

類風濕性關節炎新機轉藥物- Tofacitinib

陳怡樺 吳奕璋

一、前言

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis; RA)為一種原因尚不明確之慢性、全身性、發炎性的自體免疫疾病。疾病的特徵是許多個關節同時發生發炎反應，一開始發炎的關節並不對稱，經疾病進展後會逐漸發展成對稱之關節發炎。

流行病學的部分以女性發病率大於男性，比率約為3:1，好發的年齡層在40-60歲間。遺傳為重要發病因素，直系親屬中有RA的病患，發病率約為一般人之3倍，若同卵雙胞胎中一人為RA病患，另一人之發病率則是一般人之15-20倍。

二、RA藥物治療

治療的方面則著重在預防及減低關節的傷害，以及減少關節的疼痛感、僵硬感。治療RA的藥物主要可以分為以下四大類：

- (一)非類固醇類抗發炎止痛藥(NSAIDs)
- (二)類固醇(Corticosteroids)
- (三)疾病調整型抗風濕病藥物(DMARDs)
- (四)抗細胞素之生物製劑(Biological Agent)

目前市面上的抗細胞素之生物製劑，有以下幾種：

- a. 抗腫瘤壞死因子製劑(tumor necrosis factor inhibitors ; TNF inhibitors)，如：Etanercept (Enbrel®)

- b. 介白素1抑制劑(interleukin-1 inhibitor ; IL-1 inhibitor)，如：Anakinra (Kineret®)
- c. 介白素6抑制劑 (interleukin-6 inhibitor ; IL-6 inhibitor)，如：Tocilizumab (Actemra®)
- d. 抗CD-20單株抗體(Anti-CD 20 antibody)，如：Rituximab (Rituxan®)
- e. 共同促進調節劑 (Costimulation modulator)，如：Abatacept (Orencia®)，以及2012.11.6美國食品藥物管理局(FDA)核准的新機轉藥物-Janus kinases inhibitor (JAKs inhibitor)，Tofacitinib (Xeljanz®)。以下將針對Tofacitinib作進一步介紹。

三、藥物作用機轉、藥物動力學

Tofacitinib為Janus kinases (JAK) 的抑制劑。當Janus kinases被活化之後，會導致cytokines細胞的訊息傳遞及轉錄，而cytokines會造成發炎物質Interleukin的釋放，異常製造過多的cytokines會進一步導致關節的發炎及損傷，Tofacitinib就是藉由抑制Janus kinases的活化而阻斷一連串的發炎反應。Tofacitinib對Janus kinases中

的JAK1、JAK2及JAK3較為敏感，對TyK2的敏感度則較差。

藥物動力學部分¹，Tofacitinib口服後將近74%藥物能夠快速吸收，與高脂肪食物併用時，最高血中濃度會下降32%，但整體AUC並不會減少。藥物服用後達到最高血中濃度約需0.5-1小時，平均藥物半衰期約為3小時。

四、適應症及劑量

目前美國食品藥物管理局(FDA)所核准的適應症為2：治療中至重度類對MTX反應不佳或無法耐受之成人風濕性關節炎。一般建議劑量為5mg BID，因Tofacitinib本身為CYP3A4之受體，若同時併用中至

強效之CYP3A4 inhibitor，應將劑量調為5mg QD。另應根據病人肝腎功能或血球計數(表一)進行劑量調整，以評估是否須暫停劑量。

表一、劑量調整

依照血球計數		
淋巴細胞低下	lymphocytes ≥ 500 cells/mm ³	維持劑量
	lymphocytes < 500 cells/mm ³	停止治療
嗜中性球低下	ANC > 1000 cells/mm ³	維持劑量
	500 cells/mm ³ $<$ ANC < 1000 cells/mm ³	暫停治療，等到ANC > 1000 cells/mm ³ 再開始療程
	ANC < 500 cells/mm ³	停止治療
貧血	hemoglobin ≥ 9 g/dL and decrease ≤ 2 g/dL	維持劑量
	hemoglobin < 8 g/dL or decrease > 2 g/dL	暫停治療，等到紅血球數值恢復正常再開始療程

依照腎功能		
中重度腎功能不全	5mg QD	目前並未有CrCl<40 mL/min 病人使用之相關研究
依照肝功能		
中度肝功能不全	5mg QD	
嚴重肝功能不全	不建議使用	目前並未有嚴重肝功能不全或B型肝炎及C型肝炎之病人使用相關資料

五、副作用及注意事項

Tofacitinib 之副作用以感染(發生機率為20%)最為常見，其他常見副作用如：上呼吸道感染(5%)、咽喉炎(4%)、頭痛(4%)、腹瀉(4%)、高血壓(2%)、泌尿道感染(2%)、肝指數上升大於3倍上限值(1%)等。

使用Tofacitinib之前若病人目前為

感染狀態則不建議使用，以下情形之病人於使用前醫師應審慎評估風險效益：

1. 慢性或復發性感染者
2. 有肺結核病史者
3. 過去曾發生嚴重或伺機性感染者
4. 曾於肺結核流行地區居住或旅遊者
5. 本身之其他條件使較易受感染者

六、交互作用

目前藥物資料庫Lexicomp建議交互作用列為X級(不建議併用)的有：Adalimumab、Abatacept、Azathioprine、Etanercept、Golimumab、Tocilizumab、Betamethasone等，其他列為X級則多為化療藥如：Bleomycin、Chlorambucil、5-FU、Doxorubicin、Docetaxel等。另因Tofacitinib為CYP 3A4的受質，與中至強

效之CYP3A4 inhibitor或 inducer併用時，須謹慎考慮藥物療效或不良反應。常見之CYP3A4 inhibitor 如：Clarithromycin、Chloramphenicol、Ketoconazole、Itraconazole、及部分 Calcium Channel Blockers；常見之CYP3A4 inducer 如：Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital、Rifampicin等。

七、臨床研究(表二)

ORAL Solo：使用Tofacitinib為期六個月之安慰劑對照試驗，共收納611位對DMARD反應不佳之中至重度RA病患，將病人平均分配至：1. Tofacitinib 5mg BID。2. Tofacitinib 10mg BID。3. Placebo。3組病人皆仍允許使用消炎之抗癰藥、NSAIDs及類固醇等。主要試驗終點為第3個月時病人達ACR20(表三)、Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) (表四) 及Disease Activity Score DAS28-4(ESR) <2.6 (表五)的比率。結果顯示：第3個月時，使用Tofacitinib之病人不論是5mg BID或10mg BID都相較安慰組有較好的ACR20、ACR50、ACR70及HAQ-DI分數，但在DAS28-4(ESR)部分則

未達到統計學上差異。

ORAL Standard：此試驗追蹤十二個月，共收納711位對MTX反應不佳之中至重度RA病患，將病人平均分配至：1. Tofacitinib 5mg BID。2. Tofacitinib 10mg BID。3. Adalimumab 40mg SC every other week。4. Placebo。4組病人皆允許使用抗癰藥、NSAIDs、類固醇及MTX。主要試驗終點為第6個月之ACR20、DAS28-4(ESR)<2.6及第3個月之HAQ-DI。結果顯示：第6個月之ACR20及DAS28-4(ESR)<2.6，所有治療組皆較安慰組有較好的反應。第3個月之HAQ-DI也顯示所有治療組較安慰組有較好之反應。

表二：第三期臨床研究³

Phase III Study	Duration	Other Therapies Allowed	Number of Participants	Study Arms	Results				
					ACR20 (Response Rate)	ACR50 (Response Rate)	ACR70 (Response Rate)	HAQ-DI (Mean Change From Baseline)	DAS28-4(ESR) <2.6 (Response Rate)
ORAL Solo, Fleischmann et al (2012) ¹⁵	6 Months	Antimalarial, NSAIDs, corticosteroids	611; DMARD IR	Tofacitinib 5 mg bid	59.8 ^a	31.1 ^a	15.4 ^a	-0.50 ^a	5.6 ^e
				Tofacitinib 10 mg bid	65.7 ^a	36.8 ^a	20.3 ^a	-0.57 ^a	8.7 ^e
				Placebo	26.7	12.5	5.8	-0.19	4.4
ORAL Standard, Van Vollenhoven et al (2012) ¹⁸	12 Months	MTX, antimalarials, NSAIDs, corticosteroids	717 MTX IR	Tofacitinib 5 mg bid	51.5 ^a	36.7	19.9	-0.55 ^a	6.2
				Tofacitinib 10 mg bid	52.6 ^a	34.7	21.9	-0.61 ^a	12.5 ^a
				Adalimumab 40 mg weekly	47.2 ^a	27.6	9.1	-0.49 ^a	6.7
ORAL Step, Burmester et al (2013) ¹⁹	6 Months	MTX, antimalarial, NSAID, COX-2 inhibitor, glucocorticoid	399 TNF IR	Tofacitinib 5 mg bid	41.7 ^b	26.5 ^d	13.6 ^d	-0.43 ^d	6.7 ^a
				Tofacitinib 10 mg bid	48.1 ^d	27.8 ^d	10.5 ^b	-0.46 ^d	8.8 ^a
				Placebo	24.4	8.4	1.5	-0.18	1.7

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire–Disability Index; DAS, Disease Activity Score in 28 joints; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; COX, cyclooxygenase; APAP, acetaminophen; IR, inadequate response; mTSS, Modified Total Sharp Score (radiography), a scoring tool of RA changes based on radiography; MTX, methotrexate.

^ap < .001 compared with placebo.

^bp < .01 compared with placebo.

^cNot statistically significant.

^dp < .0001 compared with placebo.

^ep < .05 compared with placebo.

^fStatistical significance was not declared.

ORAL Step：共收納 399 位對 TNF inhibitor 反應不佳或無法耐受之中至重度 RA 病，試驗追蹤六個月，將病人平均分配至：1. Tofacitinib 5mg BID。2. Tofacitinib 10mg BID。3. Placebo。3 組病人皆仍允許使用抗癩藥、NSAIDs、COX-

2 inhibitor、類固醇及 MTX 等。主要試驗終點為第 3 個月時之 ACR20、HAQ-DI 及 DAS28-4(ESR) < 2.6 之數值。整體實驗結果顯示使用 Tofacitinib 較安慰組能提供更好的療效。

表三⁴：American College of Rheumatology 20 percent improvement criteria (ACR20)

>20% Improvement required in both of following measures of disease activity :
1. Swollen joint counts
2. tender joint count
>20% Improvement required in at least 3 of the following measure of the disease of activity :
3. Patient assessment of pain
4. Patient global assessment of disease activity
5. Physician global assessment of disease activity
6. Patient assessment of physician funtion
7. Markers of inflammation

ACR50 and ACR70 則分別代表達到 50% 及 70% 的改善。

表四⁵：Health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI)

Disability Category	Aid or Device	Score
DRESSING & GROOMING	Aids/Devices used for dressing/grooming	0 = no difficulty 1 = some difficulty 2 = much difficulty 3 = inability to do
ARISING	Built up or special chair	
EATING	Built up or special utensils	
WALKING	Cane walker, crutches	
HYGIENE	Raised toilet seat, bathtub seat, bathtub bar, Long handled appliances in bathroom	
REACH	Long handled appliances for reach	
GRIP	Jar opener	
ACTIVITIES	Errands and chores	

表五⁶：Disease Activity Score DAS28-4(ESR)

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
DAS28*	4	ESR	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \log_{nat}(ESR) + 0.014 \times GH$	REM <2.6 LDA 2.6-3.2	Moderate >0.6 Major >1.2*
	4	CRP	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36 \times \log_{nat}(CRP+1) + 0.014 \times GH + 0.96$	MDA >3.2-5.1	n.v.
	3	ESR	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70^* \times \log_{nat}(ESR)] \times 1.08 + 0.16$	HDA >5.1	n.v.
	3	CRP	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28^* \sqrt{(SJC28)} + 0.36^* \log_{nat}(CRP+1)] \times 1.10 + 1.15$		n.v.

DAS28-4分數<2.6則代表目前疾病處於緩解階段。

八、結論

Tofacitinib為目前市面上第一個作用在Janus kinases之藥物，臨床研究顯示Tofacitinib能夠改善RA病人症狀。建議劑量為5mg BID，需依照病人之血球計數或肝腎功能調整劑量。常見副作用有：感染(20%)、頭痛(4%)、腹瀉(4%)等。現有之臨床研究尚無法得知Tofacitinib與其他RA

生物製劑之療效及安全性差異，但Tofacitinib為目前市面上唯一可口服之RA生物製劑，若病人無法接受定時施打藥物，則Tofacitinib可提供一個新選擇。但中華民國衛生福利部迄今尚未核准此藥物之使用。

九、參考資料

1. Tofacitinib (Lexi-Drugs), Lexicomp
2. Nov. 6, 2012. FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis [online]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm327152.htm>
3. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Annals of Pharmacotherapy* 47(11)1524-1531
4. New and Upcoming Biological Agent for Rheumatoid Arthritis, *Orthopedics*. January 2010. Vol 33. Issue 1
5. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice, Uptodate
6. Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices, Uptodate
7. Taiwan Rheumatology Association
8. Rheumatoid Arthritis Aid Group of R.O.C
9. Xeljanz 英文仿單 November 2012