

生物製劑相關之藥害救濟案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

生物製劑 (biological products) 是指分子較大且結構較為複雜之蛋白質藥品，一般需透過選定的細胞株及 DNA 重組技術，以細胞培養的方式大量生產，再經過分離與純化等步驟取得純化之目標蛋白質 [1]。近年來生物製劑 (特別是單株抗體及融合蛋白) 已廣泛用於多種疾病的治療，包括自體免疫疾病、癌症、氣喘、骨質疏鬆症、器官移植後排斥反應等。依據國外研究，生物製劑可能引發的藥品不良反應有注射部位反應 [2]、皮膚相關不良反應 [3] 及感染等 [4]。另有國外研究分析與生物製劑相關之藥品不良反應通報，不良反應類別以呼吸系統疾患 (respiratory system disorder ; 16.8%) 及皮膚相關不良反應 (skin and appendages disorder ; 15.6%) 占比最高。藥品類別以抗腫瘤藥品 (antineoplastic drugs) 與免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 案件數為多。通報案件數較多的藥品有 adalimumab、etanercept、omalizumab、tocilizumab、rituximab 等 [5]。查近年我國上市後藥品不良反應通報案例，與生物製劑相關之嚴重藥品不良反應案件數亦有相當的占比 (以 109 年為例，嚴重不良反應通報案件前 20 名之疑似藥品中，包括 nivolumab、bevacizumab、pembrolizumab、adalimumab、rituximab、etanercept、denosumab 等) [6]。本研究擬進一步分析與生物製劑相關之藥害救濟審議案例之案件基本資訊、生物製劑藥害救濟案件數及審議結果，特別是與生物製劑相關之藥物不良反應類型、生物製劑種類及個別藥品之統計分析，以提醒醫療專業人員在處方使用生物製劑時，須留意可能發生相關的藥物不良反應，以維護病人用藥安全。

方法

生物製劑目前尚缺明確的分類方法，依據美國 FDA 的分類，可分為治療型蛋白質 (如 filgrastim)、單株抗體 (如 adalimumab) 及疫苗等 [7]。有研究建議可以分成單株抗體、細胞激素、酵素、荷爾蒙或受體 [8]，另有研究建議可以分成胺基酸類、核酸類和疫苗類 [9]。查我國新藥查驗登記類別，將生物製劑 (即生物藥品) 分為基因工程藥品、生物相似性藥品、疫苗類藥品、人用血漿藥品、過敏原藥品、其他類 [10]。本研究為了解新一代生物製劑相關之藥害救濟案件申請情形，利用衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢系統，篩選前述藥品，排除傳統之生物製劑 (如胰島素、白蛋白、interferon 等) 及

疫苗，篩選出 48 項新一代生物製劑（如下表），並針對 1999 年至 2021 年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例，篩選出疑似藥品與新一代生物製劑有關之案例，分析資料包含個案基本資料、藥品所致之不良反應、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案例審議結果等。其中藥品所致之不良反應以及疑似導致藥害之藥品名稱，係以藥害救濟審議委員會就各案例之審定結果為依據，並依 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 以及 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 進行分類。案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

成份	成份	成份	成份
abatacept	certolizumab pegol	isatuximab	ranibizumab
adalimumab	cetuximab	mepolizumab	risankizumab
aflibercept	denosumab	nivolumab	rituximab
alirocumab	dinutuximab beta	obinutuzumab	romosozumab
amivantamab	dupilumab	omalizumab	satralizumab
basiliximab	durvalumab	opinercept	secukinumab
belimumab	elotuzumab	palivizumab	siltuximab
benralizumab	etanercept	panitumumab	tocilizumab
bevacizumab	evolocumab	pembrolizumab	trastuzumab
blinatumomab	golimumab	pertuzumab	trastuzumab deruxtecan
brentuximab vedotin	infliximab	pertuzumab and trastuzumab	ustekinumab
brovacizumab	ipilimumab	ramucirumab	vedolizumab

結果

（一）生物製劑相關之藥害救濟案件審議結果

1999 年至 2021 年與生物製劑相關之藥害救濟案例共有 58 件，其中 22 件獲藥害救濟給付（疑似藥品共計 23 筆），通過比率為 37.9%，各年度案件數詳見圖一。

（二）經審定通過救濟案件之案件基本資訊（性別、年齡）、救濟類別及救濟給付金額

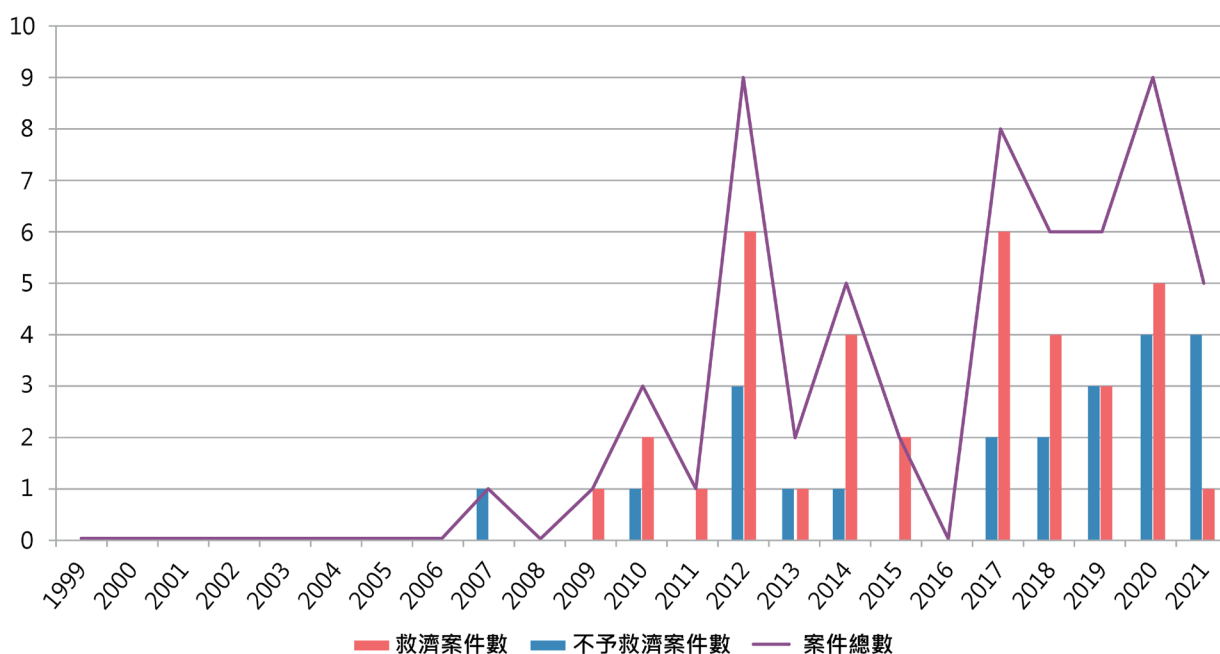
通過救濟案件中，女性占 11 案、男性占 11 案；個案平均年齡為 61.0 ± 14.2 歲（範圍 35-87 歲），其中 50 歲至 59 歲族群占比最高，約 36.4%。救濟類別以嚴重疾病給付占比最高（12 案；占 54.5 %），其次為死亡給付（9 案；占 40.9%），障礙給付僅有 1 案（占 4.5%），詳細案件基本資訊如表一。給付總金額為新台幣 5,654,983 元，以救濟

死亡案件之金額占比最高（占 89.7%），給付類別及金額統計詳見表二。

（三）經審定不予救濟案件之案件數與不予救濟之原因

經審定不予救濟之案例數為 36 件，占審定案例之 62.1%，不予救濟之理由以所申訴之藥害屬常見且可預期之藥物不良反應¹為最多，共 17 件；其次為申訴之藥害與藥品無相關，共 15 件，詳見表三。

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之規定。



圖一 1999 年至 2021 年生物製劑藥害救濟案件數及審議結果統計

表一 1999 年至 2021 年生物製劑相關獲藥害救濟案件之案例基本資訊

	女	男	合計	百分比
年齡				
<10	0	0	0	0.0%
10~19	0	0	0	0.0%
20~29	0	0	0	0.0%
30~39	0	1	1	4.5%
40~49	0	2	2	9.1%
50~59	6	2	8	36.4%
60~69	0	4	4	18.2%
70~79	1	2	3	13.6%
>80	4	0	4	18.2%
Mean±SD	65.8±14.9	57.6±12.8	61.7±14.2	
救濟類別				
死亡	2	7	9	40.9%
障礙 [#]	1	0	1	4.5%
嚴重疾病 [*]	8	4	12	54.5%
總計	11	11	22	100.0%

[#] 障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

^{*} 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

表二 1999 年至 2021 年生物製劑相關獲藥害救濟案件之案例類別及金額

給予救濟	案例數	總金額 (百分比 %)
死亡	9 (40.9%)	\$5,075,000 (89.7%)
障礙	1 (4.5%)	\$150,000 (2.7%)
嚴重疾病	12 (54.5%)	\$429,983 (7.6%)
總計	22 (100.0%)	\$5,654,983 (100.0%)

* 單位：新台幣 (元)

表三 1999 年至 2021 年生物製劑相關藥害救濟案件不予救濟之理由統計 *

不予救濟之理由	案例數	申訴之藥品 (筆數)
常見且可預期之藥物不良反應	17	bevacizumab (5)
		rituximab (4)
		denosumab (2)
		adalimumab (1)
		etanercept (1)
		golimumab (1)
		nivolumab (1)
		pembrolizumab (1)
		trastuzumab (1)
與藥品無相關	15	adalimumab (4)
		nivolumab (3)
		aflibercept (2)
		bevacizumab (2)
		etanercept (2)
		trastuzumab (2)
		blinatumomab (1)
非屬藥害救濟法第 3 條第 1 款所稱因藥物不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病之藥害	3	adalimumab (2) etanercept (1)
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	1	adalimumab (1)
總計	36	

* 參考藥害救濟法第 3 條、第 13 條各款及其他行政法規規定

(四) 藥品不良反應類型

藥品不良反應以 MedDRA 編碼，器官分類代碼 (System Organ Classes · SOC) 屬於「皮膚及皮下組織疾患」者最多，共計有 11 件次 (50 %)，其次為「骨骼及結締組織疾患」4 件次 (18.2%)，其餘案件則分別為「呼吸道胸腔和縱膈疾患」、「腎臟及泌尿道疾患」、「胃腸道疾患」及「血液及淋巴系統疾患」等不良反應。進一步分析，「皮膚及皮下組織疾患」中的案件均屬於「嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions · SCARs)²」，以毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis · TEN) 最多，共 5 件次 (占 45.5 %)，「骨骼及結締組織疾患」以顎骨壞死最多，共 2 件次 (占 50.0 %)，不良反應型態統計詳見表四。

(五) 生物製劑種類及個別藥品

經審議符合救濟之案例，疑似藥品類別分別為抗腫瘤藥 (antineoplastic agent ; 占 60.9%)、免疫抑制劑 (immunosuppressants ; 占 21.7%) 及骨骼疾病治療藥物 (drugs for treatment of bone diseases ; 占 17.4%)，詳見表五。個別藥品則以 nivolumab (N=4)、denosumab (N=4)、adalimumab (N=3)、pembrolizumab (N=3)、bevacizumab (N=2)、rituximab (N=2) 等案件數最多，其他藥品案件數及相關不良反應詳見表六。

² 根據 MedDRA 資料庫 (Ver. 24.0) 中定義 Severe cutaneous adverse reactions (SMQ 代碼 20000020) 包含 PT term 如：Acute generalised exanthematous pustulosis、Bullous haemorrhagic dermatosis、Cutaneous vasculitis、Dermatitis bullous、Dermatitis exfoliative、Dermatitis exfoliative generalised、Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms、Epidermal necrosis、Erythema multiforme、Erythrodermic atopic dermatitis、Exfoliative rash、Generalised bullous fixed drug eruption、Oculomucocutaneous syndrome、SJS-TEN overlap、Skin necrosis、Stevens-Johnson syndrome、Target skin lesion、Toxic epidermal necrolysis、Toxic skin eruption。

表四 1999 年至 2021 年生物製劑相關獲藥害救濟案件之不良反應型態統計

所涉及器官系統 (SOC)	總計	症狀分類 (PT)	件次	該類別百分比
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (50.0%)	Toxic epidermal necrolysis	5	45.5%
		Stevens Johnson syndrome	3	27.3%
		SJS-TEN overlap	2	18.2%
		Erythema multiforme	1	9.1%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (18.2%)	Osteonecrosis of jaw	2	50.0%
		Rhabdomyolysis	1	25.0%
		Osteonecrosis	1	25.0%
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	1 (4.5%)	Acute lung injury	1	100.0%
Renal and urinary disorders	1 (4.5%)	Nephrotic syndrome	1	100.0%
Injury, poisoning and procedural complications	1 (4.5%)	Infusion related reaction	1	100.0%
Hepatobiliary disorders	1 (4.5%)	Hepatitis acute	1	100.0%
Gastrointestinal disorders	1 (4.5%)	Duodenal ulcer haemorrhage	1	100.0%
Eye disorders	1 (4.5%)	Retinal vein occlusion	1	100.0%
Blood and lymphatic system disorders	1 (4.5%)	Thrombocytopenia	1	100.0%
總計	22		22	

表五 1999 年至 2021 年生物製劑相關獲藥害救濟案件之疑似藥品類別

排名	藥品類別	ATC 類別編碼前三碼	筆數	百分比
1	Antineoplastic agents	L01	14	60.9%
2	Immunosuppressants	L04	5	21.7%
3	Drugs for treatment of bone diseases	M05	4	17.4%
總計			23	100.0%

表六 1999 年至 2021 年生物製劑相關獲藥害救濟案件之疑似藥品及不良反應 *

藥物名稱	ATC	筆數	所涉及器官系統 (SOC)	ADR 件次	MedDRA Term	ADR 件次
Nivolumab	L01FF01	4	Skin and subcutaneous tissue disorders	3	SJS-TEN overlap	2
					Stevens Johnson syndrome	1
			Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	Rhabdomyolysis	1
Denosumab	M05BX04	4	Skin and subcutaneous tissue disorders	2	Toxic epidermal necrolysis	2
			Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	Osteonecrosis of jaw	2
Adalimumab	L04AB04	3	Skin and subcutaneous tissue disorders	1	Erythema multiforme	1
			Eye disorders	1	Central retinal vein occlusion	1
			Blood and lymphatic system disorders	1	Thrombocytopenia	1
Pembrolizumab	L01FF02	3	Skin and subcutaneous tissue disorders	3	Stevens Johnson syndrome	2
					Toxic epidermal necrolysis	1
Bevacizumab	L01FG01	2	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	Osteonecrosis	1
			Gastrointestinal disorders	1	Duodenal ulcer haemorrhage	1
Rituximab	L01FA01	2	Respiratory thoracic and mediastinal disorders	1	Acute lung injury	1
			Injury, poisoning and procedural complications	1	Infusion related reaction	1
Brentuximab vedotin	L01FX05	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	1	Toxic epidermal necrolysis	1
Cetuximab	L01FE01	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	1	Toxic epidermal necrolysis	1
Etanercept	L04AB01	1	Hepatobiliary disorders	1	Hepatitis acute	1
Secukinumab	L04AC10	1	Blood and lymphatic system disorders	1	Thrombocytopenia	1
Trastuzumab	L01FD01	1	Renal and urinary disorders	1	Nephrotic syndrome	1
總計		23		23		23

* 本表僅供醫療專業人員參考，民眾提出之藥害救濟申請案是否符合藥害救濟給付要件，須依法定程序提出申請，經衛生福利部藥害救濟審議委員會依案件個別情形完成審議後，以衛生福利部核定之結果為準。

討論

自 2009 年起，與生物製劑相關之藥害救濟案件逐年增加，在 2017 至 2021 年間，每年有 5 件以上。獲救濟案件之不良反應以「皮膚及皮下組織疾患」占比最高，且均屬於嚴重皮膚不良反應（SCARs），疑似藥品類別以抗腫瘤藥之案件數最多（占 60.9%），其次為免疫抑制劑（占 21.7%），與前述研究文獻結果相似 [5]。

除 SCARs 外，藥害救濟申請案件亦觀察到與生物製劑相關之感染症、輸注反應及腸胃道穿孔等不良反應型態，且部分不良反應屬「常見且可預期」之不良反應，或非藥物直接導致之不良反應，不符合藥害救濟給付要件。為提醒醫療專業人員留意這些不良反應型態，以下將進一步分析討論。

（一）嚴重皮膚不良反應（SCARs）

依據 Chen 等人 2018 年一項 SCARs 文獻回顧研究 [11]，用於癌症治療之生物製劑，如標靶藥物 EGFR 抑制劑（cetuximab、panitumumab）、anti-CD20 單株抗體（rituximab）、anti-CD30 單株抗體藥物複合體（brentuximab vedotin）、癌症免疫檢查點抑制劑（PD-1/PDL-1 抑制劑 - nivolumab、pembrolizumab 及 anti-CTLA4 單株抗體 - ipilimumab）曾有引發 SCARs 之案例報告。本會過去分析 1999 至 2016 年 SCARs 相關藥害救濟給付案例，生物製劑相關之 SCARs 案例相當少（僅有 2 例與生物製劑 cetuximab、adalimumab 相關之 SCARs 案例）[12]；惟近年癌症免疫檢查點抑制劑誘發免疫相關的不良事件（Immune-related adverse events, irAE；包含 SJS 及 TEN）之藥害救濟申請案件有增加的趨勢，是臨床上須關注的新藥害類型 [13]。本研究 22 件與生物製劑相關之藥害救濟給付案件，半數是 SCARs 相關之案件，疑似藥物有 nivolumab、pembrolizumab、denosumab、cetuximab、adalimumab、brentuximab vedotin，且案件在 2018 年起有增加的趨勢。臨床上在處方使用這類生物製劑藥品時，須留意可能的嚴重皮膚不良反應。

此外，研究亦指出癌症免疫檢查點抑制劑導致之 SJS 或 TEN，從使用藥品到發病的潛伏期（latent time）範圍相當廣（nivolumab 39-90 天；pembrolizumab 7-140 天）[11]，另有研究指出癌症免疫檢查點抑制劑導致之 SJS 或 TEN 平均潛伏期週數可能達到 5 至 8 週以上 [14]，與過去研究藥品（以小分子藥品為主）所導致之 SJS 或 TEN，潛伏期平均為 21.8 天 [12] 相比有很大的不同。因此，臨床上在判斷是否為癌症免疫檢查點抑制劑導致之 SJS 或 TEN，須留意此現象 [14]。

(二) 感染症

一項 2008 年研究彙整美國及歐盟過去曾發布與生物製劑相關的警訊，內容包括 TNF- α inhibitors (adalimumab、infliximab、etanercept) 可能會增加感染、伺機性感染 (包括肺結核)；anti-CD20 單株抗體 (rituximab) 可能會引起 B 型肝炎再活化的風險 [8]。另有一項 2019 年研究指出使用 TNF- α inhibitors 後可能會增加不同類型感染的風險，包括肺結核、肺囊蟲肺炎或可能會有肝炎病毒再活化 (如 B 型肝炎及 C 型肝炎) 等情形 [15]。

本研究觀察到有 5 例與 TNF- α inhibitors (adalimumab 3 例、etanercept 1 例、golimumab 1 例) 相關及 3 例與 rituximab 相關之感染症的藥害救濟申請，惟 TNF- α inhibitors 或 rituximab 相關之感染或伺機性感染之不良反應，屬常見且可預期藥品不良反應，或非藥品直接導致之不良反應，不符合藥害救濟給付要件。

故提醒醫療專業人員，依據 2022 年衛福部公告之腫瘤壞死因子阻斷劑風險管理計畫書及相關藥品仿單之建議，病人在接受 TNF- α inhibitors 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 TNF- α inhibitors。若為潛伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療。以期降低病人感染及嚴重併發症之風險。此外，在接受 TNF- α inhibitors 治療前，也要進行 B 型肝炎及 C 型肝炎之篩檢以評估是否可以開始治療；在給予 TNF- α inhibitors 治療期間，每個月密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查，以減少病毒性肝炎復發或惡化所導致之嚴重肝功能異常、猛爆性肝炎等風險 [16-18]。另依據 rituximab 中文仿單之建議，接受 rituximab 的病人可能發生 B 型肝炎病毒再活化，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。開始以 rituximab 治療前所有病人皆應接受 HBV 感染之篩檢，並於治療期間及之後持續監測。當發生 B 型肝炎病毒再活化時，應停止使用 rituximab 及其他併用藥物 [19]。

(三) Rituximab 引發藥品輸注反應

單株抗體藥品可能引起輸注反應 (Infusion-related reactions, IRRs)，其臨床表現可能是輕微的發燒、畏寒、皮疹、低血壓，發生率屬常見 ($\geq 1\%$)，但亦可能引發急性且致命性的症狀，如氣管攣縮、喉頭水腫造成呼吸衰竭而死亡，或是低血壓休克、心臟功能不良導致心臟缺氧等症狀，其機轉可能是 anaphylaxis 或是和細胞激素 (cytokine) 不正常釋放有關 [20]。依據 rituximab 仿單，投予 rituximab 可能導致嚴重 (包括死亡) 的輸注反應，大約 80% 的致命輸注反應發生於首次輸注 [19]。

本研究有一例個案因 rituximab 相關之嚴重輸注反應引發呼吸衰竭而死亡，獲死亡救濟給付。考量 rituximab 可能引發嚴重的輸注反應，臨床上應依照藥品仿單建議，給予前置用藥 (premedication) 與預防用藥 (如止痛劑 / 解熱劑、抗組織胺及葡萄糖皮質素)，

以降低急性輸注反應的發生率及嚴重度；在輸注期間需小心監控病人狀況，必要時停止輸注並給予治療，以維護病人安全 [19]。

(四) Bevacizumab 引發胃腸道出血、胃腸道穿孔或肛門瘻管

抑制血管內皮生長因子 (VEGF) 藥品，包含 bevacizumab、ramucirumab 及 aflibercept 等，皆可能引發腸胃道穿孔 (GI perforation, GIP) 的不良反應，惟與 bevacizumab 相關的案例討論最多 [21]。

依據 bevacizumab 仿單，bevacizumab 可能會引起胃腸道穿孔、手術或傷口癒合之併發症及出血。在轉移性乳癌或非鱗狀非小細胞肺癌病人的臨床試驗中，bevacizumab 導致胃腸穿孔的發生率小於 1%；在轉移性腎細胞癌、新診斷出的神經膠母細胞瘤或卵巢癌病人的發生率最高為 2%；在轉移性大腸直腸癌的病人的發生率為 2.7% (含胃腸瘻管及膿瘍)。在復發性神經膠母細胞瘤病人中也曾觀察到胃腸穿孔的案例 [22]。

本研究共有 4 例 bevacizumab 引起胃腸道出血、胃腸道穿孔或肛門瘻管之藥害救濟申請案例，屬常見可預期之藥物不良反應，不予救濟。臨床使用 bevacizumab 治療時，即使病人無 GIP 的危險因子仍需留意 GIP 的發生，特別是病人在 bevacizumab 治療期間，若有急性下腹痛等症狀，需進一步鑑別診斷及治療，以降低 GIP 死亡率及減少併發症的發生 [23-24]。

結語

本研究藉由案例分析，提醒醫療專業人員在處方生物製劑時，除了考量疾病治療情況，須留意可能發生的藥品不良反應；也建議在開始治療前，充分與病人及家屬溝通，可能會有哪些常見且可預期之藥品不良反應，並讓病人及家屬了解相關的藥害救濟權益，以避免可能的醫療爭議。

致謝

本會受衛生福利部委託辦理「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並承蒙食品藥物管理署指導，謹此致謝。

◎ 參考文獻：

1. 陳亭妤、劉瑞芬。淺談生物製劑之發展。當代醫藥法規 2013；31:1-6。取自 <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/b75c6057-1a50-44cd-88be-fbfa6fdc040d.pdf>。瀏覽日期：2022/5/9。
2. de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, et al. Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:965.
3. Sim DW, Park KH, Park HJ, et al. Clinical characteristics of adverse events associated with therapeutic monoclonal antibodies in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(11):1279-1286.
4. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, et al. Safety Profile of Biologics Used in Rheumatology: An Italian Prospective Pharmacovigilance Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):1227.
5. Machado-Alba JE, Jiménez-Morales AL, Moran-Yela YC, et al. Adverse drug reactions associated with the use of biological agents. *PLoS One*. 2020;15(12):e0240276.
6. 蔡至穎、黃薇伊、陳文雯。109 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析。藥品安全簡訊 2021；75：3-12。
7. Biological Product Definitions。取自 <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biological-Product-Definitions.pdf>。瀏覽日期：2022/5/9。
8. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologics approved in the United States and the European Union. *JAMA*. 2008;300(16):1887-1896.
9. Rasmussen ASB, Hammou A, Poulsen TF, et al. Definition, categorization, and environmental risk assessment of biopharmaceuticals. *Sci Total Environ*. 2021;789:147884.
10. 新藥查驗登記。財團法人醫藥品查驗中心。取自 https://www.cde.org.tw/drugs/med_explain?id=24。瀏覽日期：2022/5/9。
11. Chen CB, Wu MY, Ng CY, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1259-1273.
12. Huang PW, Chiou MH, Chien MY, et al. Analysis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Taiwan drug-injury relief system: 18-year results. *J Formos Med Assoc*. 2021;S0929-6646(21)00471-X.
13. 邱睦涵、簡美夷、陳文雯。110 年度藥害救濟審議案例分析。藥品安全簡訊 2022；78：18-27。
14. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):e183-e188.
15. Murdaca G, Negrini S, Pellecchio M, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(3):219-229.
16. 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 (衛授食字第 1111400526 號。中華民國 111 年 1 月 28 日)。取自 <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=27618>。瀏覽日期：2022/6/22。
17. Humira® (adalimumab) 中文仿單 (衛部菌疫輸字第 001039 號)。
18. Enbrel® (etanercept) 中文仿單 (衛署菌疫輸字第 000713 號)。
19. MabThera® (rituximab) 中文仿單 (衛署菌疫輸字第 000928 號)。
20. 吳彥慧。單株抗體藥物及其急性輸注反應：使用單株抗體藥物。是否一定需要事前給藥以避免嚴重輸注反應？當代醫藥法規月刊 2012；19。取自 <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/d81281d3-ddc7-446d-89a9-92e502e6d878.pdf>。瀏覽日期：2022/6/22。
21. Krishnamurthi SS, Kamath S. Chemotherapy-associated diarrhea, constipation and intestinal perforation: pathogenesis, risk factors, and clinical presentation. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 22, 2022.)
22. Avastin® Injection 中文仿單 (衛署菌疫輸字第 000807 號)。
23. Choueiri TK, Sonpavde G. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Non-cardiovascular effects. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 22, 2022.)
24. 王照元、蘇偉智。病例討論 - 治療因使用癌思停 (Bevacizumab) 治療轉移性直腸癌導致之腸穿孔。高雄醫師會誌 2015；23:3。取自 www.doctor.org.tw/file/88-4-1.pdf。瀏覽日期：2022/6/22。