

## 從藥害救濟案例探討藥品仿單標示外使用

遲蘭慧<sup>1</sup> 翁苑菲<sup>1</sup> 廖婉茜<sup>2</sup>

**背景及目的：**「藥品仿單標示外使用(Off-Label Use)」，是已被認為普遍存在的醫療現象，世界各國雖無法令規範或禁止，但在我國藥害救濟法中，原明文規定為不得申請藥害救濟之情事之一，也是近年來醫學界熱烈討論的議題。本研究目的為藉由嚴重藥害案件，瞭解台灣地區仿單標示外使用之處方情形及不良反應之型態。

**方法：**本研究彙整1999年1月至2011年6月30日間所有申請藥害救濟案件，並經衛生署藥害救濟審議委員會審定完成資料。包含個案基本資料、處方藥品名稱、疾病診斷名稱、以及案件審議結果等，所有資料分別以Microsoft Excel匯集資料並以PASW 16.0版本進行統計分析。

**結果：**彙整研究期間內經審議完成之藥害救濟申請案共1,296例，平均獲救濟給付率為51.1%。在所有不予救濟案件中，屬藥品仿單標示外使用之案件佔29.3%；案件基本資料顯示off-label use之情形並無性別差異，且各年齡層均可能被處方，平均年齡為 $52.6 \pm 16.2$ 。進一步分析前述案件，常見用於off-label use而致藥害發生之前三名藥品分別為carbamazepine (51.5%)、allopurinol (14.8%)、及azathioprine (3.6%)；而此三項藥品最常見被用於適應症外之處方目的則分別為神經痛（44次）、無症狀之高尿酸血症（16次）及多發性硬化症（3次）。將所有經審議屬off-label use案件，以藥物不良反應器官分類代碼(System Organ Classes, SOC)分類，以發生皮膚黏膜方面的不良反應者為最多，佔76.9%，其次為免疫系統不良反應，佔10.2%。

**結論：**綜觀歷年藥害救濟審議案例，臨床治療上藥品仿單標示外使用之情形甚多，然而造成藥品仿單標示外使用的原因以及開立此類處方時之正當性與合理性，皆存在極大之可討論空間。藥害救濟法在各界綜合考量醫療實務現況與受藥害者權益下，2011年5月業已修正藥害救濟法相關條文，將有條件地適度准予藥品仿單標示外使用時之救濟可能，本文提供醫事人員執業時之參考。

（台灣家醫誌 2012; 22: 119-129）

**關鍵詞：**off-label use, drug hazard, adverse drug reaction, drug injury relief

### 前 言

藥品的使用係以治療疾病維護人類健康為目的，而新藥需自研發並歷經初

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會、<sup>2</sup>國泰綜合醫院家庭醫學科

受理日期：101年4月11日 同意刊登：101年7月27日

通訊作者：遲蘭慧

通訊地址：台北市10074中正區羅斯福路1段32號2樓

期毒性、安全性及動物等試驗乃至完成臨床試驗申請查驗登記始得上市。以美國為例，據統計新藥通過FDA核准上市的時間平均約6年至15年，花費約1億美金至8.8億美金<sup>[1]</sup>。而與該藥品所有相關重要資訊都應記載於藥品說明書（亦即藥品仿單）中，依據我國藥事法規定，凡是經核准製造、輸入的藥品，依法須於其標籤、說明書或包裝上，刊載包含主要成份含量、用量、用法、主治效能、性能或適應症、副作用、禁忌等相關資訊<sup>[2]</sup>。換言之，藥品如得以上市，即仿單所刊登之資訊已經衛生署主管機關之審查確認；而藥品在上市後所發展出新的適應症，或用法用量時，則需由藥商提出仿單變更之申請，主管機關則依據詳細資料針對新的治療資訊進行療效及安全性確認。是以，藥品之使用應依據藥品仿單所載之適應症及其用法說明而為之；然若醫師於開立處方箋或執行醫療業務時，未依藥品仿單之指示說明內容使用，則屬於「藥品仿單標示外使用」(off-label use)<sup>[3],[4]</sup>。

「藥品仿單標示外使用」在世界各國均為普遍存在的現象，依據文獻指出，在美國門診藥物處方中，有近2成的藥品適應症並未獲得美國食品藥物管理局(USFDA)核准，其中達73%之處方目的缺乏足夠證據支持<sup>[4]</sup>，並以抗癲癇類藥物之off-label use最為常見（佔74%），其後分別為抗精神病藥物(60%)以及抗微生物類藥物(41%)<sup>[5]</sup>。在台灣，藥品仿單標示外使用之情形亦相當普遍，依據陳俞德之碩士論文研究顯示，醫師對於藥品標示的正確認知僅有51.1%，而大部份醫師對於藥品標示外使用持贊同態度，同時在各科用藥中，皆有5成左右的醫師表示自己或其他醫師開立過off-label use

處方<sup>[6]</sup>。

衛生署銜負管理及監督上市後藥品安全性之重責大任，而藥品仿單標示外使用之正當性、合理性及安全性，儼然為藥政管理機關不可忽視的議題。台灣自89年立法施行的藥害救濟法，明文規定如「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用者」，不得申請藥害救濟。然綜觀歷年經審議而不予以救濟之申請案件中，有三成即因前述條款無法獲得救濟，且臨床治療上藥品off-label use之例證甚多，已有超過一千五百種已核准的藥品使用於未被核准的適應症<sup>[3]</sup>。在綜合考量醫療實務現況與受藥受害者權益下，於100年進行藥害救濟法部分條文修正，並於同年5月4日經總統公佈，同月6日施行，前開條款除原文字外，加註「但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限」。以及相關附帶決議<sup>[7]</sup>。

綜上，故本研究將針對歷年因藥害救濟法第十三條第八款未予救濟之案例加以分析及整理，以了解台灣常見藥品仿單標示外使用之情形及不良反應之型態。

## 材料與方法

彙整財團法人藥害救濟基金會自1999年1月至2011年6月30日間所有申請藥害救濟案件，並經衛生署藥害救濟審議委員會審定完成資料，共1,296例。包含個案基本資料、處方藥品名稱、疾病診斷名稱、以及案件審議結果等。其中「藥品仿單標示外使用」係以衛生署核准該藥品許可證及仿單所載之適應症與內容為判斷標準；「處方藥物地區」係依衛生署中央健康保險局各分局所轄縣

市區域分類；「藥品所致之藥物不良反應種類（名稱）」係依衛生署藥害救濟審議委員會就各案件之審定結果為準，並依MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)系統進行分類，所有案例分別以Microsoft Excel 匯集資料並以PASW 16.0版本進行統計分析。

## 結 果

自1999年1月至2011年6月底止，藥害救濟審議委員會已完成1,296例藥害救濟申請案之審議，平均獲救濟給付率為51.1%，所有未獲救濟案例則依藥害救濟法第十三條第一項之各款規定分類，統計如表1。歷年因藥害救濟法第十三條第八款：「未依藥物許可證所載之適應症

或效能而為藥物之使用者，不得申請藥害救濟」而不予救濟案件共186例，佔所有未予救濟案件之29.3%；各年度統計分別詳如表2。比較近年經衛生署藥害救濟審議委員會以off-label use為由與其他未予救濟原因，因藥品仿單標示外使用而致不予救濟之情形，由2006年所佔比例為46.3%減少至2000年之32.1%；表3為所有經審議屬藥品仿單標示外使用之案件基本資料摘要，顯示藥品適應症外使用之情形並無性別差異，且各年齡層均可能被處方，平均年齡為 $52.6 \pm 16.2$ 歲。

再就此186案件進一步分析，所有藥品品項共計有196件，其中常見藥品仿單標示外使用而致藥害發生之藥品品項之前三名分別為carbamazepine，佔51.5%、allopurinol，佔14.8%、及azathioprine，

表1 歷年經審議不予救濟案例之原因統計

理由 *	案例數	佔未予救濟 案件百分比 (%)	佔所有審議 案件百分比 (%)
與使用藥物無關聯	226	35.6	17.3
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	186	29.3	14.4
常見且可預期之藥物不良反應	97	15.3	7.5
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任	67	10.6	5.2
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	31	4.9	2.4
藥害救濟法施行前已發生之藥害	13	2.1	1.0
其他	14	2.2	1.1
總計	634	100.0	48.9

\*參考現行藥害救濟法第13條之規定處理。  
其他項包含同一原因事實已獲賠償或補償、因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟等。

表2 近10年因藥品仿單標示外使用而未予救濟之結果統計

年度	Off-label use 件數	該年度經審 議不予救濟 總件數	佔不予救濟 件數百分比 (%)	該年度所 有審議案 件數	佔審議總件 數百分比 (%)
1999	0	16	0.0	29	0.0
2000	2	36	5.6	59	3.4
2001	6	28	21.4	44	13.6
2002	14	49	28.6	86	16.3
2003	16	54	29.6	87	18.4
2004	20	56	35.7	105	19.0
2005	13	58	22.4	102	12.7
2006	25	54	46.3	105	23.8
2007	26	60	43.3	126	20.6
2008	22	61	36.1	149	14.7
2009	15	60	25.0	150	10.0
2010	25	78	32.1	202	12.4
2011 (1~6月)	2	24	8.3	52	3.8
總計	186	634	29.3	1,296	14.4

佔3.6%，其餘藥品品項統計如表4；另就各藥品之仿單標示外使用原因以及導致藥害之藥物不良反應加以分析，結果如表5所示。以carbamazepine藥物為例，最常被用以適應症外使用之原因為肌炎、神經病變等；另一抗癲癇藥品lamotrigine則常見被用於精神分裂以及合併藥物時未依仿單所載，藥品起始劑量過大等。表5所列之藥品中，最常導致皮膚及皮下組織疾患之藥害，如：史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)或毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)，分別為carbamazepine (81次/9次)、allopurinol (14次/4次)、lamotrigine (3次/2次)、phenytoin (4次/-)及valproate (2次

/-)。

此外，上述經審議為off-label use之案件如以藥物不良反應器官分類代碼(System Organ Classes, SOC)分類，發生皮膚黏膜方面的不良反應者為最多，佔76.9%，其次為免疫系統不良反應，佔10.2%。

## 討 論

藥物治療之選擇取決於療效與風險間的權衡，造成醫師開立藥品仿單標示外使用的因素甚多，而醫師本就其醫學專業知識及經驗，以患者獲得最佳利益而執行醫療處置，而仿單外使用未逾越臨床治療經驗、醫學文獻或治療指引之

表3 經審議為藥品仿單適應症外使用之個案基本資料分析

基本資料	仿單適應症外使用案件數 (%) n=186	所有審議案件數 (%) n=1,296
性別		
男性	78(41.9)	684(47.2)
女性	108(58.1)	612(52.8)
年齡 (歲)		
<10	2(1.1)	58(4.5)
10~19	1(0.5)	46(3.5)
20~29	11(5.9)	109(8.4)
30~39	25(13.4)	153(11.8)
40~49	41(22.0)	211(16.3)
50~59	40(21.5)	201(15.5)
60~69	37(19.9)	219(16.9)
70~79	25(13.4)	199(15.4)
>80	4(2.2)	100(7.7)
平均年齡 (歲)	53 ± 16(8~92)*	52 ± 21(0-96)
處方藥物地區		
北區	81(43.5)	598(46.2)
中區	52(28.0)	300(23.1)
南區	52(28.0)	366(28.2)
東區	1(0.5)	32(2.5)

\*平均值 ± 標準差 (範圍)

運用，實為處方者之專業用藥裁量權。以歷年藥害救濟審議結果分析，無論用藥者之年齡大小，皆有可能被處方 off-label 使用藥品，而所導致之不良反應類型亦廣泛且不乏嚴重藥害個案。表3之個案年齡分佈顯示介於40~69歲間，有較高比例之 off-label use 處方，應和表5所示之適應症外使用目的有關聯，可能因神經病變、尿酸值過高等疾患之好發年齡層落於此範圍。個案之處方藥物地區則與歷年所有申請案件(n=1,296)之分佈近

似，適應症外使用之行為應與處方地區較無關聯。就歷年申請藥害救濟案例分析，最常見用於適應症外使用之藥品分別為 carbamazepine(CBZ)及 allopurinol。首先就CBZ藥品而言，案件中常見用藥原因多為肌炎、神經痛或神經病變，如：腕隧道症候群、糖尿病引發週邊神經病變等。以治療 neuralgia 為例，目前亦未經USFDA核准為該藥品適應症之一，而依據Micromedex醫學文獻資料庫 (DRUGDEX® Consults)之醫學實證文獻



表4 藥品仿單標示外使用之藥品品項相關統計

藥品品項	所有審議案件 (次數)	屬 ADR* (次數)	屬適應症外使用 (次數)	佔 off-label use 之 案件比例 (%)
Carbamazepine	194	193	101	51.5
Allopurinol	148	145	29	14.8
Azathioprine	10	9	7	3.6
Lamotrigine	32	31	6	3.1
Diclofenac	43	37	6	3.1
Phenytoin	98	90	5	2.6
Estrogen-Progestin combinations	10	8	4	2.0
Levamisole	4	4	4	2.0
Ketoconazole	8	6	3	1.5
Sulfasalazine	11	9	3	1.5
Sulpyrin	4	3	3	1.5
Mefenamic acid	16	16	2	1.0
Methotrexate	11	9	2	1.0
Valproate	13	12	2	1.0
Others	-	-	19	9.8
總計	602	572	196	100.0

\*經審議判定本次事件與藥品具相關性，係屬藥物不良反應。  
其他類別為僅出現單次off-label use之藥品，共計19種品項。

證據等級分類方法，其「建議使用」強度等級為class IIb，「文獻證據強度」為category C，屬於僅有案例報告但未有充分證據之治療方式。雖於臨床或文獻上常見此類off-label use，部分案例確因先行使用其他藥品治療無效情形下，轉投予本藥；但仍有少數個案經查閱病歷資料，無具體症狀或合理使用藥品之正當理由，甚或以非類固醇類消炎止痛藥(NSAID)角色處方之；是以此類個案之處方仍具爭議。

其次，在台灣地區易導致藥害之藥物-allopurinol，其off-label use之情況則

亦相當廣泛，依藥害救濟案例數據分析指出，高達31.7%處方本品之目的為治療高尿酸血症，另有2成案件在病歷中無實質記載痛風或痛風性關節炎之症狀描述者，並有部分案件例顯示醫師未依患者之腎功能調整藥品使用劑量<sup>[8]</sup>。因藥品仿單標示外使用allopurinol而申請藥害救濟之死亡案件共有7件，身體障礙案件有3件，屬於嚴重的藥物不良反應。無症狀的高尿酸血症患者，是否在第一時間即處方allopurinol治療，確實有討論的空間；而血中尿酸濃度過高與心血管疾病與腎病變之關係亦不可忽視，然已有

表5 藥品仿單標示外使用之處方原因及藥物之不良反應統計

藥品品項	適應症外使用目的（次數）	藥物不良反應（次數）
Carbamazepine	肌炎 / 神經痛 (44)、神經病變 (20)、腕道症候群 (15)、顏面神經異常 (4)、感覺異常 (2)	SJS* (81)/ TEN (9)
Allopurinol	無症狀之高尿酸血症 (16)	SJS* (14)/ Hypersensitivity syndrome(7)/ TEN (4)
Azathioprine	多發性硬化症 (3)、乾燥症 (2)	胰臟炎 (4)/ 全血球低下 (2)
Lamotrigine	精神分裂 / 精神官能症 (2)、使用劑量過大 (2)、神經痛 (1)	SJS*(3)/TEN (2)
Diclofenac	上呼吸道感染 (2)、注射使用 (2)	過敏性休克 (3)/ SJS*(1)/ TEN (1)
Phenytoin	預防癲癇發作 § (4)、止痛 (1)	SJS*(4)/ 急性肝炎 (1)
Estrogen-Progestin combinations	子宮內膜異位 (3)	血管栓塞 (3)/ 肺栓塞 (1)
Levamisole	扁平疣 (3)、貝爾氏麻痺 (1)	白血球低下 (2)
Ketoconazole	足癬 (2)、陰道發炎 (1)	急性肝炎 (2)/ 多型性紅斑 (1)
Sulfasalazine	關節黏連性脊椎炎 (2)	藥物疹 (3)
Sulpyrin	神經痛 (1)、肌腱炎 (1)	過敏性休克 (2)
Mefenamic acid	上呼吸道感染 (1)、使用劑量過大 (1)	急性胰臟炎 (1)/ SJS*(1)
Methotrexate	慢性蕁麻疹 (1)	白血球低下 (2)
Valproate	預防腦部手術後癲癇發作 (2)	SJS*(2)
Others	-	-

\* SJS: Stevens-Johnson Syndrome

†TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

‡2006年3月6日衛署藥字第095308322號函，公告含diclofenac成分藥品，統一適應症及仿單標準化相關事宜；其中注射劑型為「無法口服情況下，短期使用於緩解發炎及因發炎引起之疼痛」…。

§ 2006年5月24日衛署藥字第0950320774號函，公告含phenytoin成分之口服單方藥品統一適應症及仿單標準化相關事宜。故公告日前之申請案件，係依據當時仿單所載之適應症或效能而為審議憑據。

回溯性研究報告顯示台灣地區民眾帶有 HLA-B\*5801 基因的病人服用本藥發生 SJS/TEN 之風險較未帶有此基因型者高<sup>[9]</sup>。故對於血中尿酸數值過高且伴隨慢

性腎功能不全患者，或可考慮使用血管張力素受器抑制劑(Angiotensin II receptor blockers, ARBs)，如：losartan 治療，同樣可達到治療效果<sup>[10]</sup>，且較少出現嚴重

藥物不良反應。

常見被用於仿單標示外使用之排名第三位藥品-azathioprine，多被用於治療多發性硬化症或乾燥症的免疫系統方面疾病，目前所被核准的適應症為：

「腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病」。依據DRUGDEX® Consults之醫學實證文獻證據等級分類，其「建議使用」強度等級為class IIb，「文獻證據強度」為category B，同樣亦未被USFDA同意核准為適應症。故臨床醫師處方本藥品時，仍宜以治療效益與風險間權衡得失。

另一值得探討之藥品為lamotrigine，於藥害救濟申請案件中發現，常見的討論焦點為未依藥品仿單標示之建議劑量使用，依據衛生署2006年3月27日衛署藥字第0950308352號函公告及藥品仿單所載：服用含lamotrigine成分藥品可能引起嚴重皮疹包括SJS或TEN不良反應，發生於兒童機率大於成人；當lamotrigine與sodium valproate(Depakine®)藥物併用時，sodium valproate會降低lamotrigine之代謝而延長其半衰期，以2-12歲兒童為例，合併2種藥品使用時，lamotrigine之初劑量建議為0.15 mg/kg，每日1次，持續2週後，增加至0.3 mg/kg/日，持續2週；隨後每1-2週最多增加0.3 mg/kg，以達到適當的反應。一般認為起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮疹不良反應之發生率，若因此發生藥害，恐難謂「無過失」責任而致無法獲得救濟。

目前世界各國之衛生主管機關皆未針對此常見的醫療行為明文禁止或訂定罰責規範。在美國，USFDA以食品藥物及化妝品法案(Food, Drug and Cosmetic

Act, FDCA)管制上市後藥品之不當標示以及禁止藥商針對未被核准的用法進行行銷活動(illegal promotion)；在英國，則是由英國醫學總會(British General Medical Council)針對醫師仿單標示外使用制定指引(Good practice in prescribing medicines-guidance for doctors)；而與我國有類似藥害救濟制度的日本，於審議「健康被害救濟」申請案件時，原則上係依照藥品包裝容器或說明書（仿單）所記載之用法、用量及使用上之注意事項而使用。但對有off-label use的個案時，則會參照現今之醫學、藥學發展水準，以綜合觀點來判斷其用藥合理性。其所參照之依據包含：曾被核准的案例、一般醫學會已發表之臨床治療方法以及眾所周知之用法等原則，但據悉此類off-label use案例獲得救濟給付比例並不高（低於1%）。

在我國，衛生署醫事處曾於2002年2月8日以衛署醫字第0910014830號函示藥品仿單核准適應症外使用之原則，包含：(1)需基於治療疾病的需要（正當理由）；(2)需符合醫學原理及臨床藥理（合理使用）；(3)應據實告知病人；(4)不得違反藥品使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻；(5)用藥應盡量以單方為主，如同時使用多種藥品，應特別注意其綜合使用的療效、藥品交互作用或不良反應等問題。藥害救濟法最新修正條文（2011年5月4日公佈，同月6日施行）中，針對原第十三條第八款修正為：「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用者，不得申請藥害救濟。但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限」。

前項但書經衛生署於2011年9月28日屬授食字第1001403071號令公告「適應



症外使用藥品之審議原則」：(1)有「藥品查驗登記審查準則」所稱十大先進國家已經核准之適應症，而台灣尚未核准之情形，列為符合醫學原理之參考文獻之一；(2)所治療疾病已收載於國內外專科醫學會或政府機關出版之臨床診治指引；(3)屬於傳統治療方法，且已廣為臨床醫學教學書籍收載列為治療可選用藥物(drugs of choice)，並符合目前醫學常規等。另，必要時該審議委員會可請相關專科醫學會提供專業治療指引。而修正案尚有藥廠行銷仿單標示外使用藥物屬非法行為，主管機關應加強管制之附帶決議。

台灣目前針對適應症外使用之行政公告亦與文獻提醒醫師注意之範圍雷同<sup>[11]</sup>。臨床上常見的off-label use，如Cytotec® (misoprostol)用於催生、Tegretol® (carbamazepine)用於神經痛、Avastin® (Bevacizumab)用於眼球內注射治療黃斑部病變等，此等使用在臨床醫療上雖不能謂違法，但其用藥之正當性與合理性確實存在討論空間，而依據治療疾病之正當性與合理性處方藥品，以及據實告知病人並提醒可能發生的藥物副作用是相當重要的。當用藥者因off-label use遭受藥害時，可能會涉及醫療訴訟請求損害賠償之層面，且不同於美國或其他國家，我國衛生主管機關及法院多數認為，醫師在處方藥物標示外使用前，應先取得病人之知情後同意，因而對於違反該義務之醫師，賦予相關民、刑事及行政責任，為醫者應不得不慎<sup>[12]</sup>。

藥物之研發與時俱進。藥品仿單適應外使用涉及衛生主管機關藥政管理運籌、藥商之商業考量對於藥品新適應症或新用法用量之變更申請權責，以及臨

床醫界實務操作等多面向。衛生主管機關自當有其法規管理架構，藥廠亦應肩付藥品因新適應症帶來的商機與責任，而雖藥害救濟法第十三條第八款之但書修正，有條件地開放藥品仿單適應症外使用可符合藥害救濟要件，但醫師處方時更需嚴謹，當以站在病人最佳治療利益之角度權衡，所被檢視之層面則更甚以往。為給予因正當使用合法藥物致藥害者及時救濟，衛生署藥害救濟審議委員會皆以受害人權益為優先考量逐案討論，以求符合立法精神保障用藥者；然若因醫師處方之目的或不良反應發生後之處置有疑義，甚或抵觸法規、載明於藥品仿單之禁忌時，則依司法機關為斷。期藉由本文，以實際的藥害個案及審議結果，提醒醫療從業人員應注意事項，同時醫病之間若能建立良好溝通管道並善盡告知權利義務之責任，則可避免多數藥害甚或糾紛案件之發生。事前防範勝於事後救濟，正確處方與用藥風險利益概念為原則並隨時注意衛生署針對藥品安全性公告以及仿單修改內容，掌握藥品安全之最新資訊，以維護用藥安全。

## 誌 謝

本文研究來源為財團法人藥害救濟基金會收集歷年藥害救濟申請案件資料，並感謝衛生署食品藥物管理局指導。

## 參考文獻

1. 廖建瑜：藥品Off-Label Use之管制-以美國及台灣為例（上）。法學新論2010; 31: 37-64.

- 2.藥事法：全國法規資料庫。2012年1月10日，取自<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030001>
- 3.許杏如：藥品仿單標示外使用(Off-Label Use)之民事責任與藥害填補機制。國立成功大學科技法律研究所碩士論文，2009年。
- 4.Muriel R, Gillick MD: Controlling off-label medication use. *Ann Inter Med* 2009; 150: 344-7.
- 5.Stafford RS: Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1427-9.
- 6.陳俞蓀：台北地區醫學中心醫師對藥品核准標示外使用的認知、態度與使用之概況。國立台灣大學衛生政策與管理研究所碩士論文，1999年。
- 7.藥害救濟法：全國法規資料庫。2012年1月10日，取自<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030023>
- 8.遲蘭慧、翁菀菲、顏秀瓊：從歷年藥害救濟申請案例探討Allopurinol之使用。藥學雜誌 2011；27：114-20。
- 9.Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reaction caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4134-9.
- 10.陳怡如：高尿酸血症與痛風。基層醫學 2007；2：9-16。
- 11.Hebert PC, Stanbrook M: Indication creep: physician beware. *Can Med Assoc J* 2007; 177: 697.
- 12.林俊農：藥物標示外使用之法律問題研究。國立清華大學科技法律研究所碩士論文，2007年。

## A Study of the Patterns of Off-label Use Resulting in Drug Relief Applications in Taiwan

Lan-Hui Chih<sup>1</sup>, Angela WF On<sup>1</sup> and Wan-Chien Liao<sup>2</sup>

**Background:** Off-label use of prescription medicine is a common medical practice. Although the practice is generally not prohibited by regulation, it is one of the exclusion criteria for drug relief in the Taiwan Drug Hazard Relief Act.

**Objectives:** Our aim was to analyze cases from the drug hazard relief applications in order to understand the patterns of the prescription of and the adverse drug reactions (ADRs) from the use of off-label medications in Taiwan.

**Methods:** We reviewed all drug hazard relief applications which had been evaluated by the Drug Hazard Relief Committee during the period of January 1999 to June 2011. Data were collected by chart review to determine basic demographic data, prescription medications used, diagnoses, and Committee evaluations. Source data were pooled by Microsoft Excel software and analyzed by PASW, version 16.0.

**Results:** Of the 1,296 cases reviewed, the average approval rate for relief payment was 51.1% over the 12 years. Of the non-approved cases, 29.3% were categorized as “off-label use”. Data from the cases of off-label use showed no difference in gender and included all age groups. The top three medications leading to serious ADRs in cases of off-label use were carbamazepine (51.5%), allopurinol (14.8%), and azathioprine (3.6%). The recorded indications for prescribing the aforementioned medications were neuralgia (44), asymptomatic hyperuricemia (16), and multiple sclerosis (3), respectively. According to the System Organ Classes (SOC) classification, the most frequently reported serious ADRs were skin and subcutaneous tissue disorders (76.9%) and immune system disorders (10.2%).

**Conclusions:** Off-label prescription is common in clinical practice. Many important issues are worth discussing. These include the reasons for off-label use and the appropriateness of such prescriptions. Accordingly, the Taiwan Drug Hazard Relief Act was amended in May 2011 so that cases of off-label use could be conditionally approved in the future. This review may provide appropriate information to health care professionals about the issues raised by off-label use.

*(Taiwan J Fam Med 2012; 22: 119-129)*

---

<sup>1</sup>Taiwan Drug Relief Foundation; <sup>2</sup>Department of Family Medicine, Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

Received: April 11, 2012; Accepted: July 27, 2012.