

# ZADAXIN®

日達仙® 胸腺肽α1 (thymalfasin)

**說明：**皮下注射用的日達仙® 胸腺肽α1，是經化學合成與人體胸腺肽α1完全相同的純消毒凍乾胸腺肽α1劑。胸腺肽α1是一種乙酰胺多肽，分子序列如下：  
Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH，分子量為3,108道爾頓。該凍乾粉配方含有1.6毫克胸腺肽α1，50毫克甘露醇及用磷酸緩衝液，調整酸鹼值至6.8。

**注射產品：**在用藥之前，凍乾粉必須以1毫升的隨附稀釋劑（經消毒的注射用水）溶解後待用。溶解後，日達仙注射液® 的最終濃度為1.6毫克/毫升。

## 臨床藥理學

**臨床前藥理學：**現時尚未完全瞭解日達仙® 的作用機制，但認為與其免疫調節活動有關，主要集中在增強T-細胞的功能。在各類活體外試驗中，胸腺肽α1顯示可加快T-細胞的分化及成熟；例如，CD4+、CD8+及CD3+等細胞全部均有所增加。胸腺肽α1同時亦顯示能增加IFN-γ、IL-2、和IL-3的產生，以及促進裂原或抗原活化後，促進IL-2受體的表達，增加NK細胞活力，增加產生抑制移動因子（Migratory Inhibitory Factor (MIF)），並增加抗體對T-細胞荷瘤的抗原的反應。體外試驗顯示胸腺肽α1對抗由地塞米松誘導的胸腺細胞凋亡現象。在經化療、腫瘤負荷或放療等抑制免疫力的動物體內使用胸腺肽α1時，胸腺肽α1顯示保護骨髓不受細胞毒物質損害，阻止腫瘤惡化及機遇感染，因而延長生存時間及產生人量。胸腺肽α1的很多活體外及活體內作用，被認為是它能影響多能的幹細胞分化成胸腺細胞或將胸腺細胞激活成活化T-細胞的結果。

**藥物動力學：**胸腺肽α1的藥物動力研究，以自願參加研究的成年人為對象，一次皮下注射的劑量，由0.8至6.4毫克不等，而5至7天內多次皮下注射的劑量，則由1.6至16毫克不等。胸腺肽α1可被快速吸收，並於兩小時內血清水平達到頂點。每次劑量可見最高血漿濃度（Cmax）及AUC的血清水平按比例上升，而於用藥後24小時，血清回復基礎水平。血清的半衰期約為兩小時，並無證據顯示多次皮下注射有累積現象。在一次或多次皮下注射後，約31%至60%的藥物經由尿液排出。

## 適應症

**慢性乙型肝炎：**本品單獨或聯合干擾素用作治療慢性乙型肝炎。綜合分析3個隨機對照共223例病人的臨床試驗，使用本品每週二次為期6個月，治療結束後隨訪12個月的結果見附表。多個研究顯示，本品有一療效延遲效應，即本品的療效可以在治療結束後的12個月或更長時間內出現。本品治療期間，ALT可能短暫升高到基礎值的2倍以上（波動）。當ALT波動出現時，本品一般建議繼續使用，除非病人出現肝衰竭的徵兆和症狀。

**慢性丙型肝炎：**本品聯合干擾素用作治療慢性丙型肝炎。綜合分析2個隨機對照和一個歷史對照試驗，共121例病人聯合應用本品加干擾素，或單獨應用干擾素，本品使用每週2次為期6到12個月，干擾素使用每週3次為期6到12個月。治療結束時以及結束後6個月的評估見附表。意向治療分析顯示，以治療結束後6到12個月，持續性生化療效作為指標（ALT復常），聯合組是22.4%；而單用干擾素組為9.3%。

## 單用日達仙治療慢性乙型肝炎的療效

研究文獻編號	用藥組別病人數	隨訪12個月時反應率*
美國2期 [1,5]	用藥組：12人 (1.6mg皮下注射，每週2次，為期6月) 安慰劑組：8人	用藥組：83% 對照組：25%
美國3期 [2,5]	用藥組：50人 (1.6mg皮下注射，每週2次，為期6月) 安慰劑組：49人	用藥組：24% 對照組：12%
台灣3期 [3,4,5]	用藥組：51人 (1.6mg皮下注射，每週2次，為期6月) 不作治療組：53人	用藥組：37% 對照組：25%
綜合數據 [5]	用藥組：113人 安慰劑或不作治療組：110人	用藥組：36% 對照組：19%

\*反應率定義為12個月隨訪時，病人血清HBV DNA及HBeAg皆為陰性。

## 聯用干擾素治療慢性丙型肝炎的療效

研究文獻編號	用藥組別病人數*	治療結束時反應率**	持續有效率***
美國3期 [6,9]	聯合組：35人 (日達仙1.6mg皮下注射，每週2次，為期6月) 干擾素3MU，每週3次，為期6月 單用干擾素組：37人 安慰劑組：37人	ALT復常率 聯合組：37.1% 干擾素組：16.2% 安慰劑組：2.7% 病毒學应答率 聯合組：37.1% 干擾素組：18.9% 安慰劑組：2.7%	ALT復常率 聯合組：19.2% 干擾素組：9.4%
意大利2期 [7,9]	聯合組：15人 (日達仙每天皮下注射1mg，為期4天，後每週2次，為期51週) 干擾素第4天注射3MU，後3MU每週3次，為期51週)	病毒學应答率 聯合組：73.3%	病毒學应答率 聯合組：40%
意大利2期 [8,9]	聯合組：17人 (日達仙1.6mg皮下注射，每週2次，為期6個月，加干擾素3MU，每週3次，為期6個月) 干擾素組：17人	ALT復常率 聯合組：70.6% 干擾素組：35.3%	ALT復常率 聯合組：29.4% 干擾素組：17.6%
綜合數據 [9]	聯合組：67人 干擾素組：54人	ALT復常率 聯合組：44.7% 干擾素組：22.2%	ALT復常率 聯合組：22.4% 干擾素組：9.3%

\*意向治療分析

\*\* ALT復常率定義為治療結束時，病人的ALT水平回覆正常的百分率。病毒學反應率定義為治療結束時，病人的HCV RNA陰性。

\*\*\* 持續ALT有效率定義為隨訪6個月結束時，病人的ALT水平回覆正常的百分率。

持續病毒學应答率定義為隨訪6個月結束時，病人的HCV RNA陰性。美國3期臨床的持續病毒學应答率包括那些治療6個月的病人和那些治療12個月的復發病人。

**禁忌症：**對胸腺肽α1或注射液內其它成分過敏的病人禁用日達仙®。由於日達仙®療效看來因增強免疫系統而產生作用，需故意抑制免疫力的病人（如器官移植病人等）應列為禁忌症，除非有關療法的潛在利益明顯大於潛在風險者則作別論。

**警告：**無

## 注意事項

**病人須知：**接受日達仙® 治療的病人，須按指示使用，並須認識療程有關的利益及風險。如在家使用，須為病人提供防刺破的容器，以便棄置用完針筒及針之用。必須再三向病人清楚指示妥善棄置針筒及針的重要性，並須提醒病人不可再用已用過的針筒及針。日達仙® 須冷藏，溫度須處於2°C至8°C（36°到46°F）之間。經溶解調製後的日達仙® 須立即使用。

**藥物相互作用與不相容：**日達仙® 與其他藥物之間的相互作用，尚未全面評估。如將日達仙® 與其他免疫調節藥物併用之時，必須小心謹慎處理。日達仙® 不應與任何其他藥物混和後作注射用。

**致痛作用、突變作用、損害生育能力：**胸腺肽α1尚未有確定致痛作用的長期研究。突變研究顯示，胸腺肽α1並無產生不良結果。

**妊娠（丙類）：**對老鼠及白兔進行的畸形學研究顯示，對照動物與使用胸腺肽α1的動物，在致畸胎方面並無差異。現時尚未知悉妊娠婦女使用日達仙® 是否會傷害胎兒，或會否影響生育能力。除非日達仙® 的利益明顯超出有關風險，否則妊娠婦女不得服用日達仙®。

**哺乳期間婦女：**現時尚未知悉本藥是否經由人體乳汁中排出。由於很多藥物是經由人體乳汁排出，在哺乳期間婦女使用日達仙® 時，須小心謹慎處理。

**兒科用途：**未滿18歲的病人使用本品，其安全度及療效尚未確立。

**不良反應：**日達仙® 的耐受性良好。在包括有不同病態及分佈各年齡組別的，2,000人的臨床試驗中，並無發現胸腺肽α1有顯著的不良反應（詳見下表）。

病患	不良事件發生率
病毒感染	慢性乙型肝炎 慢性丙型肝炎 人類免疫力缺乏症 在各類適應症中，藥物有關的不良事件發生率低於1%
癌症	非小細胞肺癌 黑色素瘤
疫苗佐劑	乙型肝炎疫苗 流行性感冒疫苗
免疫力失調	自體免疫性肝病 原發性免疫力缺乏症

不良反應在臨床試驗並不常見及輕微，主要是注射處不適，而出現紅斑、短暫肌肉痙攣、多種關節痛連同手水腫及皮疹等情況，亦屬罕見。

**過高劑量：**並無收到人類故意或意外過高劑量情況的報告。在動物進行毒性研究中，最高的研究劑量，單一劑量可高達每公斤體重20毫克，而重複劑量則為在13星期內每天每公斤體重（目前使用的最高劑量）可高達6毫克，均無顯著不良反應。在動物上測試的最高單一劑量，是臨床劑量的800倍。在人體進行的研究中，在4星期內每週2次每次16毫克的劑量，並無不良反應。

**劑量與應用：**日達仙® 擬用作皮下注射，不應進行靜脈注射。在使用之前，須用提供的稀釋劑1.0毫升（即1.0毫升經消毒的注射用水）溶解調製備用，醫生可酌情決定是否教導病人自行注射藥物。

**慢性乙型肝炎：**單用本品或聯用干擾素（參照干擾素的標籤劑量和用法）治療慢性乙型肝炎的推薦劑量是1.6mg（900µg/m<sup>2</sup>），皮下注射每週2次，為期6-12個月。病人體重少於40kg者應注射日達仙40µg/kg。

**慢性丙型肝炎：**聯用干擾素（參照干擾素的標籤劑量和用法）治療慢性丙型肝炎的推薦劑量是1.6mg（900µg/m<sup>2</sup>），皮下注射每週2次，為期12個月。病人體重少於40kg者應注射日達仙40µg/kg。

**供應方式：**日達仙® 每瓶含有1.6毫克凍乾胸腺肽α1作一次性使用。每盒裝有兩瓶日達仙®，亦裝有兩安瓿日達仙® 稀釋劑，每安瓿稀釋劑內有1毫升經消毒注射用水，用作溶解調製日達仙® 注射液之用。

日達仙® 須冷藏，溫度處於2°C至8°C（36°到46°F）之間。調製後的日達仙® 須立即施用。

日達仙® 注射液是由美國賽生公司授權意大利PATHEON Italia S.p.A. Monza 藥廠生產供香港賽生藥品股份有限公司作全球銷售。如須進一步資料，請聯絡香港賽生藥品股份有限公司，電話：+852-2510-0118，亦可聯絡美國加州San Mateo市，電話：+650-358-3456

參考文獻：請參考英文。

SCI CLONE®  
PHARMACEUTICALS

©1999 SciClone Pharmaceuticals, Inc., San Mateo, California, USA  
ZADAXIN, SCI CLONE, the SciClone Logo, and the Swirl Logo are trademarks of SciClone Pharmaceuticals, Inc., USA

C2786-03