

第五屆臺灣藥學聯合學術研討會「生物製劑的藥品安全監視與研究發展」專題

編輯部整理

歷經 2 年多新冠疫情的嚴峻考驗，在許多醫藥先進的努力不懈下，終於在 2022 年末迎來了曙光。此次疫情，藥界不畏艱難擔起重任，專業被大眾看見，是防疫中不可或缺的角色。本次由台灣藥學會及臨床藥學會主辦、臺大藥學專業學院及臺大醫院藥劑部承辦的 2022 年第五屆臺灣藥學聯合學術研討會，也在疫情受到控制下，得順利以實體舉辦，近 1,300 人參與盛會，互動熱絡，讓交流更有溫度。

在後疫情時代，不論是新藥開發、藥學教育或是藥事照護都面臨新的挑戰與改變，藥學的發展更多元及創新，因此，本次研討會以「藥學新視野」為主題，為期兩日的議程，廣泛的研討藥學發展的現在與未來。大會特別演講也邀請到重量級的貴賓：中央研究院翁啟惠院士介紹精準健康與廣效疫苗的發展，成果令人驚豔；以及臺北市聯合醫院黃勝堅前總院長引領藥學人們以人本精神出發，從社會的需求反思專業的發展，相當發人深省。

本次大會延續 2021 年第三屆臺灣藥學聯合學術研討會，邀請許多藥學專業團體共同協辦，提供相當全面的學術主題演講，藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）也連續兩年協辦此一藥學界的年度盛事。圍繞大會主題「藥學新視野」，基金會以近年快速發展且廣泛使用的生物製劑為主軸，協助籌劃「生物製劑的藥品安全監視與研究發展」的特色主題研討。

生物製劑是近年來藥物治療的新主流之一，每年都有許多新產品上市，廣泛應用在癌症、風濕免疫、氣喘、過敏等領域，甚至也做為新冠肺炎治療的輔助用藥，通常具有良好的治療效果，也提供病人更多的治療選項。有別於過往討論療效用法、健保給付等議題，基金會更關注上市後的使用安全議題，特別是生物製劑的特殊作用機轉，帶來與傳統小分子藥品不同的風險。故本次邀請業界及本會講者，於大會首日的下午議程時段，分享從臨床前的安全考量、上市後藥品安全監視與不良反應通報、藥害救濟案例分析、及藥物流行病學運用在安全性研究與決策的經驗。

臨床前安全性考量

「生物藥品的結構、蛋白質摺疊及轉譯後修飾都會影響其臨床特性，」前醫藥品查驗中心藥毒理小組長、現任沛爾生技副產品開發長簡文斌博士解釋，因此很難像小分子藥品有較一體適用的方法，生物藥品需要以具有彈性（flexible）、依個案特性（case-by-case）及基於科學的方法（science-based approach）進行臨床前安全評估。主要的目標是要找出

安全合適的劑量進入人體試驗、識別潛在的目標器官毒性及其可逆性，以及識別可用於臨床監測的安全參數。

此外，簡博士也提到在臨床前安全評估需特別考量的幾個重點，包含測試動物物種或模式的選擇、免疫原性 (Immunogenicity)、細胞激素釋放症候群及 First-in-Human (FIH) 劑量等。其中，免疫原性可能導致 anti-drug antibodies (ADA) 的產生，不只可能造成嚴重的過敏反應，也可能因中和抗體而影響療效；FIH 劑量則除了如同傳統小分子藥品考量 NOAEL (no observed adverse effect level) 與最大安全起始劑量外，同時還需要考量 MABEL (minimal anticipated biological effect level) 與最小生物活性效應。



上市後藥品安全監視及藥害救濟案例分析

由於生物製劑的結構複雜與製程繁複，任何製造步驟的改變皆會影響產品品質，進而影響安全性及有效性。「因此生物製劑的上市後安全性監視極為重要，」基金會的蔡至穎藥師特別強調，透過藥品不良反應通報資料的蒐集，可以偵測出潛在的安全訊號，及早評估及管控可能的用藥風險。

此外，她也同樣指出，免疫原性（Immunogenicity）是生物製劑在臨床使用上最主要的安全考量之一，產品因素（例如主成分、不純物或是包裝容器等）、治療因素（例如給藥途徑、劑量頻率等）或病人／疾病因素，都是免疫原性發生的成因之一，最終可能導致嚴重過敏反應、脫靶效應、療效減低或是其他免疫相關的副作用，例如紅血球生成素引起之抗體

導致的純紅血球再生不良。

由於生物製劑的品質對製程改變、冷鍊運輸、保存條件等因素很敏感，不同製造廠或生產批次的產品變異性較大，「所以在通報不良反應時，商品名及批號的資訊尤為重要，」蔡藥師最後提醒，藥師在通報時，應盡可能正確的提供相關訊息，唯有良好的通報品質，才有助於釐清藥品安全問題，以盡可能預防不良反應的再次發生。

在藥害救濟的部分，邱睦涵藥師則指出，歷年與生物製劑相關之案例共有 58 件，有逐年增加的趨勢，其中，22 件獲藥害救濟給付，通過比率約為 38%；不予救濟的理由中，以所申訴之藥害屬常見且可預期之不良反應為最多（占 47%），其次為與藥品無相關（41%）。另外，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%）；藥品不良反應類型以「皮膚及皮下組織疾患」者最常見（占 50%），均屬於嚴重皮膚不良反應，例如 SJS 或 TEN。

邱藥師進一步以案例解析生物製劑的風險及不予救濟的可能原因。提出藥害救濟申請，不見得一定會獲得救濟，還需就藥害的嚴重程度、是否為常見可預期、與用藥相關性等給付要件，由衛生福利部的藥害救濟審議委員會審議是否予以救濟。例如 bevacizumab 引發之胃腸道穿孔就屬於常見且可預期的不良反應。最後，邱藥師再次提醒，藥品安全並非零風險，瞭解風險之所在共同守護其安全，期盼從事後的救濟走向事前的預防。



藥物流行病學運用在安全性研究

在我國的上市後藥品安全監視中，除了利用藥品不良通報系統被動地蒐集資料外，同時也使用衛生福利資料進行主動監視，「這是一種相輔相成的安全監控機制，」基金會的梁薰尹藥師強調，運用這些豐富的真實世界資料，經適當分析後可產出具有代表性的真實世界證據，以釐清、評估藥品之風險效益，並作為主管機關擬定藥品風險管控措施之參考。

而我國的主動監控機制已運行超過 10 年，累積了許多相關的分析研究成果，梁藥師接續以腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF inhibitor, TNFi) 為例，分享應用健保資料進行結核病風險評估與上市後風險管理計畫成效性評估之研究經驗。研究結果證實國內使用 TNFi 的風濕性關節炎病人有較高的結核病感染風險，食品藥物管理署因此於 2012 年公告 TNFi 上市後風險管理計畫，建議於用藥前應先進行完整結核病篩檢評估，包含潛伏性結核感染者都應先接受治療後方可使用 TNFi。後續於 2018 年的成效評估研究發現，執行風險管理計畫後的結核病發生率呈現下降的趨勢、病人接受潛伏性結核感染治療之比例提升，皆顯示風險管理計畫的成效良好。

本場次活動壓軸，特別邀請到服務於美國 Amgen 藥廠的林子傑博士，以跨海視訊的方式，從產業界的經驗，分享如何應用真實世界資料進行藥品上市後的安全研究及作為主管機關的決策依據。林博士以其團隊近期發表的一篇研究「Myocardial Infarction and Stroke Risks Among Patients Who Initiated Treatment with Denosumab or Zoledronic Acid for Osteoporosis」，深入剖析藥物流行病學方法學的運用，以產出高品質的真實世界證據。本場次活動在講師豐富的演講內容及與會聽眾熱情的參與下，畫下完美的逗點，帶著滿滿的收穫，繼續參與大會隔日精彩的議程。