

# B 型肝炎免疫人血球蛋白注射液

## Hepatitis B Immune Globulin (Human)

### HyperHEP B S/D

衛署醫藥輸字第 000452 號

#### 性狀

HyperHEP B S/D 為經過溶劑/界面活性劑處理過的 B 型肝炎免疫球蛋白無菌溶液，用於肌肉注射，不含防腐劑。HyperHEP B S/D 的製備方法是自人類血漿以冷乙醇分離法製備而成；捐贈者的血液中必須含有抗 B 型肝炎表面抗原的高效價抗體(anti-HBs)。此免疫球蛋白自溶解的 Cohn fraction II 中分離出。Fraction II 溶液被調整成含 0.3% tri-n-butyl phosphate (TNBP) 及 0.2% sodium cholate 的最後濃度。在加入溶劑 (TNBP) 及界面活性劑 (sodium cholate) 後，將溶液加熱到 30°C，並維持該溫度至少六小時。在病毒去活化的步驟後，以沈澱、過濾、及最後的超過濾、透折過濾的方式去除反應劑。調配 HyperHEP B S/D 為 pH 值 6.4-7.2、內含 0.21-0.32M 甘氨酸、15-18% 的蛋白質溶液，再將之置於最終容器內，在 20-27°C 下，培養 21-28 天。每小瓶或每針劑內含有的 anti-HBs 抗體效價，等於或大於美國藥物食品管理局 (FDA 生物評估及研究中心) 的參考品，此參考品對照世界衛生組織的 B 型肝炎免疫球蛋白標準，相當於每毫升 220 個國際單位。

在製造 HyperHEP B S/D 的過程中，典型的有套膜、或無套膜的病毒其活性被移除及被去活化的步驟已在實驗室中被證實可行。人類免疫缺乏病毒第一型 (HIV-1) 被選為血液製品的相關病毒；牛病毒性下痢病毒 (BVDV) 被選為做 C 型肝炎病毒的模型；選用假性狂犬病毒 (PRV) 做為 B 型肝炎病毒和疱疹病毒的模型；Reo 病毒第三型，由於它可對抗物理或化學性的去活化作用，因此被選為無套膜及無套膜的病毒。以 Cohn 分離方法收集 Cohn fraction II 過程中的兩個步驟可有效地去除典型的有套膜及無套膜的病毒；其一是在 Fraction II 加上 III W 懸浮液後，沈澱並移去 Fraction III，成為 Effluent III 的過程；其二是將 Effluent III 過濾成為 Filtrate III 的步驟。溶解的 Cohn fraction II 在加入 TNBP/sodium cholate 的時候，可有效地將有套膜病毒去活化。

#### 臨床藥理學

對於暴露在 B 型肝炎病毒 (HBV) 下的人，B 型肝炎免疫球蛋白 (人類) 可提供被動免疫，使其遭 B 型肝炎病毒侵襲的比例降低。<sup>1-6</sup> 在一般的建議劑量下，血中會出現可測得的 anti-HBs 量，並大約可持續兩個月或更久。在以下個案的研究中，可了解最高血中濃度 (IgG) 出現的時間。

時間 (天)	人數 %
第 3 天	38.9 %
第 7 天	41.7 %
第 14 天	11.1 %
第 21 天	8.3 %

半衰期的平均值是 17.5-25 天，其中最長的是 5.9 天、最長的是 35 天。<sup>7</sup>

已有 anti-HBs 者，在接觸 B 型肝炎病毒後很少會發病。使用本產品未曾有傳染到 B 型肝炎的例證。

在一項臨床研究中，八位健康成人接受另一種製程相同，以溶劑/界面活性劑處理過的高度免疫球蛋白產品 (狂犬病免疫球蛋白 (人類) BayRab，製備過程相同)。所有受試者在注射的 24 小時內，血清中都可測到被動抗體效價，甚至在 21 天的研究期間都可持續測得。此一結果顯示，免疫球蛋白產品的被動免疫作用，不會受到溶劑/界面活性劑處理的影響。

#### 適應症與用法

預防 B 型肝炎之感染。

[說明]

基於目前可得到的有效性資料，以及需要治療者將來再次暴露 HBV 的可能性，建議使用暴露後預防的作法；對所有的病例，併用 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類) 與 B 型肝炎疫苗能提供兼具短期和長期的保護，這比單獨使用兩劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類) 要便宜，且是治療上的第一選擇。<sup>8</sup>

HyperHEP B S/D 適用於下列暴露後預防的情形：

接觸到含有 HBsAg 血液的緊急情況

腸外途徑的接觸，例如：意外被針扎、直接黏膜接觸 (意外被潑濺到)；或經由口攝取 (用吸量管時意外吸到) 含有 HBsAg 的物質，如血液、血漿或血清。如果是經皮意外接觸到，可給予兩劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)；接觸後立即用一劑、一個月後再追加一劑，如此大約有 75% 的保護效果。

HBsAg 陽性的母親，嬰兒在出生時接觸

HBsAg 陽性的母親生產時，嬰兒有感染 B 型肝炎病毒的危險，並且可能成為慢性帶原者。<sup>5,8-10</sup> 如果母親是 HBeAg 陽性，嬰兒的危險性就更大。<sup>11-15</sup> 母親是 HBsAg 和 HBeAg 陽性的嬰兒，出生後立刻給一劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)，並在初生後儘快接種 B 型肝炎疫苗，如此預防嬰兒成為 B 型肝炎病毒帶原者的保護效果可達 85-95 %。<sup>8,14</sup> 單獨使用多劑的 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)、或只使用疫苗系列，效果約為 70-90 %。若僅用一劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)，只有 50 % 的效果。<sup>8,15</sup>

與 HBsAg 陽性者性接觸

性伴侶為 HBsAg 陽性者，感染到 B 型肝炎病毒的機率較高。如果性交對象有急性 B 型肝炎，在最後一次性交的兩週內投與一劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類) 有 75 % 的保護效果。<sup>8</sup>

日常接觸急性 B 型肝炎患者

通常嬰兒會與照顧者有密切的接觸，同時嬰兒在感染急性 B 型肝炎後變成帶原者的風險較高，因此如果母親或祖母有急性 B 型肝炎，12 個月以下的嬰兒可以 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類) 及 B 型肝炎疫苗來預防。

在使用 B 型肝炎疫苗 (主動免疫作用) 前 (或同時) 使用 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)，可以比單獨使用疫苗更迅速地獲得足夠的抗體。<sup>16</sup> 在某些臨床情況下，必須迅速得到抗體的保護，例如：在接種疫苗時，意外地用了遭污染的醫療器械。<sup>16</sup> 不論在開始接種疫苗時、或之前的一個月使用 B 型肝炎免疫球蛋白 (人類)，都不會干擾疫苗的主動免疫反應。<sup>16</sup>

#### 禁忌

未知

#### 警語

本製劑由人類血漿製成，凡是由人類血漿製成的產品可能含有如病毒等感染物質而致病。已藉由下列方式減低此類製劑傳染感染物質的危險，如篩選血漿提供者之前是否曾暴露於某些特定病毒、檢測是否有被已知的特定病毒感染、及去活化和/或移除特定病毒。雖然如此方式檢測，此類製劑仍有傳染病毒的潛在可能，因目前仍有未知的感染物質可能存在血漿製劑。有些輸血或使用血漿製劑的個案，可能會產生一些病毒感染的訊息和/或症狀，特別是 C 型肝炎。所有醫師認為可能由本製劑所傳染造成的感染，醫師或其他醫護人員都必須回報至天行貿易股份有限公司 (電話：02-2511-0101) 下班時間請通報 0919555888。

醫師須在處方或使用本製劑前先與病患討論使用本製劑的風險與益處。

對人類免疫球蛋白製劑曾有全身性過敏反應者，在使用 HyperHEP B S/D 時應特別小心。備妥腎上腺素以應不時之需。

有嚴重的血小板缺乏症、或有其它凝血性疾患者禁用 (因為是肌肉注射)。唯有於衡量用藥效益超過可能的風險時，才可使用 HyperHEP B S/D。

#### 注意事項

總論

由於潛在的嚴重反應，HyperHEP B S/D 不得做靜脈注射，只限於肌肉注射，因此在插入針頭進行注射前，應小心回抽一下，以確定針頭沒有插到血管。

最好於大腿前外側或上臂的三角肌進行肌肉注射，臀部不應做為例行的注射部位，因為有傷到坐骨神經的危險。注射的部位必須視注射的量多寡而定，如果需注射非常大量的量或必須注射多劑而要在臀部施打時，必須避開中央區域，只能打靠上面、外側的四分之一部位<sup>17</sup>

### 生化檢驗

不需要。

### 藥物交互作用

雖然使用B型肝炎免疫球蛋白(人類)並不會干擾麻疹疫苗的接種,<sup>18</sup>但是否會干擾其它活性病毒的疫苗則並不清楚。因此使用這類疫苗的時間,最好延至使用B型肝炎免疫球蛋白(人類)三個月以後。不過,同時使用B型肝炎疫苗則不會相互干擾,但必須注射不同的部位。<sup>16</sup>未知與其它產品的藥物交互作用。

### 懷孕類別C

尚未以HyperHEP B S/D進行動物的生殖研究,孕婦使用後是否會傷害胎兒、或影響生殖能力也不太清楚,因此唯有明確需要時才可對孕婦投與本劑。

### 用於兒童

安全性和有效性都尚未確立。

【衛生署公告】本品係由人類血漿製得,自人類血漿所製得之產品,可能存在著某些感染源,例如致病性之病毒。藉由篩檢血漿之捐血者,檢驗某些現有病毒感染源,再經由去活化及/或去除某些病毒,即可降低此產品傳染感染源之危險性。惟雖然採取上述措施,此類產品仍有可能存在某些未知的感染源。因此,所有感染病人,均應直接向診療醫師及製造廠或代理商報告。請與你的醫師討論使用此產品之風險及利益。

### 副作用

注射處局部疼痛及觸痛、蕁麻疹及血管水腫。注射人類免疫球蛋白製劑而導致過敏的情況雖很罕見,但曾經發生過。<sup>19</sup>

### 過量

雖然沒有資料,但由使用其它免疫球蛋白製劑的經驗得知,通常只有注射處感到疼痛及觸痛的情形發生。

### 劑量與用法

接觸到含有HBsAg血液的緊急情況<sup>15</sup>

表一摘述經皮(針頭刺傷或被咬傷)、眼睛、或黏膜接觸血液後的預防用法,端視暴露來源與個人接種情況而定。為達最大被動免疫效果,在接觸感染源後應儘快給予B型肝炎免疫球蛋白(人類)(超過七天後使用的效果不明)。如果投與B型肝炎免疫球蛋白(人類)(見表一),應在接觸後24小時內儘快投與一肌肉注射0.06 ml/每公斤體重(見注意事項)。有關B型肝炎疫苗劑量的資料,請參考其產品仿單。

經皮膚、黏膜接觸後,建議的預防用法:(表一)<sup>20</sup>

感染源	患者	
	未經預防接種	接受過預防接種
HBsAg陽性	1. 立即給予一劑B型肝炎免疫球蛋白(人類)* 2. 展開B型肝炎疫苗接種†	1. 測患者抗體(anti-HBs) 2. 如果抗體不足‡,立刻給一劑B型肝炎免疫球蛋白(人類),並加上B型肝炎疫苗加強。或可給兩劑的B型肝炎免疫球蛋白*:一劑立即用、第二劑在一個月後用。
已知來源 (高風險)	1. 展開B型肝炎疫苗接種 2. 檢測HBsAg來源,如果為陽性,給一劑B型肝炎免疫球蛋白(人類)	1. 若患者對疫苗無反應,須檢測HBsAg來源。如果是陽性的,立刻給一劑B型肝炎免疫球蛋白,並加上B型肝炎疫苗加強。或可給兩劑的B型肝炎免疫球蛋白*:一劑立即用、第二劑在一個月後用。
HBsAg陽性 (低風險)	展開B型肝炎疫苗接種	不需治療
未知來源	七天內展開B型肝炎疫苗接種	不需治療

\*肌肉注射0.06 ml/kg

†成人的疫苗劑量:肌肉注射20 µg,十歲以下幼兒或嬰兒:肌肉注射10 µg。一週內用第一劑,分別在一個月、六個月後用第二劑、第三劑。

‡放射性免疫檢定分析(RIA) < 10 sample ratio units (SRU), 酵素免疫分析(EIA)呈現陰性反應。拒絕接受B型肝炎疫苗者,給予第一劑的B型肝炎免疫球蛋白後一個月再給第二劑。

### HBsAg和HBeAg陽性的母親,嬰兒出生後的預防

B型肝炎免疫球蛋白對嬰兒的預防效果,端視出生當天投與與否。因此分娩前確定母親是否為HBsAg陽性非常重要。新生兒在生理情況穩定後,最好在12小時內,即可肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白(人類)(0.5 ml)。如果延遲到48小時以後才注射,B型肝炎免疫球蛋白的效果明顯降低。B型肝炎疫苗應肌肉注射三劑,每劑0.5 ml(10 µg)。第一劑在出生七天內接種,也可以同時用B型肝炎免疫球蛋白,但注射的部位不同。第二、第三劑疫苗則分別在第一劑用後一個、六個月接種。如果第一劑B型肝炎疫苗延後三個月使用,必須同時再使用一劑0.5 ml B型肝炎免疫球蛋白。如果拒絕接種疫苗,可於三個月、六個月時再次使用0.5 ml的B型肝炎免疫球蛋白。出生時使用過B型肝炎免疫球蛋白,應不會干擾嬰兒兩個月大時接種口服小兒麻痺疫苗及白喉-破傷風-百日咳三合一疫苗。<sup>15</sup>

### 與HBsAg陽性者性接觸

性伴侶為急性B型肝炎患者的所有易感染者,若在性交後的14天內能開始預防注射、或者會繼續與患者有性關係,應接受一劑B型肝炎免疫球蛋白(0.06 ml/kg),並開始接種B肝疫苗(見下述的表二)。在接觸患者後的治療上,同時用B型肝炎免疫球蛋白及疫苗,可增進治療的效果。疫苗的附加價值在於它具有長期的保護效果。<sup>8</sup>

HBIG*		疫苗	
劑量	建議用藥時間	劑量	建議用藥時間
肌肉注射0.06 ml/kg	性接觸後14天內用一劑	肌肉注射1.0 ml	以HBIG*治療時,接種第一劑疫苗 <sup>&amp;</sup>

\*HBIG: B型肝炎免疫球蛋白(人類)

&第一劑可以與B型肝炎免疫球蛋白同時使用,但注射不同部位。接下來的幾劑應參照疫苗的特定用法。

### 日常接觸急性B型肝炎患者

若照顧嬰兒者為急性B型肝炎患者,12個月以下的嬰兒可給予預防治療0.5 ml的人類B型肝炎免疫球蛋白及疫苗。但其它與急性B肝患者有日常接觸的人並不需要,除非確定與病人有血液接觸:例如共用牙刷、刮鬍刀,這種情況之處理方式與HBsAg陽性者性接觸之方式相同。不過如果患者變成B型肝炎帶原者,所有與他有日常接觸的人則應接種疫苗。<sup>8</sup>人類B型肝炎免疫球蛋白可與疫苗併用(於不同部位注射)、或在接種疫苗前一個月用,並不會影響疫苗的主動免疫。<sup>16</sup>

腸外投藥(注射)的製劑,在溶液及容器許可的情況下,使用前應以目視檢查是否有顆粒或變色的情形。

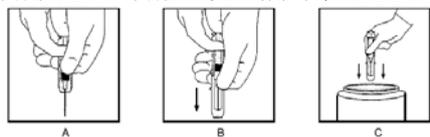
肌肉注射,不可靜脈注射。

為了安全及方便使用,本製劑附有注射針筒及ultrasafe<sup>®</sup>針頭套。請依照下列指示正確使用。

### 針劑的使用方法

1. 自包裝內取出已充填好的針劑,拿著針管而非筒柄。
2. 順時針旋轉筒柄直到螺紋密合。
3. 針頭的橡皮套必須套好,將筒柄往前推幾厘米,以突破橡皮塞和玻璃筒管間的摩擦阻力。
4. 將針頭套拿掉,並排除氣泡。【直到要立即注射前,才將針頭的橡皮套拿掉並準備注射。】
5. 將針頭刺進皮下。
6. 注射前先抽一下筒柄,以確定沒有插入靜脈或動脈。
7. 注入藥物。

8. 將手按在針頭後方，另一隻手則握緊針頭套並滑向針頭直到針頭套完全蓋住針頭並扣緊，若未聽到扣緊之喀嗒聲，則表示針頭套可能沒有完全蓋好。(如圖 A 及圖 B)
9. 將用過的注射針連同蓋好的針頭套一起丟入廢棄針筒回收容器中。(如圖 C)



許多我們無法控制的因素會降低本製劑的療效或導致使用後生病，這些因素包括產品出廠後不適當的貯存及處置、診斷、劑量、使用方法及病患間的個體差異，因此，本製劑必須正確地貯存並依照指示小心地使用。

#### 包裝

5 ml 小瓶(vial)及 1 ml、0.5 ml 注射針筒附針頭套(syringe)。

#### 貯存

在 2-8°C (36 - 46°F) 下貯存，勿冷凍。過期後請勿使用。

#### 類別

本藥限由醫師使用。

#### 參考資料

1. Grady GF, Lee VA: Hepatitis B immune globulin- prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *N Engl J Med* 293(21): 1067-70, 1975.
2. Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al: Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure. *Lancet* 2(7942): 939-41, 1975.
3. Krugman S, Giles JP: Viral hepatitis, type B (MS-2-strain). Further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* 288(15): 755-60, 1973.
4. Current trends: Health status of Indochinese refugees: malaria and hepatitis B. *MMWR* 28(39): 463-4; 469-70, 1979.
5. Jhaveri R, Rosenfeld W, Salazar JD, et al: High titer multiple dose therapy with HBIG in newborn infants of HBsAg positive mothers. *J Pediatr* 97(2): 305-8, 1980.
6. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, et al: Passive-active immunity from hepatitis B immune globulin. *Ann Intern Med* 91(6): 813-8, 1979.
7. Scheiermann N, Kuwert EK: Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulins after intramuscular application in man. *Dev Biol Stand* 54: 347-55, 1983.
8. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP): Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. Appendix A: Postexposure Prophylaxis for Hepatitis B *MMWR* 40(RR-13): 21-25, 1991.
9. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292(15): 771-4, 1975.
10. Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al: Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Am J Dis Child* 131(6): 644-7, 1977.
11. Recommendation of the immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Immune globulins for protection against viral hepatitis. *MMWR* 30(34): 423-8; 433-5, 1981.
12. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294(14): 746-9, 1976.
13. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105(2): 94-8, 1977.
14. Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, et al: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 2(8359): 1099-102, 1983.
15. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 34(22): 313-35, 1985.
16. Szmuness W, Stevens CE, Olesko WR, et al: Passive-active immunisation against hepatitis B: immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1: 575-77, 1981.
17. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians
18. (AAFP): General recommendations on immunization. *MMWR* 2002: 51(RR02), 1-36. Beasley RP, Hwang LY: Measles vaccination not interfered with by hepatitis B immune globulin. *Lancet* 1: 161, 1982.
19. Ellis EF, Henney CS: Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allerg* 43(1): 45-54, 1969.
20. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on Adult Immunization. Table 9. Recommendations for postexposure prophylaxis for percutaneous or percutaneous exposure to hepatitis B, United States. *MMWR* 40(RR-12): 70, 1991.
21. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on Adult Immunization. Table 10. Recommendations for postexposure prophylaxis for perinatal and sexual exposure to hepatitis B, United States. *MMWR* 40(RR-12): 71, 1991.

製造廠：Grifols Therapeutics Inc.

廠址：8368 US 70 Bus Hwy W. Clayton, NC 27520, U.S.A.

藥商：天行貿易股份有限公司

地址：台北市長安東路一段21號2樓

電話：(02) 2511-0101

Mar2013TST-draft2\_08941117