

以Tocilizumab(Actemra®)為例，概述生物製劑之風險管理計畫

莊智評 吳奕璋

一、前言

隨著生技產業進步，新藥發展日新月異，越來越多新藥快速被核准上市，然而，新藥是否就代表著療效佳，安全性高?是值得我們思考的。而新成分新藥由於實際使用的觀察期較短，上市後可能使特殊病患暴露於高度風險，而引起非預期的不良反應。2007年美國食品藥

物管理局(FDA)提出生物製劑及新成分新藥若有特殊考量應執行風險管理計畫，我國也於2012年公告實施，如何藉由藥物風險管理計畫，提供具醫療急迫性病患最新的治療，並避免病患發生藥物不良反應，將是身為醫療人員需努力的方向。

二、風險管理計畫書概述

衛生福利部食品藥物管理署依法源民國97年所公告藥品優良安全監視規範其第三章『風險管理』：「中央衛生主管機關、醫療機構、藥局及藥商應依風險管理原則，主動對上市後藥品的安全性，進行已知風險的鑑別、偵測潛在風險及對重大缺漏資訊持續性的追蹤，以確保用藥者之安全」。中央衛生主管機關有權、有責要求藥廠對上市後藥品進行安全追蹤與風險管理。101年4月5日食品藥物管理署公告「風險管理計畫參考指引」，101年5月8號再度公告修正藥品查驗登記審查準則，要求「必要時，主管機關得另要求檢附上市後風險管理計畫書(Risk management plan)」。也就是說，此後台灣上市藥品，若可能產生特殊風險時，食品藥物管理署將可要求藥廠執

行風險管理計畫，預防並降低藥物可能引起的不良反應¹。

於台灣所執行之風險管理計畫書源自2007年美國藥物食品管理局(U.S FDA)修法要求藥廠對於上市後的藥品應依其風險進行風險評估管理 REMs (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)，在歐盟又稱為RMPs (risk-management plans)，其目的為使已上市之藥品，或即將上市的藥品，經風險評估，限縮使用，使有醫療需求的病患仍可獲得適當治療，高風險的病患能避免因藥物引起嚴重不良反應，以保障病患用藥安全。我國及美國食品藥物管理署皆主要針對新成分新藥及生物製劑要求應執行風險管理計畫，目前我國針對生物製劑要求廠商應執行風險管理計畫書依主成分，共計有13項藥品(如表一)。

許可證字號	中文名/英文名	主成分
衛署菌疫輸字第000897號	Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg 恩瑞舒凍晶注射劑250毫克	Abatacept
衛部菌疫輸字第000945號	Orencia (abatacept) Injection for subcutaneous use 125mg per syringe(125mg/ml) 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑125毫克	Abatacept
衛署菌疫輸字第000775號	HUMIRA 40MG SOLUTION FOR INJECTION, VIAL "艾伯維"復邁注射劑	Adalimumab
衛署菌疫輸字第000776號	HUMIRA 40MG SOLUTION FOR INJECTION, PRE-FILLED SYRINGE "艾伯維"復邁針筒裝注射劑	Adalimumab
衛署菌疫輸字第000935號	Benlysta Powder for Solution for Infusion 奔麗生凍晶注射劑	Belimumab
衛署菌疫輸字第000807號	AVASTIN INJECTION 癌思停注射劑	Bevacizumab
衛署菌疫輸字第000918號	Prolia 保骼麗注射液	Denosumab
衛署菌疫輸字第000924號	XGEVA 癌骨瓦注射液	Denosumab
衛署菌疫輸字第000846號	Enbrel 50mg solution for injection in pre-filled syringe 恩博針筒裝注射劑 50 毫克	Etanercept
衛署菌疫輸字第000850號	Enbrel 25mg powder and solvent for solution for injection 博凍晶注射劑 25 毫克	Etanercept
衛署菌疫輸字第000851號	Enbrel 25mg solution for injection in pre-filled syringe 恩博針筒裝注射劑 25毫克	Etanercept
衛署菌疫輸字第000580號	EPREX INJECTION 10000IU/ML "瑞士" 宜保利血注射液10000單位/公撮	Epoetin alfa
衛署菌疫輸字第000581號	EPREX INJECTION 2000IU/ML "瑞士" 宜保利血注射液2000單位/公撮	Epoetin alfa
衛署菌疫輸字第000582號	EPREX INJECTION 4000IU/ML 瑞士" 宜保利血注射液4000單位/公撮	Epoetin alfa
衛署菌疫輸字第000828號	Eprex Injection 40000 IU/ml "瑞士" 宜保利血注射液40000單位/公撮	Epoetin alfa
衛署菌疫輸字第000713號	ENBREL (ETANERCEPT) 25MG 博凍晶注射劑	Etanercept
衛署菌疫輸字第000824號	Enbrel 50mg powder and solvent for solution for injection 恩博凍晶注射劑50公絲	Etanercept
衛署菌疫輸字第000911號	Simponi TM (golimumab),Solution for Injection 欣普尼注射液	Golimumab
衛部菌疫輸字第000958號	YERVOY (ipilimumab) Injection 5mg/mL 益伏注射劑 5毫克/毫升	Ipilimumab
罕菌疫輸字第000014號	Tysabri concentrate for solution for infusion 300mg 泰吉利濃縮靜脈輸注液 300 毫克	Natalizumab
衛署菌疫輸字第000907號	Actemra Solution for Infusion 安挺樂靜脈點滴注射劑	Tocilizumab
衛署菌疫輸字第000920號	Stelara TM Solution for Injection 喜達諾 TM 注射液	Ustekinumab

表一、我國應執行風險管理計畫之生物製劑產品⁹

三、風險管理計畫書應包含之內容

我國所要求執行之風險管理計畫書應包含之內容乃是綜合美國食品藥物管理署的REMs (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)及歐盟的RMPs (risk-management plans)所訂定^{2,3}。於我國所要求之執行風險管理計畫書內容須包含¹：

1.病患用藥說明書(medication guide)：目的為教育病患，使病患了解服用該藥的相關風險，內容需涵蓋藥物作用、服用方式、應注意事項及發生不良反應時的處置方式。

2.教育宣導計畫(communication plan)：藉由對醫療人員的持續教育訓練或文宣，增加醫療人員對於該藥品的了解，進而能於臨床及時掌控管理藥品可能引起的風險。

3.特殊風險預防措施(Elements to Assure Safe Use)：對於藥物可能引起的特殊風險應有預防措施；例如：致畸胎性，醫師處方前應針對女性病患每月驗孕，藥師需確認驗孕結果為陰性，方可給藥。

4.風險管理計畫追蹤報告(Implementation Plan)：明確說明風險管理計畫執行方法及評估方式。

四、生物製劑與風險管理計畫書

Cytokine targets生物製劑(例如TNF-alpha blockers、IL-6受體抑制劑)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)等病患過度分泌的腫瘤壞死因子，而減緩病患病程。

但根據TNF-alpha blockers經由上市後監測與臨床試驗觀察到，使用TNF-alpha抑制劑之風濕病患，其發生結核病之機率

比未使用TNF-alpha抑制劑之風濕病患更升高2-90倍⁴。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。機轉可能來自於抑制病患自我免疫反應，如phagolysosomal maturation, monocyte apoptosis以及抑制T細胞免疫反應⁵。因此生物製劑，尤其是TNF-alpha blockers被列入應執行風險管理計畫之藥品。

五、Tocilizumab (Actemra®) 安挺樂靜脈點滴注射劑簡介^{6,7}

Tocilizumab主要用於類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis, RA)等自體免疫方面的疾病。自體免疫疾病主要源於病人本身的免疫系統過度活躍，導致免疫系統(不可逆)的紊亂而產生抗體侵犯自身

的組織器官。類風濕性關節炎(RA)是慢性的、全身性的、發炎性的自體免疫疾病，主要侵犯身體多個關節的滑膜囊，而波及到全身的其他部位。

Tocilizumab是Interleukin 6(IL-6)受體抑制劑，在類風濕性關節炎發炎反應中，活化的T cell與關節液纖維母細胞及巨噬細胞結合，誘導他們分泌促發炎激素(Interleukin、腫瘤壞死因子TNF-alpha)，而傷害關節細胞。因此，Tocilizumab就是利用單株抗體和促發炎激素結合，使他們無法再去和細胞上的受器結合，進而無法將訊號傳送給細胞，阻斷後續產生的發炎反應。

目前我國核准Tocilizumab適應症，用於「合併methotrexate(MTX)治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，或曾使用一種或一種以上之腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF-alpha blockers)治療而反應不佳或無法耐受的患者。若病患對MTX無法耐受或不適合繼續投以MTX，可給予Tocilizumab單獨治療」。Tocilizumab也用於「治療2歲(含)活動性全身性幼年型原發性關節炎患者(SJIA)，且對Nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)及類固醇治療反應不佳或無法耐受者」。

建議使用劑量為成人每四週一次給藥之建議劑量合併MTX或單獨給藥之建議起始劑量為4 mg/kg，然後視臨床反應調整為8mg/kg，不建議一次靜注投藥超過800 mg。對於特殊族群，輕度腎功能障礙者不需調整劑量，中、重度腎功能障礙者，目前尚未進行療效與安全性相關研究。肝臟酵素(AST/ALT)結果出現以下變化時，需做劑量調整：

1. 肝臟酵素(AST/ALT) >1-3倍正常值上限

(ULN)，需降低劑量至4 mg/kg或暫時停藥，直到ALT或AST恢復正常。

2. 肝臟酵素(AST/ALT) >3-5倍正常值，需重複檢驗確認並停止使用。

3. 肝臟酵素(AST/ALT) >5倍正常值上限，要停止使用。

在臨床療效部分，根據WA17824試驗收納族群為從未接受MTX治療病人，或曾接受MTX治療病人，或非因療效不佳或不良反應的緣故未繼續MTX治療病人。試驗方式為隨機、雙盲、性試驗。主要是比較Tocilizumab 8mg/kg單方與MTX單方對從未接受MTX治療、或曾接受MTX治療、或非因療效不佳或不良反應的緣故未繼續MTX治療之中度至重度類風濕性關節炎病人之療效與安全性。分析結果顯示兩組第24週ACR20有效反應率差(Tocilizumab 8 mg/kg – MTX)為21%，顯示Tocilizumab 8 mg/kg之療效不僅顯著不劣於MTX，而且顯著優於MTX。

安全性資料共收錄3728位病患，Tocilizumab治療組最常見的不良事件為感染與腸胃疾患，而最常見的嚴重不良事件為感染，包含肺結核菌感染。因此，根據食品藥物管理署所公告的Tocilizumab新藥審查報告要求本品仿單應加註「如同其他接受生物製劑治療的類風濕性關節炎病患，在開始Tocilizumab治療前均應篩檢潛伏的結核菌感染。如有潛伏的結核菌感染，在開始使用Tocilizumab之前，病患應先接受標準的抗結核菌治療。因此Tocilizumab不應使用於結核病人」。

六、Tocilizumab (Actemra®)之風險管理計畫^{1,6,7}

依據食品藥物管理署於本藥仿單審查要求，所有病人在接受Tocilizumab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Tocilizumab。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。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，開始使用此類生物製劑藥品，但仍須完成INH 9個月療程。在病毒性肝炎部分，在接受Tocilizumab治療前，應對每一位病患檢測B型肝炎及C型肝炎，若病患為活動B型肝炎及C型肝炎不宜使用。

於國內Tocilizumab (Actemra®)之風險管理計畫書尚未經食品藥物管理署公開，根據2010年在美國所執行之REMs (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)，目的為使醫療人員充分了解Tocilizumab (Actemra®)可能引起的感染風險，須執行醫療人員教育宣導計畫 (Communication Plan)，提醒醫療人員本藥可能增加感染、腸穿孔(gastrointestinal perforation)、肝臟疾病(hepatic disease)、血液疾病、脫髓鞘性疾病(demyelinating disorders)，並於上市後第18個月，第3年，第5年提供上市報告結果⁸。

七、總結

生物製劑藥品，如TNF-alpha blockers、IL-6受體抑制劑可能會增加嚴重感染的風險，導致住院或死亡。除了生物製劑，許多已上市或新成分新藥雖然可以提供病患最新最有效的治療，但

是，卻也可能對特殊病患帶來無法預期的傷害。如何藉由風險管理計畫，管控藥物不良反應風險，由藥廠、中央衛生主管機關以及醫療人員共同保護病患用藥安全，將是未來我們要一起努力的方向。

八、參考文獻

1. 101年04月05日署授食字第1011401445號公告
2. Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications.
3. Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU.
4. 2012風濕病醫學會免疫風濕病患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 *Formosan Journal of Rheumatology* 2012;26:8-14.
5. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 161: 1-9 1.
6. Tocilizumab (Actemra®) 安挺樂靜脈點滴注射劑仿單
7. 行政院衛生署食品藥物管理局新藥審查報告「Tocilizumab (Actemra®) 安挺樂靜脈點滴注射劑」
8. ACTEMRA (tocilizumab) RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS)
9. 衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢 [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ekjbwk2osnjdzqa2h01ibg31\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ekjbwk2osnjdzqa2h01ibg31))/H0001.aspx).