

B 型肝炎免疫人血球蛋白注射液

Hepatitis B Immune Globulin (Human)

HyperHEP B S/D

衛署菌疫輸字第 000452 號

性狀

HyperHEP B S/D為經過溶劑／界面活性劑處理過的B型肝炎免疫球蛋白無菌溶液，用於肌肉注射，產品不含防腐劑且包材不含乳膠(latex-free)。HyperHEP B S/D的製備方法是自人類血漿以冷乙醇分離法製備而成；捐贈者的血液中必須含有抗B型肝炎表面抗原的高效價抗體(anti-HBs)。此免疫球蛋白自溶解的 Cohn fraction II中分離出。Fraction II溶液被調整成含0.3% tri-n-butyl phosphate (TNBP)及0.2% sodium cholate的最後濃度。在加入溶劑 (TNBP) 及界面活性劑 (sodium cholate) 後，將溶液加熱到30°C、並維持該溫度至少六小時。在病毒去活化的步驟後，以沈澱、過濾、及最後的超過濾、透析過濾的方式去除反應劑。調配 HyperHEP B S/D為 pH值6.4-7.2、內含0.21-0.32M甘胺酸、15-18%的蛋白質溶液，再將之置於最終容器內，在20 - 27°C下，培養21-28天。

每小瓶或每針劑內含有的anti-HBs抗體效價，等於或大於美國藥物食品管理局（FDA生物評估及研究中心）的參考品，此參考品對照世界衛生組織的B型肝炎免疫球蛋白標準，相當於每毫升220個國際單位(>220 IU)。在製造 HyperHEP B S/D 的過程中，典型的有套膜、或無套膜的病毒其活性被移除及被去活化的步驟已在實驗室中被証實可行。人類免疫缺乏病毒第一型 (HIV-1) 被選為血液製品的相關病毒；牛病毒性下痢病毒(BVDV)被選為做C型肝炎病毒的模型；選用假性狂犬病毒(PRV)做為疱疹病毒與其他大型有套膜DNA病毒的模型；Reo病毒第三型，由於它可對抗物理或化學性的去活化作用，因此被選為無套膜病毒的模型。以Cohn分離方法收集Cohn Fraction II過程中的兩個步驟可有效去除典型的有套膜及無套膜的病毒：其一是在Fraction II加上III W懸浮液後，沈澱並移去Fraction III，成為Effluent III的過程；其二是將Effluent III過濾成為Filtrate III的步驟。溶解的Cohn Fraction II在加入TNBP/sodium cholate的時候，可有效地將有套膜病毒去活化。

此外，使用經實驗設計的病原體做為評估變異性庫賈氏症(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 與庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 病原的模型，研究產品製造過程中，降低傳播性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathy; TSE)傳染的能力。²²⁻²⁵

HyperHEP B S/D產品製程經研究證實，當混和血漿經過Effluent III 分離過程，可有效地清除TSE(達6.7 log₁₀)。這些實驗提供一個合理的結論，在純化製程中可有效地移除原料中可能含有的少量CJD/vCJD感染原。

賦形劑成分：

Glycine, Water for Injection, 以Sodium carbonate調整pH值。

臨床藥理學

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

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

半衰期的平均值是17.5 - 25天，其中最短的是5.9天、最長的是35天。⁷

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

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

適應症及用法

預防B型肝炎之感染。

[說明]

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

HyperHEP B S/D適用於下列暴露後預防的情形：

接觸到含有HBsAg血液的緊急情況

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

HBsAg陽性的母親，嬰兒在出生時接觸

HBsAg陽性的母親生產時，嬰兒有感染B型肝炎病毒的危險，並且可能成為慢性帶原者。^{5,8-10}如果母親是HBeAg陽性，嬰兒的危險性就更大。¹¹⁻¹³母親是HBsAg和HBeAg陽性的嬰兒，出生後立刻給一劑B型肝炎免疫球蛋白（人類），並在初生後儘快接種B型肝炎疫苗，如此預防嬰兒成為B型肝炎病毒帶原者的保護效果可達85-95 %。^{8,14}單獨使用多劑的B型肝炎免疫球蛋白（人類）、或只使用疫苗系列，效果約為70-90 %。若僅用一劑B型肝炎免疫球蛋白（人類），只有50 %的效果。^{8,15}

與HBsAg陽性者性接觸

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

日常接觸急性B型肝炎患者

通常嬰兒會與照顧者有密切的接觸，同時嬰兒在感染急性B型肝炎後變成帶原者的風險較高，因此如果母親或祿母有急性B型肝炎，12個月以下的嬰兒可以B型肝炎免疫球蛋白（人類）及B型肝炎疫苗來預防。⁸

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

禁忌

未知

警語

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

醫師須在處方或使用本製劑前先與病患討論使用本製劑的風險與益處。

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

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

注意事項

總論

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

最好於上臂的三角肌或大腿外側肌肉進行肌肉注射，臀部不應做為例行的注射部位，因為有傷到坐骨神經的危險。注射的部位必須視注射的量多寡而定。¹⁷

生化檢驗

不需要。

藥物交互作用

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

懷孕類別C

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

用於兒童

安全性和有效性都尚未確立。

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

副作用

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

過量

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

劑量與用法

接觸到含有HBsAg血液的緊急情況¹⁵

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

經皮膚、黏膜接觸後，建議的預防用法：（表一）²⁰



colors: Black

K/P Corporation

Client: Grifols Therapeutics LLC

Fonts: Triumvirate, Hiragino

Date: 1/23/2019 (File 2/5), 4/19

ID: 1,11,21

Size: 7" x 16" (Spec 9028538 / 08937815)

Job No. 028453 / 29814 / 32306

Cat. No. 3054750

Edits: reb

Proof 2

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

* 肌肉注射0.06 ml/kg

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

* 放射性免疫檢定分析(RIA) < 10 sample ratio units (SRU), 酵素免疫分析(EIA) 呈現陰性反應。

拒絕接受B型肝炎疫苗者, 給予第一劑的B型肝炎免疫球蛋白後一個月再給第二劑。

HBsAg和HBeAg陽性的母親, 嬰兒出生後的預防

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

與HBsAg陽性者性接觸

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

與B肝患者性接觸的預防用法: (表二)²¹

HBIG*		疫苗	
劑量	建議用藥時間	劑量	建議用藥時間
肌肉注射0.06 ml/kg	性接觸後14天內用一劑	肌肉注射1.0 ml	以HBIG*治療時, 接種第一劑疫苗 ⁸

* HBIG: B型肝炎免疫球蛋白(人類)

⁸ 第一劑可以與B型肝炎免疫球蛋白同時使用, 但注射不同部位。接下來的幾劑應參照疫苗的特定用法。

日常接觸急性B型肝炎患者

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

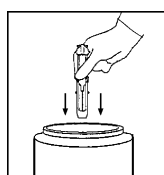
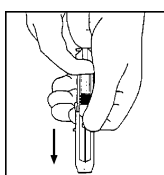
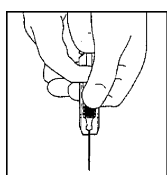
腸外投藥(注射)的製劑, 在溶液及容器許可的情況下, 使用前應以目視檢查是否有顆粒或變色的情形。

肌肉注射, 不可靜脈注射。

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

針劑的使用方法

- 自包裝內取出已充填好的針劑, 拿著針管而非筒柄。
- 順時針旋轉筒柄直到螺紋密合。
- 針頭的橡皮套必須套好, 將筒柄往前推幾厘米, 以突破橡皮塞和玻璃筒管間的磨擦阻力。
- 將針頭套拿掉, 並排除氣泡。【直到要立即注射前, 才將針頭的橡皮套拿掉並準備注射。】
- 將針頭刺進皮下。
- 注射前先抽一下筒柄, 以確定沒有插入靜脈或動脈。
- 注入藥物。
- 將手按在針頭後方, 另一隻手則握緊針頭套並滑向針頭直到針頭套完全蓋住針頭並扣緊, 若未聽到扣緊之喀嗒聲, 則表示針頭套可能沒有完全蓋好。(如圖A及圖B)
- 將用過的注射針頭連同蓋好的針頭套一起丟入廢棄針筒回收容器中。(如圖C)



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

包裝

5 ml小瓶(vial)及1 ml、0.5 ml注射針筒附針頭套(syringe)。HyperHEP B S/D不含防腐劑且包材不含乳膠(latex-free)。

貯存

在2-8°C (36 - 46°F) 下貯存, 勿冷凍。過期後請勿使用。

類別

本藥限由醫師使用。

參考資料

- Grady GF, Lee VA: Hepatitis B immune globulin- prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *N Engl J Med* 293(21): 1067-70, 1975.
- Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al: Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure. *Lancet* 2(7942): 939-41, 1975.
- Krugman S, Giles JP: Viral hepatitis, type B (MS-2-strain). Further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* 288(15): 755-60, 1973.
- Current trends: Health status of Indochinese refugees: malaria and hepatitis B. *MMWR* 28(39): 463-4; 469-70, 1979.
- Jhaveri R, Rosenfeld W, Salazar JD, et al: High titer multiple dose therapy with HBIG in newborn infants of HBsAg positive mothers. *J Pediatr* 97(2): 305-8, 1980.
- Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, et al: Passive-active immunity from hepatitis B immune globulin. *Ann Intern Med* 91(6): 813-8, 1979.
- Scheiermann N, Kuwert EK: Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulins after intramuscular application in man. *Dev Biol Stand* 54: 347-55, 1983.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP): Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. Appendix A: Postexposure Prophylaxis for Hepatitis B. *MMWR* 40(RR-13): 21-25, 1991.
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292(15): 771-4, 1975.
- Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al: Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Am J Dis Child* 131(6): 644-7, 1977.
- Recommendation of the immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Immune globulins for protection against viral hepatitis. *MMWR* 30(34): 423-8; 433-5, 1981.
- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294(14): 746-9, 1976.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105(2): 94-8, 1977.
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, et al: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 2(8359): 1099-102, 1983.
- Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 34(22): 313-35, 1985.
- Szmunness W, Stevens CE, Olesko WR, et al: Passive-active immunisation against hepatitis B: immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1: 575-77, 1981.
- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP): General recommendations on immunization. *MMWR* 2002: 51(RR02), 1-36.
- Beasley RP, Hwang LY: Measles vaccination not interfered with by hepatitis B immune globulin. *Lancet* 1: 161, 1982.
- Ellis EF, Henney CS: Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allerg* 43(1): 45-54, 1969.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on Adult Immunization. Table 9. Recommendations for postexposure prophylaxis for percutaneous or mucosal exposure to hepatitis B, United States. *MMWR* 40(RR-12): 70, 1991.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on Adult Immunization. Table 10. Recommendations for postexposure prophylaxis for perinatal and sexual exposure to hepatitis B, United States. *MMWR* 40(RR-12): 71, 1991.
- Stenland CJ, Lee DC, Brown P, et al: Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 2002. 42(11):1497-500.
- Lee DC, Stenland CJ, Miller JL, et al: A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 2001. 41(4):449-55.
- Lee DC, Stenland CJ, Hartwell RC, et al: Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. *J Virol Methods* 2000. 84(1):77-89.
- Cai K, Miller JL, Stenland CJ, et al: Solvent-dependent precipitation of prion protein. *Biochim Biophys Acta* 2002. 1597(1):28-35.

製造廠: Grifols Therapeutics LLC

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

藥商: 天行貿易股份有限公司

地址: 台北市長安東路一段21號2樓

電話: (02) 2511-0101

中文版本核定日期06/2018 3054750

英文版本修訂日期09/2012 08941117

3054750
(Rev. June 2018)