



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、Hydrochlorothiazide成分藥品安全資訊.....p.1
- 二、Gilenya® (fingolimod) 藥品安全資訊.....p.2
- 三、Lemtrada®(alemtuzumab)藥品安全資訊.....p.4

醫材安全資訊

- 一、「索邏格」心伴左心室輔助系統安全警訊.....p.5
- 二、十二指腸鏡再處理之安全資訊 (FDA Safety Communication: Duodenoscope Reprocessing) (通類產品)p.6

專題報導

- 藥物相關顎骨壞死之藥害救濟案例分析.....p.10
- 用藥安全—誰的效益、風險與責任？從司法院釋字第767號解釋與藥害救濟制度談起.....p.21



藥品安全資訊

一、Hydrochlorothiazide 成分藥品安全資訊

2018年11月21日瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布，藥物流行病學研究發現隨著 hydrochlorothiazide 累積暴露量增加，可能會增加以基底細胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) 及鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 形式表現的非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤的風險之安全性資訊。

1. 近期兩項丹麥的藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide (HCTZ) 與非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤 (non-melanocytic skin malignancies, NMSC) 之間存在有具累積劑量依存性的關聯性。HCTZ 的光敏感性可能是發生 NMSC 的潛在作用機轉。
2. NMSC 為罕見事件，其發生率與皮膚表型及其他因素高度相關，故各國間的風險基準值及發生率各異，歐洲各地間估計的發生率亦差異極大，估計每年每 10 萬人口約有 1 至 34 例 SCC，約有 30 至 150 例 BCC。依前述流行病學研究發現，隨 HCTZ 的累積劑量增加，SCC 的風險可能會增加 4 到 7.7 倍，而 BCC 的風險則可能會增加 1.3 倍。
3. 瑞士將於所有含 HCTZ 成分藥品仿單新增警語以充分反映上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 hydrochlorothiazide 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」處刊載：「光線敏感症 - 曾有使用 Thiazide 利尿劑而發生光線敏感症的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位」，惟未提及「可能會增加非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤的風險」等相關安全訊息，併查我國核准之中文仿單與美國及歐盟現行仿單一致。
2. 針對是否更新含 hydrochlorothiazide 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide 與非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤之間存在有具累積劑量依存性的關聯性。
2. 處方含 hydrochlorothiazide 成分藥品前，應詢問病人是否具皮膚惡性腫瘤相關病史；對於有皮膚惡性腫瘤相關病史的病人，應審慎評估是否處方此類藥品。
3. 處方含 hydrochlorothiazide 成分藥品時，應告知病人有關非黑色素細胞皮膚惡性腫

瘤之風險，並定期監測病人的皮膚是否有任何新增病變、現有病變惡化或任何可疑的病變。若發現可疑的皮膚病變須進行檢查。必要時，應進行組織切片與組織學分析。

4. 應指導病人避免暴露於陽光或其他紫外線照射，暴露於陽光或紫外線期間須使用適當的防曬措施，以減少皮膚癌的風險。

病人應注意事項

1. 就醫時，應主動告知醫療人員是否有皮膚惡性腫瘤相關病史。若於用藥後，發現皮膚出現任何新的病變、現有病變的變化或任何可疑的病變，請盡速尋求醫療協助。
2. 用藥期間應避免暴露於陽光或其他紫外線照射，暴露於陽光或紫外線期間須使用適當的防曬措施，以減少皮膚癌的風險。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-praeparatemitwirkstoffhydrochlorothiazid.html>

二、Gilenya® (fingolimod) 藥品安全資訊

2018年11月20日美國FDA發布，停用治療復發型多發性硬化症藥品Gilenya® (fingolimod)，可能發生罕見但可能導致永久性殘疾之多發性硬化症惡化（比開始用藥前或用藥期間更嚴重）之安全性資訊。

1. 美國FDA從不良事件通報資料庫（FAERS）及醫學文獻中發現35件停用Gilenya® (fingolimod) 藥品後發生失能程度嚴重增加伴隨腦部MRI影像出現多處新增病灶的通報案例。該等通報案例停藥前使用Gilenya® 期間介於7-96個月，而該不良反應發生於停藥後2-24周間，多數案例發生於停藥後12周內。
2. 此停藥後發生失能程度嚴重增加的情況比典型多發性硬化症復發的症狀更嚴重，且與個案先前的疾病狀態無關。有些個案在停用Gilenya® 前可以在無人輔助下自行走路，但停藥後情況惡化到需使用輪椅甚至臥床的程度。
3. 該等通報案例的恢復情形並不相同，在記錄較完整的31件案例中，有6例完全恢復至用藥前或用藥期間的狀態；有17例僅部分恢復；其餘8例則未恢復或造成永久性殘疾。
4. 美國FDA已於Gilenya® (fingolimod) 藥品仿單新增警語以充分反映上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准 Gilenya[®] (fingolimod) 藥品之中文仿單未提及「停藥後可能發生罕見但可能導致永久性殘疾之多發性硬化症惡化」等相關警語。
2. 針對是否更新該藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 停用 Gilenya[®] (fingolimod) 藥品後可能發生失能程度嚴重增加伴隨腦部 MRI 影像出現多處新增病灶，該不良反應雖罕見但可能導致永久性殘疾。
2. 開始 Gilenya[®] 治療前，應告知病人停用 Gilenya[®] 可能發生失能程度嚴重增加的潛在風險；停藥後應密切觀察病人，若發現病人出現多發性硬化症惡化或失能程度增加的情形，應進行腦部 MRI 檢查以確認是否出現新增或增強的病灶，必要時應給予適當的治療。
3. 目前針對該不良反應的最佳治療方式尚未有定論，在 35 例通報案例中，均先以皮質類固醇 (corticosteroids) 作初始治療。在 6 例完全恢復的案例中，其中 3 例僅注射 methylprednisolone，另 3 例則接受血漿置換、鞘內注射 triamcinolone 或重啟 Gilenya[®] 療程。而其餘案例的治療方式則包含血漿置換、natalizumab、重啟 Gilenya[®] 療程、cyclophosphamide、rituximab、dimethyl fumarate、glatiramer 及 methotrexate。
4. 另 Gilenya[®] 亦可能導致其他嚴重不良反應，包括：心律過緩 (緩脈心律不整) 及房室傳導阻斷、黃斑部水腫、感染 (包含進行性多灶性白質腦病) 等。

病人應注意事項

1. 停用 Gilenya[®] (fingolimod) 藥品後，失能程度及多發性硬化症相關症狀可能比用藥前或用藥期間更嚴重，此種疾病惡化的情況雖罕見但可能導致永久性殘疾。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。
2. 須停用 Gilenya[®] 的原因可能包括：計畫或未預期懷孕、藥品不良反應或療效不佳等，若停藥後發現多發性硬化症原有症狀加重或出現新的症狀，例如：虛弱、四肢活動困難、情緒或思緒改變、視力改變、身體力氣或平衡改變等情形，應立即尋求醫療協助。
3. 另 Gilenya[®] 亦可能導致其他嚴重不良反應，包括：心跳減慢 (心率過緩或緩脈心律不整)、眼睛內部水腫 (黃斑部水腫)、感染 (包含罕見的腦部感染 - 進行性多灶性白質腦病) 等。
4. 若您有任何疑問請諮詢醫療專業人員。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm626264.htm>

三、Lemtrada[®] (alemtuzumab) 藥品安全資訊

2018年11月29日美國FDA發布有關治療多發性硬化症 (multiple sclerosis) 藥品 Lemtrada[®] (alemtuzumab) 可能發生罕見但嚴重的中風及腦頸動脈剝離之安全性資訊。

1. 美國FDA從不良事件通報資料庫 (FAERS) 中發現13件多發性硬化症 (multiple sclerosis) 病人短期使用 Lemtrada[®] (alemtuzumab) 後發生缺血性及出血性中風或腦頸動脈剝離，且可能導致永久性殘疾甚至死亡之通報案例，皆發生在施打 Lemtrada[®] 後3天內，其中12例發生於施打該藥後1天內。另有一位病人因出血性中風死亡。
2. 美國FDA已於 Lemtrada[®] 藥品仿單新增警語及加框警語以充分反映上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准 Lemtrada[®] 藥品之中文仿單未提及「中風及腦頸動脈剝離」等相關警語。
2. 針對是否更新該藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 曾有病人於接受 Lemtrada[®] 治療後發生缺血性或出血性中風、腦頸動脈剝離之罕見但嚴重的不良反應通報案例。這些不良反應症狀大多發生在施打後1天內，但也可能出現在施打後不久的幾天內。
2. 醫療人員應在每一次施打 Lemtrada[®] 時告知病人及其照護者若出現中風或腦頸動脈剝離相關症狀，應立即尋求緊急醫療處置。
3. 中風或腦頸動脈剝離之診斷通常是複雜的，因為初期症狀 (如頭痛和頸部疼痛) 不具特異性，當病人主訴之症狀符合前述狀況時應立即進行評估。
4. Lemtrada[®] 亦可能導致其他嚴重不良反應，包括：
 - (1) 嚴重自體免疫問題，包含免疫性血小板低下症和抗腎絲球基底膜病變。
 - (2) 嚴重輸注反應，例如呼吸困難、胸痛或紅疹。
 - (3) 增加某些惡性腫瘤風險，包含甲狀腺癌、黑色素瘤和淋巴增生性疾病及淋巴瘤。

病人應注意事項

1. 曾有病人於接受 Lemtrada[®] 治療後發生中風、腦頸動脈剝離之罕見但嚴重的不良反應通報案例。這些不良反應症狀大多發生在施打後1天內，但也可能出現在施打後不久的幾天內。
2. 中風可能在腦部某區域發生血流阻斷或腦部出血時發生，腦細胞在缺乏血流和氧氣供應時可能在數分鐘內開始死亡。腦頸動脈剝離 (頭部或頸部動脈血管內層撕裂) 可能會導致中風。

3. 若施打 Lemtrada® 後出現下列不良反應徵兆，應立即尋求緊急醫療處置：
- (1) 突發性臉部、四肢出現麻木感或無力感，尤其是僅發生於身體的單一側。
 - (2) 突發性意識不清、說話困難或對於話語有理解困難的情形。
 - (3) 突發性單側或雙側視覺障礙。
 - (4) 突發性行走困難、暈眩、失去平衡或失去肢體協調性。
 - (5) 突發性嚴重頭痛或頸部疼痛。

相關訊息與連結請參考下列網址

https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm624247.htm?utm_campaign=FDA%20MedWatch%20-%20Lemtrada%20%28alemtuzumab%29%3A%20Drug%20Safety%20Communication&utm_medium=email&utm_source=Eloqua

醫材安全資訊

一、「索邏格」心伴左心室輔助系統安全警訊

許可證字號：衛部醫器輸字第 030802 號

產品英文名稱："Thoratec" Heartmate 3 Left Ventricular Assist System

受影響規格 / 型號 / 批號

名稱描述	型號
「索邏格」心伴左心室輔助系統	106524INT

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明

本案為 107 年 6 月 15 日公布「"索邏格"心伴左心室輔助系統安全警訊」之後續建議及說明。隨著患者心跳、呼吸及日常活動的影響下，受影響產品的導出式人工血管及幫浦連接處少數會有發生轉動、扭轉及部分阻塞的情形。對此，原廠新設計了導出式人工血管夾，來避免上述情形的發生。

國內矯正措施

經查，國內進口受影響產品共 3 臺，受影響客戶共 1 家，台灣雅培醫療器材有限公司已通知經銷商及受影響客戶，並提供下列建議事項，另預計於 108 年第一季將就新設計的導出式人工血管夾提出查驗登記。

1. 針對新病患

- (1) 當植入此系統，於使用螺紋環將導出式人工血管及幫浦連接時，應以順時鐘方向手動轉緊螺紋環（勿使用器械工具），直至無卡嗒聲為止。
- (2) 轉緊螺紋環後，請依照提供的使用說明書使用血管夾。

2. 針對先前已植入此系統的病患

- (1) 其導出式人工血管沒有發生任何扭轉閉塞的患者，建議依照標準程序進行後續追蹤。
- (2) 其導出式人工血管發生扭轉，且需執行外科手術修復的患者，建議在施行外科手術時，依照提供的使用說明書使用血管夾。

相關訊息與連結請參考下列網址

<http://apps.tga.gov.au/PROD/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2018-RN-01527-1>

二、十二指腸鏡再處理之安全資訊

(FDA Safety Communication: Duodenoscope Reprocessing) (通類產品)

發布對象：考慮接受經內視鏡逆行性膽胰管造影術（ERCP）的病患、十二指腸鏡的使用者及再處理人員（包括腸胃病學及感染控制的專業人員）。

目的

美國 FDA 通知病患與醫療及健康照護機構，依上市後監控研究的期中結果顯示，十二指腸鏡經過再處理（清洗與消毒或滅菌）後的污染率高於預期。因此，提醒進行十二指腸鏡再處理的機構與人員，在消毒或滅菌之前，人工清洗的重要性。

警訊說明

十二指腸鏡是一種複雜的器械，包含許多小型零組件。如果沒有遵循再處理使用說明中的每一個步驟，來自病患的組織或體液可能殘留在十二指腸鏡中。在罕見情況下，這可能導致病患之間的感染。

2015年10月5日，美國FDA命令在美國銷售十二指腸鏡的3家製造商（富士 Fujifilm、奧林柏斯 Olympus、賓得士 Pentax）進行上市後監控研究，以使美國FDA更了解十二指腸鏡在現實環境中是如何進行再處理流程。

截至2018年11月，初步的人為因素研究試驗（Human Factors Study testing）已完成，且已收集至少10%的樣本，用於抽樣和培養研究（Sampling and Culturing Study）。

美國FDA提供進行中的上市後監控研究的期中結果，以告知使用十二指腸鏡的醫療及健康照護機構，應持續仔細地清潔和妥善維護這些重要及挽救生命的醫療器材。

人為因素研究議題

十二指腸鏡操作標示和使用說明中，所包含的使用資訊是否足以確保用戶遵循製造商提供的再處理使用說明？（使用資訊應包括製造商提供給再處理人員的使用手冊、宣傳手冊和快速參考指南。）

人為因素研究結果指出，現行使用手冊中的再處理使用說明，難以讓再處理人員理解和遵循。例如，某些再處理人員曾遺漏流程中的一個或多個步驟，並需要額外培訓才能正確完成流程。該研究顯示，使用手冊中的某些處理步驟描述不清楚。因此，美國FDA正在與十二指腸鏡製造商合作，修改和重新闡述使用說明，以提高對再處理使用說明的理解及遵循。

抽樣和培養研究議題

依據製造商提供的標示說明進行再處理後，臨床使用的十二指腸鏡中有多少比例仍受到微生物污染？對於在遵循製造商標示的說明進行再處理後仍為污染的器械，是哪些因素導致微生物污染？以及哪些步驟是充分消毒所必需？

目前已收集至少10%的樣本用於抽樣和培養研究。該研究設計為假設污染率低於0.4%。

這些研究的期中結果指出，再處理後的污染率高於預期；高達3%的樣本檢測低關注的生物（low concern organisms）呈陽性結果，顯示再處理失敗；高達3%的樣本檢測高度關注的生物（high concern organisms）呈陽性結果。高度關注生物被定義為更常與疾病相關的生物，例如大腸桿菌和綠膿桿菌。目前正在進行根本原因分析，以更理解上述培養結果。某些因素可能導致再處理後的器械污染，包括器械損壞和再處理流程中的錯誤。以上為研究的初步結果，最終結果預計在2019年完成。

針對3家十二指腸鏡製造商的期中結果，可在FDA 522 Postmarket Surveillance Studies 網頁上取得。

美國對十二指腸鏡再處理機構和人員的建議

美國 FDA 建議醫療照護機構和人員嚴格遵守製造商的再處理和維護說明，並遵循以下建議：

1. 即便使用內視鏡用自動清洗機 (automated endoscope reprocessors , AERs) ，仍需用手仔細清洗起立板 (elevator) 和起立板結構周圍的凹槽。在整個人工清洗過程中「開 / 升高」與「關閉 / 降下」起立板，使得以刷洗和沖洗兩側。清洗後，仔細檢查起立板凹槽並重複清洗，直至無任何肉眼可見的污垢或組織碎屑。
2. 對十二指腸鏡再處理流程實施全面的品質管理計畫 (quality control program) ，十二指腸鏡再處理計畫應包括：監控人員培訓和計畫符合性的書面程序，以及再處理過程中的設備檢測、流程和品質監控的文件紀錄。
3. 遵循十二指腸鏡製造商的建議，進行十二指腸鏡的檢查、滲漏測試和維護。
 - (1) 在每次使用前，請依照十二指腸鏡使用說明書中的建議，修理或更換任何有明顯損傷跡象的十二指腸鏡 (或零組件) ，確保該器械經仔細檢查後再投入服務。損壞包括：鬆動零件、內視鏡有突出或異常凸出、管線有扭結或彎曲、應緊密的遠端帽 (distal cap) 之粘合劑有出現裂縫和間隙，或其他磨損或損壞的跡象。
 - (2) 在每次再處理循環期間，完成滲漏測試前務必暫停服務以進行評估，並修理和更換任何有滲漏跡象的十二指腸鏡。請按照十二指腸鏡製造商的滲漏測試說明，在滲漏測試期間應彎摺十二指腸鏡可彎曲部分和起立板。
 - (3) 根據十二指腸鏡使用說明書的建議，每年至少一次，將十二指腸鏡送回十二指腸鏡製造商，進行檢查、維修和維護。
4. 請注意，美國 FDA 之前已發布安全通知，並提供了十二指腸鏡再處理的補充措施詳細清單，以降低感染風險，例如：微生物培養、滅菌、使用液體化學滅菌劑處理系統和重複高層次消毒。醫療照護機構使用十二指腸鏡時，除了遵循製造商的再處理說明外，還可以採取一個或多個這些額外步驟，以進一步降低感染風險，並提高十二指腸鏡的安全性。

給病患的資訊

病患可能會聽聞「對病患使用了未經適當再處理且為可重複使用的醫療器材事件」。不適當的再處理導致的感染風險相對較低，美國 FDA 建議病患先與醫療專業人員討論，而不要擅自取消或延遲任何計畫中的處置。

美國 FDA 後續行動

1. 將積極與相關團體合作，以更了解傳染病傳播的原因和危險因子，並制定解決方案，以減少病患暴露的風險。

2. 透過醫療器材通報系統收集的不良事件報告，仔細追蹤多重抗藥性細菌感染病例和十二指腸鏡的使用情況。
3. 持續與健康照護機構及再處理人員合作，了解他們執行再處理作業的經驗。
4. 與十二指腸鏡廠商合作，修改再處理使用說明，以提高用於清洗和消毒十二指腸鏡方法的安全範圍，並鼓勵其開發新技術和設計特點，例如一次性零件，以提高病患安全性，特別是當必須透過 ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography，內視鏡逆行性膽胰管造影術) 來確認癌症等挽救生命的處置時。
5. 將持續向公眾更新相關訊息。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm628020.htm>

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費 (1020 元 / 千字) 。

來稿請寄

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓

藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02) 2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

藥物相關顎骨壞死之藥害救濟案例分析

施麗雅、朱美蓓、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

2014年美國口腔顎面外科學會(AAOMS)¹建議將藥物相關之顎骨壞死定名為MRONJ(medication-related osteonecrosis of the jaw)，有別於過往著重在雙磷酸鹽類藥物相關之顎骨壞死不良反應(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)，近年陸續有文獻報告其他抗骨吸收藥物(antiresorptive agents)亦曾出現藥物相關之顎骨壞死(MRONJ)的案例，例如：receptor activator of nuclear factor κB ligand(RANKL) inhibitor：denosumab；抗血管新生藥物(antiangiogenic agent)，例如：bevacizumab；酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，例如：sunitinib、sorafenib及抗排斥藥物，例如：sirolimus等。MRONJ可能的病理生理學機轉包括抑制血管新生、抑制骨轉換重塑的新陳代謝、持續性的微創傷(constant microtrauma)、口腔上皮細胞毒性、軟組織毒性、顎骨的易感性及傷口感染發炎、免疫功能不全等。顎骨壞死依據病灶程度分期有相對應的治療策略，包括：口腔衛生(如：使用抗菌漱口劑)、抗生素治療、疼痛控制、預防感染、清創手術及腐骨去除術等，2009年AAOMS在原有分期stage 1、2、3之外，另新增加stage 0分期²，對於第0期的患者雖尚未有骨壞死的臨床證據，但有牙齒酸麻疼痛等非特

異性臨床症狀和影像學發現，更需著重在相關衛教以避免病程進展。

相較於其他抗腫瘤藥物或免疫抑制劑，雙磷酸鹽類藥物(BPs)現今仍為治療骨質疏鬆較普遍處方使用的藥物，我國衛生福利部核准的適應症包含：骨質鬆症之治療、惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症、骨佩吉特氏病(Paget's disease)、多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移、攝護腺癌病人之骨骼轉移等，成分包括alendronate、etidronate、pamidronate、ibandronate、risedronate、zoledronic acid等，分為口服和注射兩種劑型，口服劑型可為每天或每週服用一次，而注射劑型可能為每3-4週、1年或2年等頻率注射一劑(詳見附表)。BPs對於骨骼的氫氧磷灰石(bone hydroxyapatite)有很高的親和力，可與骨再吸收的部位結合，抑制噬骨細胞的骨吸收及其活性，減低骨質疏鬆症中骨密度的流失或治療癌症骨轉移。口服BPs吸收率低，約總量的1%以下，BPs黏附於骨轉換活躍的部位，其於血漿的排除半衰期($t_{1/2}$)短，但其骨骼中的終末半衰期(terminal half-life)大於10年³。常見的副作用有腹痛、噁心、消化不良、胃酸逆流、食道潰瘍等胃腸道症狀，以及肌肉骨骼關節疼痛等。

骨質疏鬆症病人使用BPs藥物後，發生顎骨壞死的機率雖然不高，然而一旦發

生顎骨壞死，除了需接受長期治療外，還可能因口腔結構改變而造成受害者咀嚼功能障礙或外觀上之影響。本文即就歷年疑似使用抗骨吸收藥物引起顎骨壞死不良反應之藥害救濟申請案例進行分析及探討。

資料分析

彙整民國 88 年至 106 年間經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案。分析資料包含個案基本資料、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。其中「藥品所致之藥物不良反應」以及「疑似導致藥害之藥品名稱」係依審議委員會就各案件之審定結果為準，案例藥害型態依 Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) 字典譯碼後，分析不良反應症狀器官系統類別 (System Organ Classes, SOC) 以及 ATC 編碼系統進行分類。案件分別以 Microsoft

Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行敘述性統計分析。

結果

自民國 88 年至 106 年已完成審議之 2907 例藥害救濟申請案件中，總計有 55 件為疑似使用抗骨吸收藥物導致不良反應而提出申請之案件，其中以 MedDRA term 為 osteonecrosis 或 osteonecrosis of jaw 篩選出顎骨壞死相關之藥害案件共 34 件，從這些案件的受害人基本資料分析，分別為男性 8 人，女性 26 人，男女比為 1:3.25。年齡範圍從 45 歲到 94 歲 (平均 73 歲)，大於等於 80 歲個案有 11 例占最多數，其次為 60~69 歲以及 70~79 歲級距的個案，各有 10 例。34 件申請案例中，有 1 例申請類別為死亡給付，申請障礙給付類別有 7 件，其餘 26 例皆為申請嚴重疾病給付類別 (詳見表一)。

表一、抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死案例基本資料

	男性 N=8(23.5%)	女性 N=26(76.5%)	總計 N=34 (100.0%)
年齡			
40~49 歲	0	1	1 (2.9%)
50~59 歲	0	2	2 (5.9%)
60~69 歲	4	6	10 (29.4%)
70~79 歲	3	7	10 (29.4%)
> 80 歲	1	10	11 (32.4%)
平均 ± 標準差	71.5±7.4	73.6±11.5	73.1±10.6
申請類別			
死亡	0	1	1 (2.9%)
障礙	1	6	7 (20.6%)
嚴重疾病	7	19	26 (76.5%)

分析 34 件疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死藥害救濟申請案件之用藥原因，有 17 例為口服 alendronate 治療骨質疏鬆症或骨質疏鬆併發骨折情形；其次則是因癌症併發骨轉移、多發性骨髓瘤、骨骼及骨髓之續發性惡性腫瘤而使用注射劑型 zoledronic acid，共 11 例；其他有 3 例分別因骨質疏鬆症、骨質疏鬆引發壓迫性骨折，而使用注射劑型 zoledronic acid 治療；另有 2 例分別因多發性骨髓瘤、癌症骨轉移病症，先後使用注射劑型 pamidronate、zoledronic acid 治療；另有 1 例為骨質疏鬆併胸椎壓迫性骨折，先使用口服 alendronate 治療，後因發生顎骨壞死症狀再改以注射 denosumab 治療。以上案例皆符合我國藥物許可證所載適應

症而使用藥物。

進一步分析用藥後至病歷上記載顎骨壞死等之診斷期間 (onset)，期間最短為使用 zoledronic acid 注射後約 6 個月即發生，最長為使用 alendronate 約 8.6 年後被診斷為顎骨壞死之後再改用 denosumab 治療。其中單獨使用口服 alendronate，於 2~3 年期間發生顎骨壞死的案件數有 5 件，alendronate 口服藥物平均使用期間約為 3.9 年；單獨使用 zoledronic acid 注射劑型，於 1~2 年期間發生顎骨壞死的案件數最多 (有 6 件)，zoledronic acid 注射藥物平均使用期間為 1.9 年；另有 2 例為先使用 pamidronate 注射劑型治療，之後再改為 zoledronic acid 注射，藥物治療期間各為 3~4 年及 6~7 年 (詳見表二)。

表二、疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死 (ONJ) 發生時間 (onset)* 及案例數

使用藥物	alendronate po		先後使用 alendronate po、 denosumab sc		zoledronic acid iv		先後使用 pamidronate iv、 zoledronic acid iv	
	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤
使用原因								
用藥後發生 ONJ 之時間，onset* (年)								
< 1	-	-	-	-	1	3	-	-
1~2	3	-	-	-	1	5	-	-
2~3	5	-	-	-	1	-	-	-
3~4	-	-	-	-	-	2	-	1
4~5	4	-	-	-	-	1	-	-
5~6	3	-	-	-	-	-	-	-
6~7	1	-	-	-	-	-	-	1
7~8	1	-	-	-	-	-	-	-
8~9	-	-	1	-	-	-	-	-
總計案件數 (N=34)	17		1		14		2	

*Onset 定義為用藥後至診斷有顎骨壞死相關不良反應之時間

綜觀 88-106 年共 34 例疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死藥害救濟申請案例給付情形，獲得救濟的案件共有 20 例 (58.8%)，其中嚴重疾病給付有 16 例，障礙給付有 4 例，總給付救濟金額為新台幣

3,294,992 元。另有 14 例 (41.2%) 未獲得藥害救濟給付，不予救濟之原因以常見且可預期之藥物不良反應為最多，共 10 例 (詳見表三)。

表三、疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死案例救濟給付情形

申請案件數 N=34(100%)		給付情形		
		給付類別	案件數 N(%)	金額 NT\$(%)
救濟案件數	20 (58.8)	死亡給付	0 (0.0)	0 (0.0)
		障礙給付	4 (11.8)	2,720,000 (82.5)
		嚴重疾病給付	16 (47.1)	574,992 (17.5)
		不救濟原因		
不救濟案件數	14 (41.2)	常見之藥物不良反應	10 (29.4)	-
		不良反應未達嚴重疾病程度	3 (8.8)	-
		自行購買需醫師處方藥	1 (2.9)	-
總計	34 (100.0)	-	34 (100.0)	3,294,992 (100.0)

討論

Bisphosphonates(BPs) 為國內廣泛長期用於治療骨質疏鬆症的藥物，其他適應症還包括治療多發性骨髓瘤、惡性腫瘤轉移到骨骼、惡性腫瘤之高血鈣併發症和佩吉特氏病 (Paget's disease) 等疾病。截至民國 106 年有關顎骨壞死之藥害救濟申請案中，暫僅見於以 BPs 為主的抗骨吸收藥物 (antiresorptive agents) 相關之案例，故本文著重於歷年疑似因使用 BPs 藥物，引起顎骨壞死不良反應之藥害救濟申請案例進行探討。依據歷年藥害救濟申請之資料顯示，使用 BPs 治療目的主要為骨質疏鬆、癌症骨轉移、多發性骨髓瘤，相關案件皆符合藥物許可證所載之適應症使用，其中一例雖符合仿單所載適應症使用，但

由於個案自行於藥局購買 alendronate 服用，且查無醫療院所開立處方之相關記錄，由於該藥屬醫師處方用藥，非由醫師開立處方箋而自行購買取得藥物使用者，與藥害救濟法第 13 條第 1 項第 1 款之規定不符，故未獲藥害救濟給付。

顎骨壞死可能造成嚴重的牙科併發症，下顎骨壞死發生率大於上顎骨。由於雙磷酸鹽藥物抑制破骨細胞作用，降低成骨細胞生成及活性，且顎骨相較於其他骨頭有較大的血液供應及更快速的骨轉換率，以致下顎處有較高的雙磷酸鹽藥物濃度，外加上慢性侵入性牙科疾病和治療，以及顎骨上的黏膜較薄，較易因拔牙傷口未癒合，且沒有新骨合成，造成繼發性感染甚或是骨髓炎。

根據美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 過往對於雙磷酸鹽類藥物相關之顎骨壞死 (BRONJ) 的定義為：曾經或正在使用雙磷酸鹽藥物、顎骨骨骼有暴露且有壞死現象，症狀維持至少 8 週、顎骨無放射線治療病史或轉移疾病²；2014 年 AAOMS 重新對於藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 更新的定義為：現在或之前有使用抗骨吸收 (antiresorptive) 或抗血管新生 (antiangiogenic) 藥物、持續超過 8 週的骨骼暴露或可由顎面區域的口腔內或外瘻管探偵到骨頭、顎骨無放射線治療病史或明顯的轉移疾病¹。檢視藥害救濟之案件發現病患常因牙齦腫脹、牙齒疼痛、拔牙處腫痛、膿腫、骨髓炎、傷口潰爛甚至顎骨外露等症狀就醫，或因接受拔牙、清創或手術治療等牙科處置後傷口或疼痛無法改善或癒合，歷時許久後才被診斷為 MRONJ。故處方藥物或牙科治療前，了解病患可能存有的風險，評估相關風險效益，明瞭 MRONJ 之鑑別診斷，擬定顎骨壞死預防措施和治療策略是相當重要的。以下就抗骨吸收藥物相關顎骨壞死發生率、危險因子、預防方法以及治療策略等方面進行討論。

發生率

抗骨吸收藥物引起之顎骨壞死，文獻報告多為癌症骨轉移患者或多發性骨髓瘤使用靜脈注射型 BPs 之患者，少數報告為使用口服 BPs 藥物的骨質疏鬆症患者。有關骨質疏鬆症每週服用一次 alendronate 發生顎骨壞死的頻率 (frequency of ONJ)，依據澳洲的研究報告顯示約為 0.01 %~0.04 %；惡性腫瘤骨轉移患者靜

脈注射 zoledronate 或 pamidronate，發生 ONJ 的頻率可至 1.15 %⁴。另有研究報告顯示癌症骨轉移注射 BPs 藥物 4-12 個月造成下顎骨壞死之發生率 (incidence of ONJ) 為 1.5 %，37-48 個月為 7.7 %⁵。依據 2014 年美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 發表的數據顯示，骨質疏鬆症患者口服 alendronate 顎骨壞死發生率為 0.004 %~0.1%、注射 zoledronate 顎骨壞死發生率為 0.017 %、注射 denosumab 顎骨壞死發生率為 0.04 %；惡性腫瘤患者注射 zoledronate 顎骨壞死發生率為 0.33 %~1.1 %、注射 denosumab 顎骨壞死發生率為 0.7 %~1.9 %¹。然而文獻資料亦顯示東方人顎骨壞死之發生率高於歐美，依據日本的研究報告顯示口服雙磷酸鹽藥物顎骨骨髓炎的絕對風險 (Absolute risk for osteomyelitis of the jaw) 為 0.46 %~0.99 % (95% CIs: 0.25-0.66 to 0.69-1.2)⁶。另依據我國的研究報告顯示，台灣骨質疏鬆症患者口服 alendronate 顎骨壞死發生率為每年每 10 萬人中有 283 人，口服 alendronate 第 10 年 ONJ 的發生率為 0.92 %，12 年總發生頻率為 0.55 %⁷。

不良反應發生率依據 WHO 國際醫學科學組織協會 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III) 的標準頻率 (standard frequencies) 定義，大於 1 % 屬於常見 (common)¹⁶。分析歷年抗骨吸收藥物相關之藥害救濟申請案例，有 17 例因骨質疏鬆症使用 BPs 藥物發生顎骨壞死，以及有 3 例為癌症骨轉移使用 BPs 藥物治療未達 1 年發生顎骨壞死，因依據文獻報告的不良反應發生率不屬於常見，經藥害救濟審

議委員會審議後，予以藥害救濟；然而另有 10 例因癌症骨轉移使用 BPs 藥物注射治療，由於用藥時間超過 1 年顎骨壞死發生率大於 1%，依據前行政院衛生署（現為衛生福利部）100 年 10 月 7 日署授食字第 1001404505 號令：核釋藥害救濟法第十三條第一項第九款之「常見且可預期之藥物不良反應」，不得申請藥害救濟。其中「常見（common）」一詞，以國際歸類定義，係指發生率大於或等於百分之一，故前述 10 例癌症骨轉移注射 BPs 藥物超過 1 年發生顎骨壞死，因屬藥害救濟法第 13 條第 9 款：「常見且可預期之藥物不良反應，不得申請藥害救濟」規定之情形，不符合藥害救濟之給付要件。

危險因子

藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 原因仍未完全釐清，近年來陸續有研究提出可能與顎骨壞死相關的危險因子如下：

1. 用藥適應症及給藥方式：依據研究報告顯示，骨質疏鬆症患者接受抗骨吸收藥物治療與癌症病患接受抗骨吸收藥物相較，顎骨壞死的發生率約少 100 倍。暴露於 zoledronate 的癌症患者顎骨壞死風險，亦比沒有使用 zoledronate 的癌症患者高出 50 至 100 倍¹。
2. 用藥期間：研究報告顯示癌症骨轉移病患，BPs 累計輸注次數 6-12 次時，顎骨壞死發生率為 0，當累計次數達 13-24 次時，發生率為 7.5%；注射用藥期間大於 1 年，顎骨壞死發生率大於 1%（4-12 個月：1.5%、25-36 個月：7.7%）。此外，zoledronate 引起顎骨壞死的累積風險 (cumulative hazard)，

自使用小於 1 年的 1%，有意義的上升至使用三年的 21%⁵。另有研究報告顯示，接受口服 BPs 治療骨質疏鬆症的患者，顎骨壞死的盛行率 (prevalence) 會隨著使用時間的增加而上升，在 BPs 藥物暴露至少 4 年後，顎骨壞死盛行率從近 0% 基線增加到 0.21%⁸。我國的研究報告亦顯示，台灣骨質疏鬆症患者口服 alendronate 3 年後 ONJ 的發生率明顯開始上升，至使用第 10 年 ONJ 的發生率增為 0.92%⁷。

3. 侵入性牙科治療：口腔外科手術被認為是導致顎骨壞死的主要危險因素，依據病例對照研究 (case-control study) 報告顯示，暴露於 zoledronate 的癌症病人拔牙會增加 16 倍顎骨壞死的風險 (odds ratio [OR] = 16.4; 95% confidence interval [CI], 3.4-79.6)⁹。澳洲的文獻報告亦顯示，每週口服一次 alendronate 的病患，若施行拔牙手術，則 ONJ 的發生率會由 0.01%~0.04%，增加至 0.09%~0.34%；惡性腫瘤骨轉移患者靜脈注射 BPs 若拔牙發生 ONJ 的頻率由 1.15% 提高為 6.67%~9.1%⁴。依據 2014 年美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 估計的數據顯示，口服 BPs 的病患拔牙後發生 ONJ 的風險為 0.5%；癌症注射 BPs 的病患拔牙後 ONJ 的發生率為 1.6%~14.8%¹。
4. 口腔已存在的發炎症狀及伴隨的牙科疾病，如牙周病或根尖病變，也是危險因子。
5. 其他因素：放射線治療、化學治療及皮質類固醇等伴隨的治療；高齡患者、亞裔種族或高加索人種；自身系統性疾病

(如貧血、糖尿病、類風濕性關節炎)，以及抽菸、飲酒等因素，都可能增加顎骨壞死發生的風險。

預防及處置^{1、10-13}

目前來說雖然仍無法完全避免 MRONJ 的發生，但可藉由一些預防措施或適當處置，來降低顎骨壞死的發生率。預防指引建議：所有病患均需注意口腔清潔並定期接受牙科檢查，預防感染。所有拔牙、植牙或其他牙科手術前，最重要為詳細問診，瞭解病史、過往用藥，給予衛教，保持口腔清潔。依據病人使用藥物之臨床效益及參考原處方醫師意見，團隊風險評估並擬定病人治療計畫。

處方抗骨吸收藥物前，醫師應仔細評估病患使用相關藥物治療的風險效益，並與病患充分溝通並告知可能導致顎骨壞死併發症的風險及留意疑似不良反應的症狀。另安排照會牙科，進行口腔檢查並評估及擬訂牙科治療計畫，包括用藥前先治療牙結石、齲齒、牙周病及處理不適合的假牙，並考慮需拔除的牙齒包括：殘根、牙齒縱裂、嚴重牙周病、大範圍無法修補的齲齒、根管治療不完全且曾引發感染、阻生齒且曾引發齒源性感染、根尖病變反覆感染的牙齒。牙科施予口腔管理及牙科照護、使用氟化物、抗菌漱口劑及相關衛教。此階段牙科治療原則在於盡量避免日後用藥期間需進行拔牙或侵入性牙科手術。一般來說，若病患接受非侵入性牙科治療，如：洗牙、齲齒填補、根管治療、矯正、假牙製作或口腔黏膜切片等，抗骨吸收藥物治療不受影響故不須延後；但若需要接受侵入性牙科手術例如：拔牙或齒

切除手術、植牙、齒槽骨修整術、牙周病手術(含骨修整)、根尖手術、囊腫摘除手術，需在使用抗骨吸收藥之前 3-4 星期完成，以使骨骼癒合恢復，故需在牙科治療完成後才開始抗骨吸收藥物。對於出現暴露齒槽骨且有疼痛症狀的牙科患者，可使用抗生素及抗菌漱口劑(chlorhexidine)治療。

至於使用抗骨吸收藥物期間，若因治療需要面臨拔牙等侵入性治療時，是否需停藥(drug holiday)仍未有一致性結論，由於 BPs 藥物在骨骼中的半衰期超過 10 年，短期停藥可能未必有效益，但長期停藥或許仍有助益，且停用引起 MRONJ 的疑似藥物，藥物血中濃度降低仍可減少抗血管新生作用或口腔上皮毒性反應造成組織傷害，有利於骨整合及壞死傷口軟組織癒合。國際頷骨壞死工作小組(international ONJ task force)建議有較高風險發生顎骨壞死的病患例如：糖尿病、使用糖皮質類固醇(glucocorticoids)治療或口腔衛生不良的患者，可能需停藥直到牙科療程完成及傷口痊癒¹³。2009 年 AAOMS 建議：BPs 口服用藥少於 3 年且無臨床危險因子，可依治療計畫，手術處置；BPs 口服用藥少於 3 年但合併使用皮質類固醇(corticosteroids)，如全身狀況允許，停用 BPs 至少 3 個月方施予骨侵入性牙科手術；BPs 口服用藥期間大於 3 年，如全身狀況允許，侵入性牙科手術之前 3 個月停止口服 BPs²。至於靜脈注射 BPs 的病患，加拿大指引(Canadian Consensus Practice Guidelines, CCPG)建議，如全身狀況允許，於侵入性牙科手術之前 3-6 個月停止注射 BPs，直到骨癒

合完全¹⁴；Mayo clinic 建議於侵入性牙科手術之前 1 個月停用 BPs，直到骨癒合完全¹⁵。

若使用一年一劑 zoledronic acid 注射或半年一劑 denosumab 注射的患者，如需拔牙，建議在開始使用藥物注射前 1 個月進行拔牙，如需植牙建議在藥物注射前 3 個月施行口腔外科手術較安全。若病患已在使用 zoledronic acid 或 denosumab 注射藥物治療期間，盡量避免治療性拔牙，如需拔除建議在注射後 3 個月、下一針注射前 1 個月施行，如為人工植牙則建議注射後 3 個月、下一針注射前 3 個月施行。此外，病患若已確診發生 MRONJ 需停止使用 BPs 藥物或 denosumab，先完成顎骨壞死治療，牙科手術治療後至傷口痊癒期間，建議停藥至治療部位癒合後再開始使用抗骨吸收藥物，針對高骨折風險患者，必要時應考慮使用其他替代藥物。

我國為了降低抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死發生率，前衛生署（現為衛生福利部）曾於 96 年發布新聞稿提醒醫師及病患，使用 BPs 藥物治療骨質疏鬆症時，可能會引起顎骨壞死的不良反應；衛生福利部也於 103 年及 105 年公告 BPs 成分藥品之再評估結果，並要求執行「含雙磷酸鹽類成分藥品之藥品風險管理計畫書」，其內容包含「病人用藥安全指引」及藥品風險管理計畫追蹤報告，目的在讓病人及醫療人員瞭解顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw) 及非典型股骨骨折 (atypical femur fracture) 之風險。藉由提醒病人應保持好個人口腔衛生，並定期至牙科門診追蹤；若需要拔牙、植牙等侵入性之相關手術，需經醫師評估後始可施行，另需留

意是否出現持續口腔牙齦疼痛、腫脹、化膿、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合，或持續感覺到大腿、鼠蹊部或腕部疼痛等可能有顎骨壞死或非典型股骨骨折之初期症狀；另讓醫療人員瞭解使用該藥品可能發生前述不良反應之風險，於處方藥品前須注意事項，以及病人於用藥期間須注意及提醒病人之事項，期能降低 BPs 相關顎骨壞死及非典型股骨骨折之發生風險。此外，歷年藥害救濟審議委員會於審議案例時發現，有些個案於處方 alendronate 或 denosumab 使用期間並未監控是否有顎骨壞死不良反應之發生，多次進行侵入性牙周治療，甚或於個案已確診為藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 後，仍於未評估臨床效益風險及是否需停藥情況下，逕行施予侵入性牙科處置，故藥害救濟審議委員會曾多次建請衛生福利部發函提醒處方醫事機構，於處方 BPs 或 denosumab 等抗骨吸收藥物時應告知病患相關的注意事項，以及提醒病患如欲進行牙科手術前，須主動告知醫師正在服用的所有藥物，特別是 BPs 成分藥物，以利擬訂相關的治療計畫並評估是否需暫時停藥等；同時，藥害救濟審議委員會亦多次建議衛生福利部發函提醒牙科治療醫事機構，於執行牙科侵入性檢查或治療前，應詢問病人是否曾經或正在使用 BPs 或 denosumab 藥物，並針對曾經或正在使用相關藥物之病人評估可能發生顎骨壞死之危險因子，擬訂治療計畫。

結論

藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 臨床上雖然少見，但依據不同的適應症、藥物

成分、給藥途徑、藥物使用時間、使用者的罹病狀態、既有的口腔疾病史、伴隨的其他治療或不良的口腔衛生等因素，均可能影響到顎骨壞死的發生率，如何權衡用藥的利弊得失以及降低因用藥所造成的傷害，須仰賴醫病雙方共同合作加以克服。此外，不僅只於 BPs、denosumab 等抗骨吸收藥物，其他如 bevacizumab 等抗血管新生藥物、標靶藥物 sunitinib、sorafenib 等酪氨酸激酶抑制劑、抗排斥藥物 sirolimus 等藥物相關之顎骨壞死之風險，亦需列入考量並加以留意。

期待藉由本文藥害案例分析及討論，提醒醫療人員處方抗骨吸收藥物前，需進行風險效益評估，充分與病患溝通，確實執行抗骨吸收藥物風險管理計畫，告知可

能面臨的用藥風險以及口腔清潔衛教，提醒病患定期至牙科檢查，且就醫時須主動告知醫師自身用藥史，以利醫師擬定相關治療計畫；此外，對於疑似不良反應症狀應有所警覺，適時轉介病人至牙科進行處理，並謹慎評估侵入性手術治療的適當性。期望能藉由多方努力及合作，減少顎骨壞死發生之機率，共同維護病人用藥安全。

致謝

本文係為本會承辦衛生福利部食品藥物管理署「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫之執行成果，承蒙食品藥物管理署指導，謹此致謝；並感謝台大醫院牙科部口腔顎面外科李正喆主任提供資料。

附表：我國含 bisphosphonates 成分藥物之相關資料

成分	商品名	劑型	適應症	用法
etidronate	Eutidro(益固多)	錠劑	Paget's disease 之症狀治療劑、異位性骨化症之預防與治療。	Paget's disease : 200 mg QD。異位性骨化症: 800-1000 mg QD。
clodronate	Sinclote(杏骨樂)、Bonefos(骨復舒)	膠囊	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。	惡性腫瘤引起的高血鈣症：2400 或 3200 mg QD，視個人反應而定，可逐漸減至 1600 mg QD。惡性腫瘤引起的骨質溶解作用：initial 1600 mg QD，視臨床需要，可提高劑量，但不建議超過 3200 mg QD。
pamidronate	Pamisol(裴米索)	注射劑	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。	嚴重溶解性骨轉移和多發性骨髓瘤：90 mg Q4W 或 Q3W。惡性腫瘤引起的高血鈣症：劑量和時間須依病人的最初鈣值而定，每個療程最大劑量為 90mg。

成分	商品名	劑型	適應症	用法
alendronate	Covaxin (可骨華)、PlusDmax(杏節挺)、Fosamax Plus (福善美保骨)、Tevanate(克骨鬆)、Alendronate (善骨實)、Apo-Alendronate (安保健骨)、Mosmass(摩適美)、Fosamax Plus 70 mg/5600 IU (福善美保骨)、Ridon(安骨質)、Binosto Effervescent (骨密妥)	錠劑、發泡劑	停經婦女骨質疏鬆症之治療。治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度。	70 mg QW。
ibandronate	KeyBone(吉利康)、Bonviva(骨維壯)、Ibandronate (伊班磷酸鈉)	注射劑	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症 (BMD TSCORE < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折。	3 mg 每3個月1次。
risedronate	pms-Risedronate (昇骨卓)、Walkin(歐骨宜)、Reosteol (瑞骨卓)	錠劑	治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。治療有高度骨折風險(定義為有骨質疏鬆症骨折病史，或具有多項骨折危險因子)之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量 (Bone Mass)。	停經期後之骨質疏鬆症之治療或預防：35 mg QW 或 150 mg 每月1次 (Reosteol)。治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量：35 mg QW。
zoledronic acid	Bolenic(卓固尼)、Zobonic(抑骨)、Bonecare (安骨本)、Zodonic(羅立骨)、Zobonic(佇骨)、Zometa(卓骨弛)、Zolebonic (抑骨弛)、Zoledra(柔股轉)、Zoldria(佐骨實)、Zoledronic Acid (卓立酸)	凍晶注射劑、注射液	與標準癌症治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症 (HCM)。	針對 Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer 發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防其骨骼受傷事件：4 mg Q3-4W。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症：4 mg 單次使用。
	CaKeep(愛立宜)	注射劑	治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)。	5 mg 單次注射。

成分	商品名	劑型	適應症	用法
zoledronic acid	Aclasta(骨力強)	注射劑	治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone) 治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髌關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。男性骨質疏鬆症之治療，以增加骨密度。Aclasta 適用於治療及預防男性與女性因類固醇引起之骨質疏鬆症；這些病患為剛開始使用或持續使用每日劑量相當於 7.5 mg prednisolone 或更高劑量的全身性類固醇，且預期將持續使用類固醇至少 12 個月者。Aclasta 預防停經後婦女的骨質疏鬆症。	治療停經後婦女的骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。預防停經後婦女的骨質疏鬆症：5 mg 每 2 年 1 次。男性骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。治療和預防類固醇性骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。Paget's disease：5 mg。

參考資料

- Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. 72(10): p. 1938-56.
- Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 2-12.
- Sigua-Rodriguez, E.A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature*. Int J Dent, 2014. 2014: p. 192320.
- Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. 65(3): p. 415-23.
- Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. 23(34): p. 8580-7.
- Yamazaki, T., et al., *Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan*. Bone, 2012. 51(5): p. 882-7.
- Chiu, W.Y., et al., *The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(8): p. 2729-35.
- Lo, J.C., et al., *Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. 68(2): p. 243-53.
- Kyrgidis, A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4634-8.
- Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. 63(11): p. 1567-75.
- Borromeo, G.L., et al., *A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry*. Aust Dent J, 2011. 56(1): p. 2-9.
- Hinchey, N.V., et al., *Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals*. Oral Oncol, 2013. 49(9): p. 878-886.
- Khan, A.A., et al., *Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ*. J Clin Densitom, 2017. 20(1): p. 8-24.
- Khan, A.A., et al., *Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw*. J Rheumatol, 2008. 35(7): p. 1391-7.
- Lacy, M.Q., et al., *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2006. 81(8): p. 1047-53.
- Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf

醫事法律焦點座談

用藥安全—誰的效益、風險與責任？ 從司法院釋字第 767 號解釋與藥害救濟制度談起

〈主辦單位〉財團法人藥害救濟基金會、東吳大學法學院醫事法研究中心

〈時間〉2018 年 9 月 26 日

〈地點〉臺灣大學藥學專業學院水森館 101 室

〈主持人〉財團法人藥害救濟基金會董事長陳昭姿、東吳大學法學院醫事法研究中心主任宮文祥

〈講者 / 與談人〉東吳大學法學院暨法律學系副教授邱玟惠、臺北醫學大學講座教授暨前行政院衛生署藥政處處長胡幼圃、國泰綜合醫院藥理諮詢中心主任暨衛生福利部藥害救濟審議委員會委員林敏雄、東吳大學法學院暨法律學系兼任教授李念祖、國防大學管理學院法律系教授鍾秉正、臺灣高等法院法官廖建瑜

針對藥害救濟法「常見且可預期之藥物不良反應」不得救濟之規定，司法院大法官釋字第 767 號解釋認為合憲，但卻引起各界對於該規定是否明確的爭論。為促進各界對用藥風險之認識與交流，財團法人藥害救濟基金會與東吳大學法學院醫事法研究中心舉辦「用藥安全—誰的效益、風險與責任？」座談會，與會人士對於藥害救濟的法律面與實務面交換意見，座談內容摘要如下：

一、評析司法院釋字第 767 號解釋

邱玟惠教授：

(一) 案例事實與結論

第 767 號解釋的聲請人使用含 amikacin 成分藥品「愛黴素」(Amikin) 治療，產生聽力喪失之耳毒性藥物不良反應，經醫師診斷為雙側聽力喪失，並經鑑定為重度聽障及中度肢障，申請藥害救濟。經藥害救濟審議委員會認有藥害救濟法第 13 條第 9 款規定「有下列各款情事之一者，不得申請藥害救濟：……九、常見且可預期之藥物不良反應。」(下稱系爭規定)

之適用，不符藥害救濟之要件，而作成不予救濟之審定。聲請人不服，經訴願、行政訴訟均遭駁回確定，因而聲請大法官解釋。大法官認為，系爭規定未違反法律明確性及比例原則，與憲法保障人民生存權、健康權及憲法增修條文第 10 條第 8 項國家應重視醫療保健社會福利工作之意旨，尚無牴觸。

(二) 合憲理由—依醫師告知及仿單記載，病人可合理預期

所謂「常見且可預期之藥物不良反應」是不確定法律概念，因此大法官審查重點在於系爭規定是否符合法律明確性要求。大法官認為，「常見」、「可預期」之意義，一般人尚非難以理解，而藥物「不良反應」於藥害救濟法已有明確定義。一般受規範者(即病人及其家屬)應可合理期待其透過醫師告知、藥袋標示或仿單記載，就用藥之不良反應之可預期性、發生機會及請求藥害救濟之可能性等，可以有合理程度的預見。另主管機關參照國際歸類定義，將不良反應發生率大於或等於 1%

者，定義為「常見」，經藥害救濟審議實務援用並累積諸多案例，其意義得由適當組成之機構依其專業知識加以認定判斷，且最終可由司法審查加以確認。綜合以上理由，系爭規定與法律明確性原則尚無不合。

又藥害救濟屬社會政策立法，立法者享有較大之裁量空間，自得斟酌國家財力、資源之有效運用及其他實際狀況，來規定給付對象、要件及不予救濟範圍。基於藥害救濟基金之財務平衡、有限資源之有效運用及避免藥商拒絕製造或輸入某些常見且可預期有嚴重不良反應，但確實具有療效藥品之目的考量，系爭規定將常見且可預期之不良反應排除於藥害救濟範圍之外，並無顯不合理之處，與比例原則無違。

(三) 評析

大法官以醫師有告知、藥物仿單有記載，作為病人可合理預見藥物風險的理由，

但有疑慮的是，醫師一定能善盡告知義務嗎？仿單能否送達病人手中並由其閱讀？就算病人讀了能充分理解嗎？

首先，「告知後同意」的法理是保障人格權中的「自己決定權」，法律效果應只限於拘束當事人之間，運用在醫療行為上，病患受告知後之同意，此同意應該只在醫病之間有效。不會因為病人被「告知後同意」，就可以預見有藥害將不被救濟，因此主管機關就可以不救濟。但大法官卻說醫師有告知，所以病人可預期，因為可預期，所以藥害可以不救濟，這種論述誤將對人格權的保護機制，作為排除藥害救濟的理由，並不周全。

再者，仿單記載在法律上的意義是「可容許風險」，但仿單上有記載和「常見且可預期」並沒有絕對關聯。法律上的侵權行為，若屬「可容許風險」的事業或活動，就可以阻卻侵權行為的違法性。所謂「可容許風險」的事業或活動，例如交



藥害救濟釋憲座談會與會專家合照

圖左起：國防大學 鍾秉正教授、東吳大學 邱玟惠教授、李念祖教授、宮文祥主任、臺北醫學大學 胡幼園教授、衛福部藥害救濟審議委員會 林敏雄委員、臺灣高等法院 廖建瑜法官、藥害救濟基金會 陳昭姿董事長、陳文雯執行長

通、醫療、運動，對現代社會生活有益且不可或缺，但具有一定危險性，因此這些事業定有完善之規則供人遵循，以減少危險。若行為人已遵守規則且盡了注意義務，而仍造成他人傷害時，該傷害行為即是社會通念所容許，即屬「可容許之風險」，而無不法。可見「可容許風險」是利弊權衡之結果，而藥物的核准使用，也是經過效益和風險權衡的結果。

但應注意的是，「可容許風險」與「常見可預期之不良反應」並無絕對相關，例如癌症之化學治療藥物會為患者帶來明顯的噁心及嘔吐等嚴重不良反應，這些都是「可容許風險」，因為經常發生，所以是「常見且可預期」；但是抗生素之使用引發史帝文生強生症候群，雖亦是仿單標示的「可容許風險」，但因發生率極低，非屬「常見且可預期」。可見「可容許風險」和「常見且可預期」並沒有絕對關聯。由是可知，大法官說有仿單記載，即可預見風險，即有推理上的困難。

（四）1% 為切分點是否適當可檢討

至於以不良反應發生率 1% 作為「常見」與否的切分點是否適當，可從風險分擔的角度來思考。藥害救濟基金主要來自廠商繳納的徵收金，應係基於廠商自藥物獲取利潤，自當承擔藥害風險，但民眾用藥治病也受有利益，故也應分擔一部分風險。至於發生率多高的藥害屬「常見」而不予救濟，應如大法官解釋理由最後所說，「盱衡醫藥產業整體發展趨勢、藥害救濟制度之公益及永續性，與社會衡平原則及社會補償合理性等情事」來決定，並適時調整。

二、藥害救濟制度起始—風險與責任分攤

胡幼圃教授：

為什麼要有藥害救濟？因為醫學有其侷限，發生藥害的責任有時難以歸咎，循訴訟途徑解決耗費資源，但是病人受害無辜，故給予人道救濟。同時也可以讓醫藥產業健全發展，不會因為難以預期的風險而怯於研發或引進藥品。因為藥害救濟的原則是「人道救濟」而非「過失賠償」，故在給付要件裡面已經排除人為過失造成的藥害。

藥害是否符合救濟要件，是由醫、藥、法學專家及社會公正人士組成的審議委員會決議，融合各界專家意見，審議相當仔細。委員會依照藥害救濟法規定，首先要確認是合法藥品並且是正當使用，再來要檢視個案是否有藥害救濟法第 13 條各款的情形，最後才作成給付決定。近幾年藥害救濟的給付率已從 42% 增加到約 60%，救濟從不吝嗇。

今天這件釋憲案的患者因使用 Amikin（愛黴素），造成聽力喪失之耳毒性不良反應，即屬藥害救濟法第 13 條第 9 款「常見且可預期之不良反應」，也就是發生率大於或等於 1%，而不予救濟。這個百分比是依照世界衛生組織（World Health Organization，WHO）自 1995 年開始使用的定義，就是指發生率大於或等於 1%。

從統計資料來看，從 1999 年到 2018 年 6 月，因「常見且可預期的不良反應」不予救濟案件共 294 例，占全部不予救濟案件的 23.6%，如果這類案件都給付，影響將相當重大。例如抗癌藥，可以預期有較高的比率會產生嚴重副作用，日本做法

是將此類藥品（所有不良反應）直接排除在救濟範圍之外，另外還有抗排斥藥也是。因為負擔不了，可是臺灣仍會審查是否給予救濟，這部分臺灣應該是較為寬鬆的。

事實上，許多常見且可預期的不良反應都可以預防，我們可以透過許多降低風險的措施，來減少病人的傷害。從這個角度切入，將發生率大於或等於 1% 的常見可預期不良反應分為「可預防」和「不可預防」，可預防的部分，如果因為某些原因疏於預防，那還是不能救濟，至於常見又「不可預防」的嚴重不良反應，因責任分攤仍是問題所在，這才是可以討論是否放寬救濟的部分。

三、藥害救濟審議實務，從寬認定常見可預期不良反應

林敏雄主任：

自民國 88 年施行藥害救濟制度以來，截至 107 年 6 月底止，審議案件共計 2,985 件，通過救濟的案件共計 1,742 件，救濟比率為 58.4%，且歷年救濟比率呈現逐漸增加趨勢，這反映出救濟標準與過去相比已經是逐步放寬。

次分析不予救濟之原因，與「藥物無關」的申請案件最多，共計 464 件；其次是「常見且可預期之藥物不良反應」，共計 294 件。

因「常見且可預期之藥物不良反應」而不予救濟之藥品分類排名統計，以抗腫瘤藥物與抗精神病藥物最多，例如抗腫瘤藥物造成的間質性肺炎、抗精神病藥物造成肌張力不全症、身體不自主扭曲等，其他如類固醇引起的骨質疏鬆，或是缺血性

的骨頭壞死等，抗凝血劑造成的出血，均因發生率高而不予救濟。

因為釋字第 767 號解釋，針對是否要进一步放寬常見可預期的不良反應納入救濟一事有很多討論的聲音。以目前救濟案件平均每案救濟新台幣 27 萬元來看，若放寬所有常見可預期的藥物不良反應納入救濟，每年申請案件恐超過萬件，而每年需要準備救濟金金額可能達數十億元，非現有的藥害救濟基金所能負荷。因此這部分的修法還需要再經過各方面的審慎評估，不宜貿然放寬。

任何救濟制度都有其極限，依據現有的藥害救濟法架構，藥害救濟審議委員會在符合法令規定原則下，依據實證醫學的文獻資料，進行不良反應事件與藥品的關聯性判斷，同時依不同案件之受害情形，在規定的給付裁量範圍內，都會從寬給予救濟。

四、第 767 號解釋沒有解決法律不明確的問題

李念祖教授：

「不確定法律概念」係指法律藉由一些缺乏定義的名詞表達某一觀念，以因應社會生活的複雜多變，例如「常見且可預期之藥物不良反應」的「常見」即是。從憲法的角度，法律如果不明確到一個程度，則可能違憲。

大法官解釋向來對法律明確性的要求都是文字要可以理解、被規範的人要可以預見、且要能夠被司法審查而確認。但第 767 號解釋沒有解決法律明確性的問題，反而產生更多疑義。以往的解釋從未認定法

律明確性，係可以藉由第三人之口，來使被規範者了解法律。但是這號解釋改變了這個方法論，病人對於常見可預期不良反應的了解，竟取決於醫生和醫療機構的告知。

根據第 767 號解釋，未來醫生應該告知病人藥害救濟的要件，包括發生率大於 1% 的不良反應可能不救濟，如果未告知，而病人因有常見可預期之不良反應而未獲救濟，就會主張醫生未善盡告知義務，致其用藥受害卻得不到救濟，醫生有過失。可能導致訴訟不減反增，與藥害救濟原意背道而馳。

另外，將「常見」與「1%」連結，與一般社會認知差太遠，對於醫藥界來說，1% 已經很高了，可是病人聽到 1% 就屬常見，一定不服氣。關於以發生率大於或等於 1% 為常見，是否能為社會接受？是否修法採取彈性？值得思考。

五、從社會補償角度，應放寬救濟

鍾秉正教授：

藥害救濟屬於社會補償的一種。社會補償是指國家對於人民的特別犧牲應給予補償，基於社會連帶的理念，立法填補損害，讓當事人免於爭執不休。社會補償與損害賠償不同，損害賠償強調相當因果關係，以恢復原狀為原則，例外才以金錢給付，賠償範圍包括所受損害和所失利益；社會補償因果關係採寬鬆認定，且補償額度有上限。

從社會補償的法理看藥害救濟，因用藥有風險，病人正當使用合法藥物產生的藥害，屬特別犧牲，乃由國家建立補償機

制予以填補，補償前提為，其藥物使用與損害結果須有因果關係。且個案審議除了尊重醫藥專業意見，仍須考量制度設計之原意。由此觀點評析第 767 號解釋，藥害救濟事關人民醫療健康權，對於法規是否合憲應「嚴格」審查，而非大法官說的「寬鬆」審查，且應放寬救濟，審查標準應依個案情形更細緻化，而非「事先排除」，始符合比例原則之必要性。

六、從法律實務角度看用藥風險與說明義務

廖建瑜法官：

醫藥界告知義務的內容，可能因科技進展而變化，故法院審酌醫療爭議當事人的主張與抗辯時，應與時俱進，隨科技發展程度而調整。例如病歷已上雲端，若過往病歷上曾註明病人對某藥物過敏，醫生再抗辯病人對藥物過敏史交代不清，可能站不住腳。

因藥物不良反應涉訟的民刑事案件數不多，本土實證資料有限，民事訴訟之病人勝訴率約一成，與一般醫療行為訴訟勝敗並沒有顯著差別，而因用藥擔負刑事過失責任的人也很少。

第 767 號解釋指出病人可藉由醫師告知及仿單記載，知悉常見可預期之不良反應，等於要求醫師負專家中介責任，加重其說明義務。108 年 1 月 6 日病人自主權利法施行後，醫療選項必須交給患者決定和選擇，醫師更需面臨大法官要求的說明義務，在用藥上，患者選擇與醫師裁量的比重，會面臨很大問題。

七、結語

陳昭姿董事長：

藥物雖用於治病，但也有其風險，目前藥害救濟法針對正當使用合法藥物，出現「非常見可預期」之不良反應，會給予救濟，若屬於「常見可預期」之不良反應，則排除救濟。至於以不良反應發生率 1% 為是否「常見」之切分點是否合理，從藥

害審議實務來看，審議委員會參酌不同研究資料，從寬以有利病人之數據認定。若明知某類藥物會有常見不良反應，但因治療必須使用，又不能預防，這類藥害依現行法無法獲得救濟，未來如何在風險分擔、責任衡平、民眾期待、制度永續的要求下，放寬藥害救濟的範圍，是醫藥界基於專業責任應努力的方向。

延伸閱讀：

司法院大法官釋字第 767 號解釋全文

https://www.judicial.gov.tw/constitutionalcourt/p03_01_1.asp?expno=767

藥害救濟釋憲案座談會 籲重視常見且可預期藥品風險 (新聞稿)

<https://www.tdrf.org.tw/2018/09/28/news0320180928/>

【醫事法座談會紀實】從司法院釋字第 767 號解釋與藥害救濟制度談用藥安全——誰的效益、風險與責任？〈月旦醫事法報告 2019 年 1 月〉

<http://www.angle.com.tw/ahlr/journal/content.aspx?no=414202>

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 + 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=4243>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：毛蓓領、杜培文、高純琇、劉明勳、鍾飲文
編輯委員：朱家瑜、吳宛倫、沈若楠、林敏雄、林淑文、
林瑞宜、黃義侑、黃薇伊、楊正昌、蕭斐元、
謝右文、簡美夷
執行編輯：翁家明、陳曉梅
設計印刷：漢翼創意有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會
全國藥物不良反應通報中心
地址：台北市中正區愛國東路22號10樓
電話：(02)2358-7343
(02)2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02)2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw>
<https://adr.fda.gov.tw>