

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
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

新藥介紹：Dupilumab

張勝詠、鄭黃柏喻

前言

Dupilumab 300 mg /2 mL /syringe (Dupixent, 中文商品名：杜避炎) 為重組人類 IgG4 單株抗體，藉由與 IL-4R α 結合，抑制 IL-4 及 IL-13 的訊息傳遞，進而減緩 type-2 發炎反應的發生[1]。美國 FDA 核准適應症包含：(1) 6 歲以上之中重度異位性皮膚炎(atopic dermatitis, AD) 對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的病人。可併用局部類固醇 (2) 12 歲以上呈嗜酸性球表現型或口服類固醇依賴型之中重度氣喘的附加維持治療 (add-on maintenance treatment) (3) 成人控制不良的慢性鼻竇炎合併鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)的附加維持治療。但不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積型氣喘(status asthmaticus)。

藥品特性

輕中度 AD 的治療以局部類固醇或免疫抑制藥膏為主。中度或復發的 AD 需使用更強效的局部類固醇或照光治療。重度 AD 則需使用全身性類固醇或免疫抑制劑。Dupilumab 為第一個核准用於治療中重度 AD 的生物製劑，在 SOLO-1 及 SOLO-2 研

究中，單用 dupilumab 治療中重度 AD，其 Investigator's Global Assessment (IGA) 及 Eczema Area and Severity Index (EASI，異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數)的改善分別為 38%及 44%，安慰劑組則為 10%($p<0.001$)及 12% ($p<0.0001$)。LIBERTY AD CAFÉ 試驗中，評估對 cyclosporine A 無法耐受或無效的 AD 患者，比較 dupilumab 合併局部類固醇與安慰劑，其 EASI-75 分別為 62.6%及 29.6%($p>0.0001$)，顯示 dupilumab 在重度 AD 有其療效[1]。

於中重度氣喘原有的治療外，再加上 dupilumab 可以有效地改善症狀、FEV1、生活品質等，並能減少 70%的口服類固醇的使用，特別是在 eosinophils $\geq 300 \mu\text{L}$ 的病人有更顯著的治療效果。另外，比起其他生物製劑，像是 mepolizumab、benralizumab 限於 eosinophils $> 300 \mu\text{L}$ 的病人，而 reslizumab 限於 eosinophils $> 400 \mu\text{L}$ 的病人，有研究顯示 dupilumab 在血中 eosinophil 濃度較低的病人中也有療效[1,2]。

於控制不佳的 CRSwNP 病人，研究顯示在原本的類固醇鼻噴劑外，再加上 dupilumab 有助於改善鼻息肉、鼻塞等症狀。另外，dupilumab 組(10%)相較於安慰劑組(34%)更能減少病人之後需要使用全身性類固醇或鼻息肉手術的機率($p<0.0001$) [3]。

相關文獻

Andrew 等人依種族分析 3 篇 dupilumab 用於中重度 AD 的 RCT 研究，分別為 SOLO-1、SOLO-2 及 CHRONOS，共收錄了 1,429 位白人、501 位亞洲人及 128 位黑人/非裔美國人。結果顯示不論人種，dupilumab 組都能在 EASI、生活品質達到顯著療效。唯黑人/非裔美國人要在 dupilumab 每週施打的組別才能在 IGA 等評估工具中看出顯著的好處。另外，在相同劑量頻次下，發現黑人/非裔美國人有較低的藥物血中濃度[4]。

注意事項

目前 dupilumab 健保給付規範限定為：限用於經照光治療及其他全身性治療無效，或因醫療因素而無法接受前述二種治療之全身慢性重度異位性皮膚炎患者。初次申請後每 6 個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可使用。此外，病人使用前應先排除懷孕、授乳或寄生蟲感染。Dupilumab 起始劑量 600 mg，之後每二週皮下注射一次 300 mg 於上臂、大腿或腹部，但不得注射於肚臍周圍 5 公分內的範圍，每次注射都應更換注射部位。Dupilumab 注射前，應在不拔除針蓋狀態下回溫至室溫，約需 45 分鐘。接受 dupilumab 治療的病人應避免接種活菌疫苗。目前尚無依肝腎功能調量的相關研究[5]。

不良反應

Dupilumab 耐受性良好，於臨床試驗中常見之副作用為[6]：

1. 免疫：抗體產生(5~16%)。
2. 局部：注射部位反應(6~18%)。
3. 眼睛：結膜炎(2~10%)、眼睛癢(1%)。
4. 胃腸：口腔皰疹(4%)、胃炎(2%)、牙痛(1%)。
5. 血液：嗜酸性球增多症($\leq 2\%$)。
6. 感染：單純疱疹病毒感染(2%)。
7. 呼吸道：口咽痛(2%)。
8. 肌肉骨骼：關節痛(3%)。
9. 其他(<1%)：過敏、乾眼症、嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎、嗜伊紅性球肺炎、結節性紅斑、角膜炎、血清病等。

其中，結膜炎主要發現於 AD 的病人，多數的病人為輕中度結膜炎，大多在治療期間逐漸痊癒，可預先給予人工淚液，或在結膜炎發生後給予類固醇眼藥水或 tacrolimus 眼藥膏[1,5]。

結論

異位性皮膚炎是一種慢性發炎的皮膚疾病，其治病機轉其中一項就是 type 2 免疫反應的活化，而 dupilumab 能透過抑制 IL-4 及 IL-13 的訊息傳遞而減緩發炎反應，是第一個能用於異位性皮膚炎的生物製劑，也是目前使用其他療法仍無法有效控制疾病的另一個選擇，且異位性皮膚炎也是本藥目前唯一有健保給付的適應症。另外，dupilumab 也能用於中重度氣喘或慢性鼻竇炎合併鼻息肉的附加維持治療，皆能有效地改善症狀，且耐受性良好。

參考文獻

1. Sastre J, et al. A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):139-150.
2. Xiong XF, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res*. 2019;20(1):108.
3. Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic

rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650.

4. Alexis AF, et al. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults

With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*. 2019;18 (8):804-813.

5. Dupilumab (Dupixent) 2019 年仿單。
6. Lexicomp. Dupilumab: Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [Topic 112484 Version 76.0; cited 2020 Sep 29]

表一、本院治療氣喘之生物製劑

學名	Dupilumab	Mepolizumab	Benralizumab	Omalizumab
商品名	Dupixent	Nucala	Fasenra	Xolair
劑量規格	300 mg/2 ml/ syringe	100 mg/vial	30 mg/ syringe	150 mg/vial
作用機轉	IL-4R antagonist	IL-5 antagonist	IL-5R antagonist	IgE antagonist
使用方式	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
一般建議劑量	中至重度氣喘：初始劑量：400~600 mg，維持劑量：200~300 mg Q2W 異位性皮膚炎：初始劑量：600 mg 維持劑量：300 mg Q2W 慢性鼻竇炎合併鼻息肉：300 mg Q2W	氣喘：100 mg Q4W 嗜伊紅性肉芽腫併發多發性血管炎：300 mg Q4W	重度氣喘：30 mg Q4W for first 3 doses, then Q8W	氣喘：150~375 mg Q2~Q4W 慢性自發性蕁麻疹：150~300 mg Q4W 鼻息肉：75~600 mg Q2~Q4W(劑量頻次基於體重和治療前 IgE 血清濃度)
監測指標	過敏、感染、眼睛副作用、肺功能(氣喘患者)	FEV1、肺功能、過敏	肺功能、過敏、感染	FEV1、肺功能、IgE、過敏、感染
副作用	注射部位反應、單純皰疹感染、關節痛、結膜炎、胃炎	頭痛、注射部位反應、疲倦、疹子、上腹痛、泌尿道感染、過敏、肌肉痙攣	頭痛、咽炎、發燒、過敏	注射部位反應、頭痛、疲倦；疹子、感染、關節痛、鼻咽炎、鼻竇炎
健保價	19,738 元	33,247 元	65,215 元	14,873 元
注意事項	1.不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘 2.每次注射應更換注射部位，可注射於大腿、上臂、腹部(肚臍周圍 5 公分外) 3.使用期間避免接種活菌疫苗	可注射於大腿、上臂、腹部。若該次須打不只一針，各施打位置至少間隔 5 公分。	1.不適用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態 2.可注射於大腿、上臂、腹部。	可注射於大腿、手臂、下腹部(肚臍周圍 5 公分外)