

腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 上市後風險管理計畫書

版本: 1.4

發布日期: 2023 年 02 月 07 日

中文品名 炎落克

英文品名 Remaloce

成分 Infliximab

藥理分類

腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑類 (ATC 代碼: L04AB02)

劑型 凍晶注射劑

劑量 單次使用的小瓶內含活性成分 100 mg infliximab

廠商名 台灣三星國際醫藥有限公司(Samsung Bioepis TW Limited)

目錄

壹、計畫目的	4
貳、方法	4
一、病人用藥安全指引(Medication Guide)	4
二、醫療人員風險溝通計畫(Communication plan).....	5
三、藥物安全性監測	8
四、安全訊號偵測	11
五、收集免疫原性資訊	11
參、風險管控計畫定期評估報告	12
一、定期報告繳交時程	12
二、執行計畫之成效評估	12
肆、風險管理計畫書之修訂	13
附件一、腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之「病人用藥安全指引」	1
附件二、醫師用藥與諮詢服務手冊	1
附件三、腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品風險管理計畫執行成效報告格式內容	1

產品基本資料

中文品名：炎落克
英文品名：Remaloce
成分：Infliximab
藥理分類：腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑類 (ATC 代碼：L04AB02)
適應症： 克隆氏症 小兒克隆氏症 潰瘍性結腸炎 小兒潰瘍性結腸炎 類風溼性關節炎 僵直性脊椎炎
劑型：凍晶注射劑
劑量：單次使用的小瓶內含活性成分 100 mg infliximab
廠商名：台灣三星國際醫藥有限公司 (Samsung Bioepis TW Limited)

前言

腫瘤壞死因子阻斷劑類(TNF-alpha blockers)藥品於我國核准之適應症包含類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏疾病、乾癬症、乾癬性關節炎、潰瘍性結腸炎及幼年型慢性關節炎等。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 型肝炎再活化之風險，本公司（台灣三星國際醫藥有限公司(Samsung Bioepis TW Limited)）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）。

壹、計畫目的

本計畫針對腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品（如 etanercept, adalimumab, golimumab, infliximab, certolizumab pegol, opinercept 及其後續核准上市之同類藥品或生物相似性藥品）之感染風險—**結核病與 B 型/C 型肝炎**而研擬制定，目的在於：

1. 使病人了解使用腫瘤壞死因子阻斷劑藥品時伴隨之風險，並了解發生相關症狀時應如何處置。
2. 使醫療人員了解使用腫瘤壞死因子阻斷劑時伴隨之風險，以協助評估病人使用之風險效益，並知悉於處方藥品前後應注意之事項及應執行之預防措施。同時提醒醫療人員清楚告知病人用藥相關注意事項。

貳、方法

一、病人用藥安全指引(Medication Guide)

1. 執行對象：使用含腫瘤壞死因子阻斷劑成分藥品之病人。
2. 執行方法：
 - I. 本風險管理計畫配合衛生福利部之風險管理計畫政策，擬定含腫瘤壞死因子阻斷劑成分藥品之「病人用藥安全指引」（[附件一](#)），同時與醫療機構合作，以下列方式（於不同醫療機構或藥局可採不同執行方式，且不限一種執行方法），將此「病人用藥安全指引」交付予病人，並提醒醫療人員給藥時進行用藥指導。
 - (1) 由醫療機構之醫療人員直接交付病人。
 - (2) 放置於藥品包裝內，隨藥品原盒給藥調劑交付病人。
 - (3) 放置於醫療機構之定點，由醫療機構或藥局之醫療人員或於藥

袋上加註，提醒病人索取。

II. 注意醫療機構病人用藥安全指引之數量，並適時予以補足。

二、醫療人員風險溝通計畫(Communication plan)

1. 執行對象：處方或調劑腫瘤壞死因子阻斷劑之醫師、藥師、相關醫療人員和本公司相關人員。
2. 執行方法：
 - I. 執行對象為處方腫瘤壞死因子阻斷劑之醫師時：
 - (1) 本公司將配合衛生福利部的風險管理計畫政策，每年針對相關新進醫師及首度處方本藥之醫師（如將處方首度核准上市之新成分腫瘤壞死因子阻斷劑或新生物相似藥之醫師）進行教育訓練宣導，並鼓勵其他已接受過相關教育訓練醫師持續共同參與。本公司將規劃與各成分藥品適應症對應之各專科醫學會（例如：中華民國風濕病醫學會、中華民國免疫病醫學會、中華民國腸胃科醫學會及中華民國皮膚科醫學會等）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，每年至少1次舉辦教育訓練，內容包括：
 - a. 腫瘤壞死因子阻斷劑治療的各種風險效益、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型/C型肝炎與結核病方面的風險...等。
 - b. 針對所有不良反應可能發生的重大安全事件，包含本計畫之目標風險（結核病（TB）、B型/C型肝炎、結腸細胞異生或結腸癌）之相關處置及通報流程進行教育訓練及宣導。
 - (2) 本公司業務人員亦將於例行性拜訪醫藥人員時進行宣導，並視需要提供必要的資料，例如：藥品處方資料、結核病篩檢、病毒性肝炎篩檢、不良反應通報方式及本藥品之相關研究文獻。
 - (3) 本計畫提供醫師用藥與諮詢服務手冊以供醫療人員進行用藥評估及使用病人追蹤之參考，並視需要提供醫師用藥與諮詢服務手冊（[附件二](#)）。
 - (4) 當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。
 - (5) 教育訓練與宣導之活動議程、照片、教育訓練資料或參與人員之簽名等紀錄應予以審核及保存，並於成效評估報告提出相關佐證

資料。

II. 執行對象為調劑腫瘤壞死因子阻斷劑之藥師或其他相關醫療人員時：

- (1) 本公司將與相關學會、公會或協會合作或每年至少一次舉辦教育訓練，並於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：強調本藥品為醫師處方用藥及本藥品之藥理作用、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。
- (2) 本公司將宣導本風險管理計畫內容及加強不良反應通報，並針對所有不良反應及目標風險（如：結核病及B型/C型肝炎）之相關處置及通報流程進行訓練。

III. 執行對象為藥商內部人員時：

- (3) 本公司人員（包含執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務之業務夥伴及負責相關業務之客服人員、通報窗口）在執行業務之前，皆須完成訓練，內容包括：
 - a. 該腫瘤壞死因子阻斷劑適應症之疾病症狀及診斷標準，疾病病因、致病機轉等。
 - b. 前述各種疾病可能造成的負擔，包括疾病本身與治療過程對心理、社會適應、生活品質、治療負擔及職業生涯各方面的影響。
 - c. 前述各種疾病的治療藥物與治療策略。
 - d. 生物製劑之定位與各種生物製劑的介紹與比較。
 - e. 腫瘤壞死因子阻斷劑使用說明，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。
 - f. **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、病人用藥安全指引及教育宣導活動。
 - g. 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良反應通報辦法：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。
 - h. 所有公司相關人員在接受相關教育訓練後，皆須留下簽名紀

錄以茲證明。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，需確認該員工已完成本計畫的訓練。相關業務人員亦須定期接受持續教育訓練，以瞭解本計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

三、藥物安全性監測

除有關安全訊號偵測及管理之常規藥物安全監視活動外，本公司無其他藥物安全監測計畫。本公司將建立一套完整系統，以確保資訊收集的完整性和有效性。完整系統包括收集、評估、資料彙編、分析、風險因素探索、風險評估和不良藥物事件的立即通報。由於 Remalocce 是一種生物相似性藥品，因此將強化收集擴展之適應症（類風濕性關節炎以外的核准適應症）的不良事件。本公司將持續對授權適應症進行安全訊號偵測及管理之常規藥物安全監測活動，並依照台灣主管機關規定定期繳交報告。此外，表 1 列出 Remalocce 用於類風濕性關節炎、成人 / 小兒克隆氏症、成人 / 小兒潰瘍性結腸炎和僵直性脊椎炎的重要已知或潛在風險，以及相應的風險最小化措施和常規監測方法。

表 1、依據安全性疑慮之風險最小化措施和監測方法說明

安全性疑慮	常規 / 額外風險最小化活動	定期監測方法
嚴重感染 / 敗血症	<常規活動> 藥品資訊 - 第 5.1.1 節、嚴重感染 - 第 5.1.3 節、B 型肝炎病毒再活化 - 第 8.1 節、臨床重要副作用/不良反應 <額外活動> 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引 醫師用藥與諮詢服務手冊	- 不良反應通報 - 信號偵測與管理 - 定期安全性更新報告(PSUR)提交

安全性疑慮	常規 / 額外風險最小化活動	定期監測方法
脫髓鞘疾病 (Demyelinating disorders)	<p><常規活動></p> <p>藥品資訊</p> <p>- 第 5.1.9 節、神經系統反應</p> <p><額外活動></p> <p>腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引</p>	<p>- 不良反應通報</p> <p>- 信號偵測與管理</p> <p>- 定期安全性更新報告(PSUR)提交</p>
在母體內(<i>in utero</i>)暴露於Remaloce之嬰兒的卡介苗(BCG)突破性感染與顆粒性白血球缺乏症	<p><常規活動></p> <p>藥品資訊</p> <p>- 第 5.1.13 節、接種疫苗及活毒疫苗 / 治療用感染性藥物</p> <p><額外活動></p> <p>腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引</p>	<p>- 不良反應通報</p> <p>- 信號偵測與管理</p> <p>- 定期安全性更新報告(PSUR)提交</p>
惡性腫瘤	<p><常規活動></p> <p>藥品資訊</p> <p>- 第 5.1.2 節、惡性腫瘤</p> <p>- 第 8.1 節、臨床重要副作用/不良反應</p> <p><額外活動></p> <p>腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引</p>	<p>- 不良反應通報</p> <p>- 信號偵測與管理</p> <p>- 定期安全性更新報告(PSUR)提交</p>
結腸癌 / 細胞異生	<p><常規活動></p> <p>藥品資訊</p> <p>- 第 5.1.2 節、惡性腫瘤</p>	<p>- 不良反應通報</p> <p>- 信號偵測與管理</p> <p>- 定期安全性更新報告(PSUR)提交</p>

安全性疑慮	常規 / 額外風險最小化活動	定期監測方法
	- 第 8.1 節、臨床重要副作用/不良反應 <額外活動> 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引 醫師用藥與諮詢服務手冊	交
免疫原性	<常規活動> 藥品資訊 - 第 8.1 節、臨床重要副作用/不良反應 <額外活動> 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品病人用藥安全指引	- 不良反應通報 - 信號偵測與管理 - 定期安全性更新報告(PSUR)提交 交

四、安全訊號偵測

本公司已根據台灣食品藥物管理署有關執行常規安全性監測活動的規定，基於信號偵測目的，為所有可存取資料和資訊來源的常規監測建立了一套信號計劃。本公司的信號傳遞計畫係依據各藥品的風險效益平衡與安全性資料而建立與管理。信號傳遞計畫詳細列出一套執行活動，以根據檢查一項或多項來源，判定是否存有與本公司藥品相關的新風險，或其已知風險是否已改變。所有偵測到的訊號均應接受驗證審查，且應根據急迫性、顯著性和嚴重程度，在經驗證訊號的整個生命週期期間加以評估和確認優先性。有關所有偵測到的訊號，應在整個偵測、驗證和評估週期期間記錄和追蹤相關資訊、決定和行動。經驗證訊號應歸類為下列類型之一：訊號評估階段的遭拒訊號、潛在風險、已確定風險、重要潛在風險和已確定的重要風險。

五、收集免疫原性資訊

試驗委託者將透過常規藥物安全監視活動和常規風險最小化措施，積極監測因 Remaloe 引起的不良事件及臨床免疫原性。尤其是，在整個產品生命週期中，將在公司的全球安全性資訊庫中收集免疫原性相關資訊，並按照公司信號計劃中指明不同來源（例如：個別的個案安全性報告、產品品質投訴、批次相關資訊），按照個人和總體層面定期進行評估。將依據國際醫學用語詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)搜尋策略，選擇依公司信號計畫所定義之相關藥物事件並用以進行免疫原性分析。

參、風險管控計畫定期評估報告

一、定期報告繳交時程

本公司將依照我國衛生福利部規定時限，彙整本風險管理計畫之成效評估報告，提交衛生福利部食品藥物管理署進行審查。若有重大之安全事件或顧慮，本公司將諮詢相關醫藥專家即時評估並採取適當之應對措施，並通報衛生福利部食品藥物管理署。

二、執行計畫之成效評估

成效評估報告格式依衛生福利部公布之「腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品風險管理計畫執行成效報告格式內容（附件三）之要求，擬定評估指標以進行成效評估，同時分析不良反應通報情形及風險評估，並填寫檢附相關執行成果資料。計畫書成效評估報告的通報期間為 2022 年 12 月 28 日至 2024 年 12 月 31 日（DLP: 2024 年 12 月 31 日），且提交截止日期為 2025 年 3 月 31 日。

肆、風險管理計畫書之修訂

本風險管理計畫書之目的在於減少腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之結核病與病毒性肝炎風險，於計畫執行中仍應依最新之科學知識及計畫執行成效結果進行必要修訂，若法規有修正時，亦隨時依法修訂本風險管理計畫書。

本風險管理計畫之內容依主管機關公告執行，撰寫成效報告之際，有欲修訂風險管理計畫之內容時，依成效報告格式填寫並提交主管機關審核；若需即刻修訂本風險管理計畫，依主管機關之決議進行風險管理計畫書之修訂。

附件一、腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之「病人用藥安全指引」

開始使用 RemalocTM前，請先詳細閱讀此用藥安全指引，如果有任何問題，請詢問您的醫師或藥師。此用藥安全指引並不能取代醫師對您的病情或治療所提出的專業諮詢與建議，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診。

一、藥品中英文商品名：

炎落克TM (RemalocTM、Infliximab)

二、關於 RemalocTM：

1. RemalocTM是一種腫瘤壞死因子阻斷劑，藉由影響人體免疫系統，達到治療疾病的目的，可用於治療克隆氏症、小兒克隆氏症、潰瘍性結腸炎、小兒潰瘍性結腸炎、類風濕性關節炎和僵直性脊椎炎。
2. **本藥品須由醫師處方**，不可自行購買。
3. 請定期回診以利醫師評估藥品療效與安全性。

三、使用 RemalocTM請務必了解以下事項：

1. RemalocTM會影響免疫系統功能，因此**可能增加感染的風險，包含結核感染、B型肝炎或C型肝炎感染。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RemalocTM。**
2. **使用RemalocTM前如有下列情形請告知您的醫師：**
 - 感染現象(無論是否確診或用藥治療)。
 - 本身有結核病 曾與結核病人有親近的接觸。
 - 是否有或曾有B或C型肝炎。
 - 患有長期潰瘍性結腸炎 原發性硬化性膽管炎 或先前有結腸細胞異生或結腸癌病史。
 - 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。

- 身體有任何傷口未痊癒。
- 有糖尿病 愛滋病或免疫系統較弱的現象—可能增加感染的機會。
- 目前所有用藥 包括處方藥 非處方藥 保健食品及中草藥等，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。
- 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；正哺餵母乳或計劃哺乳。

四、使用 RemalocTM可能發生之其他嚴重不良反應：

1. 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。
2. 血液方面
曾有少數病人出現血球減少的現象，導致對抗感染及凝血功能降低。可能的症狀包含發燒、瘀青或易出血、臉色蒼白。
3. 心臟衰竭 (含新發生或原病情加重)
您原有心臟衰竭且需使用RemalocTM時，

需密切監測心臟功能。使用Remalocce™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, 應立即就醫。

4. 牛皮癬

曾有少數病人新發生或原牛皮癬症狀加
重, 用藥期間若發生紅色結痂或含膿水疱,
請立刻就醫, 以利醫師判斷是否停藥。

5. 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。

6. 自體免疫反應

(1) 類似紅斑性狼瘡癥候

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。

(2) 自體免疫引起的肝炎

可能導致肝硬化、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。

五、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
與醫師聯絡。
2. 上呼吸道感染 (如鼻竇感染)。
3. 噁心、頭痛; 皮疹。

六、本病人用藥安全指引僅提供最重要之藥品安
全訊息, 更多詳細內容請參閱盒內藥品說明
書 (仿單), 或諮詢您的醫師或藥師。

七、如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢本公司。
諮詢專線: 0978615732。如果您懷疑發生了
與藥品相關的不良反應, 請盡快諮詢您的醫
師或藥師, 並請通報至全國藥物不良反應通

附件二、醫師用藥與諮詢服務手冊

本藥品炎落克™、Remalocce™為腫瘤壞死因子阻斷劑（以下稱 TNF-alpha blocker），使用 TNF-alpha blocker 藥品，可能導致病人免疫力降低，進而造成帶有結核桿菌者的結核病發作及病毒性肝炎復發之風險。本手冊提供醫師處方 TNF-alpha blocker 藥品時有關結核病及 B 型 / C 型肝炎、結腸癌或結腸細胞異生之安全性資訊及相關注意事項，以協助醫師於處方炎落克™前對病人進行相關風險因子評估，及確實進行必要之篩檢與預防措施，確保使用病人無相關禁忌症並降低目標感染風險之發生。

I. 結核病：

所有病人在接受 TNF-alpha blocker 藥品治療前，應先接受完整結核病篩檢評估，包括過去是否曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀、結核病人接觸史、目前正在使用之免疫調節藥品、理學檢查、臨床表現、胸部 X 光檢查、實驗室檢查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。若為潛伏結核感染者，須至少先接受四週以上潛伏結核藥物治療，方能開始 TNF-alpha blocker 藥品之治療；而潛伏結核感染治療時間視其選擇之治療藥物組合，最長須持續治療達 9 個月，考量在臺灣結核分枝桿菌對 INH 抗藥比率較高（約 7-10%）及為避免產生 RMP 抗藥性，醫院開立 LTBI 處方前，請透過結核病個管師與衛生局聯絡，確認個案是否為結核病人之接觸者，了解個案的抗藥狀況以選擇 LTBI 處方。若與使用較短處方（如 3HP、3HR 或 4R 等含 RMP 處方），為避免 RMP 抗藥產生，必須配合加入縣市衛生局直接觀察預防治療（都治），以確保治療成功及避免抗藥性產生。

一、 TNF-alpha blocker 用藥前評估：

1. **活動性結核病（含肺外結核）病人，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。
 - I. 對疑似肺結核的病人，如咳嗽2-3星期且胸部X光檢查異常，應給予進行2-3次塗片耐酸性染色鏡檢及培養。若胸部X光高度懷疑或無法完全排除肺結核者、痰塗片陽性但無法區分為結核分枝桿菌或非結核分枝桿菌者，建議進行分枝桿菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)。此外，如臨床懷疑活動性結核病但痰塗片為陰性者，亦建議做NAA test，可提早診斷或排除活動性疾病。診斷及判讀原則請參

見結核病診治指引第六版第三章結核病的診斷（網路版）
[（https://www.cdc.gov.tw/File/Get/2fo0m-Mxq85hJoDPY16kRg）](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/2fo0m-Mxq85hJoDPY16kRg)。

- II. 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。
 - III. 結核病人常以肺外結核為發病徵狀，臨床表現多樣化，成功的偵測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，並以組織病理暨微生物學培養來診斷肺外結核。
2. **病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方TNF-alpha blocker 藥品。**
- I. 依據衛生福利部疾病管制署於2017年10月出版之結核病診治指引第六版第十章（2020年5月更新），優先建議之潛伏結核感染治療對象包含接受TNF-alpha blocker治療的病人。潛伏結核感染之診斷治療需經臨床身體檢查及X光片判讀以排除肺結核或肺外結核後，進行血液丙型干擾素釋放試驗(interferon-gamma release assays, IGRAs)或結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test, TST)檢查。
 - (1) 為提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩選成效，凡5歲以上之病人建議使用IGRAs作為篩檢方法，以減少卡介苗相關的偽陽性干擾；未滿5歲或極少數無法完成IGRAs檢驗的民眾則建議TST為篩檢方法。
 - (2) 若IGRAs結果為無法判定，則可於1-3個月後再次檢測一次IGRAs或是加作兩階段式TST，若第一次TST <5 mm，則於1-4週後進行第二次TST，以提高診斷敏感性。
 - II. 依胸部X光檢查、TST或IGRAs結果，若胸部X光無結核病灶且身體檢查無肺外結核之疑慮，**TST ≥ 5 mm或IGRAs陽性者**，應接受潛伏結核感染治療。其他有關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。
3. 僅依靠TST與IGRAs檢驗結果為陰性，仍無法完全排除活動性結核病或LTBI，尤其在免疫不全、高齡者或肺外結核感染，仍有偽陰性之可能，因此仍需綜合考量臨床症狀及影像學結果。只要臨床懷疑活動性結核病，即須進行微生物學檢查、組織病理及會診結核病專家，以排除活動性結核病。

4. 若篩查結果對LTBI診療有疑義，則可會診結核病專家協助綜合診斷決定是否重複IGRA_s檢測及是否投與潛伏性結核感染藥物治療，並明載於病歷。若結核專家建議不須投予LTBI預防性治療藥物，或是因其他禁忌症或藥物不良反應無法耐受LTBI預防性治療藥物者，則建議可轉用較低結核感染風險之非TNF-alpha blocker生物製劑。

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

1. 依據世界衛生組織LTBI指引，目前我國建議的LTBI治療處方有4種，分別是9H(9個月的INH)、3HP(3個月每週一次的INH加 Rifapentine, RPT)、3HR(3個月的INH加RMP)及4R(4個月的RMP)。
 - I. 9H(每日一次INH, 共270次)：適用所有年齡層之病人、孕婦或準備懷孕之婦女。對於有慢性肝炎者，使用要相對謹慎；建議接受直接觀察預防性治療(都治)，以確保治療成功。
 - II. 3HP(每週一次INH+RPT, 共12次)：建議使用年齡為2歲(含)以上，3HP不宜用於孕婦或準備懷孕的婦女與未滿2歲的幼童。若病人同時服用其他易與RMP或RPT產生交互作用之藥品，亦須評估是否適用3HP處方。目前僅加入疾管署3HP合作醫療院所可取得公費藥品；必須接受直接觀察預防性治療(都治)，以確保治療成功。
 - III. 3HR(每日一次INH+RMP, 共90次)：適用所有年齡層之病人，有服用可能會交互作用藥物者，使用要相對謹慎。建議接受直接觀察預防性治療(都治)，以確保治療成功。
 - IV. 4R(每日一次RMP, 共120次)：適用所有年齡層之病人，有服用可能會交互作用藥物者，使用要相對謹慎；建議接受直接觀察預防性治療(都治)，以確保治療成功。
 - V. 得知病人曾接觸之結核分枝桿菌具抗藥性時，可依照下列原則選擇治療藥品：
 - (1) 對INH單一抗藥，可選擇4R治療。
 - (2) 對rifampin單一抗藥，則可選擇9H治療。
2. 根據健保署事前審查規定，凡申請使用TNF-alpha blocker藥品之病人，必須先進行LTBI檢驗及活動性結核病的排除，若為LTBI個案則應開始LTBI治療達**四週**後，始能開立此類藥品。
3. 醫師為病人治療潛伏結核感染時，請以ICD-10: R76.11-R76.12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. 治療期間需要每月回診，依臨床問診及身體健康檢查，來決定是否懷疑肝炎及是否需要進行肝指數的檢驗。若病人追蹤期間肝功能狀況達符合肝炎，則建議停藥。肝炎定義如下：
 - I. 治療前肝功能<正常值2倍者，起始治療後出現：(1) ALT (GPT)>正常值5倍，或(2)臨床有肝炎症狀且ALT(GPT)>正常值3倍，或 (3) Total bilirubin大於3mg/dL。
 - II. 治療前肝功能≥正常值2倍者，起始治療後肝功能超過治療前2 倍。

三、**療程中即時發現結核病再復發(TB reactivation)：**

1. 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TNF-alpha blocker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。
 - I. 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
 - II. 每6個月進行一次胸部X光檢查，原IGRAs陰性者，每年進行一次IGRAs檢驗。
 - III. 有任何結核病的懷疑時，即時安排適當的檢查，並會診結核病專家。
2. TNF-alpha blocker藥品治療期間，發現活動性結核病病人，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。若病人有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。

II. **病毒性肝炎：**

鑑於 B 型/C 型肝炎在我國之高盛行率，使用 TNF-alpha blocker 藥品亦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 TNF-alpha blocker 藥品之病人，應實施 B 型/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病人，應會診肝炎專家進行審慎評估。每位病人在經過醫療人員評估用藥之風險效益，並接受正確衛教與瞭解風險後，才能開始使用 TNF-alpha blocker 藥品。

一、**TNF-alpha blocker 用藥前評估**

1. 處方TNF-alpha blocker藥品前，應對每一位考慮使用本類藥品之免疫風濕病人，進行肝功能評估及HBV/HCV感染之篩檢。
 - I. 肝功能評估包含：

- (1) Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)
Total bilirubin。
- (2) Prothrombin time。
- (3) 血清 α -fetoprotein (α -FP)。
- (4) 腹部超音波。

II. HBV/HCV感染初步篩檢建議之項目為：

- (1) HBsAg、Anti-HBs Ab、Anti-HBc Ab-IgG及Anti-HCV。
 - (2) HBsAg陽性(+)，則需進一步檢測HBeAg、Anti-HBeAb及HBV 病毒量(HBV DNA)。
2. HBsAg(+)且肝功能檢查異常或HBV-DNA陽性者，使用本類藥品前，需先行會診胃腸肝膽科醫師，以考量口服抗病毒藥物之使用與治療起始時間及用藥時程。
 3. HBsAg(-)但HBc Ab-IgG(+)者，須注意可能為HBV潛伏感染，因此使用本類藥品前須檢測HBV病毒量。
 4. B型/C型肝炎病人未經良好控制之下，不宜使用TNF-alpha blocker藥品。
 5. 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之B型肝炎、C型肝炎病人：
 - I. 每位欲使用本藥品之B型/C型肝炎病人均需經審慎評估並密切監視藥品使用風險與管控。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。
 6. C型肝炎病人若HCV-RNA陽性，宜考慮會診肝炎專家以評估抗C型肝炎藥物DAA之治療。

二、 TNF-alpha blocker 治療期間之風險評估與追蹤建議

1. TNF-alpha blocker藥品治療期間
 - I. 每個月密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查。
 - II. TNF-alpha blocker起始治療前請會診肝膽腸胃專科醫師，HBV篩查結果為HBsAg(+)且經評估後合併處方抗病毒藥物者，建議每3個月追蹤ALT，每6個月追蹤一次HBV DNA。
 - III. TNF-alpha blocker起始治療前，HBV篩查結果為HBsAg(+)但不需合併抗病毒藥物者或HBs Ag(-)但Anti-HBc(+)者，建議每3個月追蹤ALT，必要時追蹤HBV DNA。
 - IV. HBsAg(+)或Anti-HCV(+)者，建議每6個月追蹤一次 α -FP及肝臟超音波。
2. 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

應停止使用本類藥品，並會診肝炎專家評估治療。

3. 若病人符合下列任一項條件，則需考慮暫時停止使用TNF-alpha blockers，並會診肝炎專家評估治療：
 - I. ALT (GPT) \geq 3倍正常值
 - II. 若病人為B肝帶原者，當ALT (GPT) \geq 2倍正常值且血清HBV DNA量較使用TNF-alpha blocker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. 若病人為C肝帶原者，當ALT (GPT) \geq 2倍正常值且血清HCV RNA量較使用TNF-alpha blocker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。

III. 結腸細胞異生或結腸癌

現有數據未知是否以 Remalocce 治療會影響產生結腸細胞異生(dysplasia)或結腸癌的風險。

因潰瘍性結腸炎病人有結腸細胞異生或結腸癌之相關風險，高風險族群（例如長期潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎的病人）或先前有結腸細胞異生或結腸癌病史的病人，建議於治療前與治療期間定期追蹤結腸鏡檢查與組織切片。

參考文獻

1. 台灣結核病診治指引 (Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment) . May. 2020.衛生福利部疾病管制署。
2. 2015年修訂版風濕病醫學會免疫風濕病人接受腫瘤壞死因子抑制劑類生物製劑結核感染篩檢與防治共識建議。 2015;29:1-8. Formosan Journal of Rheumatology.
3. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. Gastroenterology. 2015 Jan;148(1):215-9.
4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. J hepatol. 2017 Aug;67(2): 370-398.
5. Updated on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD

2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560-1599.

Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. Canadian Liver journal. 2018 Fall. 1(4):156-217.

附件三、腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品風險管理計畫執行成效報告格式內容

許可證持有廠商繳交之執行成效報告格式內容宜依照以下之說明撰寫，惟本文僅供參考指引之用，凡涉及個別計畫執行成效報告格式內容之增刪修正與核定，應依中央衛生主管機關之指示為準。

藥品基本資料及資料收集時間範圍

中文品名	
英文品名	
主成分	
單位含量	
劑型	
適應症	
廠商名	
製造廠名	
資料收集時間範圍	
風險管理計畫依據版本	

目錄

表目錄 p.
圖目錄 p.
壹、計畫內容概述 p.
一、計畫目的 p.
二、執行方法 p.
貳、執程序評估 p.
一、病人用藥安全指引 p.
二、醫療人員風險溝通計畫 p.
三、ADR 通報監測機制及達成情形 p.

參、成效指標 (outcome indicator) 評估 p.
一、ADR 通報情形及案件評估 p.
二、目標族群認知、態度或行為影響之評估 p.
三、目標風險發生率差異之評估 p.
肆、風險效益評估及風險管理計畫書預定修訂內容 p.
伍、結論與建議 p.
陸、近 5 年之國內使用量/銷售量資料 p.
柒、附件 p.
附件一、 p.
附件二、 p.
..... p.

壹、計畫內容概述

- 一、計畫目的：藥品之背景介紹及風險說明、風險管理計畫之預期目標。
- 二、執行方法
 1. 病人用藥安全指引。
 2. 醫療人員風險溝通計畫。
- 三、附件：最新版本藥品風險管理計畫書(附件資料請一併列於本文之最後)。

貳、執行情序評估

- 一、病人用藥安全指引 (Medication Guide · MG)
 1. 目標族群
 2. 執行方法：具體描述如何提供給病人。
 3. 程序指標 (process indicator) 設定目標及達成情形
 - (1) 設定目標：如發送涵蓋率等，並說明其評估方法。
 - (2) 達成情形：說明執行區間內之實際達成情形及比率、未達成之原因及改善方式、是否變更指標及其理由。
 4. 附件—應提供之佐證資料 (附件資料請一併列於本文之最後)：

(1) 「產品」之病人用藥安全指引內容（包括版次及更新日期）。

(2) 發送紀錄：

	發送區間	發送方式	總發送份數
總計			

(3) 發送紀錄證明資料及相關佐證資料。

二、醫療人員風險溝通計畫（Communication Plan，CP）

1. 目標族群。
2. 執行方法：具體描述如何告知醫療人員風險訊息或執行教育訓練。
3. 程序指標（process indicator）設定目標及達成情形
 - (1) 設定目標：如致醫療人員函之發送、依規劃時程之教育訓練的完成比率等，並說明其評估方法。
 - (2) 達成情形：說明執行區間內之實際達成情形及比率、未達成之原因及改善方式、是否變更指標及其理由。
4. 附件—應提供之佐證資料（附件資料請一併列於本文之最後）：
 - (1) 「產品」之醫師用藥與諮詢服務手冊內容（包括版次及更新日期）。
 - (2) 發送紀錄（如函稿、電子郵件或收受者簽收之回條）。
 - (3) 教育訓練相關資料：
 - (a) 表列總場次及宣導會基本資訊：時間、地點、課程名稱、講師、訓練對象等。
 - (b) 佐證資料：
 - i. 議程、課程資料（至少須包含課程大綱）。
 - ii. 若有請提供：參與人員簽到單及其他相關之佐證資料。
 - (4) 其他醫療人員風險溝通計畫之相關附件。

三、ADR 通報監測機制及達成情形

1. 藥商 ADR 通報監測機制、專責人員及窗口。

2. 藥商內部人員教育訓練：具體描述如何針對內部人員(包括客服或業務人員)執行 ADR 通報及風險管理計畫相關之教育訓練。
3. 依法定時限完成 ADR 通報之比率。
4. 附件(附件資料請一併列於本文之最後)：
 - (1) 藥商 ADR 通報之標準作業程序(SOP)
 - (2) 藥商內部人員教育訓練相關資料：
 - (a) 表列總場次及宣導活動基本資訊：時間、地點；課程名稱、講師、訓練對象等。
 - (b) 佐證資料：訓練課程通知、議程、簽到單、課程資訊等。

參、成效指標(outcome indicator)評估

一、ADR 通報情形及案件評估

1. ADR 通報情形(以 summary table 方式呈現)：

- (1) 國內嚴重/非嚴重不良反應通報案件數

年度	風險管理計畫起始年	年	年	年	(當次 DLP) 年
嚴重 不良反應案件數					~
非嚴重 不良反應案件數					~
結核病 通報案件數					~
B/C 型肝炎 通報案件數					~

- (2) 國內依器官系統分類之不良反應症狀分析表

MedDRA System Class (SOC)	Organ	MedDRA Preferred Term (PT)	嚴重不良反應	非嚴重不良反應	小計

總計			
----	--	--	--

2. ADR 通報案件評估結果及後續措施：

(1) 結核病

- (a) 統計使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品期間**活動性結核病與新發生潛伏性結核感染**案例數、通報率及後續治療結果
- (b) 通報案件個案相關性評估
- (c) 通報案件綜合討論(如與國外通報資料之比較、文獻回顧、後續採取之風險管控措施等)
- (d) 統計使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品**前**，病患之潛伏性結核感染篩檢與治療情況；**若未曾實施本項評估，請寫「無」。**

年度	Q3M (季)	新使用病患數 ¹	首次用藥前潛伏性結核病篩檢數 ²	首次用藥前潛伏性結核病篩檢陽性數	首次用藥前開始潛伏性結核病治療之人數 ³
YYYY	M-M				
	M-M				
YYYY	M-M				
	M-M				
	M-M				
	M-M				

¹ 新使用病患為**首次使用該公司藥品者**

² 理論上新使用病患數=首次用藥前潛伏性結核病篩檢數

³ 理論上首次用藥前潛伏性結核病篩檢陽性數
=首次用藥前開始潛伏性結核病治療之人數

*若有病人不願意接受 IGRA 篩檢，請說明後續處理機制

(2) B/C 型肝炎

- (a) 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、通報率及後續治療結果
- (b) 通報案件個案相關性評估
- (c) 通報案件綜合討論(如與國外通報資料之比較、文獻回顧、後續採取之風險管控措施等)

3. 附件 (附件資料請一併列於本文之最後)：

(1) 嚴重 ADR 通報案件 line listing (至少應包含下列欄位) :

通報編號*	識別代號	獲知日期	性別/年齡	可疑藥品
不良反應症狀		不良反應結果	仿單是否記載† (listedness)	相關性評估
*請提供個案編號或 Worldwide UID，惟提供資料需一致，勿個案編號/ Worldwide UID 交叉提供。 †請以該產品現行最新中文仿單是否刊載為依據。				

(2) 嚴重 ADR 通報案件通報個案評估及後續追蹤結果。

二、目標族群認知、態度或行為影響之評估

1. 若未曾實施本項評估，請寫「無」。
2. 若曾經以抽樣問卷調查、教育訓練之前後測分析等方式進行評估，請詳述該評估方法、結果並討論之。以進行前後測為例：

教育訓練日期 yyyy/mm/dd	針對之目標族群		
	醫師	藥師或其他	內部員工
A 參加人數			
B 前測平均分數			
C 後測平均分數			
D 後測分數>前測分數之人數 與比例 (n; D/A, %)			
說明與討論：			
附件：(1)教育訓練內容 (2)前後測驗卷，請一併列於本文最後。			

三、目標風險發生率差異之評估

1. 若未曾實施本項評估，請寫「無」。
2. 若曾經以藥物流行病學研究比較風險管理計畫實施前後，使用藥品之患者族群其結核病與 B/C 肝炎發生率 (incidence rate) 之差異，請詳述該研究方法、結果，並討論其是否達到預期成效和/或後續改善措施。

3. 附件 (附件資料請一併列於本文之最後) :

若此研究曾發表於文獻或引用相關研究資料，請整理並附上全文。

Ref./publication No. 1
(全文)
Ref./publication No. 2
(全文)

肆、風險管理計畫書預定修訂內容

根據成效評估指標達成情形及風險控制成效，說明本計畫對藥品效益及風險之平衡的影響，必要時提出風險管理計畫書之修訂內容，並分析修訂後可能造成之影響。

伍、結論與建議

陸、近 5 年之國內使用量/銷售量資料

年— 年 (藥品名) 使用量/銷售量統計 (單位)					
銷售量	年	年	年	年	年
醫院					
診所					
藥局					
總銷售量					

備註：資料截止日期：yyyy/mm/dd

柒、附件