

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
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：Ustekinumab

吳坦螢¹、李惠娟

前言

乾癬俗稱銀屑癬，為自體免疫相關的慢性發炎性皮膚疾病，在全世界的盛行率約 1-5%。乾癬在任何年齡層，男女發生率相當。一般認為，當身體因遺傳或外傷、壓力、藥物、疾病或是抽菸等刺激，會誘發免疫反應並釋放具發炎性質的細胞激素(cytokines)來對抗外在刺激；這類細胞激素會造成皮膚的發炎現象，若過度產生，將使皮膚角質層因發炎而不斷增生，即產生乾癬。乾癬的典型特徵是皮膚會紅腫、搔癢，出現紅斑性丘疹及斑塊狀銀屑，也會引起指甲角質增生、眼睛及關節發炎。乾癬好發於頭皮、軀幹、四肢伸側和關節，臨床上以 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 來評估乾癬的嚴重程度及治療成效。治療首選是使用外用藥製劑，若效果不佳，則可加上照光治療或口服 Acitretin 或免疫抑制劑(如：Cyclosporin、Methotrexate)；若全身性投藥仍無法控制病情，應考慮選用生物製劑來治療。

目前國內用於治療乾癬的生物製劑有 Adalimumab、Etanercept 及 Ustekinumab。以下介紹本院新進藥品 Ustekinumab (Stelara[®]) 45 mg/ 0.5 ml/syringe。

治療用途

衛福部核准 Ustekinumab 用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(≥ 18 歲)。健保給付規範，用於乾癬治療的條件為：

1. 限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。其中，慢性之定義為：指病灶持續至少 6 個月，且 PASI ≥ 10 ；治療無效：治療後嚴重度仍符合慢性及頑固之掌蹠性乾癬情況，或 PASI、體表面積改善 $< 50\%$ ；無法接受治療：指因肝腎功能異常無法使用 Methotrexate、有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制而無法使用 Acitretin、Cyclosporine 有效但停藥後迅速復發、已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。
2. 需事前審查核准後使用：初次申請，以 6 個月為一療程，持續使用時每 3 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。
3. 因考量 Ustekinumab 於乾癬療效(onset)可能較慢，及立即停藥可能出現反彈現象，故治療前 2 個月得合併使用 Cyclosporine 及照光治療，但 Ustekinumab 療效出現時即應逐漸停用。
4. 下列狀況不應使用，包括：(1)懷孕或授乳婦女。(2)罹患活動性的感染症病患。(3)未經完整治療之結核病病患。(4)有人工

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生

關節、(曾)罹患嚴重敗血病者。(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆的病患。(6)免疫功能不全者。

5. 發生下列現象應停止治療：(1)不良事件，包括：惡性腫瘤、該藥物引起的嚴重毒性、懷孕、嚴重的次發性感染症(暫時停藥即可)。(2)療效不彰：患者經過6個月治療(初次療程)後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。(3)已達 PASI 75 (係指 PASI 改善達 75%)療效：凡治療超過 3 個月，且達 PASI 75 時應予停藥，除非病灶仍符合 $PASI \geq 10$ 。

作用機轉

Ustekinumab 屬於人類 IgG-1 κ 單株抗體，會專一性的與細胞激素 Interleukin 12 及 23 (簡稱 IL-12、IL-23)的 p40 蛋白次單元結合，阻斷因訊息傳遞及細胞激素產生而引起的發炎和免疫反應，進而改善乾癬的症狀。

藥物動力學特性

Ustekinumab 以皮下注射之生體可用率約 57%，在身體的吸收與分佈緩慢，平均達最高血清濃度約需 13.5 天(45mg)或 7 天(90mg)。皮下注射半衰期約 45.6 天、靜脈注射約 14.9 天。Ustekinumab 在體內會以類似內生性 IgG 的方式透過異化途徑分解成小分子的胜肽與胺基酸而代謝，在肝腎功能不全患者，目前無藥物動力學資料供參考。

劑量及用法

體重 ≤ 100 kg 患者，建議於開始時以及第 4 週，以皮下注射投予 45 mg，之後每 12 週投予 45 mg。 >100 kg 患者，則將劑量調整為 90 mg。目前尚無兒童及治療超過兩年以上的安

全性和療效評估，故不建議用於兒童或長期使用。英國 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)之乾癬治療指引建議，Ustekinumab 於開始治療後 16 週若無明顯療效，即應該停藥。

禁忌與藥物交互作用

對 Ustekinumab 或任何賦形劑過敏者、臨床上有活動性感染症者禁忌使用。與活性疫苗(如：卡介苗(BCG)、口服小兒麻痺疫苗(OPV)、麻疹/德國麻疹/腮腺炎混合疫苗(MMR)、輪狀病毒疫苗、水痘疫苗等)應間隔一年以上使用，以避免造成次發性感染。

不良反應及注意事項

常見的不良反應有感染(27-70%)、頭痛(5%)、鼻咽炎(7-8%)、上呼吸道感染(4-5%)、疲勞(3%)等。而老年患者(≥ 60 歲)、有感染症、惡性腫瘤、長期使用免疫抑制劑或結核病患者，均須審慎評估使用風險。

臨床療效

2013 年 L. Puig 等人針對中至重度乾癬族群，進行整合分析(meta-analysis)臨床研究 Adalimumab、Etanercept、Infliximab 及 Ustekinumab 與安慰劑之療效比較，以治療 24 週後 PASI 改善達 50%、75%或 90%為評估指標。研究結果發現，在 Ustekinumab 45 mg 組，其 PASI 75 反應之風險差(Risk Difference, RD)高達 75.5% (95% CI 71.5-79.4%)，PASI 50 為 80.7% (95% CI 77.2-84.2%)，並且 Ustekinumab 45 mg 在各組均有最佳之療效(表一)。所以作者認為，在治療中重度乾癬，以 24 週治療觀察成效 PASI 50 及 PASI 75，Ustekinumab 是目前療效最佳的生物製劑。

表一、治療 24 週後療效評估(pooled risk difference vs. placebo) (摘錄自 L. Puig et al. 2013)

Treatment	PASI 50 (%) [95% CI]	PASI 75 (%) [95% CI]	PASI 90 (%) [95% CI]
Adalimumab	64.3 (49.0–79.6)	63.3 (59.4–67.1)	45.7 (42.1–49.3)
Etanercept 25 mg biw or 50 mg qw	62.3 (53.1–71.5)*	48.8 (37.7–59.9)*	25.4 (14.5–36.2)*
Etanercept 50 mg biw/ 50 mg qw	ND	51.0 (43.6–58.4)	ND
Etanercept 50 mg biw†	68.1 (63.5–72.8)	55.3 (50.6–60.1)	27.8 (23.6–31.9)
Infliximab	74.2 (69.1–79.4)	69.2 (64.1–74.4)	50.6 (45.3–55.9)
Ustekinumab 45 mg†	80.7 (77.2–84.2)	75.5 (71.5–79.4)	58.2 (53.7–62.8)
Ustekinumab 90 mg†	79.6 (74.9–84.2)	75.0 (69.3–80.7)	48.5 (41.7–55.3)

*DerSimonian-Laird pooled risk difference.
†Efficacy (PASI) based on recommended posology as per the approved SmPC: ustekinumab 45 mg for patients with bodyweight ≤100 kg. and ustekinumab 90 mg for patients with bodyweight >100 kg.
‡This posology is not approved; therefore is not included in the analysis or conclusion.
SmPC, Summaries of Product Characteristics; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; CI, confidence intervals

院內同類藥品比較

院內目前用於治療乾癬之生物製劑有 Ustekinumab、Adalimumab 及 Etanercept，前二項屬於單株抗體；Ustekinumab 抑制 Interleukin 的訊息傳遞，後二者則為 TNF- α 阻斷劑。三者均建議皮下注射投予，但 Ustekinumab 為每三個月施打一次，Adalimumab 及 Etanercept 則分別為每二週及每週施打。平均每三個月之藥品花費以 Ustekinumab 較高，但僅核准於成人乾癬使用，Etanercept 則可用於六歲以上兒童(表二)。

結論

Ustekinumab 以阻斷細胞激素誘發的發炎反應來改善乾癬症狀，每三個月皮下施打一次，能增加病人的用藥順從性；但也須特別注意此生物製劑可能造成的感染風險，用藥期間應注意個人衛生及避免感冒。

乾癬的病徵會造成外觀上的改變，雖然不會直接威脅生命，卻可能造成患者心理變化及影響社交，如憂鬱、焦慮，甚至自殺。若因為治療成效不佳，或擔心藥物的副作用而擅自停藥，反而會使病情惡化。雖然乾癬不能根治，

但積極治療便能獲得良好的控制，進而改善生活品質。在日常生活中，若有皮膚癢或紅腫時，應避免用力搔抓或洗太熱的熱水澡，患者也要適時放鬆情緒並接受適當日曬。

參考資料

1. L. Puig, A. López, E. Vilarrasa, I. García. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013; DOI:10.1111/jdv.12238.
2. National Clinical Guideline Centre. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. BMJ. 2012; 24: 345.
3. Jacqueline M Benson, David Peritt, Bernard J Scallon, et al. Discovery and mechanism of Ustekinumab. MAbs; 2011; 3(6): 535-45.
4. Ustekinumab(Stelara®)藥品仿單.Oct 2010.

表二、院內治療乾癬生物製劑比較表

學名	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
商品名	Stelara	Humira	Enbrel
規格含量	45mg/0.5ml/syringe	40mg/syringe	25mg/syringe
藥理類別	Recombinant Human Monoclonal Antibody		Recombinant DNA-derived Protein
機轉	Interleukin (IL)-12 and IL-23 inhibitor	Tumor necrosis factor (TNF)- α blocking agent	
生體可用率	57%	64%	58%
半衰期	14.9-45.6 days	10-20 days	3-5.5 days
成人劑量- 治療斑塊性乾癬	SC BW $\leq$ 100 kg: 45 mg at week 0 and week 4, followed by 45 mg every 12 weeks. BW > 100 kg: 90mg as the same regimen	SC Initial: 80 mg as a single dose Maintenance: 40 mg QOW	SC Initial: 50 mg BIW Maintenance dose: 50 mg QW
依肝腎功能調量	無肝功能或腎功能不全患者之藥物動力學資料*	無肝功能或腎功能不全患者之藥物動力學資料*	無需調整劑量*
衛福部核准適應症 (詳細許可證內容請參考 衛福部網頁)	中至重度斑塊性乾癬成人患者(≥ 18 歲)	類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、幼年型自發性多關節炎、潰瘍性結腸炎	成人活動性類風濕性關節炎、>2歲及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎、乾癬性關節炎、活動性僵直性脊椎炎、中度至重度成人乾癬、6歲以上兒童及青少年的重度乾癬
健保規定	初次及第4週投予45 mg，之後每12週給予一次，且於第16週時需先行評估至少有PASI 25療效	初次投予80 mg，之後每2週給予40 mg，且於第12週時須先行評估至少有PASI 25療效	初期前三個月，每週二次使用50 mg，之後為每週二次使用25 mg，且於第12週時需先行評估至少有PASI 25療效
健保價(元)	101,102	16,005	4,095
每3個月藥品費用(元)	101,102	96,030	98,280
常見副作用	Infectious disease (27-70%), nasopharyngitis (7-8%), URI (4-5%), headache (5%), fatigue (3%)	Injection site reaction (8-20%), rash (12%), sinusitis (11%), URI (17%), headache (12%), antibody development (1-12%)	Injection site reaction (plaque psoriasis, 15%, rheumatoid arthritis, 37-43%), rhinitis (12-14%), URI (17 -65%)
懷孕分級	B	B	B
授乳建議	Probably compatible	Probably compatible	Probably compatible

*藥品仿單