

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段48
8號

聯絡人：吳幸樺

聯絡電話：27877415

傳真：27877498

電子信箱：hsinghua@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國104年7月30日

發文字號：部授食字第1041406394B號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：公告影本1份(含附件)。(A21020000I104140639402-1. PDF、A21020000I104140639402-2. doc)

主旨：檢送本部修訂「含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品(TNF-Alpha Blockers)之上市後風險管理計畫書」影本乙份，請貴公司依公告內容執行風險管理計畫，請查照。

正本：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司、瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司、嬌生股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心、中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、台灣醫院協會、台灣社區醫院協會、中華民國基層醫療協會、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、台灣藥物臨床研究協會、台灣製藥工業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國藥品行銷暨管理協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、社團法人中華民國學名藥協會、全國藥物不良反應通報中心

2015/07/30
14:55:32章

檔 號：

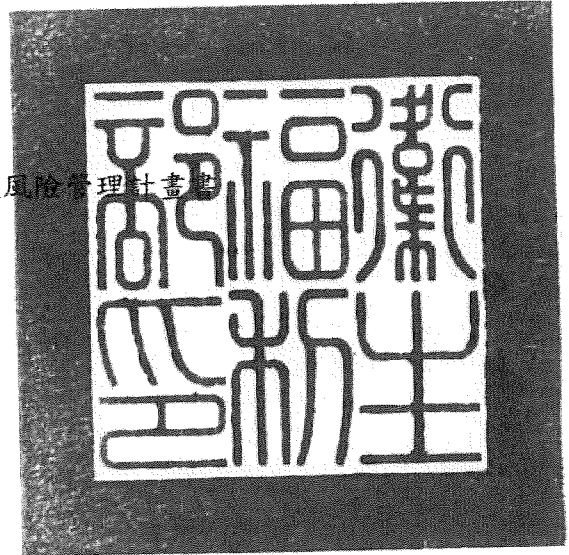
保存年限：

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國104年7月30日

發文字號：部授食字第1041406394A號

附件：含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書



主旨：公告修訂「含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品（TNF-Alpha Blockers）之上市後風險管理計畫書」相關事宜。

依據：

- 一、藥事法第45條及第48條。
- 二、藥物安全監視管理辦法第2條至第4條。
- 三、行政院衛生署（現為衛生福利部）101年4月2日署授食字第1001405934號公告。

公告事項：

- 一、含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品（TNF-Alpha Blockers），自前行政院衛生署（現為衛生福利部）101年4月2日以署授食字第1001405934號公告執行風險管理計畫至今已逾3年，經本部再次彙整各方意見，決議修訂「含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書」如附件。
- 二、持有含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品許可證之藥商，應自

公告日起3個月內依本公告修訂風險管理計畫書，並依修訂後之計畫書執行風險管理計畫。

副本：本部食品藥物管理署藥品組



部長蔣丙煌

本案依分層負責規定
授權組室主管決行

訂

線

腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 之上市後風險管理計畫書

TNF-alpha blockers Risk Management Plan

Version:

Issued Date:

中文名

英文名

成分

藥理分類

劑型

劑量

廠商名

內容

壹. 計畫目的

貳. 方法

- 一、 醫師用藥評估篩選表 (Physician's evaluation and prescribing checklist)
- 二、 病人用藥須知 (Medication guide)
- 三、 教育宣導計畫 (Communication plan)
 - 醫師指導病人用藥與諮詢服務手冊
 - 藥師指導病人用藥與諮詢服務手冊
 - 藥商專業人員訓練計畫

參. 風險管理計畫定期報告

- 一、 定期執行成效評估報告
- 二、 風險管理計畫書之修訂

產品基本資料

中文品名：
英文品名：
成分：
藥理分類：
適應症：
劑型：
劑量：
廠商名：

壹、計畫目的

腫瘤壞死因子阻斷劑類 (TNF-alpha blockers) 能抑制類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏疾病(Crohn's disease)、乾癬症(psoriasis)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)等病人過度分泌的腫瘤壞死因子。跟其他免疫抑制劑一樣，使用該類藥品可能導致病人免疫力降低，進而有可能造成帶有結核桿菌者的結核病發作及病毒性肝炎復發。為確實監控國內使用腫瘤壞死因子阻斷劑在治療中帶來的風險，減少國內病人使用腫瘤壞死因子阻斷劑時發生結核病或 B 型/C 型肝炎之風險，本公司 (○○○) 制定此「腫瘤壞死因子阻斷劑上市後風險管理計畫」(以下簡稱本計畫)。

本計畫係為腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之特殊風險(結核病與病毒性肝炎)而研擬制定，目的在於管控病人用藥時避免此特殊風險之發生，或降低其風險發生率，非用於取代臨床指引或治療準則。

貳、方法

本計畫實施對象包括開立腫瘤壞死因子阻斷劑(例如，Humira®、Enbrel®、Simponi®及其後續核准上市之同類藥品)處方之醫師、依照醫師處方交付藥品之藥師等健康照護專業人員 (Health-care professional, HCP)、使用腫瘤壞死因子阻斷劑的病人和本公司相關內部人員。本計畫係針對國內醫療環境現況而設計，透過風險管理計畫(包括：醫師用藥評估篩選表、病人用藥說明書、教育宣導計畫)之執行，期能有效控制國內病人使用腫瘤壞死因子阻斷劑時發生結核病或 B 型/C 型肝炎病毒再活化的風險。

一、醫師用藥評估篩選表 (Physician's evaluation and prescribing checklist)

TNF-alpha blocker 之「醫師用藥評估篩選表」

一、病人基本資料		
病人姓名：	出生年月日： 年 月 日	年齡：
性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	看診醫院代碼及科別：	病歷號：
國民身份證統一編號：		BMI： (Kg/m ²)
身高： 公分	體重： 公斤：	
疾病之診斷/ICD-9 或 ICD-10 代碼	病名： ICD-9 或 ICD-10 代碼：	
二、病人評估篩檢表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生福利部核准適應症	病人是否符合衛生福利部核准適應症	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為否，宜審慎評估病人用藥風險，並應遵循適應症外使用原則，確實告知病人。	
2. 心衰竭	病人是否有心衰竭？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本藥品可增加心衰竭風險，曾有鬱血性心臟衰竭惡化報告，詳細訊息請見仿單。	
3. 結核病及 B、C 型肝炎篩檢	是否已依結核病及 B、C 型肝炎風險監控計畫進行篩檢及用藥後追蹤管控之準備	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為否，則請依結核及 B、C 型肝炎風險監控計畫進行篩檢。	
4. 活動性感染	病人是否有活動性感染症如，結核病、B 型肝炎、C 型肝炎、敗血症、伺機性感染或其他嚴重感染	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	正處於感染中（包括慢性或局部感染）的病人為本藥品之禁忌。詳見仿單禁忌與感染章節	
5. 活疫苗(live vaccine)接種	病人是否正要接種活疫苗或剛接種活疫苗	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本藥品具免疫抑制作用，不建議與活疫苗接種同時施予。	
6. 脫髓鞘疾病 (demyelinating disorders)	病人是否有脫髓鞘疾病	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	曾有罕見中樞神經去髓鞘失調之不良反應報告，如本項為是，應謹慎使用本藥品。	
7. 惡性腫瘤	病人是否有惡性腫瘤病史	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本藥品具免疫抑制作用，惡性腫瘤病人不建議使用。本藥品與惡性腫瘤之相關性詳見仿單不良反應章節。	
三、病人目前所服用之藥物(例如 B/C 型肝炎治療藥品、結核病治療藥物...)		
四、醫師評估		

腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書

主治醫師簽章：	
---------	--

本篩檢表並非用以取代仿單，詳細安全性資料請參閱仿單。

二、病人用藥須知 (Medication Guide)

腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor; TNF)是人體免疫系統製造的一種蛋白，當體內製造過多時會有關節受損及其他免疫疾病。_____ (藥名)是一種阻斷腫瘤壞死因子的處方藥，藉由影響您的免疫系統，達到治療疾病的目的，但同時也會降低您抵抗感染的能力，非經醫師處方不得使用。由於曾有病人發生嚴重的副作用，因此每次使用_____ (藥名)前，請詳閱此用藥須知。但此用藥須知無法取代醫師向您解說病情或治療方式，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診，與醫師詳談使用該藥品之利弊風險。

我應該知道哪些重要資訊？

_____ (藥名)可能引起之嚴重副作用有：

感染的危險

_____ (藥名)會降低您的免疫系統對抗感染的能力。某些病人使用_____ (藥名)期間會發生嚴重的感染，包括結核病及細菌、病毒、黴菌引起的感染，有時甚至有生命危險。您的醫師會在用藥前、中、後等期間留意您是否發生上述感染。除非經過醫師的風險效益評估，有任何活動性的感染不可使用_____ (藥名)。

有哪些資訊，在開始用藥前必須讓醫師知道？

開始使用_____ (藥名)前有下列情形，請告知您的醫師：

1. 感染現象(無論是否確診或用藥治療)
2. 有下列可能感染之症狀：發燒、畏寒、盜汗、咳嗽或感冒症狀、呼吸急促、痰有血絲、體重減輕、肌肉酸痛、身體任何部位有紅腫熱痛症狀、胃痛或腹瀉、頻尿或解尿有燒灼感、疲倦感。
3. 身體有任何傷口未痊癒。
4. 本身有糖尿病、愛滋病或免疫系統較弱的現象。這現象會使感染的機會增加。
5. 本身有結核病、曾與結核病人有親近的接觸。
6. 是否有或曾有 B 或 C 型肝炎。
7. 目前所有用藥，包括處方藥、非處方藥、維他命、保健食品及中草藥，因必要時醫師需調整您的用藥。建議您保留所有藥品清單，主動出示給您的醫師或藥師。
8. 其他需告知醫師事項
有或曾有神經系統問題(如：多發性硬化症)、心臟衰竭；已有手術排程；已接受或即將接受疫苗注射；對塑膠或乳膠過敏；曾與水痘病人接觸；已懷孕或計畫懷孕；正哺餵母乳或計畫哺乳。

衛生福利部核准_____ (藥名)之適應症

請藥商填入

哪些情形應避免使用_____ (藥名)

有全身性感染現象(菌血症)。

使用_____ (藥名)曾發生之嚴重不良反應

1. B 型肝炎感染或其他感染

2. 神經系統方面

曾有少數病人發生多發性硬化症、癲癇或視神經發炎。若身體部位有任何刺痛或麻木、手腳無力、視覺改變、眩暈等症狀，請立刻就醫。

3. 血液方面

曾有少數病人有血球減少的現象，導致對抗感染及凝血功能降低。發生之症狀包含發燒、瘀青或易出血、臉色蒼白。

4. 心臟衰竭(含新發生或原病情加重)

若您原來就有心臟衰竭問題且需使用_____ (藥名)時，需密切監測心臟功能。使用_____ (藥名)期間，若發生心臟衰竭(無論新發生或原病情加重)的症狀，如呼吸急促、下肢水腫等，應立刻就醫。

5. 牛皮癬

曾有少數病人新發生或原牛皮癬症狀加重，因此用藥期間若發生紅色結痂或含膿水泡，請立刻就醫，以利醫師判斷是否停用_____ (藥名)。

6. 過敏反應

若發生過敏反應，如嚴重皮疹、臉部腫脹、呼吸困難或休克，請立刻就醫。

7. 自體免疫反應

a. 類似紅斑性狼瘡徵候—

若臉、手發生皮疹，且日曬後症狀加劇，請立刻就醫，並定期檢查自體免疫抗體。

b. 自體免疫引起的肝炎

自體免疫肝炎可能導致肝硬化或肝衰竭，甚至死亡。若有感覺非常疲倦、皮膚或眼睛變黃、食慾不振或嘔吐、腹部右側疼痛等症狀，請立刻就醫。

其他常見之不良反應：

1. 注射部位有紅、腫、癢、痛等現象，一般三至五天會消失。若症狀持續或惡化，請與您的醫師聯絡。

2. 上呼吸道感染(如鼻竇感染)

3. 頭痛

4. 皮疹

5. 噁心

以上所列非全部可能發生之不良反應，亦非每一個人都會發生不良反應，詳細內容請參閱最新核准之藥品說明書(仿單)，若有任何其他不適，也應盡速就

醫。若發生非預期反應時，可向衛生福利部建置之全國藥品不良反應通報中心通報，通報電話：(02) 2396-0100，通報傳真：(02) 2358-4100，通報網址：
<https://adr.fda.gov.tw>。

_____ (藥名)之儲存注意事項?

1. 儲存於冰箱冷藏處(2~8°C)
2. 不可冷凍
3. 不可振搖
4. 使用前保持置於原包裝以避光
5. 避免放於孩童可及之處

三、教育宣導計畫 (Communication plan)

本計畫實施對象包括：開立腫瘤壞死因子阻斷劑處方之醫師、依照醫師處方發放藥品之藥師、相關健康照護專業人員、使用腫瘤壞死因子阻斷劑之病人和本公司相關人員，目的在提供關於腫瘤壞死因子阻斷劑的效益及風險與正確用藥安全資訊。

本計畫應針對每年新進之醫療人員進行教育訓練宣導，並提出相關佐證資料（如：活動議程、照片或參與人員之簽名紀錄等），以證明此專業醫藥從業人員曾接受相關教育訓練。

本公司將與各專科醫學會（例如：中華民國風濕病醫學會等）或與其他持有腫瘤壞死因子阻斷劑藥品許可證之藥商合作，共同舉辦教育訓練，內容包括：腫瘤壞死因子阻斷劑治療的各種風險利益、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學及交互作用，尤其是罹患 B/C 型肝炎與結核病方面的風險...等。也將針對所有不良反應可能發生的重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之相關處置及通報流程進行教育訓練及宣導。倘有任何新的重大安全訊息，本公司將即時對所有相關醫療人員及衛生主管機關進行通知。以上相關教育訓練與宣導之內容與紀錄將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，以利後續的成效評估與追蹤。以上相關教育訓練與宣導之內容與紀錄將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，以利後續的成效評估與追蹤。

本公司業務人員亦將於例行性拜訪醫藥人員時進行宣導，並提供必要的資料，包括：藥品處方資料、結核病篩檢、病毒性肝炎篩檢、不良反應通報及本藥品之相關研究文獻。

3.1 醫師指導病人用藥與諮詢服務手冊（用藥前評估及用藥後追蹤）：

所有病人在接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估。

結核病：

所有病人在接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療前，應先接受完整結核病篩檢評估，若為活動性結核病人者應先接受標準結核病藥物治療，暫不得使用腫瘤壞死阻斷劑。若為潛伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療時間須持續達9個月。

- (1) 每位病患必須接受結核病風險評估（Tuberculosis risk assessment 或簡稱 TB risk assessment），包括過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀（signs and symptoms of TB infection）、結核病人接觸史、目前正在使用免疫調節藥品（current immunomodulator drugs）、理學檢查、結核菌素皮內測試（Tuberculin Skin Test; TST）、胸部 X 光檢查（Chest X Ray, CXR）等以排除活動性結核病（含肺外結核）或潛伏結核感染（Latent TB infection; LTBI）的可能性。
- (2) 為了提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩選成效，或考量皮膚狀態不方便使用 TST 者（如乾癬患者等），建議可用 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) 來取代 TST。

- 甲、活動性結核病（含肺外結核）患者，不可使用 TNF-alpha blockers，需通報法定傳染病並接受完整抗結核病藥物治療，與結核病專家密切合作，確保治療之正確性及有效性。
- 乙、根據衛生福利部疾病管制署於 2013 年 8 月出版之結核病診治指引第五版，第十章潛伏結核感染之治療“結論”段，潛伏結核感染治療對象為：愛滋病毒感染者和接受 anti-lymphokines 及其他免疫抑制治療者，TST 反應 ≥ 5 mm，且無臨床結核病證據；此外，在第八章、兒童結核病診治指引亦提及，在 HIV 感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全病患（包括類固醇治療劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）者，將 TST 反應 ≥ 5 mm 視為陽性反應。對於不屬於上述患者，TST 反應之陽性標準請參考疾病管制署出版之最新結核病診治指引。
- 丙、結核病人常以肺外結核為發病徵狀，臨床表現多樣化，有賴臨床醫師提高警覺，以臨床症狀和理學檢查小心追蹤，即使是懷疑肺外結核，仍應完整評估肺內結核及完成相關流程。只要有任何結核病的懷疑，即須及時安排適當檢查，並以組織病理暨培養來診斷肺外結核。
- 丁、如臨床懷疑有活動性疾病，但檢體耐酸性塗片為陰性，可做結核菌核酸增幅檢驗（nucleic acid amplification test, NAA test），執行聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）可提早診斷或排除活動性疾病。診斷方式請參見結核病診治指引第五版第三章結核病的診斷（網路版）

(<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=89B930C89C1C71CF&nowntreeid=6744C19C09435458&tid=B02B73C3D6F15437>)。

- 戊、對胸部 X 光疑似纖維化肺結核病灶者，如未曾接受過完整抗結核治療，建議仍應採集痰液進行結核菌檢查，以排除活動性結核病的可能性，並由結核病專家綜合判斷後續治療方式。
- 己、病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品。依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，原則上，若 TST \geq 5 mm 或 IGRAs 陽性，胸腔 X 光沒有結核病灶且身體檢查無肺外結核之疑慮，病人應接受潛伏結核感染治療；其他情況，若醫師及病患選擇不接受潛伏結核感染治療，應將原因明確記載於病歷。
- 庚、僅依靠 TST 與 IGRAs 檢驗結果為陰性或結果不明 (indeterminate 或 borderline)，並無法完全排除活動性結核病或 LTBI，仍需考量臨床症狀及胸腔 X 光檢查結果。由於 TST 與 IGRAs 對活動性結核病的診斷率都不高，因此只要臨床懷疑活動性結核病即須進行組織病理及微生物學檢查，以排除活動性結核病。

潛伏結核感染 (Latent TB infection, LTBI) 治療：

- (1) 考量在臺灣 TB 對異菸鹼醯肼 (Isoniazid, INH) 之抗藥性比率及為避免產生更多立復黴素(Rifampin)抗藥性後，潛伏結核感染之治療建議為 INH 9 個月。
- (2) 原則上，潛伏結核感染病人需接受 9 個月 INH 治療，再開始使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 (若病人病況嚴重，經考量臨床需求及病患狀況，可在一至兩個月的 INH 治療後，開始使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品，但仍須完成 INH 9 個月療程)。
- (3) 醫師為病人治療潛伏結核感染時，請以 ICD-9：795.5 或 ICD-10：R76.1 作為主診斷，不要以 ICD-9：010-018 或 ICD10：A15-A19 等結核病診斷碼來醫療，以避免受罰及年度統計漏通報的困擾。
- (4) 潛伏結核感染治療可降低結核病發病之風險，但仍不能保證接受腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品或其他免疫抑制治療者日後不會再感染而發病，故治療期間都須密切追蹤。

療程中即時發現結核病再復發 (TB reactivation)：

- (1) 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
- (2) 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查。
- (3) 針對 TST < 5mm 或 IGRA 陰性，醫師評估後，沒接受潛伏結核感染治療者，每年針對陰性的結果進行再次篩檢，例如：治療前 TST 陰性，或 IGRA 陰性，則在一年後分別進行 TST 或 IGRA 篩檢，以確定該病患在接受腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品治療期間，未因為發生新的潛伏結核感染而有機會迅

速發展成活動性結核病。

- (4) 有任何結核病的懷疑時，及時安排適當的檢查，並會診結核病專家。
- (5) 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品治療期間，發現活動性結核病患者，病人除需接受抗結核病藥物治療外，必須依法通報不良事件及法定傳染病，以避免受罰。若患者有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。
- (6) 每年統計活動性結核病、接受潛伏結核感染治療案例數及發生率、後續治療結果，以評估風險監控計畫之效益，並回報衛生主管機關。
- (7) 衛生福利部疾病管制署之結核病診治指引若有更新版本，應再評估風險監控計畫是否須進行調整。

病毒性肝炎：

鑑於B型肝炎及C型肝炎在我國之高盛行率暨使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品曾有造成嚴重肝功能異常，猛爆性肝炎甚至死亡之報告，每一位考慮使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之病患實施B型肝炎及C型肝炎之篩檢，包括HBsAg、anti-HBs、anti-HBc 和 anti-HCV 的檢測，如必要時應檢測HBV-DNA 和 HCV-RNA。對於病毒量高或是有肝功能異常之患者，應會肝炎專家。每位患者在使用前均應審慎評估，經正確教育與瞭解風險後才能開始使用。

- (1) B型肝炎及C型肝炎患者未經良好控制之下，不宜使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品。
- (2) 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之B型肝炎、C型肝炎患者：
 - a. 本計畫視同一密切監視藥品使用風險與管控，每位欲使用本藥品之B型肝炎、C型肝炎患者均需經審慎評估，血清ALT/AST檢測值應在正常值上限兩倍以內，並且被教育正確用藥並了解用藥須知後才能開始使用本藥品。
 - b. 本計畫提供「病人用藥須知」。
- (3) B型肝炎和C型肝炎帶原者用藥後評估（相關臨床評估及篩查方式，亦可參考其他醫學文獻或相關醫學會公布之最新建議）：
 - a. TNF-alpha blockers 用藥後評估：
 - i. 檢測肝功能指數：例如 Alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)
 - ii. B型肝炎帶原者：HBcAg、Anti-HBe、HBV-DNA
 - iii. C型肝炎帶原者：視情況檢測HCV-RNA
 - iv. 進行腹部超音波與血清胎兒蛋白（ α -fetoprotein）檢查
 - v. 必要時會診肝炎專家
 - b. 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品治療期間：
 - i 宜密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查、必要時作肝生化與實

驗室檢驗(例如 AST、ALT、total bilirubin);視病情需要執行腹部(肝臟)超音波檢查及 α -fetoprotein 之定量)。其中 AST、ALT 應至少每三個月追蹤一次,必要時加測 HBV-DNA 或 HCV RNA。

- ii 若發現有肝炎惡化之跡象,乃至進行性病灶(肝硬化或肝癌)之可能,即應停止使用本品,並會診肝炎專家評估治療。

若病患符合下列任一項條件,則需暫時停止使用 TNF-alpha blockers,並會診肝炎專家評估治療:

- i. ALT (GPT) \geq 3 倍正常值
- ii. 若患者為 B 肝帶原者,當 ALT (GPT) \geq 2 倍正常值且血清 HBV DNA 量較使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品前增加 10 倍(一個 \log_{10}) 以上時,建議停藥並會診肝炎專家治療。
- iii. 若患者為 C 肝帶原者,當 ALT (GPT) \geq 2 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品前增加 10 倍(一個 \log_{10}) 以上時,建議停藥並會診肝炎專家,密切追蹤。
- iv. total bilirubin \geq 2 mg/dL
- v. PT 延長 \geq 3 秒時

每年統計因肝炎病毒再活化而停止使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之案例數、發生率、後續治療結果,以評估風險管理計畫之效益,並回報衛生主管機關或其委託機構。應詳實記錄病患檢驗及治療結果於病歷,另可設計案例報告表(case report form),使用比較容易瞭解之格式,以助於病患資料之記載登錄。

3.2 藥師指導病人用藥與諮詢服務手冊：

醫療院所藥局藥師負有確認醫師處方的責任，亦可能接獲病人及其他醫療專業人員對本藥品的諮詢。本公司將提供各醫院或藥局藥師相關病人用藥諮詢與教育訓練內容，包括：強調本藥品為醫師處方用藥且須在醫師的監督下由醫療人員以皮下注射或靜脈注射的方式給藥，本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學的交互作用以及不良反應等。另也將針對所有不良反應及可能發生的重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之相關處置及通報流程進行訓練。針對藥師之教育訓練，將預計與學會及公會共同舉辦之場次內容與對象如表二。

針對採用腫瘤壞死因子阻斷劑之醫療院所相關人員訓練，為確實執行病人用藥追蹤，本公司充分告知醫療院所相關醫療人員，本藥品在治療上的利益與風險，並解釋本風險管理計畫。

本公司人員將配合醫療院所，在該醫療院所開始處方腫瘤壞死因子阻斷劑前安排用藥說明課程，提供完整的用藥安全資訊，內容包括：本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學的交互作用以及不良反應等，針對重大安全事件的預防及處置，更將強調本風險管理計畫之目的、計畫工作內容及加強不良反應通報。對所有不良反應急可能發生重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之相關處置及通報流程進行訓練。

表二、醫藥人員宣導的場次及對象

目標	對象	場次/年	時間	內容
中華民國風濕病學會	醫師	至少○場	全年	本藥治療之風險利益、重大安全事件的預防處置與本風險管理計畫的說明強調本藥為處方用藥，且限於醫師監督下由醫療人員為病人施打。本藥治療之風險利益、重大安全事件的預防處置、與本風險管理計畫的說明事項
中華民國免疫病醫學會	醫師	至少○場	全年	
中華民國腸胃科醫學會	醫師	至少○場	全年	
中華民國皮膚科醫學會	醫師	至少○場	全年	
醫療院所用藥說明課程	藥師 其他相關人員	至少○場	全年	

3.3 藥商專業人員訓練計畫：

本公司所有人員在執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務之前，皆須完成本計畫的訓練。訓練內容包括：

- (1) 類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏疾病(Crohn's disease)、乾癬症(psoriasis)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)等疾病的症狀及診斷標準，疾病病因、致病機轉等。
- (2) 上述各種疾病造成的負擔，包括疾病本身與治療過程對心理、社會適應、生活品質、治療的花費和負擔及職業生涯各方面的影響。
- (3) 上述各種疾病的治療藥物與治療策略。
- (4) 生物製劑的定位與各種生物製劑的介紹與比較。
- (5) 腫瘤壞死因子阻斷劑的適應性與使用說明，包括：適應症、作用機轉、臨床研究結果、用法用量、禁忌症、警告、注意事項，藥物不良反應及重大安全事件的預防及處置。
- (6) 本風險管理計畫的實行辦法與進度，包括：計畫工作內容、計畫對象、病人用藥須知及教育宣導活動。
- (7) 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良事件通報辦法：本公司將依現行藥物不良事件通報辦法，並追蹤在期限內通報接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療之病人發生不良反應的個案等。

可能發生的重大安全事件，如：結核病及病毒性肝炎之處置及通報流程，應更積極與醫療人員保持聯繫主動通報。

所有本公司相關人員在接受相關教育訓練後，皆須留下簽名紀錄，已證明此人員接受本公司之相關訓練，且訓練紀錄與內容將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，並依據所有簽名紀錄建檔及追蹤。主管在派任人員執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務前，確認該員工已完成過本計畫的訓練。所有執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務得人員定期必須接受本計畫的持續教育訓練，以瞭解本計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

3.4 提供病人衛教

本公司將準備詳盡的病人用藥須知提供予醫療院所，以利醫藥人員提供給接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療的病人。若產品資訊有重大變更，本公司將依照實際狀況更新病人用藥須知內容。

參、風險管控計畫定期評估報告

一、本計畫之執行成效評估報告

本公司將依照我國衛生福利部之指示，彙整本計畫之執行成效並評估，將報告提交衛生主管機關進行風險效益審查，以有效管控腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之臨床效益高於風險。若有重大之安全事件或顧慮，本公司將諮詢相關醫藥專家審慎評估並採取適當之應對措施一併提報衛生福利部修改本計畫，此外報告內容至少應包括藥品總銷售數量、使用量、不良反應發生率相關之流行病學資料及藥品定期安全性報告（Periodic Safety Update Report, PSUR）暨腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品停用者之原因等。

本公司另會將本計畫所收集到的不良事件即時輸入全球藥物監視資料庫，在新藥品監視期內前兩年，依法每半年提出彙整腫瘤壞死因子阻斷劑藥品定期安全性報告呈送衛生主管機關審查，另列出我國使用量與不良反應發生情形。

腫瘤壞死因子阻斷劑藥品定期安全性報告內容包括：

- (1) 腫瘤壞死因子阻斷劑全球上市狀況
- (2) 全球使用量(我國使用量特別列出)
- (3) 個別不良事件描述
- (4) 相關不良反應之統計
- (5) 其他國家上市後的監視經驗
- (6) 整體安全性評估
- (7) 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品停用者之原因

本計畫將針對各項實施內容定期進行成效評估（詳如附表），由本公司○○○○負責，執行成效評估將包括評估內容和成效指標。詳細成效評估敘述如下：

1.1 教育宣導成效評估

本公司的教育宣導成效評估內容分為對本公司內部人員教育及醫藥人員教育。對本公司內部人員教育成效指標為：所有內部人員執行瘤壞死因子阻斷劑相關業務前 100%完成教育宣導，任何新進員工亦須完成本計畫教育後，始能執行瘤壞死因子阻斷劑相關業務。

對於醫藥人員宣導及本公司內部人員訓練的成效指標為完成所有計畫中的教育場次，包括每年○○次相關醫學會年會或學術研討會及每年○○場教育課程。對於所有採用腫瘤壞死因子阻斷劑的醫療院所，在開始以腫瘤壞死因子阻斷劑治療病人前，完成相關人員的教育訓練。

1.2 腫瘤壞死因子阻斷劑風險管理之成效評估，實際落實嚴重藥品不良反應通報

藥物安全監視本計畫之成效評估主要目標為「實際落實藥物不良反應通報」，其中嚴重不良反應通報於時限內通報至衛生主管機關或其委託機構，成效目標為建立與醫療機構之合作模式，隨時掌握藥品不良反應發生情形。

二、風險管理計畫書之修訂

本風險管理計畫書之目的在減少已上市藥品之結核病與病毒性肝炎事件。由於目前並無類似之風險管理計畫書供參考，本風險管理計畫書乃依現有科學知識訂定，於計畫執行中仍應依最新之科學知識及計畫執行結果成效必要時修訂，且若法規有修正時，亦隨時依法修訂本風險管理計畫書。

腫瘤壞死因子阻斷劑上市後風險管理計畫成效評估

項目	評估內容	成效指標
教育宣導 本公司內部人員	教育宣導完成率	所有內部人員執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務前 100%完成教育宣導
教育宣導 醫藥人員	教育宣導完成場次	1. 相關醫學會年會 2. 縣市醫師藥師公會持續教育
教育宣導 採用本藥品之醫療院所人員	醫療院所開始使用前完成教育宣導	100%完成教育宣導
嚴重藥品不良反應通報	依法定時效完成不良反應通報	與醫療機構建立機制，隨時掌握藥品不良反應發生情形，所有不良反應案件於法定時效內完成通報，並評估。
死亡或危及生命之嚴重不良反應	死亡、危及生命或因使用本藥品導致結核感染或潛伏結核感染，B型C型肝炎病毒再活化等重大事件之通報	與醫療機構建立機制，隨時掌握藥品嚴重不良反應發生情形，死亡、危及生命及所有結核病及肝炎相關不良反應準時通報率達 100%