新藥介紹：Dupilumab (Dupixent®)

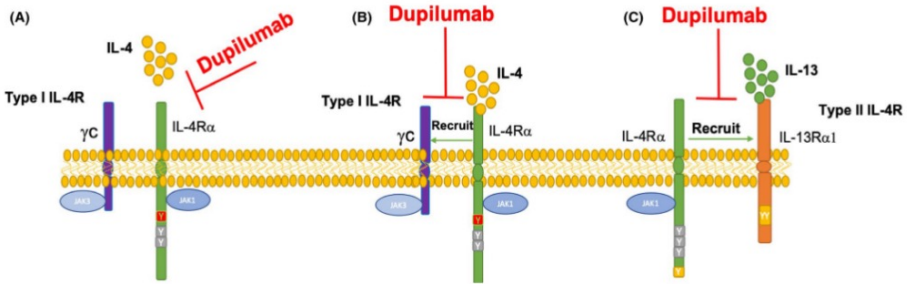
蔡念慈 吳奕璋

一、引言

第二型發炎性疾病 (type 2 inflammation)，如氣喘、異位性皮膚炎、嗜伊紅性食道炎的盛行率在全球持續增加，氣喘已對全球三億人造成影響，在過去三年中異位性皮膚炎盛行率增加了兩倍，其中30%為兒童、10%為成人，在全球人口中大約15%患有慢性鼻竇炎，其中20-40%伴隨鼻竇炎合併鼻瘜肉，而嗜酸性食管炎的盛行率為每十萬人分之十三至四十九，每年新增病例為每十萬人分之二十[1]。這些疾病除了影響病人的健康外，也帶給社會上經濟的壓力及負擔。而介白素-4(Interleukin-4, IL-4) 和介白素-13 (Interleukin-13, IL-13)是第二型發炎性疾病發病的主要驅動因素之一。由於氣喘、異位性皮膚炎、鼻竇炎合併鼻瘜肉、嗜伊紅性食道炎 (eosinophilic esophagitis, EoE)具有共同的潛在致病機轉，因此此類病人通常會患有一種以上的疾病[1]。Dupixent ®於2017年陸續通過FDA核准用於成人、12歲以上之異位性皮膚炎、重度氣喘病人，更於2021年10月通過FDA核可用於6-11歲中度至重度氣喘病童[2]，本文將介紹dupilumab及其重要研究相關結果。

二、作用機轉與藥物動力學

Dupilumab為IL-4Rα抑制劑，是IgG4全人類單株抗體 (mAb)，可抑制由IL-4和IL-13誘導的IL-4R訊息傳導路徑，活化JAK/STAT傳導的訊息傳導路徑，並調降各種過敏性疾病中的Th2發炎反應 (Th2 inflammation)，包含異位性皮膚炎、氣喘及其他過敏性疾病，作用機轉如圖一[3]。在小鼠體內試驗中也發現，dupilumab可抑制IL-25誘導的過敏性氣管發炎反應和嗜伊紅性食道炎[3]。在藥物動力學的部分，其生體可用率為61-64%，擬似分布體積 (Vd) 大約在4.8 ±1.3 L，蛋白結合率98%，半衰期30小時，每兩周施打一次300mg清除率為10-11周，每周施打一次300mg清除率為13周[4]。



圖一、Dupilumab的作用機轉[3]

三、適應症、用法劑量

Dupixent目前在台灣的規格有二：300mg與200mg，衛生福利部核准的適應症有三：(一) 異位性皮膚炎：可用於治療六歲(含)以上患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的病人，可併用或不併用局部皮質類固醇治療。(二) 氣喘：可作為12歲 (含) 以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之重度氣喘病人的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。使用限制：不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘 (status asthmaticus)。(三) 慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉 (CRSwNP) 之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。在劑量方面，(一) 異位性皮膚炎：成人劑量為起始劑量600mg，接著以300mg隔週注射施打一次；6-17歲兒童劑量部分則以體重區分，15-29公斤起始劑量600 mg後續300 mg每4週施打一次 (Q4W)，30-59公斤起始劑量400 mg，後續200mg每兩週施打一次 (Q2W)，大於等於60公斤起始劑量600 mg後續300 mg每2週施打一次 (Q2W)；(二) 氣喘：成人與12歲及以上青少年，口服皮質類固醇依賴型的氣喘病人或重度氣喘合併中度至重度異位性皮膚炎病人，建議起始劑量為600 mg，後續以300 mg隔週注射，其他病人建議起始劑量為400 mg，接著以200 mg隔週注射一次；(三) 慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉：成人建議劑量為300 mg隔週注射一次[4, 5]。

四、特殊族群的劑量調整

肝功能或腎功能不全對dupilumab藥動學的影響尚無正式研究[4, 5]，根據仿單，dupilumab使用於懷孕婦女之報告及相關資料，未發現有重大出生缺陷、流產，或對母體或胎兒造成不良影響的藥物相關風險，已知IgG會通過胎盤障壁，因此dupilumab有可能會從母體傳遞至發育中的胎兒。而氣喘控制差或中度控制的婦女，可能會增加子癲前症、早產、低出生體重的風險，應嚴密監測懷孕婦女的氣喘控制 [4, 5]。在哺乳部分，dupilumab是否會分泌至人體乳汁目前尚無相關資料，已知母體IgG會進入人體乳汁，當考量哺乳對嬰兒發育及健康的益處時，應同時考慮母親對dupilumab之臨床需求，決定是否停止哺乳或停用本藥[4, 5]。

五、使用方式、注意事項與不良反應

Dupixent為一單劑量的預填注射器，不可重覆使用。Dupixent外觀為澄清無色至淡黃色，每次注射前應檢查外觀及有效期限，若注射器內的液體變色、混濁、含肉眼可見的片狀物或顆粒，請勿使用。注射前將注射器靜置於平面上至少45分鐘，使其自然回溫至室溫後，注射於皮下 (如：腹部、大腿、外手臂)，請勿注射於敏感、受傷

或有瘀青或結疤的皮膚上，每次注射應更換注射部位。注射前需清洗雙手並以酒精棉清潔注射部位。注射時，於注射部位捏起一個皮膚皺摺，將針頭以45度角扎入皮膚皺摺處後，放鬆捏起的皮膚，將柱塞桿慢慢且穩定地推入，直到注射器內容物完全注入為止。注射完成後，將注射器移出皮膚，注射針頭會縮回針頭防護套內，不需回套針蓋。注射後若出現出血現象，可使用棉球或紗布輕壓注射部位，不可搓揉皮膚。保存方面，避光、存放於原裝紙盒，並儲存於冰箱2至8ºC的環境中，不可震搖、加熱、冷凍、日光直射。放置於低於25℃之室溫，至多保存14天，若於在室溫下放置超過14天則需丟棄。使用dupilumab可能會出現過敏反應，如蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑等，若出現嚴重過敏反應症狀，應立即停用並開始適當的治療；另外也可能出現眼睛方面的不適，如結膜炎、角膜炎，若病人有出現新的或惡化的眼部問題，如眼部疼痛或視力變化，應回診[4, 5]。一般常見副作用為注射部位反應 (6-18%)、口腔單純皰疹感染 (3-4%)、咽喉痛(2%)、單純皰疹 (不含口腔和眼部單純皰疹，1-2%)、眼瞼炎 (≤5 %)、結膜炎 (2-10%)、乾眼症 (≤2%)、眼睛瘙癢 (1-2%)、角膜炎 (特應性皮炎, ≤4%)、抗體生成 (5-16%)、失眠 (1%)、牙痛 (1%) 等；嚴重副作用：動脈血栓栓塞 (≤0.9%)、血管炎、嗜酸性粒細胞計數升高 (1-2%)、過敏反應 (<1%)、關節痛(2-3%)、肺炎、嗜酸性粒細胞、血管性水腫、蠕蟲感染等[6]。

六、臨床療效

SOLO-1、SOLO-2 [7]與CHRONOS [8]試驗為三項隨機、安慰劑對照、雙盲、第三期臨床試驗，收納18歲以上、研究者總體評估量表 (Investigator's Global Assessment, IGA) 分數大於3分 (IGA：0~4分，分數越高越嚴重)、濕疹面積與嚴重度指數 (Eczema Area and Severity Index, EASI) 分數大於16分的中度至重度異位性皮膚炎，使用局部外用藥物或是口服藥物未能獲得適當控制的病人。經篩選後，SOLO-1、SOLO-2試驗分別收納671人與708人，以1：1：1隨機分派為三組，治療療程共十六週，一組每週皮下注射dupilumab，一組每兩週一次皮下注射dupilumab，另一組使用安慰劑，經過16週治療後觀察結果，SOLO-1與SOLO-2差別在於收納地區的不同，目的為了解不同地區的受試者試驗結果是否一致。而CHRONOS試驗收納740位病人以3：1：3隨機分派為三組，治療療程共五十二週，一組每週皮下注射dupilumab，一組每兩週一次皮下注射dupilumab，另一組使用安慰劑，與SOLO-1、SOLO-2試驗不同的是，CHRONOS試驗受試者可以再加上外用局部類固醇或是局部鈣調神經磷酸酶抑制劑 (topical calcineurin inhibitors) 治療。三項試驗的主要試驗終點有二，(一) IGA分數0分或1分且IGA至少改善2分的病人比例；(二) EASI-75 (相較於baseline改善75%) 的病人比例。結果顯示在SOLO-1試驗中，每週皮下注射dupilumab、每兩週一次皮下注射dupi-

lumab、安慰劑組達到IGA 0分或1分，分別為37% ; 38% ; 10% (P<0.001 or both comparisons with placebo)，在SOLO-2試驗與為期五十二周並加上類固醇治療的CHRONOS試驗中亦看到與SOLO-1試驗相同的結果，不論是每週或每兩周皮下注射一次dupilumab其IGA分數達到0分或1分皆優於安慰劑組。在EASI-75的部分，不論是每週或每兩周皮下注射一次dupilumab其EASI-75的比例皆高於安慰劑組 (P<0.001 for all comparisons)，除此之外，與安慰劑組相比，dupilumab亦減少瘙癢、焦慮或憂鬱症狀並改善生活品質，安全性方面，dupilumab組常見的副作用為注射部位反應與結膜炎。

在ADOL試驗，則是研究dupilumab治療中度至重度異位性皮膚在12歲以上未滿18歲青少年的療效[9]，共收納251名青少年以1：1：1隨機分派為三組，治療療程共十六週，一組每兩週皮下注射dupilumab 200mg/300mg，一組每四週一次皮下注射dupilumab 300mg，另一組使用安慰劑，主要試驗終點為IGA分數0分或1分且IGA至少改善2分的病人比例與EASI-75的病人比例。結果顯示，接受皮下注射dupilumab的改善程度顯著高於安慰劑組相比，皆達到統計學上的意義 (p < 0.0001)，與上述成人試驗結果不同的是青少年族群的急救藥物使用率較高，可能原因為青少年的收納族群中異位性膚炎的嚴重度較高、併發症較多、血清中IgE濃度較高。

QUEST[10, 11]試驗收納≧12歲使用吸入皮質類固醇 (ICS) 加上一種或兩種氣喘控制藥物的成人、青少年共1902人，以2：2：1：1隨機分派為四組，接受附加維持治療共五十二週，一組每兩週皮下注射dupilumab 200mg＋SOC與其匹配之安慰劑組，一組每兩週一次皮下注射dupilumab 300mg＋SOC與其匹配之安慰劑組，主要試驗終點為年化嚴重氣喘發作率與第十二周時的一秒用力呼氣容積變化 (FEV1)，結果顯示年化嚴重氣喘發作率部分，dupilumab 200mg為0.46 (95% CI, 0.39 to 0.53)，而dupilumab 300mg為0.52 (95% CI, 0.45 to 0.61)，分別比安慰劑組的年化嚴重氣喘發作率低47.7%與46.0% (P<0.001)。而在第十二周時的FEV1，使用dupilumab 200mg的病人其FEV1增加了0.32升 (與匹配之安慰劑組差異0.14升，P<0.001)，使用dupilumab 300mg的病人其FEV1增加了0.34升 (與匹配之安慰劑組差異0.21升，P<0.001)。進一步分析，在嗜伊紅性細數 ≥ 300/mm的病人中，使用dupilumab 200mg的病人年化嚴重哮喘發作率為0.37 (95% CI, 0.29 to 0.48)，與匹配之安慰劑組相比降低65.8% (95% CI, 52.0 to 75.6)，同樣類似的結果亦在使用dupilumab 300mg的病人中看到。

而VENTURE試驗[12]收納≧12歲需要每日使用類固醇 (daily dose of oral corticosteroids, OCS) 合併high-dose ICS加上一種或兩種氣喘控制藥物的成人、青少年共210人，以1：1隨機分派為二組，接受治療共二十四週，一組使用dupilumab 300mg，一組使用安慰劑，主要試驗終點為第二十四周類固醇使用量下降之百分比，次要試驗終點為第二十四周類固醇使用量下降

至少50 %之百分比、第二十四周類固醇使用量下降至少於5mg之人數百分比、氣喘嚴重惡化率、FEV1。 結果顯示，使用dupilumab 300mg組減少使用類固醇劑量70%，安慰劑組減少41.9% (P<0.001)，dupilumab 300mg組與安慰劑組在類固醇使用量下降至少50 %之百分比分別為80% vs 50%，在類固醇使用量下降至少於5mg之人數百分比分別為69% vs 33%，完全停用類固醇之人數百分比分別為48% vs 25%，使用dupilumab 300mg組除了可減少類固醇使用量，在氣喘嚴重惡化率相較安慰劑組減少59% (95% CI, 37 to 74) 且FEV1增加了0.22升 (95% CI, 0.09 to 0.34)，而安全性方面，與安慰劑相比dupilumab的注射部位反應更常見(9% vs 4%)，也觀察到有嗜伊紅性白血球增多的現象 (14% vs. 1%)。

SINUS-24、SINUS-52 [13]為兩個多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰組對照試驗，收納18歲以上、患有慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉、過去2年曾使用全身性類固醇治療或接受鼻竇手術。目的是評估嚴重慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉的病人使用標準治療加上dupilumab的療效，SINUS-24共收納276人，以1：1隨機分派為兩組，一組每兩週皮下注射dupilumab 300 mg，一組使用安慰劑共為期二十四周。而SINUS-52則是收納448人以1：1：1隨機分派為三組，一組每兩周皮下注射dupilumab 300mg 持續五十二週，一組每兩周皮下注射dupilumab 300mg持續二十四週，而後拉長注射頻率為每四週皮下注射一次持續至最後五十二週，一組使用安慰劑。主要試驗終點為ITT群體的第二十四周鼻息肉分數 (NPS, nasal polyp score) (NPS：0-8，分數越高越嚴重)、鼻塞分數、sinus Lund-Mackay CT分數 (CT：0-24，分數越高越嚴重)。結果顯示在NPS分數方面，接受dupilumab治療與安慰劑的least squares mean difference在SINUS-24與SINUS-52分數差異分別為-1.80與-2.06 (95% CI, -2.43 to -1.69；p< 0.0001)；在鼻塞分數方面，接受dupilumab治療與安慰劑的差異在SINUS-24與SINUS-52分數差異分別為-0.89與-0.87 (95% CI, -1.03 to -0.71；p< 0.0001)；在sinus Lund-Mackay CT分數方面，接受dupilumab治療與安慰劑的差異在SINUS-24與SINUS-52分數差異分別為-7.44與-5.13 (95% CI, -5.80 to -4.46；p< 0.0001)。在患有嚴重慢性鼻竇炎合併鼻瘜肉的成年患者中，dupilumab有效減少了鼻瘜肉大小、有效改善症狀且耐受性良好。

七、討論與結論

從上述臨床試驗結果顯示，dupilumab不但可以顯著改善異位性皮膚炎、顯著減少嚴重氣喘發作、改善肺功能 (FEV1) 並減少口服類固醇的使用，值得注意的是，QUEST[10, 11]試驗收納受試者中納入的107位年齡12-17歲的青少年[14]，，不論是使用每兩週皮下注射dupilumab 200mg或是300mg，與其匹配之安慰劑組相比，使用dupilumab肺功能 (FEV1) 皆顯著改善 (0.36；95% CI, 0.12 to 0.61 v.s. 0.27；95% CI,

0.02 to 0.52) 且改善幅度大於成人 (0.12；95% CI,0.07 to 0.18)，而使用dupilumab 200mg皮下注射可減少氣喘惡化率46.4%，與在成人中觀察到的一致，而在ADOL試驗[9]中的青少年族群，在氣喘控制亦顯著改善。

基於dupilumab良好的臨床試驗結果及安全性，FDA擴大批准其適應症，在2022年5月20日FDA批准核可用於治療十二歲以上兒童和成人嗜伊紅性食道炎，同年6月7日FDA亦批准用於治療六個月至五歲孩童異位性皮膚炎[2]，日前dupilumab針對1-11歲嗜伊紅性食道炎的第三期臨床試驗結果已初步完成，結果亦有良好臨床療效。除了目前批准的適應症外，其他第二型發炎性疾病，如結節性癢疹 (prurigo nodularis)、嗜伊紅性食道炎等其他潛在用途目前正在臨床研究中，期待更多新的研究發表，提供病患及醫療人員更多使用選擇。

八、參考資料

1. Li Z, Radin A, Li M, Hamilton JD, Kajiwara M, Davis JD, Takahashi Y, Hasegawa S, Ming JE, DiCioccio AT et al: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. Clinical pharmacology in drug development 2020, 9(6):742-755.
2. Judith Stewart B: Dupixent FDA Approval History. Drugscom 2022.
3. Harb H, Chatila TA: Mechanisms of Dupilumab. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2020, 50(1):5-14.
4. Lexicomp [database on the Internet]. Dupilumab [2022 Aug. 04]. [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/6452258?cesid=6rgbaHnqiMk&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Ddupilumab%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Ddupilumab]
5. 藥品仿單: DUPIXENT solution for injection 300mg. SmPC_ May-2020.
6. MXD [database on the Internet]. Dupilumab [2022 Aug.03]. [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#]
7. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP et al: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. The New England journal of medicine 2016, 375(24):2335-2348.

8. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2017, 389(10086):2287-2303.
9. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A et al: Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology 2020, 156(1):44-56.
10. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G et al: Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. Advances in therapy 2018, 35(5):737-748.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM et al: Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. The New England journal of medicine 2018, 378(26):2486-2496.
12. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A et al: Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. The New England journal of medicine 2018, 378(26):2475-2485.
13. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM 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 (London, England) 2019, 394(10209):1638-1650.
14. Maspero J. FM, Pavord I., Wenzel S., Zhang B., Maroni J., Rowe P., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Akinlade B., Graham N., Teper A: Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the Liberty Asthma Quest study. In: CHEST Annual Meeting 2018: Oct 6-10; San Antonion, Texas. 2018.