

乾癬治療的新選擇： Guselkumab (Tremfya®) 特諾雅注射液

蔡念慈 吳奕璋

一. 前言

乾癬 (psoriasis) 又稱為銀屑病、牛皮癬，是一種慢性發炎性皮膚病，影響全球超過1.25億個人 [1]。目前全球盛行率約1~3% [2]，台灣盛行率約為0.235% [2]，男女好發比例相等，好發年齡落在30~39歲間、50~69歲間 [3]。近幾年生物製劑的發展改善了患者的預後，乾癬完全根治不再是一個難以實現的目標。乾癬常見的症狀為紅斑和脫屑，為皮膚的自體發炎現象，並不會傳染，但是對患者的生活品質有嚴重的影響。目前美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准用於治療

乾癬的生物製劑有三大類：(1) 抗腫瘤壞死因子製劑 (anti-TNF- α) 類：Enbrel (Etanercept)、Humira (Adalimumab)、Remicade (Infliximab)、Cimzia (Certolizumab) (2) 抗IL-12/23抗體：Stelara (Ustekinumab) (3) 抗IL-17 α 抗體：Cosentyx (Secukinumab)、Taltz (Ixekizumab)、Siliq (Brodalumab)。而guselkumab是個新作用機轉的藥物，藉由抗IL-23p19次單元抗體阻斷訊息傳遞來達到緩解發炎反應的效果，在2017年被FDA核准用來治療中度至重度的斑塊性乾癬 [4]。

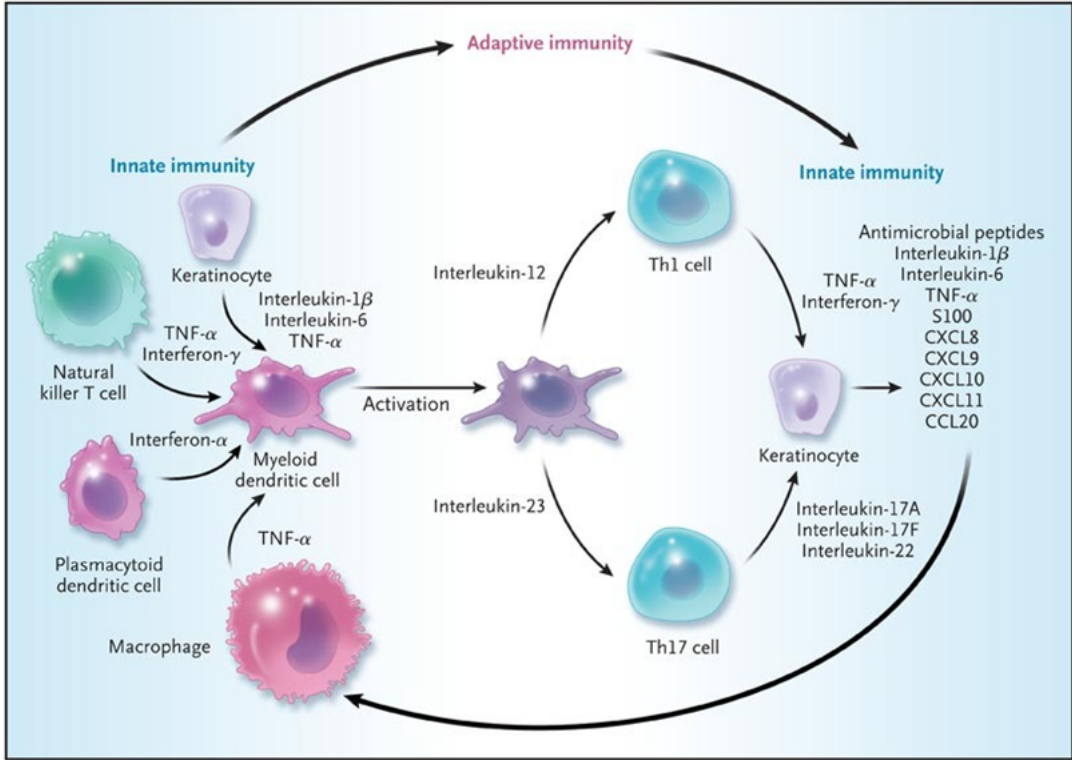
二. 乾癬病理機轉及Guselkumab作用機轉

介白素 (interleukins) 是參與免疫系統調節的信號分子，介白素的變化會破壞免疫系統的調節導致免疫系統疾病。Interleukins-17、23的增加使皮膚中角質細胞 (keratinocyte) 異常增生導致皮膚搔癢、出現鱗狀斑塊和發炎的情形。當內在因子 (基因) 或外在因子 (環境) 造成角質細胞的凋亡，使其釋出細胞激素和腫瘤壞死因子 (TNF- α)，TNF- α 活化樹突細胞並促使樹突細胞分泌 interleukin-12 (IL-12) 和 interleukin-23 (IL-23)，IL-12 和 IL-23 可分別活化Th1 和Th17細胞。活化的Th17細胞分泌 interleukin-17A

(IL-17A) 引起角質細胞壞死。壞死的角質細胞又會引發樹突細胞活化，使發炎反應進入惡性循環 [4]，IL-23 和IL-17是驅動牛皮癬病理生理基礎慢性發炎的主要途徑。目前有生物製劑可阻斷TNF α 、IL-12/IL-23和IL-17A的訊息傳遞，使發炎反應緩解達到治療乾癬的目的。

Guselkumab是一種人類單株抗體IgG1製劑，可選擇性的和Interleukins-23 (IL-23) 的p19次單元相結合，防止介白素與其受體結合，進而減少角質細胞增殖。美國食品藥物管理局 (FDA) 於2017年7月13日核准

guselkumab (Tremfya) 為乾癬的治療藥物，
 是全球第一個上市的抗 IL-23p19 次單位
 抗體的藥品。



圖一、乾癬的致病機轉 [5]

三. 適應症、用法劑量

衛生福利部核准適應症為適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。Tremfya®為單劑100

mg/ml預充填式針筒包裝，皮下注射給予。建議每次劑量為100 mg，起始於第0週和第4週皮下注射，接著每8週皮下注射 [6、7]。

四. 藥物動力學

Guselkumab與給藥劑量呈線性的關係，擬似分佈體積 (apparent volume of distribution) 為13.5L。由於guselkumab是一種人類IgG單株抗體製劑，因此一般認為它和內生性的IgG一樣，會透過代謝途徑分解

成小分子的胜肽與胺基酸。生體可用率約為49%，平均全身性清除率 (Cl) 為0.516 L/day，平均半衰期 (elimination half-life) 約為15~18天。投藥後約5.5天達到最高血清濃度 (Cmax) 8.09µg/mL [6、7]。

五. 臨床療效

Guselkumab的主要研究包括兩個針對中度至重度牛皮癬的隨機、雙盲、跨國多中心、安慰劑對照的第三期臨床試驗數據 (VOYAGE 1、VOYAGE 2) [8、9]。起始時第0週和第4週皮下注射Guselkumab 100 mg，接著每8週皮下注射guselkumab 100 mg，與腫瘤壞死因子 (TNF- α) 抑制劑adalimumab作比較。主要試驗終點為Investigator Global Assessment (IGA) 研究者總體評估量表 (0~4分，分數越高越嚴重) 和Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 乾癬面積暨嚴重程度指數的改善 (0-72分，分數越高越嚴重)。試驗共48週，主要試驗終點評估為第16週。

第一項試驗 (VOYAGE 1 study) 共收納837位病人隨機分配為3組，分別使用guselkumab (329位)、adalimumab (334位) 和placebo (174位)。在治療的第16週時，使用guselkumab組、adalimumab組和安慰劑組，IGA (0/1) 分別為85.1%、65.9%、6.9% ($P < 0.001$)，PASI 90 (90% or greater improvement in PASI score from baseline) 分別為73.3%、49.7%、2.9% ($P < 0.001$)，guselkumab的療效顯著優於adalimumab和安慰劑。接著將安慰劑組的病人改用guselkumab，到第48週時，這組與在整個試驗期間皆使用guselkumab的病人有相似的療效 [8]。

第二項試驗 (VOYAGE 2 study) 採用類似的設計，將992位病人隨機分配為3組，496人給予guselkumab、248人給予Adalimu-

mab、248人給予安慰劑，試驗共48週。在第16週後全部改用guselkumab，接著在第28週時，對guselkumab治療有反應的病人被重新隨機分配成繼續使用guselkumab (維持組) 或安慰劑 (撤藥組)，被重新隨機分配為安慰劑 (撤藥組) 的病人如果牛皮癬復發，可以改回guselkumab治療。主要試驗終點為在第16週時，IGA (0/1) 在guselkumab組、adalimumab組和安慰劑組中分別為84.1%、67.7%、8.5% ($P < 0.001$)，PASI 90的結果分別為70%、46.8%、2.4% ($P < 0.001$)，顯示使用guselkumab治療這組療效顯著優於adalimumab和安慰劑。在第48週，維持組和撤藥組的PASI分別為88.6%、36.8% ($P < 0.001$)。另外，在第28週將112位對adalimumab無反應的病人轉換為guselkumab，到第48週時，其PASI 90為66% [9]。

另一項試驗 (NAVIGATE) 研究了對ustekinumab無反應的患者。此試驗為隨機、雙盲、跨國多中心，與ustekinumab比較的對照試驗，共收納871位患者，評估guselkumab對於ustekinumab (Stelara) 反應不佳患者的療效和安全性。所有病人用ustekinumab治療16週後，治療反應不佳者病人隨機分配，133位病人繼續使用ustekinumab，135位病人改用guselkumab。主要的試驗終點為IGA和PASI 90 (90% or greater improvement in PASI score from baseline)。在第28~40週，guselkumab組和ustekinumab組病人的IGA (0/1) 且至少達到二級改善分別為0.7、1.5 ($P < 0.001$)。在第

52週，guselkumab組和ustekinumab組IGA 0/1分別為：36.3%、17.3% (P < 0.001)。此研究結果顯示，使用ustekinumab治療

反應不佳的病人，改使用guselkumab後具有顯著的療效 [10]。

六. 不良反應與注意事項

安全性方面，感染是臨床試驗中最常見的不良事件 [8-10]。主要是上呼吸道感染 (14.3%)、注射部位紅腫疼痛 (5%)、頭痛 (4.6%)、關節痛 (3%)、肝酶上升 (3%)、腹瀉 (2%)、腸胃炎 (1%)、癬感染 (1%) 和單純皰疹感染 (1%)。有些病人會產生guselkumab的抗體 (6%)，進而發生嚴重的過敏反應。考慮到潛伏性TB和潛在B型、C型肝炎再活化的風險，應在開始使用guselkumab之前對病人進行結核病和B型、

C型肝炎篩查。在治療期間或之後的12週內不得使用活性疫苗。雖然guselkumab尚未在人類妊娠或哺乳期間進行研究，目前已知人類IgG抗體會通過胎盤屏障，因此guselkumab有可能會從母體散播至發育中的胎兒體內。目前並不知道本品是否會出現人類乳汁中，所以應考量本藥物對母體的重要性後，決定是否停止哺乳或停用本藥 [6、7]。

七. 結論

當中度至重度斑塊狀牛皮癬患者需要全身治療或光療時，可以考慮採用生物製劑治療。上述試驗結果顯示，guselkumab比adalimumab和安慰劑有更高的療效 [8、9]。對ustekinumab無反應的患者也可以考慮使用guselkumab [10]。乾癬是全球性的公共衛

生問題，全球人口持續不斷老化，乾癬流行率亦不斷上升，需要長期有效的治療計劃，guselkumab為病人帶來一個新的治療選擇。生物製劑藥品目前皆不斷擴大研發中，希望可有效改善病人症狀和增進病人生活品質。

八. 參考資料

1. WHO. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization, 2016.
2. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, Chen YJ, Huang YL, Jih JS, Chen CC, Lee DD, Wang WJ, Lin MW, Liu HN. Epidemiological study of psoriasis in the national health insuredatabase in Taiwan. *Acta DermVenereol*. 2009;89(3):262-6.
3. Parisi, R. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology* 133, 377-385, doi:10.1038/jid.2012.339 (2013).
4. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1029-72.
5. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
6. 藥品仿單 Guselkumab® Tablets, 2017.
7. Lexicomp [database on the Internet]. Guselkumab [cited 2019 Oct. 14].
8. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:405-17. 10.1016/j.jaad.2016.11.041
9. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418-31. 10.1016/j.jaad.2016.11.042
10. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2018;178:114-23. 10.1111/bjd.15750