臺北醫學大學附設醫院藥劑部

# 北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十四年四月一日 出刊 第 108 期

本期內容：全身型膿疱性乾癬的精準治療/ 陳詩涵藥師

新藥介紹-EBGLYSS Injection 異可適注射劑/ 吳宛螢藥師

淺談攝護腺肥大及藥物治療/ 王子綺藥師

## 全身型膿疱性乾癬的精準治療

陳詩涵 藥師

### 前言

全身型膿疱性乾癬（Generalized Pustular Psoriasis，簡稱 GPP）是一種罕見且可能會對生命造成威脅的自體發炎性疾病，好發於 40-60 歲的成年人，發病原因包括遺傳、懷孕、壓力、環境、藥物影響等，多樣且難以預測，若未經過妥善治療，可能引發敗血症或多重器官衰竭等致命併發症。典型症狀包含全身皮膚出現泛紅、脫屑或大範圍的無菌膿疱。這些膿疱可能反覆發作，甚至持續長達數個月，伴隨的劇烈疼痛感及高燒等症狀，嚴重時可能導致病人生活無法自理、無法正常工作與生活。即便症狀緩解，後續仍常有 GPP 殘留的症狀，例如皮膚脫屑、疲倦，更要面對復發的不安與恐懼感，不僅影響病人日常身體活動功能、活力及心理健康，更嚴重影響生活品質。

## 治療方法

全身型膿疱性乾癬的治療建議分為急性期與慢性期，急性期時主要目標是迅速且持續地清除皮膚症狀、控制發燒及其他全身性症狀，並緩解疼痛。急性發作時常需住院以確保提供足夠的支持性護理。是否住院取決於對疾病嚴重程度、生命體徵穩定性、體液與電解質狀態，以及是否存在全身性感染的綜合考量。進入慢性期的治療目標則是減少或預防新的急性發作、改善生活品質，以及預防長期併發症的發生。

### 一線藥物治療

在治療未懷孕之成年 GPP 病人時，常用的一線治療包括 Acitretin、Methotrexate、Cyclosporine 以及各種生物製劑。治療方法的選擇依疾病的臨床嚴重程度而有所不同，對於病情可耐受且無致殘性的患者，與病情嚴重且急性的患者，其治療策略常有所區別。

對於症狀可耐受且不影響日常生活的 GPP 病人，首選的初始治療藥物包括 Acitretin 和 Methotrexate。這些藥物的優點是相對耐受性良好、可口服，且適用於長期維持治療。然而，它們的起效較慢，因此對於症狀更嚴重的病人，可能需要考慮其他治療方案。

對於需要迅速穩定和改善的嚴重急性 GPP 病人，建議選擇作用快速的藥物，例如 Cyclosporine、Infliximab 與 IL-17 或 IL-23 生物製劑：Secukinumab（IL-17A inhibitor）、Ixekizumab（IL-17A inhibitor）、Brodalumab（IL-17A inhibitor）、Ustekinumab（IL-12 與 IL-23 inhibitor）及 Guselkumab (IL-23 inhibitor）。

一旦急性病情得到控制，可繼續使用作用快速的療法，或轉換至 Acitretin 或 Methotrexate 進行長期治療。但長期使用 Cyclosporine 可能引發嚴重副作用，故建議轉換至其他治療方式。

### 輔助局部用藥治療

局部用藥主要作為輔助治療，包括皮質類固醇藥膏、Vitamin D 衍生物與皮質類固醇的複方藥膏，以及 Tacrolimus 藥膏等。其中最常使用的是皮質類固醇藥膏。然而有報告指出，使用皮質類固醇藥膏和 Vitamin D 衍生物藥膏可能與 GPP 的發生有關。因

此會傾向於將局部治療集中於小範圍的持續性或難治性皮膚病變區域，以降低此風險。

**二線治療**

當病人對第一線治療無反應或無法耐受，皆沒有其他可接受的選項時，可考慮其他替代治療方案，例如長波紫外線光化學治療（PUVA）或其他生物製劑療法。

長波紫外線光化學治療（PUVA，取 Psoralen 之字首，結合 UVA 而成的名詞）是結合感光藥物補骨脂素（Psoralen）與紫外線 A（UVA，為長波紫外線）照射的療法。PUVA 光化學治療通常不作為第一線治療，因為其起效較慢，且需要頻繁就診（例如，每週三次），通常用於已經控制急性疾病的病人。

而部分抗乾癬生物製劑的療效證據有限，因此被列為第二線療法。有少數的病例報告指出，抗腫瘤壞死因子（TNF）生物製劑（Adalimumab、Certolizumab、Etanercept）對於控制 GPP 有效果，而 IL-23 抑制劑 Risankizumab 治療 GPP 的第三期臨床試驗則尚在進行中。

合併使用兩種或以上類別的治療藥物也可能具有良好的療效，Etanercept 搭配 Cyclosporine、Infliximab 搭配 Methotrexate、Adalimumab 搭配 Acitretin、Adalimumab 搭配 Methotrexate、Infliximab 搭配 Acitretin 等組合都有成功治療 GPP 的臨床經驗。

## 精準治療新型生物製劑

近年越來越多研究顯示，全身型膿疱性乾癬（GPP）與免疫系統中 IL-36 訊息傳遞路徑的異常活化密切相關。當病人出現 IL36RN 基因突變，或 IL-36 過度表現時，將可能導致持續性的發炎反應；若此病理反應發生於皮膚，便可能引發全身型膿疱性乾癬。

Spesolimab（Spevigo）是 IL-36 receptor inhibitor，透過與 IL-36R 結合，阻斷 GPP 致病的核心路徑，精準地阻斷發炎反應，快速控制急性發作。為目前我國內核准唯一作用於 IL-36 路徑之全身型膿疱性乾癬發作治療藥品。

## 用法用量

單次給予 Spesolimab 900 mg 的劑量，以靜脈輸注超過 90 分鐘給藥。若全身型膿疱性乾癬發作症狀持續，在給予初始劑量的 1 週後可考慮再給予一劑 900 mg（以超過 90 分鐘的時間給藥）。

## 相對療效

EFFISAYIL 1 是一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第二期臨床試驗，旨在評估 Spesolimab 對於中至重度全身型膿疱性乾癬（GPP）急性發作病人的療效、安全性和耐受性。試驗納入 53 名病人，依 2:1 比例隨機分派接受一劑 Spesolimab 或安慰劑。主要療效指標為第八天時 GPPGA* 膿疱次項目分數為 0。

從 EFFISAYIL 1 試驗結果可知，對於 GPP 發作病人，接受 Spesolimab 治療一週後，在 GPPGA 膿疱次項目分數（主要療效指標；54% vs. 6%，95% CI 21 – 67，p < 0.001）與 GPPGA 總分數（次要療效指標；43% vs. 11%，95% CI 2 – 53，p = 0.02）方面皆優於安慰劑組（表一）。

*註：GPPGA（Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment），由膿疱、紅斑、脫屑三項次項目分數組成，各項目分數自 0 至 4 分；0 分表示正常皮膚，4 分表示該項嚴重。總分由前述三項平均後，依分數範圍設定為 0 分（無病灶）至 4 分（嚴重疾病）（平均 0 分則為 0 分，0 to < 1.5 為 1 分，1.5 to < 2.5 為 2 分，2.5 to < 3 為 3 分，3.5 分以上為 4 分）（表二）。

表一、Primary and Key Secondary Efficacy End Points.

| End Point | Spesolimab (N=35) | Placebo (N=18) |
|---|---|---|
| Primary end point: GPPGA pustulation subscore of 0 at wk 1 | | |
| Response — no. of patients (%) | 19 (54) | 1 (6) |
| Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points | 49 (21–67) | |
| P value* | <0.001 | |
| Key secondary end point: GPPGA total score of 0 or 1 at wk 1 | | |
| Response — no. of patients (%) | 15 (43) | 2 (11) |
| Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points | 32 (2–53) | |
| P value* | 0.02 | |

* Shown are two-sided P values calculated by means of the Suissa–Shuster z-pooled test.

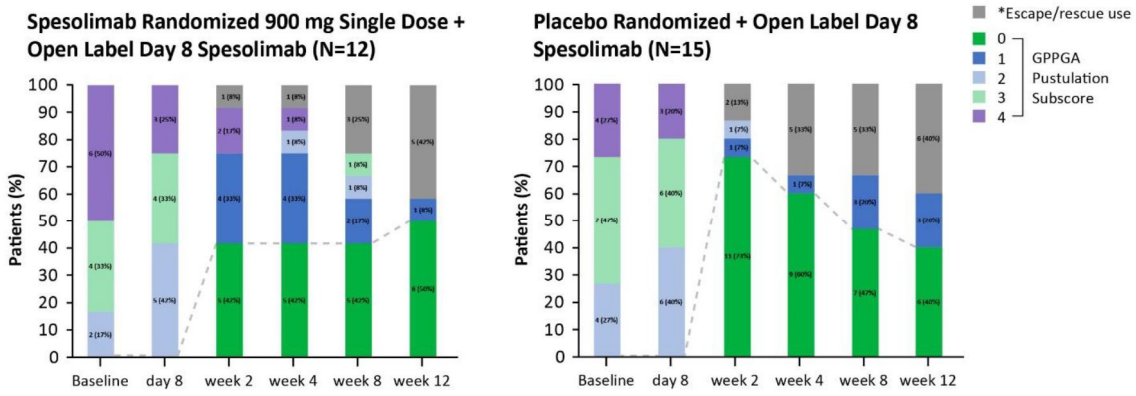
*Ref: New England Journal of Medicine 2021; 385(26): 2431-40.*

表二、GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment)

| Score | Erythema | Pustules | Scaling |
|---|---|---|---|
| 0 (clear) | Normal or post-inflammatory hyperpigmentation | No visible pustules | No scaling or crusting |
| 1 (almost clear) | Faint, diffuse pink, or slight red | Low-density occasional small discrete pustules (noncoalescent) | Superficial focal scaling or crusting restricted to periphery of lesions |
| 2 (mild) | Light red | Moderate-density grouped discrete small pustules (noncoalescent) | Predominantly fine scaling or crusting |
| 3 (moderate) | Bright red | High-density pustules with some coalescence | Moderate scaling or crusting covering most or all lesions |
| 4 (severe) | Deep fiery red | Very-high-density pustules with pustular lakes | Severe scaling or crusting covering most or all lesions |

*Ref: British Journal of Dermatology 2023, 189(1): 138–40.*

在試驗中，第 8 天時兩組病人若症狀仍有持續，在符合條件下可接受第二劑 Spesolimab（開放式，病人與試驗人員皆知情）。在 Spesolimab 組，有 12 人在第 8 天接受第二劑，其中 5 人在第 15 天時達到 GPPGA 膿疱次項目分數為 0。而安慰劑組，有 15 人在第 8 天接受第一劑，其中 11 人在第 15 天時達到 GPPGA 膿疱次項目分數為 0（圖一）。




*Ref: New England Journal of Medicine 2021; 385(26): 2431-40 (Supplementary Appendix)*

圖一、GPPGA Pustulation Subscore Over Time by Randomized Treatment at Day 1 and Open-Label Spesolimab Treatment at Day 8

## 安全性

EFFISAYIL 1 試驗中，經過第一週的治療，治療組及安慰劑組病人各有約 66%及 56%發生不良反應事件；發生感染各有 17%及 6%；發生嚴重不良反應事件則為 6%及 0%。

在第 12 週時，以全體有接受過至少一劑 Spesolimab 的族群（包含安慰劑組在第八天的時候接受 Spesolimab 治療者）而言，有 82%病人有回報發生不良反應事件，且其中有 12%為嚴重不良反應事件。此試驗研究期間沒有病人死亡。

在治療組中，校正暴露時間發生率（time-adjusted incidence rate）後，追蹤 12 週與追蹤 1 週相比，各項安全性指標發生有所下降。然而，在治療組有 2 位病人有發生 DRESS（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms），且其中一位同時有藥物引發的肝損傷。在 12 週內，約有 47%病人發生感染，常見的感染包括泌尿道感染和流感等。（表三）

表三、Summary of Adverse Events

| Event | Week 1 | | | | Week 12† | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Spesolimab (N=35) | | Placebo (N=18) | | Spesolimab (N=51) | |
| | No. (%) | Rate per 100 patient-yr | No. (%) | Rate per 100 patient-yr | No. (%) | Rate per 100 patient-yr |
| Any adverse event | 23 (66) | 5874.7 | 10 (56) | 4623.4 | 42 (82) | 981.5 |
| Severe adverse event: RCTC grade 3 or 4 | 2 (6) | 309.5 | 1 (6) | 304.4 | 5 (10) | 40.9 |
| Investigator-defined drug-related adverse event | 10 (29) | 1747.6 | 5 (28) | 1773.1 | 28 (55) | 353.5 |
| Serious adverse event | 2 (6) | 309.5 | 0 | — | 6 (12) | 49.7 |
| Death | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| Adverse event leading to discontinuation of spesolimab or placebo | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| Common adverse events‡ | | | | | | |
| Pyrexia | 2 (6) | 313.5 | 4 (22) | 1404.8 | 5 (10) | 41.3 |
| Dizziness | 0 | — | 2 (11) | 619.1 | 0 | — |
| Serious adverse events | | | | | | |
| Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms | 1 (3) | 154.1 | 0 | — | 2 (4) | 15.9 |
| Urinary tract infection | 1 (3) | 154.1 | 0 | — | 1 (2) | 7.8 |
| Drug-induced hepatic injury§ | 1 (3) | 154.1 | 0 | — | 1 (2) | 7.8 |
| Arthritis | 1 (3) | 152.2 | 0 | — | 1 (2) | 7.8 |
| Worsening of chronic plaque psoriasis¶ | 0 | — | 0 | — | 1 (2) | 7.8 |
| Influenza | 0 | — | 0 | — | 1 (2) | 7.7 |
| Squamous-cell carcinoma of skin | 0 | — | 0 | — | 1 (2) | 7.7 |

*Ref: New England Journal of Medicine 2021; 385(26): 2431-40.*

**後續相關臨床試驗**

EFFISAYIL 2 是一項多中心、隨機、安慰劑對照的 Phase 2b 臨床試驗，旨在評估皮下注射 Spesolimab 預防全身型膿疱性乾癬（GPP）發作的有效性和安全性。符合條件的參與者年齡介於 12 至 75 歲，具有 GPP 病史且至少有兩次的 GPP 發作，並且在篩選和隨機分配時 GPPGA 得分為 0 或 1。

試驗收錄 123 名受試者，以 1:1:1:1 的比例被隨機分為四組，分別接受皮下注射安慰劑、低劑量 Spesolimab（首次給藥 300 mg，每 12 週 150 mg）、中劑量 Spesolimab（首次給藥 600 mg，每 12 週 300 mg）或高劑量 Spesolimab（首次給藥 600 mg，每 4 週 300 mg），持續 48 週。病人性別比例（女 62%，男 38%）、年齡（平均 40.4 歲，標準差 15.8）和 GPPGA 得分在各組間相似。

試驗主要終點為至第 48 週內首次 GPP 發作的時間，關鍵次要終點則是在第 48 週前是否發生至少一次 GPP 發作。試驗主要目標是確認在主要終點的劑量反應曲線（Dose-Response Curve）為一非平坦曲線。若達成主要目標，則進一步分析中劑量或高劑量 Spesolimab 相對於安慰劑在主要終點與關鍵次要終點上的優越性（Superiority）。

結果顯示，在第 48 週時共有 35 名病人出現 GPP 發作：低劑量組 7 人（23%）、中劑量組 9 人（29%）、高劑量組 3 人（10%），而安慰劑組則有 16 人（52%）。

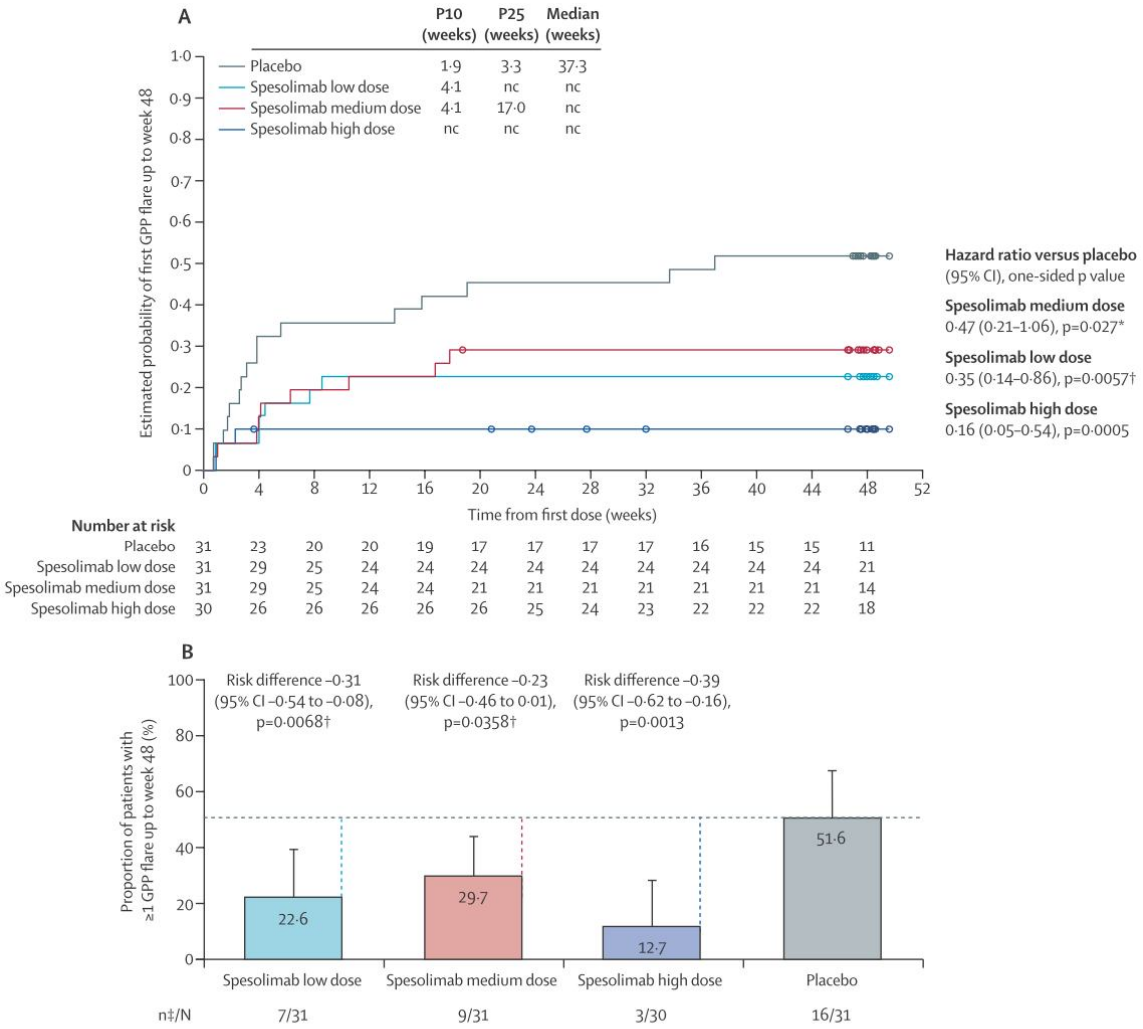
研究使用劑量反應曲線模型：線性（Linear）、最大效應（emax1、emax2）、指數（Exponential）四種模型進行檢驗，所有模型皆達統計顯著性（線性：$p = 0.0022$，emax1：$p = 0.0024$，emax2：$p = 0.0023$，指數：$p = 0.0034$），證實 Spesolimab 相較於安慰劑的劑量反應曲線為非平坦曲線，符合試驗主要目標。

高劑量 Spesolimab 相較於安慰劑，在預防 GPP 發作方面展現顯著效果，在第 4 週首次給藥後，48 週內未再觀察到任何 GPP 發作事件，無論在主要終點或關鍵次要終點皆達統計顯著。主要終點採用風險比（Hazard Ratio, HR）作為分析指標，用以評估治療組相較於安慰劑組在試驗期間首次 GPP 發作之相對風險差異。結果顯示高劑量 Spesolimab 可使 GPP 發作風險下降 84%（HR = 0.16，95% CI 0.05 – 0.54，p =

0.0005）。關鍵次要終點則以風險差（Risk Difference, RD）作為分析指標，用以比較治療組與安慰劑組在 48 週內 GPP 發作發生率上的絕對差異。結果顯示高劑量 Spesolimab 可減少約 39%的發作機率（RD = -0.39，95% CI -0.62 – -0.16，p = 0.0013）。（圖二）

在安全性方面，各治療組的感染率相似，且未出現死亡病例或因過敏反應而中止治療的情況。

EFFISAYIL 2 試驗顯示 Spesolimab 顯著降低了 48 週內 GPP 發作的風險，有持續且明確的預防效果並具有良好的安全性，為 GPP 病人提供一項具潛力的長期控制策略。




*Ref: The Lancet 2023, 402(10412):1541-51.*

圖二、Primary and key secondary endpoints of EFFISAYIL 2

## 使用注意事項

1. Spesolimab 可能增加感染風險，對於患有慢性感染或有復發性感染病史的病人，接受 Spesolimab 治療之前應考慮其潛在風險和預期的臨床益處。
2. 啟用 Spesolimab 的治療之前，應評估病人有無結核病感染。Spesolimab 不應施用於患有活動性結核病感染的病人。
3. Spesolimab 相關過敏可能包括立即反應，如全身性過敏，也可能包括延遲反應，如藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀（DRESS）。
4. 接受 Spesolimab 治療的病人應避免接種活性疫苗。
5. 使用 Spesolimab 引起周邊神經病變的可能性未知。於 Spesolimab 的臨床試驗中有發生周邊神經病變的病例。

## 健保給付規範

8.2.4.6.2. Spesolimab（如 Spevigo）(113/7/1)：用於全身型急性發作膿疱性乾癬治療部分

1. 限皮膚科專科醫師及風濕免疫科專科醫師使用。
2. 經確診為具有 IL36RN 突變之全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者：
   (1) 中重度之 GPP（GPPGA 總分 ≥ 3 且 GPPGA 膿疱項目分數 ≥ 2）。
   (2) 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 > 10%。
3. 需經事前審查核准後使用，申請時需檢附所有病灶照片及 IL36RN 檢測報告，每次申請參考仿單建議劑量，以一次給予 900 毫克為原則。
4. 若於給予初始劑量的 1 週後急性發作症狀持續（GPPGA 總分 ≥ 2 且 GPPGA 單項膿疱評分 ≥ 2），可再給予額外一劑 900 毫克。
5. 需檢附 IL36RN 突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

## 結語

全身型膿疱性乾癬（GPP）為一種少見但可能致命的皮膚發炎性疾病，其發作劇烈、恢復期漫長，嚴重影響病人的生活品質與社交功能，反覆發作更造成極大身心壓力與負擔。過去治療選擇相對有限，主要仰賴傳統全身性治療藥物與部分生物製劑；在此基礎上，針對 IL-36R 的新藥 Spesolimab 可提供病人更精準的治療選擇，不僅可在急性發作期迅速緩解膿疱與發炎，亦有助於穩定控制疾病、延長緩解期，使病人得以重拾穩定生活，回歸美好日常。

## 參考文獻


1. Robert E Kalb, MD. Pustular psoriasis: Management. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/pustular-psoriasis-management?search=Generalized%20Pustular%20Psoriasis. (accessed Mar 7, 2025)
2. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2021; **385**(26): 2431-40.
3. A David Burden, Hervé Bachelez, Siew Eng Choon, et al. The Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) score: online assessment and validation study of a specific measure of GPP disease activity. *British Journal of Dermatology* 2023, **189**(1): 138–40.
4. Akimichi Morita, MD, Bruce Strober, MD, A David Burden, MD, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2023, **402**(10412):1541-51.
5. Boehringer Ingelheim. Taiwan FDA approves first treatment option for generalized pustular psoriasis flares in adults. 2023. https://www.boehringer-ingelheim.com/tw/human-health/skin-and-inflammatory-diseases/gpp/112nian01yue06riqispevigoxibeilihuo-jingmaishuzhuye. (accessed Mar 10, 2025).
6. Spesolimab（Spevigo）希蓓麗活靜脈輸注液 藥品仿單

# 新藥介紹-EBGLYSS Injection 異可適注射劑

吳宛螢 藥師

## 前言

異位性皮膚炎是一種反覆發作的發炎性皮膚疾病，影響著全球數百萬人。主要由遺傳、免疫失調、皮膚屏障功能異常及環境等因素共同作用導致。其特徵包括持續的皮膚發炎、乾燥和劇烈搔癢，嚴重影響病人的生活品質。臺灣皮膚科醫學會針對異位性皮膚炎的治療共識如下：

第一線以基礎保濕（例：凡士林/尿素乳膏）、外用類固醇（依部位調整強度）及抗組織胺為主；第二線包含局部鈣調磷酸酶抑制劑（TCIs，例：tacrolimus/pimecrolimus）、窄波段 UVB 光療及短期抗生素控制感染；第三線聚焦全身性治療，包含口服類固醇及傳統免疫抑制劑（例：cyclosporine/MTX）。近年來，針對特定免疫路徑的標靶藥品蓬勃發展，為中重度 AD（atopic dermatitis）病人帶來了新的希望，如：抑制 IL-4/IL-13 訊息傳遞的單株抗體 Dupixent®（Dupilumab），以及本文主要介紹的新型抑制 IL-13 訊息傳遞的單株抗體新藥，EBGLYSS Injection（Lebrikizumab），異可適注射劑。

## 藥品基本資料

| | |
|---|---|
| **商品名** | EBGLYSS Injection 異可適注射劑 |
| **學名** | Lebrikizumab |
| **適應症** | 適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎，且無法透過外用療法適當控制疾病或不建議接受這些療法之 12 歲以上且體重至少 40 公斤病人。可併用或不併用外用皮質類固醇治療。 |
| **包裝規格** | 含 250 mg/2 mL 溶液之單劑預充填注射筆 |
| **用法用量** | 成人及青少年（12 歲以上且體重至少 40 kg）起始劑量為第 0 週及第 2 |

| | |
|---|---|
| | 週以皮下注射給予 500 mg（兩劑 250 mg 的注射劑），第 4 週起皮下注射給予 250 mg 每兩週一次直到第 16 週；當病人達到適當臨床反應時，給予維持劑量 250 mg 每 4 週一次。<br>若病人於接受治療 16 週後未達適當臨床反應，應考慮停藥。 |
| **儲存條件** | 1.冷藏於 2°C 到 8°C，置於原藥盒中以避光。<br>2.如有需要，置於原藥盒中的 EBGLYSS 可存放於最高 30°C 的室溫最多 7 天。若 EBGLYSS 放在室溫下超過 7 天仍未使用，則請丟棄。一旦脫離冷藏保存，請勿放回冰箱。<br>3.不可冷凍。EBGLYSS 若曾冷凍，則不得使用。<br>4.不可搖晃。 |
| **重要給藥指引** | 1.EBGLYSS 為皮下注射給藥且應在專業醫療照護人員的指導下使用。依據包裝產品內所附上的「使用說明」，提供病人或照護者有關 EBGLYSS 皮下注射技巧之適當訓練。成人病人可自行注射，或由照護者於接受皮下注射技巧訓練後給予 EBGLYSS。針對青少年病人，可由照護者於接受皮下注射技巧訓練進行注射。<br>2.注射部位包含腹部、大腿。若由照護者或醫療照護人員進行注射，亦可於上臂後側注射 EBGLYSS 。<br>3.指示病人請勿每次注射於完全相同的位置。請勿注射於有壓痛、受損、瘀青、發紅、變硬或結疤的皮膚區域，或是受異位性皮膚炎或皮膚病灶影響的皮膚部位。<br>4.注射前，請從冰箱取出 EBGLYSS 預充填注射筆，應等待 45 分鐘使其達到室溫且不取下針頭套。請勿使用如熱水或微波爐等熱源進行加熱，避免陽光直射，且不應搖晃。<br>5.注射前目視檢查 EBGLYSS 是否有顆粒與變色。若液體內含可見顆粒、變色或混濁，請勿使用。<br>6.若漏打劑量，應儘速施打該劑量。之後根據補打日期重新排定給藥時程。 |

## 藥理學介紹

Lebrikizumab 為免疫球蛋白 G4（IgG4）單株抗體（Mab），以高親和力與介白素 IL-13 結合，並透過 IL-4 受體 α（IL-4Rα）/IL-13 受體 α1（IL-13Rα1）異源雙聚體，選擇性抑制 IL-13 的訊息傳遞作用，因此抑制 IL-13 的下游作用。與 lebrikizumab 結合的 IL-13 仍會與 IL-13Rα2 結合，進行後續的 IL-13 內化作用與自然清除作用。IL-13 驅動的發炎反應為異位性皮膚炎發病機制的重要環節。

## 藥品動力學

| | |
|---|---|
| **吸收** | 皮下投予單劑 250 mg 劑量 lebrikizumab 後，可於投藥後約 7 至 8 天達到最大血清濃度。皮下劑量的絕對生體可用率預估為 86%。<br>注射部位的位置並不會顯著影響 lebrikizumab 的吸收。 |
| **分布** | 根據族群 PK 分析，穩定狀態的總分布體積為 5.14 L。 |
| **代謝** | Lebrikizumab 預期會和其他內因性 IgG 一樣，透過相同的分解代謝途徑降解為小分子胜肽及胺基酸。 |
| **排除** | 在族群 PK 分析中，清除率為 0.154 L/天且不受劑量影響。平均排除半衰期為 24.5 天。 |

## 臨床療效及安全性

以下將介紹兩個隨機、雙盲、Phase 3 臨床試驗的療效及安全性試驗結果：

**ADvocate 1 及 ADvocate 2**

ADvocate 1 及 ADvocate 2 為兩個隨機、雙盲、Phase 3、安慰劑對照的臨床試驗。收錄青少年（≥12 歲且體重≥40 公斤）及成人中度至重度異位性皮膚炎患者，評估其 52 週（16 週誘導期，36 週維持期）治療期間的療效與安全性。在誘導期時每兩周（Q2W）SC 投以 Lebrikizumab 250 毫克（此組在第 0 週和第 2 週時接受 Loading dose 500 mg）與 Placebo 比較，共 16 週。主要指標（co-primary endpoints）為 IGA 達到 0

或 1，且改善 2 分以上，並且未使用緊急救援藥物的病人。關鍵次要指標為第 16 周時 EASI（Eczema Area and Severity Index，濕疹面積與嚴重度指數）降低至少 75%的比例（EASI- 75）、達到 EASI-90 病人的比例、搔癢數字評分量表 NRS（Numerical Rating Scale）分數相對基期減少≥ 4 的受試者比例以及以及睡眠損失量表（Sleep-Loss Scale）分數相較基期下降至少 2 分的受試者比例。

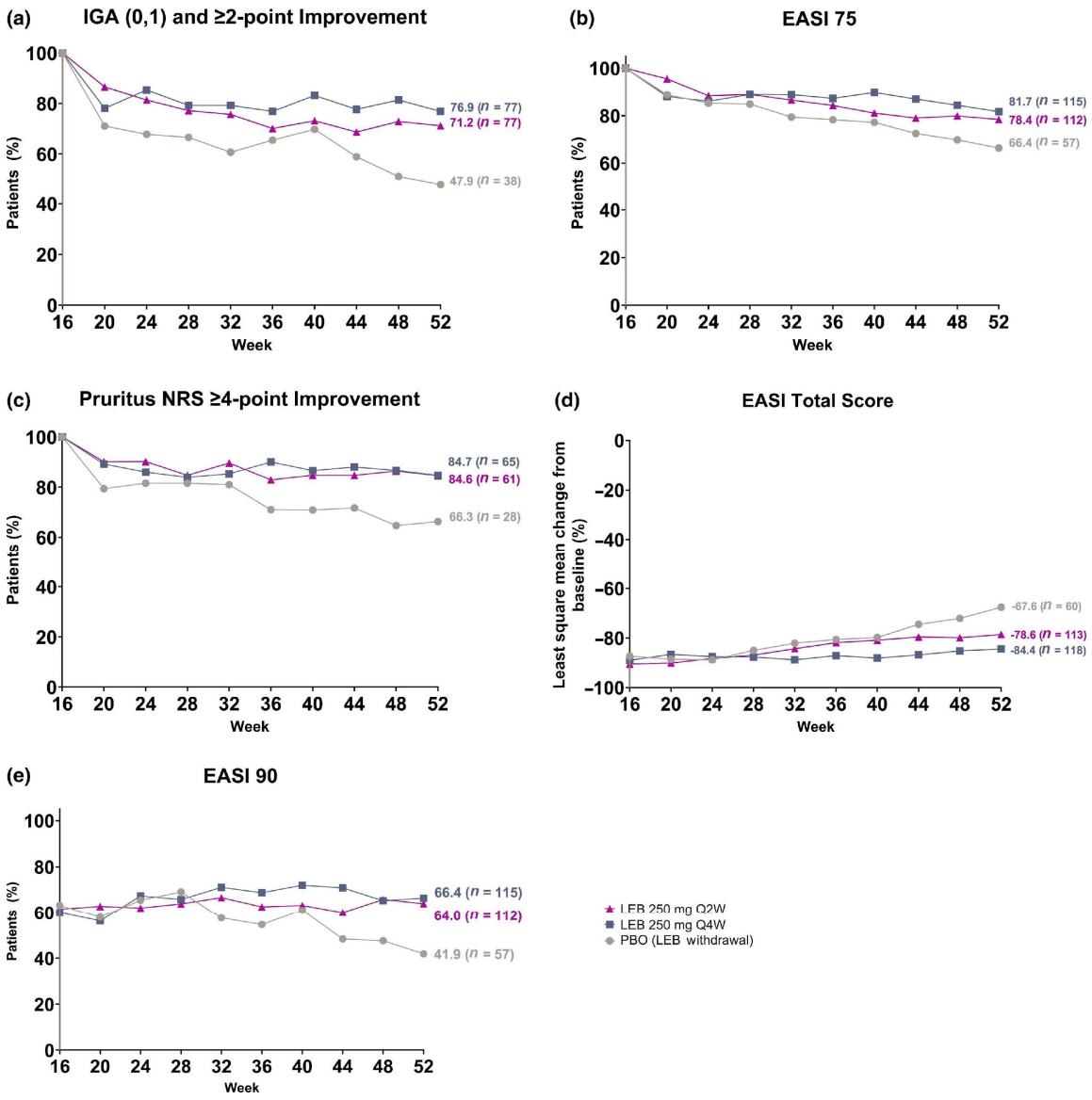
在為期 16 週的誘導期結束後，對前項實驗組有反應的病人被重新依 2：2：1 的比例隨機分配，分別接受 lebrikizumab 250mg SC Q2W、lebrikizumab 250 mg SC 每四週一次（Q4W）、 Placebo SC Q2W（lebrikizumab 停藥）治療，持續 36 週。（在試驗的前 16 週期間接受安慰劑並重新隨機分配到 EBGLYSS 治療的參與者，如果隨機分配到 EBGLYSS 250 mg Q2W，則在第 16 和 18 週接受 500 mg 的起始劑量；如果隨機分配到 EBGLYSS 250 mg Q4W，則在第 16 週接受 500 mg 的起始劑量。）

兩試驗（ADvocate 1 與 ADvocate 2）結果都顯示 EBGLYSS 單一療法比起安慰劑組在誘導期（第 16 週）更能夠達成清除或接近清除皮膚病灶。在關鍵次要指標中，兩項試驗中 lebrikizumab 組的患者達成降低 EASI 75%的比例均高於安慰劑組。在兩項試驗關鍵次要指標中，lebrikizumab 組的患者相比安慰劑組，有更高的比例在第 16 週時瘙癢數字評分量表（Pruritus NRS） 分數相較基線下降至少 4 分（兩項比較皆 P<0.001）；睡眠損失量表（Sleep-Loss Scale） 分數相較基線下降至少 2 分的比例也是 lebrikizumab 組的患者比例較高（兩項比較皆 P<0.001），以上均達顯著差異（表一）。

表一、ADvocate 1 及 ADvocate 2 實驗組與安慰劑組之結果對照

| Outcome | Trial 1 | | Trial 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=141) | Lebrikizumab (N=283) | Placebo (N=146) | Lebrikizumab (N=281) |
| IGA score of 0/1 with reduction≧2 points from baseline at wk 16 | 12.7% | 43.1% | 10.8% | 33.2% |
| EASI-75 response at wk 16 | 16.2% | 58.8% | 18.1% | 52.1% |
| EASI-90 response at wk 16 | 9.0% | 38.3% | 9.5% | 30.7% |
| Reduction of≧4 points in the Pruritus NRS score from baseline at wk 16 | 13.0% | 45.9% | 11.5% | 39.8% |
| Reduction of ≧2 points in the Sleep-Loss Scale from baseline at wk 16 | 4.7% | 39.0% | 8.2% | 28.0% |

綜合 ADvocate1 和 ADvocate2 試驗在維持期主要療效結果中可發現在第 52 週，維持 IGA 0/1 且改善 ≥2 分、維持 EASI-75、EASI-90 以及 NRS 改善≥4 分 的患者比例均為每 4 週給藥（Q4W）lebrikizumab 組的成效最高（圖一）。




圖一、Maintenance of response over time in lebrikizumab (LEB) responders re-randomized at week 16. Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; PBO, placebo.

在安全性評估中，大多數不良事件的嚴重程度為輕度至中度，且因不良事件導致試驗中止的比例較低。有 3.1%的病人出現導致治療中斷的不良事件（AE）。在 36 週維持期內，lebrikizumab 的安全性特徵在 Q2W 與 Q4W 給藥組之間大致一致。52 週治療期間內最常見的不良事件如下：異位性皮膚炎（8.9%）、結膜炎（8.2%）、鼻咽炎（8.2%）、過敏性結膜炎（6.0%）、皰疹病毒感染（5.0%），注射部位反應的發生率

較低（2.4%），嗜酸性球增多症（eosinophilia）的發生率為 1.5%，但未發現與嗜酸性球相關的疾病。

Lebrikizumab 在誘導期和維持期均呈現顯著的療效，能有效改善中度至重度異位性皮膚炎的症狀。每兩週或每四週給藥均能維持相當療效，顯示 AD 的維持治療可透過較低的給藥頻率（Q4W）達成。部分病人在停藥後仍可維持臨床療效，顯示 lebrikizumab 可能對 AD 症狀產生長期正向影響。安全性方面，52 週治療並未導致更高的不良事件發生率，與 16 週數據一致。

## 使用注意事項

1.過敏反應

使用 EBGLYSS 期間可能會發生過敏反應，包括皮膚紅腫、蕁麻疹、血管性水腫，甚至呼吸困難等嚴重症狀。如果出現這些症狀，應立即停止用藥並尋求緊急醫療協助。

2.寄生蟲（蠕蟲）感染

如果您曾有寄生蟲感染，請在開始 EBGLYSS 治療前先完成寄生蟲的治療。因為目前尚不清楚 EBGLYSS 是否會影響身體對蠕蟲感染的免疫反應。如果治療期間感染寄生蟲且抗寄生蟲治療無效，應暫停 EBGLYSS 治療，直到感染緩解。

3.眼部炎症（結膜炎和角膜炎）

臨床試驗中，接受 EBGLYSS 治療的患者中，結膜炎和角膜炎的發生率比未使用者高。若出現眼睛紅、腫、疼痛、視力模糊等症狀，應及時告知醫療人員。若標準治療無效，需安排眼科檢查。

4.疫苗接種

開始 EBGLYSS 治療前，應依照疫苗接種指南完成所有適齡疫苗接種。治療期間應避免接種活性疫苗，因為 EBGLYSS 可能改變免疫反應，增加感染風險。目前未有對於活性或非活性疫苗反應的資料。

## 結語

Lebrikizumab 作為一種針對 IL-13 的選擇性單株抗體，在中度至重度異位性皮膚炎的治療中呈現顯著的療效和良好的安全性。Lebrikizumab 提供每月一次的給藥選擇，對於需要長期控制症狀的病人來說，無疑是更為便利的治療方案。Lebrikizumab 上市後，持續的後期研究和真實世界數據將進一步評估其在不同人群中的長期效果和安全性。幫助醫療人員更理解該藥的應用範圍，促進在臨床更廣泛的應用。而對於傳統治療反應不佳或無法耐受免疫抑制劑的病人，EBGLYSS 可望成為進階治療的首選之一，該藥品的上市象徵異位性皮膚炎治療的重要進展，為病人帶來更多希望。

## 參考資料


1. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. Br J Dermatol. 2023;188(6):740-748.
2. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2023;388(12):1080-1091.
3. 異可適注射劑 EBGLYSS Injection 藥品仿單
4. Clebak KT, Helm L, Uppal P, Davis CR, Helm MF. Atopic Dermatitis. Prim Care. 2023;50(2):191-203.
5. 2020 年臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識手冊
6. European Medicines Agency. Ebglyss: EPAR - Medicine overview. European Medicines Agency website. Online. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebglyss#authorisation-details. 23 Mar 2025.
7. Pmlive. Eli Lilly announces FDA approval for Ebglyss in moderate-to-severe atopic dermatitis. pmlive. Online. https://pmlive.com/pharma_news/eli-lilly-announces-fda-approval-for-ebglyss-in-moderate-to-severe-atopic-dermatitis/ 23 Mar 2025.
8. *Br J Dermatol*, Volume 188, Issue 6, June 2023, Pages 740–748, https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022

# 淺談攝護腺肥大及藥物治療

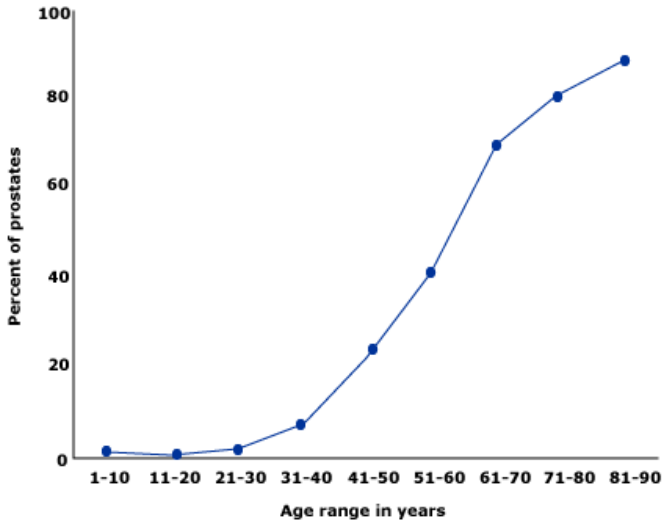
王子綺 藥師

## 前言

良性攝護腺增生（Benign Prostatic Hyperplasia, BPH），常被稱為攝護腺肥大，可能會影響排尿，是老年男性常見的疾病。根據統計，在 31 至 40 歲之間的男性約有 8%患有 BPH，而 80 歲以上的男性，超過 80%的人會受到此病症影響。雖然許多患有 BPH 的男性並不會出現明顯症狀，但對於有症狀的病人，常見如頻繁排尿、尿流無力，尿液漏出或滴落等下泌尿道症狀。當生活方式改變無法緩解這些困擾時，藥物治療或手術即為可考慮的有效選擇。理解攝護腺肥大的成因、症狀及治療方法，對提升老年男性的生活品質至關重要。本文將探討攝護腺肥大的流行病學、症狀、診斷及藥物治療方法。

## 流行病學

BPH 的盛行率隨年齡增長而提升，經組織學診斷的攝護腺肥大從 31-40 歲的 8%，增加到 51-60 歲的 40%-50%，再到 80 歲以上的 80%以上(圖一)。




圖一、攝護腺肥大的盛行率隨年齡增長而提升

## 風險因子

BPH 與多種不可改變及可改變的風險因素有關。種族方面，研究顯示黑人男性出現中重度下泌尿道症狀（lower urinary tract syndrome, LUTS）與攝護腺體積增大的比例高於白人，亞洲男性則風險較低。此外，具有家族史的男性罹患 BPH 的風險較高，遺傳變異如 GATA3 基因與維生素 D 受體可能參與其發病機轉。

某些代謝因素如肥胖、代謝症候群、高咖啡因攝取、缺乏運動與營養不均，皆與 BPH 進展有關；而柑橘果汁、適度飲酒與富含抗氧化物的飲食可能具保護效果。心血管疾病、神經系統疾病如帕金森氏症、中風及糖尿病也可能加重 LUTS 症狀，因其影響膀胱功能或導致夜間頻尿，需納入診斷與治療考量。BPH 與攝護腺癌無直接關聯，因兩者發生區域不同，研究也未發現兩者之間有關聯性。

## 臨床表現

BPH 可能無症狀，且症狀與肥大程度相關性不高。而症狀主要表現於下泌尿道，包括儲尿症狀如頻尿、急尿、夜尿與失禁，嚴重時會造成病人極大困擾；而排尿症狀如尿流變慢、解尿困難、間歇性排尿、遲疑、尿流分岔與排尿末滴。

BPH 可由肛門指診、攝護腺超音波等方法診斷並量測其大小，當攝護腺超過 30 克時，應考慮使用 5α 還原酶抑制劑（5-ARI）治療。血中攝護腺特異抗原 PSA 也可做為診斷參考，但其特異性不足，需由專科醫師進一步評估。BPH 症狀通常隨年齡緩慢惡化，若未妥善控制，可能引發急性尿滯留、泌尿道感染、膀胱結石、膀胱憩室或腎臟損傷。

## 評估及診斷

在治療 BPH 前，需確認病人是否有儲尿、排尿等下泌尿道症狀（LUTS），排除如膀胱過動症、尿道狹窄或攝護腺癌等可能原因，才能確立 BPH 所致的診斷。此外，還要評估症狀是否與藥物有關，部分利尿劑、抗憂鬱劑、抗組織胺或支氣管擴張劑可能影響膀胱與括約肌功能而加重症狀，因此在治療前應確認現有藥物是否需要調整。

### 症狀嚴重程度評估

症狀的嚴重程度可通過美國泌尿學會尿路症狀評分（AUA-SS）或國際攝護腺症狀評分來進行評估。有助於判斷 BPH 相關的下泌尿道症狀，依指引進行治療及監測。根據症狀評分及對生活品質影響，可分為輕微、中度和重度三個類別。對於中至重度且經過生活方式調整後仍有困擾的病人，應考慮進一步的治療。

對於以下情況，無論下泌尿道症狀的嚴重程度如何，都應及時轉泌尿專科評估：PSA ≥4 ng/mL、攝護腺癌病史、反覆尿路感染、膀胱結石、腎積水、尿瀦留、明顯血尿、腎功能受損或治療後症狀仍未改善。上述病人可能需要尿動力學、影像學檢查，並及時治療。

## 治療方式

### 生活調整與行為介入：輕度下泌尿道症狀

輕微的症狀對日常活動的影響很小，通常不需要進一步的評估或治療，可通過生活方式改變和行為介入來改善。

改變生活方式如：限制睡前或旅行前的水分攝取、減少利尿物質（如咖啡因和酒精）攝取、避免重調味或刺激性食物。此外，避免便秘、適度運動和維持健康體重也是改善症狀的重點。

行為介入包括：定時排尿（例如每 90 至 120 分鐘排尿一次，無論是否有尿意）、雙重排尿（在第一次排尿後 1 至 2 分鐘內再次排尿）、骨盆底肌肉訓練（在尿急時收縮控制尿流的肌肉）。

在罕見的情況下，當病人有顯著的 BPH 但無 LUTS（例如，PSA 升高、無攝護腺癌、影像檢查發現攝護腺增大），可以 5-α 還原酶抑制劑（5-ARI）單一治療來減少攝護腺體積，特別是對於不適合手術的病人。

**藥物治療：中、重度下泌尿道症狀 LUTS**

對於經生活型態調整後仍持續受中、重度 LUTS 困擾的 BPH 病人，藥物治療是必要的。首選為 $\alpha$ 1-腎上腺素受體阻斷劑（$\alpha$ 1-blockers），如 alfuzosin、silodosin、tamsulosin、doxazosin 與 terazosin，作用機轉是阻斷攝護腺與膀胱頸受體，減少尿道阻力，改善排尿，可在數日內有效緩解症狀，且耐受性佳，副作用較非選擇性藥物少。使用時應監測血壓，特別是 terazosin 與 doxazosin，建議於睡前服用以減少姿勢性低血壓(表一)。

常見副作用包括低血壓、逆行射精（特別是 tamsulosin 與 silodosin）。然而此類藥物無法延緩病程進展，需持續使用直到手術。

針對特殊情況，若病人計畫接受白內障手術，建議術後再開始 $\alpha$ 1-blocker 治療，避免造成手術中虹膜鬆弛症候群（IFIS）增加併發症風險。心血管疾病病人則應考慮替代藥物，$\alpha$ 1-blockers 可能導致心衰竭及心血管事件風險略增。

對受儲尿症狀（如頻尿、急尿）困擾的病人，可單獨或合併使用 $\beta$ 3 受體致效劑(表二)與抗膽鹼藥物(表三)；如攝護腺大小達 30-35 克，則可合併使用 5α 還原酶抑制劑（5-ARI）(表四)，能有效減緩 BPH 進展、改善泌尿道症狀、減少手術需求。若合併勃起功能障礙，可考慮合併磷酸二脂酶抑制劑(PDE-5 inhibitors) (表五)，但需留意低血壓風險。

5-ARI 雖能減少罹患攝護腺癌的風險，但可能增加離癌後呈高惡性度的風險，因此仍需定期追蹤。此外，性功能障礙相關副作用如勃起功能障礙、射精障礙或性慾減退，部分病人即使停藥後，症狀仍可能持續。另一方面，5-ARI 具致畸作用，孕婦應避免接觸破損的藥錠。

表一、常用α1-腎上腺素受體阻斷劑（α1-blockers）

| 藥物名稱 | 劑量 | 服藥方式 |
|---|---|---|
| Alfuzosin | 10 mg | 每日一次，餐後立即服用 |
| Silodosin | 8 mg | 每日一次，與餐一起服用 |
| Tamsulosin | 0.4 mg，<br>2 至 4 週後可增至 0.8 mg | 每日一次，於餐後約 30 分鐘服用 |
| Tamsulosin 緩釋型 | 0.4 mg | 每日一次，與食物併服；<br>每日最大劑量為 0.4 mg |
| Doxazosin 速放型 | 起始劑量 1 mg，<br>可在 7 週內提升至 8 mg | 每日一次，睡前服用 |
| Doxazosin 緩釋型 | 起始劑量 4 mg，<br>三週後提升至 8 mg | 每日一次，早餐後服用 |
| Terazosin | 起始劑量 1 mg，<br>7 週內提升至 20 mg | 每日一次，睡前服用 |

註：α1-blockers 併用其他降壓作用藥物時須特別注意；Prazosin 因半衰期短及低血壓等副作用，臨床上不建議用於 BPH。

表二、常用β3 受體致效劑

| 藥物名稱 | 起始劑量 | 起始劑量及持續時間 | 最大劑量 |
|---|---|---|---|
| Mirabegron | 25 mg 每日 | 視需要及耐受於 4 週後增加劑量 | 50 mg 每日 |
| Vibegron | 75 mg 每日 | - | 75 mg 每日 |

表三、常用抗膽鹼藥物

| 藥物名稱 | 起始劑量 | 起始劑量及持續時間 | 最大劑量 |
|---|---|---|---|
| Fesoterodine | 每日 4 mg | 視需要及耐受於 2 週後增加劑量 | 每日 8 mg |
| Tolterodine IR | 每日 1 至 2 mg<br>分 2 次服用 | 視需要及耐受於 4 週後增加至較高劑量 | 每日 2 mg，<br>分 2 次服用 |
| Tolterodine ER | 每日 2 至 4 mg | - | 每日 4 mg，<br>分 2 次服用 |
| Oxybutynin IR | 每日 5 mg<br>分 2 至 3 次服用 | 視需要及耐受，每 1 至 2 週增加 5 mg | 每日 5 mg，<br>分 4 次服用 |
| Oxybutynin ER | 每日 5 至 10 mg | - | 每日 30 mg |
| Darifenacin | 每日 7.5 mg | 如有需要且耐受可在 2 週後增加劑量 | 每日 15 mg |
| Solifenacin | 每日 5 mg | - | 每日 10 mg |
| Trospium IR | 每日 20 mg，分 2 次服用<br>（>75 歲每日一次） | - | 每日 20 mg，<br>分 2 次服用 |

表四、5-α 還原酶抑制劑（5-ARI）

| 藥物名稱 | 起始劑量 | 起始劑量及持續時間 | 最大劑量 |
|---|---|---|---|
| Finasteride | 每日 5 mg | - | 每日 5 mg |
| Dutasteride | 每日 0.5 mg | - | 每日 0.5 mg |

表五、PDE-5 抑制劑（PDE-5 inhibitors）

| 藥物名稱 | 起始劑量 | 起始劑量及持續時間 | 最大劑量 |
|---|---|---|---|
| Tadalafil | 每日 5 mg | 無 | 每日 5 mg |
| Sildenafil | 每日 50 mg | 2 週 | 每日 100 mg |
| Vardenafil | 每日 10 mg | 2 週 | 每日 20 mg |

## 結語

攝護腺肥大在老年男性中是非常普遍的疾病，雖然許多病人可能不會有明顯症狀，但當症狀影響日常生活時，及時的診斷與治療有其必要。從生活方式的調整，到藥物、手術治療，都能夠有效緩解症狀。因此，應鼓勵有症狀的病人積極尋求專業醫療建議，選擇適合的治療方案，有助於控制病情，改善生活品質。

## 參考文獻


1. McVary KT, O'Leary MP, Law K. Contributor disclosures – Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc., 2025. Reviewed 28 Feb 2025.

2. McVary KT, O'Leary MP, Law K. Contributor disclosures – Clinical manifestations and diagnostic evaluation of benign prostatic hyperplasia. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc., 2025. Reviewed 28 Feb 2025.

3. McVary KT, O'Leary MP, Law K. Contributor disclosures – Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc., 2025. Reviewed 28 Feb 2025

4. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2000 Apr 19;283(15):1967-75. Erratum in: JAMA 2002 Dec 18;288(23):2976. PMID: 10789664.

5. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984 Sep;132(3):474-9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4. PMID: 6206240.