本 藥 限 由 醫 師 使 用
衛部菌疫輸字第 001132 號

英息飛凍晶注射劑

Ixifi powder for concentrate for solution for infusion

Ixifi 是 Remicade® (infliximab)的生物相似性藥品

警語：嚴重感染及惡性腫瘤

嚴重感染

接受 infliximab 治療的病人有較高的風險發生嚴重感染，可能導致住院或死亡[請參考警語及注意事項(5.1)和不良反應(6.1)]，多數發生這些嚴重感染的病人曾同時服用免疫抑制劑，如 methotrexate 或皮質類固醇。

如果病人發生嚴重感染或敗血病，應停用 Ixifi。

曾通報的感染包括：

- 活動性結核病，包括潛伏性結核病之再活化。結核病人者經常出現彌散性(disseminated)或肺外結核。病人應在開始使用 Ixifi 前和治療期間接受潛伏性結核病檢查。開始使用 Ixifi 前應先治療潛伏性感染(請參考 Ixifi 風險管理計畫)。
- 侵入性黴菌感染，包括組織漿菌病，球黴菌病，念珠菌病，麴菌病，芽生菌病和肺囊蟲病。組織漿菌病或其他侵入性黴菌感染的病人可能會出現彌散性疾病，而非局部性的疾病。在一些組織漿菌病活動性感染的病人中，組織漿菌病的抗原和抗體檢驗可能呈現陰性。對發生嚴重全身性疾病且有感染侵入性黴菌風險的病人，應考慮經驗性抗黴菌治療。
- 伺機性病原體所引起之細菌性、病毒性及其他感染，包括退伍軍人桿菌和李斯特菌。

對於慢性或復發性感染的病人，在開始 Ixifi 治療前應就風險與效益作審慎評估。

在 Ixifi 治療期間與其後，應密切監測病人所發生的感染徵兆及症狀，包括治療前潛伏性結核檢查呈陰性的病人是否發生結核病之可能性(請參考 Ixifi 風險管理計畫)。

惡性腫瘤

曾有接受腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑(包括 infliximab)治療的兒童和青少年病人，發生淋巴瘤及其他惡性腫瘤(有些具致命性)之報告 [請參考警語及注意事項(5.2)]。

上市後，曾有接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人，發生肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)(一種罕見的 T 細胞淋巴瘤)的案例報告。這些案例具有極為侵略性的病程且致命。幾乎所有病人在診斷時或診斷前，都有接受 azathioprine 或 6-mercaptopurine 併用 TNF 阻斷劑的治療。原開發廠 Infliximab 的通報案例大多數發生於克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，其中大部分是青少年及年輕的成人男性。

1. 適應症與用法

1.1 克隆氏症

適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(包含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。

1.2 小兒克隆氏症

適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反應不佳之小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。

1.3 潰瘍性結腸炎

適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine(6-MP)或 azathioprine(AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

1.4 小兒潰瘍性結腸炎

適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine(6-MP)或 azathioprine(AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17 歲)病人。

1.5 類風濕性關節炎

與 methotrexate 併用，減緩中度到重度活動性疾病病人的徵兆及症狀，抑制結構性損傷的惡化，經 HAQ-DI 量表評估，可改善日常生活功能。

1.6 僵直性脊椎炎

減緩活動性疾病病人的徵兆及症狀。

2. 劑量與給藥

2.1 克隆氏症

對於成人中度至重度活動性克隆氏症或瘻管性克隆氏症病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 Ixifi 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。對 Ixifi 治療有反應其後又失去反應的成人病人，可考慮給予 10 mg/kg。接受 Ixifi 治療後第 14 週仍未對治療有反應的病人，即使持續給藥也不太可能出現反應，故對這類病人應考慮停用 Ixifi。

2.2 小兒克隆氏症

對於小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 Ixifi 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。

2.3 潰瘍性結腸炎

對於成人中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 Ixifi 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。

2.4 小兒潰瘍性結腸炎

對於小兒(6-17 歲)中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 Ixifi 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。

2.5 類風濕性關節炎

與 methotrexate 併用，在第 0、2 和 6 週時給予 3 mg/kg，之後每 8 週給藥一次。對於一些病人增加劑量至 10 mg/kg，或每 4 週給藥一次可能會有幫助，但增加劑量或給藥頻率可能會增加嚴重感染的風險。
若增加劑量至 10 mg/kg，給藥頻率為每 8 週一次；若增加頻率至每 4 週一次，給藥劑量仍為 3 mg/kg。

2.6 僵直性脊椎炎

在第 0、2 和 6 週時給予 5 mg/kg，之後每 6 週給藥。

2.7 安全性之監測與評估

在開始使用 Ixifi 前與治療期間，應定期為病人進行活動性結核病評估與潛伏性感染檢查[請參考警語及注意事項 (5.1)與 Ixifi 風險管理計畫]。

2.8 關於輸注反應的用藥指示

Infliximab 給藥時的不良反應包括類流感症狀、頭痛、呼吸困難、低血壓、短暫的發燒、寒顫、胃腸道症狀及皮疹。Infliximab 輸注期間隨時可能發生嚴重過敏反應(anaphylaxis)。在所有原開發廠臨床試驗中，使用 infliximab 治療的病人中約有 20%曾發生輸注反應，而在使用安慰劑的病人中則有 10%[請參考不良反

應(6.1)]。在 Ixifi 輸注前，可由醫師斟酌給予預防性藥物。預防性藥物可包括抗組織胺藥物(anti-H1 +/- anti-H2)、acetaminophen 和/或皮質類固醇。

在輸注時，減緩或暫停輸注可能可以改善輕度至中度的輸注反應，輸注反應解除後，再以較低的輸注速率開始給藥和/或併用抗組織胺藥物、acetaminophen 和/或皮質類固醇。經上述介入後仍無法耐受輸注的病人，應停用 Ixifi。

在輸注期間或輸注後，若出現嚴重輸注相關的過敏反應，病人應停止後續的 Ixifi 治療。嚴重輸注反應的處置，應視出現的徵兆及症狀決定。若發生過敏反應，應有適當的醫療人員在場並備妥適用藥物。

2.9 藥物製備與給藥之一般注意事項和說明

Ixifi 適合於醫生的指導和監督下使用。應由訓練有素的醫療專業人員以無菌技術遵循下列步驟調配輸液：

1. 計算劑量，所需調配溶液的總體積及需要 Ixifi 的藥瓶數。每個 Ixifi 藥瓶中含有 100 mg 的 infliximab 抗體。
2. 利用 21 號或更小號針頭的注射器，以 10 mL 注射用無菌水調配每瓶 Ixifi，遵照下列步驟：移除藥瓶的易拉掀蓋並以酒精棉片擦拭瓶口。將注射器針頭插進藥瓶中央的橡膠套內，沿著玻璃瓶壁直接注入注射用無菌水。輕輕旋轉藥瓶讓凍晶藥粉溶解。避免過長時間或劇烈的攪動。**不可搖晃瓶子**。調配時溶液出現泡沫是正常的現象。將調配之溶液靜置 5 分鐘。溶液應該呈現無色至淺黃色及乳白色，且因 infliximab 為蛋白質可能會出現半透明顆粒。若凍晶藥粉沒有完全溶解，或溶液中出現不透明顆粒、變色或其他異物，則不要使用。
3. 以 0.9%注射用食鹽水將調配好之 Ixifi 溶液稀釋到總體積為 250 mL。先從瓶裝或袋裝之 0.9%注射用食鹽水 250 mL 中抽出等同於調配好的 Ixifi 溶液體積。把調配好的 Ixifi 溶液緩慢加到 250 mL 的輸注瓶或輸注袋內。輕輕混合。製成的輸注液濃度應介於 0.4 mg/mL 到 4 mg/mL 間。
4. 應在調配與稀釋完成後 3 小時內開始輸注 Ixifi。輸注時間必須為 2 小時或更長，且必須使用含一管線內、無菌、無熱原、低蛋白結合過濾器(濾孔 1.2 μm 以下)之輸液套。藥瓶不含抗菌防腐劑。因此，任何未使用的輸注溶液不可儲存再使用。
5. Ixifi 與其他藥物合併給藥的物理生物化學相容性未曾有過研究評估。Ixifi 不應與其他藥物以相同的靜脈輸注管輸注。
6. 當溶液或容器許可時，非口服性藥物在調配前後與輸注之前均應目視檢查是否有顆粒性物質或變色狀況。假如觀察到可見的不透明顆粒、變色或其他外來物質，即不應使用該溶液。

3. 劑型及劑量

100 毫克小瓶：每 15 mL 注射用小瓶中含 100 毫克 infliximab 凍晶粉末，靜脈輸注用。

4. 禁忌症

中度至重度心臟衰竭的病人不應給予劑量高於 5 mg/kg 的 Ixifi。在評估原開發廠 infliximab 對中度至重度心臟衰竭病人的隨機分配試驗中(紐約心臟協會[NYHA]功能類別 III/IV)，10 mg/kg 的 infliximab 治療與死亡及因心臟衰竭惡化而住院比率的增加有關[請參考警語及注意事項(5.5)及不良反應(6.1)]。

對 infliximab 曾有嚴重過敏反應的病人不應再度使用 Ixifi。此外，已知對任何小鼠蛋白質或本產品非活性成分過敏的病人不應使用 Ixifi。

5. 警語及注意事項

5.1 嚴重感染

以 infliximab 治療的病人有較高的風險發生不同器官系統與位置的嚴重感染且可能導致住院或死亡。

在接受 TNF 阻斷劑治療的病人中，曾有發生細菌、分枝桿菌、侵入性黴菌、病毒或寄生生物包括麴菌病、芽生菌病、念珠菌病、球黴菌病、組織漿菌病、退伍軍人病、李斯特菌病、肺囊蟲病和結核病等伺機性感染的報告。病人常會出現瀰散性疾病，而非局部性疾病。

對於有活動性感染(包括臨床上重要的局部感染)的病人，不應開始 Ixifi 的治療。大於 65 歲的病人，有其他合併症和/或併用皮質類固醇或 methotrexate 等免疫抑制劑的病人，可能有較高的風險發生感染。在開始治療下列病人之前，應考慮治療帶來的風險與效益：

- 患有慢性或復發的感染症；
- 曾與結核病病人接觸；
- 有伺機性感染的病史；
- 曾在結核病或黴菌病(如組織漿菌病、球黴菌病或芽生菌病)流行的地區居住或旅行；或
- 患有較易發生感染症之潛在疾病。

結核病(請參考 Ixifi 風險管理計畫)

在接受 infliximab 治療的病人中(包括先前曾接受潛伏性或活動性結核病治療的

病人)，曾觀察到結核病再活化或新感染結核病的案例。使用 infliximab 且正在接受潛伏性結核病治療的病人，也曾有發生活動性結核病的案例。

在開始 Ixifi 治療前，病人應接受結核病風險因子評估，並檢查其是否帶有潛伏性感染，於 Ixifi 治療期間亦應定期進行檢查。在使用 TNF 阻斷劑治療前，先治療潛伏性結核病感染已顯示可降低治療期間結核病再活化的風險。在開始使用 Ixifi 前評估是否需要治療潛伏性結核病時，結核菌素皮膚試驗結果為 5 毫米或更大的硬結即應視為陽性反應，即便病人先前曾接種過卡介苗(BCG)。

在開始 Ixifi 之前，對於有潛伏性或活動性結核病病史且不確定是否曾接受適當療程的病人，以及潛伏性結核病檢查結果陰性但有結核病感染風險因子的病人，應考慮是否先作抗結核病的治療。建議向具有治療結核病專長的醫師諮詢，以協助決定開始給予抗結核病的治療是否適合於個別病人。

病人若於 Ixifi 治療期間發生新的感染症，尤其是先前或最近曾到結核病高盛行率的國家旅行或曾與活動性結核病感染者有密切接觸的病人，應慎重考慮可能是結核病。

監測

在 Ixifi 治療期間與其後，應密切監測病人所發生的感染徵兆及症狀，包括治療前潛伏性結核病檢查為陰性的病人是否發生結核病。接受 Ixifi 治療時，潛伏性結核病的檢查也可能會得到偽陰性的結果。

如果病人發生嚴重感染或敗血病，應停用 Ixifi。病人若於 Ixifi 治療期間發生新的感染症時，應密切監測，應接受迅速而徹底且適用於免疫功能低下病人的診斷檢查，並開始適當的抗菌治療。

侵入性黴菌感染

對於在黴菌病流行地區居住或旅行的病人，若發生嚴重的全身性疾病，應懷疑可能為侵入性黴菌感染。在執行診斷檢查的同時，應考慮給予適當的經驗性抗黴菌治療。在一些組織漿菌病活動性感染的病人中，組織漿菌病的抗原和抗體檢驗可能呈現陰性。如果可能的話，應向具有診斷和治療侵入性黴菌感染專長的醫師諮詢以決定是否給予這些病人經驗性抗黴菌治療，並且應考量嚴重黴菌感染和抗黴菌治療兩者的風險。

5.2 惡性腫瘤

在接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的兒童、青少年和年輕成人(開始治療年齡≦18 歲)中，曾有惡性腫瘤(某些造成死亡)的案例報告。這些案例約半數是

淋巴瘤，包括何杰金氏淋巴瘤和非何杰金氏淋巴瘤。其他案例則包含了各種惡性腫瘤，包括通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤以及不常見於兒童和青少年的惡性腫瘤。發生惡性腫瘤的時間中位數為投予第一劑 TNF 阻斷劑後 30 個月(範圍從 1 到 84 個月)。大多數病人同時併用免疫抑制劑治療。這些案例為藥物上市後來自各種來源的通報，包括病人登錄和自發性上市後通報。

淋巴瘤

在所有 TNF 阻斷劑的臨床試驗對照部分中，和對照組病人相比，接受 TNF 阻斷劑治療的病人有觀察到較多的淋巴瘤案例。在原開發廠 infliximab 臨床試驗之對照及開放性(open-label)部分，5707 名接受 infliximab 治療的病人中有 5 名發生淋巴瘤(追蹤期中位數為 1.0 年)，而 1600 名對照組病人中則無人發生淋巴瘤(追蹤期中位數為 0.4 年)。在類風濕性關節炎病人中觀察到 2 個淋巴瘤，比率為每追蹤 100 病人-年有 0.08 例，比一般人口預期的發生率高約 3 倍。在從類風濕性關節炎、克隆氏症、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎及斑塊型乾癬臨床試驗整合的族群中，於追蹤期觀察到 5 個淋巴瘤的案例，其發生率為每百病人-年 0.10 例，比一般人口預期的發生率高約 4 倍。對克隆氏症、類風濕性關節炎或斑塊型乾癬病人而言(特別是患有高活動性疾病和/或長期接受免疫抑制治療的病人)，即使在未使用 TNF 阻斷劑治療的情況下，其發生淋巴瘤的風險也可能比一般人口高(高達數倍)。在 TNF 阻斷劑使用於類風濕性關節炎和其他適應症的上市後經驗中，曾有通報急性和慢性白血病的案例。即使在未使用 TNF 阻斷劑治療的情況下，類風濕關節炎病人發生白血病的風險也可能比一般人口高(約 2 倍)。

肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)

上市後，曾有接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人，發生肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)(一種罕見的 T 細胞淋巴瘤)的案例報告。這些案例有極為侵略性且致命的病程。幾乎所有病人在診斷時或診斷前，都有接受免疫抑制劑 azathioprine 或 6-mercaptopurine 併用 TNF 阻斷劑的治療。原開發廠 Infliximab 的通報案例大多數發生於克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，其中大部分是青少年及年輕的成人男性。尚未確定 HSTCL 的發生是否和使用 TNF 阻斷劑或併用 TNF 阻斷劑與這些其他的免疫抑制劑有關。治療病人時，考慮是否單獨使用 Ixifi 或用 Ixifi 合併其他免疫抑制劑如 azathioprine 或 6-mercaptopurine 時，應將合併療法可能有較高 HSTCL 的風險及原開發廠 infliximab 單獨療法於臨床試驗資料所觀察到的免疫原性和過敏反應增加的風險，兩者皆納入考量。[請參考警語及注意事項(5.7) 和不良反應 (6.1)]。

皮膚癌

接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人，曾有黑色素瘤和莫克爾氏

(Merkel)細胞癌的案例報告[請參考不良反應 (6.2)]。建議對所有病人(尤其是那些具有皮膚癌風險因子的病人)進行定期皮膚檢查。

子宮頸癌

一項族群回溯性世代研究使用瑞典國家登錄庫資料，發現接受 infliximab 治療類風濕性關節炎的女性，相較於未曾接受生物製劑的病人或一般族群，特別是年齡超過 60 歲者，其罹患侵襲性子宮頸癌的發生率增加 2 至 3 倍。Infliximab 與子宮頸癌的因果關係無法予以排除。接受 Ixifi 治療的女性應持續接受定期篩檢 [請參考不良反應 (6.2)]。

其他惡性腫瘤

在一些 TNF 阻斷劑(包括原開發廠 infliximab)的臨床試驗對照部分中，接受那些 TNF 阻斷劑治療的病人比起對照組的病人，有觀察到較多惡性腫瘤(不包括淋巴瘤與非黑色素皮膚瘤[NMSC])的案例。在患有中度至重度活動性類風濕性關節炎、克隆氏症、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎及斑塊型乾癬病人的原開發廠 infliximab 試驗對照部分中，4019 名接受 infliximab 治療的病人中有 14 名診斷出惡性腫瘤(不包括淋巴瘤與 NMSC)，而 1597 名對照組病人中有 1 名(在接受 infliximab 治療的病人中，比例為 0.52/100 病人-年；對照組病人中，比例為 0.11/100 病人-年)，而接受 infliximab 治療病人的追蹤期中位數為 0.5 年，對照組病人為 0.4 年。其中，最常見的惡性腫瘤為乳癌、結腸直腸癌及黑色素瘤。Infliximab 治療組病人的惡性腫瘤發生率與一般人口預期的發生率相似，而對照組病人則低於一般人口預期的發生率。

在探究原開發廠 infliximab 用於治療中度至重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)病人的臨床試驗中，接受 infliximab 治療的病人與對照組相較之下，有較多病人得到惡性腫瘤，其中大部分的惡性腫瘤發生於肺部或頭頸部。所有的病人都有重度菸癮的歷史[請參考不良反應(6.1)]。處方醫師在考慮使用 Ixifi 治療中度至重度 COPD 病人時應注意。

對於有較高風險(例如長期潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎)發生結腸細胞異生(dysplasia)或結腸癌，或先前有結腸細胞異生或結腸癌病史的所有潰瘍性結腸炎病人，於治療前與治療期間應定期篩檢是否發生結腸異生。此評估應包括結腸鏡檢查與組織切片檢查，視當地的建議而定。現有數據未知以 infliximab 治療是否會影響發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。

對於使用 Ixifi 治療且新診斷出結腸細胞異生的病人，因其有較高風險發生結腸癌的可能性未確立，故應審慎評估個別病人的風險和效益，並考慮是否停止治療。

對於惡性腫瘤的發生，TNF 阻斷劑療法的潛在角色目前未知[請參考不良反應(6.1)]。原開發廠 Infliximab 臨床試驗的惡性腫瘤發生率無法與其他 TNF 阻斷劑臨床試驗的惡性腫瘤發生率作比較，亦可能無法預測在更廣泛人口中可觀察到的發生率。對於 Ixifi 用於治療有惡性腫瘤病史的病人或持續使用於在 Ixifi 治療期間發生惡性腫瘤的病人時，應特別小心謹慎。

5.3 B 型肝炎病毒再活化(請參考 Ixifi 風險管理計畫)

TNF 阻斷劑(包括 infliximab)的使用與慢性 B 型肝炎病毒帶原者之 B 型肝炎病毒(HBV)再活化有關。與 TNF 阻斷劑相關的 HBV 再活化曾經造成某些致死的案例。大部分的此類案例發生在同時使用其他抑制免疫系統藥物的病人，而這些藥物也可能造成 HBV 再活化。病人開始以 TNF 阻斷劑(包括 Ixifi)治療之前，應檢驗是否感染 B 型肝炎病毒。對於 B 型肝炎表面抗原檢驗結果為陽性的病人，建議向具有治療 B 型肝炎專長的醫師諮詢。有關 HBV 帶原者接受 TNF 阻斷劑治療時併用抗病毒療法以預防 HBV 的再活化，其安全性及療效目前尚無足夠的資料。HBV 帶原且需要以 TNF 阻斷劑治療的病人，應於整個療程及治療終止後數月接受密切的監測，觀察有無活動性 HBV 感染的臨床及檢驗徵兆。對於發生 HBV 再活化的病人，應停用 TNF 阻斷劑，並開始給予抗病毒療法及合適的支持性治療。HBV 再活化受到控制後，重新使用 TNF 阻斷劑治療的安全性目前未知。因此，處方醫師在此情況下重新使用 TNF 阻斷劑治療時應格外注意，且應密切監測病人。

5.4 肝毒性

接受原開發廠 infliximab 治療的病人中，曾有嚴重肝臟不良反應(包括急性肝衰竭、黃疸、肝炎及膽汁鬱滯)等很少見的上市後通報案例。在某些案例中，曾診斷出自體免疫性肝炎。嚴重的肝臟不良反應發生在 infliximab 治療開始後兩週至一年後之間；在許多案例中，發現肝受損之前並未注意到肝臟轉胺酶的濃度上升。某些案例為致命的或需要進行肝臟移植。病人有肝臟功能失調的徵兆與症狀時，應接受肝臟受損情況的評估。若出現黃疸和/或明顯的肝臟酵素濃度上升(例如：≧5 倍正常值上限)，應停用 Ixifi 並徹底調查該異常狀況。原開發廠 infliximab 臨床試驗中，曾觀察到接受 infliximab 治療的病人 ALT 與 AST 輕微或中度上升，但沒有惡化成嚴重的肝臟損傷[請參考不良反應 (6.1)]。

5.5 心臟衰竭病人

Infliximab 與心臟衰竭病人的不良反應有關，心臟衰竭病人必須先考慮其他治療方法之後才能使用 Ixifi 治療。在一個評估心臟衰竭(NYHA 功能性類別 III/IV)病人使用原開發廠 infliximab 的隨機分配試驗結果顯示，使用 10 mg/kg infliximab 的病人有較高的死亡率，而使用 5 mg/kg 及 10 mg/kg 的病人有較高的

心血管不良反應比率。使用原開發廠 infliximab 的病人曾有心臟衰竭惡化(具有或不具有可辨識之誘發因素)的上市後通報案例。亦曾有很少見的上市後通報案例為新發生的心臟衰竭，包括先前無已知心血管疾病的病人之心臟衰竭。這些病人中某些病人年齡低於 50 歲。若決定讓心臟衰竭病人接受 Ixifi 治療，必須在治療期間進行嚴密監測，假如出現心臟衰竭的新症狀或症狀惡化的情況時，應停用 Ixifi[請參考禁忌症(4)及不良反應(6.1)]。

5.6 血液學反應

接受 infliximab 治療的病人中，曾有白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症及全血球減少症的通報案例，有些案例結果為死亡。Infliximab 的治療與這些症狀的因果關係目前仍不清楚。雖然沒有發現高風險族群，但目前或過去曾有明顯血液學異常的病人在使用 Ixifi 治療時必須格外注意。應建議病人如在 Ixifi 治療期間出現血液惡液質(blood dyscrasia)或感染(例如：持續性的高燒)的徵兆或症狀時，必須立即尋求醫療照護。當病人出現明顯的血液學異常時，應考慮停止 Ixifi 治療。

5.7 過敏性

Infliximab 與過敏反應有關，過敏反應的發生時間並不一致且有些案例需要住院治療。大部分的過敏反應(包括蕁麻疹、呼吸困難和/或低血壓)在 infliximab 輸注期間或輸注後兩小時內發生。

然而，在某些案例中，類血清疾病反應(serum sickness-like reactions)發生於病人開始 infliximab 治療後(即，可能早至第二劑後)，或是長時間未接受 infliximab 又重新開始 infliximab 治療時。這些反應的相關症狀包括發燒、皮疹、頭痛、喉嚨痛、肌痛、多發性關節痛、手部及臉部水腫和/或吞嚥困難。這些反應與 infliximab 抗體明顯增加、血清中可測得之 infliximab 濃度減少及可能的藥物療效降低有關聯性。

嚴重過敏反應發生時應停用 Ixifi。當過敏反應發生時應立即給予過敏治療藥物(例如：acetaminophen、抗組織胺、皮質類固醇和/或腎上腺素) [請參考不良反應(6.1)]。

在類風濕性關節炎、克隆氏症和乾癬的原開發廠 infliximab 臨床試驗中，長時間未接受治療後又重新開始 infliximab 治療者比規律維持治療者有較高的輸注反應發生率[請參考不良反應(6.1)]。一般而言，一段時間未接受治療後又重新開始 Ixifi 治療(尤其是重新給予第 0、2、6 週之誘導治療)，其效益與風險應審慎考量。

5.8 輸注期間及輸注之後的心血管及腦血管反應

Infliximab 輸注期間及開始輸注後 24 小時內，曾有發生嚴重腦血管疾病事件、心肌缺血/梗塞 (部分為致命)、低血壓、高血壓及心律不整案例報告。

Infliximab 輸注期間或開始輸注後 2 小時內曾有短暫視力衰退的案例報告。輸注期間應監測病人，如果發生嚴重反應，則停止輸注。有關反應的進一步處置，應依據表徵及症狀 [請參考不良反應 (6)]。

5.9 神經系統反應

Infliximab 與其他抑制 TNF 的藥物與少見的全身性血管炎中樞神經系統症狀表現、癲癇、新發生或惡化(臨床症狀和/或放射性顯影證實)之中樞神經系統髓鞘脫失疾病(包括多發性硬化、視神經炎)，與周邊髓鞘脫失疾病(包含 Guillain-Barr 症候群)有關。對患有這些神經系統疾病者處方 Ixifi 時應謹慎，且如果這些疾病發生，應考慮停用 Ixifi。

5.10 與 Anakinra 併用

在併用 anakinra 與 etanercept(另一種 TNF-α阻斷劑)的臨床試驗中，曾發現嚴重感染症及嗜中性白血球減少症，且與 etanercept 單獨使用相較，該併用並未增加臨床效益。因為 etanercept 與 anakinra 的併用具有引起不良反應的性質，所以併用 anakinra 與其他 TNF-α阻斷劑也可能導致相似的毒性。因此，不建議 Ixifi 與 anakinra 併用。

5.11 與 Abatacept 併用

在臨床試驗中，比起單獨使用 TNF 阻斷劑，同時併用 TNF 阻斷劑和 abatacept 與較高的感染風險(包括嚴重感染)有關，且該併用並未增加臨床效益。因此，不建議 Ixifi 與 abatacept 併用[請參考藥物間交互作用(7.1)]。

5.12 同時與其他生物製劑併用

目前沒有同時使用 infliximab 與其他生物製劑以治療 Ixifi 適用疾病的充分資料。不建議同時使用 Ixifi 與這些生物製劑，因為可能會增加感染的風險[請參考藥物間交互作用 (7.3)]。

5.13 生物性疾病調節抗風濕藥物(DMARDs)之間的轉換

由一種生物製劑轉換至另一種生物製劑時需謹慎，因為併存的生物活性可能進一步增加感染的風險。

5.14 自體免疫

Infliximab 的治療可能會導致自身抗體生成，且在很少見的情況下，可能導致類狼瘡症候群(lupus-like syndrome)的發生。若病人在接受 Ixifi 治療後出現可能是

類狼瘡症候群的症狀，應停止 Ixifi 的治療[請參考不良反應(6.1)]。

5.15 活毒疫苗/治療用感染性藥物

目前接受抗 TNF 治療的病人接種活毒疫苗的反應或活毒疫苗導致之二次傳播感染的資料有限。使用活毒疫苗可能導致感染，包括散播性的感染。建議使用 Ixifi 時不要同時接種活毒疫苗。對於懷孕期間接受 Ixifi 治療的女性病人所生產的嬰兒，給予活毒疫苗時需謹慎小心(曾有這類嬰兒給予 BCG 疫苗而發生 BCG 感染致死個案)，因為 infliximab 已知可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。

使用其他治療用感染性藥物如減毒細菌(例如:BCG 膀胱灌注以治療癌症)可能導致感染，包括散播性的感染。建議使用 Ixifi 時不要同時使用治療用感染性藥物。

建議所有小兒病人在開始 Ixifi 治療前，將截至當時所需之全部疫苗接種完畢。接種疫苗到開始 Ixifi 治療的間隔時間須符合現行的疫苗接種準則。

6. 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於不同臨床試驗在執行條件上可能有極大的差異，因此某一種藥物於臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物於其臨床試驗觀察到的不良反應發生率作直接比較，亦可能無法預測臨床實務上在更廣泛人口中的不良反應發生率。

成人的不良反應(以下段落來自原開發廠 infliximab 之臨床試驗數據)

在此所描述的數據資料來自 4779 名接受 infliximab 治療的成人病人(1304 名類風濕性關節炎、1106 名克隆氏症、202 名僵直性脊椎炎、293 名乾癬性關節炎、484 名潰瘍性結腸炎、1373 名斑塊型乾癬及 17 名其他疾病)，其中包括 2625 名治療超過 30 週的病人與 374 名治療超過 1 年的病人。[小兒病人的不良反應請見不良反應(6.1)。]最常見的停止治療原因之一為輸注相關反應(例如：呼吸困難、潮紅、頭痛及皮疹)。

輸注相關反應

在臨床試驗中，輸注反應的定義為在輸注期間或輸注結束 1 小時內所發生的任何不良反應。在第 3 期臨床試驗中，使用 infliximab 治療的病人中有 18%曾發生輸注反應，而在使用安慰劑的病人中則有 5%。以 infliximab 治療且曾在誘導治療期間發生輸注反應的病人中，27%的病人在維持治療期間也曾發生輸注反應。在誘導治療期間沒有發生輸注反應的病人中，9%的病人曾在維持治療期間

發生輸注反應。

在所有 infliximab 輸注中，3%的病人曾出現非特異性症狀、如發燒或寒顫，1%的病人曾出現心肺反應(主要為胸痛、低血壓、高血壓或呼吸困難)，而少於 1%的病人曾出現搔癢、蕁麻疹或兩者綜合的症狀與心肺反應。少於 1%的病人曾出現嚴重輸注反應，包括過敏反應、痙攣、紅斑疹及低血壓。約 3%的病人曾因輸注反應而停用 infliximab，且所有病人在治療和/或停止輸注後即恢復。首次輸注 infliximab 後，其後續的 infliximab 輸注並沒有較高的輸注反應發生率。

變得對 infliximab 抗體呈陽性反應的病人比呈陰性反應的病人更可能出現輸注反應(約 2 到 3 倍)。同時使用免疫抑制劑似乎可一併降低 infliximab 抗體與輸注反應發生率[請參考不良反應(6.1)及藥物間交互作用(7.4)]。

重新給藥後的輸注反應

在一項中度至重度乾癬病人的臨床試驗中，比較長期維持治療，與急性發作後以 infliximab 重新誘導治療，評估兩種治療方式的療效。再次治療組中，4% (8/219)病人出現嚴重的輸注反應，而維持治療組則不到 1% (1/222)。納入試驗的病人沒有併用任何免疫抑制劑治療。在本試驗中，嚴重輸注反應主要發生於第 2 週的第 2 次輸注，症狀包括(但不限於)呼吸困難、蕁麻疹、臉部水腫、低血壓。所有個案皆停用 infliximab 及/或開始接受其他治療，可完全緩解輸注反應的表徵及症狀。

遲發性反應/重新給藥後的反應

在乾癬研究中，大約 1%的 infliximab 治療病人可能出現遲發性過敏反應，一般通報為血清疾病，或是合併關節痛、肌痛伴隨發燒、皮疹，這些反應通常於重新輸注後的 2 週內發生。

感染

Infliximab 臨床試驗中，接受 infliximab 治療的病人中(平均追蹤期為 51 週)有 36%發生需要治療的感染，而在安慰劑組病人中(平均追蹤期為 37 週)則有 25%。最常通報的感染為呼吸道感染(包括竇炎、咽炎及支氣管炎)與泌尿道感染。在接受 infliximab 治療的病人中，嚴重感染包括了肺炎、蜂窩性組織炎、膿瘍、皮膚潰瘍、敗血病及細菌感染。臨床試驗中，曾通報 7 個伺機性感染的案例，2 例為球黴菌病(其中 1 例死亡)、2 例為組織漿菌病(其中 1 例死亡)、以及肺囊蟲病、土壤絲菌病(nocardiosis)與巨細胞病毒各 1 例。14 名病人發生結核病，其中 4 名因粟粒性結核(miliary tuberculosis)死亡。在藥品上市後也曾通報其他結核病案例(包括散播性結核)。大部分結核病的案例發生在 infliximab 治療開始後 2 個月內，而且可能為潛伏性疾病的復發[請參考警語及注意事項(5.1)]。

在 54 週的 Crohn's II 試驗期間，15%的瘻管性克隆氏症病人曾出現新的瘻管相關膿瘍。

在潰瘍性結腸炎病人的一個 infliximab 臨床試驗中，接受 infliximab 治療的病人中(平均追蹤期為 41 週)有 27%曾通報以抗微生物劑進行感染的治療，而在安慰劑組病人中(平均追蹤期為 32 週)則有 18%。在潰瘍性結腸炎病人中所通報的感染類型(包括嚴重感染)與在其他臨床試驗中通報的相似。

嚴重感染發生前可能出現全身症狀如發燒、寒顫、體重減輕及疲倦。然而，大部分嚴重感染也可能是從局部感染處的徵兆及症狀開始。

自體抗體/類狼瘡症候群

臨床試驗中，在基期為抗核抗體(ANA)陰性且接受 infliximab 治療的病人中，約有 1/2 於試驗期間演變成 ANA 陽性，而在安慰劑組病人中則有 1/5。在接受 infliximab 治療的病人中約有 1/5 可以偵測到新的抗雙股 DNA 抗體，而在安慰劑組病人中則為 0%。然而，狼瘡與類狼瘡症候群的通報案例仍屬很少見。

惡性腫瘤

在對照試驗中，相對於接受安慰劑治療的病人，接受 infliximab 治療的病人有較多發生惡性腫瘤的案例[請參考警語及注意事項(5.2)]。在一探究中度至重度有吸菸或曾吸菸的 COPD 病人使用 infliximab 的隨機分配對照臨床試驗中，157 名病人以相似於類風濕性關節炎及克隆氏症的 infliximab 使用劑量治療。其中 9 名接受 infliximab 治療的病人發生惡性腫瘤(其中 1 名為淋巴瘤)，追蹤期的發生率為每百病人-年 7.67 例(追蹤期中位數為 0.8 年，95%信賴區間為 3.51-14.56)。在 77 名對照組的病人中有 1 名通報發生惡性腫瘤，追蹤期的發生率為每百病人-年 1.63 例(追蹤期中位數為 0.8 年，95%信賴區間為 0.04-9.10)。大部分的惡性腫瘤發生於肺部或頭頸部。

心臟衰竭病人

在一評估中度至重度心臟衰竭病人(NYHA 等級 III/IV；左心室射出分率≦35%)接受 infliximab 治療的隨機分配試驗中，150 名病人隨機分配至在第 0、2 及 6 週接受 infliximab 10 mg/kg、5 mg/kg 及安慰劑三種輸注治療。接受 10 mg/kg infliximab 治療之病人因心臟衰竭惡化造成的死亡率與住院率較高。第 1 年時，infliximab 10 mg/kg 組有 8 名病人死亡，而 infliximab 5 mg/kg 組與安慰劑組分別有 4 名病人死亡。相較於安慰劑組，呼吸困難、低血壓、心絞痛與頭暈症狀在 infliximab 10 mg/kg 與 5 mg/kg 組有增加的趨勢。目前尚未有 infliximab 用於輕度心臟衰竭病人(NYHA 等級 I/II)的試驗[請參考禁忌症(4)及警語及注意事項(5.5)]。

免疫原性

Infliximab 的治療與 infliximab 抗體形成有關。用以測定病人檢體中 infliximab 抗體的檢測方法會受到血清中 infliximab 干擾，可能導致低估病人的抗體形成率。病人接受 3 劑誘導治療接續維持劑量治療後，經 1 到 2 年 infliximab 的治療，產生 infliximab 抗體的機率約為 10%。克隆氏症病人在停藥間隔(drug-free interval)超過 16 週後接受 infliximab 治療，有較高的機率產生 infliximab 抗體。在類風濕性關節炎與克隆氏症病人中，接受免疫抑制藥物治療(如 6-MP/AZA 或 MTX)時產生抗體的情況較少。

以上數據係反映在 ELISA 分析法中對 infliximab 抗體呈現陽性結果的病人比例，且該結果極仰賴分析法之敏感性和專一性。此外，於分析法中觀察到的抗體陽性發生率可能會受到數個因素影響，包括檢體處理、檢體採集時間、併用藥物及既有疾病等。基於這些理由，將 infliximab 的抗體發生率與其他藥物的抗體發生率進行比較可能造成誤導。

肝毒性

曾有很少數接受 infliximab 治療的病人有嚴重肝臟損傷(包括急性肝臟衰竭與自體免疫性肝炎)的通報案例[請參考警語及注意事項(5.4)]。慢性 B 型肝炎病毒帶原的病人接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療，曾發生 B 型肝炎病毒的再活化[請參考警語及注意事項(5.3)]。

在類風濕性關節炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎與斑塊型乾癬的臨床試驗中，相較於對照組，接受 infliximab 治療的病人有較高比例觀察到轉胺酶濃度上升(ALT 的上升比 AST 常見)(表 1)，不論是單獨使用 infliximab 或以 infliximab 併用其他免疫抑制藥物治療皆有此現象。一般而言，病人的 ALT 與 AST 濃度升高係為無症狀的，不論是繼續或停用 infliximab、或併用藥物的調整，該異常情形會因而減少或消失。

表 1. 原開發廠 infliximab 臨床試驗中 ALT 濃度上升病人的比例

	ALT 濃度上升的病人比例					
	>1 到< 3 倍正常值上限		≧3 倍正常值上限		≧5 倍正常值上限	
	安慰劑	Infliximab	安慰劑	Infliximab	安慰劑	Infliximab
類風濕性關節炎 [a]	24%	34%	3%	4%	<1%	<1%
克隆氏症 [b]	34%	39%	4%	5%	0%	2%
潰瘍性結腸炎 [c]	12%	17%	1%	2%	<1%	<1%
僵直性脊椎炎 [d]	15%	51%	0%	10%	0%	4%
乾癬性關節炎 [e]	16%	50%	0%	7%	0%	2%

斑塊型乾癬 [f]	24%	49%	<1%	8%	0%	3%

[a] 安慰劑組病人接受 methotrexate，而 infliximab 組病人同時接受 infliximab 及 methotrexate。追蹤期中位數為 58 週。

[b] 在 2 項第 3 期的克隆氏症臨床試驗中，安慰劑組病人在試驗開始時接受初始劑量為 5 mg/kg 的 infliximab，而在維持治療期接受安慰劑。被隨機分配到安慰劑維持治療組且之後轉為接受 infliximab 治療的病人，會被包括在 infliximab 組的 ALT 分析中。追蹤期中位數為 54 週。

[c] 追蹤期中位數為 30 週。確切而言，安慰劑組的追蹤期中位數為 30 週，而 infliximab 組為 31 週。

[d] 安慰劑組的追蹤期中位數為 24 週，而 infliximab 組為 102 週。

[e] infliximab 組的追蹤期中位數為 39 週，而安慰劑組為 18 週。

[f] 取自 2 項第 3 期乾癬試驗所得之 ALT 值(infliximab 組的追蹤期中位數為 50 週，而安慰劑組為 16 週)。

其他不良反應(以下段落來自原開發廠 infliximab 之臨床試驗數據)

目前已經有 4779 名接受 infliximab 治療之成人病人的安全性數據資料，其中包括 1304 名類風濕性關節炎、1106 名克隆氏症、484 名潰瘍性結腸炎、202 名僵直性脊椎炎、293 名乾癬性關節炎、1373 名斑塊型乾癬與 17 名其他疾病的病人。[小兒病人的其他不良反應請見不良反應(6.1)。]表 2 顯示在所有接受 4 次以上輸注的類風濕性關節炎病人中，發生率≧5%的不良反應。在接受 infliximab 治療的類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、斑塊型乾癬與克隆氏症病人身上觀察到的不良反應，其類型與發生頻率都很相近，但是腹痛除外，接受 infliximab 治療的克隆氏症病人中有 26%發生腹痛。在克隆氏症的試驗中，並沒有足夠未曾接受 infliximab 治療的病人人數與追蹤期間，以提供較有意義的比較。

表 2. 原開發廠 infliximab 臨床試驗中，在接受四次以上輸注的類風濕性關節炎病人中，發生率≧5%的不良反應

	安慰劑	Infliximab
	(n=350)	(n=1129)
追蹤期平均值	59	66
腸胃道		
噁心	20%	21%
腹痛	8%	12%
腹瀉	12%	12%
消化不良	7%	10%
呼吸系統		
上呼吸道感染	25%	32%
竇炎	8%	14%

咽炎	8%	12%
咳嗽	8%	12%
支氣管炎	9%	10%
皮膚與四肢疾病		
皮疹	5%	10%
搔癢	2%	7%
全身性疾病		
疲倦	7%	9%
疼痛	7%	8%
阻抗機轉疾病(Resistance mechanism disorders)		
發燒	4%	7%
念珠菌病	3%	5%
中樞與周邊神經疾病		
頭痛	14%	18%
肌肉骨骼系統疾病		
關節痛	7%	8%
泌尿系統疾病		
泌尿道感染	6%	8%
心血管疾病，一般		
高血壓	5%	7%

臨床試驗中最常觀察到的嚴重不良反應為感染[請參考不良反應(6.1)]。其他與藥物相關且發生率≧0.2%或具臨床顯著性的嚴重不良反應依身體系統分列如下：
全身：過敏反應、水腫
血液：全血球減少症
心血管：低血壓
腸胃道：便秘、腸阻塞
中樞與周邊神經：頭暈
心跳與心律：心跳徐緩
肝臟與膽囊：肝炎
代謝與營養：脫水
血小板、出血與凝血：血小板減少症
腫瘤：淋巴瘤
紅血球：貧血、溶血性貧血
阻抗機轉：蜂窩性組織炎、敗血病、血清疾病、類肉瘤病(sarcoidosis)
呼吸系統：下呼吸道感染(包括肺炎)、肋膜炎、肺水腫
皮膚與四肢：排汗增加
血管(心外)：血栓性靜脈炎

白血球與網狀內皮：白血球減少症、淋巴結腫大(lymphadenopathy)

小兒病人的不良反應(以下段落來自原開發廠 infliximab 之臨床試驗數據)

小兒克隆氏症

在接受 infliximab 治療的小兒病人中觀察到的不良反應，與在成人克隆氏症中觀察到的略有差異。茲於以下段落討論這些差異。

相對於接受類似療程的 385 名成人克隆氏症病人，在 54 週期間經隨機分配使用 5 mg/kg infliximab 的 103 名小兒克隆氏症病人較常通報下列不良反應：貧血(11%)、白血球減少症(9%)、潮紅(9%)、病毒感染(8%)、嗜中性白血球減少症(7%)、骨折(7%)、細菌感染(6%)及呼吸道過敏反應(6%)。

在小兒克隆氏症臨床試驗中，隨機分配的小兒病人中有 56%通報發生感染，而在成人克隆氏症臨床試驗 Study I 的成人病人中則有 50%通報發生感染。在小兒克隆氏症臨床試驗中，每 8 週給藥的病人相較於每 12 週給藥的病人，其通報發生感染的頻率較高(分別為 74%與 38%)，然而每 8 週維持治療組中有 3 名病人通報嚴重感染，每 12 週維持治療組中則有 4 名。最常通報發生的感染為上呼吸道感染及咽炎，最常通報的嚴重感染則為膿瘍。通報出現肺炎的病人有 3 名(2 名在每 8 週維持治療組，1 名在每 12 週維持治療組)。在每 8 週維持治療組中通報出現帶狀疱疹的病人則有 2 名。

在小兒克隆氏症臨床試驗中，18%隨機分配的病人曾發生一次或多次的輸注反應，其在各治療組間並無太大差異。在小兒克隆氏症臨床試驗的 112 名病人中，並未出現嚴重輸注反應，有 2 名病人出現非嚴重的過敏性反應。

在小兒克隆氏症臨床試驗中，所有病人均接受穩定劑量的 6-MP、AZA 或 MTX，除不確定結果的檢體外，24 名病人中有 3 名病人具有 infliximab 抗體。雖然共有 105 名病人接受 inflixmab 抗體的檢驗，但因其中 81 名病人的檢體受分析時檢體存 在之 infliximab 干擾、無法認定呈陰性反應，所以被歸類為不確定結果的檢體。

在克隆氏症臨床試驗中，有 18%的小兒病人其 ALT 升高至正常值上限(ULN)的 3 倍；有 4%其 ALT 升高至≧3 倍 ULN，而有 1%升高至≧5 倍 ULN。(追蹤期中位數為 53 週。)

小兒潰瘍性結腸炎

總體而言，在小兒潰瘍性結腸炎和成人潰瘍性結腸炎(Study UC I 與 Study UC II)的臨床試驗中所通報的不良反應大致相當。在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，最

常見的不良反應是上呼吸道感染、咽炎、腹部疼痛、發燒、和頭痛。

在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，60 名接受治療的病人中有 31 名(52%)通報發生感染，其中 22 名(37%)需口服或非口服抗微生物治療。發生感染的病人比例在小兒潰瘍性結腸炎試驗與小兒克隆氏症試驗相似，但比成人潰瘍性結腸炎試驗(Study UC I and Study UC II)高。在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，每 8 週維持治療組的總體感染發生率為 13/22 (59%)。上呼吸道感染(7/60 [12%])和咽炎(5/60 [8%]) 是最常被通報的呼吸系統感染。所有接受治療病人中則有 12% (7/60)曾通報嚴重感染。

在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，除不確定結果的檢體外，19 名病人中有 4 名具有 infliximab 抗體。雖然共有 52 名病人接受檢驗，但因其中 33 名病人的檢體受分析時檢體存在之 infliximab 干擾、無法認定呈陰性反應，所以被歸類為不確定結果的檢體。

在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，有 17% (10/60)的小兒病人其 ALT 升高至正常值上限(ULN)的 3 倍；有 7% (4/60)其 ALT 升高至≧3 倍 ULN，而有 2% (1/60)升高至≧5 倍 ULN(追蹤時間中位數為 49 週)。

總體而言，60 名接受治療的病人中有 8 名(13%)曾發生 1 次或多次的輸注反應，其中包括每 8 週維持治療組其 22 名病人中的 4 名(18%)。沒有發生嚴重輸注反應的通報。

在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，45 名病人在 12-17 歲組，15 名病人在 6-11 歲組。因各次群組的病人數目都太少，所以無法針對安全性事件受年齡的影響性作出明確的結論。較年輕組中，比起較年長組，有較高比例的嚴重不良事件(40%比 18%)和因不良事件而停止用藥(40%比 16%)的病人。雖然發生感染的比例也是在較年輕組中較高(60%比 49%)，但發生嚴重感染的比例在兩個年齡組中相似(6-11 歲組 13%比 12-17 歲組 11%)。6-11 歲組與 12-17 歲組兩者整體的不良反應(包括輸注反應)比例相似(13%)。

6.2 上市後經驗

原開發廠 Infliximab 核准後使用於成人與小兒病人期間，曾有不良反應的通報。由於這些不良反應是由不確定人數的群體自發性通報而得，因此不一定能可靠地估計出其發生頻率，或確立其與暴露在 infliximab 中的因果關係。

以下為原開發廠 infliximab 核准後，使用期間曾通報過的不良反應(有些案例結果為死亡)：嗜中性球減少[請參考警語及注意事項(5.6)]、間質性肺病(包括肺纖

維化/間質性肺炎和非常少見且進展迅速的疾病)、原發性血小板減少性紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura)、血栓性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura)、心包膜積水、全身性和皮膚的血管炎、多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)、周邊髓鞘脫失疾病(如 Guillain-Barr 症候群、慢性脫髓鞘多發性神經炎[chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]和多發性運動神經病變[multifocal motor neuropathy])、新發現和惡化的乾癬(所有亞型包括膿皰型，主要是掌蹠膿疱症)，橫斷性脊髓炎(transverse myelitis)和神經病變(也曾觀察到其他的神經反應) [請參考警語及注意事項(5.9)]，急性肝衰竭，黃疸、肝炎、膽汁鬱積[請參考警語及注意事項(5.4)]，嚴重感染[請參考警語及注意事項(5.1)]和腫瘤，包括黑色素瘤、莫克爾氏(Merkel)細胞癌及子宮頸癌[請參考警語及注意事項(5.2)]。

輸注相關反應

在上市後的經驗中，曾有與使用 infliximab 相關之過敏反應案例(包括喉/咽水腫、嚴重的支氣管痙攣及癲癇)。

也曾通報與 infliximab 輸注期間或輸注後 2 小時內相關之心肌缺血/梗塞和暫時性視力喪失等很少見的案例。

小兒病人的不良反應

藥物上市後，曾通報以下發生於兒童的嚴重不良反應案例：感染(有些為致命)，包括伺機性感染及結核病、輸注反應和過敏反應。

藥物上市後，使用 infliximab 治療之小兒族群曾通報過的嚴重不良反應也包括惡性腫瘤，包括肝脾 T 細胞淋巴瘤[請參考加框警語、警語及注意事項(5.2)]、暫時性肝臟酵素異常、類狼瘡症候群與自體免疫抗體的產生。

7. 藥物交互作用

7.1 與 Anakinra 或 Abatacept 併用

其他 TNF-α 阻斷劑的臨床試驗顯示，併用 anakinra 或 abatacept 會提高嚴重感染的風險，且未能增加臨床效益。因為這些與 TNF-α 阻斷劑的併用顯示有引起不良反應的性質，所以 anakinra 或 abatacept 與其他 TNF-α 阻斷劑併用也可能導致相似的毒性。因此，不建議 Ixifi 與 anakinra 或 abatacept 併用。[請參考警語及注意事項(5.9 及 5.10)]。

7.2 與 Tocilizumab 併用

應避免併用 tocilizumab 與生物性疾病調節抗風濕藥物(DMARDs)如 TNF 拮抗劑

(包括 Ixifi)，因為會增加免疫抑制與提高感染的風險。

7.3 與其他生物製劑併用

不建議同時使用 Ixifi 與其他生物製劑以治療 Ixifi 適用的疾病[請參考警語及注意事項(5.11)]。

7.4 Methotrexate(MTX)和其他合併用藥

尚未執行特定的藥物交互作用試驗(包括與 MTX 的交互作用)。在類風濕性關節炎或克隆氏症的原開發廠 infliximab 臨床試驗中，大部分病人接受一種或多種的併用藥物治療。在類風濕性關節炎中，併用藥物除了 MTX 外，尚有非類固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)、葉酸、皮質類固醇和/或麻醉劑。而克隆氏症併用的藥物則有抗生素、抗病毒藥物、皮質類固醇、6-MP/AZA 及胺基水楊酸。在乾癬性關節炎的原開發廠 infliximab 臨床試驗中，大約有一半的病人同時使用 MTX 及非類固醇類抗發炎藥物、葉酸及皮質類固醇。併用 MTX 可能會降低 infliximab 抗體的產生且增加 infliximab 濃度。

7.5 免疫抑制劑

接受免疫抑制劑治療的克隆氏症病人比起未接受免疫抑制劑者，易有較少的輸注反應[請參考不良反應(6.1)]。血清中 infliximab 的濃度似乎不會受到基期使用其他克隆氏症治療藥物(包括皮質類固醇、抗生素[metronidazole 或 ciprofloxacin]及胺基水楊酸)的影響。

7.6 細胞色素 P450 受質

在慢性發炎期間，細胞激素的增加(例如：TNF-α 、IL-1、IL-6、IL-10、IFN)可能會抑制 CYP450 酵素的形成。因此，拮抗細胞激素活性的分子，例如 infliximab，理應可使 CYP450 酵素的形成正常化。對於正接受屬 CYP450 受質且治療指數狹窄的藥物治療的病人，在開始或停用 Ixifi 時，建議監測藥物效用(例如：warfarin)或藥物濃度(例如：cyclosporine 或 theophylline)，且個別藥物的劑量可視需要進行調整。

7.7 活毒疫苗/治療用感染性藥物

建議使用 Ixifi 時不要同時接種活毒疫苗[請參考警語及注意事項(5.14)]。
建議使用 Ixifi 時不要同時使用治療用感染性藥物[請參考警語及注意事項(5.14)]。

8. 使用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 B 級。目前仍不清楚 Ixifi 用於懷孕婦女是否會造成胎兒傷害或影響生殖能力。應僅在有明確地需求時才可給予懷孕婦女 Ixifi 治療。因為除了人類與黑猩猩外，infliximab 無法對其他動物的 TNF-α 產生交叉作用(cross-react)，所以原開發廠 infliximab 並未執行動物生殖試驗。在小鼠發育毒性試驗中使用可選擇性抑制小鼠 TNF-α 功能活性的抗體類似物時，並未觀察到母體毒性、胚胎毒性或致畸胎性的證據。在藥效學動物模式試驗中，使用 10 到 15 mg/kg 劑量的抗 TNF 抗體類似物可產生最大的療效，而在使用高達 40 mg/kg 劑量的動物生殖實驗中則顯示沒有不良反應產生。

如同其他 IgG 抗體，infliximab 可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。因此，這些嬰兒發生感染的風險可能增加，給予這些嬰兒活毒疫苗時必須謹慎小心[請參考警語及注意事項(5.14)]。

8.2 授乳的母親

目前仍不知道 infliximab 是否會分泌至母乳中或經攝入後全身吸收。因為許多藥物及免疫球蛋白會分泌至母乳中，且 infliximab 具有造成受母乳餵養嬰兒產生不良反應的潛在風險，所以女性在使用 Ixifi 期間不應哺乳。應視本藥對授乳母親的重要性，以決定是否停止哺乳或停用本藥。

8.3 小兒使用

以 infliximab 誘導及維持療程治療 6 至 17 歲小兒克隆氏症與小兒潰瘍性結腸炎病人的安全性和有效性已獲確立。然而，目前尚未有 infliximab 用於小於 6 歲的克隆氏症或潰瘍性結腸炎兒童病人的試驗。

小兒克隆氏症

Ixifi 適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反應不佳之小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。[請參考加框警語、警語及注意事項(5)、適應症與用法(1.2)、劑量與給藥(2.2)、臨床試驗(13.2)及不良反應(6.1)]。

原開發廠 Infliximab 用於小兒克隆氏症病人的試驗僅在傳統的免疫抑制劑併用下執行。Infliximab 對小兒克隆氏症病人的長期(超過一年)安全性與有效性尚未於臨床試驗中確立。

小兒潰瘍性結腸炎

Ixifi 用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17

歲)病人之安全性和有效性，可由原開發廠 infliximab 針對成人所進行的充分且有良好對照的試驗證據，與 60 名 6-17 歲的小兒病人中收集到額外的安全性及藥物動力學資料支持。[請參考臨床藥理學(11.3)、劑量與給藥(2.4)、不良反應(6.1)和臨床試驗(13.4)]。Infliximab 對於誘導並維持粘膜癒合的有效性無法確立。雖然 41 位病人在第 8 週的內視鏡檢查其 Mayo 內視鏡分項分數(Mayo endoscopy subscore)為 0 或 1，但誘導期為開放性設計且缺乏控制組。僅有 9 名病人選擇性地在第 54 週作了內視鏡檢查。

在小兒潰瘍性結腸炎試驗中，試驗開始時大約一半的病人同時併用免疫調節藥物(AZA、6-MP、MTX)。基於 HSTCL 的風險，當 Ixifi 與其他免疫抑制劑併用時應謹慎評估其風險與效益。

Infliximab 對於小兒潰瘍性結腸炎病人的長期(超過一年)安全性與有效性尚未於臨床試驗中確立。

8.4 老年人使用

在類風濕性關節炎的原開發廠 infliximab 臨床試驗中，雖然 65 歲以上病人無論是 infliximab 治療組或對照組都具有比年輕人高的嚴重不良反應發生率，但 181 名罹患類風濕性關節炎的 65 歲以上病人與年輕病人相較，在療效與安全性上並未觀察到整體性的差異。

在克隆氏症、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎與乾癬性關節炎的原開發廠 infliximab 試驗中，並未有足夠的 65 歲以上病人人數可用來判斷相較於 18 至 65 歲的病人，其反應是否有差異。通常老年人發生感染的機率較高。接受 infliximab 治療的病人中，65 歲以上的病人較未滿 65 歲者有較高的嚴重感染發生率，因此在治療老年人時應謹慎小心[請參考不良反應(6.1)]。

9. 藥物過量

曾給予高達 20 mg/kg 的單一劑量且未產生任何直接的毒性作用。如果發生藥物過量，建議監測病人任何的不良反應或作用之徵兆或症狀，並立即給予適當的症狀治療。

10. 說明

Ixifi 的有效成分為 infliximab，是一種對人類腫瘤壞死因子-α (TNF-α)具專一性的嵌合型 IgG1κ 單株抗體(由人類固定區段和小鼠可變區段所組成)。它的分子量大約為 149.1 千道耳頓(kilodalton)。Infliximab 的製造係利用連續灌流的方式培養重組細胞株，再以一系列的步驟(包括去活化與移除病毒)純化而得。

Ixifi 為無菌、白色的凍晶粉末，以靜脈輸注的方式給藥。Ixifi 注射時以 10 mL 的無菌注射用水溶解，溶解後 pH 值約為 6.0。每一單次使用的小瓶內含活性成分 100 mg infliximab。其他非活性成分包括琥珀酸二鈉(六水合物)、琥珀酸、蔗糖、聚山梨醇酯 80。不含防腐劑。

11. 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Infliximab 藉由與水溶性及穿膜型式的 TNF-α 形成高親合力結合及抑制 TNF-α 與其受體結合來中和 TNF-α 的生物活性。Infliximab 不會中和 TNF-β (lymphotoxin-α)，TNF-β 是一種與 TNF-α 使用相同受體的相關細胞激素。TNF-α 的生物活性包括：誘導促發炎細胞激素如介白素(IL) 1 與 6、藉由增加內皮層的通透性與內皮細胞及白血球黏著分子的表現來促進白血球的移動、活化嗜中性白血球與嗜酸性白血球的功能活性、誘導急性期反應物及其他肝臟蛋白、及滑膜細胞(synoviocyte)和/或軟骨細胞生成的組織降解酵素。表現出穿膜型 TNF-α 的細胞與 infliximab 結合後，不論在活體外或活體內皆會被溶解。Infliximab 在各種使用人類纖維母細胞、內皮細胞、嗜中性白血球、B 及 T 淋巴細胞與上皮細胞的活體外生物檢測中，皆顯示可抑制 TNF-α 的功能活性。這些生物反應標記與 infliximab 發揮臨床效用的作用機轉之間的關聯性，目前仍未知。在棉頂狨(cotton-top tamarin)結腸炎模式中，抗 TNF-α 的抗體可降低疾病的活動性，且在以膠原蛋白誘導關節炎的小鼠模式中可減少滑膜炎與關節侵蝕。在持續表現人類 TNF-α 而演變為多發性關節炎的基因轉殖小鼠中，infliximab 可防止疾病發生，且發病後給予 infliximab 可使受侵蝕的關節癒合。

11.2 藥效學

在類風濕性關節炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及斑塊型乾癬病人的相關組織與體液中，皆可發現 TNF-α 的濃度上升。以 infliximab 治療克隆氏症可減少腸道發炎區域受到發炎細胞滲透及 TNF-α 的產生，並降低固有層(lamina propria)中可表現 TNF-α 及干擾素之單核細胞比例。類風濕性關節炎或克隆氏症病人在接受 infliximab 治療後，血清中介白素-6(IL-6)與 C-反應蛋白(CRP)的濃度與基期值相比有降低的現象。與未治療之病人的細胞相比，接受 infliximab 治療的病人其周邊血液淋巴球，在數量上或在活體外試驗中對細胞分裂刺激的增生反應上並未顯著降低。這些藥效學活性與 infliximab 發揮臨床效用的作用機轉之間的關聯性，目前仍未知。

11.3 藥物動力學(本章節來自 infliximab 原開發廠藥品之臨床試驗數據)

成人以靜脈輸注(IV)給予 3 mg/kg 至 20 mg/kg 單一劑量後，其劑量與血清中最高濃度呈線性相關。穩定狀態下的分佈體積與劑量無關，且顯示 infliximab 主

要分佈於血管腔室中。以單一劑量給予類風濕性關節炎病人 3 mg/kg 至 10 mg/kg、克隆氏症病人 5 mg/kg 及乾癬性關節炎病人 3 mg/kg 至 5 mg/kg 的藥物動力學結果顯示，infliximab 的末相半衰期(terminal half-life)中位數為 7.7 至 9.5 天。

給予 infliximab 首次劑量後，在第 2 週與第 6 週的重複輸注可預期每一次治療後的濃度經時變化(concentration-time profiles)。每 4 週或每 8 週重複給予 3 mg/kg 或 10 mg/kg 的 infliximab 並沒有發生 infliximab 的全身性累積。Infliximab 抗體的生成會增加 infliximab 的清除率。在以 infliximab 維持劑量 3 mg/kg 至 10 mg/kg 治療後的第 8 週，血清中 infliximab 濃度的中位數約介於 0. 5 至 6 mcg/mL 之間；然而，當病人變得對 infliximab 抗體呈陽性反應時，就無法檢測到 infliximab 的濃度(< 0.1 mcg/mL)。由年齡、體重或性別所區分的病人次族群中，並未發現其清除率與分佈體積有重大差異。目前仍未知肝臟或腎臟功能明顯受損的病人在清除率或分佈體積上是否具有差異。

小兒(6 至 17 歲)與成人之克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人在注射 5 mg/kg 後，其 infliximab 的藥物動力學特性(包括高峰和低谷的濃度和末相半衰期)均相似。

12. 非臨床毒理學(本章節來自 infliximab 原開發廠藥品之非臨床試驗數據)

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

非臨床試驗的結果對於人類風險的重要性目前未知。曾進行一重複劑量毒性試驗以評估給予 cV1q 抗小鼠 TNF-α 的小鼠之致腫瘤性。cV1q 是一種抗體類似物，會抑制小鼠 TNF-α 的功能。試驗動物被分派到 3 種劑量組(對照組、每週給予 10 mg/kg 或 40 mg/ kg cV1q)的其中 1 組，且為期 6 個月。在小鼠中每週 10 mg/kg 及 40 mg/kg 的劑量分別為在人類克隆氏症中(每週 5 mg/kg)的 2 和 8 倍。結果顯示，cV1q 對小鼠並不造成致腫瘤性。分別在小鼠的活體內微核試驗或沙門氏菌－大腸桿菌(Ames)試驗中都未發現 infliximab 對小鼠有基因斷裂性(clastogenic)或突變性作用。一利用人類淋巴球進行的試驗中，並未發現染色體變異。目前仍不知道 infliximab 是否可能損害人類的生育力。在一生育力與一般生殖毒性試驗中(使用的小鼠抗體類似物亦用於六個月慢性毒性試驗)，並未發現生殖力的損害。

13. 臨床試驗(以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

13.1 克隆氏症

活動性克隆氏症

Infliximab 單一劑量及多劑量的安全性及療效是以 2 項隨機分配、雙盲、安慰劑

對照臨床試驗來評估，共有 653 名對先前傳統療法未有充分反應之中度至重度的活動性克隆氏症病人[克隆氏症活動性指數(CDAI)介於 220 到 400 之間]參與試驗。允許併用穩定劑量的胺基水楊酸鹽、皮質類固醇與/或免疫調節藥物，且有 92%的病人持續使用一種以上的上述藥物。

在 108 名病人的單一劑量試驗中，16% (4/25)的安慰劑組病人在第 4 週達到臨床反應(CDAI 減少的分數≧70)，而接受 5 mg/kg infliximab 治療的病人則有 81% (22/27) ($p < 0.001$，雙尾，Fisher ’ s Exact test)。此外，4% (1/25)安慰劑組的病人與 48% (13/27)接受 5 mg/kg infliximab 治療的病人在第 4 週達到臨床緩解 (CDAI < 150)。

在多劑量試驗中(ACCENT I [Study Crohn’s I])，545 名在第 0 週時接受 5 mg/kg 劑量治療的病人被隨機分配到三個治療組的其中之一：安慰劑維持組在第 2 與 6 週及之後的每 8 週接受安慰劑的治療；5 mg/kg 維持組在第 2 與 6 週及之後的每 8 週接受 5 mg/kg 劑量的治療；1 0 mg/kg 維持組在第 2 與 6 週接受 5 mg/kg 劑量的治療，之後每 8 週接受 10 mg/kg 劑量的治療。在第 2 週具有反應的病人，與沒有反應的病人分開進行隨機分配與分析。在第 6 週後允許皮質類固醇的減量。

第 2 週時，有 57% (311/545)的病人具有臨床反應。第 30 週時，5 mg/kg 維持組與 10 mg/kg 維持組，相較於安慰劑維持組，有顯著較高比例的病人達到臨床緩解(表 3)。

此外，5 mg/kg 與 10 mg/kg 劑量的 infliximab 維持組，相較於安慰劑維持組，有顯著較高比例的病人在第 54 週具有臨床緩解，且可以停止皮質類固醇的使用 (表 3)。

表 3. 臨床緩解與類固醇的停用

	單一劑量 5 mg/kg[a]	三種誘導劑量[b]	
	安慰劑維持組	Infliximab 維持組每 8 週給藥一次	
		5 mg/kg	10 mg/kg
第 30 週	25/102	41/104	48/105
臨床緩解	25%	39%	46%
P 值[c]		0.022	0.001
第 54 週			
病人已獲緩解能	6/54	14/56	18/53
停用皮質類固醇[d]	11%	25%	34%

P 值 [c]	0.059	0.005

[a] Infliximab 於第 0 週使用

[b] 在第 0、2 及 6 週使用 infliximab 5 mg/kg

[c] P 值代表與安慰劑的成對比較(pairwise comparison)

[d] 基期接受皮質類固醇者

Infliximab 維持組(5 mg/kg 與 10 mg/kg)的病人與安慰劑維持組相比，維持反應的時間較長(圖 1)。在第 30 及 54 週，5 mg/kg 與 10 mg/kg infliximab 治療組與安慰劑維持組相比，在疾病特定之發炎性腸道疾病問卷(IBDQ)中(特別是在腸道與全身性部分)，以及在一般健康相關生活品質問卷(SF-36)中的身體總合分數部分，都可以觀察到相較於基期的顯著改善。

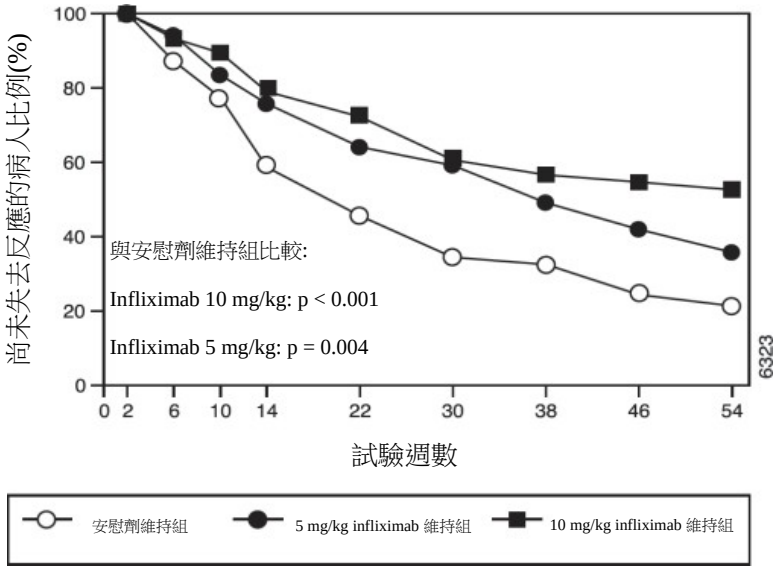

圖 1. 在 54 週間尚未失去反應的病人比例(Kaplan-Meier 估計值)

在 78 位基期具有黏膜潰瘍且參與內視鏡檢查附加試驗的子群組病人中，43 位 infliximab 維持組的病人中有 13 位於第 10 週內視鏡檢查顯示有黏膜癒合，而 28 位安慰劑組的病人中只有 1 位。在第 10 週顯示有黏膜癒合的 infliximab 治療組的病人中，12 位中有 9 位在第 54 週時仍然有黏膜癒合。

對於達到反應其後失去反應的病人，可間歇性地給予比在隨機分配時劑量高 5 mg/kg 之 infliximab。大部分此類病人對該較高劑量有反應。在第 2 週無反應的病人中，59% (92/157) infliximab 維持組病人在第 14 週時有反應，而安慰劑維持組則只有 51% (39 /77)。對於在第 14 週仍無反應的病人，繼續治療並不會顯著增加反應[參考劑量與給藥(2)]。

瘻管性克隆氏症

Infliximab 的安全性與療效是以 2 項雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗來評估，參與試驗的病人為具瘻管病程至少 3 個月以上的瘻管性克隆氏症病人。允許併用穩定劑量的皮質類固醇、5-胺基水楊酸、抗生素、MTX、6-mercaptopurine(6-MP)和/或 azathioprine(AZA)。

第一項試驗中，94 名病人共在第 0、2 及 6 週時接受三劑安慰劑或 infliximab。在 5 mg/kg infliximab 組有 68% (21/31)的病人(P = 0.002)具有瘻管反應(即，在至少連續兩次門診中輕微壓迫後的腸皮瘻管引流數目減少 50%以上，且期間克隆氏症用藥沒有增加或亦未進行克隆氏症手術)，而在 10 mg/kg infliximab 組為 56% (18/32) (P = 0.021)，在安慰劑組則有 26% (8/31)。接受 infliximab 治療的病人的開始瘻管反應的時間及瘻管反應持續期間之中位數分別為 2 與 12 週。infliximab 治療的病人有 52%達到所有瘻管閉合，而安慰劑組的病人則僅有 13% (P < 0.001)。

在第二項試驗(ACCENT II [Study Crohn's II])中，納入的病人必須至少要有一個的腸皮瘻管引流(位於肛門周圍或腹部)。所有的病人在第 0、2 及 6 週時接受 5 mg/kg 的 infliximab 治療，病人於第 14 週時被隨機分配到安慰劑維持組或 5 mg/kg infliximab 維持組。病人在第 14 週時開始接受維持劑量且之後每 8 週給藥一次，直到第 46 週。在第 10 與 14 週都有瘻管反應(瘻管反應的定義與第一項試驗相同)的病人與沒有反應的病人會分別進行隨機分配。主要療效指標為具有瘻管反應病人從隨機分配到失去瘻管反應所經歷的時間。

在接受隨機分配的病人中(296 名初始納入試驗之病人中的 273 名病人)，87%有肛門瘻管，14%有腹部瘻管，8%病人同時還有直腸陰道瘻管。超過 90%的病人先前曾接受過免疫抑制劑及抗生素的治療。

第 14 週時，65% (177/273)的病人具有瘻管反應。隨機分配到 infliximab 維持組的病人，相較於安慰劑維持組的病人，其瘻管反應維持的時間較長(圖 2)。第 54 週時，38% (33/87)以 infliximab 治療的病人沒有引流瘻管，而以安慰劑治療的病人中則為 22% (20/90) (P = 0.02)。與安慰劑維持組相比，infliximab 維持組的病人有較少住院的趨勢。

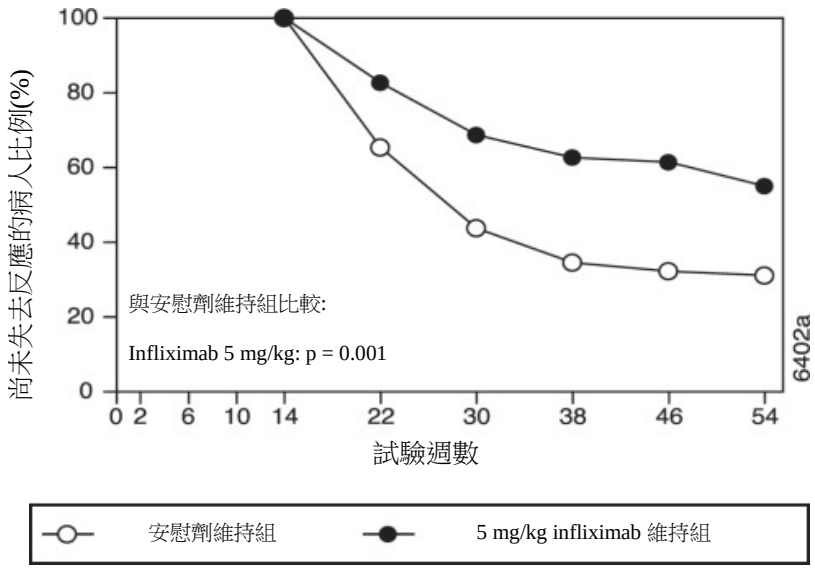

圖 2. 在 54 週期間，病人尚未失去瘻管反應之比例的生命表估計值

達到瘻管反應後又再失去瘻管反應的病人，於 infliximab 維持治療時的劑量可比隨機分配之劑量增加 5 mg/kg。安慰劑維持組的病人中，66%(25/38)的病人對 5 mg/kg infliximab 有反應，而 57% (12/21)的 infliximab 維持組病人對 10 mg /kg 的劑量有反應。

接受 infliximab 治療後第 14 週仍未對治療有反應的病人，即使持續給藥也不太可能出現反應。

兩個組別出現新瘻管的病人比例相似(總共 17%)，且出現膿瘍的病人數亦很接近(總共 15%)。

13.2 小兒克隆氏症

Infliximab 的安全性及療效曾於 112 名 6 至 17 歲的中度至重度活動性克隆氏症且對傳統療法無適當反應的小兒病人之隨機分配開放性試驗(Study Peds Crohn's)進行評估。病人年齡中位數為 13 歲且小兒克隆氏症活動性指數(PCDAI)的中位數為 40 (從 0 到 100)。所有病人都必須接受穩定劑量的 6-MP、AZA 或 MTX 治療；35%的病人在基期已併用皮質類固醇。

所有病人皆於第 0、2 及 6 週時接受誘導劑量 5 mg/kg infliximab。在第 10 週時，103 名病人被隨機分配至每 8 週或每 12 週給藥一次的 5 mg/kg infliximab 維持療程。

在第 10 週時，88%的病人出現臨床反應(定義為自基期以來 PCDAI 分數下降 15 分以上，且 PCDAI 總分在 30 分以下)，59%則達到臨床緩解(定義為 PCDAI 分

數在 10 分以下)。

小兒病人在第 10 週達到臨床反應的比例較 Study Crohn's I 中的成人病人達到臨床反應的比例為佳。臨床反應的定義在 Study Peds Crohn's 中是以 PCDAI 分數為基礎，而在成人的 Study Crohn's I 則使用 CDAI 分數。

在第 30 週及第 54 週時，每 8 週給藥組病人有臨床反應的比例較每 12 週給藥組高(第 30 週時 73%比 47%，第 54 週時 64%比 33%)。在第 30 週及第 54 週時，每 8 週給藥組的臨床緩解病人比例亦較每 12 週給藥組更高 (第 30 週時 60%比 35%，第 54 週時 56%比 24%)，(表 4)。

在 Study Peds Crohn's 的基期時併用皮質類固醇的病人，第 30 週達到緩解而能停用皮質類固醇的病人比例，在每 8 週劑量維持組為 46%，在每 12 週劑量維持組則為 33%。在第 54 週時，達到緩解而能停用皮質類固醇的病人比例，在每 8 週劑量維持組為 46%，在每 12 週劑量維持組則為 17%。

表 4. 在小兒克隆氏症原開發廠 infliximab 臨床試驗(study peds Crohn's)的反應和緩解

	5 mg/kg infliximab	
	每 8 週	每 12 週
	治療組	治療組
隨機分配的病人	52	51
臨床反應 [a]		
第 30 週	73%[d]	47%
第 54 週	64%[d]	33%
臨床緩解 [b]		
第 30 週	60%[c]	35%
第 54 週	56%[d]	24%

[a] 定義為自基期以來 PCDAI 分數下降 15 分以上，且 PCDAI 總分在 30 分以下。

[b] 定義為 PCDAI 總分≦10 分

[c] P 值< 0.05

[d] P 值< 0.01

13.3 潰瘍性結腸炎

Infliximab 的安全性及療效是以 2 項隨機分配、雙盲及安慰劑對照的活動性潰瘍性結腸炎臨床試驗(Study UC I 及 UC II)來評估，此試驗收納 728 名對傳統口服療法反應不佳的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎(UC) (Mayo 分數為 6-12 [可能範圍為 0-12]及內視鏡分項分數≧2)病人。允許同時使用穩定劑量的胺基水楊

酸、皮質類固醇和/或免疫調節藥物。在第 8 週後允許皮質類固醇減量。病人在第 0 週隨機分配到安慰劑、5 mg/kg infliximab 或 10 mg/kg infliximab 組，在 Study UC I 中，病人於第 0、2、6 週及之後每 8 週接受治療直到第 46 週為止；而 Study UC II 的病人則在第 0、2、6 週及之後每 8 週接受治療，直到第 22 週為止。在 Study UC II 中，經試驗主持人斟酌，可允許病人持續盲性治療直到第 46 週。

Study UC I 中的病人必須對口服皮質類固醇、6-MP 或 AZA 曾無反應或耐受不良。Study UC II 中的病人必須對上述療法和/或胺基水楊酸曾無反應或耐受不良。在 Study UC I 及 UC II 中，基期接受皮質類固醇(分別為 61%及 51%)、6-MP/AZA (49%及 43%)和胺基水楊酸(70%及 75%)的病人比例相似。Study UC II 比起 UC I，有更多的病人只服用胺基水楊酸(分別為 26%及 11%)治療 UC。臨床反應的定義為自基期以來的 Mayo 分數下降≧ 30%或下降≧3 分，且直腸出血分項分數下降≧1 或直腸出血分項分數為 0 或 1。

臨床反應、臨床緩解及黏膜癒合

在 Study UC I 及 UC II 中，兩個 infliximab 治療組皆比安慰劑組有較高比例的病人達到臨床反應、臨床緩解及黏膜癒合。這些效果皆持續到試驗結束(Study UC I 為第 54 週，Study UC II 為第 30 週)。此外，infliximab 組相較於安慰劑組，有較高比例的病人顯示有持續的反應及緩解(表 5)。

對於基期使用皮質類固醇的病人，infliximab 治療組較安慰劑組有較高比例的病人在第 30 週時達到臨床緩解，且可以停用皮質類固醇(Study UC I 中，infliximab 治療組為 22%，安慰劑組為 10%；Study UC II 中，infliximab 治療組為 23%，安慰劑組為 3%)。在 Study UC I 中，此效果一直維持到第 54 週(infliximab 治療組為 21%，安慰劑組則為 9%)。5 mg/kg 與 10 mg/kg 劑量組大致上有類似的 infliximab 相關反應。

表 5. 潰瘍性結腸炎原開發廠 infliximab 試驗中的反應、緩解及黏膜癒合

	Study UC I			Study UC II		
	安慰劑	5 mg/kg Infliximab	10mg/kg Infliximab	安慰劑	5 mg/kg Infliximab	10mg/kg Infliximab
隨機分配的病人	121	121	122	123	121	120
臨床反應 [a,d]						
第 8 週	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
第 30 週	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
第 54 週	20%	45%*	44%*	不適用	不適用	不適用

持續反應 [d]						
(第 8 週與第 30 週皆有臨床反應)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(第 8 週、第 30 週與第 54 週皆有臨床反應)	14%	39%*	37%*	不適用	不適用	不適用
臨床緩解 [b,d]						
第 8 週	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
第 30 週	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*
第 54 週	17%	35%**	34%**	不適用	不適用	不適用
持續緩解 [d]						
(第 8 週與第 30 週皆有臨床緩解)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*
(第 8 週、第 30 週與第 54 週皆有臨床緩解)	7%	20%**	20%**	不適用	不適用	不適用
黏膜癒合 [c,d]						
第 8 週	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
第 30 週	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
第 54 週	18%	45%*	47%*	不適用	不適用	不適用

*P < 0.001、** P < 0.01

[a] 定義為自基期以來的 Mayo 分數下降≧30%及下降≧3 分，且直腸出血分項分數下降≧1 或直腸出血分項分數為 0 或 1。 (Mayo 分數由 4 個分項分數的總和所構成：排便頻率、直腸出血、醫師的整體評估及內視鏡檢查結果。)

[b] 定義為 Mayo 分數≦2 分，各別分項分數均無> 1。

[c] 定義為 Mayo 分數中的內視鏡檢查分項分數為 0 或 1。

[d] 病人如接受計畫書禁止的藥物變更、接受人工造口術或結腸切除術、或因缺乏療效而中止試驗輸注，自該等事件發生起即被視為無臨床反應、無臨床緩解或無黏膜癒合。

Infliximab 治療至 54 週的期間，所有 Mayo 分項分數皆有一致的改善(Study UC I 的結果顯示於表 6；Study UC II 至第 30 週的結果亦相似)。

表 6. 在原開發廠 infliximab 之 Study UC I 的 54 週期間，Mayo 分項分數代表無活動性或輕度疾病的病人比例

	Study UC I		
		Infliximab	
	安慰劑 (n=121)	5 mg/kg (n=121)	10 mg/kg (n=122)
排便頻率			
基期	17%	17%	10%
第 8 週	35%	60%	58%
第 30 週	35%	51%	53%
第 54 週	31%	52%	51%
直腸出血			
基期	54%	40%	48%
第 8 週	74%	86%	80%
第 30 週	65%	74%	71%
第 54 週	62%	69%	67%
醫師的整體評估			
基期	4%	6%	3%
第 8 週	44%	74%	64%
第 30 週	36%	57%	55%
第 54 週	26%	53%	53%
內視鏡檢查結果			
基期	0%	0%	0%
第 8 週	34%	62%	59%
第 30 週	26%	51%	52%
第 54 週	21%	50%	51%

13.4 小兒潰瘍性結腸炎

Infliximab 用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17 歲)病人之安全性和有效性，可由 infliximab 針對成人所進行的充分且有良好對照的試驗證據，與 60 名 6-17 歲的小兒病人中收集到額外的安全性及藥物動力學資料支持。上述資料來自一項開放性小兒 UC 試驗，共有 60 位 6-17 歲(中位數年齡 14.5 歲)中度至重度潰瘍性結腸炎(Mayo 分數 6 至 12 分；內視鏡分項分數≧2)且對傳統治療無效的小兒病人參與。基期時，Mayo 分數的中位數為 8，53%病人正接受免疫調節治療(6-MP/AZA/MTX)，62%的病人正接受皮質類固醇(效價以 prednisone 換算，每日劑量之中位數為 0.5 mg/kg prednisone)。第 0 週後允許停用免疫調節劑及皮質類固醇減量。

所有的病人皆於第 0、2 及 6 週接受誘導劑量 5 mg/kg infliximab。在第 8 週對

infliximab 沒有反應的病人則不再繼續接受 infliximab 治療，但仍回診作安全性追蹤。在第 8 週時，45 名病人被隨機分配至每 8 週給藥一次之 5mg/kg infliximab 維持組(給藥到第 46 週)，或是每 12 週給藥一次之 5mg/kg infliximab 維持組(給藥到第 42 週)。若病人對治療失去反應，則允許更改為給予較高劑量和/或較頻繁的給藥。

在第 8 週時的臨床反應定義為從基期以來的 Mayo 分數下降≧30%及下降≧3 分，且直腸出血分項分數下降≧1 或直腸出血分項分數為 0 或 1。

在第 8 週的臨床緩解以 Mayo 分數計量，定義為 Mayo 分數≦2 分且各別分項分數均未> 1。臨床緩解也在第 8 週和第 54 週時以小兒潰瘍性結腸炎活動性指數(PUCAI) 評估，定義為 PUCAI 分數<10 分。

在基期和第 8 週進行內視鏡檢查。Mayo 內視鏡分項分數為 0 表示正常或無活動性疾病，分項分數為 1 表示輕度疾病(紅斑、血流減少或輕微脆性)。

在 60 名接受治療的病人中，44 名在第 8 週有臨床反應。在 32 名基期時併用免疫調節劑的病人中，23 名在第 8 週達到臨床反應，而未在基期時併用免疫調節劑的病人，28 名中有 21 名在第 8 週達到臨床反應。以 Mayo 分數計量，60 名病人中有 24 名在第 8 週達到臨床緩解，以 PUCAI 分數計量，51 名病人中有 17 名達到臨床緩解。

在第 54 週時以 PUCAI 分數計量，21 名接受每 8 週維持治療的病人中有 8 名達到臨床緩解，而 22 名接受每 12 週維持治療的病人中有 4 名達到臨床緩解。

在維持治療階段，45 名隨機分配的病人中有 23 名(每 8 週維持組 9 名及每 12 週維持組 14 名)因對治療失去反應，故需提高 infliximab 用藥劑量和/或增加 infliximab 用藥頻率。23 名需要改變劑量的病人中有 9 名在第 54 週達到緩解。其中 7 名病人接受每 8 週 10 mg/kg 的劑量。

13.5 類風濕性關節炎

Infliximab 的安全性及療效是在 2 個多中心、隨機分配、雙盲的樞紐試驗中評估：ATTRACT (Study RA I)及 ASPIRE (Study RA II)。試驗中併用固定劑量(Stable dose)的葉酸、口服型皮質類固醇(每日≤10 mg)及/或非類固醇抗發炎藥物(NSAID)是被允許的。

Study RA I 是一項安慰劑對照試驗，收納 428 名以 MTX 治療後仍有活動性類風濕性關節炎的病人。納入試驗之病人年齡中位數為 54 歲，患病期中位數為 8.4

年，腫脹與觸痛關節計數中位數分別為 20 與 31，MTX 劑量中位數為 15 mg/wk。病人接受安慰劑 + MTX 或選擇 4 種不同劑量/時程的 infliximab+ MTX：併用 MTX 且在第 0、2 和 6 週靜脈(IV)輸注 3 mg/kg 或 10 mg/kg 的 infliximab，之後每 4 或 8 週接受額外輸注 infliximab。

Study RA II 是一項安慰劑對照試驗，包括三組活性治療組，總共收納 1004 名未接受過 MTX 治療，且其活動性類風濕性關節炎罹病期少於三年的病人。納入試驗之病人年齡中位數為 51 歲，罹病期中位數為 0.6 年，腫脹與觸痛關節計數中位數分別為 19 與 31，且 80%以上的病人在基期就患有關節侵蝕。在隨機分配的情況下，所有病人投予 MTX(在第 8 週時最佳化到 20 mg/wk)以及在第 0、2 與 6 週及之後每 8 週給予安慰劑、3 mg/kg 或 6 mg/kg 的 infliximab。

只使用 infliximab 而無同時使用 MTX 的資料目前仍然有限 [請參考不良反應 (6.1)]。

臨床反應

Study RA I 中，由美國風濕病學院反應準則(ACR 20)所測量，所有劑量/時程的 infliximab + MTX 與安慰劑+MTX 組相比，皆能改善徵兆與症狀，即，有較高比例的受試者達到 ACR 20、50 及 70 的標準(表 7)。從第 2 週開始就可以觀察到改善的情況，且一直維持到第 102 週。在 infliximab + MTX 組所有病人，與安慰劑+MTX 組相較之下，ACR 20 的每一個項目都觀察到較好的結果(表 8)。以 infliximab 治療的組別比安慰劑組有更多的病人達到主要臨床反應(表 7)。

Study RA II 中，在治療 54 週後，兩種 infliximab + MTX 的劑量組與單獨使用 MTX 相比，若以 ACR 20、ACR 50 及 ACR 70 的反應來測量，其徵兆與症狀具有統計上顯著較好的改善(表 7)。以 infliximab 治療的組別比安慰劑組有更多的病人達到主要臨床反應(表 7)。

表 7. ACR 反應 (病人百分比)

		Study RA I					**Study RA II**	
		Infliximab + MTX					**Infliximab + MTX**	
		3 mg/kg		**10 mg/kg**			**3 mg/kg**	**6 mg/kg**
反應	**安慰劑 + MTX**	**每 8 週**	**每 4 週**	**每 8 週**	**每 4 週**	**安慰劑 + MTX**	**每 8 週**	**每 8 週**
	(n=88)	**(n=86)**	**(n=86)**	**(n=87)**	**(n=81)**	**(n=274)**	**(n=351)**	**(n=355)**
ACR 20								
第 30 週	20%	50%[a]	50%[a]	52%[a]	58%[a]	N/A	N/A	N/A
第 54 週	17%	42%[a]	48%[a]	59%[a]	59%[a]	54%	62%[c]	66%[a]

表 7. ACR 反應 (病人百分比)								
		Study RA I					Study RA II	
		Infliximab + MTX					Infliximab + MTX	
		3 mg/kg		10 mg/kg			3 mg/kg	6 mg/kg
反應	安慰劑 + MTX	每 8 週	每 4 週	每 8 週	每 4 週	安慰劑 + MTX	每 8 週	每 8 週
ACR 50								
第 30 週	5%	27%[a]	29%[a]	31%[a]	26%[a]	N/A	N/A	N/A
第 54 週	9%	21%[c]	34%[a]	40%[a]	38%[a]	32%	46%[a]	50%[a]
ACR 70								
第 30 週	0%	8%[b]	11%[b]	18%[a]	11%[a]	N/A	N/A	N/A
第 54 週	2%	11%[c]	18%[a]	26%[a]	19%[a]	21%	33%[b]	37%[a]
主要臨床反應[#]	0%	7%[c]	8%[b]	15%[a]	6%[c]	8%	12%	17%[a]

主要臨床反應定義為在 study RA I 試驗的 102 週期間，或在 study RA II 試驗的 54 週期間，連續 6 個月有達到 70% ACR 反應(連續回診期間至少 26 週)。

[a] P≤0.001

[b] P<0.01

[c] P<0.05

表 8. 在基期與第 54 週 ACR 20 的各個項目組成 (Study RA I)				
	安慰劑 + MTX		Infliximab + MTX[a]	
	(n=88)		(n=340)	
項目 (中位數)	基期	第 54 週	基期	第 54 週
觸痛關節數目	24	16	32	8
腫脹關節數目	19	13	20	7
疼痛[b]	6.7	6.1	6.8	3.3
醫師整體性評估[b]	6.5	5.2	6.2	2.1
病人整體性評估[b]	6.2	6.2	6.3	3.2
失能指數 (HAQ-DI)[c]	1.8	1.5	1.8	1.3
CRP (mg/dL)	3.0	2.3	2.4	0.6

[a] 包括使用所有 infliximab + MTX 劑量/時程的受試者

[b] 視覺類比量表 (0 代表最佳，10 代表最差)

[c] 健康評估問卷，含八大評分項目：穿著打扮、起身、進食、走路、個人衛生、觸物、握物、日常活動 (0 代表最佳，3 代表最差)

放射性反應

雙手與雙腳上的結構性損傷在第 54 週時以放射性顯影來評估，且以 van der

Heijde-modified Sharp (vdH-S)分數來評估與基期之間的變化。Van der Heijde-modified Sharp (vdH-S)分數藉由測量關節侵蝕的數目與大小，以及手/腕及足部關節狹窄程度來評估結構性損傷程度。

在 Study RA I 中，大約 80%的病人在第 54 週以及約有 70%的病人在第 102 週有配對的 X 光資料。在第 54 週可以觀察到使用 infliximab 可抑制結構性損傷的惡化 (表 9) ，且可維持到第 102 週。

在 Study RA II 中，大於 90%的病人至少有兩個以上可評估的 X 光資料。Infliximab + MTX 治療組與單獨使用 MTX 治療組相較之下，在第 30 週與第 54 週可以觀察到結構性損傷惡化受到抑制 (表 9)。病人接受 infliximab + MTX 合併治療，相較於單獨接受 MTX 治療，不論基期急性期反應物(ESR 和 CRP)數值正常或升高，病人結構性損傷的惡化皆較輕微：急性期反應物數值升高且單獨接受 MTX 治療的病人中，vdH-S 分數惡化的平均值為 4.2 單位，相較於 infliximab + MTX 合併治療的病人 vdH-S 分數惡化的平均值為 0.5 個單位。急性期反應物數值正常且單獨接受 MTX 治療的病人，vdH-S 分數惡化的平均值為 1.8 單位，相較於 infliximab + MTX 合併治療的病人，vdH-S 分數惡化的平均值為 0.2 單位。在接受 infliximab + MTX 治療的病人中，59%沒有結構性損傷的惡化 (vDH-S 分數≤0 單位)，而接受 MTX 單獨治療的病人只有 45%沒有惡化。在病人於試驗開始時無關節侵蝕的次族群中，infliximab + MTX 治療組維持一年無關節侵蝕狀態的比例高於 MTX 單獨治療組，分別為 79% (77/98) 與 58% (23/40) (P<0.01)。相較於 MTX 單獨治療組 (59%)，infliximab + MTX 治療組 (47%)較少的病人發展出其他正常關節的侵蝕。

表 9. 從基期到第 54 週的放射性顯影變化

		Study RA I			**Study RA II**	
		Infliximab + MTX			**Infliximab + MTX**	
		3 mg/kg	**10 mg/kg**		**3 mg/kg**	**6 mg/kg**
	安慰劑 + MTX	**每 8 週**	**每 8 週**	**安慰劑 + MTX**	**每 8 週**	**每 8 週**
	(n=64)	**(n=71)**	**(n=77)**	**(n=282)**	**(n=359)**	**(n=363)**
總分						
基期						
平均值	79	78	65	11.3	11.6	11.2
中位數	55	57	56	5.1	5.2	5.3
自基期以來的變化						

平均值	6.9	1.3[a]	0.2[a]	3.7	0.4[a]	0.5[a]
中位數	4.0	0.5	0.5	0.4	0.0	0.0
侵蝕分數						
基期						
平均值	44	44	33	8.3	8.8	8.3
中位數	25	29	22	3.0	3.8	3.8
自基期以來的變化						
平均值	4.1	0.2[a]	0.2[a]	3.0	0.3[a]	0.1[a]
中位數	2.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0
關節腔狹窄(JSN)分數						
基期						
平均值	36	34	31	3.0	2.9	2.9
中位數	26	29	24	1.0	1.0	1.0
自基期以來的變化						
平均值	2.9	1.1[a]	0.0[a]	0.6	0.1[a]	0.2
中位數	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] 與安慰劑比較，*P*<0.001。

日常生活功能

身體功能(physical function)與失能是利用健康評估問卷 (HAQ-DI) 及一般健康相關生活品質問卷 SF-36 來評估。

在 Study RA I 中，相較於安慰劑 + MTX 治療組，所有 infliximab + MTX 劑量/時程治療組，在 HAQ-DI 及 SF-36 整體生理層面分數(54 週來的平均) 顯示出自基期起具顯著改善，且在 SF-36 整體心理層面分數上並無惡化。HAQ-DI 從基期到第 54 週的改善中位數 (四分位數間距) 分別為安慰劑 + MTX 治療組的 0.1 (-0.1, 0.5)，與 infliximab + MTX 治療組的 0.4 (0.1, 0.9) (p<0.001)。HAQ-DI 與 SF-36 的作用皆維持到 102 週。在所有 infliximab + MTX 劑量/時程治療組，大約有 80%病人持續試驗到第 102 週。

在 Study RA II 中，相較於 MTX 單獨治療組，infliximab 治療組從基期到到第 54 週期間 HAQ-DI 的平均，皆顯示出較大的改善；infliximab + MTX 治療組為 0.7，MTX 單獨治療組為 0.6 (*P*≤0.001)。SF-36 整體心理層面分數則沒有觀察到惡化的現象。

13.6 僵直性脊椎炎

Infliximab 在活動性僵直性脊椎炎病人的安全性及療效，是以 279 名所參與的一項隨機分配、多中心、雙盲及安慰劑對照的試驗進行評估。病人年齡介於 18 到 74 歲，而僵直性脊椎炎是以修正後的僵直性脊椎炎紐約診斷標準來界定。活動性疾病的病人必須同時有 Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數 (BASDAI) 分數>4 (BASDI 可能的範圍介於 0 到 10 之間)及脊椎疼痛分數>4 分(視覺類比量表 [VAS]，介於 0 到 10)。具有脊椎完全性關節黏連的病人排除在研究之外，且禁用疾病調節的抗風濕藥物(DMARD) 與全身性皮質類固醇。在第 0、2、6、12 及 18 週時靜脈輸注 5 mg/kg 的 Infliximab 或安慰劑。

第 24 週時，僵直性脊椎炎徵兆及症狀的改善，是以病人達到 ASAS 反應標準之 20%改善(ASAS 20)的比例進行評估，在 infliximab 治療組與安慰劑組達到 ASAS 20 的比例分別為 60%及 18% (p < 0.001)。第 2 週就可以觀察到改善的情形，而且維持到第 24 週(圖 3 與表 10)。

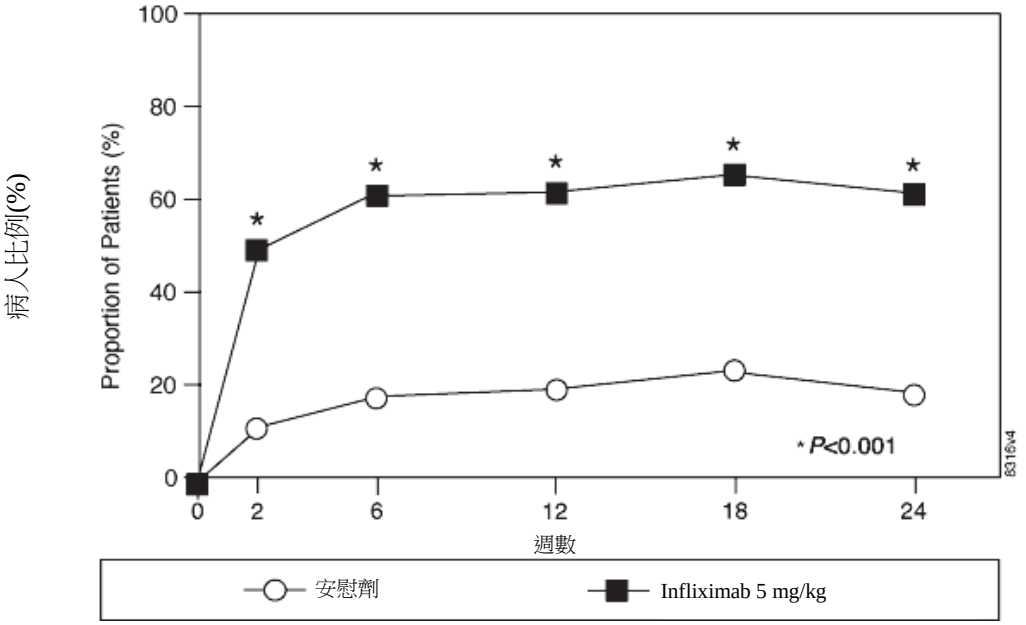

圖 3. 達到 ASAS 20 反應的病人比例

第 24 週時，以 ASAS 反應標準測量僵直性脊椎炎徵兆及症狀達到 50%與 70% 改善的病人 (分別為 ASAS 50 與 ASAS 70) ，Infliximab 治療組的比例分別為 44%和 28%，而安慰劑組則分別為 9%與 4% (*P*<0.001，infliximab 與安慰劑比較)。22% Infliximab 治療組的病人達到低疾病活動性 (定義 ASAS 四種反應參數值皆小於 20 [可能的範圍介於 0 到 100 mm])，而安慰劑組只有 1% (*P*<0.001)。

表 10. 僵直性脊椎炎疾病活動量表的各個組成			
	安慰劑	**Infliximab 5 mg/kg**	

	(n=78)		(n=201)		
	基期	24 週	基期	24 週	*P* 值
ASAS 20 反應標準(平均值)					
病人整體評估 [a]	6.6	6.0	6.8	3.8	<0.001
脊椎疼痛 [a]	7.3	6.5	7.6	4.0	<0.001
BASFI[b]	5.8	5.6	5.7	3.6	<0.001
發炎 [c]	6.9	5.8	6.9	3.4	<0.001
急性期反應物					
CRP[d] 中位數 (mg/dL)	1.7	1.5	1.5	0.4	<0.001
脊椎活動性 (cm，平均值)					
改良的 Schober test[e]	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
胸部伸展 [e]	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
耳垂距牆壁 [e]	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02
脊柱側彎 [e]	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03

[a] VAS 的測量值中，0 代表「無」，10 代表「嚴重」

[b] Bath 僵直性脊椎炎功能指數 (BASFI)中 10 個問題的平均分數

[c] 發炎，BASDAI6 個問題中最後 2 個問題的平均分數

[d] CRP 的正常範圍是 0 至 1.0 mg/dL

[e] 脊椎活動性正常值：改良的 Schober's test (腰椎彎曲試驗)：>4 cm；胸部伸展：>6 cm；耳垂距牆壁：<15 cm；脊柱側彎：>10 cm

第 24 週時，在一般健康相關生活品質問卷 SF-36 整體生理層面分數中，在 infliximab 治療組從基期以來的改善中位數為 10.2，安慰劑組為 0.8 (*P*<0.001)。而不論是 infliximab 治療組或安慰劑組在 SF-36 整體心理層面分數都沒有變化。

此試驗的結果與 70 名僵直性脊椎炎病人參與的多中心、雙盲、安慰劑對照試驗相似。

14. 儲存與包裝

請將未開啟的 Ixifi 玻璃小瓶保存於 2ºC 到 8ºC (36ºF 到 46ºF) 的冷藏設備中。若超過外盒與小瓶上的有效期限，請勿使用 Ixifi。本品不含防腐劑。

未開啟的 Ixifi 玻璃小瓶在最高 30°C (86°F)的溫度下亦可保存最多 6 個月，但不得超過原本的有效期限。新的有效期限必須謄寫於外盒上。離開冷藏保存狀態

後，Ixifi 不得返回冷藏保存狀態。

以無菌注射用水配製後的產品存放在 2ºC - 30°C，其物理與化學性質可維持 24 小時穩定。從微生物學的觀點來看，應在調配與稀釋完成後 3 小時內開始輸注。如在無菌條件下配製輸注溶液，使用者應確保配製後的溶液在 2ºC - 8ºC 不得超過 24 小時。

包裝：
100 毫克玻璃小瓶裝；100 支以下盒裝

版本：MOH 20190628-2

製造廠：
Pfizer Manufacturing Belgium NV
地址：
Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

原料藥製造廠：
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
地址：
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach an Der Riss, Germany

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單) :
久裕企業股份有限公司
地址：
桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓，3 樓 B 區，1 樓 A 區

藥商：
美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司
地址：
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓