

# 超越藥品標示適應症的用藥問題

文 / 謝炎堯

台灣大學醫學院內科退休教授

1962年美國國會制定法規，要求研發新藥，必須依照規範，研究新藥成分的物理化學和生物品質安定性與純度，從事動物實驗研究毒性、致畸性、藥動學(pharmacokinetics)和藥效學(pharmacodynamics)合格後，才能進行人體臨床試驗，經食藥局(FDA)審查人體臨床試驗數據，顯示病人用藥具有合理的安全性和有效性，才能核准上市銷售，並且審查上市藥品的仿單(insert)標示(labeling)治療適應症(indications)<sup>(1)</sup>。

仿單標示外使用(off-label use, 也可寫為標示外使用)，指的是把藥物使用在未經FDA核准的適應症、年齡層、劑量、或給藥途徑<sup>(2)</sup>，處方藥和非處方藥都可以作標示外使用。

除非有違反道德準則或是違反安全規定，醫師依照常見前例用藥治療仿單標示外疾病或症狀，通常都不算違法。在所有藥物中，有多達五分之一被用於標示外使用，抗癲癇藥74%，精神科藥物60%，抗生素41%。

從事人體試驗時，考慮受試人的安全與人權保護，通常不包含未成年人、孕婦與超過75歲的高齡病人，因此，這些族群的用藥，都是「超越藥品標示適應症的用藥」，醫師只要基於臨床的需要，衡量危險與有強度論證及治療效益合理，依照規範用藥就不違法。生育年齡層的女性病人，不能只問「有沒有懷孕」，應該詢問「有沒有性行為」和「有沒有採取避孕」才算合格。只要「有性行為沒有採取避孕措施」，等到病人自己知道懷孕時，已經懷孕一個月，用藥可能傷害胎兒。標示外使用藥不應納入病況惡劣，病況反應不佳的危急病人。

哈佛大學的小兒科醫師依據臨床藥理學的知識，使用治療肺結核的rifampin成功治療罕見疾病CYP24A1 variants的高血鈣症<sup>(3)</sup>。治療癌症病人的用藥許多是基於延伸核准用藥治療癌症的疾病同質性、人道考量和治療的急迫性，而超越藥品標示適應症的用藥，大部分的用藥醫師不知道是超越藥品標示適應症的用藥。選用藥物應有專家及藥師審核，醫師始得審慎處方使用。

一般止痛藥對神經病變疼痛(neuropathic pain)無效，常使用抗癲癇藥carbamazepine(Tegretol)或gabapentin(Neurontin)治療，因為這是經年累積有例可循的療法，只要依照應注意事項謹慎用藥，通常能避免或早期發現致命性的不良反應，如Toxic epidermal necrolysis或Stevens-Johnson syndrome，以及壓抑骨髓造血功能引起貧血。應注意事項包括告知病人可能引發的不良反應，個人和血親有無這些不良反應的過去病史，每週返診檢查，歷經一個月無事，才能常規用藥。但是藥商不可以主動鼓吹醫師超越藥品標示適應症用藥，1990年代，帕克-戴維斯(Parker-Davis, 輝瑞子公司)透過一系列手法鼓勵美國的醫師在非常規情況使用gabapentin，被罰巨款<sup>(4)</sup>。

使用抗癲癇藥carbamazepine或gabapentin治療神經病變疼痛發生Toxic epidermal necrolysis或Stevens-Johnson syndrome時，現行台灣藥害救濟法有條件准予申請藥害救濟<sup>(5)</sup>。

當新冠疾病大流行時，民眾心急亂求醫，有道聽塗說metformin(治療糖尿病)、ivermectin(治療寄生蟲疾病)、fluvoxamine(抗憂鬱藥)和hydroxychloroquine(治療瘧疾)等藥能治

療新冠疾病<sup>(6,7)</sup>。世界衛生組織(WHO)明確反對使用這些藥治療新冠疾病<sup>(8)</sup>，但是病人和家屬要求法院強迫醫院使用未經美國食藥局核准的藥物治療新冠疾病。

總而言之，醫師可根據自身的專業判斷，如果認為安全又有效，且有文獻前例，可開立處方治療仿單標示外的醫用途，不僅限於FDA所核准的適應症。

(編者註：本文為作者個人之意見，不代表本刊立場。)

---

### 參考資料

1. Avorn J: Teaching clinicians about drugs-50 years later, whose job is it? *N Engl J Med* 2011; 364: 1185-1187.
2. Stafford RS: Regulating off-label drug use- Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1427-1429.
3. Jacobsen C, Jüppner H, Mitchell DM: Case 21-2024: A 10-month-old boy with vomiting and hypercalcemia. *N Engl J Med* 2024; 391: 167-176.
4. Henney JE: Safeguarding patient welfare: Who's in charge? *Ann Intern Med* 2006; 145: 305-307.
5. 遲蘭慧、翁苑菲、廖婉茜：從藥害救濟案例探討藥品仿單標示外使用，*台灣家庭醫學雜誌*，2012; 22: 119-129。
6. Robertson C, Houtz M: When desperate patients go to court for unproven treatments - The battle for hospital independence. *N Engl J Med* 2022; 386: 1200-1202.
7. Rome BN, Avorn J: Drug evaluation during the covid-19 pandemic. *N Engl J Med* 2020; 382: 2282-2284.
8. Karim SSA, Devnarain N: Time to stop using ineffective covid-19 drugs. *N Engl J Med* 2022; 387: 654-655.