

自體免疫疾病治療新進展——免疫標靶藥物

文/過敏免疫風濕科 魏正宗 主任

隨著免疫學、分子生物學以及基因工程的進步，近幾年來，針對自體免疫疾病特有的免疫訊息或分子，科學家設計出的各種免疫標靶藥物相繼問市；這些新藥，可以有如定向導彈般精確地瞄準異常的免疫分子，而不會傷害正常細胞，這就是免疫標靶療法。免疫標靶藥物可以概分為兩大類：生物製劑及小分子藥物。生物製劑是以基因工程的方法，製造出的融合蛋白或單株抗體，分子量較大，會受胃酸破壞，故須靜脈或皮下注射，是目前市場上的主流。小分子藥物，則因分子量較小，可以口服，更為方便，是未來藥物研發的趨勢。

目前台灣已上市或即將上市的標靶藥物有：

1. 抗腫瘤壞死因子製劑 (TNF blockers)：目前健保給付於嚴重頑固型之類風溼性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬、乾癬關節炎，需事先報健保局審查，70%的病患可以有明顯的進步。

■ Etanercept (商品名Enbrel恩博)：是一種由中國倉鼠卵巢細胞組織培養而來的對抗腫瘤壞死因子的融合蛋白，需皮下注射，每週兩次。

■ Adalimumab (商品名Humira復邁)：是一種全人的腫瘤壞死因子的單株抗體，皮下注射，每兩週一次。

■ Golimumab (商品名Simponi辛普

尼)，是一種全人的腫瘤壞死因子的單株抗體，每四週皮下注射一次即可，使用較方便。

2. Rituximab (商品名MabTheRa莫須瘤)：是一種抗CD20單株抗體，它能與B淋巴細胞上CD20抗原結合，用來治療抗B細胞療法過多之骨髓瘤及類風溼性關節炎，也有報告指出對紅斑狼瘡及乾燥症有效。台灣健保即將給付於對抗腫瘤壞死因子製劑無效的類風溼性關節炎，每年約需費用16至32萬元。使用方法為靜脈輸注，劑量為每次500至1000mg，間隔14天再次輸注，共2次。通常治療效果於靜脈注射後二個月出現，療效可以持續6到12個月。

3. Abatacept (商品名Orencia恩瑞舒)：機轉是透過T細胞活化的抑制因子CTLA4，而達到調節免疫的目的，適應症為類風溼性關節炎，靜脈輸注，每月一次。

4. Tocilizumab (商品名Actemra安挺樂)：是一種IL-6單株抗體，IL-6是參與類風溼性關節炎的一種細胞介質，Actemra適應症為類風溼性關節炎，可以幫助60-80%的患者症狀進步及減少關節破壞，30%以上的患者達成疾病緩解，也能改善患者的貧血及疲倦症狀及生活品質。靜脈輸注，每月一次。

另外，目前正進行臨床試驗中的新藥有：

5. Belimumab (商品名 Benlysta)：是一種「B 淋巴球刺激因子單株抗體」(anti-BLyS) 已經在歐美上市，適應症是紅斑狼瘡，是50年來第一個核可治療紅斑狼瘡的新藥；另兩個類似機轉的藥正進行紅斑狼瘡臨床試驗中。

6. IL-17 單株抗體：IL-17 為更專一性造成發炎的細胞激素之一，因此近年來 IL-17 為學術研究的熱門主題，目前正進行類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎臨床試驗。

7. 最後是未來幾年被看好的「小分子口服標靶藥物」：最受人矚目的新藥是 Tofacitinib，機轉是抑制細胞內訊息傳遞分子 JAK-3，臨床試驗結果相當好，預估即將通過美國 FDA 審批用於治療類風濕性關節炎。此藥目前也針對中重度乾癬進行臨床試驗中。

8. 另一個的小分子口服標靶藥物 Apremilast，機轉是抑制細胞內訊息傳遞分子 PDE-4，目前正針對乾癬關節炎進行臨床試驗。

標靶藥物的好處是療效遠大於傳統藥物，但是價格昂貴，平均每個病人每年的花費大約是40萬台幣，且原則上需長期使用。因實在太貴，病友們可以善用實支實付型住院醫療險，或留意各大醫院有無免費臨床試驗的機會。詳細資訊可查詢「台灣藥品臨床試驗資訊網」：http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/。

表一：治療自體免疫疾病之標靶藥物

英文藥名	台灣商品名	作用機轉	適應症	健保給付
Etanercept (Enbrel)	恩博	抗腫瘤壞死因子	類風溼性關節炎，僵直性脊椎炎，乾癬，乾癬關節炎，幼年型關節炎	有
Adalimumab (Humira)	復邁	抗腫瘤壞死因子	類風溼性關節炎，僵直性脊椎炎，乾癬關節炎，潰瘍性大腸炎	有
Golimumab (Simponi)	辛普尼	抗腫瘤壞死因子	類風溼性關節炎，僵直性脊椎炎，乾癬關節炎，	無
Rituximab (Mabthera)	莫須瘤	B 細胞 CD20 抗原	類風溼性關節炎	有
Abatacept (Orencia)	恩瑞舒	T 細胞因子 CTLA4	類風溼性關節炎	無
Tocilizumab (Actemra)	安挺樂	細胞激素 IL-6	類風溼性關節炎	無

表二：台灣臨床試驗招募中之標靶藥物(部分)

英文藥名	作用機轉	招募對象
Tocilizumab	抗細胞激素 IL-6	類風溼性關節炎
Etanercept	抗腫瘤壞死因子	早期僵直性脊椎炎
Secukinumab	抗細胞激素 IL-17	僵直性脊椎炎
Tofacitinib	抗 JAK-3	乾癬
LA294	抗 B 細胞活化因子 BAFF	紅斑狼瘡
Olokizumab	細胞激素 IL-6	類風溼性關節炎
Apremilast	抗 PDE4	乾癬關節炎
PF-04236921	抗細胞激素 IL-6	紅斑狼瘡
Fostamatinib	抑制 SKY 訊息傳遞分子	類風溼性關節炎