
由藥政、法律看偏頭痛治療之 Off-Label Use

報告者：許杏如

報告日期：2011.04.09

Off-Label Use 之定義

廣義之定義

- 藥品之使用與仿單之「指示內容」有別者：適應症、給藥劑量或期間、使用患者群、投藥途徑、給藥劑型等

狹義之定義

- 未依仿單所刊載之「適應症」而使用藥品

（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」

Off-Label Use 在臨床治療之盛行率

- 據美國的研究報告由National Disease and Therapeutic Index (NDTI)資料庫分析結果顯示：
 - 2001間美國基層診所醫師開立約一億五千萬筆 off-label use處方(占有所有處方21%)
 - 73%是缺乏證據及臨床有效性

■ Off-label use 常見科別：

腫瘤科、**小兒科**、皮膚科及感染科(AIDS治療)

藥品 Off-Label Use 存在之原因

藥品仿單刊載之內容過於限縮

- 仿單刊載內容無法含括藥品所有可能之用途
- 仿單之內容可能為過時之資訊

藥商怠於申請仿單之變更 (專利效期將屆滿或已過)

滿足臨床治療之需求

- 兒科用藥、癌症用藥、未具標準治療或標準治療不適用之疾患

Off-Label Use於臨床治療之疑慮

❖ 藥品off-label use是否為藥事法所指之「新藥」

- 藥事法第七條「新藥」定義：「指經中央主管機關審查認定屬新成分、新療效複方或新使用途徑製劑之藥品」
「新療效複方」-已核准藥品具有新醫療效能；「新使用途徑」-指已核准藥品改變其使用途徑者
- 受規範客體為藥商「新藥」上市申請非醫師處方行為

❖ off-label use與「試驗用藥」之區別

- 以處方開立之動機與目的為判斷依據

❖ 藥品off-label use之安全有效性脫逸衛生主管機關之確保

我國衛生主管機關對Off-Label Use是否認屬 醫師法不正當行為提出之解釋

- 須基於治療疾病的需要(正當理由)
- 須符合醫學原理及臨床藥理(合理使用)
- 應據實告知病人
- 不得違反藥品使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻
- 用藥應盡量以單方為主，如同時使用多種藥品，應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

FDA對Off-Label Use之官方政策

- The ability of physicians to prescribe approved drugs for unapproved uses called the “**practice of medicine exemption**”(1972)
- Off-label use is not experimental and may be rational and appropriate.
- In the physician's judgment, off-label use may provide benefit to a particular patient's condition.

Off-Label Use 發生醫療傷害之 民事責任

藥品off-label use 之實務判決案例

- 「癲通案」 臺中地方法院民事判決93年度醫字第1號
臺灣高等法院臺中分院民事判決95年度醫上字第3號
- 「胃藥催生案」 臺北地方法院民事判決90年度訴字第3406號

 爭點1：off-label use 之用藥適當性判斷

 爭點2：off-label use 與醫師之說明義務

癩通案-案例事實-1

- 病患甲於90年12月12日至被告醫院A求診，甲因主訴「兩腳麻木」已有數日，在懷疑神經根病變之狀況下，被告醫師乙開立三環抗鬱劑治療。
- 91年1月9日複診時，因病患疼痛症狀仍持續，乙改開立癩通藥物(100 mg tid)，共給予28日份之藥量。
- 91年2月6日回診時，甲主訴有發燒及畏寒3至4天，並有眼睛紅腫、乾咳及流鼻水等症狀，經抽血檢查發現白血球數目略低，帶狀中性白血球及單核白血球比率略高後，乙繼續再開立癩通四週之份量，並加上四日份之非類固醇類抗發炎止痛藥物、止咳藥物及眼藥膏。

癩通案-案例事實-2

- 91年2月11日甲因全身多處皮膚水泡式出疹及口腔潰瘍併膿樣分泌物四天之久，加上持續之發燒及畏寒、血尿及黃疸，而至被告醫院A掛急診，並住院接受治療。
- 在未見病況好轉，於91年2月16日轉院至醫院B。經B醫院毒物科醫生會診，方知甲係因服用癩通藥物後導致藥物不良反應即「**史蒂文生強生症候群**」，因該藥物不良反應甲於91年2月25日死亡。

癲通案-原告主張

醫師違反告知義務

被告醫師乙開立癲通之藥物明知用於非適應症，應告知病患服用此藥物有可能會引起「史蒂文生強生症候群」，其初期之毒性徵兆為何，及若有出現發熱、喉嚨痛、潮紅、口腔潰瘍等現象之一，應立即通知醫生。被告乙未告知上開服用癲通藥物之注意事項，此藥物亦非用於適應症，而貿然開立癲通之藥物予甲服用，此舉實已違反醫師之告知義務，甚為明灼。

醫師違反告知義務與病患之死亡具有因果關係

被告醫師乙上開過失之醫療行為，實係導致甲日後死亡原因之一，且有相當因果關係。倘被告乙醫生有告知甲服用此藥物有可能會引起「史蒂文生強生症候群」，甲於出現上開徵狀時，即能立刻停止服用癲通之藥物，並即時就醫而不致喪失生命。

癩通案-被告醫師主張

癩通之使用符合一般用藥之常規及注意義務

本案病患甲所罹患者即是因壓迫腰椎神經而引起之神經痛，開立癩通藥物與甲服用，並無違背一般醫療常規之處。

並無違反說明義務

→政院衛生署醫事審議委員會鑑定報告：被告於開藥之前應「充分向病患說明使用藥物之好處與壞處，且在徵得病患之同意後才可使用，且醫師應注意使用藥物後之結果如何，並告知病人要注意」，如未告知，且未經病患同意即使用，則難謂無疏失之處。

→臨床實務上，醫師於開立藥物時，大都只告知病患，如服藥有出現不適，要趕快回診等語，以提醒病患隨時注意用藥後之情況。此應即為醫師開立藥物時之說明義務。

癲通案-一審法院見解

■ 被告醫師開立癲通藥物不符合一般用藥之常規

應謹慎衡量病患病情之嚴重程度，該藥副作用之程度，及發生副作用案例之多寡等情而開立，非僅以藥物對該病症是否具有療效而開立，始為適當之處置。

■ 被告醫師未對病患盡告知說明之義務

→一般病患並無醫學之知識，如醫師未明確告知病患服用藥物後可能出現之副作用為何，及副作用之危害，自無從提醒病患注意不適之症狀出現與否，被告據此主張已盡醫師告知之義務，洵無可採。

→被告乙既未詳盡說明並徵求同意即逕自開立癲通予甲，其就病患甲之處置，顯未盡善良管理人之注意，具有過失。

癲通案-二審法院見解-1

■ 被告醫師開立癲通藥物符合一般用藥之常規

→ 目前醫學技術上尚無方法可以在事前預知患者使用癲通會產生史蒂文生強生症候群。

→ 文獻指出癲通藥物可用於治療周邊神經病變所引起之神經痛，藥物之使用，並不全然以其適應症為主。

■ 被告醫師未違反告知說明義務

→ 醫師開立藥物予病人，尚不屬於侵入性檢查或治療之項目，故事前毋須取得病患同意，無醫療法第64條之適用。

→ 非侵入性醫療行為之說明義務，究應以何種方式為之，法律未為明確規範，以醫療實務上所採認之「理性醫師標準」~「一個理性的醫師，在系爭個案的情況下，都會告知病人的資訊」。

癩通案-二審法院見解-2

■ 說明告知義務之未踐行，並不能直接反應或導致醫療行為本身之可非難性，醫療行為本身違反醫療常規致生危害者，始有被評價具有故意或過失之可能。

■ 病患因癩通之副作用導致死亡結果，此乃一不幸事件，無法苛責醫師

倘若醫師所為之醫療行為符合醫療常規時，此種因藥物過敏反應之風險，即不應由醫師承擔，否則醫師將不免選擇降低危險行為量至其所能承受之程度，而採取「防禦性醫療措施」

胃藥催生案-案例事實

被告乙為婦產科專科醫師，為原告母親催生及接生過程中，使用未經衛生署核准作為催生之藥物Cytotec，而原告出生後發生窘迫窒息、缺氧等現象，並產生極重度腦性麻痺之永久傷害。

胃藥催生案-原告主張

■ 醫師乙以未經核准之催生藥物為原告之母進行催生，不具正當性及合理性

→「常用藥物治療手冊」作者陳長安函覆法院稱，「非署核」藥物Cytotec為非衛生署核定之適應症，就是非法定核可，僅供試驗用，不適合為第一線用藥

→被告罔顧法令規定，無視於主管機關核准之藥品仿單內容為原告之母產婦催生引產

■ 醫師乙未盡說明義務

醫師對於藥品之標示外使用，應詳細告知病患使用該「未經核准」之藥物之風險後方得使用。且於產婦待產期間，被告復未就該藥物之風險有任何說明，足證醫師有違其應盡之說明義務。

胃藥催生案-被告醫師主張

Cytotec作為催生劑乃符合醫療常規

→「臨床上」已普遍認可Cytotec可作為引產之用，此藥當時可以如此使用已知的、具公信力的醫學文獻可為佐證，證明本件當時Cytotec並非實驗用藥。

→衛生署醫事審議委員會、台大醫院、榮民總醫院之鑑定意見，可知Cytotec作為孕婦催生藥劑在美國及其他國家（包括台灣）已普遍使用。

被告使用Cytotec引產與原告主張腦部損傷之原因，兩者間並無因果關係

胃藥催生案-一審法院見解-1

■ 被告乙使用非署核之Cytotec 催生，具有實驗性治療之性質

→Cytotec藥品之適應症均為治療胃潰瘍均無核准此藥用於催生之例，為何包括美國在內之各國藥商均不申請Cytotec藥物用於催生，是否因為其安全性有問題，實不能無疑。

→前列腺素E1（本件之Cytotec）比前列腺素E2較會導致子宮過度收縮、子宮破裂、胎兒窘迫、產後出血及羊水栓塞症，安全性有很大疑問，現在有人用來催生，係因價格便宜。Cytotec 健保給付價格每錠十五元，行政院衛生署唯一核准之前列腺素催生用藥「普洛舒定一益二型陰道錠」健保給付價格為每錠三百六十四元，亦得予以佐證

→行政院衛生署核准藥品之目的，本來就是在保障用藥安全，非署核用藥僅供試驗用，不適合為第一線用藥，內容符合保障用藥安全之核准制度目的。

胃藥催生案-一審法院見解-2

■ 被告乙未將非署核Cytotec催生具實驗性質，及得以署核「普洛舒定一益二型陰道錠」做替代性之催生藥物告知原告母親，未善盡說明義務

■ 原告所受重大傷害與被告未善盡說明義務間之因果關係，被告乙並無法舉證排除，自無從以因果關係之理由免責

→ 假設當時被告醫院準備有署核「普洛舒定一益二型陰道錠」，被告乙善盡說明義務，而原告母親因而選用署核「普洛舒定一益二型陰道錠」催生，則有可能降低或免除胎便之副作用，使原告躲過這場重大傷害的悲劇。

→ 被告乙既無法舉證排除原告所受重大傷害與被告未善盡說明義務間之因果關係，參酌前揭民事訴訟法第二百七十七條但書規定，被告乙無從以因果關係之理由免責。

藥品Off-Label Use之用藥適當性判斷-1

醫師之用藥自主權

- 我國現行法規並未限制醫師開立off-label use處方
- 美國FDA：「行醫自主的豁免權」

藥品仿單並非用藥適當性判斷之唯一標準

- 美國法院之觀點 (*Thompson v. Carter*)：藥品仿單不應作為醫師照護標準決定性的證據，亦不因背離仿單內容的指示即建立明顯的過失
- 美國醫學會之觀點：FDA的官方標示並非為藥品的使用限制，開立off-label use處方以達到病患的理想治療有時是必要的

藥品Off-Label Use之用藥適當性判斷-2

以醫學文獻之證明力判斷off-label use用藥適當性

- 美國醫學會統計：臨床約有70%之off-label use藥品處方缺乏明確的證據支持
- Off-label use之資訊來源品質不一，如何確認資訊的確實
- 以藥品上市後臨床研究之可信度，區分其參考價值，界定off-label use之用藥適當性標準

分析Off-Label Use處方適當性之步驟

藥品的使用是否依據仿單所載的適應症、年齡、劑量、給藥途徑？

否

Off-Label Use

是否有高度的證據支持該用法？

(分析已發表的研究所獲得的安全性及有效性資料)

是

常規Off-Label Use被合理證明

- 1、履行一般用藥應為的注意及說明；
- 2、額外討論該藥為仿單標示外狀態；
- 3、在某些個案，最好記錄告知後同意的過程或取得病患治療同意書

否

Off-Label Use 未被普遍認許，其作為適當用藥的情形：

使用在正式的研究(試驗用藥)：

- 1、獲得IRB的核准；
- 2、取得病患之同意

或

例外使用於個案之情形：

Off-Label Use未具高度證據而例外使用於個案

- 處於嚴重的疾病或狀況；
- 有部分證據支持該治療的好處；
- 潛在的治療利益大於風險；
- 標準治療已被嘗試或為不適當；
- 取得病患之治療同意

醫學文獻證據強度的分級

證據分級	文獻之來源
1++	高品質的統合分析(meta-analysis)，系統性回顧(systematic reviews)隨機控制試驗(randomized controlled trials，RCTs)，或者RCTs有非常低的偏差風險
1+	執行良好的統合分析，系統性回顧RCTs，或RCTs有低度的偏差風險
1-	統合分析，系統性回顧RCTs，或RCTs有高度的偏差風險
2++	高品質的系統性回顧病歷對照研究(case-control studies)或世代研究(cohort studies)，或為高品質的病歷對照研究或世代研究，具有非常低的干擾或偏差風險
2+	執行良好的病歷對照研究或世代研究，具有低度的干擾或偏差風險
2-	病歷對照研究或世代研究，具有高度的干擾或偏差風險
3	非分析性的研究，如：個案報告或個案系列研究(case series)
4	專家意見

依文獻證據強度所作的建議分級

建議分級	文獻證據強度
A	1、至少有一個統合分析、系統性回顧或RCT為1++之證據強度 2、一個以上1+的研究並證實全部結果具有一致性
B	證據強度為1-或一個以上2++的研究並證實全部結果具有一致性
C	一個以上2+的研究並證實全部結果具有一致性
D	證據等級為2-、3或4

Off-Label Use 處方類型化與用藥適當性判斷

Off-Label Use 類型		依文獻證據強度 所作的建議分級	療效或治療風 險之未知性
標準治療 (Standard therapy)		A	低  高
已被研究的治療 (Studied therapy)	高度證據	B	
	中度證據	C	
	低度證據	D	
創新(實驗性)的治療 (Innovative or experimental therapy)		-	

Off-Label Use 用藥適當性-實務判決之評析

■ 以治療利益與副作用風險之衡平判斷用藥適當性 (癲通案一審)

- 針對為不可預期之藥物不良反應，醫師開立處方前無法事先預知，難以進行治療利益與風險衡量。

■ 將臨床實務廣為採用之 off-label use 定義為「實驗性治療」(胃藥催生案一審)

- Off-label use 非僅供試驗用
- 「供試驗用」與「實驗性治療」兩者概念並非一致

藥品Off-Label Use與醫師之說明義務

■ 病患自主權說明(告知後同意 informed consent)~雙向

- 幫助病患參與治療決策之說明
- 保護法益：病患之自主權
- 請求權基礎：契約責任(積極侵害債權)、侵權責任(§184 I 前段、§184 II)

■ 安全說明~單向

- 用藥安全及需要病患配合事項之說明-醫療行為履行之必要內容
- 保護法益：病患之健康權或生命權
- 請求權基礎：契約責任(債務不履行)、侵權責任(§184 I 前段、§184 II)

醫療法第81條：「醫療機構診治病人時，應向病人或其法定代理人、配偶、親屬或關係人告知其病情、治療方針、處置、用藥、預後情形及可能之不良反應」。

醫師法第12條之1：「醫師診治病人時，應向病人或其家屬告知其病情、治療方針、處置、用藥、預後情形及可能之不良反應」。

藥品Off-Label Use與 「病患自主權說明(告知後同意)」

資訊揭露的內容

- Off-label use 未獲衛生主管機關所核准
- 其他治療的選擇
- 治療利益與風險的說明

資訊揭露的標準

- 「理性醫師標準」+病患主動提問及針對其個人之特殊性

Off-Label Use 說明義務-實務判決之評析-1

「病患自主權說明」與「安全說明」之混淆 (癲通案一審)

- 醫師履行安全說明，毋需再經病患之「同意」

將說明義務侷限於侵入性的檢查或治療 (癲通案二審)

- Off-label use亦可能納入「告知後同意」之範疇
- 用藥「安全說明」屬於醫療常規之一部分，未履行即可能構成專業義務之違反

Off-Label Use 說明義務-實務判決之評析-2

■ 醫師違反說明義務與民事訴訟程序舉證責任之倒置 (胃藥催生案一審)

→當時被告醫院並未購進另一on-label use藥物(即「普洛舒定一益二型陰道錠」)，被告醫師是否有履行替代治療之說明義務？

→推定再推定：『假設當時被告醫院準備有署核「普洛舒定一益二型陰道錠」，被告乙善盡說明義務，而原告母親因而選用署核「普洛舒定一益二型陰道錠」催生，則有可能降低或免除胎便之副作用，使原告躲過這場重大傷害的悲劇』

→被告醫師違反說明義務與原告發生損害之因果關係證明，法院復以民事訴訟法第二七七條但書之規定「當事人有利於己之事實者，就其事實有舉證之責任。但法律別有規定，或依其情形顯失公平者，不在此限」，要求被告醫師舉證排除說明義務之違反係導致原告傷害之原因。

藥品Off-Label Use藥害之填補

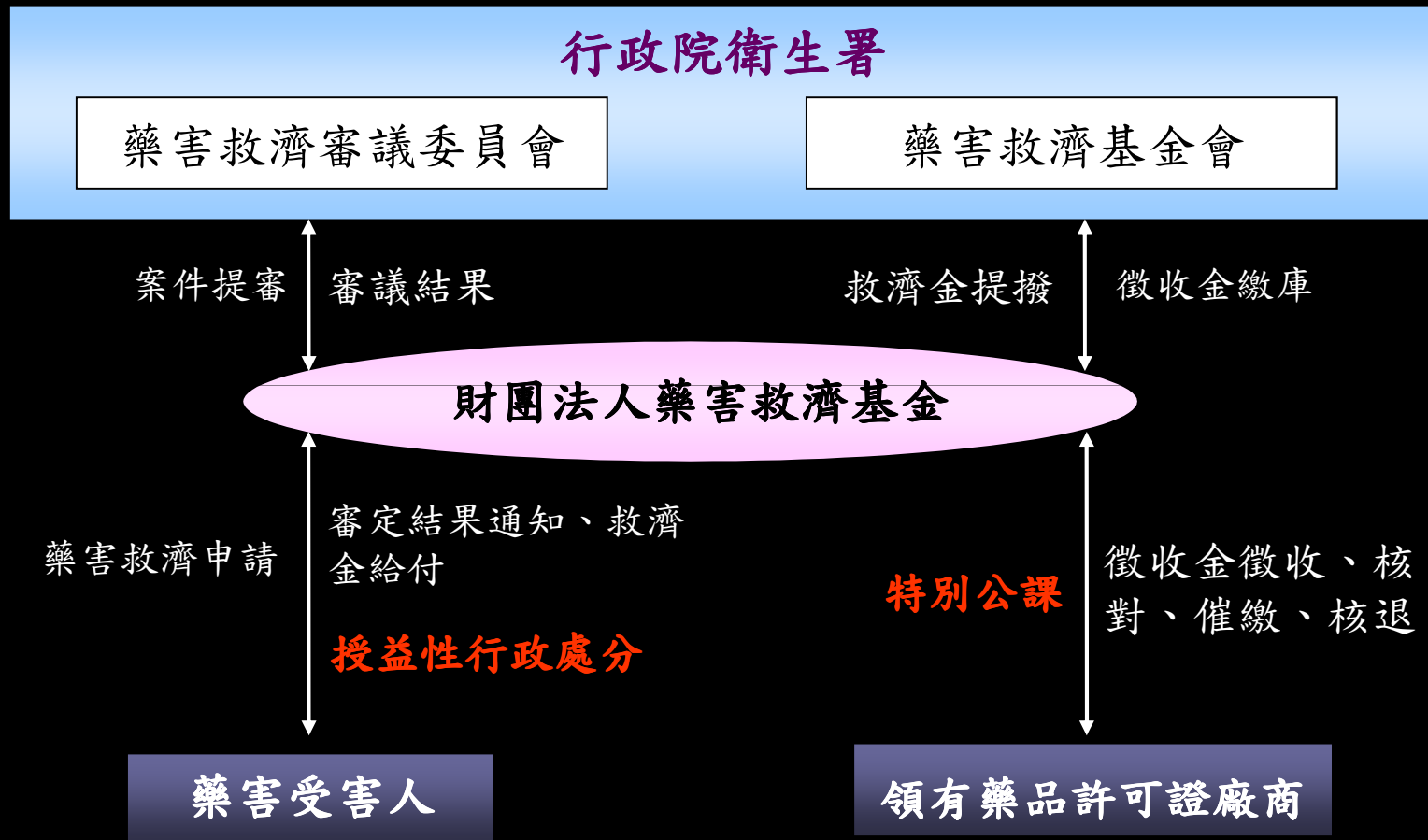
■ 藥害之定義

- 因藥物不良反應所導致之死亡、障礙或嚴重疾病

■ 藥害救濟法第13條第8款：「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」不得申請藥害救濟

- 藥品off-label use藥害填補之限制
- 佔歷年不予救濟案件之三成
- 目前藥害救濟徵收金不及二分之一用於救濟金之給付

藥害救濟業務之運作



將藥品Off-Label Use納入藥害救濟範圍之理由

■ 藥品off-label use亦為「正當且合法」之用藥

- 「正當使用」：依醫藥人員之指示或藥物標示而為藥物之使用(藥害救濟法第三條第三款)

■ 避免藥商之仿單變更決策影響藥害救濟之適用範圍

- 藥品之專利期即將屆滿或已過之藥品

■ 承擔用藥風險責任之衡平(由最具風險控制能力者)

- 標準治療或具高度證據之off-label use：由藥商承擔
- 未具完整臨床實證或創新(innovative)治療：由醫師或病患承擔

藥害救濟法第十三條第八款之修正建議

■ 添加但書：「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用，**但符合醫學原理及用藥適當性者不在此限**」

- 藥害救濟審議委員會得依個案情狀作裁量
- 課與藥商更高之注意義務，明確告知醫師off-label use治療之利弊
- 藥害受害人是否獲得救濟，不受藥商仿單變更決策影響

結論及建議

藥品off-label use之用藥適當判斷

- 以研究證據之可信賴度及病患之治療利益為考量

藥品off-label use說明義務之履行

- 區分「安全說明」及「病患自主權說明(告知後同意)」

藥品off-label use藥害之填補

- 修正藥害救濟法第13條第8款

藥品off-label use問題之解決-降低臨床盛行率

- 主管機關應主動介入整合及評估藥品上市後研究
- 鼓勵藥商更新仿單標示

謝謝聆聽 敬請指教