

TALTZ® (ixekizumab) injection

達癬治® 注射劑

1 適應症

1.1 斑塊性乾癬

治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者。

1.2 乾癬性關節炎

TALTZ 適用於治療患有活動性乾癬性關節炎之成人病人。

2 用法用量

2.1 斑塊性乾癬

應以皮下注射方式給予 TALTZ。建議劑量為第 0 週給予 160 mg (兩劑 80 mg 的注射劑)，接著於第 2、4、6、8、10 與 12 週投予 80 mg，之後每 4 週投予 80 mg。

2.2 乾癬性關節炎

建議劑量為第 0 週以皮下注射方式給予 160 mg (兩劑 80 mg 的注射劑)，隨後每 4 週投予 80 mg。

同時患有中度至重度斑塊性乾癬之乾癬性關節炎病人，應採用斑塊性乾癬的建議劑量[請參閱用法用量(2.1)]。

TALTZ 可單獨使用或與傳統疾病調節抗風濕藥物(cDMARD) (例如：methotrexate)合併使用。

2.3 開始 TALTZ 治療前的結核病評估

開始 TALTZ 治療前應評估病患是否感染結核病(TB) [請參閱警語及注意事項(5.2)]。

2.4 重要給藥說明

TALTZ 有兩種包裝形式(即：自動注射筆與預充填注射器)。有關 TALTZ 的詳細配製方法與給藥說明，請參閱 TALTZ 各種包裝形式的使用說明[請參閱使用說明]。

TALTZ 應在醫師指導與監督下使用。病患可在接受相關之皮下注射技術訓練後進行自我注射。每次注射時應在與之前不同的身體部位注射(例如上臂、大腿或腹部四個象限任一處)，並且不應注射於有壓痛、瘀血、紅斑、有硬塊或患有乾癬的皮膚部位。或可由照顧者或醫療人員於上臂外側注射 TALTZ。

若忘記某次劑量，應儘速給予劑量。之後於例行性排定時間恢復給藥。

2.5 TALTZ 自動注射筆與預充填注射器的使用準備

注射前，自冰箱取出 TALTZ 自動注射筆或 TALTZ 預充填注射器，在不取下針頭蓋的情形下，使 TALTZ 回溫到室溫(30 分鐘)。

注射前目視檢查 TALTZ 是否有顆粒與變色。TALTZ 為透明無色至淺黃色溶液。若液體有可見顆粒、變色或呈現混濁(而非透明無色至淺黃色)，請勿使用。TALTZ 不含防腐劑，因此，應將自動注射筆或預充填注射器內剩餘的未使用藥品丟棄。

應依據使用說明之方式，指示病患以自動注射筆或預充填注射器注射含 TALTZ 80 mg 的完整劑量(1 mL) [請參閱使用說明]。

3 劑型與劑量

TALTZ 為透明無色至淺黃色溶液，包裝形式有：

自動注射筆

- 注射劑：含 TALTZ 80 mg/mL 溶液之單次劑量預充填自動注射筆

預充填注射器

- 注射劑：含 TALTZ 80 mg/ML 溶液之單次劑量預充填注射器

4 禁忌

TALTZ 不得使用於曾對於 ixekizumab 或任何賦形劑發生嚴重過敏反應(如全身性過敏性反應)的病患[請參閱警語及注意事項(5.3)]。

5 警語和注意事項

5.1 感染

TALTZ 可能增加感染風險。在斑塊性乾癬病人的臨床試驗中，TALTZ 組之感染發生率高於安慰劑組(27% vs 23%)。TALTZ 組的上呼吸道感染、口腔念珠菌感染、結膜炎與皮癬菌感染的發生頻率高於安慰劑組。在乾癬性關節炎病人的安慰劑對照試驗中，也觀察到相似的感染風險增加[請參閱不良反應(6.1)]。

應指示接受 TALTZ 治療的病患若發生臨床上重要的慢性或急性感染徵候或症狀時應尋求醫療協助。若病患發生嚴重感染或對於標準治療反應不佳，應密切監測病患，並停用 TALTZ 直到感染解除。

5.2 開始治療前結核病、B 型肝炎、C 型肝炎的評估

結核病

病患在開始 TALTZ 治療前應進行結核病(Tuberculosis, TB)感染之評估。活動性結核病患不得使用本藥。潛伏結核病感染的患者應在給予 TALTZ 前展開治療。若病患曾有潛伏性或活動性結核病史且無法確認是否已接受充分治療療程，應考慮在開始給予 TALTZ 前進行抗結核病治療。接受 TALTZ 治療的病患在治療期間與之後，應密切監測活動性結核病的徵候與症狀。

B 型肝炎 (請參考 TALTZ 風險管理計畫)

TALTZ 的臨床試驗未收錄 B 型肝炎病毒帶原者。在開始使用 TALTZ 之前，應先評估患者是否患有 B 型肝炎感染症，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患者應檢測 HBV DNA。

C 型肝炎 (請參考 TALTZ 風險管理計畫)

TALTZ 的臨床試驗未收錄 C 型肝炎患者，開始以 TALTZ 治療前，患者應接受 anti-HCV 篩檢，必要時檢測 HCV RNA。

5.3 過敏

在臨床試驗中曾有使用 TALTZ 的病患發生嚴重過敏反應的報告，其中包括血管性水腫與蕁麻疹(各 $\leq 0.1\%$)。於 TALTZ 上市後使用經驗中，曾有過敏性反應的報告，其中包含導致住院的病例 [請參閱不良反應(6.1、6.3)]。若發生嚴重過敏反應，應立即停用 TALTZ，並給予適當治療。

5.4 發炎性腸道疾病

應在 TALTZ 治療期間監測發炎性腸道疾病的發生或惡化。在一項為期 12 週、安慰劑對照的斑塊性乾癬病人臨床試驗，TALTZ 組克隆氏症與潰瘍性大腸炎發生或惡化的頻率 (克隆氏症 0.1%，潰瘍性大腸炎 0.2%)高於安慰劑組(0%)。

5.5 疫苗接種

開始 TALTZ 治療前，應考慮依據現行疫苗接種指南完成適合各年齡的疫苗接種。接受 TALTZ 治療的病患應避免使用活性疫苗。目前未有對於活性疫苗反應的資料。

6 不良反應

下列藥物不良反應於仿單其他章節詳細說明：

- 感染[請見警語及注意事項(5.1)]
- 過敏反應[請見禁忌症(4)與警語及注意事項(5.3)]。
- 發炎性腸道疾病[請見警語及注意事項(5.4)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦無法反映出實際用藥時的情況。

斑塊性乾癬

第 0 週至第 12 週：

彙整三個針對斑塊型乾癬受試者進行之安慰劑對照試驗，以評估 TALTZ 相較於安慰劑治療 12 週的安全性。共有 1167 名患有斑塊型乾癬的受試者(平均年齡 45 歲；66%為男性；94%為白人)接受皮下注射 TALTZ (第 0 週給予 160 mg，之後每二週給予 80 mg [Q2W]，共 12 週)。在二個試驗中，也將 TALTZ (最長使用 12 週)與核准之 etanercept 此一活性對照藥物進行安全性比較[請參閱臨床試驗(14)]。

在為期 12 週的安慰劑對照期間，TALTZ Q2W 組之不良事件發生率為 58% (每受試者追蹤年為 2.5 例)，相較之下，安慰劑組為 47% (每受試者追蹤年為 2.1 例)。TALTZ 組的嚴重不良事件發生率為 2% (每受試者追蹤年為 0.07 例)，安慰劑組為 2% (每受試者追蹤年為 0.07 例)。

表 1 摘要列出匯整臨床試驗中，安慰劑對照期的 12 週治療期間，TALTZ 組發生率至少為 1%且高於安慰劑組的不良反應。

表 1：斑塊型乾癬臨床試驗治療 12 週，TALTZ 組發生率≥ 1%且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	TALTZ 80 mg Q2W (N=1167) (n%)	Etanercept ^b (N=287) (n%)	安慰劑 (N=791) (n%)
注射部位反應	196 (17)	32 (11)	26 (3)
上呼吸道感染 ^a	163 (14)	23 (8)	101 (13)
噁心	23 (2)	1 (<1)	5 (1)
癬感染	17 (2)	0	1 (<1)

^a 上呼吸道感染群組事件包括鼻咽炎與鼻病毒感染。

^b 核准之 etanercept。

於 12 週的誘導期間，TALTZ 組發生率低於 1%且高於安慰劑組的不良反應包括：鼻炎、口腔念珠菌症、蕁麻疹、流感、結膜炎、發炎性腸道疾病與血管性水腫。

第 13 週至第 60 週：

共有 332 名受試者每 4 週接受一次 TALTZ 80 mg 的建議維持療程。

在維持期間(第 13 至 60 週)，TALTZ 組不良事件發生率為 80%(每受試者追蹤年[per subject-year of follow-up] 為 1.0 例)，相較之下，安慰劑組為 58%(每受試者追蹤年為 1.1 例)。TALTZ 組通報之嚴重不良事件發生率為 4%(每受試者追蹤年為 0.05 例)，安慰劑組則無。

第 0 週至第 60 週：

在全部治療期間(第 0 至 60 週)，TALTZ 組通報之不良事件發生率為 67%(每受試者追蹤年為 1.4 例)，相較之下，安慰劑組為 48%(每受試者追蹤年為 2.0 例)。TALTZ 組通報之嚴重不良事件發生率為 3%(每受試者追蹤年為 0.06 例)，安慰劑組為 2%(每受試者追蹤年為 0.06 例)。

特定不良藥物反應：

注射部位反應

最常見注射部位反應為紅斑與疼痛。大部分注射部位反應為輕微至中度，且未造成停用 TALTZ。

感染

在 12 週、安慰劑對照的斑塊型乾癬臨床試驗中，TALTZ 組的感染發生率為 27%(每受試者追蹤年為 1.2 例)，相較之下，安慰劑組為 23%(每受試者追蹤年為 1.0 例)。TALTZ 組的嚴重感染發生率為 0.4%(每受試者追蹤年為 0.02 例)，安慰劑組為 0.4%(每受試者追蹤年為 0.02 例)[請參閱警語及注意事項 (5.1)]。

在維持治療期間(第 13 至 60 週)，TALTZ 組的感染發生率為 57%(每受試者追蹤年為 0.70 例)，相較之下，安慰劑組為 32%(每受試者追蹤年為 0.61 例)。TALTZ 組通報之嚴重感染發生率為 0.9%(每受試者追蹤年為 0.01 例)，安慰劑組則無。

在全部治療期間(第 0 至 60 週)，TALTZ 組的感染發生率為 38%(每受試者追蹤年為 0.83 例)，相較之下，安慰劑組為 23%(每受試者追蹤年為 1.0 例)。TALTZ 組的嚴重感染發生率為 0.7%(每受試者追蹤年為 0.02 例)，相較之下，安慰劑組為 0.4%(每受試者追蹤年為 0.02 例)。

血球減少症的實驗室評估

嗜中性白血球減少症

在全部治療期間(第 0 至 60 週)，TALTZ 組的嗜中性白血球減少症發生率為 11%(每受試者追蹤年為 0.24 例)，相較之下，安慰劑組為 3%(每受試者追蹤年為 0.14 例)。接受 TALTZ 治療之受試者在第 13 至 60 週的嗜中性白血球減少症發生率低於第 0 至 12 週的發生率。

在 12 週安慰劑對照期間，TALTZ 組嗜中性白血球減少症 \geq 第 3 級 ($< 1,000 \text{ cells/mm}^3$)的發生率為 0.2% (每受試者追蹤年為 0.007 例)，相較之下，安慰劑組為 0.1% (每受試者追蹤年為 0.006 例)。大部分嗜中性白血球減少症的病例為第 2 級 (TALTZ 80 mg Q2W 組為 2%，相較於安慰劑組為 0.3%； $\geq 1,000 \text{ to } < 1,500 \text{ cells/mm}^3$)或第 1 級 (TALTZ 80 mg Q2W 組為 7%，相較於安慰劑組為 3%； $\geq 1,500 \text{ cells/mm}^3 \text{ to } < 2,000 \text{ cells/mm}^3$)。相較於安慰劑組，TALTZ 組之嗜中性白血球減少症未伴隨感染發生率升高。

血小板減少症

98%的血小板減少症病例為第 1 級 (TALTZ 80 mg Q2W 組為 3%，相較於安慰劑組為 1%； $\geq 75,000 \text{ cells/mm}^3 \text{ to } < 150,000 \text{ cells/mm}^3$)。相較於接受安慰劑治療的受試者，接受 TALTZ 治療受試者的血小板減少症未伴隨出血發生率升高。

活性對照藥物試驗

在兩個使用活性對照藥物的臨床試驗中，使用 etanercept 組自第 0 週至第 12 週的嚴重不良反應發生率為 0.7%，TALTZ 80 mg Q2W 組為 2%，使用 etanercept 組因不良反應而停藥的發生率為 0.7%，TALTZ 80 mg Q2W 組為 2%。使用 etanercept 組其感染發生率為 18%，TALTZ 80 mg Q2W 組為 26%。TALTZ 80 mg Q2W 組與使用 etanercept 組其嚴重感染發生率均為 0.3%。

乾癬性關節炎

在兩個安慰劑對照設計的乾癬性關節炎試驗進行 TALTZ 治療的研究。共納入 678 位病人(其中 TALTZ 組有 454 名病人，安慰劑組有 224 名病人)。在這些試驗中，共有 229 名病人在第 0 週投予 TALTZ 160 mg，隨後每 4 週(Q4W)投予 80 mg。整體而言，乾癬性關節炎病人於接受 TALTZ Q4W 治療時的安全性資料與斑塊型乾癬病人的安全性資料一致，除了流感(1.3%)和結膜炎(1.3%)的發生率略高之外。

6.2 免疫原性

如同所有治療用蛋白質，TALTZ 可能會有免疫原性。在 ixekizumab 存在的情況下，這種檢測中和性抗體的分析方法是有所限制的；因此可能低估了實際上產生中和性抗體的發生率。

斑塊性乾癬族群

在第 12 週時，每 2 週接受一次 TALTZ 治療的受試者約有 9%對 ixekizumab 形成抗體。以建議劑量療程接受 TALTZ 治療的受試者中，約有 22%在 60 週的治療期間對 ixekizumab 形成抗體。Ixekizumab 抗體之臨床作用會依據抗體效價而定；抗體效價較高與藥物濃度及臨床反應之降低相關。

在 60 週治療期間中對 ixekizumab 形成抗體的受試者中，約有 10%屬於中和性抗體(neutralizing antibodies)，相當於 2%以建議劑量療程接受 TALTZ 的受試者。中和性抗體與藥物濃度降低及失去療效有關。

能夠偵測到抗體的形成與其分析方法的敏感度與專一性高度相關。此外，分析中觀察到的抗體(含中和抗體)陽性發生率可能受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物與潛在疾病。因此，比較 TALTZ 抗體及其他藥物抗體的發生率可能有誤導的效果。

乾癬性關節炎族群

在每 4 週投予一次 TALTZ 80 mg、最長達 52 週的受試者(PsA1)中，有 11%的受試者產生抗藥抗體且大多屬低效價抗體，其中 8%確認為中和性抗體。

能夠偵測到抗體的形成與其分析方法的敏感度與專一性高度相關。此外，分析中觀察到的抗體(含中和抗體)陽性發生率可能受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物與潛在疾病。因此，比較 TALTZ 在不同適應症間或與其他藥物間產生抗體的發生率可能有誤導的效果。

6.3 上市後經驗

以下為 TALTZ 於核准後使用期間被鑑別出來的不良反應。因為這些反應是從不確定人數的群體中自發性通報，一般是不可能確實估計發生的頻率，或建立其與 TALTZ 暴露量的因果關係。

免疫系統障礙: 全身過敏性反應[請參閱禁忌症(4)和警語及注意事項(5.3)]。

7 藥物交互作用

7.1 活性疫苗

接受 TALTZ 治療的病患應避免使用活性疫苗[請參閱警語及注意事項(5.5)]。

7.2 CYP450 受質

慢性發炎期間可因為特定細胞激素(例如：IL-1、IL-6、IL-10、TNF α 、IFN)濃度升高而改變 CYP450 酵素的生成。因此，IL-17A 拮抗劑 TALTZ 可使 CYP450 酵素的生成正常化。

因此，若病患在開始或停止使用 TALTZ 時，併用為 CYP450 受質的藥物，特別是治療範圍狹窄者，應考量監測其療效(例如：warfarin)或藥物血中濃度(例如：cyclosporine)，且應考量調整 CYP450 受質藥物的劑量。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

目前並無懷孕婦女使用 TALTZ 的資料可用於說明藥物的相關風險。已知人類 IgG 會通過胎盤屏障，因此，TALTZ 可能會自母體進入發育中的胎兒。在一項胚胎胎兒發育研究中，懷孕猴子接受最高為 19 倍 MRHD(人體最大建議劑量)，並無證據顯示會對胎兒發展造成傷害。持續投藥至分娩時，於劑量為 1.9 倍 MRHD 時觀察到新生兒死亡[請參閱資料]。這些非臨床上的發現於臨床上的意義目前尚未得知。

目前適用族群之重大先天缺陷與流產的背景風險尚未得知。美國一般大眾人口中，估計在臨床上認定的懷孕中會發生重大出生後缺陷及流產的背景風險分別為 2 至 4%及 15 至 20%。

資料

動物資料

有一個在食蟹猴(cynomolgus monkeys)執行，給與 ixekizumab 的胚胎發育試驗。懷孕母猴於器官生成至接近分娩期間，每週皮下注射最高 19 倍 MRHD 之 ixekizumab(劑量為 50 mg/kg/week，以 mg/kg 進行計算)，未觀察到胎兒畸形或胚胎毒性。目前已知 Ixekizumab 會通過猴子胎盤。

在一項評估生產前後幼胎發育之毒性試驗顯示，懷孕的食蟹猴(cynomolgus monkeys)於器官生成期至分娩期間，每週皮下注射最高 19 倍 MRHD 之 ixekizumab。其中接受 1.9 倍 MRHD 劑量 ixekizumab(5 mg/kg/week，以 mg/kg 計算)的二隻猴子，以及接受 19 倍 MRHD 劑量 ixekizumab (50

mg/kg/week，以 mg/kg 計算)的二隻猴子，其後代發生新生兒死亡。這些新生兒死亡原因為早產、創傷或先天缺陷。這些發現目前於臨床上的意義尚未得知。自嬰兒出生至 6 個月大期間，未觀察到在功能性或免疫發育方面表現出與 ixekizumab 相關之影響。

8.2 哺乳

風險摘要

目前未有關於 ixekizumab 是否會分泌於人類乳汁中、對於哺乳嬰兒之作用或對於乳汁分泌的影響之資料。可於哺乳中的食蟹猴(cynomolgus monkeys)乳汁中測得 ixekizumab。在考量哺乳對於發育與健康之益處時，也應顧及母親對於 TALTZ 的臨床需求，以及 TALTZ 或母體狀態對於哺乳嬰兒的任何潛在不良作用。

8.4 孩童用藥

尚未評估 TALTZ 使用於兒童病患(< 18 歲)的安全性與有效性。

8.5 老年人用藥

在使用 TALTZ 的 4204 名乾癬受試者中，共有 301 名受試者為 65 歲以上，36 名受試者為 75 歲以上。儘管未在較年長與較年輕受試者間觀察到安全性或療效方面的差異，但 65 歲以上受試者的人數不足以確認其是否表現出不同於較年輕受試者之反應[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能或肝功能不全

尚未執行正式研究肝功能或腎功能不全對 ixekizumab 藥物動力學的影響。

10 用藥過量

若有用藥過量的情況，應監測病患是否發生有關不良反應的任何徵候或症狀，並立即進行適當的症狀性治療。

11 概說

Ixekizumab 為一種人源化(humanized)免疫球蛋白 G 子型 4 (IgG4)之單株抗體(mAb)，具有中和 IL-17A 的活性。Ixekizumab 是使用重組 DNA 技術經重組哺乳類細胞株製造，並以生物程序的標準技術進行純化。Ixekizumab 包含兩股由 219 個胺基酸組成的相同輕鏈多肽，及兩股由 445 個胺基酸組成的相同重鏈多肽，蛋白質主鏈分子量為 146,158 Dalton。

TALTZ 注射劑為無菌、不含防腐劑、透明無色至淡黃色溶液，1 mL 之單次劑量預充填自動注射筆或單次劑量預充填注射器內含 ixekizumab 80 mg，供皮下注射使用。預充填自動注射筆與預充填注射器皆包含 1 mL 之玻璃注射器與固定式 27 gauge ½ inch 針頭。TALTZ 80 mg 預充填自動注射筆與預充填注射器係製造用於供給 80 mg ixekizumab。

每毫升含 ixekizumab (80 mg)、Citric Acid Anhydrous (0.51 mg); Polysorbate 80(0.3 mg) ; Sodium Chloride (11.69 mg); Sodium Citrate Dihydrate (5.11 mg)與 Water for injection。TALTZ 溶液之 pH 值為 5.3 至 6.1。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Ixekizumab 為一種人源化 IgG4 單株抗體，可選擇性的與細胞激素介白素 17A (IL-17A)結合，並抑制其與 IL-17 受體的交互作用。IL-17A 為一種自然形成的細胞激素，會參與一般的發炎與免疫反應。Ixekizumab 可抑制促發炎細胞激素與趨化素的釋放。

12.2 藥物效力學

未曾進行過有關 TALTZ 的正式藥效學試驗。

12.3 藥物動力學

在乾癬性關節炎病人所觀察到的 ixekizumab 藥物動力學(PK)特性近似於斑塊性乾癬病人的 PK 特性。

吸收

在斑塊型乾癬受試者皮下注射單劑 160mg 後，ixekizumab 在給藥後約 4 日達到最大血清濃度 (C_{max})平均值(\pm 標準差(SD)) $16.2 \pm 6.6 \mu\text{g/mL}$ 。

在給予起始劑量 160mg 以及每 2 週 80mg 的劑量療程後，於第 8 週達到穩定狀態濃度；穩定狀態最低濃度平均值 \pm SD 為 $9.3 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ 。於第 12 週，由每 2 週 80mg 劑量療程轉換至每 4 週 80mg 劑量療程後約 10 週達到穩定狀態濃度。穩定狀態最低濃度平均值 \pm SD 為 $3.5 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$ 。

在有關斑塊型乾癬受試者的試驗中，皮下注射 ixekizumab 後的生體可用率介於 60%至 81%。於大腿注射 ixekizumab 所達到的生體可用率高於其他注射部位，包括手臂與腹部。

分佈

斑塊型乾癬受試者的穩定狀態平均分佈體積(幾何平均 CV%)為 7.11 L (29%)。

排除

尚未了解 ixekizumab 的代謝途徑。由於 ixekizumab 屬於人源化 IgG4 單株抗體，預期會和其他內因性 IgG 一樣透過相同的分解代謝途徑降解為小分子胜肽及胺基酸。

斑塊型乾癬受試者之平均全身性廓清率為 0.39 L/day (37%)，平均半衰期(幾何 CV%)為 13 日 (40%)。

體重

Ixekizumab 廓清率與分佈體積會隨著體重增加而升高。

劑量線性

在斑塊型乾癬受試者皮下注射 Ixekizumab，在 5 mg (非建議劑量)至 160 mg 的劑量範圍內，具有與劑量呈比例性的藥物動力學特性。

特定族群

年齡：老年族群

群體藥動學分析顯示，年齡並未顯著影響斑塊型乾癬成人受試者的 ixekizumab 廓清率。65 歲以上受試者的 ixekizumab 廓清率與未滿 65 歲之受試者相似。

腎功能或肝功能不全

尚未執行正式研究肝功能或腎功能不全對 ixekizumab 藥物動力學的影響。

藥物交互作用試驗

尚未進行有關 TALTZ 的藥物交互作用試驗。

由族群 PK 資料分析顯示，乾癬性關節炎病人的 ixekizumab 廓清率未受到併用 methotrexate 或過去曾接受 methotrexate 或 adalimumab 的影響。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖損害

目前尚未進行用於評估 TALTZ 之致癌性或致突變性的動物試驗。然而，已發表文獻中有關因抑制 IL-17A 活性(TALTZ 之藥理作用)是否產生潛在惡性腫瘤風險的資料不一。部分發表文獻認為，IL-17A 可促進癌細胞的侵犯能力，顯示 TALTZ 的可能有益作用，而其他報告則顯示 IL-17A 會促進由 T 細胞調節之腫瘤排斥，顯示 TALTZ 的可能不良作用。然而，尚未於這些模型中研究 TALTZ 中和 IL-17A 的作用。在小鼠試驗中以中和抗體去除 IL-17A 會抑制腫瘤發展，顯示 TALTZ 的可能有益作用。目前於小鼠動物模式實驗中的發現與人體惡性腫瘤風險間的相關性仍屬未知。

於性成熟食蟹猴(cynomolgus monkeys)皮下注射 ixekizumab 50 mg/kg/week (為 19 倍 MRHD，以 mg/kg 計算)共 13 週，並未觀察到對於生殖力相關產生影響，如生殖器官、月經週期長度或精子分析。未以猴子交配方式評估生殖力。

14 臨床試驗

14.1 斑塊性乾癬

試驗 1、2、3 (NCT 01474512, NCT 01597245, NCT 01646177)為三個多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗。共納入 3866 名 18 歲以上、受影響體表面積至少 10%、靜態醫師整體評估

(sPGA)分數≥ 3分(以斑塊厚度/硬化、發紅與脫屑，整體評估乾癬嚴重度，分數為 0 至 5 分)、乾癬面積和嚴重度指數(PASI)分數≥ 12 分且適合接受光照療法或全身性治療之斑塊型乾癬受試者。

在三個試驗中，受試者經隨機分配分別接受安慰劑或 TALTZ，TALTZ 起始劑量為 160 mg，之後每二週一次(Q2W)劑量為 80 mg，)共 12 週。在二個活性藥物對照試驗中(試驗 2 與 3)，受試者亦隨機分配至 etanercept 50 mg 每週二次，共 12 週。

三個試驗均評估二個共同主要指標自基期至第 12 週的變化：1) PASI 75，PASI 分數至少降低 75%的受試者比例。PASI 是一種複合評分，同時考量受影響體表面積百分比與患部乾癬狀況及嚴重度的變化(硬化、發紅與脫屑)來評分，及 2) sPGA 為「0」(清除)或「1」(極輕微)，sPGA 為 0 或 1 且至少改善 2 分的受試者比例。

其他評估指標包括 sPGA 分數為 0 (清除)、PASI 分數至少降低 90% (PASI 90)、PASI 分數降低 100% (PASI 100)與搔癢嚴重程度改善在 11 分搔癢量表中降低至少 4 分的受試者比例。

所有治療組之受試者的基期 PASI 分數其中位數約 17 至 18。基期 sPGA 分數為嚴重或極嚴重的受試者在試驗 1 為 51%，試驗 2 為 50%，試驗 3 為 48%。

全部受試者有 44%之前曾接受光照療法、49%曾接受傳統全身性治療，26%曾接受生物製劑治療來治療乾癬。在曾接受生物製劑治療的受試者中，15%曾接受至少一種抗 TNF alpha 藥物，9%曾接受一種抗 IL-12/IL-23 藥物。有 23%的受試者具有乾癬性關節炎的病史。

第 12 週之臨床反應

試驗 1、2 與 3 之試驗結果，請參閱表 2。

表 2：試驗 1、2 與 3 中斑塊型乾癬成人病患於第 12 週的療效結果；NRI^a

	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=433) n (%)	安慰劑 (N=431) n (%)	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=351) n (%)	安慰劑 (N=168) n (%)	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=385) n (%)	安慰劑 (N=193) n (%)
sPGA 為 「0」(清除) 或「1」(極 輕微) ^b	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA 為 「0」(清除)	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0

PASI 75^b	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

^a 縮寫名詞：N = 意向治療族群之病患人數；NRI = 缺失值以無反應插補(Non-Responder Imputation)。

^b 共同主要療效指標。

^c 受試者在第 0 週時接受 TALTZ 160 mg。

檢視年齡、性別、種族、體重與曾接受生物製劑治療次群體分析結果，TALTZ 在這些次群體的第 12 週療效反應均無差異。

接受 TALTZ 80 mg Q2W 的受試者，第 12 週搔癢嚴重程度與安慰劑相比有改善。

二個使用 etanercept 為活性對照的試驗中，針對由美國試驗機構進行整合分析，於 12 週治療期間 TALTZ 在 sPGA 與 PASI 的分數表現優於 etanercept (50 mg，每週二次)。TALTZ 80 mg Q2W 與 etanercept 50 mg 每週二次之反應率分別為：sPGA 0 或 1 (73%與 27%)；PASI 75 (87%與 41%)；sPGA 0 (34%與 5%)；PASI 90 (64%與 18%)與 PASI 100 (34%與 4%)。

療效反應的維持與持久性

為了評估療效反應的維持與持久性，將試驗 1 與試驗 2 中原本隨機分配至 TALTZ 且於第 12 週為具療效反應(即 sPGA 0 或 1)的受試者，再度隨機分配分別接受 TALTZ 維持劑量 80 mg Q4W (每 4 週一次)或安慰劑，共額外 48 週。第 12 週時為無療效反應者(sPGA > 1)，及於維持治療期間復發(sPGA ≥ 3)的受試者接受 TALTZ 80 mg Q4W。

整合試驗 1 與試驗 2，第 12 週具療效反應的受試者，於第 60 週(再度隨機分配後 48 週)時仍維持此反應(sPGA 0 或 1)的比例在 TALTZ 80 mg Q4W 組(75%)高於安慰劑組(7%)。

整合試驗中，第 12 週療效反應者經再度隨機分配至停止治療組(即安慰劑)，其發生復發(sPGA ≥ 3)的時間中位數為 164 天。而這些復發的受試者，再度投予 TALTZ 80 mg Q4W 治療，於 12 週內再次獲得至少 sPGA 為 0 或 1 反應的受試者有 66%。

14.2 乾癬性關節炎

TALTZ 的安全性和療效在二個隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗(PsA1 和 PsA2)進行評估，共納入 679 名年滿 18 歲、在接受非類固醇類抗發炎藥(NSAID)、皮質類固醇或疾病調節抗風濕藥物(DMARD)治療後仍患有活動性乾癬性關節炎(至少 3 處關節腫脹和至少 3 處關節觸痛)的成人病人。這二個試驗中的病人均診斷患有乾癬性關節炎至少 6 個月。在基準點時，分別有 60%和 23%的病人患有肌腱附著點炎(enthesitis)及指骨炎(dactylitis)。在 PsA2 試驗中，所有病人均因療效不佳或無法耐受而停止先前的 TNFα 阻斷劑治療。此外，二個試驗中約有 47%的病人併用 methotrexate (MTX)。

PsA1 試驗 (NCT 01695239)評估了 417 名未曾接受過生物製劑治療的病人，這些病人於第 0 週

投與 TALTZ 160 mg，隨後每 2 週(Q2W)或每 4 週(Q4W)投與一次 80 mg，或每 2 週投予一次 adalimumab 40 mg，或投予安慰劑。PsA2 試驗 (NCT 02349295)評估了 363 名曾接受 TNF α 阻斷劑治療的病人，這些病人投予安慰劑或於第 0 週投予 TALTZ 160 mg，隨後每 2 週或每 4 週投予一次 80 mg。依據療效反應的狀態，在第 16 週或第 24 週將安慰劑組病人再次隨機分配至 TALTZ 組 (每 2 週或每 4 週投予一次 80 mg)。主要評估指標為第 24 週時達到 ACR20 反應的病人百分比。

臨床反應

在二個試驗中，投予 TALTZ 80 mg Q2W 或 80 mg Q4W 的病人在第 24 週所表現出的臨床反應，包括 ACR20、ACR50、和 ACR70，皆優於安慰劑組 (表 3)。在 PsA2 中，不論是否曾接受 TNF α 阻斷劑治療皆可觀察到療效反應。

表 3：第 12 週和第 24 週的反應^a；NRI^b

	PsA1 - 未曾接受 TNF α 阻斷劑			PsA2 - 曾接受 TNF α 阻斷劑		
	TALTZ 80 mg ^c Q4W (N = 107)	安慰劑 (N = 106)	與安慰劑組差異(95% CI)	TALTZ 80 mg ^c Q4W (N = 122)	安慰劑 (N = 118)	與安慰劑組差異 (95% CI)
ACR20 反應						
第 12 週(%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
第 24 週(%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
ACR50 反應						
第 12 週(%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
第 24 週(%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
ACR70 反應						
第 12 週(%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
第 24 週(%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

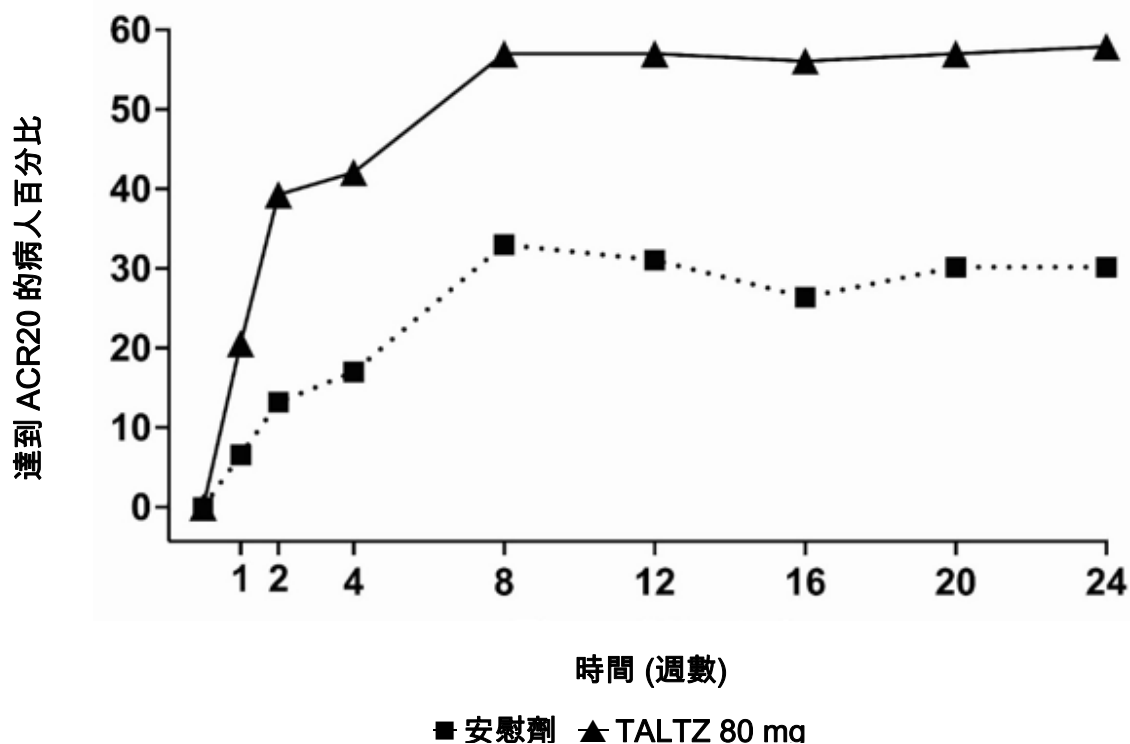
^a 將第 16 週時符合退出標準(觸痛及腫脹關節數改善程度低於 20%)的病患或在第 24 週有資料缺失視為第 24 週的無療效反應者。

^b 縮寫名詞：N = 意圖治療族群之病人人數；NRI = 無反應者插補。

^c 病人在第 0 週時投予 TALTZ 160 mg。

有關各訪視中達到 ACR20 反應的病人百分比，請參閱圖 1。

圖 1: PsA1 試驗中至第 24 週達到 ACR20 反應^a的病人百分比



^a 將第 16 週時符合退出標準(觸痛及腫脹關節數改善程度低於 20%)或在第 24 週有資料缺失的病人視為第 24 週的無療效反應者。

有關 ACR 反應項目的改善，請參閱表 4。

表 4：第 12 週和第 16 週 ACR 反應項目的療效結果

	PsA1		PsA2	
	TALTZ 80 mg ^a Q4W (N = 107)	安慰劑(N = 106)	TALTZ 80 mg ^a Q4W (N = 122)	安慰劑(N = 118)
腫脹關節數				
基準值	11.4	10.6	13.1	10.3
第 12 週時的平均變化量	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
第 16 週時的平均變化量	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
觸痛關節數				
基準值	20.5	19.2	22.0	23.0

第 12 週時的平均變化量	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
第 16 週時的平均變化量	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
病人之疼痛評估				
基準值	60.1	58.5	63.9	63.9
第 12 週時的平均變化量	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
第 16 週時的平均變化量	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
病人整體評估				
基準值	62.7	61.1	66.4	64.1
第 12 週時的平均變化量	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
第 16 週時的平均變化量	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
醫師整體評估				
基準值	57.6	55.9	60.3	58.9
第 12 週時的平均變化量	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
第 16 週時的平均變化量	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
失能指數(HAQ-DI)^b				
基準值	1.2	1.2	1.2	1.2
第 12 週時的平均變化量	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
第 16 週時的平均變化量	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1
CRP (mg/L)				
基準值	12.8	15.1	17.0	12.1
第 12 週時的平均變化量	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
第 16 週時的平均變化量	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

^a 受試者在第 0 週時投予 TALTZ 160 mg。

^b 健康評估問卷的失能指數；0 = 最佳，3 = 最差，測量病人進行下列活動的能力：穿衣/打扮、起身、進食、行走、觸碰、抓握、保持清潔和維持日常活動。

使用 TALTZ 治療可改善病人原本就罹患的指骨炎和肌腱附著點炎。

使用 TALTZ 80 mg Q4W 治療可改善乾癬性關節炎病人的乾癬性皮膚病變。

放射影像反應

PsA1 試驗中評估了放射影像的變化。該試驗以放射影像評估抑制結構性損傷惡化的效果，以第

16 週時相較於基準點的 modified Total Sharp Score (mTSS)及其各項目的變化表示。此外，另增加手指遠端指間(DIP)關節的評估，以針對乾癱性關節炎來調整 total Sharp score 分數。

相較於安慰劑組，TALTZ 80 mg Q4W 組於第 16 週時顯示能抑制關節結構損傷的惡化情形 (mTSS)。與基準點比較，調整後的 mTSS 平均變化值在 TALTZ 80 mg Q4W 組為 0.13，安慰劑組為 0.36(TALTZ 減去安慰劑的平均差值為: -0.23, 95% CI: (-0.42, -0.04))。

身體功能

依據第 12 週和第 24 週的健康評估問卷-失能指數(HAQ-DI)，接受 TALTZ 治療的病人在身體功能的改善優於安慰劑組。在這二個試驗中，TALTZ 80 mg Q4W 組在第 12 週和第 24 週，其 HAQ-DI 顯示為具療效者(HAQ-DI 分數改善 \geq 0.35)的比例高於安慰劑組。

其他健康相關結果

受試者的整體健康狀態係以簡短生活品質量表(SF-36)進行評估。在 PsA1 和 PsA2 試驗中，接受 TALTZ 治療的病人在第 12 週的 SF-36 身體健康狀態評估分數(PCS)，與基準點相比的改善幅度皆優於安慰劑組，但在這兩個試驗中，SF-36 心理狀態評估(mental component summary, MCS)的改善情形並不一致。在第 12 週時，對於身體生理功能、因生理功能引起的角色限制，身體疼痛及一般健康狀況的層面，其療效顯現出一致性；但在社會功能、因情緒問題引起的角色限制、活力狀況與心理健康的層面則否。

16 包裝與儲存

16.1 包裝

TALTZ 為無菌、不含防腐劑、透明無色至淺黃色溶液注射劑，以 ixekizumab 80 mg 之單次劑量預充填自動注射筆或單次劑量預充填注射器之包裝供應。

16.2 儲存

TALTZ 無菌且不含防腐劑。應丟棄任何未使用之部分。

- TALTZ 必須避光保存直到使用時。
- 冷藏存放於攝氏 2°C 到 8°C 之間(華氏 36°F 到 46°F 之間)。
- 如有需要，病人/看護者可存放 TALTZ 於攝氏 30°C 以下的室溫(華氏 86°F 以下)最多 5 天，必須避光保存於原包裝盒內。當 TALTZ 存放於室溫後，不可移至冰箱再冷藏，如 5 天內未開封使用需銷毀。
- 當 TALTZ 離開冰箱後需記錄離開日期並標示於外盒上的空白處。
- 不可冷凍。TALTZ 若曾冷凍，則不得使用。
- 不可搖晃。

- 使用後應將 TALTZ 單次劑量自動注射筆或注射器丟棄於防穿刺之收集容器中。
- 非由天然橡膠乳膠製成。

17 病患教育資訊

指示病患及/或照顧者在病患開始使用 TALTZ 前以及每次更新處方前先閱讀核准之病患仿單(用藥指南與使用說明)，因為可能有需要知道的更新資料。

自行注射之說明：指導病患與照顧者適當的皮下注射技術，包括無菌技術，以及如何正確使用自動注射筆或預充填注射器[請參閱使用說明]。

感染：告知病患 TALTZ 可能會降低免疫系統對抗感染的能力。告知病患讓醫療人員知道任何感染病史且在發生任何感染症狀時聯絡醫療人員的重要性[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

過敏反應：告知病患若發生嚴重過敏反應的任何症狀時，應立即尋求醫療照護[請參閱警語及注意事項(5.3)]。

本藥限由醫師使用

衛部菌疫輸字第 001063 號

製造廠: Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA

藥商: 台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature issued 13 Aug, 2018

© 2016, 2018, Eli Lilly and Company 版權所有。