

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：黃小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23601

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年03月14日

發文字號：111 裕字-第000402號

主旨：本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Stelara Solution for Injection，"瑞士"喜達諾注射液45毫克/毫升(衛部菌疫輸字第000957號)」仿單、外盒、包材內碼變更事宜，詳如說明段，請查照。

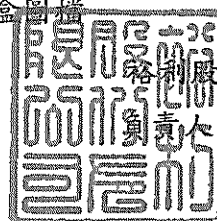
說明：

- 一、本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Stelara Solution for Injection，"瑞士"喜達諾注射液45毫克/毫升(衛部菌疫輸字第000957號)」仿單、外盒、包材內碼變更事宜，詳情如下表：

產品	包裝內容	目前版號	新版號	內碼(PCC code)	變更內容	預計到市場時間
Stelara 45mg/0.5mL	外盒	v03	v04	35756D (for Cilag only)	Remove co-promotion statement, PCC code, copyright year, version	Stelara 45mg 新版包裝已於2022/3/4 上市場 (新仿單 v2102 及外盒 v04), 批號為 LKSOKMJ。
Stelara 90mg/1mL and 45 mg/0.5mL	仿單	v2002	v2102	35757G (for Cilag only)	Remove co-promotion statement, version	

- 二、以上開變更事宜業已生效，3月上旬起新仿單之產品將陸續出貨，特此通知，懇請貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、衛福部核准函、追蹤版仿單、新版外盒圖檔

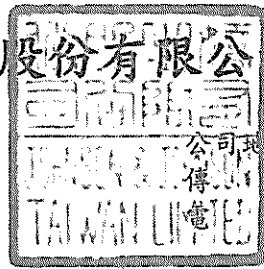


裕利股份有限公司

黃小姐



嬌生股份有限公司 函



地址：台北市中山區民生東路三段2號10及11樓
真：(02) 2593-9100
話：(02) 2593-9092

105台北市松山區南京東路四段126號10樓

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 111年 3月11日

發文字號：(111)台嬌字第0052號

主旨：函告本公司產品「“瑞士”喜達諾注射液®注射劑45毫克/毫升 (STELARA Solution for Injection) (衛部菌疫輸字第000957號)」仿單、外盒、包材內碼變更事宜，煩請 貴公司代為發函至各醫院，函文如下：

「主旨：函告本公司產品「“瑞士”喜達諾注射液®注射劑45毫克/毫升 (STELARA Solution for Injection) (衛部菌疫輸字第000957號)」仿單、外盒、包材內碼變更事宜，詳如說明段，請查照。

說明：

- 一、本公司產品「“瑞士”喜達諾注射液®注射劑45毫克/毫升 (STELARA Solution for Injection) (衛部菌疫輸字第000957號)」仿單、外盒、包材內碼變更事宜，詳情如下表：

產品	包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	預計到市場時間
Stelara 45 mg/0.5mL	外盒	v03	v04	35756D	Remove co-promotion statement, PCC code, copyright year, version	Stelara 45mg 新版包裝已於 2022/3/4 上市場 (新仿單 v2102 及外盒 v04), 批號為 LKS0KMJ。
Stelara 90mg/1mL and 45 mg/0.5mL	仿單	v2002	v2102	35757G	Remove co-promotion statement, version	

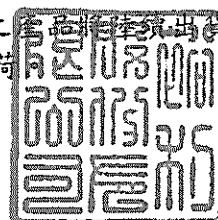
- 二、隨函檢附相關附件如下：

- (一) TFDA核准函
- (二) 打樣版之中文仿單
- (三) 列印版之中文仿單
- (四) 追蹤修訂版之中文仿單
- (五) 蓋騎縫章之仿單核定本
- (六) 新版外盒

以上開變更事宜業已生效，3月上旬起新版仿單之產品將陸續出貨，特此通知 貴院。懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

負責人田中美由紀

嬌生股份有限公司



正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐 02-27877421

電子郵件信箱：

104

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國110年10月7日

發文字號：衛授食字第1106015731號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本各1份

主旨：貴公司申請「"瑞士"喜達諾注射液(Stelara Solution for Injection)」(衛部菌疫輸字第000957號)用法用量及仿單變更一案(案號：1106015731)，本部同意，請查照。

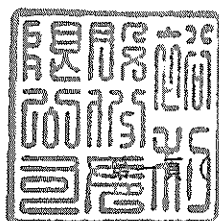
說明：

- 一、復貴公司110年5月27日(110)台嬌登字第186號藥品變更登記申請書及110年9月29日(110)台嬌登字第404號。
- 二、核准變更項目：用法用量及仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。如同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人彭宜靖聯絡，電話：(02)8170-6000#510，E-mail: ycpeng904@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



共一頁

裝

訂

線

“瑞士”喜達諾®注射液

STELARA® Solution for Injection

街郵菌疫輸字第 000957 號
本藥限由醫師使用

1 適應症與用途

乾癬(Ps)

- (1) 適用於治療適合接受光療或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人(18歲(含)以上)。
- (2) 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兒童及青少年病人(6歲(含)以上)。

乾癬性關節炎(PsA)

- (1) 適用於治療對疾病修飾型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18歲及以上)活動性乾癬性關節炎。可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用。
- (2) 可單獨使用，亦可與methotrexate (MTX)併用，可以減輕疾病造成的關節結構性受損。

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

- 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TNF α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TNF α藥物之病人。
 - 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病人。

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

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毫克的劑量也證實可產生療效。不過，這類病人使用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(6歲(含)以上)

用於治療乾癬時，STELARA®的給藥方式為皮下注射。

依據體重，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 ^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) × 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。

表2 <60 kg兒童乾癬病人的STELARA®注射體積

給藥時的體重(kg)	劑量(mg)	注射體積(mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
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。
- 對伴有中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)]。

投予起始靜脈輸注劑量後的第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，可在此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8週投藥一次可能會有益處。[參見臨床研究(14)]

根據臨床判斷，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)]

在第16週或改變給藥頻率至每8週投藥一次後的第16週，若沒有證據顯示臨床治療益處，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])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。

對克氏症或潰瘍性結腸炎病人，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。

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歲以下之克氏症兒童的安全性及療效尚未被建立。目前沒有相關數據。

2.4 一般投藥考量

- 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®。
- 預充填式針筒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接觸此針頭套。
- 建議每次注射都應施打於和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爛瘡、瘀傷、紅斑或硬化現象的區域。使用單劑小瓶裝的產品時，建議使用27號½吋的針頭。
- 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®是否有微粒異物或變色的現象。
- STELARA®為澄清、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，或是出現其它的微粒異物，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 裝有針頭安全保護裝置之STELARA®預充填式針筒的投藥指示
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「針頭保護裝置啟動夾」。

- 注射劑：45毫克/0.5毫升溶液，單次使用型小瓶

替脈輸注[請參治療請使用韋達諾®替脈注射液 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明顯之過敏反應的病人[參見警語和注意事項(5.6)]。臨床上重要之活動性感染病人(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)

5.1 感染

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，曾有發生嚴重細菌、黴菌及病毒感染的報告[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。在乾癬病人中所發生的嚴重感染包括肺炎、蜂窩性組織炎、肺炎、闌尾炎、敗血症、骨髓炎、病毒疹、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包括肺炎、克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人中所發生的嚴重感染或其他具臨床意義的感染，包括肛門膿腫、胃腸炎、眼部皰疹、肺炎及李斯特菌腦膜炎。

對患有任何臨床上重要之活動性感染的病人，在感染消退或接受足夠的治療之前，不可開始使用STELARA®治療。對患有慢性感染或有復發性感染病史的病人，開始使用STELARA®前應先權衡治療的風險和效益。

應囑咐病人，在使用STELARA®治療期間如果出現感染徵兆或症狀，應就醫診治，如果發生嚴重或具臨床意義的感染，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

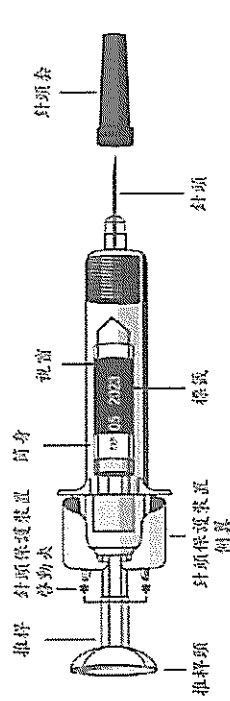
遺傳性缺乏IL-12/IL-23的人特別容易發生分枝桿菌(包括非結核性環境分枝桿菌)、沙門氏菌(包括非傷寒菌株)、以及接種卡介苗(BCG)所引起的瀰漫性感染。此類病人曾有發生嚴重感染及死亡的報告。

目前並不確知因使用STELARA®治療而出現顯性IL-12/IL-23阻斷現象的病人是否可能較容易發生這類型的感染。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。

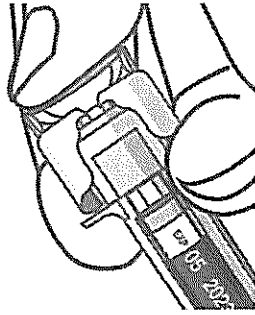
5.3 治療前的結核病評估(請參考STELARA®風險管理計畫)

在開始使用STELARA®治療之前，應先評估病人是否有結核病感染。

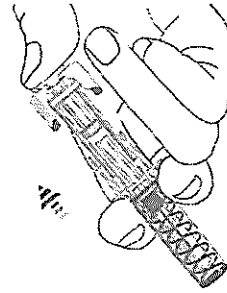
對患有活動性結核病感染的人，切勿投予STELARA®。應在使用STELARA®之前即開始針對潛伏性結核病進行治療。對有潛伏性或活動性結核病史但無法確定是否已接受足夠療程的病人，也應考慮在開始使用STELARA®之前能以抗結核病治療。對接受STELARA®治療的病人，在治療期



- 握住筒身，移除針頭套。切勿碰住「推桿」或「推桿頭」，否則「推桿」可能會移動。若預充式針筒掉落在「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個異當中，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」的狀態將針頭由皮膚拔出。慢慢鬆開壓住「推桿頭」的拇指，讓空氣筒向上升起，直到整支針頭被針頭保護裝置包裹為止，如下圖所示：



- 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

問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 治療前B型肝炎與C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C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。在臨床研究中曾有接受STELARA [®] 治療之受試者發生惡性腫瘤的報告[參見不良反應(6.1)]。醫齒類動物模型研究顯示，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過使用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瘤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，應檢測非黑色素瘤皮膚癌的出現。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 曾有在使用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的明顯過敏反應，應施以適當的治療，並停用STELARA [®] 。	
5.7 可逆性後部白質腦病變候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome) 在乾燥及乾燥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變候群(RPLS)的病例。該名受試者在將近兩年的期間共使用了12劑STELARA [®] ，並曾出現頭痛、癲癇發作及意識混淆的症狀。該受試者後來即未再注射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中並未發現任何RPLS病例。	
RPLS是一種神經疾患，但並非由糖類脫失或一種已知的感染原所造成。RPLS的表現包括頭痛、癲癇發作、意識混淆及視覺障礙。被認為和RPLS有關的狀況包括子癲前症、子癲、急性高血壓、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。 如果懷疑發生RPLS，應施以適當的治療，並停用STELARA [®] 。	
5.8 免疫接種 在開始使用STELARA [®] 治療之前，病人應依據現行免疫接種原則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(live vaccine)。在使用STELARA [®] 治療期間或開始治療前一年內或停止治療後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	

種後產生頑發傳染感染的資料。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[®]治療的病人可同時接受過去活性或非活性疫苗。

STELARA[®]長期治療不會抑制對於肺炎鏈球菌(pneumococcal polysaccharide)或破傷風(tetanus)疫苗的體液免疫反應。

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

在乾燥的臨床研究中並未評估過將STELARA[®]與其他免疫抑制劑或光療合併用的安全性。在利用基因控制技術使小鼠同時缺乏IL-12與IL-23或僅缺乏IL-12，其發生紫外線誘發皮膚癌的時間會較早且較頻繁[參見非臨床毒物學(13.1)]。

6 不良反應

以下的嚴重不良反應在本份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(5.6)]
- 可逆性後部白質腦病變候群[參見警語和注意事項(5.7)]

6.1 臨床研究的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在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和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。

乾燥臨床研究

以下安全性資料係反映3117位乾燥受試者使用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	不良反應	
	安慰劑	STELARA [®]
	665	45毫克 664 90毫克 666
鼻咽炎	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%)
疲倦	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)
腹瀉	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
背痛	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
暈眩	8 (1%)	8 (1%)	14 (2%)
咽喉疼痛	7 (1%)	9 (1%)	12 (2%)
搔癢	9 (1%)	10 (2%)	9 (1%)
注射部位紅斑	3 (<1%)	6 (1%)	13 (2%)
肌痛	4 (1%)	7 (1%)	8 (1%)
憂鬱	3 (<1%)	8 (1%)	4 (1%)

在Ps研究1和研究2對照階段，整個12週期間發生率低於1%的不良反應包括：帶狀皰疹、蜂窩性組織炎、憩室炎及某些注射部位反應(疼痛、腫脹、搔癢、硬塊、出血、瘀青及發炎)。

在臨床試驗期間有一個發生RPLS的病例[參見警語和注意事項(5.7)]。

感染

在針對乾癬受試者所進行之臨床研究的安慰劑對照階段中(接受安慰劑治療之受試者的平均追蹤時間為12.6週，接受STELARA®治療的受試者則為13.4週)，接受STELARA®治療的受試者有27%通報發生感染(每人一年1.39例)，而接受安慰劑治療的受試者則有24%(每人一年1.21例)。在接受STELARA®治療的受試者中，嚴重感染的發生率為0.3%(每人一年0.01例)，而接受安慰劑治療的受試者則為0.4%(每人一年0.02例)[參見警語和注意事項(5.1)]。

在乾癬臨床試驗的對照與非對照部份，接受STELARA®治療的受試者(追蹤時間中位數為3.2年，相當於一年8998位受試者)，接受STELARA®治療的受試者有72.3%通報發生感染(每人一年0.87例)。有2.8%的受試者通報發生嚴重感染(每人一年0.01例)。

惡性腫瘤

在乾癬臨床試驗的對照與非對照部份(追蹤時間中位數為3.2年，相當於一年8998位受試者)，接受STELARA®治療的受試者有1.7%通報發生惡性腫瘤(不包括非黑色素皮膚癌)(每100人一年0.60例)。在接受STELARA®治療的受試者中，非黑色素皮膚癌的通報率為1.5%(每100人一年0.52例)[參見警語和注意事項(5.5)]。在臨床試驗中，除非黑色素瘤皮膚癌以外，最常觀察到的惡性腫瘤有：前列腺癌、大腸直腸癌、原位黑色素瘤、乳癌、淋巴瘤。在臨床試驗的對照與非對照部份，接受STELARA®治療的受試者，除了非黑色素瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤的類型數目，與依據SEER資料庫中所預期的一般美國人民(以年齡、性別和種族調整)是相似的。¹

兒童族群

在6歲(含)以上患有斑塊性乾癬的兒童病人的副作用有兩項針對中至重度斑塊性乾癬兒童病人所進行的第三期試驗曾研究過ustekinumab的安全性。第一項試驗是針對110位(亞洲人：5.5%，白人：89.1%，

他：5.5%)12到17歲的病人治療長達60週(CADMUS)，第二項試驗是針對44位(亞洲人：2.3%，白人：90.9%，其他：6.8%)6到11歲的病人治療長達56週(CADMUS Jr)。整體而言，在這兩項試驗中，經過報告的不良事件與之前成人斑塊性乾癬研究相似，如表4。

表 4 在 CADMUS 試驗及 CADMUS Jr. 試驗中，整個 12 週期間之受試者通報的不良反應

	CADMUS Jr.				CADMUS			
	Ustekinumab 建議劑量	安慰劑	Ustekinumab 劑量的一半	Ustekinumab 建議劑量	Ustekinumab 建議劑量	安慰劑	Ustekinumab 建議劑量	合併
接受治療的受試者	44	37	37	36	110			
鼻咽炎	4 (9.1%)	10 (27.0%)	5 (13.5%)	1 (2.8%)	16			
上呼吸道感染	5 (11.4%)	2 (5.4%)	1 (2.7%)	3 (8.3%)	6 (5.5%)			
頭痛	2 (4.5%)	2 (5.4%)	4 (10.8%)	3 (8.3%)	9 (8.2%)			
發燒	1 (2.3%)	0	0	1 (2.8%)	4 (3.6%)			
眼痛	0	0	0	2 (5.6%)	2 (1.8%)			
背痛	0	0	1 (2.7%)	0	1 (0.9%)			
憂鬱	1 (2.3%)	0	0	0	0			
注射部位紅斑	5 (11.4%)	0	0	0	0			
肌痛	0	0	1 (2.7%)	0	1 (0.9%)			

乾癬性關節炎臨床研究

曾針對兩項以活動性乾癬性關節炎(PsA)成人病人所進行之隨機、雙盲、安慰劑對照性研究中的927位病人評估STELARA®的安全性。STELARA®在PsA病人的整體安全性和臨床研究中所見的安全性概況相符合。在PsA臨床試驗的安慰劑對照部份，接受STELARA®治療的病人，關節痛、噁心及牙齒感染的發生率較接受安慰劑治療之病人高(關節痛的發生率分別為3%與1%，噁心為3%與1%，牙齒感染為1%與0.6%)。

克隆氏症臨床研究

曾針對三項隨機、雙盲、安慰劑對照性、平行分組、多中心研究中的1407位中至重度活動性克隆氏症病人(克隆氏症活動性指數[CDAI]高於或等於220並低於或等於450)評估STELARA®的安全性。STELARA®的整體安全性概況與在乾

痛及乾癆性關節炎臨床研究中可見的安全性概況一致。在克隆氏症臨床試驗的安慰劑對照部分，觀察到接受STELARA®治療的病人相較於接受安慰劑的病人有較高的瘡癤(0.7% vs. 0.4%)、無力(1.2% vs. 0.4%)、嘔吐(3.6% vs. 2.6%)及外陰陰道黴菌感染(0.9% vs. 0.4%)發生率。

驗注相關反應

未有過敏性反應或其他嚴重輸注反應的通報。在這些研究中，466位接受安慰劑治療的病人及470位接受STELARA®建議劑量治療的病人分別有2.4%及2.6%通報於輸注期間或輸注一小時內發生不良反應。

6.2 免疫原性(Immunogenicity)

在乾癆與乾癆性關節炎臨床研究中，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。在乾癆的臨床研究中，對ustekinumab產生抗體與ustekinumab血清濃度以及療效降低有關。在乾癆研究中，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。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。

上述數據係反映ustekinumab抗體檢測結果呈陽性反應的受試者比例，並且極為依賴分析方法的敏感度與專一性。此外，在一種分析方法中所觀察到的抗體陽性率可能會受到多種因素的影響，包括檢體的處理、採集檢體的時間、併用的藥物、以及既有的疾病。基於這些因素，比較對ustekinumab和對其它藥物產生抗體的發生率時，將可能會造成誤導。

6.3 上市後的使用經驗

在STELARA®的核准後使用期間曾有發生下列不良反應的報告。由於這些反應都是由不確定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用STELARA®間的因果關係。

免疫系統疾患：嚴重過敏反應(包括過敏性休克與血管性水腫)、其它過敏反應(包括皮膚疹與蕁麻疹)。

呼吸道、胸部及縱膈異常：過敏性肺炎、嗜伊紅性白血球肺炎、間質性肺炎、隱源性器質性肺炎。

皮膚反應：膿皰性乾癬、紅皮性乾癬、過敏性血管炎。

感染與傳染：下呼吸道感染、竇炎。

7 藥物交互作用

7.1 活性疫苗

活性疫苗不可與STELARA®同時併用[參見警語和注意事項(5.8)]。

7.2 合併治療

在乾癆的研究中，目前尚未評估將STELARA®與免疫抑制劑或光療合併用的安全性[參見警語和注意事項(5.9)]。在乾癆性關節炎的研究中，與methotrexate併用似乎並不會影響STELARA®的安全性或療效。在克隆氏症的研究中，約有30%

的病人合併使用免疫調節劑(6-mercaptopurine、azathioprine、methotrexate)，且約有40%的病人合併使用皮質類固醇。這些合併治療似乎並不會影響STELARA®整體的安全性或療效。

7.3 CYP450受質

在長期發炎的情況下，CYP450酵素的生成會因某些細胞激素(如IL-1、IL-6、IL-10、TNF α 、IFN)的濃度升高而改變。因此，STELARA®(IL-12和IL-23的拮抗劑)應可使CYP450酵素的生成正常化。同時使用CYP450受質類藥物(尤其是治療指數狹窄的藥物)治療的病人使用STELARA®時，應考慮監測治療效果(如warfarin)或藥物濃度(如cyclosporin)，並視需要調整個別藥物的劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

7.4 過敏原免疫治療

目前尚未針對曾接受過敏原免疫治療的病人進行STELARA®的評估。

STELARA®可能會降低過敏原免疫治療的保護效果(減少耐受性)，並可能會增加對過敏原免疫治療藥物產生過敏反應的風險。因此，對正在接受或曾經接受過敏原免疫治療的病人應特別小心，尤其要注意過敏性休克。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

對孕婦使用STELARA®方面的有限資料，尚不足以確認是否存在有藥物相關風險[參見試驗資料]。在動物生殖發育毒性研究中，對懷孕猴子授予暴露量較人類於最高建議皮下注射劑量(MRHD)下所達到之暴露量高出100倍的ustekinumab之後，並未發現任何不良發育影響。

所有的孕婦都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。目前並不知道本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2%至4%與15%至20%。

試驗資料

人類試驗資料

在觀察性研究、已發表的病例報告及上市後的監視資料中，對孕婦使用STELARA®方面的資料有限，尚不足以確認是否存在有藥物相關風險。

動物試驗資料

曾在兩項以食蟹猴所進行的胚胎-胎兒發育毒性研究中進行ustekinumab的探討。懷孕的猴子於器官形成期間以每週皮下注射兩次或每週靜脈注射一次的方式授予ustekinumab之後，在其胎兒中並未發現任何致時胎作用或其它的不良發育影響。懷孕猴子的ustekinumab血中濃度要比連續4週每週皮下注射一次90毫克ustekinumab之病人的血中濃度高出100倍。

在一項綜合的動物胚胎-胎兒發育與出生前後發育毒性研究中，對懷孕的食蟹猴

於器官形成初期至生產後第33天每週皮下注射兩次暴露量較人類皮下注射暴露量高出100倍的ustekinumab。在一隻注射22.5毫克/公斤之ustekinumab的猴子與一隻注射45毫克/公斤劑量的猴子所生下的仔猴中有新生猴子死亡的案例。新生猴子自出生後至6個月大期間，在官能發育、形態發育或免疫功能發育方面皆未出現任何與ustekinumab相關的影響。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於ustekinumab是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資料。Ustekinumab會出現於授乳ustekinumab之泌乳母體的乳汁中。由於在泌乳生理學方面有其物種特異性的差異，因此，動物試驗的資料可能無法可靠地預測人類乳汁中的藥物含量。母體的IgG已知會出現於人類的乳汁。已發表的資料顯示，餵哺母乳之嬰兒的全身暴露量預期應該很低，因為ustekinumab是大分子，並且在胃腸道中會降解。然而，如果ustekinumab會轉移進入人類的乳汁，目前並不確定知胃腸道中的局部暴露會造成何種影響。

應將餵哺母乳對發育與健康的好處和母親對 STELARA® 的臨床需求，以及 STELARA® 或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響放在一起考慮。

8.4 兒童之使用

對於年齡小於六歲之乾癬兒童病人或小於十八歲之乾癬性關節炎兒童及青少年病人，STELARA® 的安全性及有效性尚未確立。對於年齡小於十八歲之克羅氏症與潰瘍性結腸炎兒童及青少年病人，STELARA® 治療的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在6709位使用STELARA® 治療的受試者中，有3534位65歲(含)以上受試者(包括183位乾癬病人、695位乾癬性關節炎病人、58位克羅氏症與434位潰瘍性結腸炎病人)，其中有40位75歲(含)以上的受試者。在核准適應症的臨床研究中，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整體性差異，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。

10 過量

臨床研究曾將靜脈注射予最高達6毫克/公斤的單一劑量，但並未發現任何具有量限制性的毒性反應(dose-limiting toxicity)。萬一用藥過量，建議監視病人是否出現任何不良反應或影響的徵兆或症狀，並立即開始進行適當的症狀治療。

11 性狀說明

Ustekinumab是一種可對抗IL-12與IL-23細胞激素之p40次單元的人類IgG1κ單株抗體。Ustekinumab乃是利用DNA重組技術在一種經充分鑑定的重組細胞株中生產，並利用標準生物製程技術純化而得。其製造過程也包含了清除病毒的步驟。Ustekinumab含有1326個胺基酸，其估計分子量介於148,079與149,690道爾頓

(Daltons)之間。

STELARA® (ustekinumab)注射劑為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的溶液，並可能含有微量的透明或白色微粒，pH值為5.7-6.3。

STELARA® 皮下注射用(STELARA® Solution for Injection, 維持治療時使用)

皮下注射用之劑量規格包括45毫克ustekinumab/0.5毫升與90毫克ustekinumab/1毫升的無菌溶液，盛裝於裝有固定式27號、½吋針頭的單次使用型預充填式針筒中，或是盛裝於附有包膜瓶塞、容量為2毫升之單次使用型的玻璃小瓶中。注射針筒包裝含有一個推動式的針頭保護裝置，以及一個含有乾燥天然橡膠(一種乳膠衍生物)成分的針頭套。

每支0.5毫升的預充填式針筒或小瓶可提供45毫克ustekinumab、L-histidine與L-histidine monohydrochloride monohydrate (0.5 毫克)、Polysorbate 80 (0.02 毫克)、以及Sucrose (38 毫克)。

每支1毫升的預充填式針筒可提供90毫克ustekinumab、L-histidine與L-histidine monohydrochloride monohydrate (1 毫克)、Polysorbate 80 (0.04 毫克)、以及Sucrose (76 毫克)。

STELARA® 靜脈輸注用(STELARA® Concentrate for Solution for Infusion)

130mg/26ml
靜脈輸注用之劑量規格為130毫克ustekinumab/26毫升，盛裝於附有包膜瓶塞、容量為30毫升之單次使用型的玻璃小瓶中。

每支26毫升的小瓶可供予130毫克ustekinumab、EDTA disodium salt dihydrate(0.52毫克)、L-histidine(20毫克)、L-histidine hydrochloride monohydrate(27毫克)、L-methionine(10.4毫克)、Polysorbate 80(10.4毫克)、以及sucrose(2210毫克)。

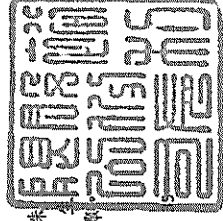
12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Ustekinumab是一種人類IgG1κ單株抗體，它會專一性地和IL-12與IL-23細胞激素的p40蛋白次單元相結合。IL-12與IL-23都是天然生成的細胞激素，並且涉及發炎及免疫反應，例如自然殺手細胞的活化以及CD4⁺ T細胞的分化與活化。體外模型研究顯示，ustekinumab會阻斷IL-12及IL-23與其共用的細胞表面受體鏈IL-12β1發生交互作用，從而阻斷這些細胞激素所媒介的傳訊反應(signaling)與細胞激素串流反應(cytokine cascade)。細胞激素IL-12與IL-23已被認定是慢性發炎的重要促成因子，而慢性發炎則是克羅氏症的標誌印記。結腸炎的動物模型研究顯示，IL-12與IL-23的p40次單元(ustekinumab的作用目標)發生基因缺陷或抗體阻斷可產生保護作用。

12.2 藥效學

在一項小型的探索性研究中，根據患有乾癬的受試者在基礎期及治療兩週後所進行之皮膚病切片檢查的評估結果，其分子作用目標IL-12與IL-23的mRNA表現量有降低的現象。



力學參數(廓清率與分佈體積)並無明顯改變。

兒童

6 到 17 歲兒童乾癬病人使用依體重計算的建議劑量與成人乾癬病人使用成人劑量，其 ustekinumab 血清濃度相似。然而，兒童乾癬病人使用依體重計算的建議劑量一半組，其 ustekinumab 血清濃度一般低於成人乾癬病人使用成人劑量組。

克隆氏症病人

克隆氏症病人中，體重、血清白蛋白數值、C 反應蛋白(CRP)、TNF 拮抗劑治療失敗的狀態、性別、種族(亞洲人與非亞洲人)以及拮抗 ustekinumab 抗體的狀態都會影響 ustekinumab 清除率的變化，然而體重是影響分佈體積的主要因素。同時併用免疫調節劑並不會顯著影響 ustekinumab 在體內的動態。當在代表範圍的共變量值或分類數據中進行評估時，這些統計上顯著的共變項對於個別藥物動力學參數的影響在±20%以內，這些數據仍在 ustekinumab 觀察到的藥物動力學的總體變異範圍內。

藥物交互作用研究

以人類肝細胞體外研究來評估 IL-12 或 IL-23 對 CYP450 酵素的調控作用，此研究顯示 IL-12 和/或 IL-23 在 10ng/mL 的濃度下，並不會影響人類 CYP450 酵素(CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 或 3A4)的活性。然而，體外研究數據的臨床相關性尚未被建立[參見藥物交互作用(7.3)]。

目前尚未針對 STELARA® 進行過體內藥物交互作用研究。

族群藥物動力學資料的分析顯示，在乾癬性關節炎病人中，ustekinumab 的廓清率並不會因併用 MTX、NSAIDs 及口服皮質類固醇或先前曾使用 TNF 阻斷劑而受到影響。

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過用以評估 STELARA® 之致癌性或致突變性的動物研究。已發表的文獻顯示，投予鼠類的 IL-12 會使被移植腫瘤的小鼠出現抗腫瘤作用，而在移除 IL-12/IL-23p40 的小鼠或投予抗 IL-12/IL-23p40 抗體的小鼠中，宿主對腫瘤的防禦反應則有降低的現象。在利用基因控制技術使其同時缺乏 IL-12 與 IL-23 或僅缺乏 IL-12 的小鼠中，發生紫外線誘發性皮膚癌的時間要比野生小鼠早且較頻繁。目前並不確知這些小鼠模型實驗的發現與人類發生惡性腫瘤風險的關聯性。

對公食猴猴於交配前與交配期間每週皮下注射兩次劑量高達 45 毫克/公斤(以毫克/公斤為比較基礎，相當於 MRHD 的 45 倍)的 ustekinumab 之後，並未發現任何生育力方面的影響。不過，目前尚未針對交配後的母猴評估過生育力與懷孕的結果。

對母小鼠於懷孕前與懷孕初期每週皮下注射兩次劑量高達 50 毫克/公斤的類似

12.3 藥物動力學

吸收

對患有乾癬的受試者皮下注射單劑 45 毫克(N=22)及 90 毫克(N=24)的 ustekinumab 後，達到最高血中濃度的中位時間(T_{max})分別為 13.5 天與 7 天。對健康受試者(N=30)皮下注射單劑 90 毫克的 ustekinumab 後，其中位 T_{max} 值(8.5 天)和患有乾癬的受試者大致相當。

對乾癬病人皮下注射多重劑量的 STELARA® 後，可於第 28 週達到 ustekinumab 的穩定狀態血中濃度。體重低於或等於 100 公斤並接受 45 毫克劑量的病人血中 ustekinumab 平均(±SD)穩定狀態谷濃度為 0.69 ± 0.69 mcg/mL。體重大於 100 公斤並接受 90 毫克劑量的病人則為 0.74 ± 0.78 mcg/mL。在每 12 週皮下注射一次的情況，血中 ustekinumab 濃度並無明顯累積。

對克隆氏症病人投予建議的靜脈輸注誘導治療劑量之後，ustekinumab 的平均尖峰血中濃度為 125.2±33.6 mcg/mL。從第 8 週開始，每 8 週投予一次建議的皮下注射維持治療劑量(90mg ustekinumab)。在開始投予第二劑維持治療劑量前即可達到穩定狀態 ustekinumab 濃度。在每 8 週皮下注射一次的情況下，ustekinumab 的濃度並無明顯的隨時間累積的現象。每 8 週投予一次 90mg ustekinumab 的平均穩定狀態谷底濃度為 2.51±2.06 mcg/mL。

分佈

一項 ustekinumab 的族群藥物動力學分析顯示，在克隆氏症病人中，中央室分佈體積為 2.74 升(95% CI: 2.69, 2.78)，穩定狀態下的總分佈體積為 4.62 升。

排除

就所有的乾癬研究而言，皮下注射後的平均半衰期(±標準差)介於 14.9±4.6 至 45.6±80.2 天之間。一項 ustekinumab 的族群藥物動力學分析顯示，在克隆氏症病人中，廓清率為 0.19 升/日(95% CI: 0.185, 0.197)，估計終端半衰期中位數約為 19 天。

代謝

目前尚未釐清 ustekinumab 的代謝途徑。由於 ustekinumab 是一種人類 IgG1κ 單株抗體製劑，因此一般認為它會以類似內源性 IgG 的方式透過分解代謝途徑(catabolic pathway)分解成小分子的肽與氨基酸。

特殊族群

體重

在投予相同劑量的情況下，患有乾癬或乾癬性關節炎且體重超過 100 公斤之受試者的血清 ustekinumab 濃度中位數會較體重 100 公斤(含)以下的受試者低。受試者的血清 ustekinumab 谷底濃度中位數，在 90 mg 組中體重較重(超過 100 公斤)的受試者，與在 45 mg 組中體重較輕(100 公斤(含)以下)的受試者是相當的。

年齡：老年族群

曾在一項族群藥物動力學的分析中(1937 位乾癬病人中有 106 位的年齡 ≥ 65 歲)評估過年齡對 ustekinumab 之藥物動力學的影響。在 65 歲以上的受試者中，藥物動

IL-12/IL-23-p40抗體之後，並未發現任何生育力方面的影響。

13.2 動物毒物學及(或)藥理學

在一項為期26週的毒物學研究中，每週皮下注射兩次45毫克/公斤之ustekinumab的十隻猴子中，有一隻發生細菌感染。

14 臨床研究

14.1 乾癬

有兩項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究(Ps研究1與Ps研究2)一共收錄了1996位18歲(含)以上的斑塊性乾癬受試者，這些受試者的受檢體表面積皆至少為10%，乾癬面積與嚴重度指數(PASI)的評分皆≥12，並且都適合接受光療或全身性治療。這些研究排除了濕疹、紅皮性或眼瞼性乾癬的病人。

Ps研究1收錄了766位受試者，Ps研究2則收錄了1230位受試者。這兩項研究到第28週都是採用相同的设计，在這兩項研究中，受試者都是依相同的比例隨機分配進入安慰劑組或45毫克或90毫克的STELARA®治療組。隨機分組後進入STELARA®治療組的受試者，皆於第0、4與第16週施打45毫克或90毫克的劑量。隨機分組後於第0週與第4週施打安慰劑的受試者則於第12與第16週時轉換成STELARA® (45毫克或90毫克)。

這兩項研究的終點評估指標皆為第12週之PASI分數較基線值減低至少75%(PASI 75)以及醫師整體評估(PGA)之結果為治療成功(病灶清除或輕微)的受試者比例。PGA是一種包含6個評估領域的0 (病灶清除)至5分(嚴重)的量表，可用以表示醫師對乾癬的整體評估結果，評估的重點在於斑塊的厚度/硬化程度、紅斑、以及剝落的情形。

在這兩項研究的所有治療組中，受試者的中位基礎PASI分數都介於17至18之間。在Ps研究1中有44%之受試者的基礎PGA評估結果為明顯或嚴重，在Ps研究2中則有40%。在所有的受試者中，約有三分之二先前曾接受光療法治療，有69%先前曾採用傳統全身性療法或生物療法治療乾癬(其中有56%先前曾接受傳統全身性療法治療，有43%先前曾接受生物療法治療)。共有28%的受試者有乾癬相關節炎的病史。

臨床反應

Ps研究1與Ps研究2的結果如表5所示。

表5：Ps研究1與Ps研究2的臨床評估結果

第12週	Ps研究1				Ps研究2			
	STELARA®		安慰劑		STELARA®		安慰劑	
接受隨機分組的受試者	255	255	410	410	455	455	410	410
達到 PASI 75 療效反應	8 (3%)	171 (67%)	15 (4%)	273 (67%)	8 (3%)	171 (67%)	15 (4%)	273 (67%)
PGA 評估結果為病灶	10	151	18	277	10	151	18	277

清除或輕微 (4%) (59%) (61%) (4%) (68%) (73%)

針對年齡、性別及種族等子研究群進行評估的結果並未發現STELARA®的療效反應在這些子研究群中有任何差異。
在體重100公斤(含)以下的受試者中，45毫克與90毫克劑量的療效反應率大致相同；不過，在體重超過100公斤的受試者中，90毫克的療效反應率則高於45毫克(表6)。

表6：Ps研究1與Ps研究2依體重區分的臨床評估結果

	Ps研究1				Ps研究2			
	STELARA®		安慰劑		STELARA®		安慰劑	
接受隨機分組的受試者	255	255	410	410	455	455	410	410
第12週達到 PASI 75 療效反應	4%	74%	4%	73%	4%	74%	4%	73%
第12週的 PGA 評估結果為病灶清除或輕微	6/166 (4%)	124/168 (74%)	6/166 (4%)	124/168 (74%)	6/166 (4%)	124/168 (74%)	6/166 (4%)	124/168 (74%)
第12週達到 PASI 75 療效反應	2%	54%	3%	49%	2%	54%	3%	49%
第12週的 PGA 評估結果為病灶清除或輕微	2/89 (3%)	47/87 (54%)	2/89 (3%)	47/87 (54%)	2/89 (3%)	47/87 (54%)	2/89 (3%)	47/87 (54%)

*病人係於第0週與第4週接受研究藥物。

在Ps研究1，第28週與第40週皆到達PASI 75療效反應的受試者，於第40週時重新隨機分組至繼續使用STELARA® (第40週時使用STELARA®)或是停止治療組(第40週時使用安慰劑)。在第52週時，重新隨機分組後接受STELARA®治療的受試者有89% (144/162)達到PASI 75療效反應，而在重新隨機分組後使用安慰劑(於第28週投藥後即停止治療)的受試者中則有63% (100/159)。對於隨機分組至停止治療之受試者，其自開始停止治療至失去PASI 75療效反應的中位數為16週。

兒童斑塊性乾癬

青少年病人(12 到 17 歲)

在12歲(含)以上患有斑塊性乾癬的兒童病人，ustekinumab已顯示有改善療效、症狀與健康相關生活品質的效果。

一項多中心、臨床第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗(CADMUS)，已針對110位(亞洲人：5.5%，白人：89.1%，其他：5.5%)年齡在12歲至17歲患有中至重度乾癬的兒童病人，進行ustekinumab的療效研究。病人隨機分派後，於第0週、第4週與其後的每12週(q12w)分別皮下注射安慰劑(n=37)、ustekinumab建議劑量(參見用法用量，n=36)或ustekinumab建議劑量的一半(n=37)。在第12週，直接接受安慰劑的病人轉至接受ustekinumab治療。

^d PedsQL: PedsQL Total Scale Score是針對兒童及青少年發展出來，評估整體健康相關生活品質的工具。對安慰劑組為第12週(N=36)。

$p = 0.028$

雖然在較高的療效指標(如PGA評分cleared (0)、PASI 90)已經實有劑量療效關係,但在前12週有安慰劑對照試驗期間,使用建議劑量組與使用建議劑量一半組在主要評估指標上,皆顯示療效相近(69.4%與67.6%)。通常都可以觀察到較高且較持續的療效,而使用建議劑量一半組常觀察到在每12週投藥間隔間有些微失去較持續的療效,而安全性的概況在使用建議劑量組與使用建議劑量一半組是相似的。

兒童病人(6到11歲的兒童)

一、一項開放性、單臂、多中心、第三期試驗(CADMUS Jr.)曾針對 44 位(亞洲人:2.3%, 白人:90.9%, 其他:6.8%)6 到 11 歲的中至重度斑塊性乾濕兒童病人研究 STELARA[®] 的療效。病人給治療方式為於第 0 週與第 4 週皮下注射建議劑量的 STELARA[®], 然後每 12 週(q12w)注射一次(n=44) (參見劑量與用法)。

所記錄之病人的基礎期疾病特性簡列於表 8。PAS ≥ 12 、PGA ≥ 3 、BSA 涵蓋率至少 10% 且可接受全身性療法或光療法的病人即符合本試驗的納入標準。約有 23% 的病人先前曾接受傳統全身性療法或生物製劑的治療。

表 8: 6 到 11 歲之兒童病人的基礎期疾病特性; CADMUS Jr.

STELARA [®]		N=44	
男性	9.5	17 (38.6%)	38.4 (19; 99)
平均中位體重(範圍；公斤)	18.0	18.0	16.1
中位 BMI (公斤/米 ²)	19 (43.2%)	7.0	15 (34.1%)
中位 PASI	2.9	43 (97.7%)	15 (34.1%)
中位 CDLQI** (0-30)	8 (18.2%)	19 (43.2%)	2 (4.5%)
PGA 評估結果為明顯或嚴重乾癬罹病時間中位數(年)	10 (22.7%)		
先前曾接受局部療法治療			
先前曾接受全身性療法治療			
先前曾接受傳統全身性療法或光療法治療			
先前曾接受傳統全身性療法或光療法治療			
先前曾接受生物製劑治療			
先前曾接受傳統全身性療法或生物製劑治療			

• 建議劑量之 STELARA® 的資料

CDLQI: CDLQI 是一種皮膚病學評估工具，用於評估皮膚問題對兒童族群之健康相關生活品質的影響，評分越高表示對健康相關生活品質的負面影響越大。

主要的評估指標為第12週時達到PGA 評分cleared (0)或minimal (1) PGA 分數為

Page 20 of 35

具有PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 , BSA涵蓋率至少10%以及可接受全身性治療或光療法的病人,皆符合本試驗的納入標準。其中約60%的病人,曾接受過傳統全身性治療或光療法。約11%的病人,曾接受過生物製劑治療。

主要評估指標為在第12週時，達到PGA評分cleared(0)或minimal(1)的病人比例。次要評估指標為在第12週時，包含PASI 75、PASI 90、兒童皮膚科生活品質指數(CDLQI)從基線期的變化，以及兒童生活品質清單(PedsQL)整體評分從基線的變化。在第12週時，相較於接受安慰劑的受試者，接受ustekinumab的受試者在他人的新病變健康明顯大幅進步(參見表7)。

所有病人的療效資料持續被追蹤至接受首劑試驗藥品後的第52週。接受

ustekinumab治療組相較於安慰劑組，在第4週之後基礎期後首次回診(first post-baseline visit)時，達PGA評分cleared (0)或minimal (1)病人比例與達到PASI 75的病人比例已出現區別，並在第12週達到最高。PGA、PASI、CDLQ與PedsQL的改善效果持續至第52週(參見表7)。

表7：在第12週與第52週主要與次要評估指標的摘要

兒童乾癬試驗(CADMUS)			
	第12週	第52週	
	安慰劑	Ustekinumab的建 效劑量	Ustekinumab的建 效劑量
	N(%)	N(%)	N(%)
隨機分派病人數	37	36	35
PGA			
PGA 評分 cleared (0)或minimal (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA 評分 cleared (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) ^a	13 (37.1%)
PASI			
達PASI 75治療反 應者	4 (10.8%)	29 (80.6%) ^a	28 (80.0%)
達PASI 90治療反 應者	2 (5.4%)	22 (61.1%) ^a	23 (65.7%)
達PASI 100治療 反應者	1 (2.7%)	14 (38.9%) ^a	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI評分0或1 ^b	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
從基礎期的變化 平均值(標準差) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)

$p > 0.001$

b CDLQI: 是皮膚科對兒童族群評估皮膚問題對健康相關生活品質的影響的一項工具。CDLQI 評分 0 或 1, 代表對孩童的生活品質沒有影響。

$p = 0.002$

Page 19 of 35

病性清除(0)或輕微(1)之效果的病人比例。次要評估指標包括第 12 週時的 PASI 75、PASI 90、以及兒童皮膚病學生活品質指數(CDLQI)和基礎期相比較的變化。在第 12 週時，使用 STELARA®治療的病人在乾癬及健康相關生活品質方面都呈現具臨床意義的改善效果(表 9)。

表 9：第 12 週與第 52 週時的主要及次要評估指標摘要：CADMUS Jr. (6-11 歲)			
	STELARA® 第 12 週 N (%)	STELARA® 第 52 週 N (%)	STELARA® 第 52 週 N (%)
第 0 週納入試驗的病人	44	41	
達到 PGA 評分 cleared (0) 或 minimal (1) PGA 評估結果為病性清除(0)或輕微(1)之效果的病人數	34 (77.3%)	31 (75.6%)	
PGA 評分 cleared (0) PGA 評估結果為病性清除(0)	17 (38.6%)	23 (56.1%)	
達到 PASI 75 療效反應者	37 (84.1%)	36 (87.8%)	
達到 PASI 90 療效反應者	28 (63.6%)	29 (70.7%)	
達到 PASI 100 療效反應者	15 (34.1%)	22 (53.7%)	
基礎期 CDLQI > 1 的病人	N = 39	N = 36	
CDLQI 為 0 或 1*	24 (61.5%)	21 (58.3%)	

* CDLQI 是一種皮膚病學評估工具，用於評估皮膚問題對兒童族群之健康相關生活品質的影響。CDLQI 為 0 或 1 表示對病量的生活品質沒有影響。

所有病人都接受最長達 52 週(從投予第一劑試驗藥物後算起)的療效追蹤。及早在基礎期後第一次回診時(第 4 週)即可觀察到以 PGA 評分 0 或 1 為評估標準的療效，且療效會不斷提高至第 16 週，之後一直到第 52 週都會維持相對穩定的狀態。PGA、PASI 及 CDLQI 方面的改善效果可一直維持到第 52 週。

14.2 乾癬性關節炎

有兩項隨機、雙盲、安慰劑對照研究曾針對總共 927 位 18 歲(含)以上且於使用非類固醇抗發炎藥(NSAID)或疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARD)治療之情況下仍有活動性 PsA (腫脹關節 ≥ 5 個且疼痛關節 ≥ 5 個)的成人病人(PsA 研究 1, n=615; PsA 研究 2, n=312)評估 STELARA®的安全性與療效。這些研究中的病人都已確診患有 PsA 至少 6 個月。收錄的對象涵蓋各種亞型 PsA 的病人，包括無類風濕性關節炎的多發性關節炎(39%)、伴有周邊關節炎的脊椎炎(28%)、非對稱性周邊關節炎(21%)、遠端指骨間關節炎(12%)、以及破壞性關節炎(0.5%)。在基礎期時分別有超過 70% 及 40% 的病人患有骨質炎和指炎。

病人在隨機分組後分別接受 STELARA® 45 毫克、90 毫克或安慰劑的治療，給藥的方式為於第 0 週與第 4 週皮下注射一次，然後每 12 週注射一次(q12w)。約 50% 的病人持續使用穩定劑量的 MTX (≤ 25 毫克/週)。主要的終點指標為第 24 週時達到 ACR 20 療效反應的病人比例。

在 PsA 研究 1 與 PsA 研究 2 中分別有 80% 及 86% 的病人先前曾使用 DMARDs 治療。在 PsA 研究 1 並未收錄先前曾使用抗腫瘤壞死因子(TNF)-α 製劑治療的病人。在 PsA

研究 2 中，病人(58%, n=180)先前曾使用 TNF 阻斷劑治療，其中有 70% 的病人因療效不彰或無法耐受而停止使用抗 TNF 阻斷劑治療。

臨床反應

在兩項研究中，STELARA® 45 毫克與 90 毫克組於第 24 週時達到 ACR 20、ACR 50 與 PASI 75 療效反應的病人比例都要高於安慰劑組(參見表 10)。在研究 2 中，STELARA® 45 毫克與 90 毫克組的 ACR 70 療效反應率也較高，但僅為數值上的差異(p=NS)。不論先前是否曾使用抗 TNFα 製劑，病人的療效反應率都大致相同。

表 10：在 PsA 研究 1 與 PsA 研究 2 中，第 24 週時的 ACR 20、ACR 50、ACR 70 及 PASI 75 療效反應					
接受隨機分組的受試者	PsA 研究 1			PsA 研究 2	
	安慰劑	STELARA®		安慰劑	STELARA®
		45 毫克	90 毫克		45 毫克 / 90 毫克
達到 ACR 20 療效反應，N (%)	206	205	204	104	103 / 105
達到 ACR 50 療效反應，N (%)	47 (23%)	87 (42%)	101 (50%)	21 (20%)	45 (44%) / 46 (44%)
達到 ACR 70 療效反應，N (%)	18 (9%)	51 (25%)	57 (28%)	7 (7%)	18 (17%) / 24 (23%)
達到 ACR 75 療效反應，N (%)	5 (2%)	25 (12%)	29 (14%)	3 (3%)	7 (7%) / 9 (9%)
≥ 3% BSA 的癬人人數 ^a	146	145	149	80	80 / 81
達到 PASI 75 療效反應，N (%)	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%) / 45 (56%)

^a 基礎期之乾癬皮膚病侵犯程度 ≥ 3% BSA 的病人人數

各次回診時達到 ACR 20 療效反應的病人比例如圖 1 所示。

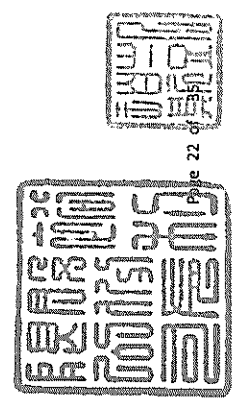
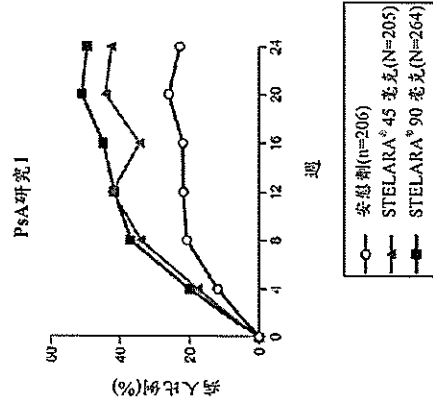


圖 1：在 24 週期間達到 ACR 20 療效反應的病人比例



ACR 療效反應標準之個別評估項目的評估結果如表 II 所示。

表 II：第 24 週時 ACR 之個別評估項目相對於基礎值的平均變化		
PsA 研究 I		
	安慰劑 (N=206)	STELARA® 45 毫克 (N=205) 90 毫克 (N=264)
腫脹關節數 ^a		
基礎值	15	12
第 24 週時的平均變化	-3	-5
疼痛關節數 ^b		
基礎值	25	22
第 24 週時的平均變化	-4	-8
病人疼痛評估 ^c		
基礎值	6.1	6.2
第 24 週時的平均變化	-0.5	-2.0
病人整體評估 ^c		
基礎值	6.1	6.3
第 24 週時的平均變化	-0.5	-2.0
醫師整體評估 ^c		
基礎值	5.8	5.7
第 24 週時的平均變化	-1.4	-2.6
功能指數 (HAQ) ^d		
基礎值	1.2	1.2
第 24 週時的平均變化	-0.1	-0.3
CRP (mg/dL) ^e		
基礎值	1.6	1.7
第 24 週時的平均變化	0.01	-0.5

^a 腫脹關節計數 (0-66)

^b 疼痛關節計數 (0-68)

^c 視覺類比量表：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 I 和 PsA 研究 2) 或至第 100 週 (PsA 研究 1)。在 PsA 研究 1 中，第 100 週時達到 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 週時達到 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 組相較於安慰劑組有顯著較多的病人比例達到修改後 PsA 療效反應標準 (PsARC)，且達到 PsARC 的療效反應維持至第 52 週與第 100 週。在第 24 週時，相較於安慰劑組，原主述為伴有周邊關節炎的脊椎炎的病人在使用 ustekinumab 後，有較高的病人比例達到 Bath 僵直性脊椎炎活動性指數 (BASDAI) 評估所指的 50% 與 70% 改善。

使用 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 α 製劑治療的病人在接受 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。

於基礎期患有骨點炎和/或指炎的病人，在 PsA 研究 1 第 24 週時，ustekinumab 治療組相較於安慰劑組有顯著改善。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，於骨點炎評分有顯著的改善和指炎評分有多項改善 (未達統計顯著)。這些骨點炎和指炎分數的改善維持至第 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，以增加手部遠端指骨間關節的方式修改以供 Hejide-Sharp 整體評分 (vdH-S score，以手部遠端指骨間關節的方式修改以供 PsA 使用)。一項預先指定的整合分析將 PsA 研究 I 與 PsA 研究 2 共計 927 位受試者數據合併。透過修改後 vdH-S 整體評分來測量第 24 週與基礎期的變化 (平均值 ± 標準差)，相較於安慰劑組，ustekinumab 呈現具統計意義的減緩結構性受損病程惡化的速率，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 毫克組的評分 0.39 ± 2.40 ($p < 0.001$)。這個療效源自 PsA 研究 I 並被認定與 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，達到具臨床意義的改善(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組在慢性疼痛治療的功能評估(FACIT-F)評分上有顯著的改善。在疲倦項目，達到顯著臨床意義改善(FACIT-F評分4分)的病人比例，使用ustekinumab組亦顯著大於安慰劑組。FACIT-F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成人病人(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。此臨床試驗計畫共包含兩項為期8週的IV誘導治療研究(UNITI-1；CD-1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6週時受試者的臨床療效反應(定義為CDAI評分的降低程度 ≥ 100 分)。這兩項研究都是收集並分析療效相關資料至第8週。同時接受口服皮質類固醇、免疫調節劑、氨基水楊酸鹽(aminosalicylates)及抗生素治療是被允許的，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，或投予約相當於6毫克/公斤分級劑量的ustekinumab、或投予安慰劑。

在UNITI-1研究中，病人先前皆曾使用抗TNF α 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TNF α 藥物治療失敗，約有52%先前曾使用2或3種抗TNF α 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(後續無反應者)，並有36.4%無法耐受抗TNF α 藥物的作用。

UNITI-2研究中的病人先前皆曾使用至少一種傳統療法(包括皮質類固醇或免疫調節劑)治療失敗，且先前未曾使用抗TNF α 藥物(68.6%)或先前曾接受抗TNF α 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12)。在使用ustekinumab治療的病人中，臨床療效反應與緩解效果最早在第3週即明顯可見，並可持續改善到第8週。在這些誘導治療研究中，分級劑量的療效表現與療效持續性都要優於130毫克劑量組，因此，建議採用分級劑量做為IV誘導治療劑量。

表 12： 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%) ^a	41 (19.6%) ^a	84 (40.2%) ^a
臨床療效反應(100分)，第6週	53 (21.5%)	84 (33.7%) ^b	60 (28.7%)	116 (55.5%) ^a
臨床療效反應(100分)，第8週	50 (20.2%)	94 (37.8%) ^a	67 (32.1%)	121 (57.9%) ^a
70分療效反應，第3週	67 (27.1%)	101 (40.6%) ^b	66 (31.6%)	106 (50.7%) ^a
70分療效反應，第6週	75 (30.4%)	109 (43.8%) ^b	81 (38.8%)	135 (64.6%) ^a
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TNF α 藥物治療失敗				
** 傳統療法治療失敗				
^a p<0.001				
^b p<0.01				

維持治療研究(IM-UNITI)係針對388位在研究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。病人於隨機分組後分別以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 仿單之克隆氏症與潰瘍性結腸炎(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13)。

表 13： 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*	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% ^a	49% ^b
臨床療效反應		44%	59% ^b	58% ^b
未使用皮質類固醇且達到臨床緩解效果		30%	47% ^a	43% ^c
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) ^a	56% (44/78)
源自研究 CRD3002 的病人 [†]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
未曾使用抗 TNFa 製劑的病人	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	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 產生療效反應並開始進行維持治療時經過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 TNFa 製劑治療並未失敗的病人。

[§] 曾使用抗 TNFa 製劑治療無效或無法耐受其作用的病人。

^a p<0.01

^b p<0.05

^c 名義上有意義 (p<0.05)

在 IM-UNITI 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 CDAI 評分 ≥220 分，以及較基礎 CDAI 評分升高 ≥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 研究中，完成 44 週治療的病人可進入一個延伸試驗繼續接受治療。在進入延伸試驗並接受治療的 718 位病人之中，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 25292 週。

在這項對克隆氏症病人治療最長達 52 年的延伸試驗中，並未發現新的安全性疑慮。

內視鏡檢查

在一項子研究中，以內視鏡評估 252 位病人的黏膜外觀，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間化內視鏡疾病嚴重度評分 (SES-CD) 相較於基礎期的變化，其為跨越 5 個回歸階段的潰瘍有無/大小、潰瘍覆蓋的黏膜表面比例、受其他病變影響的黏膜表面比例和縮小/狹窄存在/類型的複合評分。在第 8 週，給予劑量調節後，相較於安慰劑組 (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。

瘻管反應

在基礎期有引流瘻管的次級群病人 (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的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 研究的 44 週後總體上有較好的維持。健康相關生活品質的改善在延伸試驗中通常可維持至 25292 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 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 UNIFI-induction 試驗)，及接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試驗 (即 UNIFI-maintenance 試驗)，亦即至少 52 週的治療。

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

UNIFI-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 130mg/26ml 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

未曾使用生物製劑	36% (30/84)	58% (46/79)	55% (52/95)
非使用生物製劑治療失敗	34% (30/87)	58% (49/85)	56% (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 [†]	38% (32/84)	58% (46/79)	65% ^b (52/95)
未曾使用生物製劑	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 [†]	35% (8/23)	57% ^c (10/20)	48% ^c (12/25)
第 44 週症狀緩解 [‡]	45% (10/22)	68% ^c (16/24)	62% ^c (15/24)
第 44 週症狀緩解且內視鏡檢查癒合 [§]	28% (7/25)	48% ^c (12/25)	41% ^c (10/24)
* 安穩劑組包括對 ustekinumab IV 產生療效反應且於開始治療時被隨機分配接受安穩劑治療的病人。			
** 臨床緩解的定義為 Mayo 評分 ≤ 2 分，且無任何類別分項評分 > 1。			
† 臨床緩解反應的定義為 Mayo 評分較基線值降低的幅度 ≥ 30% 且為 3 分，且直腸出血分項評分較基線值時低的幅度 ≥ 1 分或直腸出血分項評分為 0 或 1。			
‡ 另有 3 位安穩劑組病人、6 位 Q8W ustekinumab 組病人及 7 位 Q12W ustekinumab 組病人曾使用生物製劑治療但未失敗。			
§ 內視鏡檢查癒合的定義為中央套疊內視鏡檢查結果分項評分為 0 或 1。			
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未使用皮質類固醇。			
¶ 臨床緩解持續的定義為在維持治療基線期已達臨床緩解的病人，從維持治療基線期到第 44 週都能維持臨床緩解。			
⌚ 持久性部份 Mayo 緩解的定義為第 44 週之前的所有四診有 ≥ 80% 達到部份 Mayo 緩解 (即部份 Mayo 評分 ≤ 2)，且最後一次回診 (第 44 週) 達到部份 Mayo 緩解。			
⌚ 症狀緩解的定義為直腸出血分項評分為 0 或 1 且直腸出血分項評分為 0。			
⌚ 症狀緩解且內視鏡檢查癒合的定義為非便次數分項評分為 0 或 1，且直腸出血分項評分為 0，且內視鏡檢查分項評分為 0 或 1。			
a p < 0.001			
b p < 0.05			
c 名義上有意義 (p < 0.05)			

於使用傳統療法但非使用生物製劑治療失敗的病人中，以及先前曾使用至少一種 TNFα 拮抗劑及/或 vedolizumab 治療失敗的病人中，包括對 TNFα 拮抗劑治療初始無反應的病人，進行誘導治療與維持治療後都可觀察到 ustekinumab 在臨床療效反應、黏膜癒合及臨床緩解等指標上的效益。

對 Ustekinumab 誘導治療反應 (第 16 週) 產生療效反應者
在 UNIFI-induction 試驗中使用 ustekinumab 治療但未於第 8 週產生療效反應的病人，皆於第 8 週皮下注射給予 90 毫克 ustekinumab (36%的病人)。在這些病人中，最初被隨機分配至建議誘導劑量組的病人有 9% 在第 16 週時達到臨床緩解，並有 58% 達到臨床療效反應。將延遲療效反應者與初始療效反應者合併計算時，在 UNIFI-induction 試驗中被隨機分配至建議誘導劑量組的受試者，有 80% 在開始 ustekinumab 治療 16 週內，達到臨床療效反應，並有 18% 達到臨床緩解。

在 UNIFI-induction 試驗中，未於第 8 週對 ustekinumab 誘導治療產生療效反應但於第 16 週產生療效反應的病人 (157 位病人)，皆進入 UNIFI-maintenance 試驗的非隨機分配部份，並繼續接受每 8 週一次的維持治療；這些病人於第 44 週，大

部分 (62%) 仍可維持療效反應，並有 30% 達到臨床緩解。

長期緩解

在 UNIFI(UCO3001) 研究中，完成 44 週試驗的病人可以繼續於延遲試驗中接受治療。在進入延遲試驗的 588 位病人中，對於傳統治療失敗 (但非生物製劑) 及對於生物製劑治療失敗的病人，一般而言症狀緩解可維持 92 週，包括那些對於 anti-TNF 及 vedolizumab 治療失敗的病人。

在這項對潰瘍性結腸炎病人治療長達 2 年的延遲試驗中，並未發現新的安全性顧慮。

內視鏡檢查結果為正常

內視鏡檢查結果為正常的定義為 Mayo 內視鏡檢查分項評分為 0，早於 UNIFI-induction 試驗的第 8 週即可觀察到此項療效。在 UNIFI-maintenance 試驗的第 44 週，以 ustekinumab 每 12 週或每 8 週一次治療的病人，分別有 24% 和 29% 達到此項療效，而安穩劑組則僅有 18% 的病人達到此目標。

組織學與組織學內視鏡檢查黏膜癒合

於 UNIFI-induction 試驗的第 8 週及 UNIFI-maintenance 試驗的第 44 週，針對組織學癒合 (定義為發生嗜中性白血球浸潤的隱窩 (crypts) < 5%，無隱窩破壞現象，無糜爛、潰瘍或肉芽組織) 進行評估。於靜脈輸注單劑誘導劑量治療後第 8 週，建議劑量組達到組織學癒合的病人比率 (36%) 顯著高於安穩劑組 (22%)。於第 44 週，此項療效仍然維持，達到組織學癒合的病人，在每 12 週一次 (54%) 與每 8 週一次 (59%) 的 ustekinumab 組，顯著多於安穩劑組 (33%)。

於 UNIFI-induction 試驗的第 8 週及 UNIFI-maintenance 試驗的第 44 週時，針對組織學-內視鏡檢查黏膜癒合 (定義為同時達到黏膜癒合與組織學癒合之受試者) 這項複合指標進行評估。於第 8 週時，相較於安穩劑組 (9%)，ustekinumab 組 (18%) 接受建議劑量 ustekinumab 治療的病人，其組織學-內視鏡檢查黏膜癒合有顯著的改善。於第 44 週，此項療效仍然維持，每 12 週一次 (39%) 與每 8 週一次 (46%) ustekinumab 治療組，達到組織學-內視鏡檢查黏膜癒合的病人顯著多於安穩劑組 (24%)。

健康相關的生活品質

健康相關的生活品質係藉由發炎性腸道疾病問卷 (IBDQ)、SF-36 問卷和 EuroQoL-5D (EQ-5D) 問卷來進行評估。於 UNIFI-induction 試驗治療第 8 週，相較於安穩劑，接受 ustekinumab 治療的病人在 IBDQ 總分、EQ-5D 與 EQ-5D VAS，以及 SF-36 心理健康層面總分與 SF-36 身體健康層面總分等方面皆有顯著且具臨床意義的改善。此等改善在 ustekinumab 治療組病人，可一直維持到 UNIFI-maintenance 試驗的第 44 週。

和接受安穩劑治療的病人相比，接受 ustekinumab 治療之病人的工作生產力有顯著的改善，其依據為 WPAI-GH 問卷評估之整體工作障礙與活動障礙減少幅度較大。

健康相關生活品質的較長期維持效果

藉由 IBDQ 及 SF-36 進行評估的健康相關生活品質的改善，一般而言可維持到延後試驗的 92 週。

住院治療潰瘍性結腸炎相關手術

直至 UNIFI-induction 試驗第 8 週，ustekinumab 建議劑量組的受試者因潰瘍性結腸炎疾病而住院治療的受試者比率(1.6%，5/322)顯著低於安慰劑組(4.4%，14/319)，且在接受建議手術劑量 ustekinumab 治療的受試者中，並無任何受試者進行潰瘍性結腸炎疾病相關手術，而安慰劑組則有 0.6% (2/319)的受試者進行潰瘍性結腸炎疾病相關手術。

直至 UNIFI-maintenance 試驗第 44 週，合併兩個劑量之 ustekinumab 治療組的潰瘍性結腸炎相關住院治療比率(2.0%，7/348)顯著低於安慰劑組(5.7%，10/175)。直至第 44 週，ustekinumab 組進行潰瘍性結腸炎疾病相關手術的受試者比率(0.6%，2/348)在數值上較安慰劑組(1.7%，3/175)為低。

15 參考文獻

1 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 6.6.2 Regs Research Data, Nov 2009 Sub (1973-2007) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2007 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission.

16 包裝規格/儲存與操作

STELARA® (ustekinumab) 注射液為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的溶液。STELARA® 有供皮下注射使用的單次使用型預充填式針筒包裝，內含 45 毫克或 90 毫克的 ustekinumab，或單次使用型之玻璃小瓶包裝，內含 45 毫克的 ustekinumab。每支預充填式針筒都裝有固定式 27 號 1/2 吋針頭、針頭安全保護裝置、以及含有乾燥天然橡膠成分的針頭套。

STELARA® 也有供靜脈輸注使用的單次使用型小瓶包裝，內含 130 毫克的 ustekinumab。

皮下注射(STELARA® Solution for Injection, 維持治療時使用)

45 毫克/0.5 毫升，單次使用型預充填式針筒
90 毫克/毫升，單次使用型預充填式針筒
45 毫克/0.5 毫升，單次使用型小瓶

靜脈輸注

130 毫克/26 毫升(5 毫克/毫升)單次使用型小瓶

儲存與安定性

請將 STELARA® 小瓶及預充填式針筒冷藏貯存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的環境中。保存時間請見外盒包裝。請將 STELARA® 小瓶直立儲存。請將本產品保存於原始外盒包裝中以避免光線照射，待使用時再取出。切勿冷凍。切勿振搖。應放置於孩童無法取得之處。

17 病人諮詢須知

感染

應告知病人 STELARA® 可能會降低其免疫系統對抗感染的能力，如果出現任何感染的徵兆或症狀，請盡快和醫療照護人員聯絡[參見警語和注意事項(5.1)]。

惡性腫瘤

應向病人說明在接受 STELARA® 治療期間發生惡性腫瘤的風險[參見警語和注意事項(5.5)]。

過敏反應

- 應囑咐病人，如果出現任何嚴重過敏反應的徵兆或症狀，一定要立即就醫診治，並停用 STELARA® [參見警語和注意事項(5.6)]。
- 應告知病人預充填式針筒上的針頭套含有乾燥的天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)，可能會使對乳膠敏感的人發生過敏反應[參見劑量與用法(2.4)]。

免疫接種

應告知病人，STELARA® 會干擾身體對免疫接種所產生的正常反應，因此應避免接種活性疫苗[參見警語和注意事項(5.8)]。

用法

應囑咐病人遵循用藥須知中的尖銳物品處理建議。

賦形劑 (依原產國製售證明)

L-histidine
Polysorbate
Sucrose
Water for injection

主成分原料藥製造廠：Janssen Biologics B.V.

Janssen Sciences Ireland UC

廠址：Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, The Netherlands
Barnahely, Ringaskiddy, Co.Cork, Ireland

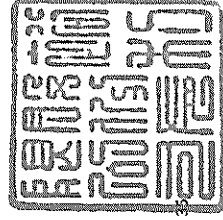
製造廠：Cilag AG

廠址：Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

總商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688



本產品由“~~綠生股份有限公司~~”與“~~台灣藥品股份有限公司~~”共同研製
版本：USPI_Jun2018+CCDS 223 Jun 2020+ EUP1 MarDec2021.17_v21.002

21602

