

類風濕性關節炎新藥Tofacitinib

洪孟禎 吳奕璋

一、前言

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一種全身性的慢性發炎性疾病，確切致病原因不明，目前有研究指出可能和特殊基因或經由感染所引發的自體免疫反應有關。主要的病徵是在慢性發炎的情況下侵犯身體的多處關節，導致局部關節及周邊組織長期發炎引起關節腫脹及疼痛，一開始是滑膜受到侵犯，慢慢的導致軟骨及關節受損，如果未接受治療控制病情的發展，關節會受到侵犯而逐漸變形、僵直，最後將失去活動能力。

全球每年的盛行率大約是1%，任何年齡層的人都可能發生，根據美國風濕病學會統計，在美國，大於130萬的人有類風濕性關節炎，發生率最高的年齡層介於35~50歲，且好發於女性，男女比例大約為1:3。

目前RA的治療用藥包括非類固醇抗

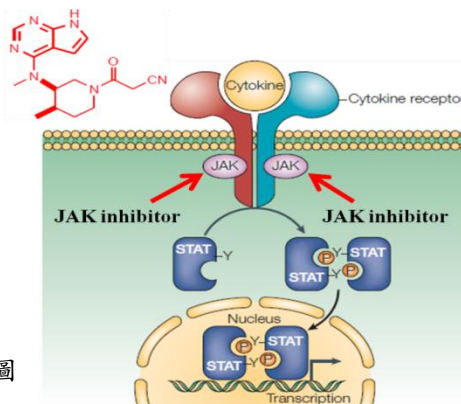
發炎藥(NSAID)，皮質類固醇(Corticosteroids)，疾病調節抗風濕性藥物(DMARD), 生物製劑(Biologic agents)。NSAID和Corticosteroids主要是用來緩解疼痛和抗發炎，並不能減緩或改變RA的病程。DMARD和生物製劑才是主要的治療用藥。傳統上，RA治療的第一線用藥為DMARD，最常被使用的藥物為Methotrexate (MTX)，若使用MTX治療效果不佳會再加上另一種DMARD或第二線用藥生物製劑作治療。傳統的DMARD藥物為口服小分子，而生物製劑為大分子蛋白，所以只能經由注射途徑給藥。Tofacitinib是一種新機轉的口服小分子免疫調節劑，可用於治療對MTX療效不佳或有不耐受性的中重度類風濕性關節炎患者，因此美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 於2012年11月核准其上市。

二、藥物作用機轉

Tofacitinib屬於Janus kinases (JAK) 抑制劑。JAK 是一種細胞內酵素，由酪氨酸激酶(Tyrosine Kinase)組成，其調控的訊息傳遞路徑主要和造血和免疫細胞功能

活化相關。JAK磷酸化會活化STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription), STATs和細胞基因表現有關。利用這樣的藥物機轉，來抑制發炎細胞激素的轉錄。(圖一)

Tofacitinib 會和JAK的活性部位結合，抑制其磷酸化作用進而阻斷訊息傳導路徑，在關節炎的患者中，藉由減少相關發炎細胞激素的產生，達到治療關節炎的目的。



圖一、JAK inhibitor機轉圖

三、藥物動力學

此藥口服絕對生體可用率為74%，在口服後0.5~1小時達到最高血中濃度(Cmax)，高脂肪食物會使最高血中濃度降低32%，但不影響血中濃度曲線下面積(Area Under the Concentration Curve, AUC)，分布體積高達88L，約有40%會和血漿中白蛋白結合，在代謝方面有70%經由肝臟代謝，主要經由CYP3A4代謝，也有部分會被CYP2C19代謝，其代謝物

不具有活性，大部分經由尿液排除，其中30%以原型態被排除，平均半衰期為3小時。Tofacitinib用在中重度腎功能不全及中度肝功能不全患者須調整劑量為5mg QD，而嚴重肝功能不全則不建議使用。此外，針對孕婦，此藥的懷孕分級為C級，須經醫師評估後才可使用；在哺乳方面，目前並沒有相關臨床研究報告，所以不建議哺乳婦女使用。

四、副作用

目前臨床試驗顯示，Tofacitinib最常見的副作用為感染20-22%，特別是上呼吸道或泌尿道感染，大部分病人可能同時有在服用MTX或Corticosteroids，如果發生嚴重感染應先停用Tofacitinib，直到感染狀況被控制。其次為血脂上升，包括LDL(15-19%)及HDL(10-12%)上升，不過在臨床試驗中也發現，血脂的上升通常發生在開始治療的3個月內，之後都

維持在一個平穩的狀態。此外，使用Tofacitinib 可能會有骨髓抑制(myelosuppression) 如：淋巴球減少症(Lymphocytopenia), 嗜中性白血球減少症(Neutropenia), 貧血(Anemia)的情況發生，故在治療期間除了須監測血脂，也須監測血球數目，並根據骨髓抑制的嚴重程度作劑量的調整或停藥。另外，在臨床試驗期間，也有一些肺結核及惡性腫瘤的案例被報導。

五、藥物交互作用

Tofacitinib 主要經由 CYP3A4 代謝，部分被 CYP2C19 代謝，所以應盡量避免和 CYP3A4 抑制劑或 CYP3A4 誘導劑併用。此外，Tofacitinib 也不應該和一些強效的

免疫抑制劑 如: azathioprine, tacrolimus, cyclosporine 併用，因為可能增加免疫抑制的風險；再者，和生物製劑併用也是不被建議的。(表一)

表一、藥物交互作用表

| 藥物 ^o | 影響 ^o | 作用途徑 ^o |
|--|---|------------------------------|
| CYP3A4 Inhibitor: ^o <u>Ketoconazole, Clarithromycin</u> ^o | 增加 <u>Tofacitinib</u> 的血中濃度。 ^o | CYP3A4 ^o |
| CYP3A4 Inducer: ^o <u>Rifampin, Phenytoin, Phenobarbital</u> ^o | 降低 <u>Tofacitinib</u> 的血中濃度。 ^o | CYP3A4 ^o |
| <u>Fluconazole</u> ^o | 增加 <u>Tofacitinib</u> 的血中濃度。 ^o | CYP3A4, CYP2C19 ^o |

六、臨床研究

目前有兩個第三期臨床試驗被發表在新英格蘭醫學期刊 (New England Journal of Medicine, NEJM)，以下將分別介紹這兩個試驗。

(一) Tofacitinib 單獨用在對其他 DMARD 藥物療效不佳的類風濕性關節病患。

在一個為期六個月，多中心、雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗中，共收錄 611 位成人患者隨機分配為四組：(1) Tofacitinib 5mg 2次/天，(2) Tofacitinib 5mg 2次/天，(3) 安慰劑(Placebo) 5mg 2次/天，(4) 安慰劑(Placebo) 10 mg 2次/天，其中服用安慰劑組的病人在第三個月後分別改用 Tofacitinib 5mg 或 10mg 2次/天。收錄的病人都是之前曾使用過生物製劑

或 DMARD 的藥物，對至少一種以上藥物治療效果不佳或產生毒性副作用，所以停用所有的治療藥物，除了穩定劑量的抗瘧疾藥 (Antimalaria agents, e.g. Hydroxychloroquine)。此外，試驗期間，NSAID 及類固醇的使用是被允許的，不過類固醇的劑量強度 每天不可大於 10mg 的 prednisone。

主要的試驗中點 (Primary end point) 在治療 3 個月後觀察，以下三項指標為評估結果：(1) ACR 20 response (圖二): 依據美國風濕病學會標準，達 20% 改善的病患人數；(2) HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index): 以問卷調查方式，根據病人日常生活起居評估身體機能，分數越高，身體機能越差；(3)

DAS28-4(ESR):以28處關節的壓痛及腫脹數、ESR、整體健康狀況算出的分數來評估疾病的嚴重程度，而RA的治療目標主要是要達疾病緩解(分數 ≤ 2.6)及低度疾病活動度(分數 ≤ 3.2)。

結果指出(表二)，在治療3個月後，達ACR 20 response的人數及身體機能的改善程度，在Tofacitinib組相較於安慰劑組有統計學上顯著差異($P < 0.001$)。雖然達疾病緩解(DAS28-4(ESR) < 2.6)的人數和安慰劑組相比並無顯著差異，但在達低度疾病活動度(DAS28-4(ESR) < 3.2)則有統計學上差異。

ACR20 is $\geq 20\%$ improvement compared with baseline
 ACR50 is $\geq 50\%$ improvement compared with baseline
 ACR70 is $\geq 70\%$ improvement compared with baseline
 Nonresponders are those patients who did not meet ACR20*
 Improvement is defined as $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, or $\geq 70\%$ improvement in tender joint count AND swollen joint count AND ≥ 3 of the following 5 variables†:

- Patients' assessment of pain‡
- Patients' global assessment of disease activity‡
- Physicians' global assessment of disease activity‡
- Patients' assessed physical function, for example, by using the Health Assessment Questionnaire
- Acute-phase reactant value (ESR or CRP)

ACR = American College of Rheumatology; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.
 * Nonresponders are patients classified as having no improvement or response,
 † "AND" refers to the Boolean operator.
 ‡ For example, on a visual analogue scale.

圖二 美國風濕病學會標準(ACR Response Criteria)

表二、試驗中點(Primary end point)結果

| At month 3 | Tofacitinib 5mg | Tofacitinib 10mg | Placebo | |
|----------------------|-----------------|------------------|--------------|-------------|
| ACR 20 response | 59.8% | 65.7% | 26.7% | $P < 0.001$ |
| HAQ-DI | -0.50 (52.9%) | -0.57(55.7%) | -0.19(31.7%) | $P < 0.001$ |
| DAS28-4(ESR) < 2.6 | 5.6% | 8.7% | 4.4% | $P > 0.05$ |
| DAS28-4(ESR) < 3.2 | 12.5% | 17.0% | 5.3% | $P < 0.05$ |

(二) Tofacitinib取代生物製劑和MTX併用治療類風濕性關節炎患者。(表三)

此試驗為為期12月、多中心、隨機分配的第三期臨床試驗，共收錄了717位成人患者，隨機分配為五組分別使用安慰劑5mg或10mg 2次/天、Tofacitinib 5mg或10mg 2次/天、Adalimumab皮下注射40mg/每2星期。所收錄的病人都

有在。使用MTX，評估指標和第一個試驗相同，其結果顯示治療組在ACR 20 response、身體機能改善(HAQ-DI)、達疾病緩解(DAS28-4(ESR) < 2.6)和安慰劑組相比都有統計學上顯著意義($P < 0.05$)，此外也可發現Tofacitinib在ACR 20 response及身體機能改善的程度甚至是比Adalimumab來的好。

表三、試驗中點(Primary end point)結果

| | Placebo | Tofacitinib 5 mg | Tofacitinib 10 mg | Adalimumab |
|----------------------|---------|------------------|-------------------|------------|
| ACR 20 response | 28.3% | 51.5% | 52.6% | 47.2% |
| HAQ-DI | -0.24 | -0.55 | -0.61 | -0.49 |
| DAS28-4(ESR) < 2.6 | 1.1% | 6.2% | 12.5% | 6.7% |

七、結論

2012年11月6日FDA核准Tofacitinib用於治療對MTX療效不佳或有不耐受性的中重度類風濕性關節炎患者，可單一治療或和MTX或其他非生物製劑類的DMARD併用，建議劑量為5mg 2次/天。Tofacitinib的上市也為類風濕性關節炎提供了另一項用藥選擇，特別是對MTX

反應不佳的病人，但畢竟此藥的臨床試驗研究時間只有一年，其臨床上的治療效果及治療地位還是需要上市後病人的使用狀況證實，此外，Tofacitinib造成骨髓抑制對於感染的風險及血脂上升對於心血管事件發生的風險仍需更大型臨床試驗及更長的時間來評估。

八、參考資料

1. Up to date
2. Micromedex
3. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nature Reviews Immunology* 3, 900-911.
4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm>
5. Clare Kahn, Ph.D. Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis. Advisory Committee Meeting. May 9, 2012.
6. Ronald F. van Vollenhoven, M.D. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
7. Roy Fleischmann, M.D., Joel Kremer, M.D. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.