新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

114年10月 第197期

新藥介紹-
Apremilast (Otezla®)

陳冠儒 黃美智

一、前言

乾癬(psoriasis)，有別於透過真菌感染的皮癬，不具傳染力，是一種自體免疫失調引起的發炎性疾病，患者的皮膚角質層會快速增生且堆積，典型的病徵為覆蓋著白色皮屑的紅色斑塊，伴隨著搔癢感和脫屑。因異常的免疫反應使身體長期處於慢性發炎之下，可能增加代謝症候群和心血管疾病發生的機率[1]，也會產生皮膚以外的病變，較常見的併發症為乾癬性關節炎，根據健保資料庫統計，乾癬在台灣的盛行率約為0.2%，其中約有12.7%的患者併發乾癬性關節炎[2]。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

關於乾癬確切的致病原理尚未證實，目前的研究結果認為促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokines)扮演著關鍵角色，包含腫瘤壞死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α)、介白素-23 (interleukin, IL-23)、IL-17等[3]，近年來，以這些細胞激素作為標的生物製劑可謂蓬勃發展，相較於傳統型的疾病修飾抗風濕病藥物(disease-modifying antirheumatoic drugs, DMARDs)，擁有更好的療效與安全性，但對於患有B型、C型肝炎或結核病者，需謹慎評估病毒再活化的風險，加上昂貴的治療成本，使生物製劑在使用上仍有限制，本篇內容將介紹治療乾癬和乾癬性關節炎的新選擇，藉由抑制磷酸雙酯酶-4 (phosphodiesterase-4, PDE-4)來調節免疫反應的藥物Apremilast。

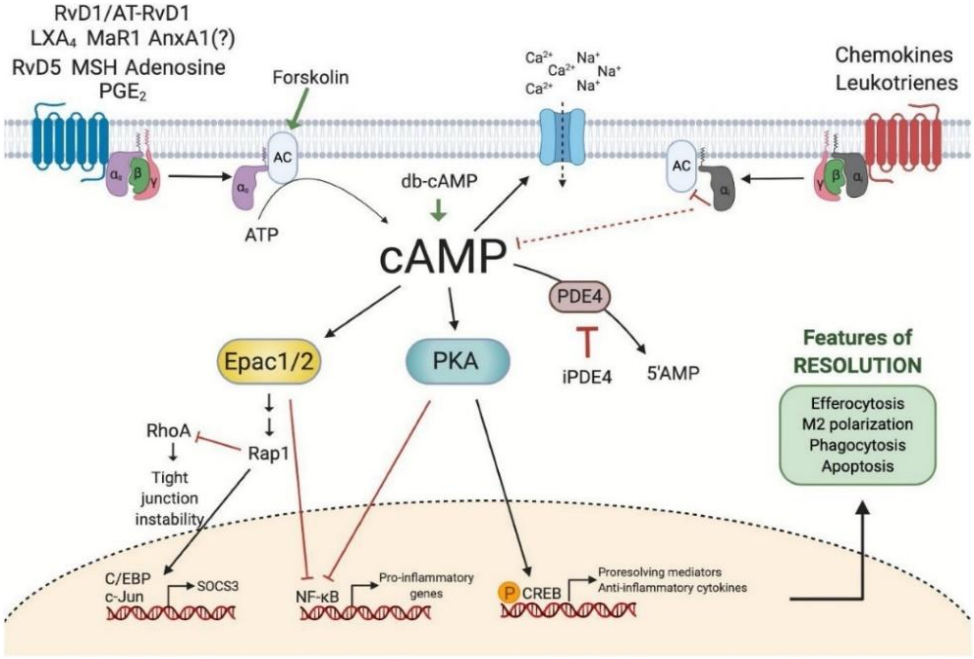
本期要目

新藥介紹-Apremilast (Otezla®)
.....陳冠儒 藥師 P1
新藥介紹：LOKELMA®
（Sodium zirconium cyclosilicate）
.....郭怡鑫 藥師 P8
新光吳火獅紀念醫院114年8月、114年9月
藥品異動總覽.....編輯室 P21
藥物不良反應相關公告...編輯室 P24

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

二、Apremilast的藥理機轉[4,5]

cAMP(cyclic adenosine monophosphate)是細胞內傳遞訊息的分子，參與多種細胞功能的運作，由圖(一)得知cAMP透過活化PKA(protein kinase A)，能促進發炎反應相關的轉錄因子NF-κB(nuclear factor kappa B)和CREB(cyclic AMP response element-binding protein)磷酸化，NF-κB經磷酸化後會抑制其轉錄活性，減少生成促發炎細胞激素，如TNF-α、IL-23等，相反的，CREB會因磷酸化增加活性，促使具抗發炎作用的IL-10分泌，在這兩種訊號途徑之下，能降低體內發炎的狀況，而Apremilast的作用是抑制PDE-4去分解cAMP，維持免疫細胞中cAMP的濃度，藉此調控乾癬患者的過度活化的免疫反應。



圖一、cAMP調控發炎反應相關的途徑[6]

三、適應症與用法用量[7]

Apremilast的商品名為Otezla®，是美國生技公司安進(Amgen)的產品，衛福部核准適應症為(1)適合光照療法或全身療法的斑塊乾癬(2)單獨使用或與非生物性DMARDs併用，治療活動性乾癬性關節炎(3)貝西氏症相關的口腔潰瘍。目前市面上共有三種規格，分別為10毫克、20毫克、30毫克。Apremilast在這三種適應症的建議治療劑量皆相同，一般成人需依照下列療程表(表一)服藥，為了減少腸胃道相關的副作用，此療程的起始劑量會從第一天至第五天逐日增加藥物攝取量及頻次，直至第六天開始達到維持劑量每日兩次口服30毫克，其藥物濃度不受食物影響，可隨餐或空腹服用，注意服藥時需整粒吞服，不可壓碎、剝半或咀嚼錠劑。

表一、Otezla療程表[7]

第1天	第2天		第3天		第4天		第5天		第6天開始	
早上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上
10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	20 毫克	20 毫克	20 毫克	20 毫克	30 毫克	30 毫克	30 毫克

四、藥物動力學與交互作用[7]

Apremilast口服吸收的生體可用率約為73%，服藥後約需要2.5小時可達到最大血中濃度(Cmax)，此藥物的代謝途徑包含氧化作用、葡萄糖醛酸化及水解作用，前兩種代謝反應是由細胞色素P450(cytochromes P 450, CYP)主導，其中以CYP3A4為主要酵素，小部分則是CYP1A2、CYP2A6輔助代謝，最終經由尿液(58%)和糞便(39%)排除，平均半衰期為6-9小時。由於Apremilast會透過CYP3A4代謝，不建議併用強效CYP3A4誘導劑，例如Rifampin、Phenobarbital、Phenytoin、Carbamazepine等，以免導致Apremilast藥物濃度降低，根據Apremilast與Rifampin的交互作用試驗，將單一口服劑量30毫克的Apremilast併用Rifampin(每日600毫克持續服用15天)，會導致Apremilast的AUC和Cmax分別減少72%和43%。

五、特殊族群與劑量調整[7]

根據藥物動力學研究的結果，不同程度的肝功能異常(包含中重度Child-Pugh B、C)，皆不會對Apremilast的血中濃度造成顯著影響，不需調整劑量，但在重度腎功能不全者(CrCl <30 mL/min)，Apremilast的清除速率會顯著降低，可能導致藥物蓄積，因此給藥方式調整為僅需服用原療程表早上的部分，維持劑量改為每日一次30毫克(表二)。目前缺乏足夠的臨床證據支持Apremilast用於懷孕或哺乳婦女的安全性，在動物試驗中觀察到Apremilast會穿過胎盤和分泌到乳汁，無法完全排除對於胎兒的危害，用藥上需謹慎評估其治療效益與潛在風險，而在兒童族群方面，臺灣尚未核准Apremilast治療18歲以下的患者。

表二、Otezla腎功能不全劑量調整[7]

第1天	第2天		第3天		第4天		第5天		第6天開始	
早上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上
10 毫克	10 毫克	x	10 毫克	x	20 毫克	x	20 毫克	x	30 毫克	x

六、臨床療效評估[9,10,11]

臨床上可從多個面向表示乾癬的嚴重度，根據2017年皮膚科醫學會出版的乾癬治療共識8，評估工具包含乾癬面積暨嚴重度指數(Psoriasis Area Severity Index, PASI)、體表面積(body surface area, BSA)、醫師整體評估(Physician's Global Assessment, PGA)、皮膚學生活品質量表(Dermatology Life Quality Index, DLQI)，其中PASI為針對病灶面積和部位症狀(發紅、厚度、脫屑多寡)的複合指標，分數介於0-72分，分數越高越嚴重，常將達到PASI-75作為療效標準，即PASI分數在治療後下降75%。下文將介紹Apremilast的相關研究，皆為全球性、多中心、隨機分配、雙盲、以安慰劑對照的第三期臨床試驗。

ESTEEM

包含ESTEEM 1和ESTEEM 2，為期52週，研究目的為評估每日兩次30毫克Apremilast用於中重度斑塊乾癬的療效及安全性，收納條件為18歲以上、中重度斑塊乾癬的患者(PASI≧12或BSA≧10或sPGA≧3)，會排除具臨床上顯著、未受控制的疾病或感染者，有活動性或未完全治療的結核病者也不會納入本次研究，兩項試驗分別有844名和411名受試者。整個研究可分為三個階段(Period A B C)，其中的Period A(week 0-16)為安慰劑對照階段，將受試者以2:1的比例分配至Apremilast組或安慰劑組，試驗終點為給藥後第16週時患者達到PASI-75的比例，而次要試驗終點則是達到sPGA 0或1，即穩定態醫師整體評估為「無病變」或「輕度病變的比例」的比例。

根據ESTEEM 1第16週時的試驗結果，給予Apremilast的組別中有33.1%的患者PASI分數相較於治療前降低至少75 %，而安慰劑組僅有5.3%，統計學上具顯著差異(P <0.0001)，次要試驗終點sPGA達到0或1的比例，同樣是Apremilast組顯著高於安慰劑組(21.7% v.s. 3.9%, P<0.0001)，這兩項療效指標在ESTEEM 2中也得到相同的結果(表三)。

PALACE

PALACE是一系列三期臨床試驗(PALACE 1-3)，旨在研究Apremilast治療乾癬性關節炎的療效與安全性，為期52週，收納條件為18歲以上，已被診斷乾癬性關節炎持續至少6個月，曾接受過傳統型DMARDs或生物製劑者，排除掉患有其他風濕性或自體免疫引起的關節性疾病、活動性結核或近期有重大感染者，會以1:1:1隨機分配到安慰

表三、ESTEEM試驗結果[7]

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
組別	Apremilast	安慰劑	Apremilast	安慰劑
受試者人數	562人	282人	274人	137人
達到PASI 75 (%)	33.1%	5.3%	28.8%	5.8%
達到sPGA=0或1 (%)	21.7%	3.9%	20.4%	4.4%

劑、Apremilast 20mg bid、Apremilast 30mg bid這三組，受試者若原先就已在使用傳統型DMARDS(Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine)，不需停藥可繼續使用穩定劑量，試驗終點為給藥16週後，達到20%美國風濕病醫學會反應率(American College of Rheumatology, ACR 20)的比例，作為評估關節痛、腫脹、整體疾病狀況改善的標準，次要試驗終點是健康評估問卷-失能指數(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI)，分數在0-3之間，分數越低表示日常生活中完成基本活動的能力越好。

其中PALACE 1的試驗結果顯示，在第16週時Apremilast 30mg的組別有38.1%的受試者達到ACR 20，顯著高於安慰劑組19% (P=0.0001)，而HAQ-DI的平均變化量，在Apremilast 30mg組為-0.25，安慰劑組則是-0.09 (P=0.0015)，HAQ-DI分數改善≧0.3被視為有臨床意義的變化，進一步觀察兩組間達到此指標的比例仍是Apremilast 30mg組顯著高於安慰劑組(39.8% v.s. 27.3%)，反映出Apremilast對於提升身體功能有實質上的效果。

七、不良反應與注意事項[7,12]

Apremilast常見的不良反應有腹瀉(8-41%)、噁心(7-22%)、頭痛(5-14%)、上呼吸道感染(4-12%)、鼻咽炎(3%)等，其中腹瀉和噁心容易發生於初次給藥的兩週內，多為輕度不適(嚴重腹瀉或噁心<1%)，多數病人會在一個月內自行緩解，對於65歲以上或患者有在服用利尿劑、降壓藥等導致體液容量減少的藥物，可能有較高機率引起腸胃道相關的副作用。

在ESTEEM和PALACE試驗中皆有觀察到長期使用Apremilast後出現體重下降的狀況，約15-20%的患者體重下降超過5%，且被認為與腸胃道副作用無關，此外，有極少數個案曾出現憂鬱、情緒低落或自殺意念，雖然發生率低，仍建議在使用Apremilast前評估患者是否有焦慮、憂鬱或精神病史。

八、結論

乾癬屬於慢性疾病，難以完全根治，僅能透過長期治療控制病情、減少症狀，因此在藥物的使用上，能否忍受副作用或治療帶來的生活不便，都需列入選擇時的考量，上述臨床試驗結果，證實Apremilast能有效緩解中重度斑塊乾癬和乾癬性關節炎，提高病人的生活品質，而安全性方面，常見的副作用為輕症的腸胃道不適，耐受性良好且口服給藥的形式方便病人自主照護，此外，Apremilast的作用機轉是調節特定的發炎途徑，與傳統的DMARDs、生物製劑相比，對免疫系統的抑制相對局部，較不會增加感染的風險或使結核病毒再活化。目前，關於Apremilast的定位在不同治療指引中存在差異：英國NICE建議用於對傳統治療反應不佳或無法耐受者，與生物製劑為同等治療

選項；美國AAD未明確建議治療順序；台灣健保給付條件則偏向於NICE的建議，雖然就現有的資料顯示，Apremilast的療效可能不及生物製劑，但對於不適合使用生物製劑或害怕注射劑型的中重度乾癬患者，提供一個新的藥物選擇。

九、參考資料

1. Uptodate [database on the Internet]. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
2. Wang TS, Hsieh CF, Tsai TF. Epidemiology of psoriatic disease and current treatment patterns from 2003 to 2013: A nationwide, population-based observational study in Taiwan. J Dermatol Sci. 2016 Dec;84(3):340-345
3. Uptodate [database on the Internet]. Pathophysiology of plaque psoriasis [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-plaque-psoriasis?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see_link
4. Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. Psoriasis (Auckl). 2021 Mar 17;11:21-29.
5. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. Biochem Pharmacol. 2012 Jun 15;83(12):1583-90.
6. Tavares LP, Negreiros-Lima GL, Lima KM, et al. Blame the signaling: Role of cAMP for the resolution of inflammation. Pharmacol Res. 2020 Sep;159:105030.
7. 藥品仿單Otezla® Tablets 10mg (Apremilast), SmPC_Mar 2024.
8. 臺灣皮膚科醫學會[Internet]. 乾癬治療共識Consensus Statement on Management of Psoriasis. 2017 [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.derma.org.tw/clinical/content.php?id=63
9. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49.

10. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99.
11. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):1020-6
12. Uptodate [database on the Internet]. Apremilast: Drug information [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/apremilast-drug-information?search=apremilast&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E49&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
13. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. 2016 [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta419
14. Joint American Academy of Dermatology [Internet]. Psoriasis clinical guideline [cited 2025 Apr. 30]. Available from: https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/psoriasis