



彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter 95

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

程

國內
郵資已付

彰化郵局許可號
彰化字第878號
雜誌

『無法投遞時請退回』

本期要目

乾癬治療新利器—生物製劑…………… 楊媛婷藥師
前列腺癌的新一代荷爾蒙治療…………… 廖淑貞藥師

臨床藥學

乾癬治療新利器 —生物製劑



■楊媛婷藥師 撰寫 ■徐麗珍藥師 審閱

一、前言

乾癬是一種與免疫相關的慢性發炎性皮膚疾病，影響全球約2-3%人口¹，各國有不同的盛行率，台灣約0.24%²。根據統計，約有三分之一乾癬患者的病情屬於中至重度³，此類患者常合併發生乾癬性關節炎、心血管疾病、發炎性腸道疾病以及代謝症候群，不僅影響患者生活品質更造成經濟負擔⁴。1980年之前，乾癬被認為是角質細胞異常增生引發的皮膚疾病，然而近30年來，許多研究顯示免疫系統中多種發炎介質在乾癬發病中扮演至關重要的角色²，進一步促成可針對特定發炎介質作用的生物製劑，如：腫瘤壞死因子抑制劑(tumor necrosis factor- α inhibitors, TNF- α inhibitors)、抗介白素12/23和17 (anti-interleukin-12/23, Anti-IL-12/IL-23和anti-interleukin-17, Anti-IL-17)等相繼問世，徹底改變了中重度乾癬的治療方式。

二、乾癬生物製劑發展史

乾癬生物製劑主要機轉在抑制免疫細胞中的T淋巴細胞或是阻斷誘發發炎反應的細胞激素(如：腫瘤壞死因子、介白素等)，進而影響發炎與免疫

反應以達到治療目的。最早生物製劑是以T淋巴細胞的激活路徑做為標靶，抑制T淋巴細胞的活化，如alefacept與efalizumab，然而因其療效不佳、對整體免疫系統影響程度較大及相關副作用多，上市不久即陸續退出市場。其後隨著乾癬致病機轉的深入發現，作用標的更精準的生物製劑相繼被研發，如腫瘤壞死因子抑制劑，通常稱為第一代生物製劑，包含etanercept和adalimumab，及以介白素12/23與17為標靶的第二代生物製劑，如ustekinumab (Anti-IL-12/23)、guselkumab(Anti-IL-23)、secukinumab(Anti-IL-17)和ixekizumab(Anti-IL-17) (表一)，這些以特定細胞激素為標靶的藥物，具提升療效與降低不良反應的優點²。

三、乾癬生物製劑個論

1. 腫瘤壞死因子抑制劑(tumor necrosis factor- α inhibitors, TNF- α inhibitors)

(1) Etanercept

Etanercept為人類腫瘤壞死因子接受體p75Fc的融合蛋白，能競爭性抑制腫瘤壞死因子結合到細胞表面接受體，抑制其生物活性，使之無法誘發發炎

反應。2004年美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用於乾癬，成為第一個治療成人乾癬的腫瘤壞死因子抑制劑，台灣於2005年核准該適應症。其後隨著文獻佐證逐漸放寬使用年齡，現況美國核准可用於4歲以上兒童，台灣則核准用於6歲以上兒童及青少年之重度乾癬。Etanercept療效依一項第三期臨床試驗：etanercept組與安慰劑組在治療第12週時達到PASI 75 [PASI 75：病患乾癬面積暨嚴重度指數(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)改善75%以上，是目前作為治療反應良好的指標]的比例分別為49%與4% ($p < 0.0001$)，etanercept療效明顯優於安慰劑，且持續治療至24週時，達PASI 75療效的比例提升到59%^{2,5}。

(2) Adalimumab

Adalimumab是一種基因重組之人類免疫球蛋白(IgG1)單株抗體，對腫瘤壞死因子有高度的親和性和專一性，藉由阻斷其與p55和p75細胞表面腫瘤壞死因子接受器的交互作用而中和腫瘤壞死因子的生物活性。Adalimumab於2008年獲FDA批准用於成人乾癬，台灣亦於同年核准該適應症。Adalimumab療效依一項第三期臨床試驗：adalimumab組與安慰劑組在治療第16週時達到PASI 75的比例分別為71%與7%，在延伸試驗中顯示，於第16周和第33周仍保有PASI 75療效的患者，在連續治療160週後仍維持有PASI 75療效的比例提升至76%。而另一比較adalimumab與口服methotrexate的研究，顯示在第16週時，adalimumab組有79.6%達到PASI 75，而methotrexate組為35.5%，安慰劑組為18.9%，顯示adalimumab的療效優於methotrexate^{2,6}。

以腫瘤壞死因子抑制劑而言，etanercept和adalimumab最常見的不良反應是上呼吸道感染、鼻竇炎、注射部位反應(包括注射部位疼痛、腫脹、癢、發紅與出血)和頭痛，其他嚴重但罕見的不良反應包括：嚴重感染(敗血症和伺機性感染，如：結核病)、惡性腫瘤(如：淋巴瘤和非黑色素瘤皮膚癌)、多發性硬化症和鬱血性心衰竭。

2. IL-12/23 抑制劑

ustekinumab是一種人類IgG1 κ 單株抗體，能與介白素12/23的p40蛋白次單元結合，進而阻斷介白素12/23所媒介的發炎反應。與先前用於治療乾癬的生物製劑不同，ustekinumab作用在乾癬發病機制中重要的介白素12/23，這種新的干擾免疫系統的機轉，為乾癬藥物的發展開啟了新的方向。成人乾癬是ustekinumab於2009年獲FDA許可的第一個適應症，接著在2013年核准乾癬性關節炎，2016年核准克隆氏症，2017年核准12歲以上青少年的中重度乾癬

。台灣現況是核准用於12歲以上中重度乾癬及成人乾癬性關節炎。Ustekinumab療效依兩項第三期臨床試驗(phoenix 1與phoenix 2)顯示：ustekinumab組在第12週時分別有66.4%和75.7%患者達到PASI 75的反應，而安慰劑組則各為3.1%和3.7%。經每12週給予ustekinumab 90 mg連續治療，在第28週時兩項研究也都有相似的PASI 75反應，ustekinumab組分別為78.5%和78.6%。然而當劑量降低到45 mg時，PASI 75的反應也隨之降低。此外，三項以亞洲人為主的第三期臨床試驗顯示，給予ustekinumab 45 mg治療有59.4-82.5%患者可達PASI 75反應，安慰劑組則僅有5-11.1%。這些結果顯示ustekinumab具有劑量依存性(dose-dependent)，經統計分析後，此藥建議劑量為：體重 ≤ 100 kg的患者，給予45 mg，體重 > 100 kg的患者，給予90 mg²。

Ustekinumab常見不良反應是鼻咽炎(8%)、上呼吸道感染(5%)、頭痛(5%)、疲勞(3%)和腹瀉(2%)。嚴重不良反應，包括：嚴重感染(如：結核病)和惡性腫瘤(主要是非黑色素瘤皮膚癌)。其中，有研究發現遺傳性缺乏介白素12/23的患者感染分枝桿菌的風險較高，但尚無法確認因使用ustekinumab而出現藥理性介白素12/23阻斷現象的患者是否較容易發生結核病感染，但考量台灣為結核病高風險區，用藥前後應審慎評估與追蹤⁷。

3. IL-23 抑制劑

Guselkumab是一種人類單株IgG1 λ 抗體，可選擇性地和介白素23的p19次單元結合，從而抑制其與介白素23接受體之作用，抑制促發炎細胞激素與趨化激素的釋放。FDA於2017年核准用於治療乾癬，台灣於2018年核准。Guselkumab之療效依據兩項第三期臨床試驗(VOYAGE 1與VOYAGE 2)：guselkumab組在治療第16週時達PASI 90的比例分別有73.3%和70%，adalimumab組為49.7%和46.8%，安慰劑組為2.9%和2.4%。在評估療效反應的維持性與持久性(VOYAGE 2)試驗顯示，持續治療48週時，guselkumab組有89%維持PASI 90療效反應¹¹。

Guselkumab的常見不良反應包括：上呼吸道感染(14.3%)、頭痛(4.6%)、注射部位反應(4.5%)和關節痛(2.7%)¹¹。

4. IL-17抑制劑

(1) Secukinumab

Secukinumab為人類IgG1 κ 單株抗體，可專一地與介白素17A結合，進而阻斷介白素17A與受體的活化作用，抑制促發炎的細胞激素和趨化激素之釋放⁸。Secukinumab於2015年成為FDA首度核准

用於治療成人乾癬的介白素17A抑制劑，2016年核准用於成人乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎。台灣現況是同具上述三項適應症。secukinumab療效依一項第三期臨床試驗顯示，secukinumab組在第12周達到PASI 75的患者比例為75.9-86.7%，安慰劑組為0-4.9%。另一項直接比較(head to head)的研究(CLEAR study)顯示：治療52週後，secukinumab組與ustekinumab組達到PASI 75的比例分別為93%與80% (p< 0.0001)，PASI 90比例為76%與61% (p< 0.0001)，PASI 100比例為46%與36% (p=0.0103)，secukinumab療效優於ustekinumab；兩者安全性與耐受性則相當²。

Secukinumab常見不良反應包括：鼻咽炎(11.4%)、腹瀉(4.1%)及上呼吸道感染(2.5%)。

(2) Ixekizumab

Ixekizumab為一種人源化(humanized)免疫球蛋白(IgG4)單株抗體，具有中和IL-17A的活性，與secukinumab作用相似，FDA於2016年批准用於治療成人中重度乾癬，台灣於2017年核准。Ixekizumab療效依兩項與etanercept直接比較試驗(UNCOVER-2和UNCOVER-3)：ixekizumab組在治療第12週時達PASI 75反應分別有89.7%和87.3%，顯著高於etanercept組(41.6%和53.4%)和安慰劑組(2.4%和7.3%)。而PASI 90和PASI 100的結果與etanercept組和安慰劑組相比亦顯著較高(PASI 90：ixekizumab = 70.7%和68.1%，etanercept= 18.7%和25.7%，安慰劑= 0.6%和3.1%；PASI 100：ixekizumab = 40.5%和37.1%，etanercept = 5.3%和7.3%，安慰劑=0.6 %和0%)。綜合三項2016年發表的第三期臨床試驗研究(UNCOVER 1、2和3)結果，ixekizumab組於治療第60週仍有大於70%的患者能維持治療反應(治療反應指標：UNCOVER 1和2為PASI 75；UNCOVER 3為PASI 90)。次族群分析顯示對etanercept治療無效的患者轉換ixekizumab後，有78.2%患者可達到PASI 75的療效⁹，且ixekizumab能改善較難治療的乾癬部位，如：手和腳²。

Ixekizumab常見不良反應包括：注射部位反應(紅疹、疼痛，17%)、上呼吸道感染(14%)、噁心(2%)和癬感染(2%)¹⁰。

四、結論

生物製劑的問世，對於中至重度乾癬的治療有極重大的進展；生物製劑的多樣性也提供了個人化的醫療選擇，包含個人體質(遺傳學)、年紀、疾病嚴重程度、共病及其他因素(如：醫療費用、療效和副作用等)，然而乾癬的治療需要患者勇於面對疾病接受治療與醫療團隊密切監測用藥反應，以確保療效、改善生活品質。

五、參考資料

- 1.Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, et al. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct 5. doi:10.1111/jdv.15277.
- 2.Kirsten Rønholt, Lars Iversen. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov;18(11):2297.
- 3.Satveer K. Mahil, Francesca Capon, Jonathan N. Barker. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38: 11–27.
- 4.Júlia Vide, Sofia Magina. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. *An Bras Dermatol*. 2017 Sep-Oct;92(5):668–674.
- 5.Enbrel® (Etanercept) 恩博®針筒裝注射劑仿單
- 6.Humira® (Adalimumab) 復邁®針筒裝注射劑仿單
- 7.Stelara® (Ustekinumab) 喜達諾®注射液仿單
- 8.Cosentyx® (Secukinumab) 可善挺®凍晶乾粉注射劑仿單
- 9.Andrew Blauvelt, Kim A. Papp, Christopher E. M. Griffiths, et al. Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and -3)
- 10.Taltz® (Ixekizumab) 達癬治®注射劑仿單
- 11.Tremfya® (Guselkumab) 特諾雅®注射液仿單

表一、目前台灣乾癬生物製劑

藥名	作用機轉	含量	給藥途徑	成人乾癬治療劑量	PASI 75 (治療12-16週)	適應症	常見不良反應
Etanercept	TNF- α inhibitor	25mg/支 50mg/支	皮下注射	每週2次50 mg治療12週，之後每週50 mg	49%	1.類風濕性關節炎 2.幼年型慢性關節炎(二歲以上) 3.乾癬性關節炎 4.僵直性脊椎炎 5.中度至重度乾癬 6.六歲以上兒童及青少年的重度乾癬	感染(包括上呼吸道感染、鼻竇炎、支氣管炎、膀胱炎、皮膚感染)、注射部位反應(包括出血、瘀傷、紅斑、搔癢、疼痛、腫大)、頭痛、搔癢
Adalimumab	TNF- α inhibitor	40mg/支	皮下注射	第0週給予80 mg，1週後給予40 mg，接著每2週40 mg。	71%	1.類風濕性關節炎 2.乾癬性關節炎 3.僵直性脊椎炎 4.克隆氏症 5.中度至重度乾癬 6.潰瘍性結腸炎 7.腸道貝西氏症 8.化膿性汗腺炎 9.小兒適應症 (1)幼年型自發性多關節炎 (2)小兒克隆氏症	感染(包括上、下呼吸道感染、肺炎、鼻竇炎、咽喉炎、鼻咽炎及皰疹病毒肺炎)、注射部位反應包括注射部位紅疹)、頭痛、腹痛、噁心嘔吐、紅疹
Ustekinumab	IL-12/23 antagonist	45mg/支	皮下注射	≤ 100 kg: 第0、4週給予45 mg，之後每12週給予45 mg >100 kg: 第0週及第4週給予90 mg，之後每12週給予90 mg	71%	1.乾癬 2.乾癬性關節炎	感染(包括上呼吸道感染、鼻咽炎)、頭痛、疲勞、腹瀉
Guselkumab	IL-23 antagonist	100mg/支	皮下注射	第0、4週給予100 mg，之後每8週給予100 mg	91.2%	1.乾癬	上呼吸道感染、頭痛、注射部位反應、關節痛
Secukinumab	IL-17 antagonist	150mg/支	皮下注射	第0、1、2、3、4週給予300 mg，之後每4週給予300 mg	81.6%	1.乾癬 2.乾癬性關節炎 3.僵直性脊椎炎	感染(上呼吸道感染、鼻咽炎)、腹瀉
Ixekizumab	IL-17 antagonist	80mg/支	皮下注射	第0週給予160 mg，接著於第2、4、6、8、10、12週給予80 mg，之後每4週給予80 mg。	88.7%	1.乾癬 2.乾癬性關節炎	注射部位反應、感染(上呼吸道感染、皮膚菌感染)、噁心