

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻  
總編輯：周辰熹  
主編：藥品諮詢組  
地址：台南市勝利路138號  
電話：(06)2353535 轉 2515  
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>  
八十年十月創刊  
新聞局出版事業登記證  
局版台省誌字第1207號

### 藥物介紹：Adalimumab

李惠娟

#### 劑型規格

Adalimumab (Humira)<sup>®</sup>，中文名稱：復邁針筒裝注射劑；劑型規格為 40 mg/0.8 ml/syringe。

#### 治療用途

衛生署核准用於治療成人類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、活動性僵直性脊椎炎及克隆氏症。其使用規定如下：

1. 類風濕性關節炎：適用於患有中度至重度類風濕性關節炎並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Adalimumab 可單獨使用也可以和 Methotrexate 或其他 DMARDs 藥物併用。
2. 乾癬性關節炎：適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。Adalimumab 可單獨使用也可以和 Methotrexate 或 DMARDs 藥物併用。
3. 僵直性脊椎炎：適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病患之症狀與徵兆。
4. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人

中度至重度克隆氏症 (Crohn's disease, CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Adalimumab 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。

#### 健保給付規定

成人治療部份，針對此類藥品(如：Etanercept、Adalimumab)均限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患，須經事前審查核准後方可使用；且使用半年後，每三個月須再申報一次。病患須同時符合：

1. 1987 年美國風濕病學院訂定之類風濕關節炎診斷標準：1.關節發生晨間僵硬超過一小時、2. 發生 3 個或以上的關節部位軟組織腫脹、3.手掌/腕和近端指尖等關節出現關節炎、4.對稱性關節腫脹、5.出現類風濕結節、6.類風濕因子呈現陽性、7. X-ray 顯示手指或腕關節有侵蝕或骨質減少；上述 1-4 的症狀持續 6 週以上，且出現至少四個上述症狀，則可診斷為類風濕性關節炎。
2. 連續活動性的類風濕關節炎，28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。
3. 抗風濕疾病進程藥物(DMARDs)治療失敗，方可使用。所謂 DMARDs 治療失敗係指：病患曾經接受至少兩種 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。

兒童治療部份，限用於 4-17 歲具有活動性多關節之幼年型慢性關節炎的兒童，患者需具有下述三項條件方可使用：

1. 病人的關節炎必須符合全身性、多發性關節炎或擴散型嚴重少數關節炎(extended oligoarticular)其中一種亞型病變。
2. 標準療法失敗者(符合下列任一項)：(1)病患必須曾經接受 Methotrexate 的充分治療(即口服或注射 Methotrexate 10 mg/M<sup>2</sup>/wk，使用超過 3 個月以上)。(2)單獨使用類固醇治療全身性類風濕性關節炎症狀，Prednisolone 的劑量必須大於 0.25 mg/kg/day，並且發生無法接受的副作用。(3)最近三個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者(即腫脹的關節總數≥5 個，關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數≥3 個)。

目前 Adalimumab 健保僅給付用於類風濕性關節炎，且須事前申請；對於僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、及克隆氏症則健保不給付，需自費使用。

## 作用機轉

類風濕關節炎為一種慢性、全身性疾病，症狀為全身結締組織因慢性發炎反應，而使得身體關節及其周圍組織因增生性發炎而被破壞，好發於四肢關節。其病理變化為：關節滑膜發炎→細胞破壞→抗原形成→抗體形成→抗原抗體形成補體及免疫複合物→多核性白血球滲出及吞噬作用→溶酶體酵素

(lysozyme)釋出→破壞軟骨及骨質。

Adalimumab 為人類基因工程製造之抗腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )單株抗體，其對 TNF $\alpha$ 有專一的結合性，可中和 TNF $\alpha$ 的生物活性，藉由影響細胞內的訊息傳遞，使得細胞週期停止(arrest)、凋亡(apoptosis)、抑制 cytokine 產生，進而抑制 TNF $\alpha$ 引起的發炎及免疫反應，而改善類風濕關節炎症狀。

## 藥物動力學特性

皮下注射之生體可用率約 64%，其在身體之吸收及分佈緩慢，平均最高血清濃度約須 5 天才可達到，約使用三個月可達最高反應效果(peak response)。靜脈注射之半衰期可達 10-18 天，目前並無肝腎功能不全患者之藥物動力學資料。

## 劑量及用法

成人類風濕性關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎建議劑量：每隔一週皮下注射 40 mg。類風濕性關節炎病患若未併用 Methotrexate，則劑量可增加至每週 40 mg。克隆氏症：初劑量 160 mg (day 1)，二週後注射 80 mg (day 15)，之後每兩週注射一次 40 mg。Humira 建議皮下注射使用，注射部位應在大腿或腹部，且須輪換注射部位；不可注射在瘀青、發紅或變硬的皮膚，不建議搓揉注射部位。

## 注意事項

Adalimumab 常見副作用為：上呼吸道感染、頭痛及注射部位疼痛。若有嚴重紅疹、臉部腫脹或呼吸困難須立即回診，若有感染徵兆(如：發燒、咳嗽)、複視或創傷也請盡速與醫師討論。本製劑須儲存於 2-8°C，不

可冷凍。其他注意事項如下：

1. 若為活動性感染症之病患、具高度感染機會的病患(包括：慢性腿部潰瘍之病患、先前曾患有結核病)、過去 12 個月內曾有感染性關節炎者、有人工關節感染(若該人工關節未除去前，不可使用)、頑固性或復發性的胸腔感染症、多發性硬化症者不建議使用。若先前曾患有肺結核的患者，但已經接受過完整療程的抗結核藥物治療，則仍可接受治療，但應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；且開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比。
2. 治療期間發生類似惡血質的症狀(如：持續發燒、出血、挫傷、蒼白)，須立刻就醫。
3. 曾對此藥品過敏或為充血性心臟衰竭病患，治療前則應先告知醫師。
4. 未經醫師指示，請勿施打活性疫苗。除了活體疫苗外，使用 Adalimumab 可同時接受疫苗施打。開始治療前應先檢測肺結核測試，兒童也建議完成所有疫苗預防注射後再開始使用 Adalimumab。
5. 美國 FDA 孕婦安全分級為 B 級，但由於缺乏人類孕婦的對照試驗，故仍建議育齡婦女於接受 Adalimumab 治療期間避免懷孕。
6. 治療期間若發生 B 型肝炎復發，則應停止使用此藥，並且開始使用有效的抗病毒治療和適當的支持療法。

### 院內同類藥品

本院同屬 TNF $\alpha$  抑制劑的藥品有 Etanercept (藥品介紹請參考成醫藥誌第十四卷第四期)，兩者之比較見表一。Enbrel<sup>®</sup> 與 Humira<sup>®</sup> 兩者之健保給付規定相同，要求須於標準 DMARDs 藥物療法使用六個月失

敗，且於間隔至少一個月的二次 DAS 28 積分皆大於 5.1 之類風濕關節炎病患；兩者均須事先申請，使用時均需特別注意可能引起嚴重感染之危險(如：肺結核、黴菌、伺機性感染)。

兩者在衛生署核准適應症之差異為：Humira<sup>®</sup> 可用於 Crohn's disease，而 Enbrel<sup>®</sup> 則可用於兒童型慢性關節炎。在成本考量上，Enbrel<sup>®</sup> 優於 Humira<sup>®</sup>，但使用頻次上則以 Humira<sup>®</sup> 較方便(兩週注射一次)。

目前針對接受 TNF $\alpha$  抑制劑效果不佳之建議步驟為：(1)可調整 DMARDs 劑量或使用肌肉/皮下注射 Methotrexate；(2)增加 TNF $\alpha$  抑制劑之給藥劑量或縮短給藥頻次；(3)轉換由另一種 TNF $\alpha$  抑制劑治療；(4)開始使用 Rituximab (為 anti-CD20 monoclonal antibody)。所以當 Entanercept 或 Adalimumab 其中一種藥物治療失敗時，建議除了增加 DMARDs 劑量或調整 TNF $\alpha$  抑制劑頻次外，彼此也可以做為相互的替代藥物。

### 參考資料

1. D. Tracey et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics* 2008; 117: 244-9.
2. Alberto AR, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 52.
3. Joseph RL. & Atul D. Rheumatoid arthritis: Strategies in the management of patients showing and inadequate response to TNF $\alpha$  antagonists. *Drugs* 2008 ; 68: 591-606.
4. Jackson JM. TNF- $\alpha$  inhibitors.

Dermatologic therapy 2007; 20: 251-64.

表一、Adalimumab 與 Etanercept 之比較

學名	Adalimumab	Etanercept
商品名	Humira	Enbrel
劑型	40 mg/0.8 ml/syringe	25 mg/vial
類別	Recombinant fully-human IgG1 TNF- $\alpha$ monoclonal antibody	Recombinant human p75 TNFR, fused to the Fc fragment of IgG1, developed for neutralization of TNF- $\alpha$
Dosage	40 mg q2w, SC	25 mg twice weekly, SC
衛生署核准適應症	1.成人類風濕性關節炎 2.乾癬性關節炎 3.活動性僵直性脊椎炎 4.克隆氏症	1.成人類風濕性關節炎 2.活動性多關節幼年型慢性關節炎 (> 4 歲) 3.乾癬性關節炎 4.活動性僵直性脊椎炎
Efficacy in		
RA	+++	+++
PsA	+++	+++
AS	+++	+++
CD	+++	-
UC	ND	ND
Ps	+++	++
JIA	ND	++
常見副作用	高血壓(5%)、注射部位疼痛(12-20%)、注射部位紅腫(8-20%)、紅疹(12%)、頭痛(12%)、鼻竇炎(11%)、上呼吸道感染(17%)	頭痛(17%)、注射部位疼痛(14-37%)、上呼吸道感染(20-29%)、鼻竇炎(12%)、感染(35%)、暈眩(7%)
孕婦分級	B	B
健保價(元)	17784	4275
每月藥價(元)	35568	34200

AS: ankylosing spondylitis; CD: Crohn's disease; JIA: Juvenile idiopathic arthritis; NA: not applicable; ND: no data available; Ps: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; UC: ulcerative colitis.