

# 國泰藥訊

發行人：林志明      總編輯：黃婉翠      主編：王麗萍

中華民國八十一年七月一日創刊

## 本期要目

1. 行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關新聞稿(101年10-12月)
  - Simvastatin 成分藥品安全資訊風險溝通表
  - 101-102 年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告
2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(101年10-12月)
3. 腸泌素類藥物用於第二型糖尿病的治療
4. 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品在類風濕性關節炎扮演的角色

## 行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關公告資訊(101年10-12月)

公告日期	標題
20121122	Simvastatin成分藥品安全資訊風險溝通表
20130103	101-102年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告

### 公告Simvastatin成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：英國MHRA回顧simvastatin成分藥品相關文獻，發現使用~~暹羅~~simvastatin(每日大於20 mg)與含amlodipine及diltiazem成分藥品併用時，會些微增加肌肉相關副作用之風險，故建議該等藥品併用時，simvastatin每日最大劑量不可超過20mg。

### 101-102年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告

摘要：自2012年10月1日起，季節性流感疫苗接種計畫開始。截至2012年12月26日止，全國共施打季節性流感疫苗總數為276萬劑，共接獲疫苗不良事件通報137件。

不良事件總體評估如下：

1. 接獲之疫苗不良事件通報案件中，大多數(共106件)屬於「非嚴重不良事件」通報。主要通報症狀為：發燒、畏寒、頭暈、疲累、肌肉無力、紅疹、搔癢、注射部位紅腫疼痛及嘔吐等。
2. 另有31件「嚴重不良事件」通報案件，其中含5件死亡及2件危及生命通報案件，依接種廠牌、批號、不良事件症狀及其可預期性、歷程、既有疾病等進行比對分析後，並未觀察到疫苗安全疑慮。
3. 其他通報案件中疑似Guillain-Barré syndrome共1件、疑似過敏性休克共1件、疑似腦白質病變1件。上述症狀均為接種疫苗後，曾被零星報告過的不良事件，衛生署將持續進行監測。

## 國泰綜合醫院 101 年 10-12 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
10/13	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/13 WBC=1.04 Neut. Seg=24.0 Neut. Band=1.0	門診	院內	乳癌個管師
10/18	BCG 免費	Other	10/18 Bluish discoloration and swelling at BCG site No tenderness	門診	院內	兒科醫師
10/18	Tranexamic acid inj	Neurotoxicity	1/26 Episodes of seizure	住院	院內	藥師
11/02	Hydroxychloroquine	Other	9/14 Hypoglycemia	住院	院內	藥師
11/09	Paclitaxel inj Carboplatin inj	Blood dyscrasia	11/09 WBC=1630 Neut. Seg=8%	住院	院內	護理人員
11/13	BCG 免費	Other	11/12 Bluish discoloration and swelling at BCG site No tenderness	門診	院內	兒科醫師
11/16	Sunitinib	Blood dyscrasia	10/18 Gingiva hemorrhage and epistaxis blood test revealed anemia and thrombocytopenia (PLT :58000)	門診	院內	藥師
11/23	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	11/16 使用 vancomycin 1000mg Q12H, 使用 12 天後出現每日夜間 fever 現象且使用 17 天後出現 face & back rash	住院	院內	藥師
11/24	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/24 WBC=0.95 Neut. Seg=33.0 Neut. Band=4.0	門診	院內	乳癌個管師
11/27	Acarbose Amaryl Glucophage Actos	Other	9/20 He took his grandfather's drug by mistake. the drugs were as follows: (1)Glucobay(Acarbose) 50mg 4#, (2)Amaryl( Glimpiride) 2mg 4#, (3)Glucophage (metformin) 500mg 6# (4)Actos(pioglitazone) 15mg 2#	住院	院外	藥師
11/29	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	11/29 After drip vancomycin 1.5hr, pt started face rash. Neut. Seg= 48.0	住院	院內	藥師
11/30	Amantadine Pramipexole Biperiden	Neurotoxicity	11/25 認不得人、說話不清 disorientation	住院	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
11/30	Warfarin Cyclophosphamide Ciprofloxacin	Other	5/13 & 8/20 Ciprofloxacin 或 cyclophosphamide 與 warfarin 併用，加強了 warfarin 的抗凝血活性， INR 上升>3, SCr 一週內增 加>0.3mg/dL 為 drug-related nephropathy 的 致病機轉	住院	院內	藥師
11/30	Amoxicillin	Dermatomucosal toxicity	6/03 Skin rash , severe itching	住院	院內	藥師
12/04	Alprostadil	Febrile reaction	11/09 發燒	住院	院內	藥師
12/05	Ketotifen Eye Drops	Dermatomucosal toxicity	12/01 臉部和眼睛周圍 skin rash	住院	院外	藥師
12/14	Tranexamic acid inj	Neurotoxicity	12/14 Focal seizure of face and shoulder	住院	院內	藥師
12/20	Cyclophosphamide inj Epirubicin	Blood dyscrasia	9/03 WBC=1.21 Neut. Seg=19.0	門診	院內	藥師
12/20	Docetaxel	Blood dyscrasia	8/27 WBC=2.00 Neut. Seg=22.0	門診	院內	藥師
12/20	Vincristine Cyclophosphamide inj Doxorubicin	Blood dyscrasia	9/12 WBC=2.23 Neut. Seg=18.0 Neut. Band=2.0	門診	院內	藥師
12/20	Gemcitabine	Blood dyscrasia	9/24 PLT=18000/ul	住院	院內	藥師
12/20	Vincristine Cyclophosphamide inj Doxorubicin	Blood dyscrasia	10/12 WBC=0.71 Neut. Seg=28.0	門診	院內	藥師
12/20	Bortezomib	Blood dyscrasia	10/06 WBC=960 Seg=53.0% 10/8 PLT=33000	住院	院內	藥師
12/20	Mitomycin Epirubicin Cisplatin	Blood dyscrasia	10/22 WBC=0.66 Neut. Seg=16.6	門診	院內	藥師
12/20	Cyclophosphamide inj Vincristine	Blood dyscrasia	11/02 WBC=1.43(L) Neut. Seg=30.0(L) Neut. Band=2.0	門診	院內	藥師
12/28	Famotidine	Dermatomucosal toxicity	12/28 Rash	門診	院內	藥師
12/29	Tenoxicam Diclofenac	GI.toxicity	7/16 Tenderness at epigastric area, tarry stool 門診治療，診斷為 Hemorrhage of gastrointestinal tract	門診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
12/31	Dronedarone	Hepatotoxicity	100/10/06 肝功能異常，使用前 100/05/30 GOT/GPT=29/20 100/10/06 GOT=87(H) GPT=85(H)	門診	院內	藥師
12/31	Atorvastatin	Other	10/06 打嗝	門診	院內	藥師
12/31	Peginterferon alfa-2a	GI.toxicity	12/17 Nausea and vomiting	住院	院內	藥師
12/31	Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	12/10 Fixed drug eruption	住院	院內	藥師
12/31	Tenofovir	Hepatotoxicity	12/31 GOT=71 GPT=56	門診	院內	藥師
12/31	Contrast medium	Anaphylactic reaction	12/5 Anaphylactic shock with bronchospasm and angioedema	住院	院內	藥師
12/31	Cefmetazole	Dermatomucosal toxicity	11/10 Skin rash	住院	院內	藥師
12/31	Iopromide-370	Anaphylactic reaction	11/09 Anaphylatic shock	住院	院內	藥師
12/31	Digoxin	Other	10/02 Digoxin level 2.4ng/mL	急診	院內	藥師
12/31	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	11/5 Diffuse itch skin rash at trunk	住院	院內	藥師
12/31	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	11/16 Skin rash	住院	院內	藥師
12/31	Digoxin	Other	12/20 Digoxin level 2.5ng/mL	急診	院內	藥師
12/31	Theophylline	Other	12/21 Theophylline level 40.0 mcg/ml	急診	院內	藥師
12/31	Carbamazepine	Other	8/14 Carbamazepine 12.8mcg/ml	門診	院內	藥師
12/31	Meloxicam	Dermatomucosal toxicity	6/12 Steven Johnson syndrome	住院	院內	藥師
12/31	Cefuroxime	Anaphylactic reaction	7/31 Skin rash, BP down	住院	院內	藥師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(\*u/L)；Neut. Band= -(%)；Neut. Seg= 40-75(%)；PLT= 130-400(\*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L)；GPT= 5-35(IU/L)；Ammonia= 9-33(umol/L)

# 腸泌素類藥物用於第 2 型糖尿病的治療

國泰綜合醫院藥劑科 林宥均 藥師

## 一、前言

第 2 型糖尿病是一個複雜的代謝性疾病，其致病機轉是多重的，但大致為胰臟  $\beta$  細胞分泌胰島素不足及組織產生胰島素抗性所致，因此傳統藥物著重於促進胰島素分泌或針對胰島素抗性的代償加以治療。metformin 是廣泛被接受治療第 2 型糖尿病的起始藥物，而 insulin、sulfonylurea 和 TZD 則建議用於第二線用藥治療，雖然藥物的選擇性多，但仍有多數的糖尿病病人仍無法將糖化血色素(HbA1c)控制在建議的 7% 以下，加上藥物引起的低血糖、體重增加、乳酸血症(lactic acidosis)等副作用，都會影響長期積極的治療。因此以腸道荷爾蒙-腸泌素(incretin)在血糖代謝的生理調節角色為概念，發展出一系列的藥物，目前已被核准並應用在第 2 型糖尿病的臨床治療上(表一)<sup>1</sup>。

## 二、何謂腸泌素

二十世紀早期，發現小腸會分泌某種荷爾蒙(腸泌素)，可增進  $\beta$  細胞分泌胰島素的能力。後來又發現，口服葡萄糖比靜脈注射葡萄糖刺激較多的胰島素分泌，這種腸道會分泌荷爾蒙加強胰島素的分泌就稱為腸泌素效應(incretin effect)。Incretin 包含：glucose dependent insulinotropic polypeptide(GIP)以及 glucagon-like peptide-1(GLP-1)。空腹時，在血糖沒有上升的情況下，兩者在體內含量很低，一旦血糖上升，GIP 和 GLP-1 才會分泌產生腸泌素效應，促進葡萄糖刺激的胰島素分泌。但是 GIP 和 GLP-1 很快會被 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)分解，因此半

衰期短僅有 3~5 分鐘<sup>2,3</sup>。

近年來對於 GLP-1 用於治療第 2 型糖尿病已有廣泛且深入的研究。GLP-1 是由小腸的 L 細胞所分泌，與胰臟  $\beta$  細胞上之接受體結合可增加血糖辨識程度，從而促使胰島素分泌，並可抑制升糖素(glucagon)的分泌，避免飯後血糖上升，另外透過中樞神經抑制食慾、藉由胃部平滑肌的鬆弛來延遲胃排空、以及促進餐後胰島素的分泌，使低血糖危險率降低<sup>3</sup>。由於 GLP-1 會作用於心肌和內皮細胞，臨床研究顯示 GLP-1 的活化，可提供心臟保護及減少冠狀動脈缺血壞死的面積<sup>4</sup>。

## 三、藥物作用機轉

GLP-1 無法直接用於臨床治療，主要原因是它很快會被 DPP-4 分解，根據此生理作用的特性，研發出全新藥理作用的抗糖尿病藥物，依其作用分成兩大類：(一)GLP-1 作用類似物 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist)：經分子結構改變後，可延長被 DPP-4 的分解時間，如：exenatide 及 liraglutide。(二)DPP-4 抑制劑(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor)：藉由抑制 DPP-4 的活性而延長內生性 GLP-1 的半衰期，進而延長 GLP-1 的作用：如 sitagliptin、saxagliptin、valigliptin 及 linagliptin。

### 1. GLP-1 作用類似物(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist)

GLP-1 作用類似物如內生性的 GLP-1 作用一樣，會在血糖上升情況下促進胰島素分泌、降低胃排空速率、抑制升糖素分泌、

及體重減輕等作用。使用於改善第 2 型糖尿病病人血糖控制之輔助治療(adjunctive therapy)，這些病人已接受 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物、併用 metformin 與一種 sulfonylurea 類藥物、或併用 metformin 與一種 thiazolidinedione 類藥物治療，但未達到理想的血糖控制。

這一類藥物皆不可用於第 1 型糖尿病病人，或用於治療糖尿病酮酸血症，因為對這些並無治療效益。目前尚未有與 insulin 併用的研究，因此尚未能建議其合併使用。藥物上市後，有急性胰臟炎、出血或壞死性胰臟炎甚至致死案例，但無法確定其關聯性，建議病人若持續出現伴隨噁心的嚴重腹痛時，應考慮胰臟炎的可能性，並暫停使用，一旦確定是胰臟炎，則不應再使用，目前 FDA 已要求仿單加註急性胰臟炎警語。另外在齧齒類的動物試驗中，會產生劑量相關以及給藥時間相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤，但此現象在靈長類動物試驗並未發生。雖然無法確定其與人體的關聯性，及是否會使人體形成甲狀腺 C 細胞腫瘤，基於齧齒類動物試驗資料，將此類藥物設限禁用於個人或是家族有甲狀腺髓樣癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)病史患者，以及第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)<sup>5</sup>。

#### 1) Exenatide (Byetta®, Injection 0.25 mg/ml)

Exenatide 中的成分 Exenadin-4 是從一種毒蜥蜴(Gila monster)唾液中發現的天然成分，它的氨基酸序列與人類 GLP-1 有 53% 的相似性，且對 DPP-4 的分解有相當程度的抗性，因此在體內可維持較長的半衰期。起始劑量為 5 mcg 一天兩次，於早晚飯前 60 分鐘內(或間隔 6 小時的 2 個主餐前)皮下注射給藥，使用一

個月後，可增加劑量至 10 mcg，一天兩次。皮下注射 exenatide，於 2.1 小時達平均最高血漿濃度。其排除半衰期為 2.4 小時，注射後約 10 小時之內，大部分病人的藥物血中濃度皆可測得。由腎排除，因此嚴重腎功能不良(Creatinine Clearance 小於 30 mL/min)或末期腎臟疾病的病人，則不建議使用。

以 Exenatide 併用 metformin 或 sulfonylurea，或同時使用 metformin 與 sulfonylurea，或單獨 TZD 控制糖尿病不佳者之第三期人體實驗，開始以 5 mcg，一天二次，4 週後增加至 10 mcg，經過 30 週後，HbA1c 下降 0.8-1.0%，體重減少約 1.5-3 公斤；80 週後體重下降 4-5 公斤。副作用方面：主要是噁心，極小部份為嘔吐、腹瀉，但隨著治療時間愈長，噁心現象愈少，很少會因副作用而停藥<sup>4</sup>。有研究發現，exenatide 合併使用 sulfonylurea 有輕至中度低血糖發生，但對於併用 metformin 則無此情況發生。對於使用 metformin 及 sulfonylurea 血糖控制不佳之病人，之後再用 insulin 或 exenatide 之比較研究，發現使用 insulin 者，飯前血糖下降幅度較大，而使用 exenatide 者，則對飯後血糖有較大降幅，治療 26 週，低血糖發生率二者無差別，HbA1c 都大約降低 1.1%<sup>4</sup>。

#### 2) Liraglutide (Victoza®, injection 18mg/3ml)

其胺基酸序列有 97% 與人類 GLP-1 相同。建議起始劑量為 0.6 mg，可在任何時間，每日投予一次，若血糖未達目標且沒有胃腸副作用，則可逐漸調整劑量至 1.8 mg，每日一次，以皮下注射方式，注射於腹部、大腿或上臂，無需根據進餐時間給藥。經皮下投予後，liraglutide 的最高濃度在 8-12 小時間達到，半衰期約 13

小時，目前對於輕度、中度與重度肝腎功能不全病人，包括腎病末期病人，用藥經驗有限。因此，對這些族群需謹慎使用。其作用與exenatide相似。

一篇為期 26 週的臨床試驗指出，在 HbA1c 平均 8.2%，且已使用 metformin、sulfonylurea 或兩者的情況下，比較 liraglutide(每天 1.8 mg)和 exenatide(10 mcg 每天兩次)的療效。結果顯示，使用 liraglutide 者 HbA1c 降幅較大(L: 1.12% vs. E: 0.79%)；噁心、嘔吐、腹瀉為最常見的副作用，發生率和 exenatide 相似；體重下降方面也相似(2.8-3.2 公斤)<sup>6</sup>。

## 2.DPP-4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor)

DPP-4 抑制劑可減緩 DPP-4 活性達 80%，並模擬了 GLP-1R 致效劑的特性，包括刺激胰島素分泌、抑制肝醣分泌、刺激 β 細胞增殖以及抑制 β 細胞凋亡。DPP-4 抑制劑可以做單一療法，也可以合併 metformin、sulfonylureas、TZD 一起使用，可以增加其治療效果。這類藥物不影響胃排空速率及體重下降，單獨使用時不會造成血糖過低。有別於 GLP-1 作用類似物，這一類藥物可口服給藥，較無顯著之腸胃道及全身之副作用，主要的副作用是會增加上呼吸道感染的機率、鼻塞或流鼻水、喉嚨痛、肌肉痠痛、和頭痛。在心血管方面，可能降低其發生風險。因一般第二型糖尿病病人有很高的機率併發心血管疾病，事實上，DPP-4 與產生心血管問題的關聯性並未確定，目前仍有很多研究，正在進行觀察分析 DPP-4 與心血管問題的相關性<sup>7</sup>。

### 1)Sitagliptin (Januvia®，100 mg Tablet)

Sitagliptin 在 2006 年成為第一個通過 FDA 核准的 DPP-4 抑制劑。建議劑量為 100 mg 一天一次。Sitagliptin 的排除

主要是透過腎臟的排泄作用，並涉及腎小管的主動分泌作用，腎功能不良病人應減低劑量，GFR 30-50 mL/min 應調整為 50 mg 一天一次；GFR 小於 30 mL/min 者則為 25 mg 一天一次。口服投予 sitagliptin 1 至 4 小時後，可達到血中最高濃度，絕對生體可測約為 87%，半衰期為 12.4 小時。

療效方面，根據一項為期 52 週雙盲 glipizide 對照實驗顯示，治療組和對照組的 HbA1c 相對於基礎值的降低程度為 0.67%，而使用 sitagliptin 對於飯後血糖會有顯著下降、較少發生低血糖問題、體重方面不但不上升反而有下降趨勢<sup>8</sup>。副作用方面：腹痛(2.3%)、噁心(1.4%)、腹瀉(3.0%)等腸胃問題最為常見。目前已有複方固定劑 sitagliptin 加上 metformin (Janumet®)，適用於已接受 sitagliptin 和 metformin 合併治療的病人，以及只接受 metformin 或 sitagliptin 但控制不佳者。

### 2)Vildagliptin (Galvus®，50 mg Tablet)

Vildagliptin 是一強效且選擇性的 DPP-4 抑制劑。與 metformin、TZD 併用時，每日建議劑量為 100 mg，早晚分別服用 50mg；與 sulfonylurea 併用時，vildagliptin 每日建議量為 50 mg，每日一次早晨服用。對輕度腎功能不全[肌酸酐廓清率大於(含)50ml/min]的病人而言，無需調整劑量。對於中度或重度腎功能不全以及必須接受洗腎之末期腎臟疾病(ESRD)的建議劑量為每日一次 50 mg。不建議使用於肝功能不全的患者，包括治療前 ALT 或 AST 大於正常值上限 3 倍者。吸收快速，於 1.7 小時達到最高血漿濃度。絕對生體可用率為 85%。其排除半衰期約為三小時。一項針對亞洲人為期 24 週的雙盲臨床試驗中，針對 HbA1c 為 8.6% 的病人，比較使用 vildagliptin 50 mg 一天兩次及 acarbose 100mg 一天三次。結果發現 vildagliptin 的 HbA1c 下降 1.4%，



acarbose 則下降 1.3%，而在胃腸耐受性方面相比，vildagliptin 的胃腸副作用較少<sup>9</sup>。另外，在低血糖和體重增加的機率方面，實驗證明 vildagliptin 發生機率較少。

### 3) Saxagliptin (Onglyza®, 5 mg Tablet)

Saxagliptin 常用劑量為每日一次 2.5 mg 或 5 mg；中度或重度腎功能不全病人或需要接受血液透析的末期腎病病人 (CrCl 小於 50 mL/min)，劑量為每日一次 2.5 mg，血液透析的病人應在血液透析後給藥；肝功能不全者則不需調整劑量。saxagliptin 及其主要代謝產物的平均半衰期各為 2.5 小時及 3.1 小時。Saxagliptin 主要經由 CYP3A4/5 代謝，若有使用 CYP3A4 抑制劑 (例如 ketoconazole、itraconazole、indinavir、clarithromycin、nefazodone)，則 saxagliptin 的劑量要減半。

在一個 24 週的雙盲試驗中，研究 401 位尚未治療之第 2 型糖尿病而 HbA1c 平均為 7.9% 的病人，結果顯示，每日給予 saxagliptin 2.5 mg，HbA1c 下降 0.43%；每日 5 mg，HbA1c 下降 0.46%；每日 10 mg，HbA1c 下降 0.54%；而給予安慰劑則 HbA1c 增加 0.19%<sup>10</sup>。另外為期 18 週的臨床試驗顯示，對於已穩定使用 metformin 的病人加上 saxagliptin 5 mg 或 sitagliptin 100 mg，HbA1c 下降的比率相當 (-0.52% vs. -0.62%)<sup>2</sup>。

### 4) Linagliptin (Trajenta®, 5 mg Tablet)

Linagliptin 於 2011 年通過衛生署許可上市，目前能單獨或是與其他治療第 2 型糖尿病的藥物合併使用，包括 metformin、glimepiride、或 pioglitazone。Linagliptin 之特色在於藥物只有 10% 需要肝臟進行代謝，其他 90% 是由原型來排除，而排除過程中，也只有 5% 經

由腎臟，其餘由膽汁(80%)排除，因此病人不需因肝腎功能調整劑量，更不須額外做肝腎功能的監測，每日建議劑量為 5 mg，一天一次，血中濃度於第三劑達穩定狀態，半衰期約 12 小時。研究發現，CYP3A4 或 P-glycoprotein (P-gp) 之誘發劑 (例如 rifampin) 可能導致 linagliptin 的暴露量降低，甚至低於療效濃度因而失效。對於需使用這類藥物治療的病人，強烈建議以其他療法替代。療效方面，一項為期兩年隨機雙盲的不劣性行 (non-inferiority) 試驗中，研究 1551 位 HbA1c 平均在 7.7% 且已服用 metformin 治療第 2 型糖尿病的病人，比較其加上 linagliptin 5 mg 或 glimepiride 1-4 mg (平均 3 mg) 一天一次之療效。雖然 linagliptin 在統計學上並不劣於 glimepiride，但結果顯示 glimepiride 在 HbA1c 下降程度較多 (-0.36% vs. -0.16%)；linagliptin 發生低血糖比例較低 (L: 7%，G: 36%)，也較不易造成體重增加 (L: -1.4 kg, G: +1.3 kg)<sup>11</sup>。

## 四、結論

腸泌素相關的抗糖尿病藥物 GLP-1 類似物及 DPP-4 抑制劑，可有效降低第 2 型糖尿病病人的 HbA1c，並且有良好的控制體重及減少低血糖發生率。這對於需要減重的肥胖以及存在著低血糖風險的糖尿病病人，不失為新的抗糖尿病藥物選擇。這一類新機轉的藥物相較其他類而言，其長期安全性尚未完全確立，例如胰臟炎和甲狀腺髓樣癌，都是目前非常受關注的議題。因此需要長期評估其臨床效益、安全性及在合併藥物治療的角色。

表一、用於第 2 型糖尿病的抗糖尿病藥物<sup>1</sup>

類別	A1C 下降值(%)	發生低血糖	體重變化	引發 CVD 的危險因素	使用頻次 (次數/天)	使用禁忌
Metformin	1.5	否	否	極小	2	肝、腎功能不良
Insulin, Long-acting	1.5-2.5	是	增加	三酸甘油酯	1 (注射)	無
Insulin, Rapid-acting	1.5-2.5	是	增加	三酸甘油酯	1-4 (注射)	無
Sulfonylureas	1.5	是	增加	無	1	基本上沒有
Thiazolidinediones	0.5-1.4	否	增加	多變的	1	充血性心衰竭、 肝功能不良
Repaglinide	1-1.5	是	增加	無	3	基本上沒有
Nateglinide	0.5-0.8	很少	增加	無	3	基本上沒有
$\alpha$ -glucosidase inhibitors	0.5-0.8	否	否	極小	3	基本上沒有
Amylin-mimetics	0.5-1.0	否	下降	體重下降	3 (注射)	無
GLP-1R Agonist	0.5-1.0	否	下降	體重下降	2 (注射)	腎功能不良
DPP-4 inhibitor	0.6-0.8	否	否	無	1	無

表二、各種 DPP-4 抑制劑之比較

藥名(學名)	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Linagliptin
用法	一天一次	一天兩次	一天一次	一天一次
身體可用率(%)	87	85	50-75	30
蛋白結合率(%)	38	可忽略	可忽略	70~99
在使用 CYP3A4 抑制劑 是否需減藥物用量	否	否	是	否
半衰期(小時)	12.4	3	2.5 /3.1	12
起始作用時間(小時)	1~4(Tmax)	1.7(Tmax)	2 /4 (Tmax)	1.5 (Tmax)
肝功能不全 是否調整劑量	否	不建議使用	否	否
腎功能不全 是否調整劑量	是	是	是	否
孕婦用藥分級	B	不建議使用	B	B
DDD	100mg	100mg	5mg	5mg
健保單價/每日藥費(NTD)	30.3/30.3	15.1/30.2	28.7/28.7	30.3/30.3
食物的影響	否	否	否	否

**參考文獻：**

1. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428-433.
2. Ranganath LR. Incretin: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008; 64: 401-409.
3. Kazakos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. *Diabetes Res Clin Pr* 2011; 93: S32-S36.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.
5. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 528-542.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
7. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diabetes Vasc Dis Re* 2012; 9(2): 109-116.
8. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205.
9. Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25: 435-441.
10. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2401-2411.
11. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475-83.

# 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 在類風濕性關節炎扮演的角色

國泰綜合醫院藥劑科 吳庭青 藥師

## 一、類風濕性關節炎

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一種全身性自體免疫疾病，通常發生在對稱性的手腳小關節。此種發炎的主要特徵為關節腫脹、滑膜炎、關節壓痛、關節活動範圍減小、晨僵等。若不治療或治療不完全會造成關節變形及攣縮，並侵害關節外的其他器官，包括眼、皮膚、肺、心以及類風濕血管炎，而罹患類風濕性關節炎的人也較一般人更容易罹患貧血與骨質疏鬆。女性罹患類風濕性關節炎的機率(約1%)是男性(約0.4%)的二到三倍；隨著年紀增長，罹患類風濕性關節炎的機率也會增加。至今引起RA的原因仍未知，但基因、環境因子、內分泌及自體免疫因子可能扮演著重要角色<sup>1</sup>。

類風濕性關節炎的致病機轉包含後天免疫以及先天免疫兩種路徑<sup>1</sup>。可能的致病機轉為巨噬細胞吞食未知病原體，將其切成小片段，再經由人類白血球抗原分子(human leukocyte antigen, HLA)把「致關節炎」片段呈現給CD4<sup>+</sup>T細胞。於是此T細胞產生某些細胞激素，一方面活化巨噬細胞，另一方面也造成關節發炎損傷。巨噬細胞接收T細胞分泌的激素後，又分泌一些發炎性細胞激素(例如TNF $\alpha$ , IL-1)，導致滑膜增生和肥大、膠原酶釋出。如此形成了一個正回饋的迴路，發炎物質分泌越多，發炎反應益加嚴重，最後導致軟骨破壞，硬骨侵蝕，造成關節損傷、變形與關節功能喪失<sup>2</sup>。

## 二、腫瘤壞死因子阻斷劑(TNF-alpha blockers)和在類風濕性關節炎的關連性

腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)是人體免疫系統製造的一種蛋白，當體內製造過多時會有關節受損及其他免疫疾病。TNF $\alpha$ 在活化細胞素、趨化因子(chemokine)、內皮細胞附著因子(endothelial-cell adhesion molecules)、保護滑膜纖維細胞(synovial fibroblasts)、促進血管增生、抑制調節性T細胞以及引發疼痛都扮演重要角色。TNF-alpha blockers是第一個被研發出來治療類風濕性關節炎的生物製劑，自第一種TNF-alpha blockers藥物infliximab於1993年在類風濕性關節炎病人身上進行的隨機分派臨床試驗(RCT)，證實其療效後，至今已有多種此類藥物被研發出來<sup>3</sup>。

## 三、腫瘤壞死因子阻斷劑介紹

### 1.本院現有三種品項之各論如下：

目前治療類風濕性關節炎之健保規範，腫瘤壞死因子阻斷劑是第二線藥物，於病人曾經接受至少兩種DMARDs (methotrexate為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine中之任何一種)之充分治療，而仍無明顯療效時，才可開始使用。使用腫瘤壞死因子阻斷劑需注意以下副作用：

包含淋巴瘤、嚴重感染及TB復發等。

### 1) Etanercept (ETN, Enbrel®)

所有的單株抗體，包含etanercept都含有人類 IgG1 的 Fc 片段 (Fragment crystallizable region, 可結晶區域片段)，Fc的存在使得藥物得以結合到Fc受體。Fc受體表現於許多的免疫細胞，且在免疫細胞功能中抗體及免疫複合體的調節扮演重要角色<sup>4</sup>(註1)。etanercept為以基因工程融合細胞外人類腫瘤壞死因子接受體-2(TNFR2/p75)至人類IgG1的Fc部位(圖二)。

日本研究者針對 MTX 抗性的病人使用 ETN 作前瞻性、隨機、開放標籤之研究 [Japanese Etanercept Study on Methotrexate Resistance (JESMR)]<sup>5</sup>。已服用每週 6mg 或以上的 MTX 至少 3 個月的病人，隨機被分配至合併使用 ETN 及 MTX，或單獨使用 ETN。使用 24 週，觀察是否達到 EULAR criteria(註2)的反應良好標準，以及 ACR50 反應率。在此研究中，合併療法組在第 24 週的 EULAR 的反應良好率顯著比 ETN 單獨療法高(52.1% vs. 33.3%)，且從第 4 週開始，合併療法組 EULAR 的反應良好率就持續比單獨療法組高。而 ACR50 反應率(註3)方面，雖然合併療法較單獨療法高(64.4% vs. 47.8%)，但未達統計學差異。此研究指出對於 MTX 有抗性的類風濕性關節炎病人，加上 ETN 會比直接轉換成 ETN 有較好的結果。許多研究都支持這種新療程，甚至有可能將此療法用於早期類風濕性關節炎，因為早期使用腫瘤壞死因子阻斷劑對於發炎相關路徑具有特殊效果。有研究探討疾病早期進行積極性的合併 MTX 和 ETN 療法，對臨床緩解的影響 [Combination of Methotrexate and Etanercept in Early RA (COMET)]<sup>6</sup>。此

雙盲、隨機、跨國的兩年研究，共收錄 542 位早期類風濕性關節炎病人。實驗包含兩個 12 個月的治療階段，病人被隨機分配到下列四組：(第一組)ENT 50 mg 加 MTX 治療 24 個月；(第二組)前 12 個月合併治療，後 12 個月單獨用 ENT；(第三組)前 12 個月單獨使用 MTX，後 12 個月使用合併療法；(第四組)單獨使用 MTX 24 個月。第一年的結果中，合併療法組有 50% 達到 DAS28(註4)緩解，而只使用 MTX 組只有 28%，此結果具統計性差異。在影像學方面，合併組有 80% 沒有再惡化，而只使用 MTX 組只有 59%，此結果也具有統計性差異。第二年的實驗主要探討，一開始是合併療法，而後繼續合併療法或轉換為單獨療法(第一組或第二組)；或一開始為單獨療法，而後繼續單獨療法或轉換為合併療法(第三組或第四組)，對長期預後的影響。在第二年結束時，整整兩年都使用合併療法組的緩解率是 46%，而兩年來只使用 MTX 組則為 24%，而從合併療法轉為 ETN 單獨療法組(38%)，或前一年只單獨用 MTX 而第二年採合併療法組(37%)的緩解率，則介於上述二者之間。在影像學的未惡化率方面，也是兩年都使用合併療法組最高(90%)，兩年只使用 MTX 組最低(68%)。這些數據強調了在早期積極使用 ETN 治療的重要性，使用此種治療法可以制止進展性的關節損傷，並維持疾病的緩解。

### 2) Adalimumab (ADA, Humira®)

Adalimumab 是一種基因重組之人類 IgG1 單株抗體，以噬菌體呈現技術 (phage display technology) 得到人類重鏈和輕鏈差異區序列，具有對人類腫瘤壞死因子 (TNF) 和人類 IgG1 重鏈和 kappa 輕鏈序列 (註4) 的專一性。adalimumab 對可溶性腫

瘤壞死因子(TNF $\alpha$ )有高度的親和性和專一性,但對淋巴毒素(TNF $\beta$ )並無此特性<sup>7</sup>。PREMIER 研究是唯一探討ADA治療類風濕性關節炎的隨機、雙盲、歷時五年的臨床試驗。比較疾病早期(病程小於三年)對MTX抗性的類風濕性關節炎病人,使用ADA(每週40 mg)加MTX的合併療法、MTX單獨療法或ADA單獨療法的效果<sup>8</sup>。此研究指出,在二年治療之後,近一半(49%)接受合併療法的病人達到臨床緩解,而單用ADA以及單用MTX都只有25%達到臨床緩解。而在疾病進程的影像學方面,合併療法的效果也較好。接下來的三年的延長實驗,收錄的病人都接受開放標籤的ADA單獨治療<sup>9</sup>,而MTX則在研究人員的慎重考慮下給予。一開始799位病人被收錄進雙盲實驗,497位病人留下來參與開放標籤的延長研究,最後總計354病人完成五年的實驗,其中124人使用合併療法,115人單獨使用ADA,115人單獨使用MTX。一開始被隨機分配到合併療法的病人,在五年後有較高的機率(61%)獲得緩解(DAS28 < 2.6),而單獨使用ADA組為52%,單獨使用MTX組為56%。在影像學結果上,一開始使用合併治療組的惡化率為65%,ADA組為87%,MTX組為86%。由上述實驗可知早期使用ADA及加上MTX的合併療法有較好的療效。

### 3)Golimumab (GM, Simponi®)

Golimumab是一種對人類腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )具有專一性的人類 IgG1 $\kappa$  (kappa)單株抗體,是最晚證實其療效的腫瘤壞死因子阻斷劑<sup>10</sup>,美國FDA在2009年4月核准此藥用於治療類風濕性關節炎。為期一年、雙盲的GO-FORWARD(The Golimumab FOR Subjects With Active RA Despite MTX study)研究<sup>11</sup>,收錄了對MTX反應不佳的病人,以第14週的

ACR20以及第24週的HAQ-DI評估試驗結果(註6)。總共444位病人被隨機分配到四組:(第一組)安慰劑加MTX;(第二組)安慰劑加GM 100 mg;(第三組)GM 50 mg加MTX;(第四組)GM 100 mg加MTX。為了減少病人暴露於無效治療的時間,在第16週時,若第一、二、三組的病人其關節腫脹數的改善率少於20%則排除並調整治療方式。第16週時,第一組中的41位病人(30.8%)、第二組中的36位病人(27.1%)、第三組中的15位病人(16.9%)調整治療方式。在第24週時達到ACR20病人比率:第一組27.8%、第二組35.3%、第三組59.6%、第四組59.6%。HAQ-DI分數下降大於等於0.25分的比率:第一組38.6%、第二組45.3%、第三組68.2%、第四組72.1%。此研究的結果顯示,GM加上MTX比單獨使用MTX或GM對類風濕性關節炎有更好的治療效果。

## 2.腫瘤壞死因子阻斷劑之比較

Golimumab、etanercept、adalimumab 在衛署適應症方面,同時都可以治療類風濕性關節炎和僵直性脊椎炎;etanercept 同時也可用於幼年型慢性關節炎、乾癱性關節炎與乾癱;adalimumab 也可用於活動性與進行性乾癱性關節炎、成人中度至重度克隆氏症、乾癱以及13-17歲幼年型自發性多關節炎。在使用頻次上,golimumab 為每四週一次以皮下注射方式給予;etanercept 為每週二次以皮下注射方式給予;adalimumab 為每兩週一次以皮下注射方式給予。根據仿單的記錄,這三種藥物共同極常見的副作用(大於10%)為上呼吸道感染,此外adalimumab 在白血球減少、脂質增加、頭痛、腹痛、噁心嘔吐、肝酵素增加、紅疹、肌肉骨骼疼痛、注射部位反應方面的發生率皆大於10%。在嚴重的不良反應中,這三種藥都有造成嚴重感染、結核病、B肝病毒再活化、惡性腫瘤

的風險。在懷孕等級方面，這三種藥皆為B級<sup>4,7,10</sup>。

Golimumab 目前對類風濕性關節炎的治療有較多的經驗，但因為是三種藥中最晚上市，目前衛署適應症只有風濕性關節炎和僵直性脊椎炎兩種。其最大的優點為一個月只需注射一次，較方便。Etanercept 為目前使用經驗最多的抗類風濕性關節炎的生物製劑，有較廣適應症。特別注意的是在活動性多關節幼年型慢性關節炎，健保給付的年齡範圍較大(4-17歲)。Adalimumab 在活動性多關節幼年型慢性關節炎給付之年齡限於13-17歲，範圍較Etanercept小。

#### 四、結論

腫瘤壞死因子阻斷劑治療對MTX有抗性的類風濕性關節炎是非常有效的，但要與MTX併用才能發揮最大的療效，此外，早期接受積極性的合併療法，可以制止疾病的進展並維持緩解現狀。

註1：重鏈和輕鏈上與抗原識別相關的部分稱為V區(即可變區)，其餘部分為C區(恆定區)。其中輕鏈的恆定區稱CL，重鏈的恆定區稱CH。Fab片段相當於抗體的上臂，由VH和CH1組成；Fc片段相當於抗體的主幹，由CH2、CH3組成，如圖一所示<sup>12</sup>。

註2：EULAR(The DASbased European League Against Rheumatism) response criteria，用於測量個體在臨床試驗中的反應。此標準根據改善程度以及疾病活性程度將病人分為完全沒有反應、中等反應、反應良好三種<sup>13</sup>。

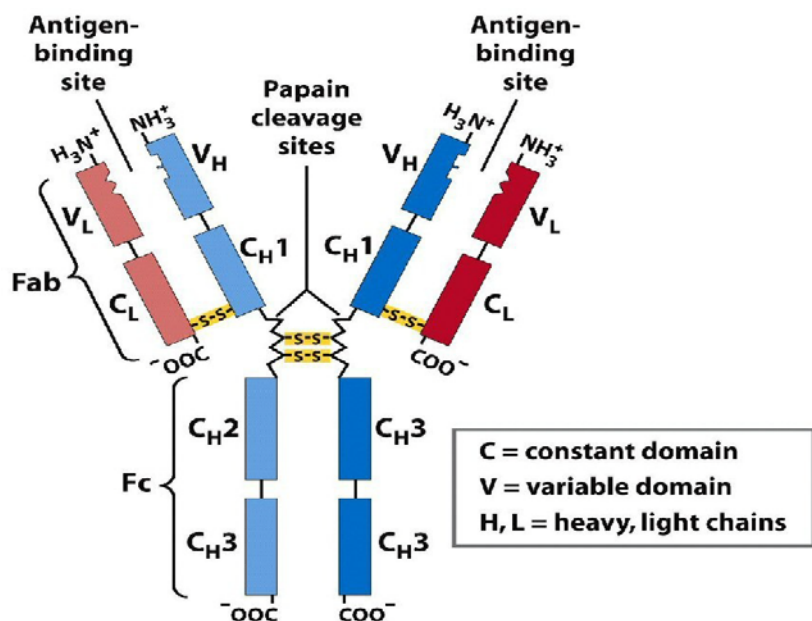
註3：ACR response criteria，美國風溼病學會(American College of Rheumatology)所製定的標準，分為ACR20、ACR50、ACR70。ACR20反應定義為病人壓痛及腫脹關節數有20%的改善，以及下列5項中至少3項有20%的改善：患者對疼痛的評估、患者的綜合評估、醫生的綜合評估、患者對活動

能力的自我評估(ex: HAQDI)、急性期反應物(紅血球沉降率或C反應蛋白)<sup>14</sup>。

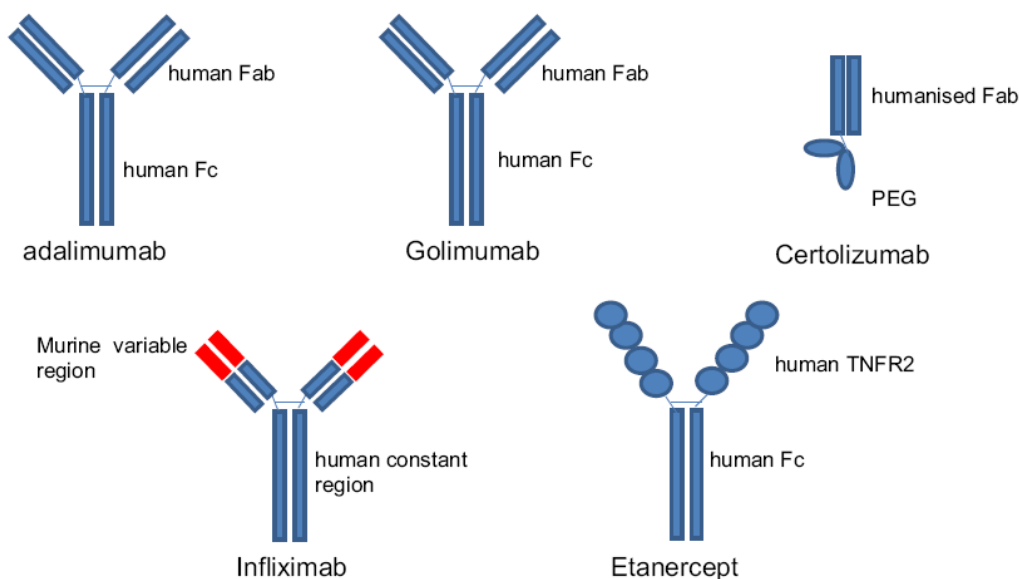
註4：DAS28(Disease Activity Score)，評估類風濕性關節炎嚴重度的指引。包含關節壓痛數(tender joint count)0~28分、關節腫脹數(swollen joint count)0~28分、紅血球沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)、視覺的一般健康性評估(optional general health assessment) 0~100分<sup>13</sup>。

註5：人類抗體的輕鏈(light chain)分為兩種，分別為kappa ( $\kappa$ ) chain和lambda ( $\lambda$ ) chain<sup>15</sup>。

註6：HAQ-DI，健康評估問卷殘疾指數(Health Assessment Questionnaire disability index)。評估項目包括上肢的精細動作、下肢的運動功能活動，以及上肢與下肢同時活動，藉由計數需要器具或他人輔助的次數來計算分數。評估的項目分為八個組別，共20題。在每個題目中皆分為0到3四個等級，分數越高代表失能越高。在組別裡的題目中分數最高者則代表這表這個組別的分數。接著將這八組的分數平均得出一個分數(例如：0、0.125、0.250、0.375.....3)，分數介於0到1表示輕度到中度失能；1到2表示中度到重度的失能；2到3表示重度到極重度失能<sup>16</sup>。



圖一、抗體的結構<sup>12</sup>



圖二、Anti-TNF $\alpha$ 之結構。Etanercept是由兩個TNFR2 receptor的細胞外區和人類IgG1的Fc的融合蛋白。而Adalimumab和golimumab的全部結構皆為人類單株抗體<sup>17</sup>。

參考文獻：

1. Rheumatoid Arthritis. Clinical Key. Retrieved from [https://www.clinicalkey.com/topics/rheumatology/rheumatoid-arthritis.html/\(cited: Apr/08/2013\)](https://www.clinicalkey.com/topics/rheumatology/rheumatoid-arthritis.html/(cited: Apr/08/2013)).
2. 程兆明：類風濕性關節炎。取自[http://www2.edah.org.tw/air/ED\\_RA.htm/\(cited: Dec/12/2012\)](http://www2.edah.org.tw/air/ED_RA.htm/(cited: Dec/12/2012))。
3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2011; 365: 2205-19.
4. 廠商資料：恩博(R)，etanercept 針筒裝注射劑。惠氏藥廠，朗根阿根，德國，2011。
5. Kameda H, Ueki Y, Saito K, et al. Japan Biological Agent Study Integrated Consortium Etanercept



- (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol*. 2010; 20(6): 531-8.
6. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375-82.
  7. 廠商資料：復邁(R)，adalimumab 針筒裝注射劑。亞培藥廠，拉文斯堡，德國，2010。
  8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(1): 26-37.
  9. Van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37(11): 2237-46.
  10. 廠商資料：欣普尼®，golimumabz 注射液，嬌生藥廠，萊頓，荷蘭，2012。
  11. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 789-796.
  12. Mechanism of Chorismate Mutase Activity – V. Retrieved from <http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/Chorismate5.html>/(cited: Apr/18/2013).
  13. Fransen J, van Riel P. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl. 39): S93-S99.
  14. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl. 43): S14-S21.
  15. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48(9): 1437-44.
  16. Bruce B, Fries JF. Health Assessment Questionnaire (HAQ) T. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S14-S18.
  17. Thalayasingam N, and Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Cl Rh* 2011; 25(4): 549-567.