台灣中外製藥股份有限公司　函

聯 絡 人：何凱誼
地　　址：105 台北市松山區敦化北路 260 號 3 樓
電　　話：(02) 2715-2000 分機 129
電子郵件：katy.ho@chugai.com.tw

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 112 年 7 月 3 日
發文字號：中外(供)字第 112003 號
密等及解密條件或保密期限：普通
附件：一、安挺樂 靜脈點滴注射劑中文仿單第 16 版仿單變更說明
　　二、衛授食字第 1119052081 核准函影本

主旨：台灣中外製藥股份有限公司之產品「安挺樂靜脈點滴注射劑 Actemra Solution for Infusion (衛署菌疫輸字第 000907 號)」之仿單及包裝變更乙案，敬請協助轉知各使用之醫療單位。

說明：

一、本公司「安挺樂®靜脈點滴注射劑 (Actemra® Solution for Infusion) 80 毫克及 200 毫克」之兩品項承蒙　貴單位採用，特此感謝。

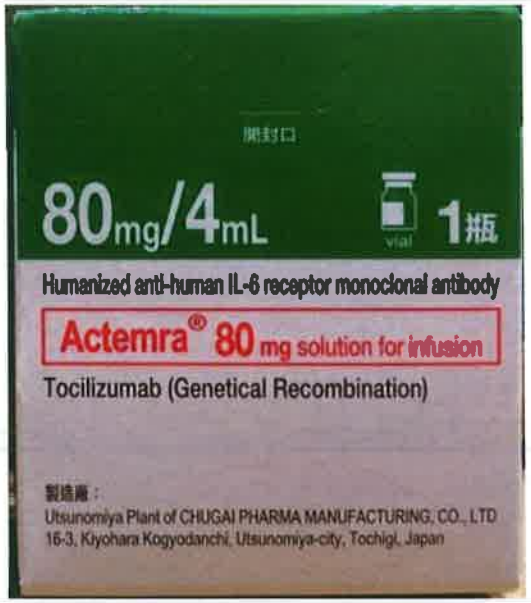
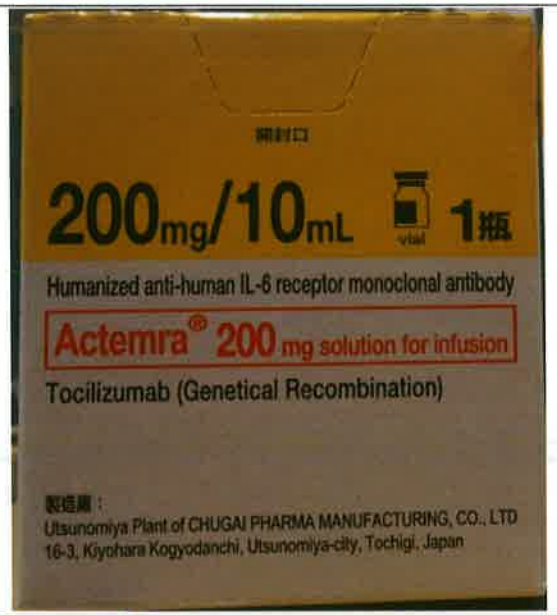
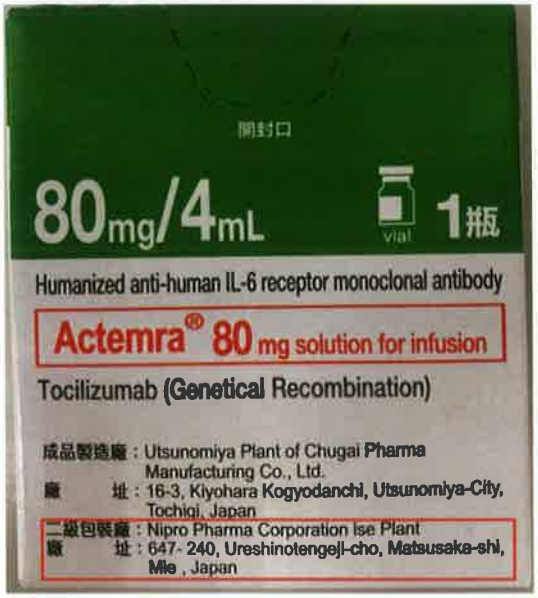
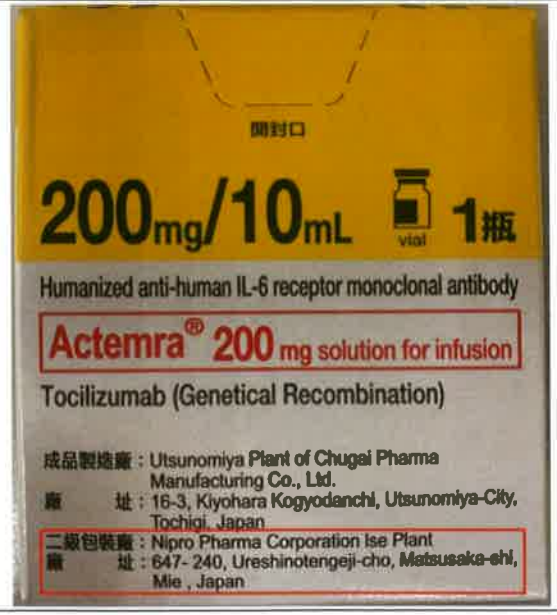
二、本公司「安挺樂®靜脈點滴注射劑 (Actemra® Solution for Infusion) 80 毫克及 200 毫克」經衛福部於 112 年 2 月 7 日核准新增二級包裝廠「Nipro Pharma Corporation Ise Plant」(647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie 515-2302, Japan)。

三、旨揭藥品仿單變更經衛福部核准在案，仿單變更說明詳載如附件，新版仿單(v 16) 請於衛生福利部食品藥物管理署”藥品仿單查詢平台”網頁(https://mcp.fda.gov.tw/im)查詢。本公司預計於七月份起

提供新版仿單，200 毫克之包裝批號 23C100Z，80 毫克之包裝批號 23C030Z，變更核准前製造或輸入之產品，無須回收，特此說明。

四、敬請　貴單位協助轉知本產品之變更事宜，本公司感謝　貴單位持續以來對於本公司的愛護與對產品的支持，未來也將持續提供優良及高品質的產品以造福更多病患。

董事長　岡本崇

安挺樂靜脈點滴注射劑（Actemra Solution for Infusion 80mg） 衛署菌疫輸字第000907號 包裝變更前後對照表	安挺樂靜脈點滴注射劑（Actemra Solution for Infusion 200mg） 衛署菌疫輸字第000907號 包裝變更前後對照表
包裝變更前		
包裝變更後		
說明	*外盒包裝新增二級包裝廠資訊	*外盒包裝新增二級包裝廠資訊

中文仿單版本: 16

安挺樂®靜脈點滴注射劑 80 毫克 Actemra® 80 mg Solution for Infusion
安挺樂®靜脈點滴注射劑 200 毫克 Actemra® 200 mg Solution for Infusion
安挺樂®靜脈點滴注射劑 400 毫克 Actemra® 400 mg Solution for Infusion

衛署菌疫輸字第 000907 號
本藥限由醫師使用

警語：嚴重感染的風險性

接受 Actemra®治療的病人有較高因嚴重感染而可能導致住院或死亡的風險*[請參見警語及注意事項(5.1.1)、副作用/不良反應(8.2.1)]*。大部分發生感染的病人都同時併用免疫抑制劑(如: methotrexate 或皮質類固醇)。

如果發生了嚴重感染，請暫停 Actemra®治療直到感染情況得到控制。

曾通報的感染包含：

- **活動性結核病(可能以肺部或肺外疾病表現)，病人於 Actemra®用藥前及用藥期間應進行潛伏性結核病篩檢。在開始投予 Actemra®前，應先進行潛伏性結核病的治療。**
- **侵入性黴菌感染，如：念珠菌病(candidiasis)、麴菌病(aspergillosis)、肺囊蟲病(pneumocystis)。有侵入性黴菌感染的病人，可能以瀰漫性的形式表現，而非集中在局部的疾病型態。**
- **伺機性感染之致病原造成的細菌、病毒和其他感染。**

對有慢性或復發性感染的病人開始治療前，應謹慎評估 Actemra®治療的風險效益。

在 Actemra®治療期間及治療後，應密切監測病人是否有感染的徵象或症狀發生，包含在治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人可能發生結核菌感染*[請參見警語及注意事項(5.1.1)]*。

- **開始用藥前應進行潛伏性結核病篩檢，並會診結核病專家以排除活動性結核病(含肺外結核)或潛伏性結核感染的可能性。如果檢查結果為陽性，在開始使用 Actemra®前應先接受結核病藥物治療。**
- **即使治療前潛伏性結核病篩檢為陰性，仍應在用藥期間持續監測是否有結核菌感染。**

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶「安挺樂®靜脈點滴注射劑 80 毫克」含 tocilizumab 80mg，容量為 4 毫升 (20 mg/ml)
每小瓶「安挺樂®靜脈點滴注射劑 200 毫克」含 tocilizumab 200mg，容量為 10 毫升 (20 mg/ml)
每小瓶「安挺樂®靜脈點滴注射劑 400 毫克」含 tocilizumab 400mg，容量為 20 毫升 (20 mg/ml)

1.2 賦形劑

Polysorbate 80、sucrose、dibasic sodium phosphate hydrate、sodium dihydrogen phosphate dihydrate、water for injection。

1.3 劑型

靜脈輸注
注射劑

1.4 藥品外觀

為 80mg/4mL、200mg/10mL、400mg/20mL，澄清、無色至微黃色溶液，以 20mg/mL 濃度充填單劑小瓶裝，供進一步稀釋後靜脈輸注使用。

1.5 藥品簡介

Tocilizumab 為一種人類化重組抗人類介白素-6 (IL-6)受體之單株抗體，屬免疫球蛋白 IgG1κ 亞型，帶有典型的 H2L2 多肽結構。每一輕鏈及重鏈皆各由 214 及 448 個胺基酸分子組成。四個多肽鏈的分子內及分子間連結由雙硫鍵組成，主要成分的分子量約為 148 kDa。此抗體係於哺乳類動物(中國倉鼠卵巢)細胞中製造而得。

靜脈輸注

Actemra®(tocilizumab)靜脈點滴注射劑為濃度 20 mg/mL、無菌、不含防腐劑的溶液，供進一步稀釋後靜脈輸注使用。pH 約為 6.5、為澄清、無色至微黃色溶液。本品供靜脈投予、單劑使用小瓶包裝，含有 Actemra® 80 mg/4mL、200 mg/10mL、400mg/20mL。

2. 適應症

2.1 類風濕性關節炎(RA)

合併 methotrexate (MTX)用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 DMARD 藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的病人。在這些病人中，若病人對 MTX 無法耐受或不適合繼續投與 MTX，可給予本品單獨治療。當與 MTX 合併使用時，經 X 光量測，可減緩關節傷害惡化速度，此外，經 HAQ-DI 量表評估，可改善生理功能。

2.2 類風濕性關節炎(RA) – 未曾使用 MTX 治療的 RA

合併 methotrexate (MTX)適用於治療先前未曾使用 MTX 治療的重度、活動性、進行性類風濕性關節炎成人病人。在這些病人中，若病人對 MTX 無法耐受或不適合繼續投與 MTX，可給予本品單獨治療。當與 MTX 合併使用時，經 X 光量測，可減緩關節傷害惡化速度。

2.3 多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)

與 methotrexate (MTX)併用，適用於治療 2 歲以上的活動性多關節性幼年型原發性關節炎，且對 MTX 治療反應不佳者。對於無法耐受或不適合繼續 MTX 治療的病人，可單獨使用本品。

2.4 全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)

適用於治療 2 歲以上的活動性全身性幼年型原發性關節炎病人，且對 NSAID 及類固醇治療反應不佳或無法耐受者。

2.5 細胞激素釋放症候群(CRS)

適用於治療嵌合抗原受體(CAR) T 細胞誘發之重度或危及生命細胞激素釋放症候群的成人及 2 歲以上兒童病人。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 類風濕性關節炎

Actemra®可單獨給藥，或與 methotrexate 合併使用。成人的建議劑量為每 4 週給藥一次，以 60 分鐘單次靜脈滴注投予，起始劑量為 4 mg/kg，然後視臨床反應調整為 8 mg/kg。

- 若病人出現與劑量相關的實驗室檢驗結果變化，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球下降或血小板計數下降等，應將劑量自 8 mg/kg 調整為 4 mg/kg*[請參見用法及用量(3.1.6)、警語及注意事項(5.1.3)、副作用/不良反應(8.2.1)]*。
- 用於治療類風濕性關節炎病人時，不建議一次輸注投藥超過 800 mg *[請參見藥物動力學特性(11)]*。

3.1.2 多關節性幼年型原發性關節炎

Actemra®可單獨使用，亦可與 methotrexate 合併使用。對 PJIA 病人每 4 週一次，以 60 分鐘單次靜脈滴注之方式使用 Actemra®治療時的建議劑量為：

PJIA 病人每 4 週一次靜脈給藥之建議劑量	
體重低於 30 公斤的病人	10 mg/kg
體重達 30 公斤以上的病人	8 mg/kg

- 不可僅憑單次就診時的體重檢測結果就改變劑量，因為體重可能會上下波動。
- 出現與劑量相關的實驗室檢驗結果異常時，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球減少或血小板減少，可能須暫停給藥*[請參見用法及用量(3.1.6)]*。

3.1.3 全身性幼年型原發性關節炎

Actemra®可單獨使用，亦可與 methotrexate 合併使用。對 SJIA 病人每 2 週一次以 60 分鐘單次靜脈滴注之方式使用 Actemra®治療時的建議劑量為：

SJIA 病人每 2 週一次靜脈給藥之建議劑量	
體重低於 30 公斤的病人	12 mg/kg
體重達 30 公斤以上的病人	8 mg/kg

- 不可僅憑單次就診時的體重檢測結果就改變劑量，因為體重可能會上下波動。
- 出現與劑量相關的實驗室檢驗結果異常時，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球減少或血小板減少，可能須暫停給藥*[請參見用法及用量(3.1.6)]*。

3.1.4 細胞激素釋放症候群(CRS)

用於治療 CRS 時，僅可採用靜脈途徑給藥。對 CRS 病人以 60 分鐘靜脈輸注之方式使用 Actemra®治療時的建議劑量為：

CRS 病人靜脈給藥之建議劑量	
體重低於 30 公斤的病人	12 mg/kg
體重達 30 公斤以上的病人	8 mg/kg
單獨使用或與皮質類固醇合併使用	

- 投予第一劑後，如果 CRS 的徵兆與症狀未出現臨床改善，可額外投予最多 3 劑 Actemra®。連續兩劑之間應間隔至少 8 小時。
- 對 CRS 病人，不建議單次輸注超過 800 毫克的劑量。
- 皮下注射的給藥方式並未被核准用於 CRS 病人。

3.1.5 給藥方式之一般考量

- 目前並沒有 Actemra®與其他生物製劑類 DMARDs，如 TNF 拮抗劑、IL-1R 拮抗劑、抗 CD20 單株抗體，或選擇性共同刺激劑(selective co-stimulation modulators)等藥物合併使用的臨床資料，因為可能會加重免疫抑制的程度，並增加感染的風險。Actemra®應避免與生物製劑類 DMARDs 併用。
- 病人之絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於 2,000/mm^3、血小板計數低於 100,000/mm^3，或 ALT 或 AST 大於正常值上限(ULN) 1.5 倍者，不建議開始投予 Actemra®。
  - 患有重度或危及生命之 CRS 的病人常會因淋巴細胞清除性化學治療或 CRS 而出現血球減少或 ALT、AST 升高的現象。應權衡治療 CRS 的潛在效益與短期使用 Actemra®治療的風險，再決定是否投予 Actemra®。

3.1.6 因嚴重感染或實驗室數值異常所需之劑量調整

如果發生嚴重感染，需暫停 Actemra®治療直到感染情況得到控制。

類風濕性關節炎

肝臟酵素異常[請參見警語及注意事項(5.1.3)]	
檢驗數值	**因應方式**
肝臟酵素>1~3 倍正常值上限(ULN)	調整併用之 MTX 劑量 對接受 Actemra®靜脈注射病人，若病人肝臟酵素持續落於此範圍，降低 Actemra®劑量至 4 mg/kg 或暫時停藥，直到 ALT 或 AST 恢復正常。
肝臟酵素>3~5 倍正常值上限(ULN) (須重複檢驗確認)	暫停 Actemra®用藥直到肝臟酵素降低至小於正常值上限 3 倍，然後依照上述肝臟酵素>1~3 倍正常值上限(ULN)之方式給藥 如持續出現肝臟酵素數值高於正常值上限 3 倍，停止使用 Actemra®
肝臟酵素>5 倍正常值上限(ULN)	停止給予 Actemra®

嗜中性白血球數量低下[請參見警語及注意事項(5.1.4)]	
檢驗數值 (cells / mm^3)	**因應方式**
ANC >1000	維持劑量
ANC 500-1000	暫停 Actemra®用藥 對接受 Actemra®靜脈注射病人，當 ANC 數值升至>1000 cells/mm^3，從 4 mg/kg 開始恢復 Actemra®用藥，並視臨床情況調整至 8 mg/kg
ANC <500	停止給予 Actemra®

血小板計數低下[請參見警語及注意事項(5.1.4)]	
檢驗數值 (cells / mm^3)	**因應方式**
50,000~100,000	暫時停藥 ● 對接受 Actemra®靜脈注射病人，當血小板數值升至>100,000 cells/mm^3，從 4 mg/kg 開始恢復 Actemra®用藥，並視臨床情況調整至 8 mg/kg
< 50,000	停止給予 Actemra®

多關節性與全身性幼年型原發性關節炎

目前尚未針對 PJIA 病人與 SJIA 病人進行過降低 Actemra®之劑量的研究。PJIA 病人與 SJIA 病人如果出現和上述類風濕性關節炎病人程度類似的肝臟酵素異常、嗜中性白血球計數低下及血小板計數低下的現象，建議暫時停止投予 Actemra®。如果可以，應調整合併使用之 methotrexate 及(或)其它藥物的劑量，或停用這些藥物，並暫時停止投予 Actemra®，直到完成臨床狀況的評估為止。對實驗室檢驗結果出現異常現象的 PJIA 病人與 SJIA 病人，應依據個別病人的醫學評估結果來決定是否停用 Actemra®。

3.2 調製方式

靜脈輸注之製備及給藥指示:

靜脈輸注用的 Actemra®應由醫藥專業人士以無菌操作技術進行稀釋，操作步驟如下：

- 使用無菌針頭和注射器製備 Actemra®。
- 體重低於 30 公斤的病人：使用裝有 0.9%或 0.45%氯化鈉注射劑 **50 mL** 的輸注袋或輸注瓶，然後遵照下列步驟 1 與步驟 2 的指示進行稀釋。
- 體重達 30 公斤以上的病人：使用裝有 0.9%或 0.45%氯化鈉注射劑 **100 mL** 的輸注袋或輸注瓶，然後遵照下列步驟 1 與步驟 2 的指示進行稀釋。

  – 步驟 1.自輸注袋或輸注瓶中抽出與 Actemra®所需劑量相等體積的 0.9%或 0.45%氯化鈉注射劑。*[請參見用法及用量(3.1.1)(3.1.2)(3.1.3)]*。

靜脈注射使用:每公斤體重使用 Actemra®之容量		
劑量	**適應症**	**每公斤體重所使用 Actemra® 之容量**
4 mg/kg	成人類風濕性關節炎	0.2 mL/kg
8 mg/kg	成人類風濕性關節炎 全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)、多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)及細胞激素釋放症候群(CRS) (體重大於等於 30 公斤)	0.4 mL/kg
10 mg/kg	多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA) (體重小於 30 公斤)	0.5 mL/kg
12 mg/kg	全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)及細胞激素釋放症候群(CRS)(體重小於 30 公斤)	0.6 mL/kg

  – 步驟 2.自 Actemra®藥瓶中抽出所需藥劑體積再緩慢打進含 0.9%或 0.45%氯化鈉注射劑的輸注袋或輸注瓶中。輕輕倒置注射袋使藥劑混合，避免產生泡沫。

- 以 0.9%氯化鈉注射劑溶液完全稀釋後的 Actemra®輸注溶液可在 2-8 °C (36-46°F)或室溫保存最多 24 小時，且應避光貯存。
- 以 0.45%氯化鈉注射劑溶液完全稀釋後的 Actemra®輸注溶液可在 2-8 °C (36-46°F)保存最多 24 小時或室溫保存最多 4 小時，且應避光貯存。
- Actemra®不含防腐劑，因此在小瓶中未用完的藥品均不可再使用。
- 在給藥前，讓稀釋後的藥劑到達室溫。
- 單次靜脈點滴給藥時間應超過 60 分鐘以上，並且使用靜脈輸注設備。不可靜脈推注(bolus or push)。
- Actemra®不可與其他藥物共用靜脈輸注管線。並沒有針對 Actemra®與其他藥物一起給藥的物理或生化相容性進行評估研究。
- 注射投予之藥物在給藥前均應目測檢查是否有異物或變色。如果觀察到異物或變色，該藥劑不可使用。
- 稀釋後的 Actemra®與 polypropylene、polyethylene、polyvinyl chloride 材質的輸注袋，以及 polypropylene、polyethylene 和玻璃材質的輸注瓶是可相容的。

4. 禁忌

禁用於已知對 Actemra®過敏病人*[請參見警語及注意事項(5.1.6)]*。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重感染：

在病人接受免疫抑制劑，包括 Actemra®在內的藥品，曾經出現過嚴重感染甚至致命的案例報告，感染的病原包括細菌、分支桿菌、侵入性黴菌、病毒、原蟲或其他伺機性感染之致病原。最常出現的嚴重感染包括肺炎、泌尿道感染、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、腸胃炎、憩室炎、敗血症及細菌性關節炎*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。Actemra®曾被報告過的伺機性感染包括結核菌、隱球菌(cryptococcus)、麴菌(aspergillosis)、念珠菌(candidiasis)以及肺囊蟲病(pneumocytosis)等。其他嚴重的感染雖然沒有在臨床試驗期間出現，也有可能會發生，例如：組織漿菌症(histoplasmosis)、球黴菌症(coccidioidomycosis)、李斯特菌症(listeriosis)。病人的症狀可能較多是分散性的，而非集中在局部的疾病型態，發生感染的病人多數都同時在使用免疫抑制劑，如 methotrexate 或類固醇，這可能是除了本身類風濕性關節炎的疾病因子以外，更容易受到感染的影響因素。

健康照護專業人員在給予 Actemra® 時，應考慮病人是否曾經有復發或慢性感染病史，或其他潛在之病症(如：憩室炎、糖尿病、間質性肺病等可能使病人易受感染之病症)。

活動性感染期間，包括局部感染，均不可給予 Actemra®。下列病人在投予 Actemra®前應仔細評估其風險與利益：

- 慢性感染或復發性感染的病人
- 曾與其它結核病人者接觸者
- 具有嚴重或伺機性感染之病史者
- 曾居住或旅行至地方性結核菌或黴菌流行的地區
- 具有其他風險因子，因而可能導致病人較容易發生感染

在 Actemra®投予期間及治療之後，應密切觀察是否出現感染相關的症狀，因為急性發炎症狀可能因為使用了免疫抑制劑而遭到壓制*[請參見用法及用量(3.1.4)、副作用/不良反應(8.2.1)及病人使用須知(14)]*。
如果在投予期間發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，應暫停給藥。在用藥期間若發生新的感染，應該立刻給予針對免疫受損病人的快速且完整之診斷檢查，並開始給予適當的抗菌治療及密切的觀察。

間質性肺病

肺功能受損可能會增加感染的風險。有關間質性肺病(包括肺炎和肺纖維化)的上市後報告中，其中有一些死亡的報告。

結核病

在開始 Actemra®治療前，應先評估病人的結核病風險，並檢測潛伏性結核菌感染。
對於過去有潛伏性結核病或活動性結核病病史的病人，且無法確認其曾經接受完整的抗結核治療；或是病人雖是潛伏性結核病篩檢陰性，但具有結核病感染風險者，均應考慮在開始 Actemra®治療前給予抗結核治療。建議諮詢結核病專家以決定是否應給予病人抗結核治療。
即使是開始治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人，在用藥期間均應密切觀察是否出現結核病症狀。
建議在開始 Actemra®治療前應為病人篩檢潛伏性結核病感染。在全球臨床試驗階段所發現的結核菌感染發生率為 0.1%。經發現為潛伏性結核病人者在開始 Actemra®治療前均應該接受抗結核菌的標準治療。
結核菌感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。

病毒再活化

在使用免疫抑制性生物製劑治療時曾出現病毒再活化的案例；在 Actemra®臨床試驗中曾有帶狀皰疹惡化的報告。在這些試驗中，並未出現 B 型肝炎再活化的報告；然而，篩檢為肝炎陽性反應者均被排除。B 型肝炎帶原者或曾有肝炎病毒感染之病史(B 型肝炎病毒表面抗原呈陰性、B 型肝炎病毒核心抗體或表面抗體呈陽性)者接受抗風濕生物製劑治療，曾出現過 B 型肝炎病毒再活化的報告。
在投以 Actemra®治療前應先給予病人篩檢 B 型肝炎與 C 型肝炎感染情形。如為慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎活性期病人，不應投以 Actemra®治療。如為經肝炎專家確診屬於無症狀之帶原者，可投以 Actemra®治療但需納入本藥品之肝炎病人用藥安全性登錄系統審慎評估並定期觀察是否有肝炎病毒活化的情形 (包含肝臟功能檢測值及肝炎病毒標記)。
病毒性肝炎感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。

5.1.2 胃腸道穿孔：

在臨床試驗中，Actemra®治療的病人曾有出現胃腸道穿孔的報告，主要是以憩室炎併發症出現。Actemra®使用在患有腸道穿孔風險的病人應特別注意。病人若有新出現的下腹部症狀，應立即予以快速評估以確認是否可能是胃腸道穿孔*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。

5.1.3 肝毒性

在使用 Actemra®靜脈注射劑或皮下注射劑治療的病人中，曾觀察到嚴重的肝臟損傷病例。其中有些病例並曾導致必須進行肝臟移植或死亡。

這些病例開始發生的時間從開始使用 tocilizumab 治療後數月至數年不等。雖然大多數病例都會出現轉胺酶明顯上升的現象(>5 倍 ULN)，但有些病例則是出現肝功能不全的徵兆或症狀，而轉胺酶僅輕微上升。

在隨機分組對照研究期間，使用 Actemra®治療會導致轉胺酶上升的發生率升高*[參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。將潛在具肝毒性的藥物(如 MTX)和 Actemra®併用時，曾觀察到這些上升反應的發生頻率與程度增加的現象。

對 RA 病人，在開始使用 Actemra®治療前應先取得肝功能檢查的結果(血清丙胺酸轉胺酶[ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]、鹼性磷酸酶及總膽紅素)，在開始治療後的最初 6 個月期間應每 4 至 8 週檢查一次，之後並應每 3 個月檢查一次。對轉胺酶 ALT 或 AST 上升超過 1.5 倍 ULN 的 RA 病人，不建議開始使用 Actemra®治療。對 ALT 或 AST 上升超過 5 倍 ULN 的病人，應停用 Actemra®。關於以轉胺酶上升情形為基礎的建議劑量調整方式，請參見*用法及用量(3.1.6)*。

對通報出現可能意味發生肝臟損傷之症狀(如疲倦、厭食、右上腹不適、尿液顏色變深或黃疸)的病人，應立即進行肝功能檢查。在這種臨床情況下，如果發現病人的肝功能檢查結果異常(如ALT超過參考範圍上限的3倍，血清總膽紅素超過參考範圍上限的2倍)，應中斷Actemra®的治療，並進行檢查，以確定可能的導因。在肝功能檢查結果恢復正常之後，只有肝功能檢查結果異常為其他原因所致的病人才可重新開始使用 Actemra®治療。

5.1.4　實驗室檢驗數值：

類風溼性關節炎

嗜中性白血球減少症

接受 Actemra®治療與嗜中性白血球低下的發生率升高有關。在長期延伸試驗及上市後臨床經驗中，因治療相關的嗜中性白血球低下症進一步導致感染的發生頻率為「不常見」。

- 若病人在開始接受 Actemra®治療前之嗜中性白血球計數低下(即絕對嗜中性白血球計數(ANC) < 2,000 / mm^3)，則不建議開始 Actemra®治療。如果治療期間絕對嗜中性白血球計數降到 500 / mm^3 以下，則建議停止治療。
- 應於開始治療 4-8 週後監測一次嗜中性白血球數值，之後並應每 3 個月監測一次*[請參見藥理特性(10.2.1)]*，並依照*[用法及用量及(3.1.6)]*之建議按嗜中性白血球計數予以調整劑量。

血小板減少症

接受 Actemra®治療與血小板計數下降有關。在臨床試驗中，與治療相關的血小板低下並未發生相關的嚴重出血事件*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。

- 若病人在開始接受 Actemra®治療前之血小板計數低下(即血小板< 100,000/mm^3)，則不建議開始 Actemra®治療。如果治療期間血小板降到 50,000 /mm^3 以下，則建議停止治療。
- 應於開始治療 4-8 週後監測一次血小板數值，之後並應每 3 個月監測一次，並依照*[請參見用法及用量(3.1.6)]*之建議按血小板計數予以調整劑量。

肝臟酵素上升

參見 5.3 肝毒性。關於建議劑量調整方式*[請參見用法及用量之劑量調整 3.1.6]*。

血脂異常

接受 Actemra®治療與血脂指數上升有關，包括總膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇(LDL)及/或高密度脂蛋白膽固醇(HDL)*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。

- 在開始給予 Actemra®治療 4~8 週後，應該開始監測血脂指數。
- 然後，病人應依照臨床治療準則(如美國 NCEP)控制高血脂情形。

多關節性與全身性幼年型原發性關節炎

在使用 Actemra®治療的 PJIA 病人與 SJIA 病人中，也曾發現相同模式的肝臟酵素升高、嗜中性白血球計數低下、血小板計數低下及血脂升高的現象。在第二次輸注時，應監測嗜中性白血球、血小板、ALT 及 AST，之後，PJIA 病人應每 4 至 8 週監測一次，SJIA 病人應每 2 至 4 週監測一次。應監測血脂，監測的方式和上述經核准的成人適應症監測方式一樣*[請參見劑量及給藥方法(3.1.6)]*。

5.1.5　免疫抑制：

接受 Actemra®治療對惡性腫瘤的影響尚屬未知，但在臨床試驗期間曾發生過惡性腫瘤*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]*。Actemra®是一種免疫抑制劑，接受免疫抑制劑的治療可能會增加惡性腫瘤的風險。

5.1.6　過敏反應，包括嚴重過敏反應(anaphylaxis)：

過敏反應，包括嚴重過敏反應，曾被報告與接受 Actemra®相關*[請參見副作用/不良反應(8)]*，並曾有在靜脈輸注 Actemra®後，因發生嚴重過敏事件而死亡的報告。在為期六個月的靜脈輸注 Actemra®對照試驗中，因嚴重過敏反應或其他過敏反應而需停止治療的通報率為 0.1% (2644 位病人有 3 例)，在所有接受靜脈輸注 Actemra®的治療之類風濕性關節炎病人為 0.2% (4009 位病人有 8 例)；在以靜脈輸注 Actemra®進行之 SJIA 對照試驗的 112 位病人中則有 1 例(0.9%)因嚴重過敏反應而須停止治療；在以靜脈輸注 Actemra®進行之 PJIA 對照試驗中，在所有接受靜脈輸注 Actemra®治療之 PJIA 病人中，曾有過敏反應而須停止治療者，約為 0% (188 位病人有 0 例)。須停止治療的反應包括泛發性紅斑、皮疹及蕁麻疹。注射部位的反應則被另外分類 *[請參見副作用/不良反應(8)]*。

在上市後使用經驗中，使用各種劑量靜脈注射之 Actemra® (併用或未併用其它治療藥物)治療的病人都曾有發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。在接受預投藥物治療的病人中也曾有發生過敏事件的報告。在先前曾發生與未曾發生過敏反應的病人中，都曾有發生過敏反應包括嚴重過敏事件的報告，且最早在第一次輸注 Actemra®時便會發生*[請參見副作用/不良反應(8.3)]*。靜脈輸注 Actemra®僅在可對嚴重過敏反應提供適當處置的醫療院所由專業人員輸注。如果發生嚴重過敏反應或其它過敏反應，應立即停止 Actemra®輸注，並永久停止 Actemra® 治療。曾對 Actemra®發生過敏反應者，不能給予 Actemra®治療*[請參見禁忌症(4)與副作用/不良反應(8)]*。

5.1.7 去髓鞘症狀(Demyelinating Disorder)：

接受 Actemra®治療對去髓鞘症狀的影響尚屬未知，但在類風濕性關節炎臨床試驗期間曾罕見發生過多發性硬化症以及慢性發炎性去髓鞘神經病變(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)。應注意病人是否出現去髓鞘症狀。在開立處方給曾有去髓鞘病變相關病史，或近期內曾經發作過的病人，應特別注意。

5.1.8 活動性肝臟疾病及肝功能受損：

對活動性肝臟疾病及肝功能受損病人，不建議給予 Actemra®治療*[請參見副作用/不良反應(8.2.1)、特殊族群注意事項(6.6)]*。

5.1.9 疫苗接種

活性疫苗不可與 Actemra®同時投予，因為臨床安全性尚未確立。並沒有研究資料顯示在接受 Actemra®治療期間施打活性疫苗是否會造成二度傳染。

也並沒有資料說明在接受 Actemra®治療期間疫苗是否會失效。由於抑制了 IL-6 的路徑可能會干擾對新抗原的正常免疫反應，因此，建議所有病人，尤其是孩童或老年病人，如果可能的話，在接受 Actemra®治療之前應該先接種所有現行免疫接種指引所建議的疫苗。接種活性疫苗與開始使用 Actemra®治療之間的間隔應符合現行疫苗接種指引中關於使用免疫抑制劑的規範。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚未進行 Actemra®藥物依賴性研究，但目前無證據顯示 Actemra®會產生藥物依賴性。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

目前關於Actemra®用於孕婦的有限資料尚不足以確認是否有會引發重大出生缺陷及流產的藥物相關風險。單株抗體，如tocilizumab，在第三孕期會透過主動運輸通過胎盤，並可能會影響出生前暴露於藥物之嬰兒的免疫反應*[請參見臨床考量]*。在動物生殖研究中，於馬來猴在器官生成過程中靜脈注射投予tocilizumab，會導致流產/胚胎-胎兒的死亡，其劑量相當於人類最高建議劑量(每2至4週靜脈注射8mg/kg)的1.25倍以上。動物試驗文獻指出，IL-6傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲*[參見試驗資料]*。根據動物試驗的資料，可能有使胎兒受到影響的風險。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。所有的孕婦都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2至4%與15至20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

在懷孕過程中，單株抗體通過胎盤的量會不斷增加，並會在第三孕期達到最大量。對出生前曾暴露於Actemra®的嬰兒，投予活性疫苗或活性減毒疫苗之前應先考慮其風險及效益*[請參見警語及注意事項(5.1.9)]*。

試驗資料

動物實驗數據

在一項馬來猴的胚胎-胎兒發育毒理研究中，於孕期(gestation day, GD)第20-50天的器官生成期間每天對孕猴靜脈注射2、10或50 mg/kg的tocilizumab。各劑量組皆未出現畸胎/形態異常現象，但在母體靜脈注射10及50 mg/kg(相當於靜脈注射人類最高建議劑量的1.25倍以上)的劑量下，其流產、胚胎-胎兒死亡的機率較高。

以tocilizumab的鼠類似物對小鼠進行之研究中，自著床後(GD 6)至生產後21天(斷奶)期間每3天對母鼠以靜脈注射施予50 mg/kg劑量，結果顯示幼鼠於產前、後的發展並未出現負面影響。幼鼠的發展、行為、學習能力、免疫功能及生殖能力皆未出現功能性障礙。

分娩時，子宮頸及子宮平滑肌中的IL-6會明顯升高。文獻指出，IL-6傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲。在缺乏IL-6的小鼠($Il6^{-/-}$基因剔除小鼠)中，分娩的時間有較野生型($Il6^{+/+}$)小鼠延遲的現象。對$Il6^{-/-}$基因剔除小鼠投予基因重組IL-6可使生產時間恢復正常。

6.2 哺乳

風險總結

目前並無任何關於tocilizumab是否會出現於人類乳汁、本藥對餵哺母乳之嬰兒的影響、或本藥對乳汁生成作用之影響等方面的資料。母體的免疫球蛋白G (IgG)會出現於人類的乳汁中。如果tocilizumab會轉移進入人類的乳汁，目前仍不確知tocilizumab在嬰兒胃腸道中的局部暴露及

可能有限的全身暴露會造成何種影響。由於缺乏授乳期間的臨床資料，目前並無法確定在授乳期間使用Actemra®對嬰兒所帶來的風險；因此，應將餵哺母乳對發育與健康的好處和母親對Actemra®的臨床需求，以及tocilizumab或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的可能不良影響放在一起考慮。

6.4 小兒

ACTEMRA 靜脈注射可治療以下孩童病人：

- 2 歲以上的活動性全身性幼年型原發性關節炎病人
- 2 歲以上的活動性多關節性幼年型原發性關節炎病人
- 2 歲以上的 CAR T 細胞誘發之重度或危及生命的細胞激素釋放症候群(CRS)病人

目前尚未建立對患有PJIA、SJIA或CRS以外之其它疾病的孩童使用Actemra®的安全性及療效報告。目前尚未對2歲以下的兒童進行過相關的研究。曾以tocilizumab的鼠源類似物對幼鼠進行測試，結果並未產生任何毒性作用。尤其是在骨骼生長、免疫功能及性成熟方面皆未發現任何損害。

在針對使用Actemra®治療CAR T細胞誘發CRS之病人的整合結果資料所進行的回溯性分析中，有25位病人為兒童(2歲以上至12歲)，有17位病人為青少年(12歲以上至18歲)。在安全性或療效方面，兒童病人與成人之間無差異。

6.5 老年人

在試驗一至試驗五中共有2644位病人使用靜脈注射Actemra®*[請參見臨床試驗資料(12)]*，有435位類風濕性關節炎病人達65歲以上，其中75歲以上的病人共有50位。65歲以上病人接受Actemra® 治療後發生嚴重感染的發生率較未滿65歲者高。由於老年人族群較可能受到感染，因此為老年病人開立本藥時應特別注意風險。

使用Actemra®治療CRS的臨床研究並未收錄足夠的65歲以上病人，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的病人。

6.6 肝功能不全

目前尚未建立肝功能不全者(含血清學檢驗呈B肝及C肝陽性者)使用Actemra®的安全性及療效報告*[請參見警語及注意事項(5.1.8)]*。

6.7 腎功能不全

不需為輕度或中度腎功能不全者調整劑量。目前尚未針對重度腎功能不全者使用Actemra®之療效與安全性進行相關研究*[請參見藥物動力學特性(11)]*。

7 交互作用

7.1 用以治療成人適應症的併用藥物

在類風濕性關節炎病人的族群藥物動力學分析中，並未發現tocilizumab的清除率受到methotrexate (MTX)、非類固醇抗發炎藥物或皮質類固醇類藥物影響。

使用單劑靜脈輸注Actemra® 10 mg/kg合併每週一次的MTX 10-25 mg，對於MTX的藥物暴露量不會造成具臨床顯著性的影響。

Actemra®與生物性疾病修飾抗風濕藥物(如TNF拮抗劑等)併用的結果仍待研究 *[請參見用法及用量(3.1.1)]*。

7.2 與CYP P450受質之交互作用

肝臟內的Cytochrome P450活性會受到感染及發炎性刺激(例如IL-6等細胞激素)影響而活性下降。在類風濕性關節炎病人，tocilizumab可藉由抑制IL-6的訊號傳遞，回復CYP450的活性，進而增加了CYP450受質類藥物的代謝。體外試驗顯示tocilizumab可能會影響多種CYP酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4)表現，但對於CYP2C8或運輸蛋白的影響仍未知。在Omeprazole (由CYP2C19及CYP3A4代謝)及simvastatin (由CYP3A4代謝)的體內試驗中，在給予單劑Actemra®一週後藥物暴露量分別降低28%及57%。Tocilizumab的使用對於那些經CYP450代謝且治療指數狹窄的藥物可能有臨床顯著的影響，因此此類藥物之劑量需隨各人調整。使用以上類型藥物的病人於開始或中斷Actemra®療程時，應對藥物療效(例如warfarin)或藥物濃度(例如cyclosporine或theophylline)進行監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。醫師開立處方時，應注意Actemra®與CYP3A4受質藥物(口服避孕藥、lovastatin或atorvastatin等)併用可能會引起藥效降低的非預期影響；即使停止用藥，tocilizumab對於CYP450的酵素活性影響仍可持續數週*[請參見藥物動力學特性(11)]*。

7.3 活性疫苗

正在使用Actemra®治療者不得接受活性疫苗*[請參見警語及注意事項(5.1.9)]*。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應在本仿單的其他段落有詳細的說明：

- 嚴重感染[*參見警語及注意事項(5.1.1)*]
- 胃腸道穿孔[*參見警語及注意事項(5.1.2)*]
- 實驗室檢驗數值[*參見警語及注意事項(5.1.4)*]
- 免疫抑制[*參見警語及注意事項(5.1.5)*]

- 過敏反應，包括嚴重過敏反應[*參見警語及注意事項(5.1,6)*]
- 去髓鞘症狀[*參見警語及注意事項(5.1.7)*]
- 活動性肝臟疾病及肝功能受損[*參見警語及注意事項(5.1.8)*]

由於不同藥品的臨床試驗是在不同的情況下執行的，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率並不能與另一種藥物的臨床試驗結果直接比較，也不一定能夠預測在較多病人實際接受臨床治療時的不良反應發生率。

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 靜脈投予 Actemra®治療類風濕性關節炎的臨床試驗經驗(Actemra®-IV)

以下所列之 Actemra®-IV 用在治療類風濕性關節炎資料係來自五個雙盲、對照組控制、多中心臨床試驗。在這些臨床研究中，病人接受 Actemra®-IV 8 mg/kg 單獨給藥治療(288 位病人)、Actemra®-IV 8 mg/kg 合併 DMARDs (包括 MTX)治療(1582 位病人)，或 Actemra®-IV 4 mg/kg 合併 MTX 治療(774 位病人)。

在研究中所有用藥的病人包括所有接受過至少一次 Actemra®-IV 治療的病人。在這 4009 位病人中，3577 人接受至少六個月治療、3309 人至少治療一年，2954 人至少治療兩年，以及 2189 人至少三年的治療。

所有受試者均為中度至重度活動性類風濕性關節炎病人，平均年齡為 52 歲，其中 82%為女性，而共有 74%為白人。

最常見的嚴重不良反應為嚴重感染*[請參見警語及注意事項(5.1.1)]*。在為期 24 週的對照性臨床試驗中最常被報告的藥物不良反應(接受 Actemra®-IV 單獨治療或合併 DMARDs 治療者發生率≥5%的事件)是上呼吸道感染、鼻咽炎、頭痛、高血壓及 ALT 上升。

在雙盲、安慰劑對照之臨床試驗中因為任何藥物不良反應而停止治療的病人比例，在 Actemra®-IV 治療組為 5%，而在安慰劑組為 3%。最常見的停藥原因為肝臟酵素上升(臨床試驗計劃書所要求的停藥條件)，以及嚴重感染。

感染

在為期 24 週對照性臨床試驗中，Actemra®-IV 單獨治療組發生感染的機率為每 100 個病人年數(patient-year)有 119 案例，與 MTX 單獨給藥組發生率近似。在 4 mg/kg 或 8 mg/kg 合併 DMARD 治療組的所有感染發生率為每 100 個病人年數(patient-year)有 133 或 127 案例，而在安慰劑合併 DMARD 組則有 112 案例。最常被報告的感染是上呼吸道感染及鼻咽炎，發生率分別是 5%與 8%。

在全部用藥的病人中，其感染發生的發生率與對照性臨床試驗中的發生率近似。

嚴重感染

在為期 24 週對照性臨床試驗中，Actemra®-IV 單獨治療組發生嚴重感染的機率為每 100 個病人年數(patient-year)有 3.6 案例，而 MTX 單獨給藥組則為 1.5 案例。在 4 mg/kg 或 8 mg/kg 合併 DMARD 治療組的嚴重感染發生率分別為每 100 個病人年數(patient-year)有 4.4 和 5.3 案例，而在安慰劑合併 DMARD 組則有 3.9 案例。

在全部用藥的病人中，其嚴重感染發生的發生率與對照性臨床試驗中的發生率近似。最常被通報的嚴重感染包括肺炎、泌尿道感染、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、腸胃炎、憩室炎、敗血症以及細菌性關節炎。亦有伺機性感染的案例通報*[請參見警語及注意事項(5.1.1)]*。

在心血管相關結果研究 WA25204 中，Actemra® 8 mg/kg IV 每 4 週一次(合併或未合併 DMARD)組中的嚴重感染發生率為每 100 個病人年數 4.5 例，etanercept 50 毫克每週一次 SC (合併或未合併 DMARD)組中的發生率則為每 100 個病人年數 3.2 例。*[參見臨床試驗資料(12.1)]*

胃腸道穿孔

在為期 24 週對照性臨床試驗中，Actemra®-IV 治療組發生胃腸道穿孔的發生率為每 100 個病人年數(patient-year)有 0.26 案例。

在全部用藥的病人中，其胃腸道穿孔發生的發生率與對照性臨床試驗中的發生率近似。胃腸道穿孔的案例報告主要是憩室炎的併發症，包括膿瘍性腹膜炎(generalized purulent peritonitis)、下胃腸道穿孔、瘻管及膿瘍。多數發生胃腸道穿孔的病人同時有在服用非類固醇消炎劑(NSAID)、皮質固醇，或 MTX *[請參見警語及注意事項(5.1.2)]*。是這些藥物或是由 Actemra®-IV 所導致的胃腸道穿孔，目前並不清楚。

輸注反應

在為期24週的對照臨床試驗中，Actemra®-IV 4 mg/kg或8 mg/kg合併DMARD治療組分別有8%與7%的病人通報輸注相關的不良事件(注射期間或結束後24小時內)，而安慰劑合併DMARD組則為5%。Actemra® 4 mg/kg或8 mg/kg組於輸注期間最常被報告的不良事件為高血壓(皆為1%)，輸注結束後24小時內最常被報告的不良事件為頭痛(皆為1%)與皮膚反應，包括皮疹、搔癢及蕁麻疹等皮膚反應(皆為1%)；以上事件皆未影響治療狀況。

嚴重過敏反應

在為期 24 週的對照試驗中，因 Actemra®-IV 引發的過敏反應(包括嚴重過敏反應)而須中斷治療者佔 0.1% (3/2644)，而研究中所有用藥病人為 0.2% (8/4009)，以上反應大多出現於 Actemra®-IV 第二次至第四次輸注期間；若發生嚴重過敏反應，應立即給予適當醫療處置*[請參見警語及注意事項(5.1.6))]*。

實驗室檢驗異常

嗜中性白血球減少症

在為期24週的對照臨床試驗中，Actemra®-IV 4 mg/kg和8 mg/kg合併DMARD治療組分別有1.8%與3.4%的病人其嗜中性白血球降至1000/mm^{3}以下，安慰劑合併 DMARD 組則為 0.1%。在嗜中性白血球計數(ANC)降至 1000/mm^3 以下的案例中，約有半數發生於治療開始後 8 週內。

Actemra®-IV 4 mg/kg 和 8 mg/kg 合併 DMARD 治療組分別有 0.4%與 0.3%的病人其嗜中性白血球計數降至 500/mm^3 以下，安慰劑合併 DMARD 組則為 0.1%；但嗜中性白血球降至 1000/mm^3 以下的案例與發生嚴重感染的案例並無明顯關聯性。
研究中所有用藥病人發生嗜中性白血球降低的模式及發生率，與為期 24 週對照臨床試驗所得結果一致*[請參見警語及注意事項(5.1.4)]*。

血小板減少症
在為期24週的對照臨床試驗中，Actemra®-IV 4 mg/kg和8 mg/kg合併DMARD治療組，分別有1.3%與1.7%的病人其血小板降至100,000/mm^{3}以下；安慰劑合併DMARD組則為0.5%；並未出現相關出血事件。
研究中所有用藥病人發生血小板降低的模式及發生率，與為期24週對照臨床試驗所得結果一致 *[請參見警語及注意事項(5.1.4)]*。

肝臟酵素上升
表 1 整理出肝臟酵素異常狀況。出現肝臟酵素升高的病人，在調整療程(如降低其他 DMARD 劑量、暫停 Actemra®-IV 治療或降低 Actemra®-IV 劑量)後肝臟酵素數值便得到控制或回復正常*[請參見劑量及給藥方法(3.1.6)]*。以上數值上升與臨床顯著的直接型膽紅素數值上升，以及肝炎或肝功能不全沒有臨床相關*[請參見警語及注意事項(5.1.3, 5.1.4)]*。

表 1 試驗一至五，為期 24 週對照期間，肝臟酵素異常狀況發生率*

	Actemra® 8 mg/kg 單獨給藥 N = 288 (%)	Methotrexate N = 284 (%)	Actemra® 4 mg/kg+ DMARDs N = 774 (%)	Actemra® 8 mg/kg+ DMARDs N = 1582 (%)	安慰劑+ DMARDs N = 1170 (%)
AST (U/L)					
> ULN ~ 3X ULN	22	26	34	41	17
> 3X ULN ~ 5X ULN	0.3	2	1	2	0.3
> 5X ULN	0.7	0.4	0.1	0.2	< 0.1
ALT (U/L)					
> ULN ~ 3X ULN	36	33	45	48	23
> 3X ULN ~ 5X ULN	1	4	5	5	1
>5X ULN	0.7	1	1.3	1.5	0.3

ULN (Upper Limit of Normal)，即正常值上限。
*以上研究說明，請參見臨床試驗資料(12)。

研究中所有用藥病人，其 ALT/AST 的上升情形與為期 24 週對照臨床試驗所得結果一致。

在研究 WA25204 的 1538 位使用 tocilizumab 治療的中至重度 RA 病人中*[參見臨床試驗資料(12)]*，分別有 5.3%和 2.2%的病人出現 ALT 或 AST 上升>3 倍 ULN 的現象。有一個發生藥物誘發性肝炎合併高膽紅素血症的病例被通報為與 tocilizumab 相關的嚴重事件。

血脂
在為期24週的對照臨床試驗中，在開始Actemra®-IV治療6週後首次評估血脂數值(總膽固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、三酸甘油酯)的上升狀況；此時出現血脂數值上升的狀況，之後保持穩定，而三酸甘油酯超過500 mg/dL者極少。其他血脂數值在第24週相對於基準點的變化如下：
- Actemra® 4 mg/kg和8 mg/kg合併DMARD治療組，其低密度脂蛋白平均上升值分別為13 mg/dL及20 mg/dL；8 mg/kg單獨給藥組則為25 mg/dL。
- Actemra® 4 mg/kg和8 mg/kg合併DMARD治療組，其高密度脂蛋白平均上升值分別為3 mg/dL及5 mg/dL；8 mg/kg單獨給藥組則為4 mg/dL。
- Actemra® 4 mg/kg和8 mg/kg合併DMARD治療組，其LDL/HDL比值平均分別上升0.14及0.15；8 mg/kg單獨給藥組則為0.26。
- 接受Actemra®治療的病人，其ApoB/ApoA1比值並未發生明顯變化。

血脂上升狀況可藉由給予降血脂藥物得到控制。
研究中所有用藥病人，其血脂數值的上升情形與為期24週對照臨床試驗所得結果一致。

<u>免疫誘導反應性</u>
和所有的治療性蛋白質製劑一樣，本品也可能會產生免疫誘導反應性。生成抗體的檢測結果極為倚賴分析方法的敏感度與專一性。此外，在一種分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採集樣本的時間、併用的藥物、以及既有的疾病。基於這些原因，將tocilizumab在下述研究中引發抗體的發生率和在其他研究中或其他產品引發抗體的發生率進行比較可能造成誤導。
在為期24週的對照臨床試驗中，共2876位病人接受anti-tocilizumab抗體檢測。共46位病人(2%)呈現anti-tocilizumab抗體陽性反應，其中5位出現相關的、醫療上明顯的過敏反應因而退出試驗。30位病人(1%)出現中和性抗體。

<u>惡性腫瘤</u>
在為期24週的對照臨床試驗中，接受Actemra®-IV治療的病人有15人發生惡性腫瘤，而對照組為8人。調整劑量因素後，Actemra®-IV治療組(1.32案例/100個病人年數)與安慰劑合併DMARD組(1.37案例/100個病人年數)發生率相近。

研究中所有用藥病人，其發生惡性腫瘤機率與為期24週對照臨床試驗所得結果一致*[請參見警語及注意事項(5.1.5)]*。

其他不良反應

在 Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 合併 DMARD 治療組發生率超過 2%，且相較於安慰劑合併 DMARD 組，發生率多 1%以上的不良反應皆整理於表 2 中。

表2 在Actemra® 4 mg/kg或8 mg/kg合併DMARD治療組發生率超過2%，且相較於安慰劑合併DMARD組，發生率多1%以上的不良反應

24週、第三期對照試驗之族群					
不良反應	Actemra® 8 mg/kg 單獨給藥 N = 288 (%)	Methotrexate N = 284 (%)	Actemra® 4 mg/kg+ DMARDs N = 774 (%)	Actemra® 8 mg/kg + DMARDs N = 1582 (%)	安慰劑 + DMARDs N = 1170 (%)
上呼吸道感染	7	5	6	8	6
鼻咽炎	7	6	4	6	4
頭痛	7	2	6	5	3
高血壓	6	2	4	4	3
ALT數值上升	6	4	3	3	1
頭暈	3	1	2	3	2
支氣管炎	3	2	4	3	3
皮疹	2	1	4	3	1
口腔潰瘍	2	2	1	2	1
上腹疼痛	2	2	3	3	2
胃炎	1	2	1	2	1
轉胺酶數值上升	1	5	2	2	1

在對照性臨床試驗中接受Actemra®-IV治療的類風濕性關節炎病人之中，其他較不常見(發生率低於2%)的醫療相關不良反應如下：

感染：口腔單純皰疹

腸胃疾病：口腔炎、胃潰瘍

檢驗數值：體重上升、總膽紅素上升

血液及淋巴系統疾病：白血球過低

一般性及給藥部位不適：週邊水腫

呼吸系統、胸腔及縱膈腔疾病：呼吸困難、咳嗽

眼部疾病：結膜炎

腎臟疾病：腎結石

內分泌疾病：甲狀腺功能低下

單獨給藥治療：tocilizumab vs. adalimumab

在一個為期24週的雙盲、平行試驗(比較單獨使用 tocilizumab 8mg/kg 每四週一次靜脈輸注(163位病人)與單獨使用 adalimumab 40mg 每兩週一次皮下注射(162位病人))，整體而言二者的臨床不良反應事件發生型態相似。病人發生嚴重不良事件的比例在治療組之間是平衡的(tocilizumab組 11.7 % vs. adalimumab組 9.9 %)，相對於adalimumab組，tocilizumab組有比較多的感染事件(tocilizumab組48 % vs. adalimumab組42 %)，發生嚴重感染事件比例兩組同為3.1 %。在這兩個治療組別中，實驗室檢驗數值的變化模式相似(包括嗜中性白血球和血小板數值的下降，ALT、AST和血脂的上升)，然而，就這些異常項目的變化幅度和頻率而言，tocilizumab組相對比adalimumab組高。

在tocilizumab組與adalimumab組分別有4例(2.5%)及2例(1.2%)病人經歷了CTC 3或4級的嗜中性白血球數值下降。此外，在tocilizumab組與adalimumab組分別有11例(6.8%)及5例(3.1%)病人經歷了CTC 2級以上的ALT上升。低密度脂蛋白相對於基準值之上升平均值在tocilizumab組與adalimumab組分別為0.64mmol/L (25mg/dL)及0.19mmol/L (7mg/dL)。

在本試驗中，tocilizumab組所觀察到的安全性數據與過去已知的tocilizumab安全性特性一致，並沒有新的或非預期的藥物不良反應發生。

未曾使用MTX治療的RA

研究VII (WA19926)曾針對1162位先前未曾使用MTX合併生物製劑治療的早期中至重度RA病人進行評估。在tocilizumab治療組中所觀察到的整體安全性概況和tocilizumab的已知安全性概況大致相同。

8.2.2 靜脈投予 Actemra®治療多關節性幼年型原發性關節炎的臨床試驗經驗(Actemra®-IV)

曾針對 188 位 2 至 17 歲、患有 PJIA、且對 methotrexate 臨床治療反應不佳或無法耐受的兒童病人探討 Actemra®-IV 的安全性。Actemra®-IV 所有用藥病人(定義為接受至少一劑 Actemra®-IV 治療的病人)中的總病人暴露時間為 184.4 個病人年數。在基準點時，約有半數病人正在使用口服皮質類固醇治療，並有近 80%正在使用 methotrexate 治療。一般而言，PJIA 病人中之藥物不良反應的類型和在 RA 病人及 SJIA 病人中所見者大致相同*[請參見副作用/不良反應(8.2.1, 8.2.3)]*。

感染

Actemra®-IV 所有用藥病人中的感染發生率為每 100 個病人年數有 163.7 案例。最為常見的事件為鼻咽炎與上呼吸道感染。在體重低於 30 公斤並使用 10 mg/kg 之 tocilizumab 治療的病人中，嚴重感染的發生率(每 100 個病人年數有 12.2 案例)，在數值上要高於體重達 30 公斤以上並使用 8 mg/kg 之 tocilizumab 治療的病人(每 100 個病人年數有 4.0 案例)。在體重低於 30 公斤並使用 10 mg/kg 之 tocilizumab 治療的病人中，因感染導致暫停給藥之發生率(21%)在數值上也高於體重達 30 公斤以上並使用 8 mg/kg 之 tocilizumab 治療的病人(8%)。

輸注反應

在 PJIA 病人中，輸注相關反應的定義為在輸注期間或輸注結束後 24 小時內所發生的所有事件。在 Actemra®-IV 所有用藥病人中，有 11 位病人(6%)在輸注期間發生不良事件，並有 38 位病人(20.2%)在輸注結束後 24 小時內發生不良事件。在輸注期間最常發生的事件為頭痛、噁心和低血壓，在輸注結束後 24 小時內最常發生的事件為暈眩和低血壓。一般而言，在輸注期間或輸注結束後 24 小時內所觀察到的藥物不良反應，本質上都和在 RA 病人及 SJIA 病人中所見者類似*[請參見副作用/不良反應(8.2.1, 8.2.3)]*。
並無發生和 tocilizumab 有關且須停止治療之臨床明顯過敏反應的報告。

免疫誘導反應性

在體重低於 30 公斤並使用 10 mg/kg 之劑量治療的病人組中，有一位病人
出現 anti-tocilizumab 抗體陽性反應，但並未發生過敏反應，後來則是退出研究。

實驗室檢驗異常

嗜中性白血球減少症

在常規實驗室檢驗監測期間，在 Actemra®-IV 所有用藥病人中有 3.7%的病人發生嗜中性白血球計數下降至低於 1×10^9/L 的現象。
嗜中性白血球計數下降至低於 1×10^9/L 與嚴重感染的發生之間並無明確的關聯性。

血小板減少症

在常規實驗室檢驗監測期間，在 Actemra®-IV 所有用藥病人中有 1%的病人發生血小板計數下降至 50,000/mm^3 或更低的現象，但未伴隨發生出血事件。

肝臟酵素上升

在常規實驗室檢驗監測期間，在 Actemra®-IV 所有用藥病人中，分別有 4%和不到 1%的病人發生 ALT 或 AST 升高達 3 倍 ULN 以上的現象。

血脂

在常規實驗室檢驗監測期間，在 tocilizumab 所有用藥病人中，有 1 位病人(0.5%)發生總膽固醇升高超過 1.5-2 倍 ULN 的現象，並有 1 位病人(0.5%)發生 LDL 升高超過 1.5-2 倍 ULN 的現象。

8.2.3 靜脈投予 Actemra®治療全身性幼年型原發性關節炎的臨床試驗經驗(Actemra®-IV)

下述資料所反映的是在一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中使用 Actemra®-IV 治療的結果，這項研究共包含 112 位 2 至 17 歲、患有 SJIA 且對非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)或皮質類固醇出現毒性反應或療效不彰的兒童病人。在基準點時，約有半數病人正在使用 0.3 mg/kg/day 以上的皮質類固醇治療，並有近 70%正在使用 methotrexate 治療。這項試驗包含一個為期 12 週的對照研究期，以及一個開放延伸期。在這項研究的 12 週雙盲對照研究部份，共有 75 位病人接受 Actemra®-IV 治療(視體重而定，劑量為 8 或 12 mg/kg)。經過 12 週之後，或於因疾病惡化而退出治療時，病人即進入開放延伸期，並使用 Actemra®-IV 治療。
在這項研究的 12 週對照研究部份，使用 Actemra®-IV 治療之病人中最為常見的不良事件(發生率至少為 5%)為：上呼吸道感染、頭痛、鼻咽炎及腹瀉。

感染

在為期 12 週對照研究期中，Actemra®-IV 組的整體感染發生率為每 100 個病人年數有 345 案例，安慰劑組則為每 100 個病人年數有 287 案例。在平均治療期間為 73 週的開放延伸期中，整體感染發生率為每 100 個病人年數有 304 案例。
在為期 12 週對照研究期中，Actemra®-IV 組的嚴重感染發生率為每 100 個病人年數有 11.5 案例。在平均治療期間為 73 週的開放延伸期中，整體嚴重感染發生率為每 100 個病人年數有 11.4 案例。最常通報的嚴重感染包括肺炎、腸胃炎、水痘及中耳炎。

巨噬細胞活化症候群

在為期 12 週對照研究期中，各治療組皆無任何病人在使用指派藥物治療期間發生巨噬細胞活化症候群(MAS)；在使用 Actemra®-IV 治療的開放治療期中，有 3/112 位(3%)病人發生 MAS。安慰劑組有一位病人在第 2 週時因疾病活動度嚴重而改用 Actemra®-IV 12 mg/kg 治療，這位病人後來在第 70 天時發生 MAS。另外 2 位病人則是在長期延伸治療期間發生 MAS。這 3 位病人都因發生 MAS 事件而暫時中斷(2 位病人)或停止(1 位病人)投予 Actemra®-IV，並接受相關的治療，這些病人的 MAS 後來都完全消退，而且未發生任何後遺症。在 Actemra®-IV 的 SJIA 臨床發展經驗中，根據有限的病例數，MAS 的發生率並未出現升高的現象；但目前尚無法做出任何明確的結論。

輸注反應

雖然病人並未接受預防性的藥物治療，但大部份病人都合併使用皮質類固醇做為 SJIA 的背景治療藥物。輸注相關反應的定義為在輸注期間或輸注結束後 24 小時內所發生的所有事件。在為期 12 週對照研究期中，有 4%的 Actemra®-IV 組病人與 0%的安慰劑組病人在輸注期間發生

不良事件。有一個事件(血管水腫)被認定為嚴重且具生命威脅性的反應，該名病人隨即停止接受研究藥物的治療。
有 16%的 Actemra®-IV 組病人與 5%的安慰劑組病人在輸注結束後 24 小時內發生不良事件。在 Actemra®-IV 組中所發生的事件包括皮疹、蕁麻疹、腹瀉、上腹部不適、關節痛及頭痛。其中有一個事件(蕁麻疹)被認定為嚴重。

嚴重過敏反應
在 112 位於對照研究期間及開放延伸期間使用 Actemra®-IV 治療的病人中，只有 1 個(低於 1%)發生急性過敏反應的通報病例*[請參見警語及注意事項(5.1.6)]*。

免疫誘導反應性
全部 112 位病人在基準點時都接受了 anti-tocilizumab 抗體檢測。有 2 位病人呈現 anti-tocilizumab 抗體陽性反應：其中一位病人發生了符合嚴重過敏反應定義的嚴重不良事件(蕁麻疹與血管水腫)，並因而退出研究；另一位病人則是在轉換治療後發生巨噬細胞活化症候群，並因而退出研究。

實驗室檢驗異常
嗜中性白血球減少症
在為期 12 週對照研究期的常規實驗室檢驗監測期間，Actemra®-IV 組有 7%的病人發生嗜中性白血球下降至低於 1×10^9/L 的現象，安慰劑組則無任何病人發生這種現象。在平均治療期間為 73 週的開放延伸治療期中，使用 Actemra®-IV 治療的病人有 17%發生嗜中性白血球計數下降的現象。嗜中性白血球下降至低於 1×10^9/L 與嚴重感染的發生之間並無明確的關聯性。

血小板減少症
在為期 12 週對照研究期的常規實驗室檢驗監測期間，有 1%的 Actemra®-IV 組病人及 3%的安慰劑組病人發生血小板計數下降至低於 100,000/mm^3 的現象。
在平均治療期間為 73 週的開放延伸期中，使用 Actemra®-IV 治療的病人有 4%發生血小板計數下降的現象，但未伴隨發生出血事件。

肝臟酵素上升
在為期 12 週對照研究期的常規實驗室檢驗監測期間，Actemra®-IV 組分別有 5%及 3%的病人發生 ALT 或 AST 升高達 3 倍 ULN 以上的現象，安慰劑組中的發生率則為 0%。
在平均治療期間為 73 週的開放延伸期中，使用 Actemra®-IV 治療的病人分別有 13%及 5%發生 ALT 或 AST 升高達 3 倍 ULN 以上的現象。

血脂
在為期 12 週對照研究期的常規實驗室檢驗監測期間，Actemra®組有 1.5%的病人發生總膽固醇升高超過 1.5-2 倍 ULN 的現象，安慰劑組中的發生率則為 0%。Actemra®組有 1.9%的病人發生總 LDL 升高超過 1.5- 2 倍 ULN 的現象，安慰劑組中的發生率則為 0%。
在平均治療期間為 73 週的開放延伸期中，血脂參數升高的模式與發生率都和為期 12 週對照研究期中所獲得的資料相符合。

8.2.4 靜脈投予 Actemra®治療細胞激素釋放症候群病人的臨床試驗經驗
在一項針對多項臨床試驗之整合結果資料所進行的回溯性分析中，有 45 位病人使用 tocilizumab 8 毫克/公斤(體重低於 30 公斤的病人則使用 12 毫克/公斤的劑量)合併或不合併額外的高劑量皮質類固醇治療重度或危及生命的 CAR T 細胞誘發性 CRS。Tocilizumab 的中位投予劑次為 1 劑(範圍：1-4 劑)。並無 tocilizumab 相關不良反應的報告*[參見臨床試驗資料(12.4)]*。

8.3 上市後經驗
在 Actemra®靜脈點滴注射劑獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此並無法確實估算其發生頻率，或是確立其與使用藥物的因果關係。
- 致命的嚴重過敏反應*[請參見警語及注意事項(5.1.6)]*
- 史帝芬強生症候群 Stevens-Johnson Syndrome (SJS)
- 胰臟炎

藥物誘發性肝臟損傷、肝炎、肝臟衰竭、黃疸*[參見警語及注意事項(5.1.3)]*

9 過量
目前Actemra®用藥過量的相關記錄仍相當有限。一件意外用藥過量的案例為一位多發性骨髓瘤病人接受40 mg/kg的靜脈注射Actemra®劑量，但未發現不良藥物反應。健康志願受試者接受最高達28 mg/kg的劑量後並未出現嚴重不良藥物反應，但5位接受28 mg/kg劑量的病人皆出現劑量限制性之嗜中性白血球低下症。
若用藥過量時建議對病人進行不良反應症狀監控。發生不良反應的病人應為症狀接受適當治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉
Tocilizumab 可與可溶性及嵌附於膜上的兩種 IL-6 接受體(sIL-6R 及 mIL-6R)進行結合，並顯示可抑制 IL-6 藉由這些受體所調節的訊號傳遞。

IL-6 為一種多效促發炎細胞激素，由 T 細胞、B 細胞、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出。IL-6 已證實與 T 細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期之肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生理反應有關。在類風濕性關節炎等發炎反應中，局部滑囊及表皮細胞所分泌的 IL-6 將引發局部關節進一步釋出 IL-6。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥效學

臨床試驗中使用Actemra® 4 mg/kg或8 mg/kg靜脈注射劑量治療類風濕性關節炎病人，最快在第二週即可發現C反應蛋白(CRP)降至正常範圍，並發現藥效學反應因子變化(例如類風濕因子、紅血球沉降速率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血清類澱粉A降低，以及血紅素上升)；其中使用8 mg/kg者有較明顯改善。對PJIA病人與SJIA病人投予Actemra®之後亦可觀察到藥效學方面的變化(CRP、ESR降低及血紅素上升)。目前並不確知這些藥效學發現和臨床療效之間的關聯性。

健康受試者接受2至28 mg/kg的靜脈注射Actemra®，絕對嗜中性白血球計數於給藥後3至5天後降至曲線之最低點，嗜中性白血球回升的情形與劑量呈相關性；類風濕性關節炎病人使用Actemra®後嗜中性白血球絕對數量的變化狀況亦同*[請參見警語及注意事項(5.1.4)]*。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性與生育能力影響

目前尚未進行tocilizumab致癌性的長期動物試驗。文獻指出，IL-6通路可促使免疫細胞對腫瘤微環境的監控增強，從而媒介抗腫瘤反應。不過，目前已發表的證據也顯示，透過IL-6接受體所產生的IL-6傳訊作用可能涉及導致腫瘤發生的通路。目前並不確知人類因使用會阻斷透過IL-6接受體所產生之傳訊作用的抗體(如tocilizumab)而發生腫瘤的風險。

在每三天靜脈注射50 mg/kg之tocilizumab鼠源類似物的公小鼠與母小鼠中，生育力與生殖能力並未受到影響。

11 藥物動力學特性

Tocilizumab之PK的特徵為由線性清除作用與Michaelis-Menten排除作用組合而成的非線性排除作用。Tocilizumab之排除作用的非線性部份會導致其暴露量的增加情形高於劑量比例關係。Tocilizumab的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。由於總清除率取決於tocilizumab的血清濃度，因此，tocilizumab的半衰期也具有濃度依賴性，並且會隨血清濃度的程度而改變。截至目前為止，以任何受試病人族群所進行的族群藥物動力學分析皆顯示，擬似清除率與出現抗藥物抗體之間並無任何關聯性。

類風濕性關節炎-靜脈投予及皮下投予

健康受試者與類風濕性關節炎病人的藥物動力學特性相似。

族群 PK 模型係採用由研究 I、研究 III、研究 IV 和研究 V 之 1793 位病人的 IV 資料庫，以及研究 SC-I 和 SC-II 之 1759 位病人的 IV 與 SC 資料庫所構成的分析資料庫。採用 C_{mean} 取代 AUC_{tau}，因為就不同投藥間隔的劑量療法而言，投藥期間的平均濃度要比 AUC_{tau} 更能代表可比較的暴露量。

在較高的血清濃度下，tocilizumab的總清除率主要取決於線性清除率，從族群參數估計而得的終端半衰期約為21.5天。

就每 4 週一次靜脈投予 4 mg/kg tocilizumab 的劑量而言，在穩定狀態下，tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 86.1 (44.8-202) mcg/mL、0.1 (0.0-14.6) mcg/mL 及 18.0 (8.9-50.7) mcg/mL。就每 4 週一次靜脈投予 8 mg/kg tocilizumab 的劑量而言，在穩定狀態下，tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 176 (75.4-557) mcg/mL、13.4 (0.1-154) mcg/mL 及 54.0 (17-260) mcg/mL。在 4 至 8 mg/kg IV 每 4 週一次的劑量範圍內，C_{max} 會隨劑量成正比升高，C_{mean} 與 C_{trough} 則會以高於劑量正比關係的模式升高。在穩定狀態下，8 mg/kg 所達到的 C_{mean} 與 C_{trough} 分別要比 4 mg/kg 高出 3.0 倍與 134 倍。

多次投予 4 與 8 mg/kg IV Q4W 的劑量之後，AUC 與 C_{max} 的蓄積率都很低，而 C_{trough} 的蓄積率則較高(分別為 2.62 與 2.47)。就 C_{max} 而言，在第 1 次 IV 輸注之後即可達到穩定狀態數值的 90%以上。就 AUC_{tau} 與 C_{mean} 而言，4 mg/kg 與 8 mg/kg IV 分別可於第 1 次及第 3 次輸注之後達到穩定狀態數值的 90%，而在 C_{trough} 方面，兩種劑量都可於第 4 次 IV 輸注之後達到穩定狀態數值的 90%左右。

就每 2 週一次皮下投予 162 mg 的劑量而言，tocilizumab 之穩定狀態 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 12.1 (0.4-49.3) mcg/mL、4.1 (0.0-34.2) mcg/mL 及 9.2 (0.2-43.6) mcg/mL。

就每週一次皮下投予 162 mg 的劑量而言，tocilizumab 之穩定狀態 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 49.8 (3-150) mcg/mL、42.9 (1.3-144) mcg/mL 及 47.3 (2.4-147) mcg/mL。投予 162 mg SC QW 療法後所達到的暴露量要比 162 SC Q2W 療法高出 5.1 倍(C_{mean})至 10.5 倍(C_{trough})。

這兩種SC療法的多次投藥後蓄積率都要高於IV療法，其中以C_{trough}的蓄積率最高(162 mg SC Q2W與162 mg SC QW分別為6.02 與6.30)。在較低的濃度下，由於非線性清除作用的影響，C_{trough}的蓄積率預期會較高。就C_{max}而言，Q2W與QW療法分別可於第5次及第12次SC注射後達到穩定狀態數值的90%以上。就AUC_{tau}與C_{mean}而言，162 mg SC Q2W與QW療法分別可於第6次及第12次注射後達到穩定狀態數值的90%。在C_{trough}方面，162 mg SC Q2W與QW療法分別可於第6次及第12次注射後達到穩定狀態數值的90%左右。

族群PK分析顯示，體重是一個會影響tocilizumab之藥物動力學的重要共變數。當以mg/kg為基礎IV投藥時，體重≥100公斤者所達到的平均穩定狀態暴露量預期會高於病人族群的平均值。因此，對RA病人，每次輸注的tocilizumab劑量不建議超過800毫克*[參見用法及用量(3.1.1)]*。由於SC投予tocilizumab是採用穩定劑量，因此，透過此途徑投藥時並不需調整劑量。

多關節性幼年型原發性關節炎－靜脈投予

Tocilizumab 的藥物動力學概況係透過一項族群藥物動力學分析獲得確立，這項分析所採用的數據庫共涵蓋 188 位使用 TCZ IV 治療之多關節性幼年型原發性關節炎病人。

就每 4 週靜脈投予 8 mg/kg tocilizumab 的劑量而言(體重達 30 公斤以上的病人)，在穩定狀態下，tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 181 (114-331) mcg/mL、3.28 (0.02-35.4) mcg/mL 與 38.6 (22.2-83.8) mcg/mL。

就每 4 週靜脈投予 10 mg/kg tocilizumab 的劑量而言(體重低於 30 公斤的病人)，tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 167 (125-220) mcg/mL、0.35 (0-11.8) mcg/mL 與 30.8 (16.0-48.0) mcg/mL。

就 10 mg/kg (體重低於 30 公斤)與 8 mg/kg (體重達 30 公斤以上)的靜脈投予劑量而言，$AUC_{4\text{週}}$的蓄積指數分別為 1.05 與 1.16，C_{trough} 的蓄積指數分別為 1.43 與 2.22。在 C_{max} 方面則未發現任何蓄積現象。對 PJIA 病人(2 至 17 歲)每 4 週投予 10 mg/kg 與 8 mg/kg 的 TCZ IV 之後，穩定狀態濃度(波谷濃度與平均濃度)都在成人 RA 病人每 4 週投予 4 mg/kg 及 8 mg/kg 之劑量後所達到之暴露量的範圍內，PJIA 病人的穩定狀態尖峰濃度和成人 RA 病人每 4 週投予 8 mg/kg 之劑量後所達到的穩定狀態尖峰濃度相當。

全身性幼年型原發性關節炎-靜脈投予

Tocilizumab 在 SJIA 病人中的藥物動力學特性係透過一項涵蓋 89 位使用 TCZ IV 治療之病人的族群藥物動力學分析獲得確立。

就每 2 週靜脈投予 8 mg/kg tocilizumab 的劑量而言(體重達 30 公斤以上的病人)tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 253 (120-404) mcg/mL、70.7 (5.26-127) mcg/mL 與 117 (37.6-199) mcg/mL。就每 2 週靜脈投予 12 mg/kg tocilizumab 的劑量而言(體重低於 30 公斤的病人)，tocilizumab 之 C_{max}、C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為 274 (149-444) mcg/mL、65.9 (19.0-135) mcg/mL 與 124 (60-194) mcg/mL。

就 12 mg/kg (體重低於 30 公斤)與 8 mg/kg (體重達 30 公斤以上)的靜脈投予劑量而言，$AUC_{4\text{週}}$的蓄積指數分別為 1.95 與 2.01。就 12 mg/kg (體重低於 30 公斤)與 8 mg/kg (體重達 30 公斤以上)的靜脈投予劑量而言，C_{max} 的蓄積指數分別為 1.37 與 1.42。在每 2 週一次投予 tocilizumab IV 之後，2 個體重組都可於 8 週之後達到穩定狀態。在依體重區分的兩個劑量組之間，tocilizumab 暴露量參數的估計平均值大致相當。

分布

Tocilizumab自靜脈注入後將分兩階段進行排除。類風濕性關節炎病人的中央分布體積為3.5 L、周邊分布體積為2.9 L，故穩定狀態分布體積共為6.4 L。

在患有PJIA的兒童病人中，中央分布體積為1.98 L，周邊分布體積為2.1 L，故穩定狀態分布體積共為4.08 L。

在患有 SJIA 的兒童病人中，中央分布體積為 0.94 L、周邊分布體積為 1.6 L，故穩定狀態分布體積共為 2.54 L。

排除

Actemra®的總清除率為線性清除率與非線性排除率的總和。與濃度相關的非線性排除率於tocilizumab濃度較低時為影響總清除率的主要因素；在較高的濃度下，當非線性排除途徑達飽和時，總清除率主要由線性清除率決定。非線性排除路徑的飽和導致藥物暴露量的增加超過劑量比例。Actemra®的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。

直至目前，在任何病人族群的族群藥物動力學分析，均未顯示藥物擬清除率與抗藥物抗體的存在間有任何關聯。

族群藥物動力學分析顯示，類風濕性關節炎病人的線性清除率估算值為12.5 mL/h，PJIA兒童病人為5.8 mL/h，SJIA兒童病人則為7.1 mL/h。由於藥物總清除率與Actemra®血清濃度相關，所以Actemra®的半衰期與血清中藥物濃度有關，而且隨藥物血清濃度變化。

在穩定狀態下，每4週接受4 mg/kg或8 mg/kg靜脈注射給藥的類風濕性關節炎病人，藥物半衰期分別為11天與13天。

就患有PJIA的兒童病人而言，在穩定狀態下的投藥間隔期間，兩個體重類別(體重達30公斤以上並使用8 mg/kg之劑量治療的病人，或體重低於30公斤並使用10 mg/kg之劑量治療的病人)中的tocilizumab半衰期皆長達16天。

在兩個體重類別的SJIA兒童病人中，第12週時的tocilizumab半衰期皆長達23天。

特殊族群之藥物動力學

成年人類風濕性關節炎病人之族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別及種族並非 tocilizumab 的藥物動力影響因子，而線性清除率與體重成正相關。相較於體重低於 60 公斤的類風濕性關節炎病人，體重高於 100 公斤者接受依體重施予的劑量(8 mg/kg)後，藥物暴露量約多出 86%。

肝功能不全

目前仍未執行正式的肝功能不全者tocilizumab的藥物動力學研究。

腎功能不全

目前仍未執行正式的腎功能不全者tocilizumab的藥物動力學研究。

在族群藥物動力分析中，大部分類風濕性關節炎病人腎功能正常或具有輕度的腎功能不全。輕度腎功能不全(Cockcroft-Gault公式計算肌酸酐清除率達50 mL/min以上，但未達80 mL/min)者的tocilizumab藥物動力狀況並無差異，故輕度或中度腎功能不全者不需調整劑量。

藥物交互作用

體外試驗資料顯示 IL-6 可降低許多 CYP450 同功酶(例如 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 與 CYP3A4) mRNA 的表現狀態，

而此種表現降低狀況在投予臨床使用濃度的 tocilizumab 後即出現恢復。因此，在使用 tocilizumab 治療的類風濕性關節炎病人中，IL-6 傳訊作用受到抑制的結果可能會使 CYP450 的活性恢復到較未使用 tocilizumab 時更高的程度，繼而導致屬於 CYP450 受質之藥物的代謝程度升高。本藥物對於 CYP2C8 或傳輸蛋白(transporter，例如 P-gp)的影響仍未明。這對於具有狹窄治療指數的 CYP450 受質而言具有臨床相關性，因此須個別調整劑量。使用以上類型藥物的病人於開始 Actemra® 療程時，應對藥物療效(例如 warfarin)或藥物濃度(例如 cyclosporine 或 theophylline)實施監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。Actemra®與口服避孕藥(CYP3A4 受質)等不希望其藥效降低的藥物一併使用時應謹慎*[請參見交互作用(7.2)]*。

Simvastatin

Simvastatin為一種CYP3A4及OATP1B1之受質。12位未接受Actemra®治療的類風濕性關節炎病人接受40毫克的simvastatin後，simvastatin與其代謝物simvastatin acid的暴露量分別較健康者高出4至10倍及2倍。注射單劑Actemra® (10 mg/kg)一週後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量分別降低57%與39%，接近或稍高於健康受試者；但停止對類風濕性關節炎病人使用Actemra® 後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量即再度提升。為類風濕性關節炎病人決定simvastatin劑量時應考量開始使用Actemra® 後導致藥物暴露量降低(由於CYP3A4功能恢復正常)，或停用後導致藥物暴露量提高的可能性。

Omeprazole

Omeprazole 為一種 CYP2C19 與 CYP3A4 受質。類風濕性關節炎病人接受 10 mg 的 omeprazole 後，omeprazole 的暴露量較健康受試者高出 2 倍。在類風濕性關節炎病人給予 10 mg omeprazole 及 Actemra® 8 mg/kg 前及一週後，其本身為 omeprazole 代謝不良者(poor metabolizer, N=5)或中度代謝者(intermediate metabolizers, N=5)，AUC_{inf} 降低 12%，而代謝良好者(extensive metabolizers, N=8)降低 28%，較健康受試者稍高。

Dextromethorphan

Dextromethorphan 為一種 CYP2D6 與 CYP3A4 受質。13 位類風濕性關節炎病人接受 30 mg 的 dextromethorphan 後，dextromethorphan 的暴露量與健康受試者相當，但其代謝物 dextrophan (CYP3A4 受質)的暴露量則較健康受試者低。投以 Actemra® 8 mg/kg 單次給藥一週後 dextromethorphan 的暴露量降低約 5%，而 dextrorphan 的濃度則出現較大降幅(29%)。

12 臨床試驗資料

12.1 類風濕性關節炎-靜脈投予

靜脈注射 Actemra®之療效與安全性係以五項隨機、雙盲之多中心臨床試驗進行評估，對象為 18 歲以上、依美國風濕學院(ACR)標準診斷為活動性類風濕性關節炎的病人。病人於基準點時必須至少有 8 個觸痛關節、6 個腫關節。Actemra® 每四星期給予一次靜脈投藥。試驗一(study I)為單獨給藥、試驗二(study II)與試驗三(study III)為併用 MTX 治療 MTX 反應不佳者、試驗四(study IV)為併用 DMARDs 治療 DMARDs 反應不佳者，試驗五(study V)為併用 MTX 治療對 TNF 拮抗劑治療反應不佳者。

Study I 是針對隨機分配前 24 週內未接受 MTX 治療，或未因臨床毒性、缺乏反應性而停止前次 MTX 療程的中度至重度活動性類風濕性關節炎病人進行評估。本研究中有 67%病人未曾使用 MTX，且有 40%以上病人的病程未達 2 年。病人接受 Actemra® 8 mg/kg 單獨治療，或 MTX 單獨治療(8 週內，劑量自每週 7.5 mg 最高調至 20 mg)。主要療效指標為病人於第 24 週達到 ACR20 的比例。

*Study II*是一項為期104週的研究，之後為156週的延伸期，對MTX反應不佳的中度至重度活動性類風濕性關節炎病人進行評估。病人接受MTX (每週10至25 mg)，合併每4週投予安慰劑、Actemra® 4 mg/kg或8 mg/kg治療。52週後病人可接受Actemra® 8 mg/kg之開放性治療，若其腫脹/壓痛關節數改善高於70%者則可選擇繼續維持雙盲試驗時所接受的治療。第24週及第52週時依計畫進行兩次期中分析。第24週的主要療效指標為病人達到ACR20的比例。第52與104週的主要療效指標為修正版Sharp-Genant總分與基礎值比較之改變量，以及HAQ-DI之曲線下面積與基礎值比較之改變量。

*Study III*對於MTX臨床反應不佳的中度至重度活動性類風濕性關節炎病人進行評估。病人接受MTX(每週10至25 mg)，合併每4週投予安慰劑、Actemra® 4 mg/kg或8 mg/kg治療。主要療效指標為第24週病人達到ACR20的比例。

*Study IV*對於目前療法(一種以上其他DMARDs)反應不佳的病人進行評估。病人接受DMARDs，合併每4週投予安慰劑或Actemra® 8 mg/kg治療。主要療效指標為第24週病人達到ACR20的比例。

Study V 為對於至少一種 TNF 拮抗劑治療反應不佳或耐受性不良的中度至重度活動性類風濕性關節炎病人進行評估(TNF 拮抗劑於隨機分配前即已停用)。病人接受 MTX (每週 10 至 25 mg)，合併每 4 週投予安慰劑、Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 治療。主要療效指標為第 24 週病人中達到 ACR20 的比例。

臨床療效

表3列出接受Actemra® 治療的病人中達到ACR20、ACR50、ACR70的比例。所有研究於第24週時，接受Actemra® 8 mg/kg治療的病人其ACR20、ACR50與ACR70的比例均較接受MTX或安慰劑者高。

在試驗一至試驗五的 24 週雙盲對照期間，對其他疾病修飾抗風濕藥物或 TNF 拮抗劑反應不佳者接受 Actemra® 4 mg/kg 之療效反應較 8 mg/kg 者低。

表 3 活性藥物與安慰劑對照試驗中，於第 24 週及 52 週的臨床反應(病人百分比)

病人百分比													
	Study I		Study II			Study III			Study IV		Study V		
反應率	MTX N=284	Actemra® 8 mg/kg N=286 (95% CI)[a]	安慰劑+ MTX N=393	Actemra® 4 mg/kg +MTX N=399 (95% CI)[a]	Actemra® 8 mg/kg +MTX N=398 (95% CI)[a]	安慰劑+ MTX N=204	Actemra® 4 mg/kg +MTX N=213 (95% CI)[a]	Actemra® 8 mg/kg +MTX N=205 (95% CI)[a]	安慰劑+ DMARDs N=413	Actemra® 8 mg/kg + DMARDs N=803 (95% CI)[a]	安慰劑+ MTX N=158	Actemra® 4 mg/kg +MTX N=161 (95% CI)[a]	Actemra® 8 mg/kg +MTX N=170 (95% CI)[a]
ACR20													
第 24 週	53%	70% (0.11, 0.27)	27%	51% (0.17, 0.29)	56% (0.23, 0.35)	27%	48% (0.15, 0.32)	59% (0.23, 0.41)	24%	61% (0.30, 0.40)	10%	30% (0.15, 0.36)	50% (0.36, 0.56)
第 52 週	N/A	N/A	25%	47% (0.15, 0.28)	56% (0.25, 0.38)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR50													
第 24 週	34%	44% (0.04, 0.20)	10%	25% (0.09, 0.20)	32% (0.16, 0.28)	11%	32% (0.13, 0.29)	44% (0.25, 0.41)	9%	38% (0.23, 0.33)	4%	17% (0.05, 0.25)	29% (0.21, 0.41)
第 52 週	N/A	N/A	10%	29% (0.14, 0.25)	36% (0.21, 0.32)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR70													
第 24 週	15%	28% (0.07, 0.22)	2%	11% (0.03, 0.13)	13% (0.05, 0.15)	2%	12% (0.04, 0.18)	22% (0.12, 0.27)	3%	21% (0.13, 0.21)	1%	5% (-0.06, 0.14)	12% (0.03, 0.22)
第 52 週	N/A	N/A	4%	16% (0.08, 0.17)	20% (0.12, 0.21)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
主要臨床反應[b]													
第 52 週	N/A	N/A	1%	4% (0.01, 0.06)	7% (0.03, 0.09)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

[a] 信賴區間：(僅 Study I 考量病程)依試驗中心調整，與安慰劑組加權差異的 95%信賴區間。

[b] 主要臨床反應定義，為 24 週內持續達到 ACR70 之比例。

Study II 中在第 52 週時接受 Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 合併 MTX 治療的病人相較於安慰劑組(安慰劑+MTX)，達到低疾病活動度(DAS28-ESR 低於 2.6)的比例較高。

表 4 列出 Study II 中，接受 Actemra®治療達到 DAS28-ESR 低於 2.6 的病人比例，以及具反應者殘餘活動關節數。

表 4 DAS28-ESR 低於 2.6 的病人比例以及殘餘活動關節數

Study II			
	安慰劑 +MTX N=393	**Actemra® 4 mg/kg +MTX N=399**	**Actemra® 8 mg/kg +MTX N=398**
DAS28-ESR<2.6			
第 52 週的反應者比例(n) 95%信賴區間	3% (12)	18% (70) 0.10, 0.19	32% (127) 0.24, 0.34
具反應者之中，有 0 個活動關節者的比例(n)	33% (4)	27% (19)	21% (27)
具反應者之中，有 1 個活動關節者的比例(n)	8% (1)	19% (13)	13% (16)
具反應者之中，有 2 個活動關節者的比例(n)	25% (3)	13% (9)	20% (25)
具反應者之中，有 3 個活動關節或以上者的比例(n)	33% (4)	41% (29)	47% (59)

*n 表示該比例代表的案例數。ITT 治療族群，並非所有病人於第 52 週皆接受 28 處關節疾病活動度(DAS28)評估。

表 5 列出 Study III 及 Study V 中 ACR 各項評估項目之數據，Study I、II、IV 與 Study III 結果近似。

表 5 Actemra®靜脈投予臨床試驗第 24 週 ACR 單項評估項目

	Study III						Study V					
	Actemra® 4 mg/kg +MTX N=213		Actemra® 8 mg/kg +MTX N=205		安慰劑 +MTX N=204		Actemra® 4 mg/kg +MTX N=161		Actemra® 8 mg/kg +MTX N=170		安慰劑 +MTX N=158	
項目 (平均)	**基準點**	**第24週[a]**	**基準點**	**第24週[a]**	**基準點**	**第24週**	**基準點**	**第24週[a]**	**基準點**	**第24週[a]**	**基準點**	**第24週**
觸痛關節數 (0-68)	33	19 -7.0 (-10.0,-4.1)	32	14.5 -9.6 (-12.6,-6.7)	33	25	31	21 -10.8 (-14.6,-7.1)	32	17 -15.1 (-18.8,-11.4)	30	30
腫脹關節數 (0-66)	20	10 -4.2 (-6.1,-2.3)	19.5	8 -6.2 (-8.1,-4.2)	21	15	19.5	13 -6.2 (-9.0,-3.5)	19	11 -7.2 (-9.9,-4.5)	19	18
疼痛[b]	61	33 -11.0 (-17.0,-5.0)	60	30 -15.8 (-21.7,-9.9)	57	43	63.5	43 -12.4 (-22.1,-2.1)	65	33 -23.9 (-33.7,-14.1)	64	48
病人整體評量[b]	66	34 -10.9 (-17.1,-4.8)	65	31 -14.9 (-20.9,-8.9)	64	45	70	46 -10.0 (-20.3,0.3)	70	36 -17.4 (-27.8,-7.0)	71	51
醫師整體評量[b]	64	26 -5.6 (-10.5,-0.8)	64	23 -9.0 (-13.8,-4.2)	64	32	66.5	39 -10.5 (-18.6,-2.5)	66	28 -18.2 (-26.3,-10.0)	67.5	43
失能指數 (HAQ)[c]	1.64	1.01 -0.18 (-0.34,-0.02)	1.55	0.96 -0.21 (-0.37,-0.05)	1.55	1.21	1.67	1.39 -0.25 (-0.42,-0.09)	1.75	1.34 -0.34 (-0.51,-0.17)	1.70	1.58
CRP (mg/dL)	2.79	1.17 -1.30 (-2.0,-0.59)	2.61	0.25 -2.156 (-2.86,-1.46)	2.36	1.89	3.11	1.77 -1.34 (-2.5,-0.15)	2.80	0.28 -2.52 (-3.72,-1.32)	3.705	3.06

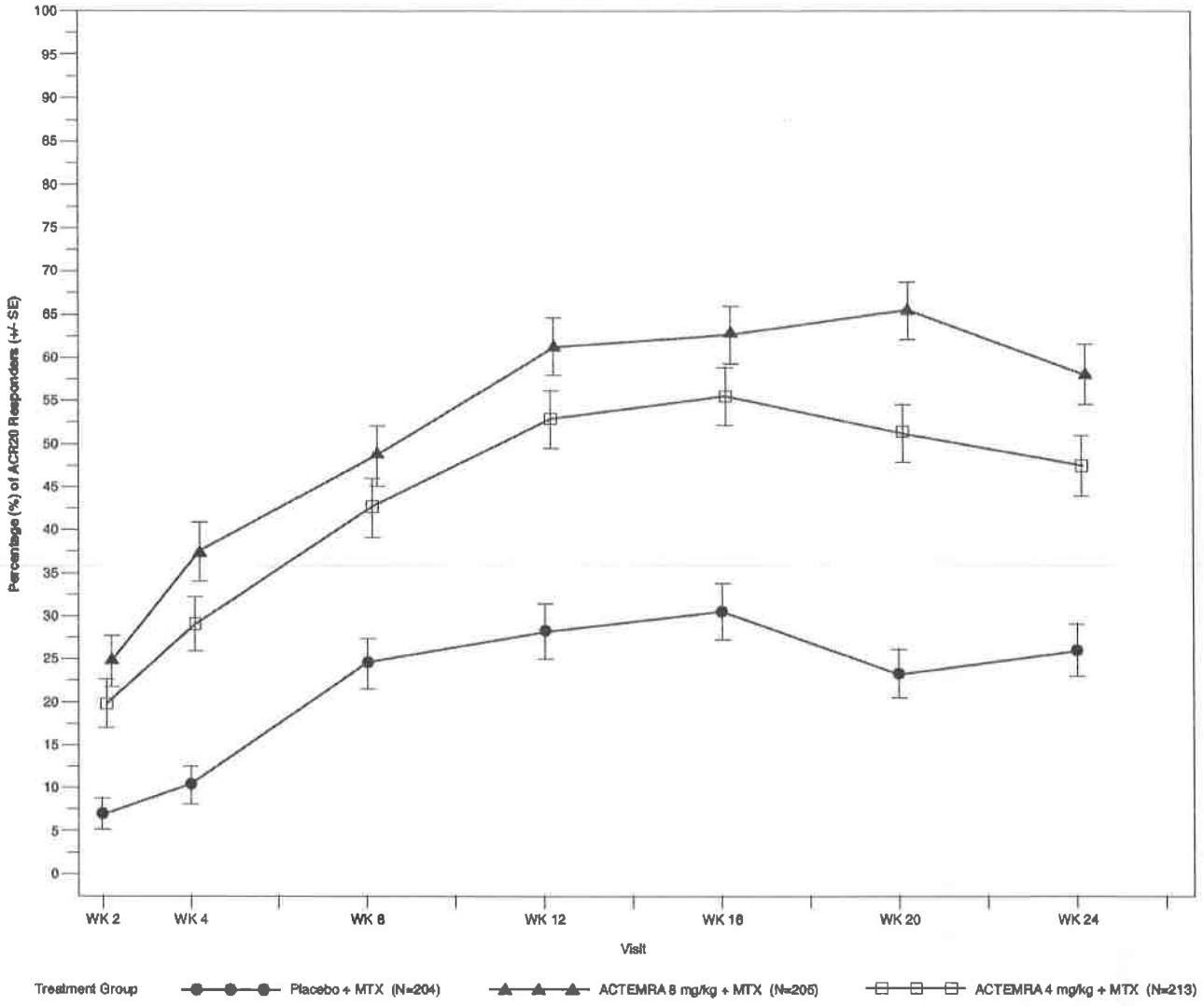
[a] 以上資料為第 24 週平均值、第 24 週與安慰劑合併 MTX 組比較的修正平均變化量差異值，以及差異值的 95%信賴區間。

[b] 視覺對比量表：0 為最佳、100 為最差。

[c] 健康評估問卷：0 為最佳、3 為最差；共 8 類 20 組問題：著衣梳裝、起床、進食、行走、個人衛生、取物、抓取與活動能力。

圖 1 列出 Study III 中各診次達 ACR20 者的比例，Study I、II、IV、V 所得反應比例亦相當接近。

圖 1 Study III 各診次 ACR20 的病人百分比



*同一病人不一定於每一時間點出現反應。

放射學反應

Study II 關節結構傷害程度係以 X 光檢驗進行評量，並以 Sharp-Genant 總分及骨質侵蝕指數與關節空間狹窄指數等次項作為變化量的表示方式。基準點、第 24 週、第 52 週及第 104 週皆實施手部/腕部與前腳 X 光檢驗，且讀片者並不瞭解病人所屬治療組與就診診次。**表 6** 列出自基準點至第 52 週的結果：與接受安慰劑合併 MTX 的對照組相比，接受 Actemra® 4 mg/kg 者(與對照組相比，抑制量低於 75%)與 Actemra® 8 mg/kg 者(與對照組相比，抑制量至少達 75%)在結構傷害惡化程度上分別得到減緩及抑制的效果。

表 6 研究二中，自基準點至第 52 週變化量平均值

	安慰劑 +MTX N=294	**Actemra® 4 mg/kg +MTX N=343**	**Actemra® 8 mg/kg +MTX N=353**
第 52 週*			
Sharp-Genant 總分平均值 (標準差)	1.17 (3.14)	0.33 (1.30)	0.25 (0.98)
修正平均差異量** (95%信賴區間)		-0.83 (-1.13, -0.52)	-0.90 (-1.20, -0.59)
骨質侵蝕指數平均值 (標準差)	0.76 (2.14)	0.20 (0.83)	0.15 (0.77)
修正平均差異量** (95%信賴區間)		-0.55 (-0.76, -0.34)	-0.60 (-0.80, -0.39)
關節空間狹窄指數平均值 (標準差)	0.41 (1.71)	0.13 (0.72)	0.10 (0.49)
修正平均差異量** (95%信賴區間)		-0.28 (-0.44, -0.11)	-0.30 (-0.46, -0.14)

*第 52 週的分析中對於失去連繫、退出試驗、無法追蹤的病人，係使用線性外插資料。

**修正平均值的差異值(安挺樂合併 MTX 者扣除安慰劑合併 MTX 者)。

SD即標準差。

接受 Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 者，自基準點至第 104 週的 Sharp-Genant 總分平均變化量分別為 0.47 (標準差為 1.47)與 0.34 (標準差為 1.24)。大部分對照組(安慰劑合併 MTX)病人於第 104 週後皆改接受活性藥物治療，故不比較之後的治療結果。部分活性治療組病人後來轉至另一組活性治療(cross-over)，結果則依原隨機分配之劑量組別報告。

在安慰劑組中，66%病人的第 52 週 X 光檢驗結果並未顯現惡化狀況(Sharp-Genant 總分變化量不大於 0)，而接受 Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 者則分別為 78%與 83%。完成 104 週的療程後，最初經隨機分組接受 Actemra® 4 mg/kg 或 8 mg/kg 者，其結構傷害未出現惡化者的比例分別為 75%與 83%，安慰劑組則為 66%。

健康相關結果

Study II 係以健康評量問卷之失能指數(HAQ-DI)評估生理功能與失能狀況。以 HAQ-DI 進行評量，與安慰劑組相比，接受 Actemra®治療者不分劑量，其 HAQ-DI 指數之 AUC 自基準點至第 52 週的變化量皆出現較明顯改善。其中接受 Actemra® 8 mg/kg、4 mg/kg 及安慰劑的組別，HAQ-DI 自基準點至第 52 週的平均變化量分別為 0.6、0.5 與 0.4，而接受 Actemra® 8 mg/kg 或 4 mg/kg 者分別有 63%與 60%，於第 52 週達到 HAQ-DI 的臨床相關改善程度(自基準點之變化量達 0.3 單位以上)，安慰劑組則僅有 53%。

其他健康相關結果

在研究 I 到 V 中，曾利用 SF-36 問卷評估一般健康狀態。接受 Actemra®治療的病人在 SF-36 問卷的生理(Physical Component Summary, PCS)層面、心理(Mental Component Summary, MCS)層面及全部 8 個評估領域中較基礎期改善的幅度都比安慰劑組大。

心血管相關結果

研究WA25204是一項針對確診患有中至重度RA之病人所進行的隨機、開放性(贊助者盲性)、2組平行分組、多中心、不劣性、心血管(CV)相關結果試驗。這項CV安全性研究的設計目的為排除使用Actemra®治療之病人的CV風險會較TNF抑制劑標準照護(etanercept)升高的可能性。這項研究共收納3,080位患有活動性疾病、對非生物性疾病修飾抗風濕藥物治療反應不佳、50歲以上、且在RA之外還有至少一項CV危險因子的血清陽性RA病人。病人依1:1的比例隨機分組後分別接受IV Actemra® 8 mg/kg Q4W或SC etanercept 50 mg QW的治療，並平均追蹤3.2年。主要的終點指標為首次發生任一重大不良CV事件(MACE；非致死性心肌梗塞、非致死性中風或CV相關死亡)之時間的比較結果，最終意圖治療分析的依據為總共161個由獨立盲性評估委員會進行審查的確定CV事件(Actemra®組83/1538 [5.4%]；etanercept組78/1542 [5.1%])。

由於 MACE 風險會相對升高的可能性排除了>80%，因此，Actemra®在心血管風險方面相較於 etanercept 的不劣性也獲得確定。在發生 MACE 的風險方面，Actemra®相較於 etanercept 的估計風險比率(HR)為 1.05；95% CI (0.77，1.43)。

單獨給藥治療：tocilizumab vs. adalimumab

研究VI(WA19924)是一項針對tocilizumab單一療法與adalizumab單一療法進行比較的24週雙盲研究，這項研究評估了326位類風濕性關節炎病人，其對於MTX耐受性不佳或不適合繼續使用(包括治療反應不佳者)。研究共分成二組:：tocilizumab組的病人接受每4週一次靜脈輸注tocilizumab (8mg/kg)合併每2週一次皮下注射安慰劑治療；而adalimumab組病人接受每2週一次皮下注射adalimumab 40mg合併每4週一次靜脈輸注安慰劑治療。

以控制疾病活動度作為療效指標評估，採DAS28數值在試驗第24週相對於基準值的變化量作為主要指標，tocilizumab在主要療效指標和其他次要療效指標均優於adalimumab，且達到統計顯著意義(表7)。

表7 Study WA19924的療效結果

	ADA +安慰劑 (IV) N = 162	TCZ +安慰劑(SC) N = 163	p-value[a]
主要療效指標 - 自基準點至第24週的平均變化量			
DAS28 (修正平均)	-1.8	-3.3	
修正平均差異量(95% 信賴區間)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
次要療效指標 – 第24週達治療反應者人數(%) [b]			
DAS28 < 2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 response, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 response, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 response, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

[a] 在所有療效指標及連續性數值指標的基礎值，p 值會依不同地區或類風濕性關節炎的罹病時間而作調整。

[b] 如有資料缺失者，視為無反應者。數據多重性以Bonferroni-Holm Procedure控制

未曾使用MTX治療的RA

研究VII (WA19926)是一項針對1162位先前未曾使用MTX治療的中至重度活動性早期RA成人病人(平均罹病時間≤6個月)進行評估的2年研究，且預設於第52週進行主要分析。約有20%的病人先前曾接受MTX以外之DMARDs的治療。這項研究針對IV tocilizumab 4或8 mg/kg每4週一次/MTX合併療法、IV tocilizumab 8 mg/kg單一療法及MTX單一療法在減輕關節損害之徵兆與症狀及降低惡化速度方面的療效進行了104週的評估。主要的終點指標為第24週時達到DAS28緩解效果(DAS28<2.6)的病人比例。和單獨使用MTX相比較，tocilizumab 8 mg/kg+MTX組與tocilizumab單一療法組達到主要終點指標的病人比例明顯較高。在重要的次要終點指標方面，tocilizumab 8 mg/kg+MTX組也呈現具統計意義的結果。Tocilizumab 8 mg/kg單一療法組在所有的次要終點指標(包括放射學檢查終點指標)中都達到數值上大於單獨使用MTX的療效反應。在這項研究中也針對ACR/EULAR緩解效果(Boolean與Index) (預設的探索性終點指標)進行分析，並且在tocilizumab治療組中觀察到較高的療效反應。研究VII的相關結果如表8所示。

表 8：研究 VII (WA19926)中對未曾使用 MTX 治療之早期 RA 病人的療效相關結果

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg +安慰劑 N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	安慰劑 + MTX N=287
	主要終點指標					
DAS 28 緩解效果						
	第 24 週	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
	重要次要終點指標					
DAS 28 緩解效果						
	第 52 週	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR						
	第 24 週	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
		ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
		ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
	第 52 週	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
		ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
		ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (和基礎值相比較的校正平均變化)						
	第 52 週		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
	放射學檢查終點指標(和基礎值相比較的平均變化)					
	第 52 週	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
		侵蝕指數	0.05**	0.15	0.25	0.63

JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
放射學檢查無惡化 n (%) (mTSS 和基礎值相比較的變化≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
探索性終點指標				
第 24 週：ACR/EULAR Boolean 緩解效果, n (%)	47 (18.4)‡	38 (14.2)	43 (16.7)‡	25 (10.0)
ACR/EULAR Index 緩解效果, n (%)	73 (28.5)‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
第 52 週：ACR/EULAR Boolean 緩解效果, n (%)	59 (25.7)‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Index 緩解效果, n (%)	83 (36.1)‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS–修正 Sharp 總分

JSN–關節間隙窄化

所有和安慰劑+MTX 相比較的療效比較結果。***p ≤0.0001；**P<0.001；*p<0.05；

‡雖然和安慰劑+MTX 相比較的 p 值< 0.05，但僅為探索性終點指標(未納入統計分層檢定，因此並未考慮多重檢定加以控制型一誤差)

12.2 多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)-靜脈投予

一項包含一個開放、延長治療期的三部份研究，針對 2 至 17 歲、對 methotrexate 治療反應不佳或無法耐受的活動性多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA) 病人評估 Actemra®的療效。病人都患有該項疾病至少 6 個月(平均罹病時間為 4.2 ±3.7 年)、有至少 5 個關節發生活動性關節炎(腫脹或活動受限，且伴有疼痛及/或觸痛症狀)、且/或有至少 3 個活動關節有活動受限的現象(平均 20 ±14 個活動關節)。接受治療之病人的疾病發作型式涵蓋數種不同的 JIA 亞型，包括類風濕因子陽性或陰性多關節性 JIA，或擴大型少關節性 JIA。在研究期間允許但不要求使用穩定劑量的 methotrexate 治療。除了 methotrexate 之外，研究期間並不允許合併使用疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)或其它生物製劑(如 TNF 拮抗劑或 T 細胞協同刺激調節劑)。

第 I 部份是為期 16 週的活性 Actemra®治療導入期(n=188)，接下來第 II 部份是為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照性停藥期，接下來第 III 部份是為期 64 週的開放治療期。符合條件且體重達 30 公斤以上的病人都接受每 4 週靜脈輸注一次 8 mg/kg 之 Actemra®的治療。體重低於 30 公斤的病人以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受每 4 週靜脈輸注一次 8 mg/kg 或 10 mg/kg 之 Actemra®的治療。在開放治療的第 I 部份研究結束時，有 91%接受背景 MTX 加 tocilizumab 治療的病人和 83%接受 tocilizumab 單一藥物治療的病人在第 16 週時達到 ACR 30 治療反應(和基準點相比較)，並進入這項研究的雙盲停藥期(第 II 部份)。接受背景 MTX 加 tocilizumab 治療的病人在第 I 部份研究達到 JIA ACR 50/70 治療反應的病人比率分別為 84.0%與 64%，在接受 tocilizumab 單一藥物治療的病人中則分別為 80%與 55%。

在第 II 部份的研究中，病人(ITT, n=163)以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受 Actemra® (劑量與在第 I 部份所使用的劑量相同)或安慰劑的治療，並依是否併用 methotrexate 及是否併用皮質類固醇進行分層。在這項研究的第 II 部份中，每位病人都持續治療到第 40 週，或直到病人達到 JIA ACR 30 復發標準(相對於第 16 週)，並符合退出治療的條件為止。

主要的療效指標為第 40 週時發生 JIA ACR 30 復發(相對於第 16 週)的病人比率。JIA ACR 30 復發的定義為 6 項主要結果變量中有 3 項以上和第 16 週相比較的惡化幅度達 30%或以上，且其餘變量中改善幅度超過 30%的變量不超過 1 項。接受 Actemra®治療的病人發生疾病復發的病人比率明顯低於接受安慰劑治療的病人(分別為 26% [21/82]與 48% [39/81]；經調整後的病人比率差異為-21%，95% CI：-35%, -8%)。

在停藥期(第 II 部份)中，使用 Actemra®治療的病人和改用安慰劑的病人相比較，在第 40 週達到 JIA ACR 30/50/70 治療反應的病人較多。

12.3 全身性幼年型原發性關節炎(SJIA) -靜脈投予

曾在一項為期 12 週的隨機、雙盲、安慰劑對照性、平行分組、兩組研究中評估過使用 Actemra® 治療活動性 SJIA 的療效。使用或未使用 MTX 治療的病人以隨機分配的方式(Actemra®組：安慰劑組= 2：1)分成兩個治療組：有 75 位病人接受每 2 週輸注一次 Actemra®的治療，體重達 30 公斤以上的病人使用 8 mg/kg 的劑量，體重低於 30 公斤的病人則使用 12 mg/kg 的劑量；有 37 位病人在隨機分組後接受每 2 週輸注一次安慰劑的治療。達到 JIA ACR70 治療反應的病人自第 6 週開始可逐漸減少皮質類固醇的用量。經過 12 週之後，或於因疾病惡化而退出治療時，病人即進入開放延伸期，並使用適合其體重之劑量的 Actemra®治療。

主要的指標為第 12 週時至少改善 30% JIA ACR 主要評估項目(JIA ACR30 治療反應)且未出現發燒症狀(過去 7 天的體溫皆未超過 37.5°C)的病人比例。JIA ACR (美國風濕學院)治療反應的定義為任 6 項主要結果變量中的 3 項變量和基礎值相比較的改善幅度(如 30%、50%、70%)，且其餘變量中惡化幅度達 30%以上的變量不超過 1 項。主要的結果變量包括醫師整體評量、病人家長整體評量、發生活動性關節炎的關節數、活動受限的關節數、紅血球沉降速率(ESR)、以及功能性能力(兒童健康評估問卷- CHAQ)。

第 12 週時的主要指標評估結果與 JIA ACR 治療反應率如表 9 所示。

表 9 第 12 週的療效相關結果

	ACTEMRA N=75	**安慰劑 N=37**
主要終點指標：JIA ACR 30 治療反應+未出現發燒症狀		
達治療反應者	**85%**	**24%**
加權差異(95% CI)	**62 (45, 78)**	-
第 12 週時的 JIA ACR 治療反應率		
JIA ACR 30		
達治療反應者 加權差異[a] (95% CI)[b]	91% 67 (51, 83)	24% -
JIA ACR 50		

達治療反應者 加權差異[a] (95% CI)[b]	85% 74 (58, 90)	11% -
JIA ACR 70		
達治療反應者 加權差異[a] (95% CI)[b]	71% 63 (46, 80)	8% -
[a]加權差異係指 Actemra®組與安慰劑組依分層因子(體重、罹病時間、背景口服皮質類固醇的劑量、以及背景 methotrexate 的使用情形)校正後之治療反應率的差異。 [b]CI：加權差異的信賴區間。		

Actemra®的治療效果在 JIA ACR 治療反應主要變量的所有評估項目中都相當一致。在 JIA ACR 評分與未出現發燒症狀方面，開放延伸期中的治療反應和對照研究部份的結果大致相符(有進行到 44 週的資料)。

全身性症狀

在基準點時有發燒或皮疹症狀的病人中，使用 Actemra®治療者較少出現全身性症狀：有 35/41 位(85%)病人未出現發燒症狀(過去 14 天的體溫皆未超過 37.5°C)，而使用安慰劑治療的病人則只有 5/24 位(21%)未出現發燒症狀；有 14/22 位(64%)病人未出現皮疹症狀，而使用安慰劑治療的病人則只有 2/18 位(11%)未出現皮疹症狀。在開放延伸期中的治療反應也大致與此相符(有進行到 44 週的資料)。

皮質類固醇用量逐漸減少

在基準點時已在使用口服皮質類固醇治療的病人中，有 8/31 位(26%)安慰劑組的病人及 48/70 位(69%) Actemra®組的病人於第 6 週或第 8 週達到 JIA ACR70 治療反應，並得以降低皮質類固醇的劑量。有 17 位 (24%) Actemra®組的病人及 1 位(3%)安慰劑組的病人可將皮質類固醇的劑量降低至少 20%，且一直到第 12 週都未出現後續復發 JIA ACR30 的現象或發生全身性症狀。在這項研究的開放治療部份，到第 44 週為止，有 44/103 位(43%) Actemra®組的病人完全停用口服皮質類固醇。在這 44 位病人中，有 50%停用皮質類固醇達 18 週以上。

健康相關結果

這項研究係利用兒童健康評估問卷的失能指數(CHAQ-DI)來評估生理功能與失能程度。第 12 週時，Actemra®組有 77% (58/75 位)之病人的 CHAQ-DI 評估結果達到最小臨床重要改善(和基礎值相比較的變化≥0.13 單位)的效果，而安慰劑組則有 19% (7/37 位)的病人達到此效果。

12.4 細胞激素釋放症候群-靜脈投予

有一項針對使用 CAR T 細胞療法治療血液學腫瘤之臨床試驗的整合結果資料所進行的回溯性分析評估使用 Actemra®治療 CRS 的療效。可評估的病人皆曾使用 tocilizumab 8 毫克/公斤(體重<30 公斤的病人則使用 12 毫克/公斤的劑量)合併或不合併額外的高劑量皮質類固醇治療重度或危及生命的 CRS；這項分析僅納入首次發生的 CRS。研究族群包括 24 位男性與 21 位女性(總共 45 位病人)，中位年齡為 12 歲(範圍：3-23 歲)；82%為高加索人。從開始發生 CRS 至投予第一劑 tocilizumab 的中位時間為 4 天(範圍：0-18 天)。CRS 緩解的定義為無發燒且停用血管加壓劑至少 24 小時。如果病人的 CRS 在投予第一劑 tocilizumab 後的 14 天內緩解，需使用的

tocilizumab 不超過 2 劑，且未使用 tocilizumab 及皮質類固醇以外的 CRS 治療藥物，即認定為有反應者(responder)。有 31 位病人(69%；95% CI：53%-82%)達到療效反應。於 14 天內使 CRS 緩解的成效已在另一項納入 15 位 CAR T 細胞誘發 CRS 病人(範圍：9-75 歲)之獨立族群研究中獲得確認。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

靜脈輸注

Actemra® (tocilizumab)靜脈點滴注射劑為不含防腐劑之無菌、澄清、無色至微黃色溶液。Actemra®的含量規格為80mg/4mL、200mg/10mL及400mg/20mL，各為20mg/mL單劑小瓶裝，供進一步稀釋後靜脈輸注使用。

13.2 效期

使用期限:請參照外盒

13.3 儲存條件

儲存及安定性：若放置超過容器、包裝所標示的使用期限，請勿使用。Actemra®必須儲存於2至8°C，請勿冷凍保存。請將藥瓶儲存於原包裝中，避免光照，於使用時再開啟。使用注射藥劑前，應盡可能以肉眼觀察藥劑是否出現異物或發生變色。若藥劑變色、可看見不透明物質或出現異物，請勿使用。

14. 病人使用須知

病人諮詢相關資訊

病人諮詢

病人及未成年之PJIA病人、SJIA病人或CRS病人的家長或監護人應瞭解Actemra®的潛在效益及風險。

- **感染：**

  請告知病人：Actemra®可能會降低抵抗感染的能力。向病人解釋出現可能為感染的症狀應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

- **胃腸穿孔：**

  請告知病人：有部分接受 Actemra®治療的病人會出現嚴重的胃腸副作用。向病人解釋出現嚴重且持續性的腹痛症狀應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

懷孕

應告知具生育能力的女性病人，可能會造成胎兒傷害，如果確知或疑似懷孕，一定要告知其處方醫師*[請參見特殊族群注意事項(6.1)]*。

15. 其他

參考仿單：USPI202103+Taiwan format

藥商仿單版次: 16

製造廠

原料藥製造廠： Samsung Biologics Co. Ltd.
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon City, Korea 21987, Korea Republic

成品製造廠： Utsunomiya Plant of Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-City, Tochigi, Japan

二級包裝廠： Nipro Pharma Corporation Ise Plant
647- 240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie , Japan

藥　商

台灣中外製藥股份有限公司
台北市松山區敦化北路 260 號 3 樓