

KYOWA KIRIN

立美西膚皮下注射劑 210 毫克
LUMICEF Subcutaneous Injection
210 mg Syringe
正確使用指引



前言 (請正確使用)

斑塊性乾癬、膿疱性乾癬的疾病狀態，與介白素-17(IL-17) 家族細胞因子有關。IL-17 的家族細胞因子 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F、IL-25 (另稱 IL-17E) 及 IL-17C，與 IL-17 受體 A 結合後，再對細胞內傳達信號。

立美西膚皮下注射劑 210 毫克 (以下稱「本藥」)，是人類拮抗 IL-17 受體 A (IL-17RA) 之單株抗體，選擇性結合於人體 IL-17 受體 A 後，阻礙 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及 IL-17C 透過 IL-17 受體 A 傳遞的生物活性，以期改善斑塊性乾癬、膿疱性乾癬的臨床症狀。

本藥在台灣是以「治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人」為適應症，且已於 2018 年 4 月取得核准。

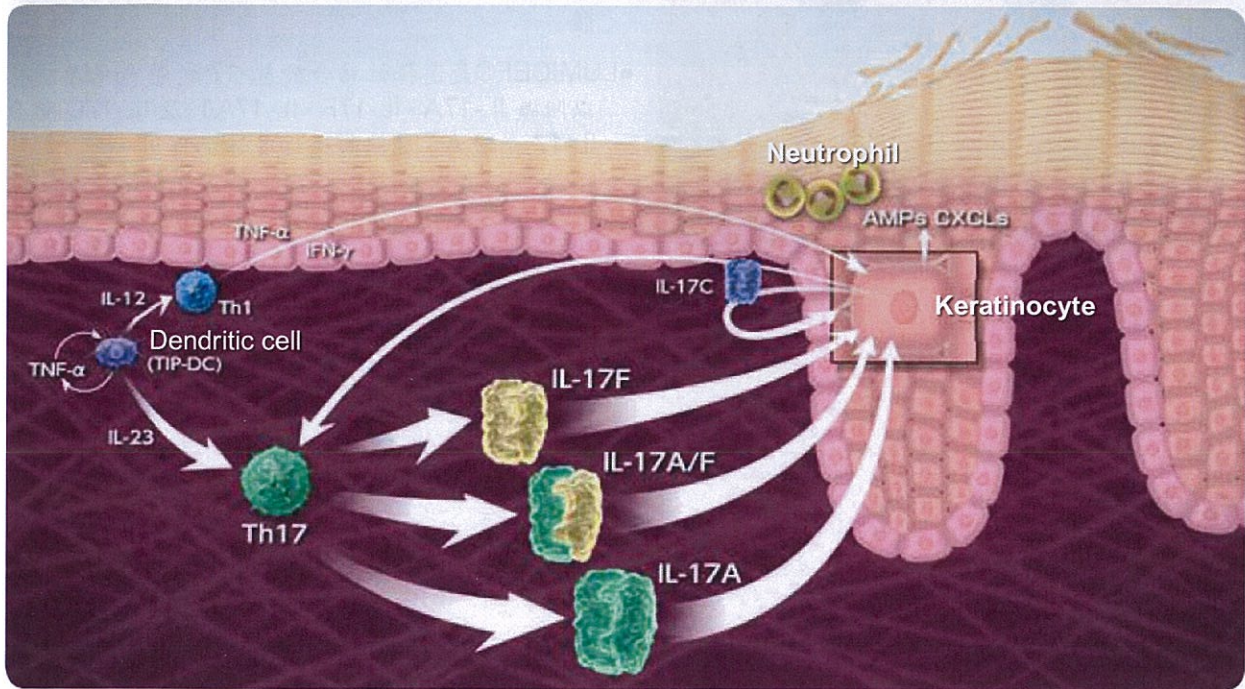
為了正確使用本藥與確保患者安全，本手冊已針對適用患者的選擇、給藥方法、本藥開始給藥前到開始給藥後的應注意事項、有可能發現的不良反應與其對策進行說明。

施打本藥時，請詳閱最新仿單及本正確使用指引後，再適當使用。

這份指引是台灣協和醱酵麒麟股份有限公司依據由中川秀己先生(東京慈惠會醫科大學 名譽教授)監修的日文版的指引所修正，建議可用於台灣的指引。

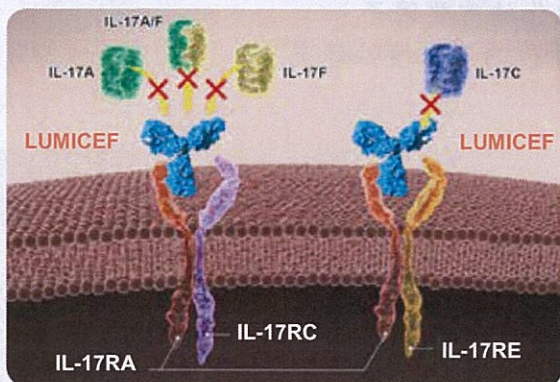
乾癬疾病狀態與 LUMICEF[®]作用機轉

IL-17 信號傳達路徑是乾癬疾病狀態的形成與惡化的重要因子。
活化角化細胞(keratinocyte)和發炎性細胞因子後誘導出慢性發炎。



- 受到物理刺激和感染等影響下，從樹狀細胞分泌 IL-23，以誘導 Th17 細胞分化。
- 從 Th17 細胞產生的 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F，會從皮膚病變部位的角化細胞誘導產生發炎性細胞因子、趨化因子 (CXCLs)、抗菌胜肽 (AMPs)。
- 從角化細胞產生的 IL-17C 會在角化細胞上進行作用，而呈現類似 IL-17A 和 IL-17F 的活性，而對 Th17 細胞發揮作用，誘導產生 IL-17A 和 IL-17F。
- 從角化細胞產生的抗菌胜肽和發炎性細胞因子、趨化因子，攸關於角化細胞的增殖、分化異常、中性球的增殖、成熟、細胞遷移等，造成與維持乾癬的疾病狀態。
- IL-17A、IL-17F 會在乾癬性關節症的關節炎病變部位誘發滑膜炎，並因破骨細胞誘發骨質吸收，而引起關節部位發炎、和軟骨與骨質破壞。

LUMICEF® 會選擇性的結合於 IL-17 受體 A，藉以阻礙 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及 IL-17C 透過 IL-17 受體的作用而改善乾癬症狀。



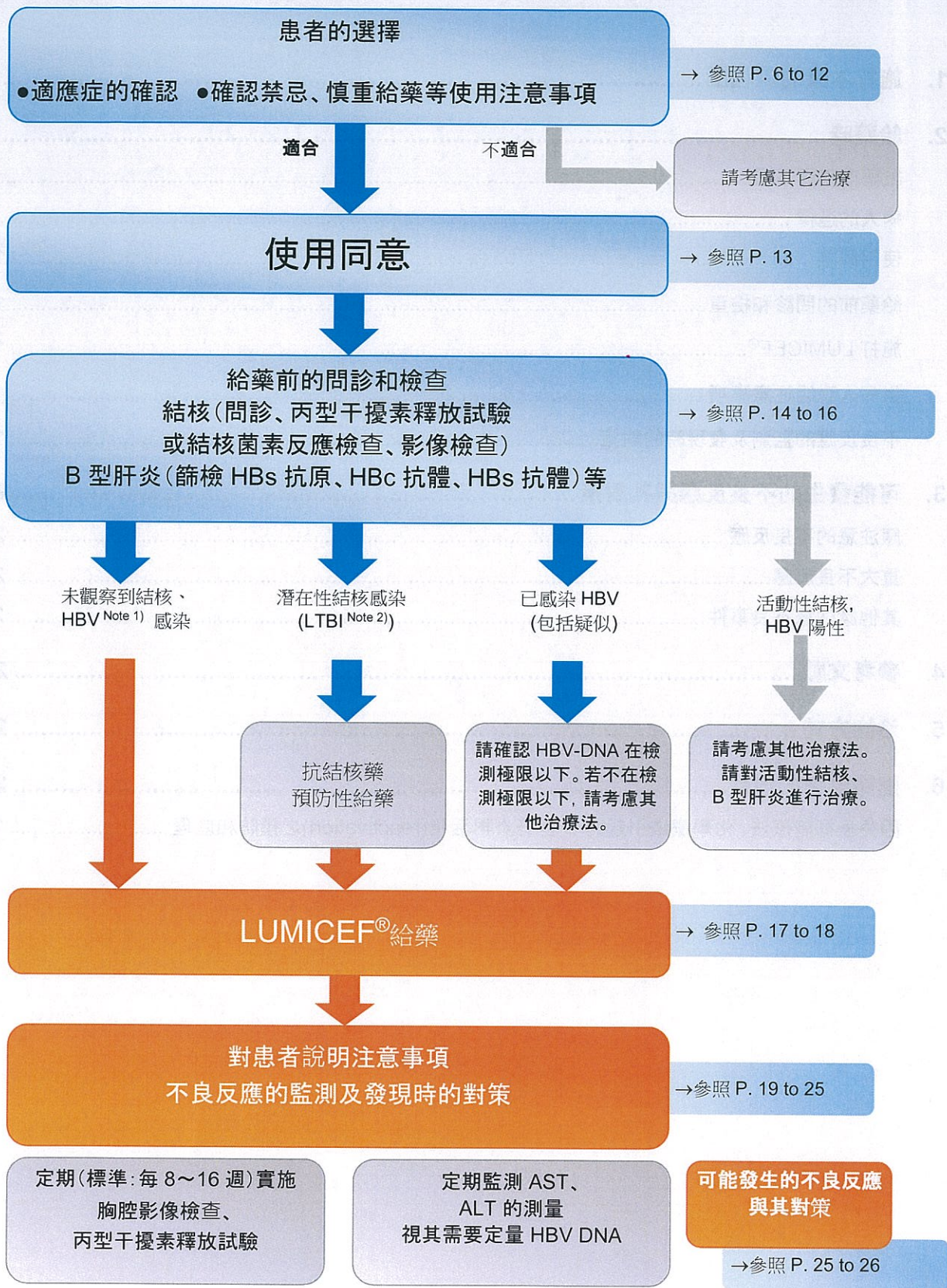
- IL-17 受體 A 是連同 IL-17 受體 C，形成 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 的受體。
- IL-17 受體 A 是連同 IL-17 受體 E，形成 IL-17C 的受體。
- LUMICEF® 是選擇性結合於 IL-17 受體 A 的單株抗體，以阻礙 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及 IL-17C 結合至 IL-17 受體 A、並阻礙透過受體的作用。

※LUMICEF® 的效能和效果為「治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人」。

目錄

1. 施打本藥的流程圖	5
2. 給藥時	6
給藥前確認事項	6
病人的選擇	7
使用同意	13
給藥前的問診和檢查	14
施打 LUMICEF®	17
對病人說明注意事項	19
不良反應的監測及發現時的對策	19
3. 可能發生的不良反應與其對策	25
應注意的不良反應	25
重大不良反應	25
其他應注意不良事件	27
4. 參考文獻	28
5. 洽詢方式	28
6. 建議參考的附件	29
因免疫抑制療法、化學療法引起的 B 型肝炎再活化(reactivation)之預防和處理	29

1 施打本藥的流程圖



Note 1) HBV = hepatitis B virus
 Note 2) LTBI = latent tuberculosis infection

2 給藥時

給藥前確認事項

本藥劑為選擇性抑制 IL-17 的作用藥劑，因此需注意感染風險。此外，請勿對患有活動性結核與嚴重感染症病人給藥，以防造成結核及感染症的症狀惡化。

● 警告

【警告】

- LUMICEF 可能會提高感染的風險。臨床試驗中，接受 LUMICEF 治療的受試者比接受安慰劑治療的受試者發生嚴重感染的比率較高(0.5%對 0.2%)，而且黴菌感染的比率也較高(2.4%對 0.9%)。在 12 週的隨機分配治療期間，有一位接受 LUMICEF 治療的受試者發生隱球菌腦膜炎(cryptococcal meningitis)導致停止治療。

在斑塊性乾癬的臨床試驗期間，LUMICEF 治療組和 ustekinumab 治療組的感染和嚴重感染的暴露校正發生率相似。

有慢性感染或有重複感染病史的病人，在處方 LUMICEF 之前，應考慮其風險和效益。指示病人若出現臨床上重要的慢性或急性感染的徵候或症狀時，應尋求醫療協助。如果病人發生嚴重感染或是對於感染的標準治療沒有反應時，應密切監測病人，並且停止使用 LUMICEF 治療，直到感染消除。
- 所有病人在開始使用 LUMICEF 之前，須評估是否有結核病感染。活動性結核病感染的病人不可使用 LUMICEF。在 LUMICEF 給藥之前，先開始治療潛伏性結核病。

開始使用 LUMICEF 之前，對於過去有潛伏或活動性結核病史，但無法確認是否已接受充足治療過程的病人，考慮使用抗結核藥治療。接受 LUMICEF 治療的病人在治療期間和治療之後，應密切監測是否有活動性結核病的徵候和症狀。
- 乾癬的臨床試驗中，使用 LUMICEF 治療的病人曾發生自殺意念與行為，包括 4 件自殺身亡。試驗中的 12 週的安慰劑對照部分沒有自殺身亡的事件。有自殺或憂鬱症病史的 LUMICEF 使用者比沒有此病史的使用者有較高的自殺意念與行為發生率。使用 LUMICEF 治療與自殺意念和行為的風險增加之因果關係尚未被確立。

對於有憂鬱症或自殺病史的病人，在使用 LUMICEF 之前，開立處方者應衡量潛在的風險和效益。病人有新的或惡化的憂鬱症或自殺症狀，應適時地轉介給心理健康醫師。告知病人和照顧者當出現自殺意念或行為、新出現或惡化的憂鬱症、焦慮症或其他情緒變化等臨床表徵時，應尋求醫療照護。如果發生上述的不良事件時，開立處方者也應重新評估繼續使用 LUMICEF 治療的風險和效益。

由於以 LUMICEF 治療的病人曾經觀察到有自殺意念與行為，若使用 LUMICEF 治療 12 週至 16 週後，未能達到適當的治療反應時，應考慮停止使用 LUMICEF 治療。
- 在乾癬病人的 12 週安慰劑對照臨床試驗期間，接受 LUMICEF 的病人有 5.6%觀察到絕對嗜中性白血球降低，通常是短暫且可逆，LUMICEF 組的受試者有 0.5%發生 \geq 第 3 級嗜中性白血球減少($< 1,000/\text{mm}^3$)，ustekinumab 組有 0.2%，而安慰劑組則無受試者發生。乾癬病人第 3 或第 4 級嗜中性白血球減少並未與嚴重感染相關。
- 開始以 LUMICEF 治療前，病人應先接受 B 型肝炎篩檢，包括 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)、B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)，有 B 型肝炎感染血清學證據的病人應檢測 HBV DNA。HBsAg 陽性、HBsAg 陰性且 anti-HBc 陽性的病人，在開始以 LUMICEF 治療前應會診有 B 型肝炎治療專長的肝臟專科醫師進一步評估及考慮是否使用 B 型肝炎抗病毒治療。
- 開始以 LUMICEF 治療前，病人應先接受 anti-HCV 篩檢，必要時檢測 HCV RNA。
- 在乾癬的臨床試驗中，排除活動性克隆氏症的受試者，一位受試者在使用 LUMICEF 治療期間發生克隆氏症，導致停止治療。在其他臨床試驗中，觀察到使用 LUMICEF 的克隆氏症病人出現克隆氏症惡化。

克隆氏症的病人，禁止使用 LUMICEF。

若病人在使用 LUMICEF 時發生克隆氏症，應停止使用 LUMICEF。

在 20120104 試驗中 210 毫克 Q2W 組，發現有兩名受試者有潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)，停止投藥。
- 使用 LUMICEF 治療的病人，請勿同時接種活性疫苗。關於活性疫苗或非活性疫苗在正接受 LUMICEF 治療的病人引發免疫反應的能力，目前尚無資料。

病人的選擇

● 適應症病人

效能和效果

治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。

《建議參考資料》生物製劑使用病人〈關於使用病人的重要注意事項〉⁸⁾

治療斑塊性乾癬原則上，首先應考慮生物製劑以外的其他全身療法。因此，斑塊性乾癬的適用生物製劑的病人，為使用環孢素(Cyclosporine)和 Etretinate 等內服療法、PUVA 和窄波段(Narrow band)UV-B 等紫外線療法時，有以下情形者：

- (i) 無法獲得滿意治療效果的病人
- (ii) 因發生不良反應，無法服用充分用量或進行照射的病人
- (iii) 前述治療雖有效用，但容易因減量或停用而再度復發，此時需注意由於長期使用造成累積的不良反應
- (iv) 病人因有其他共病屬於前述療法的禁忌症，造成治療上的困難。
- (v) 因存在治療禁忌的併發症等，而難以治療的病人。

另一方面，關於帶來進行性關節破壞的關節症性乾癬，在出現日常生活障礙之前，首重於抑制關節破壞，建議早期即考量使用生物製劑。

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al. : Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version), J Dermatol. 40 (9): 683, 2013 及更改內容©日本皮膚科學會.

● 非適應症病人

禁忌

請勿對以下病人給藥。

1. 克隆氏症病人	恐有症狀惡化之虞。
-----------	-----------

《建議參考資料》治療禁忌⁸⁾

以下病人被歸類於生物製劑「治療禁忌」。對符合以下的病人施打本藥時，請充分注意。

1. 患有包括活動性結核在內的嚴重感染症病人
2. 患有 NYHA 分類Ⅲ度以上充血性心臟衰竭病人
3. 目前正接受惡性腫瘤治療病人
4. 脫髓鞘病變(多發性硬化症等)及其病史病人

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al.: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version), J Dermatol. 40(9):683, 2013 及更改內容©日本皮膚科學會

● 應慎重給藥的病人

請對以下病人慎重給藥。

<p>感染症病人或疑似患有感染症病人 〔恐有感染症惡化之虞。〕</p>	<p>本藥有可能擴大感染症之風險。施打本藥時請充分進行觀察，並請注意感染症之發作與惡化。請指導病人，如有出現感染徵兆或症狀應儘速諮詢主治醫師。此外，嚴重感染症發作時，請採取適當處置。</p>
<p>患有結核病史病人 〔恐有造成結核呈活動化，因此定期實施胸腔 X 光(Röntgen)檢查等，以充分注意結核症的發現。〕</p>	<p>施打本藥前，除了結核相關問診及包括 X 光在內的胸腔影像檢查之外，也一併執行丙型干擾素釋放試驗或結核菌素反應檢查，並請藉由實施適當的胸腔 CT 檢查，以確認有無感染結核。若患有結核病史時、及疑似感染結核時，請向具有結核診療經驗的醫師諮詢。原則上，請對符合以下任一項病人投與抗結核藥後，再施打本藥。</p> <ul style="list-style-type: none"> — 透過胸腔影像檢查，具有被推測是否符合陳舊性肺結核陰影的病人 — 具有結核治療史（包括肺外結核在內）的病人 — 透過丙型干擾素釋放試驗與結核菌素反應檢查等，強烈質疑已感染的病人 — 與結核患者具有深度接觸史的病人 <p>此外，在施打本藥期間，仍須定期實施胸腔影像檢查等適當檢查，以充分注意發現結核，請指導病人，如有發現疑似結核症狀（持續咳嗽、體重減少、發燒等）時，應儘速諮詢主治醫師。再者，若已確定結核的活動性時，應優先治療結核，請勿施打本藥。</p>
<p>患有抑鬱症、抑鬱狀態或其病史病人、有過輕生念頭或自殺未遂病人 〔曾出現輕生念頭、自殺未遂。〕</p>	<p>雖尚未發現與本藥之間的明確因果關係，但據報告指出會出現輕生念頭、自殺未遂等。有出現輕生念頭、自殺未遂等患者大多屬於患有抑鬱症、或有過輕生念頭、自殺未遂，因此對此病人施打本藥時，請充分觀察經過。</p>
<p>活動期克隆氏症病人 〔恐有症狀惡化之虞。〕</p>	<p>據報告指出，在以克隆氏症病人為適用對象的日本國外臨床試驗中，有出現攸關克隆氏症惡化的不良事件。因克隆氏症已列入禁忌，而海外是驗有受試者使用本品後出現潰瘍性大腸炎而停藥。</p>
<p>高齡者</p>	<p>一般而言，由於高齡者生理機能會下降，因此施打本藥時，請充分留意感染症之發現及充分觀察。</p>

〈活動期克隆氏症病人的惡化報告〉

在以克隆氏症病人為適用對象的日本國外臨床試驗（20090072 試驗）中，發現施打本藥組出現攸關克隆氏症惡化的不良事件佔 25.0%（24/96 例）。此外，以克隆氏症病人為適用對象的日本國外臨床試驗（20100008 試驗）中，已觀察到有 38.8%（26/67 例）有出現攸關克隆氏症惡化的不良事件。未觀察到對克隆氏症的療效，因有攸關克隆氏症惡化的安全疑慮，因而停止實施臨床試驗。

● 其他需注意的病人

欲接種活疫苗的病人	在施打本藥期間，不可否認因接種活疫苗而帶來感染症的風險，因此請勿接種活疫苗。
使用其他生物製劑的病人	尚未確立本藥與其他生物製劑併用的安全性及療效，因此請避免併用。此外，變更其他生物製劑時，請針對感染症的徵兆，充分觀察病人的狀態。
孕婦、產婦、哺乳婦女	<p>(1) 對於孕婦或可能懷孕的婦女，請只在判斷治療利益高於危險性時方可進行給藥。〔尚未確立懷孕中給藥的安全性。〕</p> <p>(2) 請避免於施打本藥期間哺乳。〔尚未確立本藥對人體乳汁的轉移性，但在動物實驗（猴子）中有觀察到對乳汁的轉移。〕</p>
兒童等	尚未確立對低出生體重兒、新生兒、嬰兒、幼兒或兒童的安全性。
正接受投與免疫抑制劑的病人、正在實施光線療法的病人	尚未確立與免疫抑制劑或光線療法併用時的安全性及療效。

10

● 病人選擇檢查表

請在備有緊急時有充分應對設施與人力，包括結核等感染症在內的醫療機構中，及在考慮治療利益是否高於危險後，由對本藥及乾癬治療具充分知識和乾癬治療有經驗的醫師使用本藥。再者，請針對以下項目確認是否為適合使用本藥治療的病人，若不符合時，請考慮其他治療法。

效能效果

確認項目	適應
治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。	<input type="checkbox"/> 是

禁忌

確認項目	適應	給藥禁忌
克隆氏症病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 符合 LUMICEF®給藥禁忌。 請考慮其他治療法。

〈建議參考資料〉治療禁忌⁸⁾

再者，雖不符合本藥的禁忌，以下患者也不建議使用本藥⁸⁾

1. 患有包括活動性結核在內的嚴重感染症病人
2. 患有 NYHA 分類Ⅲ度以上充血性心臟衰竭病人
3. 目前正接受惡性腫瘤治療病人
4. 脫髓鞘病變（多發性硬化症等）及其既往病史病人

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al. : Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version), J Dermatol. 40 (9): 683, 2013 及更改內容©日本皮膚科學會

應謹慎給藥的病人

確認項目	適應	謹慎給藥	
感染症患者或疑似患有感染症病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	恐有感染症惡化。請指導病人，如有出現感染徵兆或症狀應儘速諮詢主治醫師。
患有結核病史病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	有可能造成結核呈活動化。在結核的發現上需充分注意，請指導病人，如有發現疑似結核症狀（持續咳嗽、體重減少、發燒等）時，應儘速諮詢主治醫師。
患有抑鬱症、抑鬱狀態或其病史患者有過輕生念頭或自殺未遂病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	雖尚未確立因果關係，但據報告指出有出現輕生念頭、自殺未遂。請充分觀察經過。請對病人充分說明具有出現輕生念頭、自殺未遂等可能性，並請指導病人如有觀察到相關症狀時，應立即聯絡。
⇒請一併確認以下事項。			
有過精神疾病問診記錄病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	
有過服用精神疾病治療藥物病史病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	

應謹慎給藥的病人

確認項目	適應	謹慎給藥	
活動期克隆氏症病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	克隆氏症的症狀恐有惡化之虞。請指導患者克隆氏症的症狀惡化時，應儘速諮詢主治醫師。
高齡者	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	一般而言，高齡者的生理機能會下滑，因此請充分觀察病人狀態。

需注意的病人

確認項目	適應	重要注意事項	
欲接種活疫苗的病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	在施打本藥期間，不可否認因接種活疫苗而帶來感染症的風險，因此請勿接種活疫苗。
使用其他生物製劑的病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	尚未確立其他生物製劑併用的安全性及療效。請避免併用。
孕婦、產婦、哺乳婦女	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	尚未確立懷孕中及哺乳中給藥的安全性。對於懷孕或可能懷孕的婦女，請在唯有判斷治療上的利益高於危險性時方可進行給藥。請避免於施打本藥期間哺乳。
兒童等	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	尚未確立對低出生體重兒、新生兒、嬰兒、幼兒或兒童的安全性。
正接受投與免疫抑制劑的患者正在實施光線療法的病人	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	尚未確立與免疫抑制劑或光線療法併用時的安全性及療效。

給藥前的問診和檢查

● 給藥前的確認事項

施打本藥時，為了正確使用，請參考 P. 15 「開始治療前檢查表」的同時，確認病人狀態。此外，施打本藥前請確認以下項目。

問診：請對併發症、病史、乾癬治療史，確實進行問診。→參照 P15. 「開始治療前檢查表」

檢查：請執行以下檢查，以確認有無包括結核在內的感染症。

① 結核→參照 P. 16 「使用生物製劑治療時的結核預防對策」

- 結核病史問診（一併包括家人發病在內）
- 調查與檢查有無感染結核
丙型干擾素釋放試驗或結核菌素反應檢查
- 調查與檢查結核有無發作
胸腔影像檢查：胸腔 X 光檢查（必須）、CT 檢查

▶若患有結核病史時、及疑似感染結核時	→請向具有結核診療經驗的醫師諮詢。
▶透過胸腔影像檢查，具有被推測是否符合陳舊性肺結核陰影的病人 ▶具有結核治療史（包括肺外結核在內）的病人 ▶透過丙型干擾素釋放試驗與結核菌素反應檢查等，強烈質疑已感染的病人 ▶與結核患者具有深度接觸史的病人	→原則上，實施抗結核藥的預防性給藥後，請施打本藥。
▶若已確定結核的活動性時	→應優先治療結核，請勿施打本藥。

② B 型肝炎病毒→參照 P. 28 「因免疫抑制療法、化學療法引起的 B 型肝炎再活化的對策指導方針」

- HBs 抗原、HBs 抗體、HBc 抗體

③ C 型肝炎病毒

- HCV 抗體

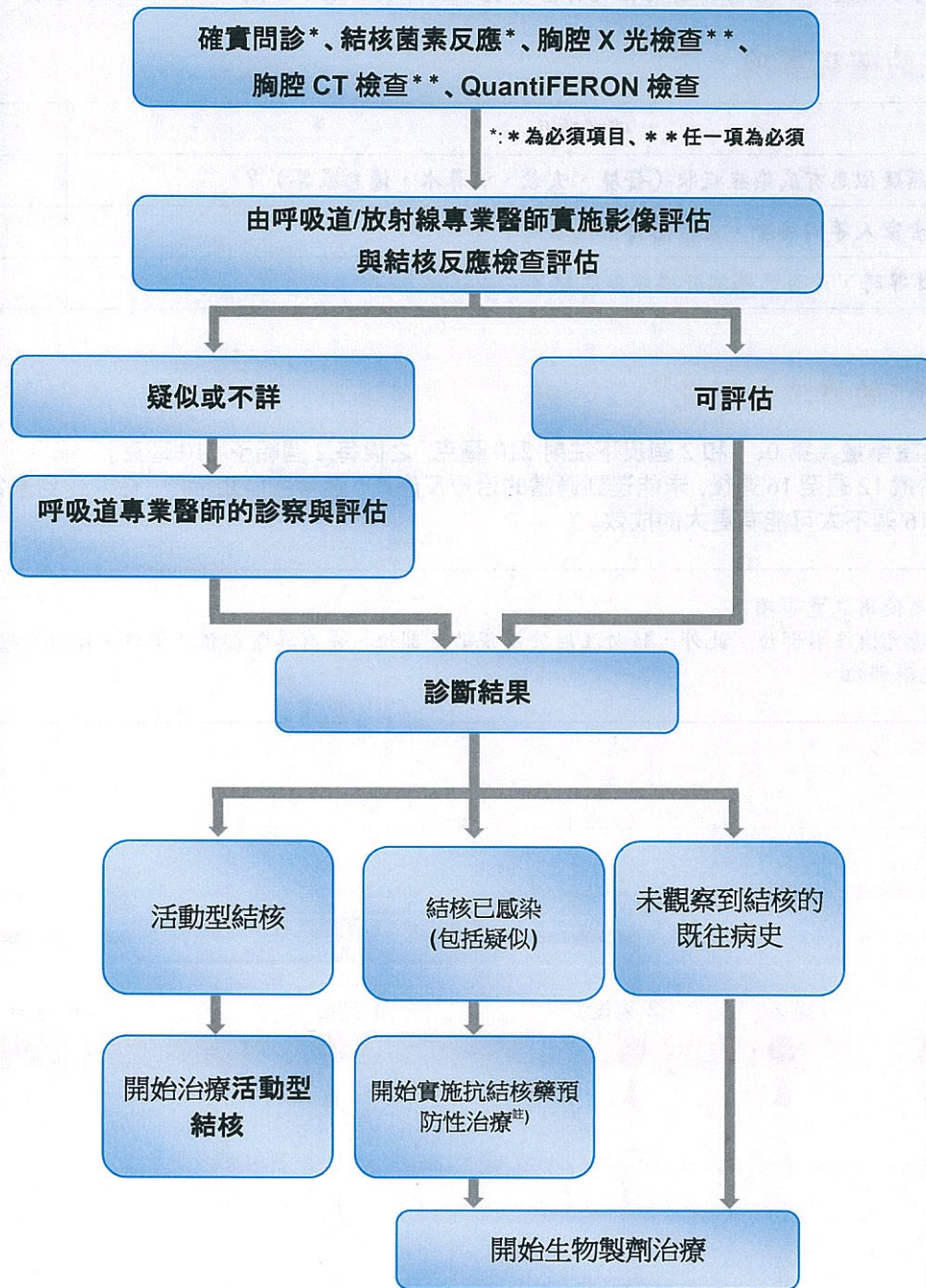
除了上述之外，請視其需要實施其他感染症或惡性腫瘤等相關檢查。

開始治療前【醫師用藥評估篩檢表】

一、病人基本資料		
姓名:	出生年月日: 年 月 日	年齡:
性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	看診醫院代碼及科別:	病歷號:
國民身分證統一編號		BMI:
身高: 公分	體重: 公斤	(Kg/m ²)
疾病之診斷/ICD-9 或 ICD-10 代碼	病名: _____ ICD-9 或 ICD-10 代碼:	
一、病人評估篩檢表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生福利部核准適應症	病人是否符合衛生福利部核准適應症	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 結核病及 B、C 型肝炎篩檢	是否已依結核病及 B、C 型肝炎風險監控計畫進行篩檢及用藥後追蹤管控之準備	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 活動性感染	病人是否有活動性感染症如結核病及 B、C 型肝炎、敗血症、伺機性感染或其他嚴重感染。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
三、病人目前所服用之藥物(例如 B 型肝炎、C 型肝炎治療藥品, 結核病治療藥物或其他藥物)		
四、醫師評估		
主治醫師簽章		

《建議參考資料》

使用生物製劑治療時的結核預防對策



註) 開始實施生物製劑治療前 3 週內服抗結核藥(INH 等)，其後共計 6~9 個月持續並行實施

摘錄於渡邊 彰:風濕科 37:356,2007 及更改內容

施打 LUMICEF®

施打本藥時，為了將皮下注射所伴隨的發現有害不良事件抑制在最小限度，請確認以下事項。

● 給藥當天的確認事項

確認項目	適應
是否已確認並無疑似患有感染症症狀（發燒、咳嗽、流鼻水、倦怠感等）？	<input type="checkbox"/> 是
是否已確認患者家人等同居者，未罹患傳染性疾病？	<input type="checkbox"/> 是
投與 Isoniazid 等時，是否已確認肝機能無問題？	<input type="checkbox"/> 是

● LUMICEF®的用法和用量®

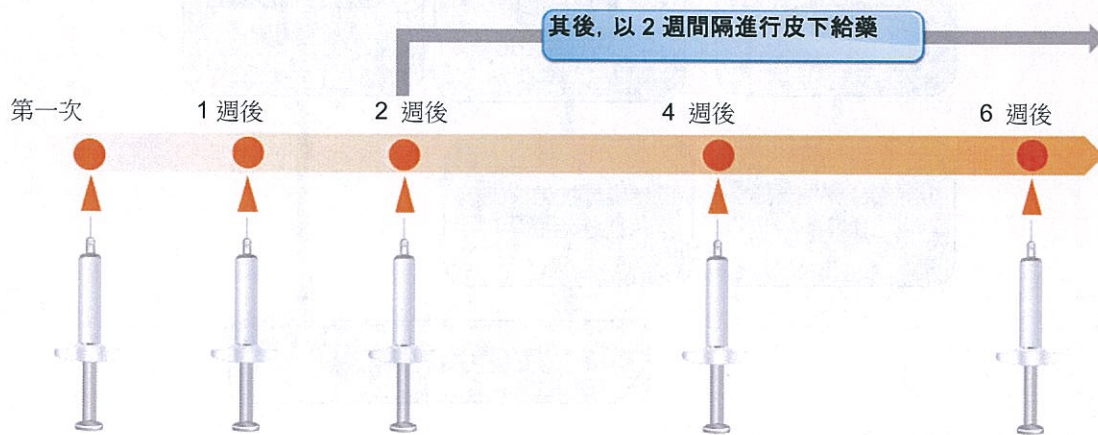
LUMICEF 之建議劑量為第 0、1 和 2 週皮下注射 210 毫克，之後每 2 週給予 210 毫克。

若 LUMICEF 治療 12 週至 16 週後，未能達到適當的治療反應時，應考慮停止治療。在未達到適當反應的病人，繼續使用超過 16 週不太可能有更大的成效。

<用法與用量之使用注意事項>

每次給藥時，請更換注射部位。此外，請勿注射於皮膚敏感部位、皮膚異常部位（傷口、發紅、硬化、肥厚、脫屑等部位）、乾癬部位。

● 給藥日程



● 施打 LUMICEF® 時之注意事項

< 給藥時之確認事項 >

- ▶ 避開光源和凍結，請以冷藏庫（冷凍室除外）等（2~8°C）進行保存。
- ▶ 使用前，請務必確認包裝上標示的使用期限。

< 處理注意事項 >

- ▶ 為避免曝光，請將注射器放入外箱盒盒再進行保存。此外，外箱盒開封後也請遮光保存。
- ▶ 塑封包裝開封後，請立即使用。

< 適用注意事項 >

- ▶ 本藥請僅限用於皮下給藥。
- ▶ 給藥前，請從冷藏庫取出注射器，再回溫到室溫狀態。
- ▶ 請勿注射於皮膚敏感部位、皮膚異常部位（傷口、發紅、硬化、肥厚、脫屑等部位）、乾癬部位。
- ▶ 注射部位以大腿部、腹部或上臂外側任一部位為佳。避免對相同部位反覆注射，每次給藥時，請更換注射部位。
- ▶ 本藥為 1 次性使用藥品，請勿重複使用。

對病人說明注意事項

不良反應的監測及發現時的對策

● 對病人說明注意事項

請指導病人，施打本藥後，如有出現「不同於以往」的感覺時，應儘速諮詢主治醫師。

請指導病人，如有特別以下症狀，無須等待回診日，應儘速諮詢主治醫師。

- ▶ 持續出現類感冒症狀（發燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨疼痛、頭痛、畏寒、嘔吐等）
- ▶ 皮膚出疹（蕁麻疹等）或瘙癢
- ▶ 呼吸急促、窒息感
- ▶ 倦怠感（身體慵懶、容易疲勞）
- ▶ 心悸
- ▶ 變得焦慮不安、想輕生等症狀
- ▶ 其他令人在意的症狀

關於預防接種

施打本藥前，請針對接種以下滅活疫苗，請盡可能給予指導。

- ▶ 流行前的流感疫苗預防性接種
- ▶ 對高齡者、糖尿病等帶有基礎疾病病人，實施肺炎鏈球菌疫苗的預防性接種

《建議參考資料》對容易發現副作用的病人注意事項及安全對策手冊⁸⁾

8. 高齡者（摘錄）

應盡可能接種用於預防呼吸道感染的流感疫苗，對於 65 歲以上高齡者也應考量接種肺炎鏈球菌疫苗。

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al.: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the2013version), J Dermatol. 40 (9) : 683, 2013 並更改內容©日本皮膚科學會

※在施打本藥期間，不可否認因接種活疫苗而帶來感染症的風險，因此請勿接種活疫苗〔卡介苗(BCG)、麻疹、德國麻疹、水痘疫苗、腮腺炎疫苗等〕。

● 不良反應的監測及發現時的對策

感染症的監測及發現時的對策

據本藥臨床試驗報告指出，會因病毒、細菌及真菌等而出現嚴重的感染症，因此充分觀察與注意感染症的發作，請指導病人，施打本藥後，如有出現感染徵兆或症狀，應立即諮詢主治醫師。
此外，嚴重感染症發作時，請採取適當處置。

《建議參考資料》對容易發現副作用的病人注意事項及安全對策手冊⁸⁾

1. 感染症病人或疑似患有感染症病人(摘錄)

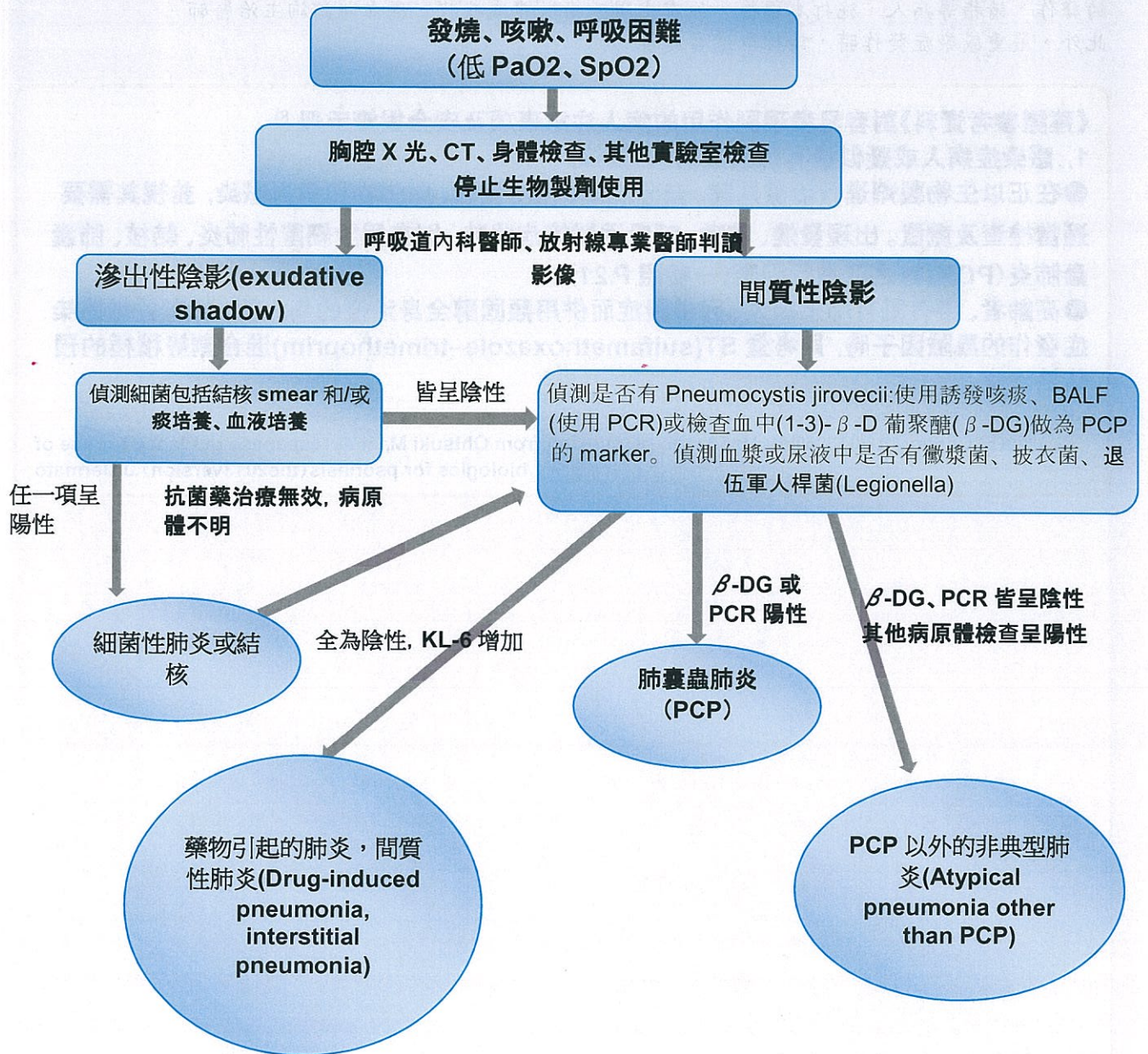
●在正以生物製劑進行治療期間，充分注意細菌、真菌、原生物和病毒感染，並視其需要適當檢查及處置。出現發燒、咳嗽、呼吸困難等症狀時，則在假設細菌性肺炎、結核、肺囊蟲肺炎(PCP)等之下進行因應(→參照 P.21)。

●高齡者、帶有既有肺疾病人、因併發症而併用類固醇全身治療的病人等，如有嚴重感染症發作的風險因子時，則考量 ST(sulfamethoxazole-trimethoprim)混合劑等積極的預防性治療。

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al.: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the2013version), J Dermatol

《建議參考資料》⁸⁾

使用生物製劑時肺炎診斷的流程圖



結核的監測及發現時的對策

本藥有可能引發結核再活化，因此在施打本藥期間，仍請必須定期實施胸腔 X 光檢查等適當影像檢查，以充分注意發現結核。請指導病人，如有發現疑似結核症狀（持續咳嗽、體重減少、發燒等）時，應儘速諮詢主治醫師。

再者，若已確定結核的活動性時，應優先治療結核，請勿施打本藥。

《建議參考資料》對容易發現不良反應的病人注意事項及安全對策手冊⁸⁾

2. 結核已感染者、或經胸腔影像判讀與陳舊性肺結核互為一致的陰影（鈣化影像、索狀影、胸膜肥厚等）病人、結核菌素反應呈陽性的病人（發紅長徑達 10mm 以上判定為陽性的）、丙型干擾素釋放試驗（QuantiFERON 檢查或 T-Spot 檢查）呈陽性的病人

● 生物製劑有可能使潛在性結核再活化，對結核感染風險高的病人，從開始生物製劑治療 3 週前內服 Isoniazid (INH)，原則上為 300 mg/日（低體重者為 5 mg/kg/日），通常實施 6 個月；若屬糖尿病併發、和假設免疫抑制狀態病人，則實施 9 個月。

在結束預防治療後，仍無法完全否認結核顯在化的可能性，因此定期（每 8~16 週等）檢查胸腔 X 光和丙型干擾素釋放試驗（QuantiFERON 檢查或 T-Spot 檢查），並視其需要重新治療。

● 在正以生物製劑進行治療期間，充分注意發現結核症狀，定期實施胸腔影像檢查（每 6 個月實施胸腔 X 光檢查）、並視其需要執行 QuantiFERON 檢查或 T-Spot 檢查。據說，從一旦有了感染機會到結核菌素反應呈陽性轉化之前，和發生呼吸道症狀之前大約需要 8 週時間，因此在治療期評估結核再活化上，QuantiFERON 檢查和 T-Spot 檢查既敏銳又有效。

● 開始用生物製劑進行治療前，結核菌素反應或丙型干擾素釋放試驗等在陰性病人上，也會在開始後出現活動性結核，因此治療期間需充分注意發現結核。

● 由於也需秉持肺外結核可能性的念頭，因此以儘速與呼吸道內科醫師、放射線專業醫師、感染症專業醫師攜手合作為佳。

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al. : Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the2013version), J Dermatol. 40 (9): 683, 2013 並更改內容©日本皮膚科學會

開始施打本藥後，建議請依以下檢查表觀察經過。

病人編號.	病人姓名	年齡	性別
開始治療後 1 個月			
<input type="checkbox"/> Chest X-ray		()
<input type="checkbox"/> Chest CT (必要時)		()
<input type="checkbox"/> Blood β -D-glucan		(pg/mL)
<input type="checkbox"/> CRP		(mg/dL)
<input type="checkbox"/> WBC		(/ μ L)
<input type="checkbox"/> 肝功能檢查		()
<input type="checkbox"/> 其他血液，尿液常規檢查 (當 HBs 抗體或 HBc 抗體陽性時)		()
<input type="checkbox"/> HBs antibody titer		()
<input type="checkbox"/> HBV-DNA, 定量		(未達檢出靈敏度 · 高於檢出靈敏度)
開始治療後 3 個月			
<input type="checkbox"/> Chest X-ray		()
<input type="checkbox"/> Chest CT (必要時)		()
<input type="checkbox"/> Blood β -D-glucan		(pg/mL)
<input type="checkbox"/> CRP		(mg/dL)
<input type="checkbox"/> WBC		(/ μ L)
<input type="checkbox"/> 肝功能檢查		()
<input type="checkbox"/> 其他血液，尿液常規檢查 (當 HBs 抗體或 HBc 抗體陽性時)		()
<input type="checkbox"/> HBs antibody titer		()
<input type="checkbox"/> HBV-DNA, 定量		(未達檢出靈敏度 · 高於檢出靈敏度)
開始治療後 6 個月			
<input type="checkbox"/> Chest X-ray		()
<input type="checkbox"/> Chest CT (必要時)		()
<input type="checkbox"/> Blood β -D-glucan		(pg/mL)
<input type="checkbox"/> CRP		(mg/dL)
<input type="checkbox"/> WBC		(/ μ L)
<input type="checkbox"/> 肝功能檢查		()
<input type="checkbox"/> Antinuclear antibody		()
<input type="checkbox"/> 其他血液，尿液常規檢查 (當 HBs 抗體或 HBc 抗體陽性時)		()
<input type="checkbox"/> HBs antibody titer		()
<input type="checkbox"/> HBV-DNA, 定量		(未達檢出靈敏度 · 高於檢出靈敏度)
<input type="checkbox"/> KL-6		(U/mL)
<input type="checkbox"/> QuantiFERON test (QFT)			
<input type="checkbox"/> T-SPOT			
開始治療後 12 個月			
<input type="checkbox"/> Chest X-ray		()
<input type="checkbox"/> Chest CT (必要時)		()
<input type="checkbox"/> Blood β -D-glucan		(pg/mL)
<input type="checkbox"/> CRP		(mg/dL)
<input type="checkbox"/> WBC		(/ μ L)
<input type="checkbox"/> 肝功能檢查		()
<input type="checkbox"/> Antinuclear antibody		()
<input type="checkbox"/> 其他血液，尿液常規檢查 (當 HBs 抗體或 HBc 抗體陽性時)		()
<input type="checkbox"/> HBs antibody titer		()
<input type="checkbox"/> HBV-DNA, 定量		(未達檢出靈敏度 · 高於檢出靈敏度)
<input type="checkbox"/> KL-6		(U/mL)

- QuantiFERON test (QFT)
- T-SPOT

其後以每半年為實施標準 (HBs/HBc 抗體呈陽性時, 以更頻繁實施為佳)。

若抗核抗體呈陽性時, 一併測量抗 dsDNA 抗體。

如有訴求發燒、咳嗽、呼吸困難等症狀時, 在每一種情況下應懷疑呼吸道感染或間質性肺炎, 依照流程圖 (P.21) 實施診斷。

摘錄於 Copyright 2013 Wiley. Used with permission from Ohtsuki M, et al.: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013version), J Dermatol. 40(9):683, 2013 並更改內容©日本皮膚科學會

3 可能發生的不良反應與其對策

在合併統計日本國內及日本國外安全性評估的試驗，(日本國內：斑塊性乾癬病人、乾癬性關節症病人、膿疱性乾癬病人及乾癬性紅皮症病人 177 例、日本國外：斑塊性乾癬病人及乾癬性關節症病人 4,625 例，合計 4,802 例)、不良反應(包括臨床檢查值異常在內)的發現例為 1,711 例(35.6%)。主要不良反應(1.5%以上)為，上呼吸道感染(5.1%)、鼻咽炎(3.7%)、頭痛(2.1%)、關節痛(2.1%)、瘙癢症(1.9%)、疲勞(1.7%)、口腔念珠菌症(1.6%)。

(日本國內核准時)

應注意的不良反應

將針對有可能因施打本藥，而發現的應注意不良反應進行解說。開始本藥實施治療前，請務必詳閱以達適當使用。

此外，關於本正確使用指引所未記載的不良反應，請詳閱最新仿單，以充分注意。

重大不良反應

嚴重感染症

- 有可能因病毒、細菌及真菌等，而出現嚴重感染症。
- 施打本藥劑時請充分進行觀察，並請注意感染症的發作與惡化。疑似感染症時，請採取適當處置。
- 嚴重感染症發作時，請採取適當處置。
- 請指導病人，如有出現感染徵兆或症狀，應立即諮詢主治醫師。
- 請定期實施胸腔 X 光檢查等適當檢查，以充分注意發現結核，請指導病人，如有發現疑似結核症狀(持續咳嗽、體重減少、發燒等)時，應儘速諮詢主治醫師。再者，若已確定結核的活動性時，應優先治療結核，請勿施打本藥劑。

嗜中性白血球數減少

- 有可能出現嗜中性白血球數減少的情況。
- 請充分觀察，如有發現異常，請採取暫時停止投與或停藥等適當處置。

嚴重過敏症

- 有可能出現過敏性反應等嚴重過敏症。
- 請充分觀察，如有發現異常，請立即採取停藥的適當處置。

其他應注意不良事件

輕生／自殘行為相關不良事件

- 雖尚未確立與本藥的因果關係，但據報告指出會出現輕生念頭、輕生企圖等。
- 出現輕生念頭、輕生企圖等報告的病人，大多患有抑鬱症、或有過輕生念頭、輕生企圖，因此對此患者施打本藥時，請充分觀察經過。

活動期克隆氏症病人的克隆氏症惡化

- 在以克隆氏症病人為適用對象的海外臨床試驗報告中，有出現攸關克隆氏症惡化的有害不良事件。

惡性腫瘤

- 臨床試驗報告中有發現皮膚及皮膚以外的惡性腫瘤。
- 雖尚未確立與本藥劑的因果關係，但請注意惡性腫瘤的發現。

4 參考文獻

<主要文獻>

- 1) 多田彌生：皮膚科臨床 56 (8), 1141 (2014)
- 2) 山口優美等，分子風濕治療 7 (1), 30 (2014)
- 3) Gladiator A, et al.: J Immunol. 190 (2), 521 (2013)
- 4) 核准時評估資料：以患有斑丘疹的乾癬患者為適用對象的 Phase II 臨床試驗
- 5) 核准時評估資料：以膿疱性乾癬患者及乾癬性紅皮症患者為適用對象的 Phase III 臨床試驗
- 6) 核准時評估資料：以患有斑丘疹的乾癬患者為適用對象的 Phase III 臨床試驗
- 7) 核准時評估資料：以中度～重度斑塊性乾癬患者為適用對象的藥物相互作用試驗
- 8) Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version)

5 洽詢方式

● 本資料索取單位

藥品諮詢窗口

藥商：台灣協和醱酵麒麟股份有限公司

藥品諮詢窗口

服務電話：(02) 2564-2800

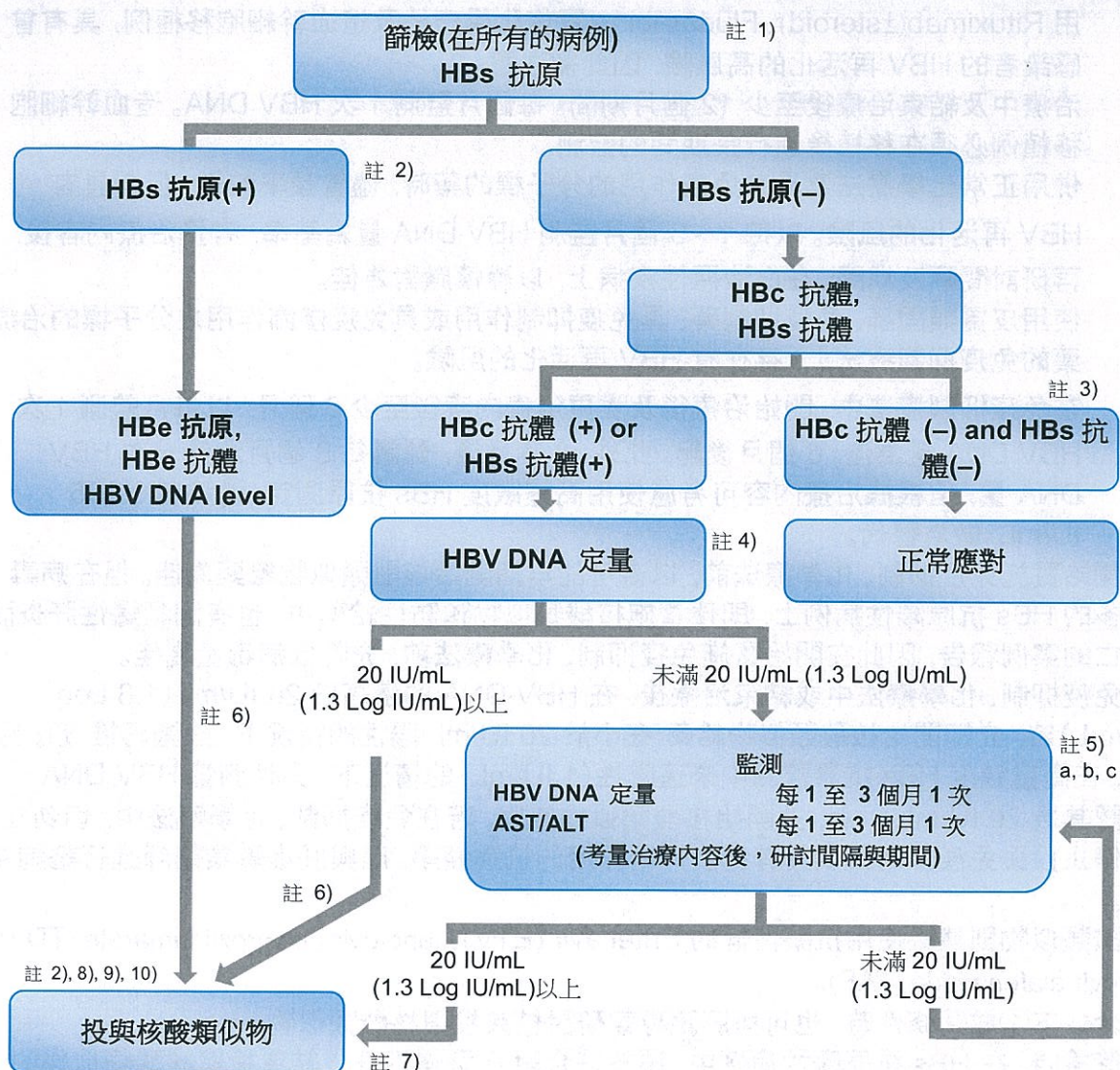
受理時間：9:00～17:30

(星期六、日、國定假日及本公司休日除外)

6 建議參考的附件

因免疫抑制療法、化學療法引起的 B 型肝炎再活化(reactivation)之預防和處理

因免疫抑制療法、化學療法引起的 B 型肝炎再活化的對策指導方針



補充:對血液惡性疾病強力實施化學療法中或結束後,有部分 HBs 抗原陽性或 HBs 抗原陰性案例因 HBV 再活化,而造成 B 型肝炎發作,其中需注意還有出現重症病例。此外,在對血液惡性疾病或實體癌實施正常化學療法、及對風濕性疾病、膠原病等自體免疫疾病實施免疫抑制療法上,需考量 HBV 再活化風險及做出必要的因應。在正常化學療法及免疫抑制療法上,尚未確立 HBV 再活化、肝炎發作和爆發的次數,因此指導方針相關證據不足。此外,並非藉由投與核酸類似物,而完全保證肝炎爆發的預防效果。

註 1) 在免疫抑制、化學療法前,篩檢 HBV 帶原者及曾感染者。首先測量 HBs 抗原,確認是否為 HBV 帶原者。HBs 抗原呈陰性時,則測量 HBc 抗體及 HBs 抗體,以確認為曾感染者。測量 HBs 抗原、HBc 抗體及 HBs 抗體時,以採用高靈敏度測量法進行檢查為佳。此外,據報告指出,在 HBs 抗體單獨陽性(HBs 抗原陰性且 HBc 抗體陰性)病例上也有呈

現 HBV 再活化，除了已確立疫苗接種史之外，最好能依照指導方針予以因應。

註 2) HBs 抗原陽性病例則徵詢肝臟專業醫師。在所有情況下，病例開始投與和結束核酸類似物時，皆以徵詢肝臟專業醫師為佳。

註 3) 第一次開始化學療法時，在未測量 HBc 抗體、HBs 抗體的再治療例、及已開始實施免疫抑制療方案例中，有可能會出現抗體值下降的情況，因此以藉由 HBV DNA 定量檢查以進行徹底檢查為佳。

註 4) 若屬曾感染者，用即時 (Real time)PCR 法篩檢 HBV DNA。

註 5) a. 用 Rituximab(±steroid)、Fludarabine 實施化學療法及造血幹細胞移植例，具有曾感染者的 HBV 再活化的高風險，因此需注意。

治療中及結束治療後至少 12 個月期間，每個月監測 1 次 HBV DNA。造血幹細胞移植例必須在移植後進行長期間的監測。

b. 併用正常化學療法及具有免疫作用的分子標的藥時，儘管頻率較低，但還具有 HBV 再活化的風險。以每 1~3 個月監測 HBV DNA 量為基準，考量治療內容後，再研討間隔及期間。在血液惡性疾病上，以謹慎應對為佳。

c. 使用皮質類固醇、免疫抑制藥、具免疫抑制作用或具免疫修飾作用之分子標的治療藥的免疫抑制療法上，存在有 HBV 再活化的風險。

在免疫抑制療法中，開始治療後及變更治療內容後至少 6 個月，以每月監測 1 次 HBV DNA 量為佳。6 個月後起，此外，6 個月後，建議每 3 個月測量一次 HBV DNA 量，但根據治療內容可考慮使用高靈敏度 HBs 抗原測定(靈敏度 0.005 IU/mL)做為替代。

註 6) 在開始實施免疫抑制、化學療法前，以盡可能早期開始核酸類似物給藥為佳。但在病毒量多的 HBs 抗原陽性病例上，即便實施核酸類似物預防性給藥中，也有因猛爆性肝炎而死亡的案例報告，因此在開始實施免疫抑制、化學療法前，先降低病毒量為佳。

註 7) 在免疫抑制、化學療法中或結束治療後，在 HBV-DNA 的量高於 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 時，立即開始核酸類似物給藥(在小於 20 IU/mL 陽性的情況下，建議再檢查)。另外，在高靈敏度 HBs 抗原監測中未達陽性(1 IU/mL)的情況下，另外測量 HBV DNA，確認其為 20 IU/mL 以上，並開始核酸類似物使用。若在免疫抑制、化學療法中，切勿立即停止投與免疫抑制藥或具有免疫抑制作用的抗腫瘤藥，應與肝臟專業醫師進行諮詢為佳。

註 8) 核酸類似物則建議使用抗藥性低的 Entecavir (ETV)、tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 和 Tenofovir alafenamide (TAF)。

註 9) 符合以下①或②條件時，也可與肝臟專家研討結束投與核酸類似物。

①篩檢時，在 HBs 抗原陽性病例中，屬於符合對 B 型慢性肝炎結束投與核酸類似物的標準時。

②篩檢時，在 HBc 抗體陽性或 HBs 抗體陽性病例中，

(1) 在免疫抑制、化學療法結束後，至少繼續給藥 12 個月。

(2) 在此持續期間內，ALT(GPT)呈正常化。(但除了 HBV 之外，如有 ALT 異常原因時除外)

(3) 在此持續期間內，HBV DNA 持續呈陰性。

(4) 最好 HBs 抗原和 HB 核心相關抗原也持續陰性。

註 10) 結束投與核酸類似物後至少 12 個月仔細觀察，包括 HBV DNA 監測。後續的觀察方法，則基於使用各核酸類似物的注意事項。在觀察經過期間，HBV DNA 超過 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 時，立即重新開始給藥。

日本肝臟學會肝炎診療指導方針製作委員會編：B 型肝炎治療指導方針
(第 2.2 版)⁸⁾ 2016 年 5 月 p.66-67
(第 3 版) 2017 年 8 月 p.87-89

http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

日本肝臓学会肝臓病診療ガイドライン作成委員会編「B型肝炎診療ガイドライン」
(第2版) 2016年5月 p.66-67
(第3版) 2017年8月 p.87-89
http://www.jar.or.jp/medical_guidelines/hepatitis_b