

抗介白素-4 及抗介白素-13 生物製劑用於嚴重型氣喘

劉佳美¹ 陳欣怡²

佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院¹ 藥學部² 胸腔內科

摘要

嚴重型氣喘是需要使用高劑量吸入性類固醇合併其他氣喘控制藥物，才能穩定控制或依然控制不佳的氣喘，氣喘控制不良對病人的身心健康及社會關係都會造成負擔。除傳統藥物之外，在嗜酸性球型的嚴重氣喘，已有抗介白素-5 的藥物可做為附加療法使用，而抗介白素-4 及介白素-13 藥物中，已完成第 III 期臨床研究的生物製劑包括 dupilumab、lelikizumab 及 tralokinumab。Lelikizumab 及 tralokinumab 阻斷介白素-13 與受體結合，dupilumab 則是與接受體次體結合，阻斷介白素-4 及介白素-13 作用。在臨床效果方面，lelikizumab 對於 periostin 或嗜酸性球偏高的族群，可以降低氣喘惡化率及改善用力呼氣一秒量，對於氣喘控制無顯著影響。Tralokinumab 則是在高嗜酸性球等生物指標較高的族群，對於氣喘惡化、肺功能及氣喘控制都無顯著影響。對於呼氣一氧化氮濃度或嗜酸性球偏高的氣喘病人，dupilumab 可以降低氣喘惡化率、改善用力呼氣一秒量及氣喘控制情形。在安全性方面，抗介白素-4 及介白素-13 的生物製劑在不良反應事件發生率，與安慰劑組無顯著差異，但發生嗜酸性球過高的機率較高，在 dupilumab 及 lelikizumab 有嗜酸性球肺炎等相關不良反應事件。由於氣喘是具有高異質性的疾病，每位病人對藥物反應不同，因此研發和建立良好的生物指標，找到不同生物製劑的受益族群，是未來實現精準醫療的重點。

關鍵詞：生物製劑 (Biologic agent)
氣喘 (Asthma)
介白素-4 (Interleukin-4)
介白素-13 (Interleukin-13)

背景

成人氣喘族群中，嚴重型氣喘僅佔 3% 至 10%，但醫療費用佔所有氣喘族群的 60%¹，費用主要來自藥品。嚴重型氣喘不僅造成醫療系統負擔，氣喘症狀、氣喘惡化及藥品副作用等因素，對病人的心理健康、社會關係都會造成影響。氣喘嚴重程度的定義是基於

症狀及使用藥物區分，根據美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 與歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, ERS) 於 2014 年發表的指引²，嚴重型氣喘是需使用高劑量的吸入型類固醇 (inhaled corticosteroids, ICS) 合併第 2 個氣喘控制藥物，或是過去一年內 50% 以上的時間需使用系統性類固醇，以維持氣喘穩定或仍然控制不佳。氣喘控制不良的定義為符

合以下任一條件：持續性症狀控制不佳、經常性惡化（過去一年內 ≥ 2 次惡化且需口服類固醇）、嚴重惡化（需住院或使用呼吸器）及肺功能下降^{1,2}。在氣喘治療中，確認病患用藥順從性和藥物使用技巧是重要關鍵，因為控制不良的氣喘中，約有 50% 至 80% 的病患有藥物使用問題。此外，控制其他氣喘相關因子，包括：共病症（例如：鼻炎）、過度使用短效乙二型交感神經致效劑（short-acting β 2-agonist, SABA）、環境（例如：空氣污染）、吸菸等因子也是不可忽視的層面¹。除上述因子，病人的心理社會狀況亦會影響病情，在氣喘族群中，有焦慮或憂鬱的病人，氣喘惡化發生率、急診就醫次數可能提高 5 倍^{1,3}。

綜觀以上背景資料，氣喘控制不良背後有複雜的成因。隨著氣喘的病理機轉逐漸被瞭解，除傳統藥物外，生物製劑也開始應用於這類型病人，以提升氣喘控制成功率。由於生物製劑價格昂貴，在使用生物製劑作為附加療法（add-on therapy）前，對病人需作完整評估、跨領域團隊照護或轉介專家評估，若已最佳化傳統治療和控制氣喘相關因子，仍無法達到穩定控制，則需要依據病人的發炎反應表現型以決定後續治療^{1,3}。

嗜酸性球型氣喘與生物製劑

氣喘的發炎表現類型可以根據痰液中的細胞類型，分為嗜酸性球型、中性球型、混合型及寡球型¹。根據研究，氣喘病人中有 22% 至 88% 屬於嗜酸性球型氣喘⁴。當呼吸道上皮細胞接觸到過敏原後，會透過胸腺基質淋巴細胞生成素（thymic stromal lymphopoietin, TSLP）刺激第二型輔助 T 細胞（T helper cell type 2, TH2）和第二型先天免疫細胞（group 2 innate lymphoid cell, ILC2）的分泌介白素-4（interleukin-4, IL-4）、介白素-5（IL-5）及介白素-13（IL-13），導致嗜酸性球增加、免疫球蛋白 E（immunoglobulin E, IgE）分泌及呼吸道重組（airway remodeling），其中透過 TH2 分泌 IL-4、IL-5 及 IL-13 引起的發炎反應，又被稱為第二型發炎反應¹。除過敏原外，病毒或微生物也能透過刺激上皮細胞產生

IL-33 及 IL-25，從先天免疫的路徑刺激 TH2 及 ILC2^{1,5}。在氣喘困難控制的病人中，約 50% 有 TH2 相關細胞激素增加的情形⁶。在輕至中度的第二型發炎反應，給予類固醇後通常能即時緩解症狀，但發炎反應嚴重時，即便給予高劑量 ICS 仍無法停止發炎，在這些病人之中，50% 在痰液中的嗜酸性白血球比率超過 2%¹。痰液或血液中嗜酸性白血球比率較高，是氣喘惡化和固定呼吸氣流受阻（fixed airflow limitation）的風險因子，這類病人需長期依賴口服類固醇，也較容易發生類固醇相關不良事件⁵。

隨著對氣喘相關的發炎反應有更多了解，生物製劑也開始應用於氣喘控制。目前對嗜酸性球為主的氣喘有較多研究與生物標記（biomarker），例如：呼氣一氧化氮濃度（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）和嗜酸性球計數，已獲得適應症核准或研發中的生物製劑，多半針對 TH2 發炎反應路徑設計^{1,5}。依據全球氣喘創議組織（GINA）的治療指引³，在使用第 4 到 5 階藥物的嚴重型氣喘，若病人屬於嗜酸性球型氣喘，可加上抗 IL-5 藥物，在 IgE 過高的病人可使用抗 IgE 藥物。目前已核准上市的生物製劑包括：omalizumab、mepolizumab、reslizumab 及 benralizumab。Omalizumab 阻斷 IgE 作用，mepolizumab、reslizumab 及 benralizumab 則是阻斷 IL-5 路徑，是目前臨床人員較為熟悉的成分。已經完成第三期臨床研究但尚未取得適應證許可的生物製劑包括 dupilumab、lebrikizumab 及 tralokinumab，作用機轉是針對 TH2 發炎途徑中的 IL-4 及 IL-13。由於生物製劑作用專精、價格昂貴且發展快速，醫療人員在使用前需對生物製劑有相當瞭解。針對 IL-4 及 IL-13 的生物製劑研究結果在 2016 至 2018 年間已陸續發表，是臨床人員相對不熟悉的部分，因此本文將介紹已完成第 III 期臨床研究的抗 IL-4 及 IL-13 生物製劑。用於嚴重型氣喘，已獲得美國食品藥物管理局適應症核准的生物製劑整理如表一。

抗 IL-4 及 IL-13 的生物製劑

IL-4 和 IL-13 與不同類型接受體的作用，

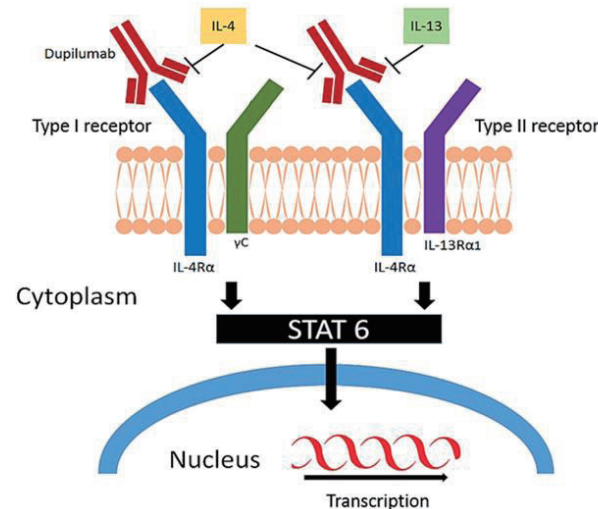
表一：已取得適應症的生物製劑

學名	作用機轉	建議族群	臨床效果	生物標記影響	不良反應 / 警語
Omalizumab	Anti-IgE	IgE ≥ 30 IU/mL，對於常年過敏原的皮膚測試呈陽性或 IgE 上升，對於 FeNO ≥ 20 ppb 者反應最佳	減少氣喘發作，對 FEV ₁ 有些微改善	輕微降低 FeNO，對血中 IgE 無明顯下降	過敏 (0.2%)，需持續監控寄生蟲感染
Mepolizumab	Anti-IL-5，與 IL-5 結合	每年發作 ≥ 2 次且嗜酸性球 ≥ 300/μL	減少發作，減少氣喘症狀，對 FEV ₁ 有輕至中度改善	減少血中嗜酸性球，不影響 FeNO	疱疹病毒感染 (罕見)，避免用於寄生蟲感染者
Reslizumab	Anti-IL-5，與 IL-5 結合	每年發作 ≥ 1 次且嗜酸性球 ≥ 400/μL	減少發作，減少氣喘症狀，對 FEV ₁ 有輕至中度改善	減少血中嗜酸性球，不影響 FeNO	過敏 (罕見)，避免用於寄生蟲感染者
Benralizumab	Anti-IL5，與 IL-5 接受體結合	每年發作 ≥ 2 次且嗜酸性球 ≥ 300/μL	減少發作，減少氣喘症狀，對 FEV ₁ 有中度改善	減少血中嗜酸性球，不影響 FeNO	過敏 (罕見)，避免用於寄生蟲感染者

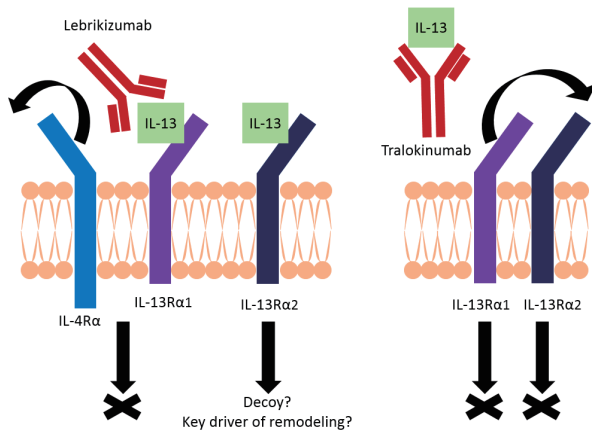
這些接受體是由不同的次體組成 (IL-4Rα、γC、IL-13Rα1、IL-13Rα2)，受體的組成會影響與 IL-4 或 IL-13 結合。第一型受體是由 IL-4Rα 及 γC 組成，只能和 IL-4 結合。第二型受體是由 IL-4Rα 及 IL-13Rα1 組成，可以和 IL-4 或 IL-13 結合。當受體是由 IL-13Rα2 組成時，只能和 IL-13 結合。第一型或第二型受體都能啟動細胞內的信號傳遞，進而活化轉錄激活蛋白 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 傳導路徑^{6,7}，而 STAT 6 路徑的活化在氣喘中扮演重要角色，包括促進氣管黏液生成和高度反應性 (hyperresponsiveness)⁷。在人類 T 細胞上只有第一型受體，因此 IL-4 及 IL-13 中，僅 IL-4 可以調控 T 細胞的活動，IL-4 可以促進 TH2 細胞的分化及 B 細胞分泌 IgE^{5,7}。IL-13 在氣喘的作用包括：促使杯狀細胞 (goblet cell) 分化、黏液分泌、支氣管反應性增加 (bronchial hyperresponsiveness)、IgE 的生成、召集嗜酸性球和嗜鹼性球^{5,6}。

抗 IL-4 或 IL-13 且已完成第三期臨床研究的生物製劑中，dupilumab 是重組的 IgG4 抗體，因為與 IL-4Rα 結合，所以能同時影響 IL-4 及 IL-13 的作用⁸，如圖一所示。針對 IL-13 的 lebrikizumab 和 tralokinumab，因為與 IL-13 結合的抗原表位 (epitope) 不同⁹，作用機轉有差異。Lebrikizumab 與 IL-13 結合後，不影響 IL-13 與 IL-13Rα1 的結合，但會阻斷 IL-4Rα

與 IL-13Rα1 形成二聚體 (dimer)，導致無法傳遞細胞訊息，但 lebrikizumab 不影響 IL-13 與 IL-13Rα2 的結合及訊息傳遞。Tralokinumab 則是阻斷 IL-13 與 IL-13Rα1 及 IL-13Rα2 的作用，阻斷 IL-13 透過第二型受體及 IL-13Rα2 的訊息傳遞。Lebrikizumab 及 tralokinumab 的作用如圖二所示。Lebrikizumab 與 tralokinumab 最大的差異在於是否阻斷 IL-13Rα2，而 IL-13Rα2 可能是誘餌 (decoy) 受體^{9,10}，與 IL-13 結合後並沒有後續的訊息傳遞，但也有研究指出 IL-13Rα2 與組織重組有關¹¹，目前 IL-13Rα2 的確切角色尚待釐清。



圖一：Dupilumab 作用機轉。Dupilumab 是重組的 IgG4 抗體，因為與 IL-4Rα 結合，所以能同時阻斷 IL-4 及 IL-13 與第一型及第二型受體的結合。



圖二：Lebrikizumab 及 Tralokinumab 作用示意圖。

Lebrikizumab 與 IL-13 結合後，會防止 IL-4Rα 與 IL-13Rα1 結合後訊息傳導。Tralokinumab 則是阻斷 IL-13 與 IL-13Rα1 及 IL-13Rα2 的結合，阻斷 IL-13 透過第二型受體及 IL-13Rα2 的訊息傳遞。IL-13Rα2 可能是誘餌 (decoy) 受體，但也有研究指出 IL-13Rα2 與組織重組有關。

一、Lebrikizumab

Lebrikizumab 是重組的 IgG4 抗體，藉由與 IL-13 在 B、C 螺旋上的抗原表位結合¹²，防止 IL-4Rα 與 IL-13Rα1 結合後訊息傳導。在第 II 期隨機分派、雙盲、安慰劑控制的臨床研究中¹³，研究者收納已經使用 6 個月以上的 ICS (fluticasone $\geq 200 \mu\text{g}$ 至 $<1000 \mu\text{g}$ 或等量類固醇) 且氣喘控制不佳的病人，隨機分派至 lebrikizumab 250mg 及安慰劑組，每月一次皮下注射給予 24 週，期間不調整 ICS 及其他氣喘藥物，後續追蹤 8 週。研究共收納 219 位病人，在主要終點第 12 週的用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 改善方面，lebrikizumab 組的改善程度較控制組明顯。在氣喘症狀控制方面，氣喘惡化發生率、氣喘控制問卷 -5 (Asthma Control Questionnaire-5, ACQ-5) 分數方面^{14,15}，兩組並無顯著差異。安全性方面，兩組的不良反應發生率相似，lebrikizumab 組在肌肉骨骼相關的不良反應事件較高，注射部位反應則與安慰劑組無明顯差異。次群組分析時，生物標記 periostin 高於或等於整體中位數的病人，FEV₁ 改善程度更為顯著。Periostin 是一種蛋白質，是呼吸道上皮細胞、內皮細胞及纖維母細胞經 IL-13 刺激後分泌，periostin 和氣管的纖維化及重組有關，氣喘病人的血中

periostin 濃度較一般人高，而 periostin 的血中濃度也和 FeNO 有相關性¹⁶。在第 IIb 期臨床研究結果中¹⁷，同樣觀察到 lebrikizumab 在血中 periostin 較高的族群治療效果較為明顯，在 periostin $\geq 50 \text{ ng/ml}$ 的次群組分析中，相較於安慰劑組，lebrikizumab 37.5 mg 及 125 mg 每四週一次能大幅降低氣喘惡化發生率 81% 和 77%，FEV₁ 也能顯著增加 6.8% 和 10.1%。

到第 III 期臨床研究 LAVOTA I 及 LAVOTA II 中¹⁸，共隨機分派 2149 位病人至 lebrikizumab 37.5 mg、125 mg 及安慰劑組，每四週皮下注射一次，研究進行 52 週。主要療效終點是在生物標記高的族群 (periostin $\geq 50 \text{ ng/ml}$ 或嗜酸性球 $\geq 300/\mu\text{L}$) 氣喘惡化發生率的變化。在 LAVOTA I 中兩種 lebrikizumab 劑量相較於安慰劑組，都能顯著降低氣喘惡化發生率，但是在 LAVOTA II 則是兩種劑量都未達統計顯著。若個別分析 periostin $\geq 50 \text{ ng/ml}$ 及嗜酸性球 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的病人，只有 lebrikizumab 125 mg 組在 LAVOTA I 及 II 都達統計顯著。在肺功能方面，lebrikizumab 兩種劑量組可以顯著改善生物標記高的族群的 FEV₁。在氣喘症狀控制方面，不論生物標記高或低，lebrikizumab 都沒有顯著改變 ACQ-5 分數。LAVOTA I 及 LAVOTA II 的主要研究結果整理如表二。在安全性方面，lebrikizumab 和安慰劑組在不良事件發生率無顯著差異，但有 5 位 lebrikizumab 組病人發生嗜酸性球過多並造成嚴重不良反應，其中 1 位發生嗜酸性球性肺炎 (eosinophilic pneumonia) 及 Churg-Strauss 症候群。關於嗜酸性球增加，研究者推測是 IL-13 會促進氣管細胞分泌召集嗜酸性球的細胞激素，也會促使 P-selectin 等細胞黏附因子表現增加，促進嗜酸性球進入氣管，因此抑制 IL-13 會減少嗜酸性球進入氣管，使血液中嗜酸性球數目增加。

綜合目前的臨床研究結果，lebrikizumab 雖然在第 II 期臨床研究中，發現在生物標記 (periostin、血中嗜酸性球) 較高的族群有顯著的治療效果，但在第 III 期臨床研究，特別是 LAVOTA II 中，對於氣喘惡化發生率、FEV₁ 及 ACQ-5 的改善程度卻是不如先前的臨床研究。

表二：LAVOTA I 及 LAVOTA II 的主要研究結果

校正後氣喘惡化發生率 [N]							
	Placebo	LEB* 37.5 mg	比值 (95% CI)	P 值	LEB 125 mg	比值 (95% CI)	P 值
LAVOTA I							
所有病人	0.84 [362]	0.42 [360]	0.50 (0.37 to 0.67)	<0.0001	0.59 [359]	0.70 (0.54 to 0.91)	0.0078
生物標記高	0.94 [256]	0.46 [251]	0.49 (0.34 to 0.69)	<0.0001	0.66 [255]	0.70 (0.51 to 0.95)	0.0232
生物標記低	0.60 [106]	0.33 [109]	0.55 (0.32 to 0.95)	0.0318	0.44 [104]	0.72 (0.44 to 1.19)	0.2013
Periostin ≥ 50 ng/mL	0.95 [220]	0.48 [211]	0.51 (0.35 to 0.74)	0.0005	0.66 [221]	0.69 (0.49 to 0.98)	0.0376
Eosinophil ≥ 300/μL	1.23 [141]	0.50 [144]	0.40 (0.26 to 0.62)	<0.0001	0.75 [136]	0.61 (0.42 to 0.88)	0.0090
LAVOTA II							
所有病人	0.61 [354]	0.52 [356]	0.86 (0.66 to 1.12)	0.2607	0.48 [357]	0.79 (0.61 to 1.04)	0.0920
生物標記高	0.72 [247]	0.54 [257]	0.74 (0.54 to 1.01)	0.0609	0.54 [251]	0.74 (0.54 to 1.02)	0.0626
生物標記低	0.34 [107]	0.50 [99]	1.46 (0.87 to 2.45)	0.1519	0.36 [106]	1.06 (0.61 to 1.83)	0.8346
Periostin ≥ 50 ng/mL	0.77 [214]	0.54 [218]	0.70 (0.50 to 0.98)	0.0392	0.52 [220]	0.68 (0.48 to 0.94)	0.0216
Eosinophil ≥ 300/μL	0.83 [140]	0.57 [144]	0.68 (0.46 to 1.01)	0.0566	0.48 [134]	0.57 (0.38 to 0.88)	0.0100
與基準值相比的肺功能 FEV₁ 變化 (L) · 校正平均值 (SE)							
	Placebo	LEB 37.5 mg	平均值差 (95% CI)	P 值	LEB 125 mg	平均值差 (95% CI)	P 值
LAVOTA I							
生物標記高	98 (25)	201 (25)	103 (34 to 172)	0.0034	211 (25)	113 (44 to 182)	0.0013
生物標記低	25 (33)	38 (32)	13 (-78 to 104)	0.7792	150 (33)	126 (35 to 217)	0.0070
LAVOTA II							
生物標記高	96 (25)	184 (25)	88 (18 to 158)	0.0139	179 (25)	82 (12 to 152)	0.0217
生物標記低	87 (41)	88 (43)	1 (-117 to 118)	0.9889	107 (41)	19 (-96 to 135)	0.7442

*: lebrikizumab.

二、Tralokinumab

Tralokinumab 是重組的 IgG4 抗體，藉由與 IL-13 的 A 及 D 螺旋的抗原表位結合⁹，阻斷 IL-13 與 IL-13R α 1 及 IL-13R α 2 結合。在第 IIb 期臨床研究中¹⁹，收納困難控制型氣喘病人，過去已使用高劑量 ICS 合併長效乙二型交感神經致效劑 (long-acting β 2-agonist, LABA)，且過去一年氣喘惡化 2 至 6 次以上。研究共收納 452 位病人，隨機分派至兩種 tralokinumab 劑量組和安慰劑組，tralokinumab 劑量分別是 300 mg 每 2 週一次 (TRA Q2W)、300 mg 每 2 週一次給藥 12 週後改成 4 週一次 (TRA Q4W)。研究的主要終點是第 52 週的年化氣喘惡化率 (annualized exacerbation rate)，TRA Q2W、TRA Q4W 與安慰劑組無顯著差異。在肺功能方面，使用氣管擴張劑前的 FEV₁，TRA Q2W 組相較於安慰劑組有明顯增加 (7.28%，95% confidence interval, 95% CI 2.55-12.02, P=0.003)，但 TRA Q4W 則沒有顯著增加。在氣喘症狀控制問卷 ACQ-6 分數方面^{14,15}，在 TRA Q2W 及 TRA Q4W 組與安慰劑組都沒有顯著差異。生物標記方面，除 periostin 及 TH2 狀態 (血中 IgE 及嗜酸性球) 外，研究者發現氣管上皮細胞經過 IL-13 刺激後，製造 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 的基因表現增加，因此將 DPP-4 列入分析的生物標記之一。在次群組分析中，在 DPP-4 或 periostin 較高的族群，TRA Q2W 及 Q4W 組相較於安慰劑組，在年化氣喘惡化率並沒顯著差異。但是在 DPP-4 較高且使用 TRA Q2W 的族群，在 FEV₁ 及 ACQ-6 相較於安慰劑組有顯著改善。Periostin 較高的族群，在 TRA Q2W 都沒有觀察到 FEV₁ 和 ACQ-6 與安慰劑組有顯著差異。安全性方面，tralokinumab 和安慰劑組在不良反應發生率無顯著差異，tralokinumab 組發生嗜酸性球過高的比率較高，但沒有因此造成不良反應。發生嗜酸性球過高的原因，研究者亦推測與抑制 IL-13 減少嗜酸性球進入組織有關。

根據第 IIb 期臨床研究結果，在第 III 期臨床研究 STRATOS 1 及 STRATOS 2 中²⁰，研究者進一步利用生物標記尋找適合使用 tralokinumab 的族群。STRATOS 1 共收納 1207

位嚴重型氣喘病人，隨機分派至 tralokinumab 300 mg 每 2 週一次 (TRA Q2W)、tralokinumab 300 mg 每 4 週給藥一次 (TRA Q4W) 及安慰劑組，主要終點是以生物標記 (血中嗜酸性球、FeNO、DPP-4、periostin 及血中 IgE) 高低分析 tralokinumab 改善年化氣喘惡化率的效果。STRATOS 1 在 FeNO \geq 37 ppb 的次群組分析中，年化氣喘惡化率在 TRA Q2W 組有顯著下降，FEV₁ 及 ACQ-6 也都有改善。其他生物標記在與 tralokinumab 效果的交互作用檢定中，並不適合作為預測 tralokinumab 治療效果的指標。基於 STRATOS 1 的結果，STRATOS 2 收納 856 位病人，隨機分派至 tralokinumab 300 mg 每 2 週一次及安慰劑組，以 FeNO 37 ppb 做為次群組分析的分界點。在次群組分析中，年化氣喘惡化率及 FEV₁ 在 FeNO \geq 37 ppb 的族群與安慰劑相比並沒有顯著下降，僅在 ACQ-6 改善有達到統計顯著。STRATOS 1 及 2 的主要研究結果整理如表三。安全性方面，在 STRATOS 1 及 2 中，不良反應事件發生率與安慰劑組無明顯差異，在 tralokinumab 相關的不良反應，注射部位疼痛及紅斑是最常出現的事件。

在另一項第 II 期研究 MESOS 中²¹，收納 79 位中至重度氣喘病人，隨機分派至 tralokinumab 或安慰劑組，研究終點是氣管切片的黏膜下嗜酸性球數目。在第 12 週的分析結果，tralokinumab 相較於安慰劑組，黏膜下嗜酸性球數目沒有顯著差異，切片呈現的 T 細胞、中性球、巨噬細胞數量及氣管重組情形也沒有顯著差異。根據 MESOS 的研究結果，tralokinumab 對於發炎反應的影響不顯著，因此在氣喘惡化率無顯著改善。IL-13 在過去研究中指出與氣管重組有關^{5,6}，但在 MESOS 並未觀察到 tralokinumab 氣管重組有顯著影響，因此 IL-13 在氣喘的作用可能需要進一步探討。

綜合第 IIb 及 III 期臨床研究結果，tralokinumab 在氣喘惡化發生率、FEV₁ 及 ACQ-6 等結果，與安慰劑組都沒有顯著差異，生物標記方面僅有 FeNO 具有預測療效的潛力，但是在 STRATOS 2 的次群組分析中仍是與安慰劑組無顯著差異。

表三：STRATOS 1 及 2 的主要研究結果

	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	比值 (95% CI)	P 值
年化氣喘惡化發生率 (95% CI) [N]				
STRATOS 1				
所有病人	0.6 (0.5 to 0.7) [400]	0.6 (0.5 to 0.7) [398]	0.93 (0.72 to 1.21)	0.59
FeNO ≥ 37 ppm	0.9 (0.6 to 1.2) [102]	0.5 (0.3 to 0.7) [97]	0.56 (0.34 to 0.94)	0.028
FeNO <37 ppm	0.5 (0.4 to 0.6) [296]	0.6 (0.5 to 0.7) [298]	1.14 (0.84 to 1.56)	0.39
STRATOS 2				
所有病人	0.8 (0.7 to 1.0) [417]	0.8 (0.7 to 1.0) [420]	1.03 (0.81 to 1.31)	0.80
FeNO ≥ 37 ppm	1.0 (0.7 to 1.3) [121]	0.8 (0.6 to 1.1) [108]	0.84 (0.53 to 1.34)	0.47
FeNO <37 ppm	0.8 (0.6 to 1.0) [290]	0.9 (0.7 to 1.1) [308]	1.13 (0.85 to 1.50)	0.41
FEV ₁	平均值差異 (95% CI)	P 值		
STRATOS 1				
所有病人	6.03% (2.34 to 9.73)	0.0014		
FeNO ≥ 37 ppm	12.80% (5.34 to 20.26)	0.00079		
STRATOS 2				
所有病人	2.95% (-0.73 to 6.62)	0.12		
FeNO ≥ 37 ppm	1.86% (-5.16 to 8.88)	0.60		
ACQ-6	平均值差異 (95% CI)	P 值		
STRATOS 1				
所有病人	-0.16 (-0.29 to -0.02)	0.022		
FeNO ≥ 37 ppm	-0.43 (-0.71 to -0.16)	0.0022		
STRATOS 2				
所有病人	-0.08 (-0.21 to 0.05)	0.24		
FeNO ≥ 37 ppm	-0.27 (-0.53 to -0.01)	0.040		

三、Dupilumab

Dupilumab 的臨床研究方面，在第 IIa 期臨床研究中²²，收納中度至重度氣喘病人，血中及痰中嗜酸性球偏高，且收納前已使用中劑量以上的 ICS 及 LABA。病人隨機分派至 dupilumab 300 mg 或安慰劑每週皮下注射 1 次，研究藥物使用 12 週，在研究第 4 週時停止使用 LABA，第 6 至 9 週時減量並停止 fluticasone。研究共收納 104 位病人，在主要研究結果方面，dupilumab 組的氣喘惡化風險較安慰劑組顯著降低，風險比 0.08 (95% CI 0.02-0.28, P<0.001)。Dupilumab 組的早晨氣喘症狀

分數、ACQ-5、使用 albuterol 及夜間清醒次數等情形都較安慰劑組改善。在肺功能方面，dupilumab 組的 FEV₁ 相較於安慰劑組平均增加 0.27 L (95% CI 0.11-0.42)。生物指標方面也觀察到 FeNO、IgE、thymus and activation-regulated chemokine (TARC)、eotaxin-3 的減少，但嗜酸性球的數量並沒有明顯減少。安全性方面，dupilumab 組發生注射部位反應、鼻咽炎、噁心、頭痛的頻率較高，但兩組都沒有出現研究藥物相關的嚴重副作用。在第 IIa 期的臨床研究中，觀察到氣喘的症狀控制和肺功能都得到改善，TH2 相關路徑的生物指標下降，驗證了

dupilumab 可以透過抑制 IL-4 及 IL-13 在 TH2 路徑的作用，改善困難控制型氣喘的症狀。

在第 IIb 期臨床研究中²³，同樣收納 776 位中至重度氣喘病人，隨機分派至 5 組，分別是 dupilumab 200 mg 每四週一次 (DUP 200 mg Q4W)、dupilumab 300 mg 每四週一次 (DUP 300 mg Q4W)、dupilumab 200 mg 每兩週一次 (DUP 200 mg Q2W)、dupilumab 300 mg 每兩週一次 (DUP 300 mg Q2W) 以及安慰劑組。在年化氣喘惡化發生率方面，DUP 200 mg 及 300 mg Q2W 兩組在嗜酸性球偏高 ($\geq 300/\mu\text{L}$) 或偏低 ($<300/\mu\text{L}$) 的分析中，都能顯著降低氣喘惡化發生。在肺功能方面，在血中嗜酸性球 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的病人，除 DUP 200 mg Q4W 組外，其他 dupilumab 組的 FEV₁ 增加值都顯著高於安慰劑組。在氣喘症狀控制方面，ACQ-5 分數在嗜酸性球偏高的次群組分析中，Q2W 兩組都有顯著降低，Q4W 兩組都未達顯著。在生物指標方面，所有 DUP 組都有下降 FeNO 且 Q2W 組降低幅度較大。在安全性方面，dupilumab 4 組在不良反應發生率與安慰劑組無明顯差異， $>10\%$ 的不良事件分別是頭痛、上呼吸道感染及注射部位紅腫。相較於安慰劑組，所有 dupilumab 組都未觀察到伺機性細菌或疱疹病毒感染率有顯著增加。

Dupilumab 在 2018 年發表第 III 期臨床研究結果²⁴，將中至重度氣喘病人隨機分派至 4 組，分別是 DUP 200 mg Q2W 組、DUP 300 mg Q2W 組以及 2 組注射液體積相等的安慰劑組。隨機分派治療 52 週，後續追蹤 12 週。病人在收納前已使用中度劑量以上的 ICS 及 1 至 2 種附加療法 (LABA 或白三烯拮抗劑)。研究共收納 1902 位病人，年化氣喘惡化發生率在 dupilumab 兩組都能顯著下降。以血中嗜酸性球及 FeNO 進行次群組分析，dupilumab 在血中嗜酸性球 $\geq 300/\mu\text{L}$ 及 FeNO ≥ 50 ppb 這兩組減少氣喘惡化的效果更為明顯，主要研究結果整理如表四。在肺功能方面，dupilumab 兩種劑量相較於安慰劑組，在研究第 12 週時都能顯著增加 FEV₁，且改善效果持續至第 52 週。在氣喘症狀控制及生物指標方面，dupilumab 組都能

降低 ACQ-5、FeNO、IgE、TARC、periostin、eotaxin-3。血中嗜酸性球部分，dupilumab 兩組剛開始都出現暫時性的數量增加，但之後嗜酸性球數量持續下降，在第 52 週時已下降至基準值。在安全性方面，四組在不良反應事件發生率無明顯差別，dupilumab 組最常發生的不良反應是注射部位反應。在不良反應事件中，dupilumab 組有 4 位病人有發生嗜酸性球過多的相關症狀，其中 1 人有慢性嗜酸性球肺炎。關於使用 dupilumab 造成暫時性的嗜酸性球過多，目前有兩個可能的理論¹⁰：(1) 嗜酸性球的生成及活化受到 IL-4、IL-5 及 IL-13 刺激，因為 dupilumab 只抑制 IL-4 及 IL-13，並不影響 IL-5，可能造成 IL-5 路徑暫時性的反彈反應。(2) 由於 IL-4 及 IL-13 召集嗜酸性球進入組織，阻斷 IL-4 及 IL-13 可能使嗜酸性球滯留在血液。

在第 IIa 至第 III 期臨床研究，dupilumab 相較於安慰劑組能降低氣喘惡化發生率、改善肺功能，降低第二型發炎反應的生物指標。可以看到 dupilumab 透過阻斷 IL-4 及 IL-13，抑制 TH2 路徑以達到氣喘控制。根據臨床研究結果，dupilumab 適合用於血中嗜酸性球及 FeNO 偏高的病人，作為中高劑量 ICS 及其他氣喘控制藥物之外的附加藥物。

結 論

綜合目前的臨床研究結果，lebrizumab 及 tralokinumab 都是針對 IL-13 作用，但只有 lebrizumab 在第 III 期研究中，劑量 125 mg 組在 periostin ≥ 50 ng/ml 及嗜酸性球 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的族群，降低氣喘惡化率達到統計顯著，但改善幅度不如第 II 期研究明顯，tralokinumab 則是在第 II 至 III 期研究中嘗試各種不同生物標記，依然無法顯著改善臨床結果。另一方面，針對 IL-4R α 作用的 dupilumab，能同時抑制 IL-4 及 IL-13 路徑，在第 III 期臨床研究中能改善氣喘控制情形，第二型發炎反應的生物指標也有下降。從目前的研究結果推測，只抑制 IL-13 路徑可能氣喘控制效果有限，特別在 MESOS 研究中，tralokinumab 對於氣管的發炎反應無顯著

表四：Dupilumab 第三期臨床研究的年化氣喘惡化發生率 (95%CI) [N]

	Placebo*	DUP 200 mg Q2W	發生率比值	Placebo&	DUP 300 mg Q2W	發生率比值 (95%CI)
所有病人	0.87 (0.72 to 1.05) [317]	0.46 (0.39 to 0.53) [631]	0.52 (0.41 to 0.66)	0.97 (0.81 to 1.16) [321]	0.52 (0.45 to 0.61) [633]	0.54 (0.43 to 0.68)
嗜酸性球						
≥ 300/μL	1.08 (0.85 to 1.38) [148]	0.37 (0.29 to 0.48) [264]	0.34 (0.24 to 0.48)	1.24 (0.97 to 1.57) [142]	0.40 (0.32 to 0.51) [277]	0.33 (0.23 to 0.45)
≥ 150 至 <300/μL	0.87 (0.59 to 1.27) [84]	0.56 (0.42 to 0.75) [173]	0.644 (0.41 to 1.02)	0.844 (0.578-1.234) [95]	0.47 (0.35 to 0.64) [175]	0.56 (0.35 to 0.89)
<150/μL	0.51 (0.35 to 0.76) [85]	0.47 (0.36 to 0.62) [193]	0.93 (0.58 to 1.47)	0.64 (0.45 to 0.93) [83]	0.74 (0.58 to 0.95) [181]	1.15 (0.75 to 1.77)
FeNO						
≥ 50 ppb	1.06 (0.72 to 1.55) [71]	0.33 (0.22 to 0.48) [119]	0.31 (0.18 to 0.52)	1.27 (0.90 to 1.80) [75]	0.39 (0.27 to 0.56) [124]	0.31 (0.19 to 0.49)
≥ 25 至 <50 ppb	0.93 (0.65 to 1.32) [91]	0.36 (0.26 to 0.50) [180]	0.39 (0.24 to 0.62)	1.05 (0.74 to 1.48) [97]	0.46 (0.34 to 0.62) [186]	0.44 (0.28 to 0.69)
<25 ppb	0.69 (0.53 to 0.92) [149]	0.52 (0.42 to 0.65) [325]	0.75 (0.54 to 1.05)	0.75 (0.57 to 0.99) [144]	0.59 (0.48 to 0.74) [317]	0.79 (0.57 to 1.10)

*：注射液體積與 DUP 200 mg/syringe 相同 (1.14 ml/syringe).

&：注射液體積與 DUP 300 mg/syringe 相同 (2 ml/syringe).

影響。此外，由於氣喘涉及的發炎路徑相當複雜，即使同樣歸類於嚴重型氣喘，每個病人氣喘背後的發炎反應可能有差別，不能排除缺少適當生物指標，因此無法找到 tralokinumab 真正潛在受益的族群。

隨著近代對於氣喘病理機轉的探討，醫療人員更加理解氣喘病人之間的特異性，由於病理機轉複雜，在現有的生物指標指引之下，仍有部分生物指標偏高的氣喘病人使用生物製劑後沒有改善。因此研發和建立良好的生物指標，找到不同生物製劑的受益族群，是未來實現氣喘個人化醫療的重點。

利益衝突聲明

本文並未接受任何來源之贊助，作者亦無利益衝突。

參考文獻

1. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965-76.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org.
4. 曾敬閔、蕭光明、陶啟偉、彭殿王。嗜伊紅性與非嗜伊紅性白血球氣喘在致病機轉與治療上的差異。 *內科學誌* 2016; 27: 64-7。
5. Bel EH, Ten Brinke A. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! *Chest* 2017; 152: 1276-82.
6. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A critical evaluation of anti-il-13 and anti-il-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170: 122-31.
7. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* 2015; 75: 68-78.
8. Sastre J, Davila I. Dupilumab: a new paradigm for the treat-

- ment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 139-50.
9. Popovic B, Breed J, Rees DG, et al. Structural characterisation reveals mechanism of il-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol* 2017; 429: 208-19.
 10. Barranco P, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1139-49.
 11. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis. *Nature medicine* 2006; 12: 99-106.
 12. Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, et al. Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody lebrikizumab. *J Mol Biol* 2013; 425: 1330-9.
 13. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-98.
 14. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
 15. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553-8.
 16. Izuhara K, Matsumoto H, Ohta S, Ono J, Arima K, Ogawa M. Recent developments regarding periostin in bronchial asthma. *Allergol Int* 2015; 64 (Suppl): S3-10.
 17. Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015; 70: 748-56.
 18. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 781-96.
 19. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692-701.
 20. Panettieri RA, Jr, Sjobring U, Peterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 511-25.
 21. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 499-510.
 22. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455-66.
 23. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
 24. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.

Biologic Agents Targeting IL-4 and IL-13 Pathways in Severe Asthma

Jia-Mei Liou¹, and Hsin-Yi Chen²

¹Department of Pharmacy, ²Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei, Taiwan

Severe asthma is asthma that requires high dose inhaled corticosteroids and other controller to remain controlled or still uncontrolled. Uncontrolled asthma has negative physical, mental and social impact on patient's health. In eosinophilic asthma, anti-interleukin 5 (IL-5) and anti-IL-5 receptor treatments can be used as add-on therapy. Besides antibodies targeting IL-5, phase III trials of therapies targeting interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) pathway had published results. Lebrikizumab and tralokinumab bind with IL-13 and block signal transduction. Dupilumab blocks IL-4 and IL-13 pathway by binding with subunit of receptor. In phase III trials, lebrikizumab decreased asthma exacerbation rate and improved forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) in patients with high periostin or eosinophil level. Tralokinumab did not significantly change asthma exacerbation rate and FEV₁ in high biomarker patients. Dupilumab significantly decreased asthma exacerbation rate, improved FEV₁ and asthma control in patients with high fractional exhaled nitric oxide or eosinophil level. In safety analysis, all antibodies that targeting IL-4 and IL-13 did not have significant difference in incidence of adverse events compared with placebo. Higher incidence of eosinophilia was noticed and cases of eosinophilia pneumonia had been reported in lebrikizumab and dupilumab groups. It is worth noticing that asthma patients have different response to treatment, developing efficacious biomarker to guide therapy is crucial for asthma treatment. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 353-363)