

財團法人藥害救濟基金會 15 周年論壇— 「從藥害救濟到藥品安全」研討會專題



財團法人藥害救濟基金會民國 105 年成立屆滿 15 周年，特於同年 10 月 28 日舉辦 15 周年論壇「從藥害救濟到藥品安全」。本次論壇邀請產官學界重量級專家發表演講，回顧我國藥害救濟及藥品安全制度的發展過程，並針對當前藥害預防措施的臨床實證，基因與個人化醫療應用、藥物流行病學及法規科學等面向，分享目前成果與未來發展方向。本次論壇吸引醫藥產業界逾 200 人到場參加。

台灣藥害救濟制度之回顧與啟示

主講：國防醫學院 胡幼圃教授

本次論壇以回顧與展望為主軸，特別邀請藥害救濟制度的催生者胡幼圃教授擔任引言人，娓娓道出當年推動藥害救濟制度與成立藥害救濟基金會的艱辛故事。自 87 年 4 月 7 日起，行政院衛生署藥政處著手規劃藥害救濟制度，以兩階段方式進行。第一階段為民國 87 年 10 月 12 日公告，自民國 88 年 1 月 12 日實施「藥害救濟要點」，歷經不斷的宣導、溝通，終促使國內、外藥物製造



及輸入業者自願捐款，自此其所屬藥品即受藥害救濟制度保護，可於藥品包裝上註記藥害救濟之標誌。第二階段完成「藥害救濟法」之立法，於民國 89 年 5 月 31 日公布，同年 6 月 2 日開始施行。民國 90 年 9

月 24 日行政院衛生署依法捐助成立財團法人藥害救濟基金會，同年 12 月 25 日掛牌揭幕，辦理藥害救濟業務及進行相關研究調查，使正當使用合法藥物的受害者，獲得及時且迅速救濟，以保障消費者、醫療院所及製藥業者之權益，健全醫藥產業發展。

未來希望能藉由執行及宣導藥害救濟，發掘藥害，進而探討藥害成因，預防藥害事件的發生。此外，對於藥害救濟制度，應擴大救濟範圍，由西藥延伸至中藥、醫療器材。同時以藥害救濟制度的成效，協助成立醫療救濟制度，支持合理的醫療糾紛處理及醫療事故補償，應以救濟為名，而非用醫糾、補償，給予救濟的同時也給予真相。救濟金來源，可考慮以健保總額支付。醫療與藥害實為一體兩面，兩者互相影響，誰也無法獨善其身。

藥害救濟到藥害預防 - 臨床實證與應用

主講：長庚醫院藥物過敏中心 鐘文宏主任



長庚醫院鐘文宏主任結合 T-SCAR 聯盟 (Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reactions Consortium) 與藥害救濟審議案資料庫，分析近年來特定藥品導致嚴重皮膚

不良反應的發生情形與嚴重度，發現有明顯下降趨勢，成果令人振奮。

常見藥物過敏不良反應包括輕微皮膚疹到嚴重的史蒂文生氏 - 強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及藥物過敏綜合症候群，臨床表現有發高燒、肝腎功能異常、嗜伊紅性白血球增加等症狀，目前尚無最佳的治療方法，約有 24% 會造成與眼睛相關的後遺症，若臨床症狀嚴重甚至可能引起敗血症、多重器官衰竭，導致死亡。而常見引起嚴重皮膚不良反應之抗癲癇藥物包括 carbamazepine、phenytoin、lamotrigine 等。為避免嚴重藥物不良反應的發生，民國 93 年衛生署統一修訂含 carbamazepine 成分製劑之適應症為：「癲癇症 (Epilepsy)」、「三叉神經痛 (Trigeminal neuralgia)」、「腎原性尿崩症 (Diabetes insipidus, nephrogenic)」及「雙極性疾患 (Bipolar disorder)」。

民國 99 年健保署亦發布：若處方 carbamazepine 屬適應症外之使用 (off-label use)，需依全民健康保險藥價基準之規定申請事前審查，並經核准後予以支付。民國 100 年起，健保署更將 carbamazepine 新使用者進行之基因檢測項目 (HLA-B1502)，納入健保給付。自民國 99 年起，因用藥前的基因篩檢、風險管理措施之執行及對於適應症外使用藥品之限制，使用 carbamazepine 引起藥害之案例大幅減少。

有關用藥安全，除了合理用藥，藥物的處方使用，須符合仿單所刊載之適應症

外，也應參酌藥品仿單所載之用法用量、藥品間的交互作用等，正確使用藥品。例如 lamotrigine 的起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮膚不良反應的發生率，若同時併用 valproate 等醛糖酸化抑制劑 (Inhibitors of glucuronidation)，會降低 lamotrigine 代謝而延長其半衰期，此時應遵照仿單建議，調整 lamotrigine 之使用劑量，以避免不良反應發生。Methotrexate 屬免疫抑制劑，不應使用於腎功能不良患者，第一週起始劑量為 5-10 mg，此後每週逐漸增加 5-10 mg，同時在使用期間應定期追蹤全血計數、肝腎功能等，以避免發生白血球低下等藥物不良反應。

引起藥物過敏不良反應的原因，與使用者的自身疾病、基因息息相關。以 allopurinol 為例，allopurinol 代謝產物為 oxypurinol，於停藥三天後，正常人體內 oxypurinol 的血中濃度小於 1 mg/L，但在慢性腎臟疾病的患者，停藥後一星期，體內 oxypurinol 的血中濃度仍超過 1 mg/L。且若患者的腎絲球過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m²，當使用 allopurinol 發生過敏反應時，死亡率將大幅增加。目前有關 allopurinol 的基因篩檢項目未有健保給付，為降低 allopurinol 引起嚴重過敏反應的風險，我國於民國 94 年統一 allopurinol 成分藥品之適應症為「痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症」，以確保該成分藥品之醫療效益大於風險的適用範圍，並數次增修仿單

注意事項等內容，提醒醫療人員注意、強化風險溝通，再加上健保署放寬 febuxostat 之藥品給付規定，開放中重度的慢性腎臟病痛風病人可優先使用 febuxostat，使 allopurinol 相關的藥害發生率已逐年下降。

Phenytoin 為術後預防癲癇發作之首選藥物，但尚未有基因檢測，目前僅已知可能與其代謝酵素 (CYP2C9) 之基因相關，因此 phenytoin 引起不良反應的風險仍持續存在。再考慮使用 phenytoin 患者本身的年齡、原有疾病，如腦部受傷、腦部手術、顱內出血等，一旦發生藥物過敏，更增加患者的死亡率。

使用藥品前進行基因篩檢，預防藥害發生；使用藥品時，注意相關不良反應症狀；使用藥品後，若出現不良反應，也可利用 Naranjo's scale、ALDEN 等評分系統或經由實驗室檢驗、免疫試驗等，準確判定與鑑別過敏藥物，及時停藥且避免再次使用，以減少藥害事件之發生。透過精準醫療，提供個人最正確的治療，由事後的救濟補償邁向事前的預先防制。

個人化醫療應用於藥害防制之展望

主講：中央研究院生物醫學科學研究所

沈志陽研究員

中研院沈志陽研究員除了分享回顧多個指標性藥害基因的研究歷程，並點出台灣生物基因資料庫在推動精準醫療的趨勢上，將扮演重要角色。



美國前副總統拜登 (Joe Biden) 於民國 105 年 9 月 19 日發表重大政策「癌症登月計畫 National Cancer Moonshot」，將與台灣 (中研院)、加拿大、中國、德國、瑞士、日本與南韓等國建立合作關係，進行阿波羅計畫 (Applied Proteogenomics Organizational Learning and Outcomes, APOLLO)，運用蛋白基因體進行癌症研究及治療，啟動精準醫療計畫。台灣擁有世界領先的蛋白質體學技術，加上中研院接受政府委託建置的『台灣人體生物資料庫』 (Taiwan Biobank)，具長期追蹤、資料全面等優勢，是受邀執行癌症登月計畫的重要優勢及原因。

「台灣人體生物資料庫」 (Taiwan Biobank)：自民國 101 年起，建立大型研究樣本，廣泛且標準化的資訊蒐集以及樣本採集，計畫於 12 年內長期追蹤，其資料全面且完整，可與各領域不同機構與計畫共享研究資源及分享研究報告，未來以期能與健保資料庫、癌症登記中心等結合，即時更新臨床動態資訊。

在藥物基因學 (pharmacogenomics) 之應用：2011 年，台灣於新英格蘭醫學期刊 (NEJM) 發表針對 HLA-B*1502 進行

基因篩檢以預防 carbamazepine 造成之藥物不良反應的相關研究。2015 年，台灣亦於英國醫學期刊 (BMJ) 發表大型前瞻性研究，探討 HLA-B*5801 基因篩檢用以預防 allopurinol 造成之嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions ; SCAR)。

台灣一系列藥害研究的成果促使台灣在國際個人化醫療及精準醫療的領域佔有一席之地，此一成果成為啟動建立國家生物資料庫的基礎，而 Taiwan Biobank 所產生的資訊，將以完整的視野將個人化醫療的理念應用於提升國民的健康，包括藥害防制。

台灣藥品安全監視之發展與前瞻

主講：衛生福利部食品藥物管理署藥品組

王兆儀組長

為維護藥品安全及品質，政府設有藥事法、藥品安全監視管理辦法、嚴重藥物不良反應通報辦法、藥品優良安全監視規範及藥害救濟法等，近年更開始推動藥品風險管理計畫，來維護民眾用藥安全。藥品安全監視機制分為外界通報及政府主動監控兩部分，外界通報包含全國藥品不良反應的通報、新藥在監視期內繳交的定期安全性報告，以及藥害救濟資料庫；政府主動監控部分則包含利用健保資料庫的分析與監控國內外安全警訊。

國內藥品不良反應的通報量在嚴重藥物不良反應通報辦法的公布及納入醫院評鑑

項目後有增加；但相比於其他國家來說仍是偏低，不過因國內的不良反應多為醫療人員直接通報，所以台灣的通報品質相對來說是好的。新藥（包括新成分、新療效複方、新使用途徑）則是在監視期間（5年）內需定期交付安全性報告，食藥署會在監視期滿後進行整體評估。



食藥署針對監視期滿藥品、國外藥品安全警訊、死亡通報案件及經訊號偵測具安全疑慮藥品會進行藥品安全資訊的分析評估。對於藥品臨床效益風險的判斷，也並非只考慮一個面向，而是綜合考量上市前後的安全性資料、上市後的臨床試驗資料、醫學文獻記載、流行病學相關研究、國內使用情形等。評估完成後，依風險高低進行不同的管控策略，包括發布警訊（傳遞藥品安全訊息，如發布風險溝通表）、加強藥袋標示、修改仿單（如加框警語或注意事項）、限縮使用（如加列禁忌、限縮適應症等）、執行藥品風險管理計畫及下市（廢止藥品許可證）等。

食藥署未來的目標是加強藥品風險管理、完善藥品仿單安全資訊、智慧風險雙向溝通、輔導藥商建立藥物安全監視系統。目前藥品風險管理計畫已納入藥品安全監視

管理辦法，未來希望能制定一致且合理之審核標準，建立適合我國醫療環境之執行方式，並輔導培育藥商具有藥品上市後相關安全監視能力。

藥物流行病學與藥品安全 - 現況與展望

主講：台大醫院醫學研究部 陳建煒教授

台大醫院陳建煒教授以藥物流行病學角度，深入分析藥物安全監視中的大數據概念，並分享嶄新的分析方法，期待未來能透過即時的資料反饋，建立以病人為中心的藥品安全管理與照護。



藥品在醫學上很多時候是扮演很正面的角色，希望能找出足夠的數據提供給評估者做為安全效益評估的參考。只靠不良反應的通報資訊是不夠的，同時需要考量疾病的背景發生率，有些藥品引起的不良反應在特定年齡的發生率本來就不低，在此情況下要評估藥品造成的影響，就會是種挑戰，COX-2 inhibitors 及 rosiglitazone 就是如此；很高興現在已有分子與分母的完整評估。新藥上市後應有主動且嚴謹監控的觀念早在 40 年前 Dr. Jick 就已提出。

民國 86 年的療黴舒事件其實突顯了很多台灣當年的公共衛生問題，如未經醫師處方使用處方藥等，台灣的藥品安全也是起因於此事件而做出改變。另外，因為討論抗憂鬱劑是否增加自殺的風險及 COX-2 inhibitors 與心肌梗塞的關係，進而促使美國國會給予 USFDA 更多經費和權力進行藥品安全監控，推動「Science of Safety」的觀念。Science of Safety 就是從一連串資料中偵測、釐清及評估藥品安全資訊，以辨認是否有潛在的風險與是否需進行後

續研究等。

有三個值得進一步探討的議題：風險管理、效益風險評估與病人觀點。風險管理需考量是否過度注重風險，而忽略一併考量效益。最後是台灣目前缺少但逐漸受國際重視的，就是從病人的觀點考量，而非僅從醫療專業人員的立場去判斷藥品的效益或風險。期望未來台灣的健康照護系統是個不斷學習進步的系統，能提供更有用的資訊。

本次論壇相關資料及影音連結，請參閱以下連結

15 週年論壇影音連結 <https://goo.gl/osCh6U>



台灣藥事論壇 106 年度線上藥事人員繼續教育免費課程

課程開放時間：106 年 3 月 16 日至 106 年 5 月 15 日止

藥事論壇線上影音課程公告 <https://goo.gl/j9vwF4>

