在穩定狀態下，每四週接受4mg/kg或8mg/kg給藥者，藥物

半衰期分別為11天與13天。線性清除率與體重成正相關，相較於體重低於60公斤者，高於100公斤者依體重施予劑量8mg/kg後，藥物暴露量約多出86%，故不建議一次靜脈注射投藥超過800mg。

三、適應症與劑量

Tocilizumab單獨給藥或併用MTX，可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，尤針對曾使用一種或一種以上TNF antagonist治療而反應不佳或無法耐受的患者，若病患對MTX耐受不良則可給單獨給藥治療。

成人建議劑量每四週給藥一次，以60分鐘單次靜脈滴注給予，輸注液應由醫藥專業人士以無菌操作技術，將藥品

以0.9% 氯化鈉靜脈輸注液稀釋至100ml。建議起始劑量為4mg/kg，然後視臨床反應可調整為8mg/kg。

在劑量調整上，調整方式會依臨床情況及檢驗結果（表一），調整至4mg/kg或暫時停藥，以待生理機能恢復正常。輕度腎功能障礙者不需調整劑量，至於中度至重度腎功能障礙者則尚未建立安全性相關研究。

表一^[1]
：

肝臟酵素異常	
檢驗數值	因應方式
肝臟酵素>1~3倍正常值上限	調整併用之MTX劑量。 若病患肝臟酵素持續落於此範圍，降低Actemra®劑量至4mg/kg或暫時停藥直到ALT及AST恢復正常。
肝臟酵素>3~5倍正常值上限 (須重複檢驗確認)	暫停Actemra®用藥直到肝臟酵素降低至小於正常值上限3倍，然後依上述肝臟酵素>1~3倍方式給藥。如持續出現數值高於正常值上限3倍者，停止使用Actemra®。
肝臟酵素>5倍正常值上限	停止使用Actemra®。
嗜中性白血球數量低下	
檢驗數值 (cell/mm ³)	因應方式
ANC>1000	維持劑量。
500 ≤ ANC ≤ 1000	暫停Actemra®用藥。 當ANC數值升至>1000 cell/mm ³ ，從4 mg/kg開始恢復用藥，並視臨床情況調整至8 mg/kg。
ANC<500	停止給予Actemra®。
血小板計數低下	
檢驗數值 (cell/mm ³)	因應方式
50,000~100,000	暫時停藥。 當血小板數值升至>100,000 cell/mm ³ ，從4 mg/kg開始恢復Actemra®用藥，並視臨床情況調整至8 mg/kg。
<50,000	停止給予Actemra®。

四、副作用

Tocilizumab最常見的副作用(發生率>10%)為肝功能指數ALT上升及AST上升，其它的副作用如上呼吸道感染(7%)、鼻咽炎(7%)、高血壓(1~6%)、頭痛(1~7%)、中性球減少(2~7%)...等等。

根據美國FDA針對Tocilizumab發佈的boxed warning警示，有關節炎的患者在

施打後發生嚴重的過敏反應，對此藥過敏者禁忌使用。此外也曾出現過嚴重感染甚至致命的案例報告，因此活性感染期間，包括局部感染均不可給藥。其它如肺結核陽性患者或B型、C型肝炎活性患者，亦不應使用Tocilizumab進行治療。

五、交互作用

由於肝臟內的Cytochrome P450會受IL-6等細胞激素影響而活性下降，故Tocilizumab可藉由抑制IL-6的訊號傳遞，回復CYP450的活性，進而使得受CYP450代謝的藥物排除加速。在Omeprazole和Simvastatin的體內實驗中，合併給予單劑Tocilizumab一週後，前兩者的藥物暴露量分別降低28%及57%。因此對於Tocilizumab併用CYP450酵素受質之藥物，可能會引起藥效降低的影響，如warfarin、

theophylline...等，應對其療效和濃度進行監測，並予以適當調整。

除此之外，和其它Anti-TNF生物製劑如Infliximab等藥物亦有嚴重的交互作用，會因為免疫抑制而增加感染的風險。目前也缺乏和其他生物製劑類DMARs等藥物合併使用的臨床資料，同樣為了避免加重免疫抑制的程度造成感染，不建議併用給藥。

六、臨床研究

CHARISMA：一個使用Tocilizumab為期四個月的隨機雙盲對照臨床試驗，對象以歐洲的Active RA病人為主，至少有六個以上的關節腫脹、六個以上的關節觸痛，並將359個病例分配給7個治療組，每四週給藥一次：

1. MTX加安慰劑 (n=49)
2. Tocilizumab 2mg/kg加安慰劑 (n=53)
3. Tocilizumab 4mg/kg加安慰劑 (n=54)
4. Tocilizumab 8mg/kg加安慰劑 (n=52)
5. Tocilizumab 2mg/kg加MTX (n=52)
6. Tocilizumab 4mg/kg加MTX (n=49)
7. Tocilizumab 8mg/kg加MTX (n=50)

結果顯示：單獨使用Tocilizumab 4mg/kg和8mg/kg，達到ACR20（表二）回饋的受試者分別為61%和63%。而使用Tocilizumab 4mg/kg和8mg/kg並搭配MTX的受試者，ACR20回饋結果則為63%和74%。相較於只使用MTX和安慰劑者，達到ACR20的結果只有41%。

另一個重要的統計數據是，只有使用Tocilizumab 4mg/kg或8mg/kg加上MTX的受試者，有達到ACR50和ACR70的治療結果。而使用2mg/kg劑量以下的組別則沒有發現。

孕婦及哺乳方面，Tocilizumab屬於懷孕分級C級用藥，目前尚未對孕婦進行足夠且充分對照的研究。以動物實驗的結果而言，並沒有證據顯示會造成生殖能力降低或出現畸胎、形態異常等現象；然而在一項馬來猴的胚胎毒理研究中，於器官生成期，對孕猴投以Tocilizumab，其胚胎流產的機率較高。而在哺乳方面，目前仍未知是否會分泌於母乳中，但由於許多藥物及免疫球蛋白會由母乳排出體外，可能會引發嬰兒嚴重不良反應，故應視情況判斷應停止哺乳或停止用藥。

表二：American College of Rheumatology 20 percent improvement criteria (ACR20)^[8]

At least 20 percent improvement in
1. Swollen joint counts
2. tender joint count
and three of the following five variables:
3. Patient assessed global disease activity (eg, by VAS)
4. Evaluator assessed global disease activity (eg, by VAS)
5. Patient pain assessment (eg, by VAS)
6. Functional disability (eg, by HAQ)
7. Acute phase response (ESR or CRP)

A 50 percent and 70 percent ACR response (ACR50 and ACR70, respectively) represents respective improvement of at least 50 percent or at least 70 percent.

七、結論

Interleukin-6 受體拮抗劑：Tocilizumab (Actemra®)，依署核適應症及健保局101年12月1日修正之藥品給付規定，限用於曾使用一種或一種以上TNF antagonist治療，但未達療效或無法耐受的成人活動性類風濕關節炎患者；若患者對MTX過敏或不宜繼續使用，可單獨給予Tocilizumab治療。同時需經事前審查

核准後使用，初次使用者劑量應從4mg/kg開始，續用需經過療效評估，每12週評估一次，評估未達療效者（療效定義：DAS28總積分下降程度 ≥ 1.2 ，或DAS28總積分 < 3.2 ），得調高劑量至8mg/kg，繼續治療12週後再次評估DAS28總積分，達療效定義方可續用。

另外，在使用上需特別注意其感染風險及是否造成嚴重的過敏反應，與其它CYP450代謝藥物併用時也需考慮到交互作用的存在。雖然在動物實驗上沒有發現

致畸胎的狀況發生，但在人體實驗數據不足的情況下，孕婦及哺乳婦女需謹慎評估使用。

八、參考資料

1. Actemra® 中文仿單 July 18, 2012
2. Micromedex
3. UpToDate
4. Taiwan Rheumatology Association
5. Rheumatoid Arthritis Aid Group of R.O.C
6. Peter H Schur, , Larry W Moreland, et al. General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. Literature review current through: Apr 2013
7. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817
8. Felson, DT, Anderson, JJ, Boers, M, Bombardier, C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727.
9. 行政院衛生署中央健康保險局