



本刊物全文電子檔請至
<https://www.tdrf.org.tw/safety05/>

2025 December vol.92

藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter

藥政新訊

| | |
|--|------|
| 一．緩釋劑型之opioid類藥品安全資訊風險溝通表..... | p.1 |
| 二．吸入型短效β2-agonist類藥品安全資訊風險溝通表..... | p.3 |
| 三．含finasteride、dutasteride成分藥品安全資訊風險溝通表..... | p.5 |
| 四．含cetirizine及levocetirizine成分藥品安全資訊風險溝通表..... | p.7 |
| 五．Thiopurine類成分藥品安全資訊風險溝通表..... | p.9 |
| 六．再生醫療製劑安全監視管理辦法..... | p.11 |

專題文章

| | |
|---|------|
| Interleukin-17抑制劑類成分藥品之B型肝炎病毒再活化風險探討..... | p.15 |
|---|------|



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of
Adverse Drug Reaction in Taiwan

緩釋劑型之 opioid 類藥品安全資訊 風險溝通表

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 於 114 年 3 月 12 日發布資訊，說明已移除緩釋劑型之 morphine 及 oxycodone 治療術後疼痛之適應症，就其他緩釋劑型之鴉片類藥品成分則不建議用於緩解急性術後疼痛。

1. 英國 MHRA 回顧術後使用緩釋劑型鴉片類藥品之風險效益，少數含 morphine 或 oxycodone 成分之緩釋劑型鴉片類藥品，有被核准用於治療術後疼痛，然此使用可能增加病人發生「術後持續性的鴉片使用 (persistent post-operative opioid use, PPOU)」及「通氣障礙 (opioid-induced ventilatory impairment, OIVI)」之風險。
2. PPOU 是指自手術日起持續使用鴉片類藥品超過 90 天，更易發生於術前已在使用緩釋劑型鴉片類藥品的病人；OIVI 則為一種嚴重的呼吸抑制，其症狀表現為中樞呼吸抑制、鎮靜及上呼吸道阻塞，尤其是鴉片類藥品過量使用或與其他鎮靜藥品（如：benzodiazepines、pregabalin 或 gabapentin）併用時，可能導致病人昏迷甚至死亡。
3. 英國 MHRA 說明手術後產生的疼痛通常是短暫的，約持續 5-7 天，因此僅須短期治療，鴉片類藥品以使用速放劑型 (immediate release) 為佳，不建議使用緩釋劑型來緩解術後急性疼痛，並決議移除緩釋劑型 morphine 及 oxycodone 治療術後疼痛之適應症，就其他緩釋劑型鴉片類藥品成分則不建議用於緩解急性術後疼痛。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准與本次英國 MHRA 資訊相關之緩釋劑型鴉片類藥品許可證共 23 張，主要為口服錠及穿皮貼片，成分包含 morphine、oxycodone、fentanyl 及 tramadol，其中文仿單之刊載情形如下：
 - (1) 所核適應症包含緩解嚴重及頑固性疼痛、需要使用類鴉片製劑控制的慢性疼痛和頑固性疼痛等，皆未如本次英國 MHRA 發布資訊特別排除「治療術後疼痛」。
 - (2) 部分仿單於「用法用量」、「副作用 / 不良反應」等處，有刊載該藥用於緩解術後疼痛、術後用藥應調整劑量等相關安全性資訊。
 - (3) 各成分之仿單對於「持續性術後鴉片使用 (PPOU)」及「鴉片類引起之通氣障礙 (OIVI)」相關之風險資訊刊載不一。
2. 本署刻正評估是否針對該等緩釋劑型之鴉片類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 術後疼痛通常為短期的急性疼痛，若有需要使用到鴉片類藥品緩解，建議優先考慮「速放劑型（immediate release）」，因術後使用「緩釋劑型」的鴉片類藥品緩解疼痛，可能增加病人發生「術後持續性的鴉片使用（PPOU）」及「通氣障礙（OIVI）」的風險，症狀表現為依賴、嚴重的呼吸抑制、鎮靜及上呼吸道阻塞。
2. 發生前述2項風險的高危險族群包含呼吸功能受損、患有呼吸系統疾病、神經系統疾病、腎功能不全、心血管疾病、同時使用中樞神經系統抑制劑、65歲以上、對鴉片類藥品有耐受性及術前使用鴉片類藥品者。處方鴉片類藥品予該等族群前，請謹慎評估其風險效益。
3. 在手術前，請先與病人討論疼痛控制計畫。若經評估須使用緩釋劑型之鴉片類藥品，請向病人說明用藥風險，包含依賴性、呼吸抑制及鎮靜等，於用藥期間建議監測病人的鎮靜及呼吸狀況。
4. 若病人於出院時仍須使用鴉片類藥品止痛，應依病人疼痛的強度等情況處方最低有效劑量。

病人應注意事項

1. 若您需要進行手術且有下列情況：具有呼吸功能障礙或呼吸疾病、神經方面疾病、腎功能不全、心血管疾病、有在使用酒精、安眠藥或其他鎮靜劑、對鴉片類藥品具耐藥性，或術前已在使用鴉片類藥品，就醫時請主動告知醫師，並在術前與醫師討論您的疼痛控制計畫。
2. 請依照醫囑用藥，切勿使用超出醫生開立給您的劑量、擅自增加頻次或延長用藥天數，否則可能導致嚴重副作用。
3. 如果您在用藥期間出現疑似呼吸抑制的症狀，如呼吸變慢、變淺或感到呼吸困難，或發現無法依照原定計畫停用鴉片類藥品，應立即就醫。
4. 若對於用藥有任何的疑慮或疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/prolonged-release-opioids-removal-of-indication-for-relief-of-post-operative-pain>

吸入型短效 β_2 -agonist 類藥品安全資訊 風險溝通表

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency · MHRA) 於 114 年 4 月 24 日發布資訊，提醒氣喘病人過度使用 SABA 類藥品，無論是否併用抗發炎維持療法，皆會有導致嚴重氣喘發作及死亡率增加之風險，不單獨使用吸入型 SABA 類藥品之相關用藥建議已更新於英國仿單及氣喘臨床指引。

1. 英國觀察性研究數據發現各種嚴重程度的氣喘病人，無論是否併用抗發炎維持療法，發生嚴重氣喘惡化與其一年內領用 3 次以上的 SABA 處方之間有關聯，故英國 MHRA 前於 112 年加強 SABA 類藥品仿單之相關警語標示，以提醒過度使用 SABA 類藥品可能遮蔽氣喘惡化的風險，另提出下列建議：
 - (1) 即使病人的氣喘獲得良好的控制，且很少需要使用緩解型吸入劑 (reliever inhalers)，規律使用預防性治療 (preventer medication) 仍有其重要性。
 - (2) 若氣喘病人發現使用 SABA 吸入劑的頻率增加，應儘早就醫以及時重新評估調整用藥。
2. 英國氣喘臨床指引 (NICE Guideline) 亦已於 113 年 11 月更新，不建議對任何年齡層的氣喘病人，在未開立預防性抗發炎藥品的情況下，處方 SABA 吸入劑作為單一療法，因有證據表明單獨使用 SABA 類藥品治療氣喘時，在所有年齡層的氣喘臨床預後均最差，且無論其氣喘的嚴重程度或是否併用抗發炎療法，過度使用 SABA 類藥品皆會增加嚴重氣喘惡化、住院及死亡的風險。
3. 一項於 113 年 12 月發表之英國國家兒童死亡資料庫報告，也證實前述過度使用 SABA 類藥品的風險。該報告指出，在 54 名因氣喘死亡的兒童案例中，有 87% (47 名) 的兒童在死亡前一年領用過量 (3 支以上) 的緩解型吸入劑，有 27 名兒童 (50%) 領用 12 支以上。

食品藥物管理署說明

1. 經查我國核准用於治療和 (或) 預防氣喘或支氣管痙攣之吸入型短效 β_2 -agonist 藥品許可證共 15 張，成分包含 terbutaline 、 fenoterol 及 salbutamol ，該等藥品之仿單對於其單獨持續使用以控制氣喘之風險資訊刊載不一。
2. 本署刻正評估是否針對該等吸入型短效 β_2 -agonist 類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 病人過度使用 SABA 類藥品緩解急性氣喘症狀，無論其氣喘的嚴重程度或是否併用抗發炎療法，皆會增加其嚴重氣喘惡化、住院及死亡的風險。
2. 對於任何年齡層的氣喘病人，即使其氣喘獲得良好的控制，且很少需要使用緩解型吸入劑，仍建議依個別病人之身體狀況，考慮同時使用抗發炎藥品。
3. 若氣喘病人每週需要使用 SABA 吸入劑超過 2 次，或對該類藥品的使用量有增加的趨勢，建議評估是否需調整病人用藥。

病人應注意事項

1. 若您在氣喘發作時使用緩解型吸入劑，仍無法緩解氣喘症狀（如胸悶、喘鳴、咳嗽或呼吸困難），請立即尋求醫療協助。
2. 若您發現氣喘發作的頻率增加，或您每週急性發作時需使用的緩解型吸入劑超過兩次，請主動告知您的處方醫師，醫師將評估您的氣喘治療方案。
3. 若對於用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/short-acting-beta-2-agonists-saba-salbutamol-and-terbutaline-reminder-of-the-risks-from-overuse-in-asthma-and-to-be-aware-of-changes-in-the-saba-prescribing-guidelines>

含 finasteride、dutasteride 成分藥品 安全資訊風險溝通表

114/5/8 歐盟藥品安全監視風險評估委員會（PRAC）經評估現有證據後，建議針對 finasteride 和 dutasteride 之自殺意念風險採取風險管控措施。

1. 歐盟 EMA-PRAC 依據 finasteride、dutasteride 成分藥品現有療效與安全性證據，包含臨床試驗、EudraVigilance 不良反應通報系統資料庫、案例報告及科學文獻等資料，評估自殺意念（suicidal ideation）為 finasteride 成分錠劑藥品（1 及 5 mg）之不良反應，但其發生頻率無法預估。雖無法確立自殺意念與 dutasteride 成分之關聯性，但由於其作用機轉與 finasteride 相同，故亦將於 dutasteride 之仿單中加刊使用時觀察到的情緒變化等相關安全性資訊。
2. 該警訊說明目前接獲與自殺意念相關之案例報告，多數個案為使用 finasteride 1 mg 錠劑治療雄性禿，且歐盟 finasteride 成分藥品之仿單已刊載情緒改變相關警語，包含抑鬱、情緒低落和自殺意念，建議病人出現情緒變化時應尋求醫療協助，且若使用的藥品為 finasteride 1 mg，則應暫停治療。
3. 此次評估未發現使用 finasteride 皮膚噴霧劑和自殺意念間有任何關聯的證據，因此該劑型藥品仿單將不會增修相關安全性資訊。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 finasteride 成分藥品許可證共 17 張；含 dutasteride 成分藥品許可證共 9 張，經檢視部分含 finasteride 成分藥品之中文仿單已刊載與案內警訊相關之安全性資訊，惟含 dutasteride 成分藥品之中文仿單則尚未刊載。
2. 本署刻正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 國際上目前曾接獲多數個案使用 finasteride 1mg 錠劑治療雄性禿出現自殺意念。建議應告知病人使用 finasteride 可能發生之不良反應風險，包含情緒低落、抑鬱、自殺意念等，倘用藥期間出現情緒改變，應尋求醫療協助。
2. 曾有部分病人使用 finasteride 1 mg 錠劑後出現性功能障礙，如性慾降低、勃起功能障礙等，其可能與導致情緒改變有關，包含自殺意念。建議應告知病人倘用藥期間出現性功能障礙相關徵象，應尋求醫療協助。

3. 雖目前證據尚不足以確立 dutasteride 和自殺意念風險間的因果關聯，但考量其作用機轉與 finasteride 相同，建議監測病人使用 dutasteride 治療期間是否發生情緒改變相關症狀。

病人應注意事項

1. 服用 finasteride 錠劑藥品可能出現情緒低落、抑鬱或自殺意念等不良反應。倘服用 finasteride 1mg 錠劑治療雄性禿期間發生情緒改變，如情緒低落、抑鬱或產生自殺意念，請立即尋求醫療協助，並考慮停藥。
2. 曾有部分病人使用 finasteride 1 mg 錠劑後出現性功能障礙，如性慾降低、勃起功能障礙等，其可能引起情緒改變，包含自殺意念。倘於用藥期間出現性功能障礙相關徵象，應尋求醫療協助。
3. 如果您對於使用 finasteride 或 dutasteride 成分藥品有任何疑問或疑慮，請諮詢專業醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-suicidal-thoughts-finasteride-dutasteride-medicines>

含 cetirizine 及 levocetirizine 成分 藥品安全資訊風險溝通表

美國 FDA 於 114 年 5 月 16 日要求對於長期使用口服抗過敏藥品 cetirizine 或 levocetirizine (包含處方和非處方藥品) 後停藥所引發的罕見但嚴重搔癢風險加註警語。

- 美國 FDA 於 2017 年 4 月 25 日至 2023 年 7 月 6 日期間自不良事件通報系統資料庫 (FAERS) 接獲國際間共 209 件有關 cetirizine (n=180)、levocetirizine (n=27) 或兩者 (n=2) 於停藥後發生搔癢的通報案例。相對於這些藥品的廣泛使用，病人於停藥後出現搔癢的案例較為罕見。目前此風險的潛在機轉尚不明確，但 FDA 的評估結果支持停用 cetirizine 或 levocetirizine 和發生搔癢間的因果關聯。
- 在這些案例中，停藥和發生搔癢之間具有時序性，發作時間介於停藥後的 1 至 5 天 (中位數為 2 天)。多數個案使用 cetirizine 或 levocetirizine 超過 3 個月，但亦有服藥小於 1 個月即發生停藥後搔癢的案例 (用藥時間範圍介於 1 周至 23 年，中位數為 33 個月)。此外可觀察到隨著用藥時間越長，搔癢的案例越多，顯示長期的使用可能增加此不良反應的風險。目前除了長期使用外，FDA 尚未發現其他風險因子。
- 許多案例報告中，停用這些藥品後發生廣泛性搔癢，對於日常生活有顯著且持續性的影響，甚至需要醫療的介入。大部分個案在重新開始服用 cetirizine 或 levocetirizine 後搔癢得以緩解，其中一些個案在重新用藥後採取逐漸降低藥品劑量的方式也可得到症狀的緩解。
- 為提高對此罕見但嚴重之不良反應的警覺，FDA 將於含 cetirizine 和 levocetirizine 成分之處方和非處方藥品仿單加刊長期使用後停藥之搔癢風險的警語，內容包含重新用藥可能改善搔癢症狀之資訊。

食品藥物管理署說明

- 我國核准含 cetirizine 成分藥品許可證共 29 張 (處方藥 26 張、非處方 3 張)、含 levocetirizine 成分藥品許可證共 17 張 (皆屬處方藥)，含 cetirizine 成分藥品仿單未刊載長期使用後停藥可能發生搔癢風險相關資訊，而部分 levocetirizine 成分藥品已於「警語及注意事項」及「副作用 / 不良反應 - 上市後經驗」處刊載停藥後發生搔癢之風險。
- 本署刻正評估是否針對該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 長期服用抗組織胺藥品 cetirizine 或 levocetirizine 的病人在停藥後可能發生嚴重搔癢。此情形較常見於每天用藥且持續數個月至數年的病人，且個案在用藥前並沒有搔癢的情形。
2. 搑癢會在停藥後的幾天內發生，目前尚未確立有效的治療方式，但多數病人在重新開始服用 cetirizine 或 levocetirizine 後緩解，有些病人重新用藥後再逐漸降低劑量也得到症狀的緩解。
3. 醫療人員於開立處方或指示病人使用 cetirizine 或 levocetirizine 時，尤其預計長期使用時，應告知病人停藥後可能的搔癢風險，並提醒病人在停藥後若發生嚴重搔癢應主動通知醫療人員。

病人應注意事項

1. 長期使用抗過敏藥品 cetirizine 或 levocetirizine 可能在停藥後數天發生嚴重的搔癢，若您在停用此藥品後發生嚴重搔癢，請告知醫療人員。
2. 若您有長期使用此藥品的臨床需求，請和醫療人員討論您用藥的風險效益。
3. 若您對於用藥有任何疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines>

Thiopurine 類成分藥品安全資訊 風險溝通表

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency · MHRA) 於 114 年 5 月 15 日針對 thiopurine 類藥品具有罕見的孕期肝內膽汁鬱積症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 風險發布安全性資訊。

- 從醫學文獻中的少數案例報告發現 thiopurine 類藥品具有發生孕期肝內膽汁鬱積症 (ICP) 的風險。部分接受 azathioprine 與 mercaptopurine 治療的懷孕病人曾通報發生 ICP。由於 thiopurine 類藥品具有相似的代謝途徑，故此風險被認為適用於整類 thiopurine 類藥品 (包括 azathioprine 、 mercaptopurine 及 tioguanine) 。
- Thiopurine 類藥品引發 ICP 的發生率被認為遠低於非 thiopurine 類藥品引發之 ICP，後者約每 150 例中發生 1 例。目前的案例報告主要來自於接受發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 治療或器官移植的病人。在許多案例中，相較於典型非藥物誘發之 ICP，與 thiopurines 治療相關之 ICP 在懷孕期間發生的時間更早，且部分病人的膽酸濃度在使用 ursodeoxycholic acid 後仍無法下降；然而，亦有些病人於停用 thiopurine 類藥品後，膽酸及肝功能有所改善。
- 這些案例報告通常很嚴重，有些甚至導致胎兒死亡。早期診斷並停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於減少對胎兒的不良影響。若確診為 ICP，應針對 thiopurine 類藥品用於治療孕婦既有疾病的重要效益、對母體的風險以及 ICP 對胎兒的影響進行全面性評估。

食品藥物管理署說明

- 我 國 核 准 含 thiopurine 類 藥 品 許 可 證 共 5 張，成 分 包 含 azathioprine 及 mercaptopurine，其中文仿單核准適應症分別為「腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。」及「急性白血病及慢性骨髓白血病」，部分藥品之仿單未刊載懷孕期間肝內膽汁鬱積症相關安全性資訊。
- 本署現正評估是否針對該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

- 孕期肝內膽汁鬱積症曾罕見地被通報與 azathioprine 治療相關。此風險被認為同樣適用於其他 thiopurine 類藥品，包括 mercaptopurine 及 tioguanine。

2. 相對於非藥物誘發之 ICP，在懷孕期間由 thiopurine 類藥品引發之 ICP 可能發生得更早，且可能對 ursodeoxycholic acid 治療沒有反應。停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於改善肝功能。
3. 應告知懷孕病人使用 thiopurine 類藥品可能的 ICP 風險，且對於 ICP 徵象及症狀應保持警覺，並於必要時照會病人的免疫治療處方醫師及肝膽專科醫師討論疑慮。
4. 若病人發生孕期膽汁淤積症，建議進行個人化評估以確認適當的臨床處置，並考量持續用藥或停藥之臨床效益及風險。
5. 對於發生 ICP 的懷孕病人，建議監測其血中膽酸濃度以評估自發性早產（膽酸濃度 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ）或死產（非空腹血清膽酸濃度 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ）之風險。

病人應注意事項

1. Thiopurine 類藥品（包含 azathioprine 和 mercaptopurine）可能具有發生孕期肝內膽汁鬱積症的罕見風險。若您於懷孕期間用藥後出現膽汁淤積症相關症狀，包括無皮疹的劇烈搔癢、噁心及食慾不振等，請立即尋求醫療協助。
2. 請遵循醫囑用藥。除非您的處方醫師建議，否則不應自行停藥。
3. 若對於用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/thiopurines-and-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>

衛生福利部訂定發布「再生醫療製劑安全監視管理辦法」

衛生福利部於中華民國 114 年 8 月 25 日以衛授食字第 1141418854 號令訂定發布公告「再生醫療製劑安全監視管理辦法」。

再生醫療製劑安全監視管理辦法總說明

鑑於再生醫療製劑之成分異質性、製程特殊性及治療複雜性，其風險管控有別於化學或生物製劑，需透過長期蒐集安全監視資料及報告，審視再生醫療製劑上市後使用之風險變化趨勢，並視情形研擬相關因應措施，以維護病人安全，惟現行藥品安全監視管理辦法無法完全涵蓋管理需求，因此訂定再生醫療製劑相關安全監視管理規範有其必要。

再生醫療製劑條例於一百十三年六月十九日經總統以華總一義字第一一三〇〇〇五四三〇一號令制定公布，該條例第十七條第一項規定：「經核准製造、輸入之再生醫療製劑，中央主管機關得指定品項、期間，令藥品許可證或有附款許可之所有人依公告或核定之安全監視計畫，監視其安全性；醫療機構應提供相關安全監視資料予該許可證或有附款許可之所有人。」及同條第二項規定略以：「前項許可證或有附款許可之所有人，應定期製作安全監視報告繳交中央主管機關」，爰依同條第三項規定：「前二項安全監視資料及報告，其繳交方式、期限、內容、格式、蒐集資料之限制與維護、監視期間、評估及其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。」之授權，訂定「再生醫療製劑安全監視管理辦法」（以下簡稱本辦法），全文共十五條，其要點如下：

- 一. 本辦法之法律授權依據。（第一條）
- 二. 再生醫療製劑安全性監視之規範對象、期間及藥商訂定安全監視計畫之內容事項規定。（第二條至第四條）
- 三. 再生醫療製劑安全性監視之藥商通報及中央主管機關要求執行風險管控措施之規定。（第五條及第六條）
- 四. 再生醫療製劑安全性定期報告繳交之規定。（第七條）
- 五. 再生醫療製劑風險評估及管控計畫訂定、核准及執行成效報告繳交之規定。（第八條）
- 六. 藥商執行再生醫療製劑安全性監視之項目內容、執行者指定及紀錄製作之規定。（第九條）
- 七. 藥商停業、歇業或復業者，其繳交再生醫療製劑安全性報告之規定。（第十條）
- 八. 藥商應保存再生醫療製劑安全性監視資料、保存期限及資料移轉交付許可證或有附款許可受讓藥商之規定。（第十一條）

- 九． 中央主管機關派員查核再生醫療製劑安全性監視作業，藥商應配合或提供資料之規定。（第十二條）
- 十． 本辦法所定之計畫與報告撰寫之語言版本、字體及譯本之規定。（第十三條）
- 十一． 再生醫療製劑安全性監視有關個人資料保護應依相關法令辦理之規定。（第十四條）
- 十二． 本辦法之施行日期。（第十五條）

再生醫療製劑安全監視管理辦法

- 第一 條** 本辦法依再生醫療製劑條例（以下簡稱本條例）第十七條第三項規定訂定之。
- 第二 條** 中央主管機關依本條例第十七條第一項規定指定之監視期間，為藥品許可證或有附款許可之有效期間。
- 第三 條** 中央主管機關得指定再生醫療製劑（以下簡稱製劑）品項，公告製劑安全監視計畫之內容，及其應記載、不得記載事項。
藥品許可證或有附款許可之所有人（以下併稱藥商），應依前項公告，訂定製劑安全監視計畫，妥適保存以備查核。
中央主管機關得就第一項公告之部分品項，指定由藥商擬訂製劑安全監視計畫，報中央主管機關核定。
- 第四 條** 前條第二項、第三項製劑安全監視計畫，應包括下列事項：
- 一． 監視流程之規劃、運作及管理。
 - 二． 製劑安全性資訊來源及蒐集方式。
 - 三． 前款資訊之評估及分析。
 - 四． 製劑有安全疑慮之管控措施。
 - 五． 藥商內部安全監視人員之職責。
 - 六． 製劑安全監視教育訓練課程之規劃及實施。
- 第五 條** 藥商應自知悉製劑有下列情形之一之日起三日內，至中央主管機關建置之網路系統通報：
- 一． 發現未預期或超出預期發生頻率之製劑嚴重不良反應。
 - 二． 有評估新增或變更禁忌、使用限制之必要。
 - 三． 於德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典十國（以下簡稱十大醫藥先進國家），因不良反應被暫停使用或下市。
 - 四． 於前款外其他國家，因不良反應被暫停使用或下市，經評估應通報。
- 前項第一款所稱 製劑嚴重不良反應，指藥品嚴重不良反應通報辦法第二條規

定之情形。

第六條 製劑有前條第一項各款情形之一者，中央主管機關得令藥商執行下列措施：

- 一．發布警訊或其他可達相同目的之方式。
- 二．繳交製劑安全性評估分析報告。
- 三．修訂仿單內容。
- 四．訂定風險評估及管控計畫，並據以執行。
- 五．其他必要措施。

第七條 藥商應於藥品許可證或有附款許可之有效期間內，持續蒐集安全性資料，並於各期資料蒐集截止日（Data Lock Point · DLP）屆至後九十日內，向中央主管機關繳交製劑安全性定期報告（如附件一）。

前項定期之認定，自發證日或發給有附款許可之日起，於第一年及第二年，以每六個月為一期，後續以每年為一期；各期安全性報告之資料蒐集截止日，為該期之末日。

藥商得於接獲領取第一項許可證通知或有附款許可之次日起三個月內，檢具下列資料，向中央主管機關申請重為定期之認定：

- 一．國際最早核准上市日期（International birth date · IBD）或十大醫藥先進國家核准之安全性定期報告（Periodic Safety Update Report · PSUR）起算日。
- 二．各期報告資料蒐集截止日之規劃。但各期間隔，不得超過一年。

第八條 中央主管機關據製劑之風險程度，得令藥商依下列繳交方式及期限擬訂風險評估及管控計畫（如附件二），報中央主管機關核定後執行：

- 一．經公告特定種類或成分之製劑，應自公告日後九十日內繳交；於公告日後始核發之製劑許可證或有附款許可者，應自領取許可證或有附款許可後九十日內繳交。
- 二．非屬前款公告之製劑，中央主管機關認有必要者，於核發許可證或有附款許可前，由藥商擬訂繳交，納為核發許可證或有附款許可之審查文件。

前項計畫之內容，包括風險評估與管控之方式、執行成效報告繳交期限及其他執行事項。

前項計畫內容有變更者，應報中央主管機關核定後，始得據以執行。但下列情形之變更，不在此限：

- 一．藥商或製造廠之名稱、地址、聯絡處所、電話或傳真號碼。

二. 經銷商名稱或地址。

第九條 藥商應指定單位或人員，執行下列事項，並製作紀錄以備查核：

一. 第五條之通報。

二. 第七條安全性資料之蒐集及報告繳交。

三. 前條製劑風險評估及管控計畫之擬訂、執行及報告繳交。

第十條 藥商因停業或歇業，致第七條安全性定期報告未能繳交，或第八條風險評估及管控計畫未執行完竣者，應自停、歇業事實發生日起六十日內，就已執行部分，繳交報告；其復業者，應接續予以完成。

第十一條 本辦法所定製劑安全性監視相關資料，藥商應於藥品許可證或有附款許可有效期間屆滿後，至少保存十年；涉及基因治療製劑者，至少保存二十年。

前項資料，包括完成該等計畫或報告所依據之原始數據、檔案、文件及文獻。

藥品許可證及有附款許可經中央主管機關核准移轉登記者，讓與藥商應將製劑安全性監視相關資料交付予受讓藥商，並由受讓藥商依本辦法規定續行監視及保存。

第十二條 中央主管機關得派員查核藥商之製劑安全性監視作業或要求提供相關資料；藥商不得規避、妨礙或拒絕。

中央主管機關執行前項查核或審視前項資料時，得邀請學者專家或相關機關（構）參與或提供意見。

第十三條 本辦法所定之計畫及報告，應以正體中文或英文撰寫；其附件非正體中文或英文者，應另行撰寫正體中文或英文譯本。

第十四條 藥商為執行製劑安全監視，有蒐集、處理或利用個人資料之必要時，應依個人資料保護法及相關法規規定辦理。

第十五條 本辦法自本條例施行之日起施行。

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1100元／千字）。

來稿請寄：

地址：10092 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥品安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail : adr@tdrf.org.tw

Interleukin-17 抑制劑類成分藥品之 B 型肝炎病毒再活化風險探討

陳薈卉、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

介白素 (interleukin) 為調節免疫及發炎反應的一種細胞激素，其中 interleukin-17 (IL-17) 由 T helper 17 (Th17) 細胞分泌，具有促進發炎反應及角質細胞增生等作用，因此 IL-17 抑制劑類藥品可用於治療乾癬及免疫相關疾病。目前我國核准之 IL-17 抑制劑類藥品共有 3 個成分，包含 secukinumab 、 ixekizumab 及 brodalumab 。

由於 secukinumab 上市後曾接獲疑似因使用該藥導致 B 型肝炎病毒再活化 (hepatitis B virus reactivation) 之不良反應通報案件，且懷疑其他 IL-17 抑制劑類藥品亦可能具同類效應，全國藥物不良反應通報中心即針對國內該類藥品之不良反應通報資料進行分析，期能了解國內使用此類藥品之風險情形。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應中心通報系統資料庫，截至 2022 年 7 月 27 日，接獲 secukinumab 共 147 件、 ixekizumab 共 26 件及 brodalumab 共 14 件之不良反應通報案例。將通報之不良反應症狀依 MedDRA 器官系統分類分析，以 infections and infestations 之通報症狀為最多，其次是 skin and subcutaneous tissue disorders 之症狀。

通報個案之性別以男性較女性為多，通報可疑藥品為 secukinumab 、 ixekizumab 及 brodalumab 案件之個案平均年齡分別為 50 、 48 及 56 歲。三種成分的通報案例皆為嚴重案件，其中 secukinumab 通報案例中共有 9 例之嚴重性為死亡、 2 例為危及生命； brodalumab 通報案例中有 1 例嚴重性為死亡。使用 IL-17 抑制劑類藥品後發生不良反應之通報個案基本資料如表一。

這些案件中，接獲通報症狀疑似與 B 型肝炎病毒再活化相關之案件共 8 例，可疑藥品皆為 secukinumab ，案例嚴重性皆為「其他具重要臨床意義之情況」，未接獲 brodalumab 及 ixekizumab 導致肝臟相關不良反應或病毒性肝炎再活化之案例。 8 案中有 1 例因未提供不良反應發生時序而無法評估；其餘 7 例為來自同一篇文獻之通報¹，該文獻報告了一多中心前瞻性世代研究，分析有 B 及 C 型肝炎感染病史的 63 位乾癬病人使用 secukinumab 之

安全性，研究中共有 7 位病人在用藥 30 天至最長 9 個月後發生病毒性肝炎再活化。另外，所有通報案件中有 2 例為具病毒性肝炎病史的病人，於用藥後發生肝炎及肝功能檢測異常，但未明示是否為病毒性肝炎再活化所致。B 型肝炎病毒再活化與具病毒性肝炎病史個案之案例整理如表二。

表一 使用 IL-17 抑制劑類藥品引起不良反應之通報個案基本資料

| Secukinumab | |
|---------------------------------|---------------|
| 項目 | N(%) |
| 年齡 / 歲 (average, median, range) | 50, 52, 16-86 |
| 性別 | |
| 男 | 86(58.5%) |
| 女 | 45(30.6%) |
| 未知 | 16(10.9%) |
| 不良反應之嚴重性 | |
| 死亡 | 9 (6.1%) |
| 危及生命 | 2 (1.4%) |
| 導致病人住院或延長病人住院時間 | 51(34.7%) |
| 其他具重要臨床意義之情況 [*] | 85(57.8%) |
| 總計 | 147 |
| Ixekizumab | |
| 項目 | N(%) |
| 年齡 / 歲 (average, median, range) | 48, 44, 23-80 |
| 性別 | |
| 男 | 21(80.8%) |
| 女 | 5(19.2%) |
| 不良反應之嚴重性 | |
| 導致病人住院或延長病人住院時間 | 19(73.1%) |
| 其他具重要臨床意義之情況 [*] | 7(26.9%) |
| 總計 | 26 |

表一 使用 IL-17 抑制劑類藥品引起不良反應之通報個案基本資料（續）

| Brodalumab | |
|---------------------------------|---------------|
| 項目 | N(%) |
| 年齡 / 歲 (average, median, range) | 56, 57, 40-76 |
| 性別 | |
| 男 | 7(50.0%) |
| 女 | 5(35.7%) |
| 未知 | 2(14.3%) |
| 不良反應之嚴重性 | |
| 死亡 | 1 (7.1%) |
| 導致病人住院或延長病人住院時間 | 7(50.0%) |
| 其他具重要臨床意義之情況 * | 6(42.9%) |
| 總計 | 14 |

* 即 114 年 1 月 1 日起實施之藥品嚴重不良反應通報辦法第二條第一項第六款所稱之「其他可能導致永久性傷害之併發症」。

表二 國內疑似使用 secukinumab 引起 B 型肝炎病毒再活化與病毒性肝炎病史個案之不良反應案例整理

| 案例 性別 / 年齡 | 嚴重性 | 通報症狀 | 案件簡述 (從用藥日起算) |
|---------------|---------------|--------------------------------------|--|
| 1 未知 / 未知 | 其他具重要臨床意義之情況* | Hepatitis B reactivation、Hepatitis C | 未知年齡性別、病史之個案在未知日期使用 secukinumab (未知適應症)。在未知日病人發生 B 型肝炎病毒再活化、C 型肝炎再活化。 |
| 2 男 / 62 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 30 日 |
| 3 男 / 38 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 270 日 |
| 4 男 / 38 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 89 日 |
| 5 男 / 44 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 178 日 |
| 6 男 / 59 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 未知 |
| 7 男 / 36 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 89 日 |
| 8 男 / 55 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis B reactivation | 30 日 |
| 9 女 / 67 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Hepatitis | 個案為 67 歲女性，為 B 型肝炎病毒帶原者。病人使用 secukinumab 治療乾癬性關節炎，在未知日期病人發生肝炎。（通報描述未敘明肝炎是否為 B 型肝炎病毒性再活化導致） |
| 10 女 / 56 歲 | 其他具重要臨床意義之情況 | Liver function test abnormal | 個案為 56 歲女性，具有病毒性肝炎病史，病人從 2019/5/14 開始使用 secukinumab 治療乾癬性關節炎。病人在 2021/7/13 發生肝臟功能檢查異常。（通報描述未敘明是否為病毒性肝炎再活化導致） |

註：第 2-8 例為來自同一篇文獻 (Chiu, H. Y. et al.) 之通報。

* 即 114 年 1 月 1 日起實施之藥品嚴重不良反應通報辦法第二條第一項第六款所稱之「其他可能導致永久性傷害之併發症」。

文獻回顧

B 型肝炎引起的肝臟發炎主要是由於 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 在被感染的肝細胞內進行複製時表現病毒抗原，從而驅動宿主免疫反應。參與免疫反應者主要為後天免疫系統的 CD8+T 淋巴球，會辨識被感染肝細胞表面的 HBV 抗原²，此外 CD4+T 細胞會協助細胞毒殺作用，驅使 B 細胞產生抗體 (anti-HBc、anti-HBe、anti-HBs)，並產生具有抗病毒作用的細胞激素如 interferon 或腫瘤壞死因子 -α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)³。藥物造成 B 型肝炎病毒再活化有兩種可能的機轉，其一是透過促進 HBV 複製，在 *in vitro* 研究中曾發現部分藥物 (如 corticosteroid) 具有直接刺激 HBV 基因表現、促進轉錄作用而發生 B 型肝炎病毒再活化^{4,5}；其二則是透過抑制宿主的免疫作用，間接促進 HBV 複製。B 型肝炎病毒再活化為某些免疫抑制劑的已知風險，如細胞毒殺型 T 淋巴球產生的 TNF-α 會降低 HBV 在肝臟細胞內的複製，故 TNF-α 抑制劑的使用可能導致 B 型肝炎病毒再活化，而用藥前預防性給予抗病毒藥品則可以降低 B 型肝炎病毒再活化的發生⁶。

免疫抑制類生物製劑在臨床試驗之收納對象通常會排除 B 型肝炎或 C 型肝炎病毒感染者，故對於這類藥品使用在病毒性肝炎感染病人的安全性資料並不多。過去曾有研究顯示，interleukin-12 (IL-12) 在直接移除體內病原的免疫作用中扮演重要的角色，藉由促進 Th1 淋巴球作用及刺激 interferon-γ 進而抑制 HBV 複製，亦可促進慢性 B 肝帶原者的 HBV-specific CD8+T 淋巴球和 Th 細胞作用。過去研究曾觀察到使用 ustekinumab (為抑制 IL-12/IL-23 的免疫抑制劑) 治療患有乾癬之 B 型肝炎感染者或曾感染者時，在沒有預防性給予抗 B 型肝炎病毒藥品的情況下，病人血中 HBV 病毒量上升，但未發生嚴重肝炎^{7,8}。

IL-17 是一種在慢性發炎疾病、自體免疫疾病中會增加分泌的細胞激素，naïve T 細胞經 interleukin-1 (IL-1)、interleukin-23 (IL-23) 等激素促進分化成 Th17 細胞，由 Th17 細胞製造 IL-17，後續促進發炎反應 (proinflammatory effect)，如作用於角質細胞可能使其分化⁹。一篇文獻中探討 IL-17 在 B 型肝炎感染及其他發炎性肝臟疾病所扮演的角色¹⁰，研究收納了慢性 B 型肝炎、肝硬化、肝細胞癌、慢性肝衰竭病人以及正常對照組，檢測 4 組肝臟疾病者之平均血中 IL-17 濃度，皆明顯高於對照組；而 4 組的 IL17A mRNA (會轉譯為 IL-17A) 在周邊血液單核細胞 (peripheral blood mononuclear cell) 的濃度也較對照組高。另一篇文獻也證實在活動性慢性 B 型肝炎病人之周邊血液有較高的 Th17 細胞濃度¹¹，顯示 IL-17 對 B 型肝炎病毒之清除及肝臟發炎具有一定的影響。

以下分別整理 IL-17 抑制劑藥品成分有關 B 型肝炎病毒再活化風險的文獻，目前僅 secukinumab 和 ixekizumab 曾有相關文獻報告，尚無與使用 brodalumab 相關之文獻報告。

Secukinumab

2018 年台灣發表一篇多中心前瞻性世代研究¹ (即表二案 2-8 之來源文獻) 收納 2015 年 6 月至 2018 年 1 月期間，曾使用 secukinumab 治療乾癬至少 3 個月之 49 位 B 型肝炎病毒感染及 14 位 C 型肝炎病毒感染病人。Secukinumab 分別在第 1、2、3 週皮下注射給藥，於第 4 週施打後每 4 週施打一次。所有病人在開始療程前皆進行 HBV 相關臨床指標檢測，並將 B 型肝炎病人歸類為(1)慢性 B 型肝炎感染 (HBsAg(+))、(2)曾感染 B 型肝炎者 (HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+))、(3)潛伏 B 型肝炎感染 (occult HBV infection；HBsAg(-)、HBsAb(-)、HBcAb(+))。病人於治療期間第 1、3、6 個月及往後每 3 個月監測肝功能。本篇之 B 型肝炎病毒再活化被定義為 HBV DNA 相較基準值上升 10 倍以上、無法偵測到 HBV DNA 至可偵測，及 / 或 HBeAg 從陰性 (-) 轉換成陽性 (+)。結果顯示 25 位慢性 B 型肝炎感染病人中，共 3 位有預防性投予抗病毒藥品的慢性 B 型肝炎感染病人均未發生 B 型肝炎病毒再活化，其餘未預防性投予抗病毒治療的病人有 6 人發生 B 型肝炎病毒再活化；11 位曾感染 B 型肝炎者皆未使用預防性抗病毒治療，有 1 位發生 B 型肝炎病毒再活化；13 位潛伏 B 型肝炎感染者皆未使用預防性抗病毒治療，皆未發生 B 型肝炎病毒再活化。7 位發生 B 型肝炎病毒再活化的病人中有 3 位使用先發制性 (preemptive) 抗病毒藥品治療，其餘 4 位僅採密切監測並未使用藥物治療。發生 B 型肝炎病毒再活化的時間點約在用藥後平均 3.4 ± 2.8 個月 (範圍：1-9 週)，且 HBsAg(+) 的病人相較於 HBsAg(-) 且 HBsAb(+) 者有較高的發生率 (24.0 % vs. 4.17 %, $p=0.047$)。作者認為使用免疫抑制類生物製劑有較高機率發生 B 型肝炎病毒再活化，但仍受到該生物製劑的使用療程和強度，以及是否併用其他免疫抑制劑影響。作者建議 HBsAg(+) 的病人可以考慮使用預防性抗病毒藥品，此外所有 B 型肝炎感染者應於治療期間定期監測 HBV DNA。

2020 年發表的一篇病例系列報告中¹²，提及 4 位具 HBV 感染病史且使用 secukinumab 治療乾癬超過 3 個月的病人，其中有 2 位病人具 HBV 感染過去病史 (HBsAg(-))，另外 2 位為慢性 B 型肝炎，當中 3 位病人合併使用 secukinumab 及抗病毒藥品治療。4 位病人的平均追蹤期間為 20 個月 (範圍：6-30 個月)，4 位病人皆沒有發生 B 型肝炎病毒再活化或肝炎。作者認為感染或曾感染 HBV 者並非使用 secukinumab 之禁忌，但須確實定期監測病毒量及其他血清學檢測。

2017 年的一篇回溯性世代研究¹³，目的為評估 HBV 或 HCV 血清學陽性的乾癬病人使用生物製劑之安全性，研究收納 30 位病人，使用藥物包含 adalimumab、ustekinumab、infliximab、secukinumab(n=3)、golimumab 及 alefacept。病人中有 17 位曾感染 HBV、8 位為僅具 HBcAb(+) 者、1 位為慢性 HBV 感染。B 型肝炎病人歸類為(1)曾感染 B 型肝炎者 (HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+))、(2)慢性 B 型肝炎感染 (HBsAg(+))、(3)僅具 HBcAb(+) 者。本篇 B 型肝炎病毒再活化被定義為無法偵測到 HBV DNA 至可偵測，

或 HBV DNA 上升超過至少一單位 log₁₀ copies/mL。每位病人監測的時間不同，大致為 2-3 個月追蹤一次肝酵素值及 HBV 病毒標記，生物製劑治療及後續追蹤平均為 5.31 年（範圍：1-11 年），結果顯示 26 位病人皆沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。

另外有 4 篇病例報告，部分案例曾有給予預防性抗病毒藥品治療，於追蹤一段時間後皆未發生 B 型肝炎病毒再活化。作者認為，雖然不需要因為病人的 B 型肝炎病史而放棄使用 secukinumab 治療，但在療程中應密切監測病人 HBV 病毒量，或必要時給予預防性抗病毒藥品。前述病例報告之個案相關資訊整理如表三¹⁵⁻¹⁷。

表三 B 型肝炎病史病人使用 secukinumab 之 B 型肝炎病毒再活化風險病例報告整理

| 文獻 | 個案年齡 性別 | B 型肝炎病史 型態 | 其他生物製 劑用藥史 | 預防性抗病毒 藥品治療 | 使用 secukinumab 後追蹤時間 | 是否發生 B 型肝 炎病毒再活化 |
|---|------------|-----------------------------------|--|----------------|----------------------------|---------------------|
| Yanagihara <i>et al</i> ¹⁴ , 2017 | 66 歲 / 男 | HBV carrier (chronic HBV) | 無 | entecavir | 9 個月 | 未發生 |
| Feaster <i>et al</i> ¹⁵ , 2018 | 48 歲 / 男 | Congenital HBV infection | etanercept | 未使用 | 2 年 | 未發生 |
| Peccerillo <i>et al</i> ¹⁶ , 2018 | 42 歲 / 男 | Resolved HBV | infliximab, etanercept, dalimumab, stekinumab | lamivudine | 14 個月 | 未發生 |
| Bevans <i>et al</i> ¹⁷ , 2018 | 47 歲 / 女 | Seropositive hepatitis B | 未知 | 未使用 | 14 個月 | 未發生 |

Ixekizumab

Yuta Koike 等人於 2019 發表一篇病例報告¹⁸，個案為 48 歲男性 B 型肝炎帶原者，因高血壓腎病變導致末期腎臟病已進行 4 年的血液透析。病人因診斷有乾癬及乾癬性關節炎而開始使用 ixekizumab，在治療前，其 HBV 病毒標記基礎值檢測為 HBsAg(+) 和 HBV DNA 為 2.8 log IU/mL。經諮詢肝臟專科醫師後，病人在 ixekizumab 治療期間同時併用 entecavir。經過 1 個月的治療後，病人的皮膚病灶及關節疼痛好轉，且血液中未偵測到 HBV DNA 亦無肝損傷發生。因症狀好轉，病人於用藥 1 個月後自行停止治療，但 4 個月後乾癬皮膚症狀再發，在確認其 HBV DNA 為 negative 的狀況下，重新啟用 ixekizumab 及 entecavir 治療，18 個月後乾癬症狀好轉，也沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。作者認為當使用免疫抑制類生物製劑治療乾癬時，如病人有 HBV 感染病史，可考慮預防性給予抗病毒藥品以避免 B 型肝炎病毒再活化發生。

另一篇病例報告為 54 歲男性¹⁹，曾因 C 型肝炎病毒感染導致肝硬化接受肝臟移植，

捐贈者為潛伏 B 型肝炎感染者，因此移植後感染 HBV。病人於 35 歲時診斷乾癬，PASI 基礎值為 15，使用之藥物包含 tacrolimus、mycophenolate mofetil、ursodeoxycholic acid、lamivudine、acenocoumarol、esomeprazole 和 candesartan（未使用 methotrexate、cyclosporine 等具肝毒性風險的藥品）。後因乾癬症狀惡化，開始使用 ixekizumab 治療，治療前之 HBV 病毒標記基礎值為 HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+)、HBV DNA(-)。病人開始 ixekizumab 治療後前 3 個月每月進行一次實驗室數值檢查，之後每季進行，經 3 個月治療後，其乾癬病灶已完全治癒，且追蹤一年病人狀況穩定，沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。

他國仿單刊載情形

美國食品藥物管理局 (FDA) 核准之 secukinumab 仿單刊載「因為上市後有 B 型肝炎病毒再活化之案例被通報，若發生 B 型肝炎病毒再活化應諮詢相關專家，並且不建議 secukinumab 使用於活動性病毒性肝炎之病人」；而 ixekizumab 及 brodalumab 之藥品仿單，則未明示 B 型肝炎病毒再活化風險，僅說明使用該藥品可能會增加感染風險，若病人有慢性感染或感染復發病史，應考慮用藥之風險效益，另提醒病人若使用期間有感染症的病徵發生，應該尋求醫療協助。

歐洲醫藥品管理局 (EMA) 核准之 secukinumab 亦於仿單中建議在使用藥品前檢測病人是否有 HBV 感染；若病人具有 HBV 血清學證據，在用藥時也應監控病人的臨床徵兆及實驗室數據；若用藥期間發生 B 型肝炎病毒再活化應停藥並治療。而 ixekizumab 及 brodalumab 藥品仿單皆未刊載 B 型肝炎病毒再活化風險，惟提及該等藥品可能會增加感染風險，要謹慎使用在具有慢性感染或曾有感染復發病史的病人，並應告知病人若使用期間發生感染症病徵，應該尋求醫療協助。

討論與結論

現今有許多抑制免疫相關細胞激素或阻斷發炎路徑的藥品被開發，為自體免疫相關疾病的治療提供更多的用藥選擇。IL-17 為啟動身體免疫機制重要的細胞激素，但過度表現可能引發自體免疫，因此 IL-17 抑制劑類藥品可用於治療乾癬或僵直性脊椎炎等疾病。研究發現 IL-17 對 B 型肝炎病毒之清除及肝臟發炎具有一定的影響，因此以生理病理學角度考量，使用 IL-17 抑制劑可能潛在 B 型肝炎病毒再活化風險。

我國藥物不良反應通報系統資料庫曾接獲 8 例使用 secukinumab 治療乾癬後發生 B 型肝炎病毒再活化的案例，其中 7 例來自國內一多中心世代研究，個案皆為沒有使用預防性抗病毒藥品的慢性 B 型肝炎或曾感染過 B 型肝炎病毒者。另外回顧國際上使用 secukinumab 治療乾癬之具 B 型肝炎病史者之病例報告文獻，部分有併用預防性抗病毒藥品，皆未發生 B

型肝炎病毒再活化。回顧國外仿單，美國 FDA 及歐盟 EMA 除 secukinumab 藥品仿單有刊載 B 型肝炎病毒再活化之外，ixekizumab 及 brodalumab 仿單均未明示此風險，但提及藥品可能增加感染發生機率並且應謹慎用於有慢性感染或感染復發病史的病人。

IL-17 抑制劑具有導致 B 型肝炎病毒再活化之學理根據，且國內曾接獲使用 secukinumab 後發生 B 型肝炎病毒再活化之案例，考量我國為 B 型肝炎高盛行之地區，台灣食品藥物管理署於 112 年 3 月 30 日，公告國內所有 IL-17 抑制劑類藥品之中文仿單皆應刊載 B 型肝炎病毒再活化相關風險警示，包含：提醒醫療人員應在病人使用藥品前篩檢 B 型肝炎；若有 B 型肝炎病毒感染血清學證據的病人應檢測 HBV DNA・HBsAg(+)、HBsAg(+) 且 anti-HBc 陽性的病人建議治療前先會診治療 B 型肝炎專長之肝臟專科醫師，以評估是否使用 B 型肝炎抗病毒治療；而具有 B 型肝炎感染病史的病人，都應在治療期間密切監測是否出現 B 型肝炎病毒再活化相關的症狀。期能透過上述之風險管控措施，增加醫療人員對於藥品風險之警覺性，以保障病人的用藥安全。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Chiu, H. Y. et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm. Venereol.* **98**, 829–834 (2018).
2. Chisari, F.V. &Ferrari, C. Hepatitis B Virus Immunopathogenesis. <https://doi.org/10.1146/annurev.vi.13.040195.000333> **13**, 29–60 (2003).
3. Calabrese, L. H., Zein, N. N. &Vassilopoulos, D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* **65**, 983–989 (2006).
4. Tur-Kaspa, R., Burk, R. D., Shaul, Y. &Shafritz, D. A. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **83**, 1627 (1986).
5. Cheng, A. L. et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* **37**, 1320–1328 (2003).
6. Calabrese, L. H., Zein, N. &Vassilopoulos, D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, ii18 (2004).
7. Chiu, H. Y., Chen, C. H., Wu, M. S., Cheng, Y. P. &Tsai, T. F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br. J. Dermatol.* **169**, 1295–1303 (2013).
8. Ting, S. W., Chen, Y. C. &Huang, Y. H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin. Drug Investig.* **2018** *389* **38**, 873–880 (2018).
9. Chiu, H. Y., Cheng, Y. P. &Tsai, T. F. T helper type 17 in psoriasis: From basic immunology to clinical practice. *Dermatologica Sin.* **30**, 136–141 (2012).

10. Du, W. J. et al. Expression of Interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn. Pathol.* **8**, 40 (2013).
11. Ge, J. et al. Implication of Th17 and Th1 Cells in Patients with Chronic Active Hepatitis B. *J. Clin. Immunol.* **2009** *301* **30**, 60–67 (2009).
12. Moneva-Leniz, L. M., Sahuquillo-Torralba, A., Vila-Payeras, A. & Mateu-Puchades, A. Riesgo de reactivación de infección por virus hepatitis B en pacientes con psoriasis en tratamiento con secukinumab: una serie de 4 casos. *Actas Dermosifiliogr.* **111**, 613–614 (2020).
13. Snast, I., Atzmony, L., Braun, M., Hodak, E. & Pavlovsky, L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* **77**, 88–97.e5 (2017).
14. Yanagihara, S., Sugita, K., Yoshida, Y., Tsuruta, D. & Yamamoto, O. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur. J. Dermatology* **27**, 185–186 (2017).
15. Feaster, A. et al. Secukinumab for psoriasis in a patient with hepatitis B. *Dermatol. Online J.* **24**, (2018).
16. Peccerillo, F., Odorici, G., Pellacani, G. & Conti, A. Secukinumab: A positive outcome in a patient with severe psoriasis and HBV-HCV co-infection. *Dermatol. Ther.* **31**, e12601 (2018).
17. Bevans, S. L., Mayo, T. T. & Elewski, B. E. Safety of secukinumab in hepatitis B virus. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **32**, e120–e121 (2018).
18. Koike, Y. et al. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Reports* **5**, 150 (2019).
19. Lora, V., Graceffa, D., DeFelice, C., Morrone, A. & Bonifati, C. Treatment of severe psoriasis with ixekizumab in a liver transplant recipient with concomitant hepatitis B virus infection. *Dermatol. Ther.* **32**, e12909 (2019).



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB/IG粉絲專頁：聰明用藥醫點通

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



正當使用合法藥 藥害救濟有保障

不良反應要通報 藥品安全有把關

發行人：林靜儀

總編輯：陳文雲

編輯顧問：柯博升、朱家瑜、林敏雄、林瑞宜

編輯委員：王郁青、吳宛倫、沈若楠、祁若鳳、林建良

林淑文、陳怡珊、黃薇伊、黃織芬、趙必暉

蕭斐元、謝右文、簡美夷

執行編輯：周珮瑜、翁家明

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會

全國藥物不良反應通報中心

地 址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電 話：(02)2358-7343

(02)2396-0100 (通報中心專線)

傳 真：(02)2358-4100

網 址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>

