

台田藥品股份有限公司 函

聯絡地址：11562 台北市市民大道七段 8 號 14 樓之 1

電話：(02) 2651-8288 ext. 2307

傳真：(02) 2651-5769

聯絡人：蘇怡亭; E-mail: agnessu@tanabe.com.tw

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 110 年 03 月 15 日

發文字號：台田顧服字第 110004 號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單變更前後比較表、原廠公文函

主旨：函知 『” 瑞士” 喜達諾注射液 STELARA Solution for Injection』適應症、仿單變更事宜，詳如說明段，請查照 惠鑑。

說明：

- 一、承蒙 貴院長期支持採用本公司代理經銷之產品，殊深銘感。
- 二、經原廠「嬌生股份有限公司」通知，『” 瑞士” 喜達諾注射液 STELARA Solution for Injection』自批號 KDS1CMM 起變更如下：
 - 1、適應症相關資訊變更。
 - 2、用法用量及仿單變更。
 - 3、仿單版號自 1901 變更為 2001。
- 三、預計 4 月中起陸續供貨此批號 KDS1CMM。特函知 貴院，造成不便之處，尚祈見諒。

台田藥品股份有限公司
董事長 李明珍



”瑞士”喜達諾注射液 STELARA Solution for Injection

仿單變更

★ 1 適應症與用途

變更前

1.1 乾癬(Ps)

STELARA®適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18歲(含)以上)。

兒童乾癬(Pediatric Psoriasis)

STELARA®適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年患者(12歲(含)以上)。

1.2 乾癬性關節炎(PsA)

STELARA®適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18歲及以上)活動性乾癬性關節炎。STELARA®可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用。STELARA®可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。

1.3 克隆氏症(Crohn's Disease) [誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]

STELARA®適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人患者：

- 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗TNF α 藥物治療但並未失敗之患者。

或

- 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗TNF α 藥物之患者。

或

- 曾經使用一種(含)以上之抗TNF α 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的患者。

變更後

1.1 乾癬(Ps)

STELARA®適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18歲(含)以上)。

兒童乾癬(Pediatric Psoriasis)

STELARA®適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年患者(12歲(含)以上)。

1.2 乾癬性關節炎(PsA)

STELARA®適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18歲及以上)活動性乾癬性關節炎。STELARA®可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用。STELARA®可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。

1.3 克隆氏症(Crohn's Disease) [誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]

STELARA®適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人患者：

- 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗TNF α 藥物治療但並未失敗之患者。

或

- 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗TNF α 藥物之患者。

或

- 曾經使用一種(含)以上之抗TNF α 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的患者。

1.4 潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis)

適用於治療中至重度活動性潰瘍性結腸炎成人患者，且對傳統治療(如：皮質類固醇、6-mercaptopurine或azathioprine)或其它生物製劑(如：腫瘤壞死因子[TNF]阻斷劑或vedolizumab)治療無效、或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。

★ 2 劑量與用法

變更前

2.1 乾癬 (以上未修訂部分略)

表1 STELARA®於兒童乾癬的建議劑量

給藥時的體重	建議劑量
< 60 kg	0.75 mg/kg ^a
≥60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a 對於小於60 kg的病人，計算注射體積請使用以下公式：體重(kg) x 0.0083 (mL/kg)或參見表2。所推算的體積應進位至0.01並使用有刻度之1mL針筒進行注射。本品有45 mg單劑小瓶，以供應使用劑量小於 45 mg (全劑量)的兒童病人使用。

變更後

2.1 乾癬 (以上未修訂部分略)

表1 STELARA®於兒童乾癬的建議劑量

給藥時的體重	建議劑量
< 60 kg	0.75 mg/kg ^a
≥60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a 對於小於60 kg的病人，計算注射體積請使用以下公式：體重(kg) x 0.0083 (mL/kg)或參見表2。所推算的體積應進位至0.01mL並使用有刻度之1mL針筒進行注射。本品有45 mg單劑小瓶，以供應使用劑量小於 45 mg (全劑量)的兒童病人使用。

變更前

2.3 克隆氏症 (以上未修訂部分略)

在第16週或16週後改變給藥頻率至每8週投藥一次的病人，若沒有證據顯示臨床治療益處，應考慮中斷治療。

在STELARA®治療期間，可以繼續使用免疫調節劑和/或皮質類固醇。對STELARA®治療有反應的病人，可依照標準治療規範減少或停止皮質類固醇使用。

若治療被中斷，重新恢復每8週皮下給藥治療是安全且有效的。

變更後

2.3 克隆氏症與潰瘍性結腸炎 (以上未修訂部分略)

在第16週或~~16週後~~改變給藥頻率至每8週投藥一次後的第16週的病人，若沒有證據顯示臨床治療益處，應考慮中斷停止治療。

在STELARA®治療期間，可以繼續使用免疫調節劑(6-mercaptopurine [6-MP], azathioprine [AZA], methotrexate [MTX], 5-aminosalicylates [5-ASAs])和/或皮質類固醇。對STELARA®治療有反應的病人，可依照標準治療規範減少或停止皮質類固醇使用。

對克隆氏症病人，若治療被中斷，重新恢復每8週皮下給藥治療是安全且有效的。

★ 3 劑型與劑量規格

變更 前	3 劑型與劑量規格 STELARA® (ustekinumab)為無色至淡黃色的溶液。 <u>皮下注射</u> • 注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型預充填式針筒 • 注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型小瓶 <u>靜脈輸注[誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]</u>
變更 後	3 劑型與劑量規格 STELARA® (ustekinumab)為無色至淡黃色的溶液。 <u>皮下注射</u> • 注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型預充填式針筒 • 注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型小瓶 <u>靜脈輸注[誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]</u>

★ 5.1 感染

變更 前	(以上未修訂部分略) 在臨床研究中，乾癬、乾癬性關節炎及克隆氏症病人都曾發生須住院治療的嚴重感染症。在乾癬病人中所發生的嚴重感染症包括憩室炎、蜂窩性組織炎、肺炎、闌尾炎、膽囊炎、敗血症、骨髓炎、病毒感染、胃腸炎及泌尿道感染。在乾癬性關節炎病人中所發生的嚴重感染症包括膽囊炎。在克隆氏症病人中所發生的嚴重感染症或其他具臨床意義的感染症包括肛門膿腫、胃腸炎、眼部皰疹、肺炎及李斯特菌腦膜炎。
變更 後	(以上未修訂部分略) 在臨床研究中，乾癬、乾癬性關節炎、及克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人都曾發生須住院治療的嚴重感染症。在乾癬病人中所發生的嚴重感染症包括憩室炎、蜂窩性組織炎、肺炎、闌尾炎、膽囊炎、敗血症、骨髓炎、病毒感染、胃腸炎及泌尿道感染。在乾癬性關節炎病人中所發生的嚴重感染症包括膽囊炎。在克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人中所發生的嚴重感染症或其他具臨床意義的感染症包括肛門膿腫、胃腸炎、眼部皰疹、肺炎及李斯特菌腦膜炎。

★ 6.2 免疫原性(Immunogenicity)

變更 前	6.2 免疫原性(Immunogenicity) 在乾癬與乾癬性關節炎的臨床研究中，使用 STELARA®治療的病人約有 6-12.4%對 ustekinumab 產生抗體，但抗體效價通常都很低。在克隆氏症的臨床研究中，使用 STELARA®治療的病人只有不到 3%對 ustekinumab 產生抗體。在產生抗體與發生注射部位反應之間並未發現任何明顯的關聯性。在乾癬研究中，ustekinumab 抗體檢測呈陽性反應的病人大部份都是生成中和性抗體。
變更 後	6.2 免疫原性(Immunogenicity) 在乾癬與乾癬性關節炎的臨床研究中，使用 STELARA®治療的病人約有 6-12.4%對 ustekinumab 產生抗體，但抗體效價通常都很低。<u>在乾癬的臨床研究中，對 ustekinumab 產生抗體與 ustekinumab 血清濃度以及療效降低有關。在克隆氏症的臨床研究中，使用 STELARA®治療的病人只有不到 3%對 ustekinumab 產生抗體。在產生抗體與發生注射部位反應之間並未發現任何明顯的關聯性。</u>在乾癬研究中，ustekinumab 抗體檢測呈陽性反應的病人大部份都是生成中和性抗體。<u>在克隆氏症與潰瘍性結腸炎的臨床研究中，使用 ustekinumab 治療約一年之後，分別有 2.9%和 4.6%的病人對 ustekinumab 產生抗體。在對 ustekinumab 產生抗體與發生注射部位反應之間並未發現明顯的關聯性。</u>

★ 8.5 老年人之使用

變更 前	8.5 老年人之使用 在5884位使用STELARA®治療的受試者中，有306位65歲(含)以上(183位乾癬病人、65位乾癬性關節炎病人與58位克隆氏症病人)及34位75歲(含)以上的受試者。雖然在年紀較大與較年輕的受試者之間並未發現任何安全性或療效方面的差異，但65歲(含)以上的受試者人數尚不足以確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。
變更 後	8.5 老年人之使用 在<u>6709</u>5884位使用STELARA®治療的受試者中，有<u>340</u>306位65歲(含)以上<u>受試者(包括</u>183位乾癬病人、65位乾癬性關節炎病人<u>、與</u>58位克隆氏症<u>與</u>34位潰瘍性結腸炎病人)<u>，及其中有</u>40<u>34</u>位75歲(含)以上的受試者。<u>在核准適應症的臨床研究中，</u>雖然在年紀較大與較年輕的受試者之間並未發現任何安全性或療效方面的<u>整體性</u>差異，但65歲(含)以上的受試者人數尚不足以確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。

★ 14.3 克隆氏症

變更前	(以上未修訂部分略) 在 IM-UNITI 研究中，完成 44 週治療的患者可進入一個延伸試驗繼續接受治療。在進入延伸試驗的患者之中，曾接受 TNF 治療失敗及曾接受傳統療法治療失敗的兩類患者之臨床緩解效果與臨床療效反應通常可持續至 92 週。
變更後	(以上未修訂部分略) 在 IM-UNITI 研究中，完成 44 週治療的<u>患者病人</u>可進入一個延伸試驗繼續接受治療。在進入延伸試驗的<u>患者病人</u>之中，曾接受 TNF 治療失敗及曾接受傳統療法治療失敗的兩類<u>患者病人</u>之臨床緩解效果與臨床療效反應通常可持續至 92 週。 <u>在這項對克隆氏症病人治療最長達 2 年的延伸試驗中，並未發現新的安全性顧慮。</u>

★ 14.4 潰瘍性結腸炎

變更前	(無)
變更後	(新增 14.4 潰瘍性結腸炎)

★ 版本

變更前	版本：USPI_Jun2018+CCDS 16 Nov 2017(CCSI)+EUPI_Nov2016(Ped Pso) + EUPI Dec2017(CD)_ v1901 1901
變更後	版本：USPI_Jun2018+CCDS <u>15 Jan 2019</u>16 Nov 2017(CCSI)+EUPI_Nov2016(Ped Pso)+ EUPI Dec2017(CD)_ v<u>2019</u>01 <u>2019</u>01

嬌生股份有限公司 函



公司地址：台北市民生東路三段2號11樓

傳真：(02) 2593-9000

電話：(02) 2593-9888

115 台北市南港區市民大道七段8號14樓之1

受文者：台田藥品股份有限公司

發文日期：中華民國一〇九年九月三十日

發文字號：(一〇九)台嬌字第0185號

附件：仿單

主旨：煩請 貴公司代為發函至各醫療院所，函文如下：

「主旨：函告本公司產品Stelara IV, Stelara PFS Cilag, Stelara PFS Baxter 仿單變更(v2001, UC indication)，請查照

說明：

- 一、 本公司產品衛署菌疫輸字第 000957 號【"瑞士"喜達諾注射液】(自批號 KDS1CMM 起) (Stelara Solution for Injection) 仿單變更：版號 v1901 變為 v2001, 變更內容參閱追蹤版仿單
- 二、 上述變更，「"瑞士"喜達諾注射液」(Stelara Solution for injection)、預計自2020年12月起之訂貨(批號：KDS1CMM)將陸續變更。特此 通知 懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。」

嬌生股份有限公司

負責人 關口修平



“瑞士”喜達諾®注射液

STELARA® Solution for Injection

御衛新藥字第000957號
本藥限由醫師使用

1 適應症與用途

1.1 乾癬(Ps)

適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人(18歲以上)。

兒童乾癬(Pediatric Psoriasis)

適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年病人(12歲以上)。

1.2 乾癬性關節炎(PsA)

適用於治療對成癢緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18歲及以上)以上活動性乾癬性關節炎。STELARA®可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用。STELARA®可單獨使用，亦可與methtrexate (MTX)併用，以減低疼痛造成的關節結構性損傷。

1.3 克隆氏症(Crohn's Disease) [請遵治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]

適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人病人：

•曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗TNFα藥物治療但並未失敗之病人。

•曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗TNFα藥物之病人。

•曾經使用一種(含)以上之抗TNFα藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的病人。

1.4 潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis)

適用於治療中至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且對傳統治療(如：皮質類固醇、6-mercaptopurine或azathioprine)或其它生物製劑(如：腫瘍壞死因子[TNF]阻斷劑vedolizumab)治療無效，或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。

2 劑量與用法

2.1 乾癬

成人皮下注射治療劑量

•對體重100公斤或以下的病人，建議劑量為於開始時及4週後投予45毫克，然後每12週投予45毫克。

•對體重大於100公斤的病人，建議劑量為於開始時及4週後投予90毫克，然後每12週投予90毫克。

對體重大於100公斤的病人，45毫克的劑量也經常可產生療效。不過，這類病人用90毫克的劑量可達到較佳的療效[參見臨床研究(14)]。

兒童乾癬(12歲(含)以上)

用於治療乾癬時，STELARA®的給藥方式為皮下注射。

依據重量，STELARA®的建議劑量如表1、表2所示。STELARA®應於第0週與第4週投藥，然後每12週投藥一次。

表1 STELARA®於兒童乾癬的建議劑量		
給藥時的體重	建議劑量	
< 60 kg	0.75 mg/kg*	
≥60 ~ 100 kg	45 mg	
100 kg	90 mg	

*對於小於60公斤的病人，計算注射體積請使用以下公式：體重(kg) x 0.0083 = 劑量(毫克)或見表2。所推算的體積應進位至0.01 mL並使用含有±1 mL針筒進行注射。本品有45 mg單劑小瓶，以供應使用劑量小於45 mg(全劑量)兒童病人使用。

表2 <60 kg兒童乾癬病人(18歲以下)STELARA®注射體積		
給藥時的體重(kg)	劑量(mg)	注射體積(mL)
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

若治療達28週仍顯示無治療反應，應考慮停止治療。

2.2 乾癬性關節炎

成人皮下注射治療劑量

•建議劑量為於開始時及4週後投予45毫克，然後每12週投予45毫克。

•對併有中度至重度斑塊性乾癬且體重大於100公斤的病人，建議劑量為於開始時及4週後投予90毫克，然後每12週投予90毫克。

2.3 克隆氏症與潰瘍性結腸炎

在開始進行治療時，第一劑STELARA®應使用靜脈注射方式投予。關於靜脈注射液的使用方法，請參見喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升的仿單[參見劑量與用法(2)]。

注射起始靜脈輸注治療後的第8週開始給予第一劑皮下注射90毫克STELARA®之後，建議每12週投藥一次。

投予第一劑皮下注射劑量的8週後，未有足夠的治療反應的病人，可在其時給予第二劑皮下注射劑量。[參見臨床研究(14)]

接受每12週投藥一次治療的病人於療效反應消失時，增加給藥頻率至每週投藥一次可能會有益處。[參見臨床研究(14)]

根據臨床試驗，病人後續可接受每8週或每12週投藥一次之維持治療。[參見臨床研究(14)]

在16週或更長給藥頻率至每8週投藥一次後的第16週，若沒有證據顯示臨床療效益處，應考慮停止治療。

在STELARA®治療期間，可以繼續使用免疫調節劑(6-mercaptopurine [6-MP], azathioprine [AZA], methotrexate [MTX], 5-aminosalicylates [5-ASAs] 或AZA)與STELARA®治療之病人。STELARA®治療有反應的病人，可依標準治療規範減少或停止其質類固醇使用。

對克隆氏症病人，若治療中斷，重新恢復每8週皮下給藥治療是安全且有效的。

老年人 (> 65歲)

老年病人不需要調整劑量。

腎及肝功能不全

尚未針對這些病人群進行STELARA®的研究。未能提供建議劑量。

兒童族群

STELARA®用於治療18歲以下之克隆氏症兒童的安全及療效尚未被建立。目前沒有相關數據。

2.4 一般投藥建議

•如果醫師確定適合，經過適當的皮下注射技術訓練之後，病人(或其照顧者)可自行施打STELARA®。

•預充式注射針上的針頭套含有乾燥的天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)。對乳膠過敏的人不可使用此針頭套。

•建議每次注射應施打於上次不同的解剖部位(如上臂、臀部區域、大腿、或腹部的任一四分之一象限區域)，並且不可注入皮膚有損傷、瘀傷、紅腫或硬化現象的區域。使用單劑小瓶裝的產品時，建議使用27號/0.5的針頭。

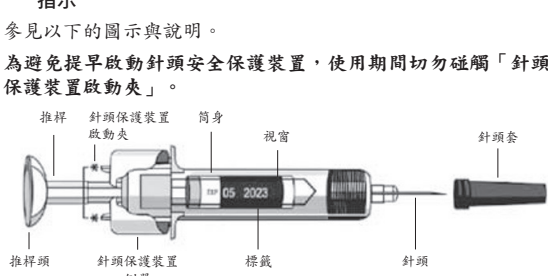
•STELARA®必須在醫師的指導及監督下使用。STELARA®僅可施用於受到嚴密監控並定期回診接受醫師追蹤的病人。

•在注射之前，應目視檢查STELARA®是否有微細顆粒或變色的現象。STELARA®為選擇，無色至淡黃色的溶液，並可能含有微量的透明或白色微粒。如果STELARA®有變色或混濁的現象，或出現其它微細顆粒，切勿使用。STELARA®不含防腐劑，因此，任何殘留在小瓶和/或針筒中未用完的產品都應丟棄。

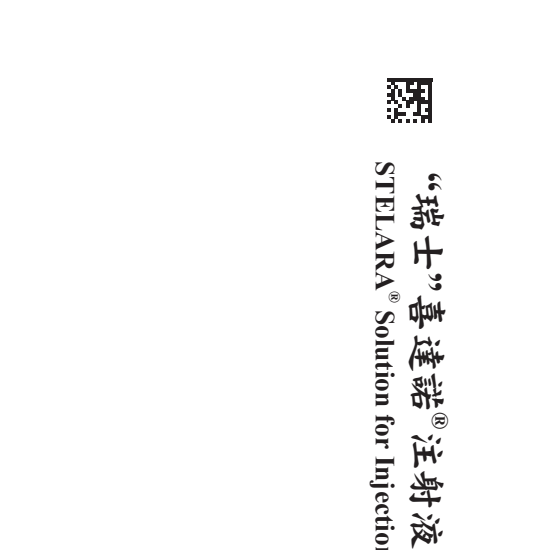
2.5 針對有計畫安全保護裝置之STELARA®預充式針筒的投藥指示

參見以下的圖示與說明。

為避免提早啟動針頭安全保護裝置，使用期間切勿碰觸「針頭保護裝置啟動器」。



•握住筒身，移除針頭套。移除針頭套時，切勿握住「推桿」或「推桿頭」，否則「推桿」可能會移位。若預充式針筒掉落且「針頭套」脫離適當的位置時，請勿使用。

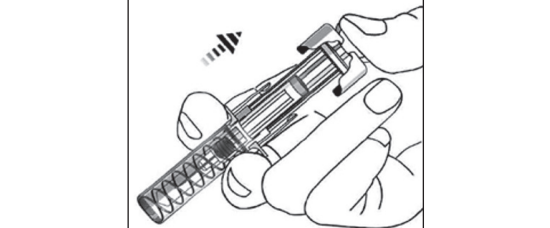


•依建議以皮下注射的方式施打STELARA® [參見劑量與用法(2.1、2.2、2.3)]。

•推動「推桿」直到「推桿頭」完全陷入針頭保護裝置側翼當中，藉以將所有藥物注入體內。必須將預充式針筒的全部內容物注入體內才能啟動針頭保護裝置。



•注射完成後，維持壓住「推桿頭」，欲懸將針頭由皮膚拔出。慢慢鬆開壓住「推桿頭」的拇指，讓空針筒向上升起。直到整支針頭被針頭保護裝置包圍為止，如右圖所示：



•使用過的針筒應放置於可防針刺的容器中。

3 劑型與劑量規格

STELARA® (ustekinumab)為無色至淡黃色的溶液。

皮下注射

•注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型預充式針筒

•注射劑：45毫克/0.5毫升溶液，單次使用型小瓶

靜脈輸注[請遵治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]

4 禁忌

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

5 警語和注意事項(請參考STELARA®風險管理計畫)

1. 意義

STELARA®可能會增加感染及潛伏性感染再度活化的風險。接受STELARA®治療的受試者中，曾有發生嚴重感染、繼發真菌感染或肺炎的報告(參見不良反應(6.1))。

在臨床研究中，乾癬、乾癬性關節炎、克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人都曾發生須住院治療的嚴重感染症。在乾癬病人中所發生的嚴重感染症包括肺炎、綠菌性組織炎、皮膚、關節內、肺膿瘍、敗血症、骨髓炎、肺部感染、肺膿瘍及泌尿道感染。在乾癬性關節炎病人中所發生的嚴重感染症包括肺炎、敗血症、泌尿道感染及潰瘍性結腸炎病人中所發生的嚴重感染症或其它具臨床意義的感染症包括口腔肛門膿瘍、胃腸炎、眼部膿瘍、肺炎及李斯特菌腦膜炎。

對患有任何臨床重要之活動性感染症的病人，在感染清除或接受足夠的治療之前，不可開始使用STELARA®治療。對患有慢性感染症或有潛伏性感染症病史的病人，開始使用STELARA®前應先權衡治療的風險和效益。

應密切病人，在使用STELARA®治療期間如果出现感染徵兆或症狀，應就診諮詢。如果發生嚴重或具臨床意義的感染症，應考慮停用STELARA®。直到感染消退或獲得足夠的治療。

5.2 容易發生特定感染的理論風險

遺傳性缺乏IL-12/IL-23的病人特別容易發生枝桿菌(包括非結核性枝桿菌分枝桿菌)、沙門氏菌(包括非傷寒菌株)、以及接枝卡介苗(BCG)所引起的潛滋性感染。此類病人曾有發生嚴重感染及死亡之報告。

目前並不確知因使用STELARA®治療而出現菌理性IL-12/IL-23阻斷藥的病人是否可能較容易發生潛滋性的感染。如果臨床狀況顯示有需要，應考慮進行適當的診斷性檢驗，如組織培養、糞便培養。

5.3 治療的結核病評估(請參考STELARA®風險管理計畫)

在開始使用STELARA®治療之前，應先評估病人是否有結核病感染。

對患有活動性結核菌感染症的病人，切勿投予STELARA®。應在接受STELARA®之前開始針對潛伏性結核菌進行治療。對有潛伏性或活動性結核病病史但無法確定是否已接受足夠藥物療的病人，也應考慮在開始使用STELARA®之前施以抗結核病治療。對接受STELARA®治療的病人，在治療期間與治療之後都應嚴密監控是否出現活動性結核病的徵兆與症狀。

5.4 治療的B型肝炎及乙型肝炎評估

在開始使用STELARA®之前，應先評估病人是否患有B型肝炎或乙型肝炎感染症(請參考STELARA®風險管理計畫)

5.5 惡性腫瘤

STELARA®是一種免疫抑制劑，因此可能會增加惡性腫瘤的風險。在臨床研究中曾觀察到接受STELARA®之受試者發生惡性腫瘤的報告(參見不良反應(6.1))。舊資料動物模型研究顯示，抑制IL-12/IL-23p40會增加惡性腫瘤的風險[參見非臨床毒物學(13)]。

目前尚未曾針對有惡性腫瘤病史或已知患有惡性腫瘤的病人評估使用STELARA®治療的安全性。

在上市後的報告中，在既有存在可能發展為非黑色素皮膚癌危險因素的病人，接受STELARA®後，迅速出現多發性皮膚鱗狀細胞癌。所有接受STELARA®的病人，應嚴格非黑色素皮膚癌的出現。那些有長期免疫抑制劑治療的病史和那些有PUVA治療病史，又大於60歲的病人，應密切追蹤(參見不良反應(6.1))。

5.6 過敏反應

曾在接受STELARA®時發生過敏反應的報告，包括過敏性休克與血管水腫[參見不良反應(6.1、6.3)]。如果發生過敏性休克或其它臨床上一明顯的過敏反應，應施以適當的治療，並停用STELARA®。

5.7 可逆性後部白質腦病症候群 (Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome)

在乾癬及乾癬性關節炎的臨床研究中，曾觀察到一個發生可逆性後部白質腦病症候群(RPLS)的病例。該名受試者在將近兩年的期間共使用了12劑STELARA®，並曾出現頭暈、頭痛發作及意識混淆的症狀。該受試者後來即未再施打STELARA®，並且在適當的治療之後完全恢復正常。在克隆氏症的臨床研究並未發現任何RPLS病例。

RPLS是一種神經症候，並非由髓鞘損失或一種已知的感染原因所造成。RPLS的表現包括頭暈、頭痛發作、意識混淆及視網膜障礙。被認為和RPLS有關的狀況包括子癇前症、子癇、惡性高血壓、使用細胞毒性劑治療、以及使用免疫抑制劑治療。曾有死亡的報告。

5.8 免疫接種

在開始使用STELARA®治療之年，病人應依據現行免疫接種規範的建議接種所有適合其年齡的疫苗。正在接受STELARA®治療的病人不可接種活性疫苗(即疫苗)。在接受STELARA®治療期間或開始治療前一年內或停止治療一年內皆不可接種卡介苗(BCG)。未有接受STELARA®治療的病人在接受活性疫苗接種後產生發達傳染感染的資料。為接受STELARA®治療之病人的家庭接觸者接種活性疫苗時應謹慎，因為可能有從家庭接觸者散播並傳染給病人的風險。

接受STELARA®治療的病人可同時間接受至活性或非活性疫苗。

STELARA®長期治療不會抑制對於肺炎鏈球菌(pneumococcal polysaccharide)或破傷風(tetanus)疫苗的有效性反應。

在STELARA®的療程中接種非活性疫苗可能會無法誘發足以預防疾病的免疫反應。

5.9 合併治療

在乾癬的臨床研究中並未評估過將STELARA®與其他免疫抑制劑或光療法併用的安全性。在利用基因控制技術的小鼠同時缺乏IL-12/IL-23或僅缺乏IL-12，其發生疥癬發達皮膚病的時間較早且較頻繁[參見非臨床毒物學(13.1)]。

6 不良反應

以下列的嚴重不良反應在本仿單的其它段落中亦有詳細的說明：

•感染[參見**警語和注意事項(5.1)**]

•惡性腫瘤[參見**警語和注意事項(5.5)**]

•過敏反應[參見**警語和注意事項(6.6)**]

•可逆性後部白質腦病症候群[參見**警語和注意事項(5.7)**]

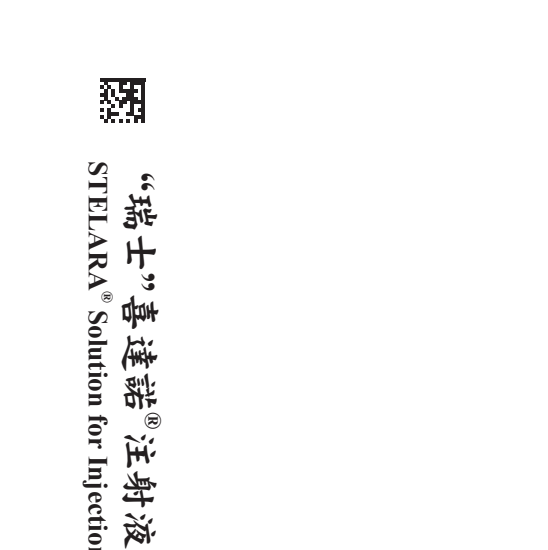
由於臨床試驗的進行條件是異質大，因此在另一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接與另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

乾癬臨床研究

以下以安全性資料係反映3117位乾癬受試者使用STELARA®治療的結果，其中有2414位治療至少6個月，有1855位治療至少一年，有1653位治療至少兩年，有1569位治療至少三年，有1482位治療至少四年，並有838位治療至少五年。

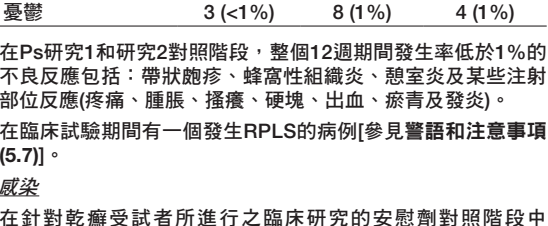
在Ps研究1與Ps研究2的安慰劑對照階段，STELARA®治療組中之發生率至少為1％且高於安慰劑組的不良反應如表3所示[參見臨床研究(14)]。

接受治療的受試者	STELARA®		
	安慰劑	45毫克	90毫克
鼻竇炎	51 (8%)	56 (8%)	49 (7%)
上呼吸道感染	30 (5%)	36 (5%)	28 (4%)
頭痛	23 (3%)	33 (5%)	32 (5%)
發燒	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)
腹瀉	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
背痛	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)

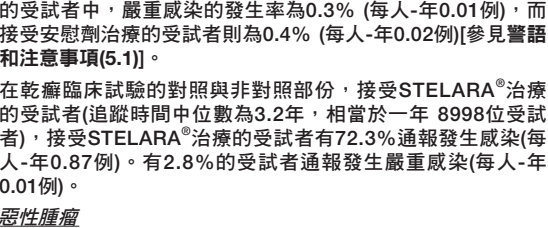


•注射完成後，維持壓住「推桿頭」，欲懸將針頭由皮膚拔出。慢慢鬆開壓住「推桿頭」的拇指，讓空針筒向上升起。直到整支針頭被針頭保護裝置包圍為止，如右圖所示：

•注射完成後，維持壓住「推桿頭」，欲懸將針頭由皮膚拔出。慢慢鬆開壓住「推桿頭」的拇指，讓空針筒向上升起。直到整支針頭被針頭保護裝置包圍為止，如右圖所示：



•注射完成後，維持壓住「推桿頭」，欲懸將針頭由皮膚拔出。慢慢鬆開壓住「推桿頭」的拇指，讓空針筒向上升起。直到整支針頭被針頭保護裝置包圍為止，如右圖所示：



•使用過的針筒應放置於可防針刺的容器中。

3 劑型與劑量規格

STELARA® (ustekinumab)為無色至淡黃色的溶液。

皮下注射

•注射劑：45毫克/0.5毫升或90毫克/毫升溶液，單次使用型預充式針筒

•注射劑：45毫克/0.5毫升溶液，單次使用型小瓶

靜脈輸注[請遵治療請使用喜達諾®靜脈注射液130毫克/26毫升]

4 禁忌

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

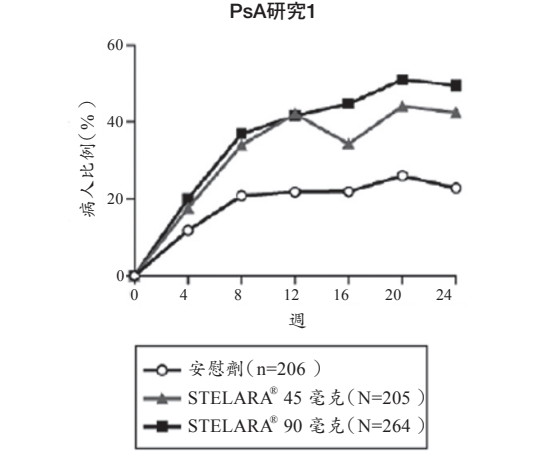
STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人[參見**警語和注意事項(6.6)**]。臨床重要之活動性感染症病人(例如活動性結核)。

STELARA®禁用於對ustekinumab或任何賦形劑會產生臨床上一明顯之過敏反應的病人

各次回診時達到ACR 20療效反應的病人比例如圖1所示。

圖1：在24週期間達到ACR 20療效反應的病人比例



ACR療效反應標準之個別評估項目的評估結果如表8所示。

	PsA研究1		
	安慰劑 (N=206)	45毫克 (N=205)	90毫克 (N=264)
腫脹關節數 ^a			
基礎值	15	12	13
第24週時的平均變化	-3	-5	-6
兩腫關節數 ^b			
基礎值	25	22	23
第24週時的平均變化	-4	-8	-9
病人疼痛評估 ^c			
基礎值	6.1	6.2	6.6
第24週時的平均變化	-0.5	-2.0	-2.6
病人整體評估 ^d			
基礎值	6.1	6.3	6.4
第24週時的平均變化	-0.5	-2.0	-2.5
醫師整體評估 ^e			
基礎值	5.8	5.7	6.1
第24週時的平均變化	-1.4	-2.6	-3.1
失能指數(HAQ) ^f			
基礎值	1.2	1.2	1.2
第24週時的平均變化	-0.1	-0.3	-0.4
CRP (mg/dL) ^g			
基礎值	1.6	1.7	1.8
第24週時的平均變化	0.01	-0.5	-0.8

^a 腫脹關節計數 (0-66)

^b 兩腫關節計數 (0-68)

^c 視聽比量表，0=最佳，10=最差。

^d 健康評估問卷的失能指數；0=最佳，3=最差，評估病人進行下列活動的能力：穿衣/梳洗、起身、進食、行走、伸手、搬物、維持清潔衛生，以及維持日常生活活動。

^e CRP：（正常範圍為0.0-1.0 mg/dL）

達到ACR20：50、70療效反應者仍持續改善或維持療效至第52週（PsA研究1和PsA研究2）或至第100週（PsA研究1）。在PsA研究1中，第100時達到ACR20療效反應者分別為45毫克組57%、90毫克組64%。在PsA研究2中，第52時達到ACR20療效反應者分別為45毫克組47%、90毫克組48%。

在第24週時，使用ustekinumab組相較於與安慰劑組有顯著較多的病人比例達到修復後PsA療效反應標準（PsAARC），且達到PsAARC的療效反應者至第52週顯著100%。在第24週時，相較於安慰劑組，原主認為伴有周邊關節炎的骨痛炎的病人使用ustekinumab後，有較高的病人比例達到Bath慢性骨椎炎活動性指數（BASDAI）評分所指的50%與70%改善。

使ustekinumab組中達到療效反應者，其病人併用MTX與否療效反應相似，並皆可持續療效反應至第52週與第100週。曾使用抗TNF 製劑治療的病人使用ustekinumab組相較於安慰劑組，在第24週時達到較高的療效反應[在第24週時達到ACR20療效反應者：45毫克為37%；90毫克為34%；安慰劑組為15%（p<0.05)]，此療效反應可維持至第52週。

於基礎期患有骨質點炎^a或指炎^b的病人，在PsA研究1第24週時，ustekinumab治療組相較安慰劑組於骨質點炎和指炎評分有明顯改善。在PsA研究2中，接受90毫克ustekinumab組相較於安慰劑組，病人在第24週，於骨質點炎評分明顯善的改善和指炎評分有多項改善（未達統計顯著）。這些骨質點炎和指炎評分的改善維持至第52週與第100週。

放射影像顯示之療效反應

手部與足部的結構性受損，用與基礎期比較變化的形式表現於van der Heijde-Sharp整體評分（vdH-S score），以增加手部結構指骨間關節的方式修飾以供PsA研究1中預先指定的整合分析將PsA研究1與PsA研究2第27位受試者數據合併。透過修復vdH-S整體評分來量測第24週與基礎期的變化（平均值±標準差），相較於安慰劑組，ustekinumab呈現其統計意義的減輕結構性受損病情惡化的速率，分別為使用安慰劑組的評分0.97±3.85；使用ustekinumab 45毫克組的評分0.40±2.11（p<0.05）；使用ustekinumab 90毫克組的0.39±2.40（p<0.001）。這個療效源自PsA研究1並被認為與MTX的併用無關，且持續至第52週（整合分析）與第100週（PsA研究1）。

身體功能與健康相關的生活品質

在第24週時，依據健康評估問卷的失能指數（HAQ-DI）評估的結果，使用ustekinumab治療的病人，身體機能呈現明顯的改善。使用ustekinumab組病人，達到其臨床意義的改善（與基礎期相比±0.3 HAQ-DI評分）之病人比例顯著大於安慰劑組，以基礎期為準，HAQ-DI評分上的改善效果維持到第52週，第100週。

在第24週時，相較於安慰劑組，使用ustekinumab組在DLQI評分有顯著改善，改善效果維持到第52週、第100週。PsA研究2中，在第24週時，相較於安慰劑組，使用ustekinumab組在修復疾病治療的功能性修復-破壞（FACTIT-F）評分上有顯著改善。在修復項目，達到顯著臨床意義改善（FACTIT-F評分4分）的病人比例，使用ustekinumab組亦顯著大於安慰劑組。FACTIT評分的改善效果有維持到第52週。

14.3 克隆氏症

有三項隨機、雙盲、安慰劑對照性、多中心的臨床試驗曾針對中至重度活動性克隆氏症病人病人（克隆氏症活動性指數 [CDAI] 評分為 ≥ 220至≤ 450）評估ustekinumab的安全性與療效。此臨床發展計畫共包含兩項為期8週的IV誘導治療研究（UNITI-1：CD-I與UNITI-2：CD-2），然後再接著進行一項為期44週的皮下注射隨機分組停藥的維持治療研究（IM-UNITI：CD-3），總共進行52週的治療。

誘導治療研究共收納了1409位病人（UNITI-1，n=769；UNITI-2，n=640）。這兩項誘導治療研究的主要終點指標為第8週時受試者的臨床療效反應（定義為CDAI分值的降低幅度≥100分）。這兩項研究都是收集並分析療效相關資料至第8週時，同時接受口服皮质類固醇、免疫調節劑、氨基水楊酸鹽（aminosalicylates）及抗生治療是被允許的，且有75%的病人持續接受至少一種以上的併用藥物。在這兩項研究中，病人經隨機分組後於第0週IV投予單劑130毫克的ustekinumab，或投予安慰劑。相當於6毫克/公斤分劑劑量的ustekinumab，或投予安慰劑。

在UNITI-1研究中，病人先前曾使用抗TNFα藥物治療失敗或無法耐受其作用。約有48%先前曾使用一種抗TNFα藥物治療失敗，約有52%先前曾使用2或3種抗TNFα藥物治療失敗。在這項研究中，有29.1%的病人未能產生適當的初始療效反應（初始無反應者），69.4%曾產生療效反應但後續又喪失療效反應（初始無反應者），並有36.4%無法耐受抗TNFα藥物的作用。

UNITI-2研究中，病人先前曾使用至少一種傳統療法（包括皮质類固醇或免疫調節劑）治療失敗，且先前未使用抗TNFα藥物（68.6%）或先前曾接受抗TNFα藥物治療但並未失敗（31.4%）。

在UNITI-1與UNITI-2研究中，和安慰劑相比較，ustekinumab治療組達到臨床療效反應與緩解效果的病人比例都明顯較高（表9）。在使用ustekinumab治療的病人中，臨床療效反應與緩解療效最早在第3週即明顯可見，並可持續改善至第8週時。在這些誘導治療研究中，分組劑量組的療效表現與療效持續性都要優於130毫克劑量組，因此，建議採用分劑劑量做為IV誘導治療劑量。

表9：UNITI-1與UNITI-2研究中誘導治療的臨床療效反應與緩解效果				
	UNITI-1*		UNITI-2**	
	安慰劑 N=247	建議劑量的 ustekinumab N=249	安慰劑 N=209	建議劑量的 ustekinumab N=209
臨床緩解，第8週	18 (7.3%)	52 (20.9%) [†]	41 (19.6%)	84 (40.2%) [†]
臨床療效反應（100分），第6週	53 (21.5%)	84 (33.7%) [†]	60 (28.7%)	116 (55.5%) [†]
臨床療效反應（100分），第8週	50 (20.2%)	94 (37.8%) [†]	67 (32.1%)	121 (57.9%) [†]
70分療效反應，第3週	67 (27.1%)	101 (40.6%) [†]	66 (31.6%)	106 (50.7%) [†]
70分療效反應，第6週	75 (30.4%)	109 (43.8%) [†]	81 (38.8%)	135 (64.6%) [†]
臨床緩解的定義為CDAI評分<150；臨床療效反應的定義為CDAI評分降低至少100分，或達到臨床緩解效果				
70分療效反應的定義為CDAI評分降低至少70分				
* 抗TNFα藥物治療失敗				
** 傳統療法治療失敗				
† p<0.001				
‡ p<0.01				

維持治療研究（IM-UNITI）係針對388位在接受UNITI-1與UNITI-2中使用ustekinumab進行誘導治療後於第8週達到100分臨床療效反應的病人進行評估。病人在隨機分組後分別以90毫克ustekinumab每8週一次、90毫克ustekinumab每12週一次或安慰劑進行44週的皮下注射維持治療 [關於建議的維持治療劑量，請參見STELARA® Solution for Injection仿製之克隆氏症與潰瘍性結肠炎(2.3)]。

第44週時，ustekinumab治療組中仍維持臨床緩解效果及療效反應的病人比例明顯高於安慰劑組（參見表10）。

表10：IM-UNITI研究中仍維持臨床療效反應與緩解效果的病人比例(第44週：自投予誘導治療劑量算起共52週)			
	安慰劑 ^a N=131 [†]	90毫克 ustekinumab 每8週一次 N=128 [†]	90毫克 ustekinumab 每12週一次 N=129 [†]
臨床緩解	36%	53%	49%
臨床療效反應	44%	59%	58%

	30%	47% ^a	43% ^a
未使用皮质類固醇且達到臨床緩解效果			
下列病人中的臨床緩解效果：			
開始進行維持治療時已達到緩解效果的病人	46% (36/79)	67% (52/78) [†]	56% (44/78)
源自研究CRD3002的病人 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) [†]	57% (41/72)
未曾使用抗TNFα製劑的病人	49% (25/51)	65% (34/52) [†]	57% (30/53)
源自研究CRD3001的病人 [‡]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
臨床緩解的定義為CDAI評分<150；臨床療效反應的定義為CDAI評分降低至少100分，或達到臨床緩解效果			
* 安慰劑組包括對ustekinumab產生療效反應並於開始進行維持治療時經隨機分配接受安慰劑治療的病人。			
† 開始進行維持治療時已對ustekinumab產生100分臨床療效反應的病人。			
‡ 曾接受傳統療法治療失敗但使用抗TNFα製劑治療並未失敗的病人。			
§ 曾使用抗TNFα製劑治療無效或無法耐受其作用的病人。			
* p<0.01			
† p<0.05			
§ 名義上有意義(p<0.05)			

在IM-UNITI 1研究中，129位接受ustekinumab每12週一次治療的病人有29位未能維持療效反應，因此允許調整劑量，接受ustekinumab每8週一次的治療，喪失療效反應的定義為CDAI1評分≥220分，以及較基礎CDAI評分增加≥100分。這些病人在調整劑量16週後，有41.4%的病人達到臨床緩解的效果。

在UNITI-1與UNITI-2誘導治療研究中接受ustekinumab誘導治療8週後未達到臨床療效反應的病人（476位病人）仍可進入維持治療研究IM-UNITI的非隨機分組部份，當下即接受皮下注射90毫克ustekinumab的治療。8週之後，有50.5%的病人達到臨床療效反應，並繼續接受每8週一次的維持治療；第44週時，這些繼續接受維持治療的病人大部份都可維持療效反應（68.1%）及達到緩解效果（50.2%），其比例和一開始即對ustekinumab誘導治療產生療效反應的病人大致相當。

在131位對ustekinumab誘導治療產生療效反應並於開始進行維持治療研究時經隨機分配進入安慰劑組的病人中，有51位後來喪失療效反應，並接受每8週一次皮下注射90毫克ustekinumab的治療。喪失療效反應並重新開始接受ustekinumab治療的病人大部份都是在輸注誘導治療後的24週內重新開始接受ustekinumab治療。這51位病人在接受第一劑ustekinumab皮下注射劑量的16週之後，有70.6%達到臨床療效反應，並有39.2%達到臨床緩解效果。

在IM-UNITI 1研究中，完成44週治療的病人可進入一個延時試驗繼續接受治療。在進入延時試驗的病人之中，曾接受TNF治療失敗及曾接受傳統療法治療失敗的兩類病人之臨床緩解效果與臨床療效反應通常可持續至92週。

在這項對克隆氏症病人治療長達12年的延時試驗中，並未發現新的安全性顧慮。

內視鏡檢查

在一項子研究中，以內視鏡評估252位病人的結膜外觀，這些病人於基礎期的內視鏡檢查即有合格的疾病活動度。主要終點指標為克隆氏症炎症內視鏡檢查嚴重度評分（SES-CD）相較於基礎期的變化，其為跨越5個回結腸段的潰瘍有/無/大小、潰瘍覆蓋的結膜表面比例、受其他病變影響的結膜表面比例和縮小/狹窄的存在/類型的複合評分。在第8週，給予單劑靜脈輸注誘導劑量後，相較於誘導研究（n= 97，平均變化-0.7，p = 0.012），ustekinumab組（n=155，平均變化=-2.8）的SES-CD分數變化較大。

療效反應

在基礎期有引流瘻管的次族群病人（8.8%；n= 26）中，15位接受ustekinumab治療的病人中有12位（80%）於44週後達到瘻管反應（定義為相較於誘導研究的基礎期，引流瘻管的數量降低≥50%），相較於安慰劑組的5/11（45.5%）。

健康相關的生活品質

健康相關的生活品質是藉由IBDQ與SF-36問卷評估。在UNITI-1與UNITI-2研究中，相較於安慰劑組，接受ustekinumab治療的病人在第8週時的IBDQ總分與SF-36量表之心理健康層面總分顯示出統計上顯著增加及臨床上有意義的改善。在UNITI-2研究中，相較於安慰劑組，接受ustekinumab治療的病人在第8週時的SF-36量表之身體健康層面總分亦顯示出統計上顯著的增加及臨床上有意義的改善。相較於安慰劑組，接受ustekinumab治療病人的這些改善在IM-UNITI 1研究的44週後繼續體上有較好的維持。健康相關生活品質的改善在延時試驗中通常可維持至92週。

14.4 潰瘍性結腸炎

兩項隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心臨床研究，針對中至重度活動性潰瘍性結腸炎（定義為基礎值[第0週] Mayo評分為6至12分；內視鏡檢查分項評分≥2）成人病人，評估ustekinumab的安全性與療效。臨床發展計劃包含一項治療最長達16週的靜脈輸注誘導治療試驗（即UNITI-induction試驗），及後續上述試驗之一項為期44週的皮下注射隨機退出設計的維持治療研究（即UNITI-maintenance試驗），亦即至少52週的治療。

UNITI-induction與UNITI-maintenance試驗的療效結果以中央審查的內視鏡檢查結果為依據。

UNITI-induction試驗收納了961位病人。試驗主要評估指標為第8週時達到臨床緩解（定義為Mayo score評分≤2分，且無任何個別分項評分1）的受試者比率。病人於第0週經隨機分配分別接受依建議調整劑量[參見STELARA® Concentrate for Solution for Infusion 130 mg/26 mL台灣仿單中的表1]約6毫克/公斤的ustekinumab，固定劑量130毫克的ustekinumab，或安慰劑的單一劑量靜脈注射。

在基礎期及試驗期間，有52%病人持續併用口服皮质類固醇，28%病人持續併用免疫調節劑（AZA、6-MP或MTX），69%病人持續併用氨基水楊酸鹽（aminosalicylates）。所收納的病人必須未曾使用傳統療法（皮质類固醇或免疫調節劑）或至少一種生物製劑（TNFα拮抗劑及/或vedolizumab）治療失敗。有49%的病人曾使用傳統療法但非生物製劑治療失敗（其中有94%未曾使用生物製劑）。有51%的病人曾使用至少一種生物製劑治療失敗或無法耐受，並有17%的病人曾使用至少一種抗TNFα療法與vedolizumab治療失敗。

在UNITI-induction試驗中，ustekinumab治療組第8週達到臨床緩解的比率顯著高於安慰劑組（111）。早於治療第2週（最早錯定試驗回診的時間）以及之後的各次回診，ustekinumab組病人無盲腸出血或達到正常排便次數（定義為排便次數分項評分為0或1）的比率皆高於安慰劑組病人。且早於第2週，即可觀察到ustekinumab組與安慰劑組於部份Mayo評分與症狀緩解其顯著之療效。在選定的評估指標中，調整劑量組（6毫克/公斤）的療效優於130毫克劑量組，因此，建議靜脈輸注誘導的治療劑量採用調整劑量（6毫克/公斤）。

表11：總結UNITI-Induction試驗的重要療效結果(第8週)				
評估指標	安慰劑 N=319	%	Ustekinumab ^b N=322	%
臨床緩解 ^a	17	5%	50	16%
未曾使用生物製劑 ^c	15/151	10%	27/147	18%
非使用生物製劑治療失敗	15/158	9%	29/156	19%
先前曾使用生物製劑治療失敗	2/161	1%	21/166	13%
臨床療效反應 ^d	100	31%	199	62%
未曾使用生物製劑 ^c	54/151	36%	98/147	67%
非使用生物製劑治療失敗	56/158	35%	104/156	67%
先前曾使用生物製劑治療失敗	44/161	27%	95/166	57%
內視鏡檢查癒合 ^e	44	14%	87	27%
未曾使用生物製劑 ^c	32/151	21%	49/147	33%
非使用生物製劑治療失敗	33/158	21%	52/156	33%
先前曾使用生物製劑治療失敗	11/161	7%	35/166	21%
組織學-內視鏡檢查黏膜癒合 ^f	28/316	9%	58/315	18%
未曾使用生物製劑 ^c	21/148	14%	33/140	24%
非使用生物製劑治療失敗	22/155	14%	36/149	24%
先前曾使用生物製劑治療失敗	6/161	4%	12/166	13%
症狀緩解 ^g	72	23%	144	45%
症狀緩解且內視鏡檢查癒合 ^h	25	8%	67	21%

^a 採用STELARA® Concentrate for solution for infusion 130 mg/26 mL台灣仿單之表1中所述的依體重計算劑量療法ustekinumab輸注劑量。

^b 另有7位安慰劑組病人和9位ustekinumab（6mg/kg）組病人曾使用生物製劑治療但未失敗。

^c 臨床緩解的定義為Mayo評分≤2分，且無任何個別分項評分≥1。

^d 臨床療效反應的定義為Mayo評分較基礎值降低的幅度≥30%且為≥3分，且直腸出血分項評分較基礎值降低的幅度≥1分或直腸出血分項評分為0或1。

^e 內視鏡檢查癒合的定義為中央審查內視鏡檢查結果分項評分為0或1。

^f 組織學-內視鏡檢查黏膜癒合的定義為盲腸組織達到內視鏡檢查癒合（Mayo內視鏡檢查分項評分≤0或1）且組織學癒合（增生帶活性存在或免疫的陽囊（crypts）<5%，無腸窩破壞現象，且無糜爛、潰瘍或肉芽組織）的效果。

^g 症狀緩解的定義為Mayo排便次數分項評分為0或1且直腸出血分項評分0。

^h 症狀緩解且內視鏡檢查癒合的定義為排便次數分項評分為0或1，直腸出血分項評分為0，且內視鏡檢查分項評分為0或1。

ⁱ p<0.001

^j 名義上有意義(p<0.001)

UNITI-maintenance試驗，係針對523位在接受UNITI-induction試驗中靜脈注射投予單劑ustekinumab後，達到臨床療效反應的病人進行評估。病人經隨機分配後分別接受皮下注射90毫克ustekinumab每8週一次、90毫克ustekinumab每12週一次或安慰劑，進行為期44週的維持治療。

試驗結果顯示，ustekinumab治療兩組達到臨床緩解及臨床療效反應的病人比率，都顯著高於安慰劑組（表12）。

表12：總結UNITI-Maintenance試驗的重要療效結果（第44週：自誘導劑量開始投予起算共52週）			
	安慰劑 N=175	90毫克 每8週一次 N=176	Ustekinumab 90毫克 每12週一次 N=172
臨床緩解 ^a	24%	44%	38%
未曾使用生物製劑 ^b	32%	51%	47%
非使用生物製劑治療失敗	31%	48%	49%
先前曾使用生物製劑治療失敗	17% (15/88)	40% (36/91)	23% (16/70)
臨床療效反應持續至第44週 ^c	45%	71%	68%
未曾使用生物製劑 ^b	52%	77%	77%
非使用生物製劑治療失敗	51%	78%	77%
先前曾使用生物製劑治療失敗	39% (34/88)	65% (59/91)	56% (39/70)

無皮質類固醇臨床緩解 ^a	23%	42% ^a	38% ^a
未曾使用生物製劑 ^c	32% (27/84)	49% (39/79)	46% (44/95)
非使用生物製劑治療失敗	31% (27/87)	47% (40/85)	48% (49/102)
先前曾使用生物製劑治療失敗	16% (14/88)	37% (34/91)	23% (16/70)
臨床緩解持續至第44週 ^b	29%	51% ^a	44% ^a
未曾使用生物製劑 ^c	36% (30/84)	58% (46/79)	55% (52/95)
非使用生物製劑治療失敗	33% (30/87)	49% (48/85)	57% (57/102)
先前曾使用生物製劑治療失敗	23% (20/88)	45% (41/91)	26% (18/70)
臨床緩解持續至第44週 ^b	38%	58%	65% ^a
未曾使用生物製劑 ^c	36% (9/25)	75% (12/16)	70% (21/30)
非使用生物製劑治療失敗	36% (9/25)	67% (12/18)	72% (23/32)
先前曾使用生物製劑治療失敗	40% (8/20)	50% (10/20)	38% (3/8)
持久性部份Mayo緩解持續至第44週 ^b	35%	57% ^a	48% ^a
第44週症狀緩解 ^a	45%	68% ^a	62% ^a
第44週症狀緩解且內視鏡檢查合格 ^a	28%	48% ^a	41% ^a

^a 安慰劑組包括Ustekinumab IV患者發生緩解及基於開始治療時症狀緩解的定義為Mayo評分≥3，且無任何個別評分減1。

^b 臨床緩解的定義為Mayo評分≥3，且無任何個別評分減1。

^c 臨床緩解的定義為Mayo評分≥3，且無任何個別評分減1或無出血，且無出血評分減1。

^d 3.0分安慰劑組病人，6.0分Ustekinumab組病人及7.0分Q12W Ustekinumab組病人曾使用內視鏡檢查但無症狀。

^e 內視鏡檢查合格的定義為中央審查內視鏡檢查結果評分≥A0.1。

^f 無皮質類固醇臨床緩解的定義為病人在第44週時達到臨床緩解且無皮質類固醇。

^g 臨床緩解持續的定義為在維持治療後第44週達到臨床緩解的病人，從維持治療後第44週開始至第44週結束時達到臨床緩解。

^h 持久性部份Mayo緩解的定義為第44週之前所有有回響者（第44週部份Mayo緩解）的定義為Mayo≥3，且最後一次回響（≥第44週達到部份Mayo緩解）。

ⁱ 症狀緩解的定義為排便次數評分減1或為C1且直腸出血評分減0.1。

^j 症狀緩解且內視鏡檢查合格的定義為排便次數評分減1或為C1，直腸出血評分減0.1，且內視鏡檢查合格。

^k p<0.01

^l 名義上有意義(p<0.05)