

# 應用全民健康保險資料庫進行藥品上市後安全監視

◎ 蕭斐元

藥品的開發可為民眾提供新的治療選擇，但藥品的使用卻也可能增加藥物不良反應的風險。國際上藥品研究發展與新藥審核制度已漸趨成熟完整，每一核准上市的藥品，都必須於上市前執行臨床試驗（clinical trial），進行療效（efficacy）與安全性（safety）的驗證。然而，即使藥品上市前已通過嚴密的臨床前研究及大型臨床試驗的考驗，由於參與臨床試驗的病病人數與其代表性等相關議題，藥品在核准上市後發生重大藥品不良反應事件，仍時有所聞。

近年來，數次重大的藥品全球下架退出市場事件，已使得新藥上市後之藥品安全監視成為全球注目之重要議題，其中最著名的例子莫過於新一代非類固醇抗發炎藥物 rofecoxib，因為潛在性的心血管不良反應而於上市後第五年（2004 年 9 月 30 日）由其原開發廠主動退出全球藥品市場（voluntary withdrawal）<sup>1</sup>。然而，該藥品在下市前全球使用者已達數百萬人，銷售金額更高達 25.5 億美元，此類由於藥品不良反應引起的下市事件，對於民眾健康與衛生主管機關醫療支出的影響可謂難以估計。

因此，藥品上市後安全監視（post-marketing surveillance）已成為確保民眾用藥安全不可或缺的一環，在過去幾十年間，各國衛生主管機關紛紛建立藥物不良反應通報系統，以進行藥品上市後安全監視。然而，藥物不良反應通報系統由於須仰賴醫療照護人員自發性（voluntary）的通報案例及廠商依法通報之案例，於應用上仍有一定的限制。近年來，隨著大型申報資料檔（large claim-based datasets）的蓬勃發展，使得藥品上市後的安全監視邁向了一個新的紀元。

大型申報資料檔（large claim-based datasets），如美國的老人保險資料檔（Medicare datasets）及台灣的全民健康保險資料庫（National Health Insurance Research Database, NHIRD），由於具人口代表性（population-based）及長期追蹤（longitudinal）的資料特性，非常適合進行藥品上市後安全監視的相關研究，我於就讀博士班期間，就與陽明大學的黃文鴻老師進行了新一代非類固醇抗發炎藥 Cyclooxygenase-2(COX-2) inhibitors—rofecoxib 及 celecoxib 與心血管不良反應事件的系列研究<sup>2,3</sup>，後續並陸續完成降血糖藥物 thiazolidinediones<sup>4,5</sup> 及抗血小板凝集藥物 clopidogrel 的藥品上市後安全監測<sup>6,7</sup>。

以降血糖藥物 thiazolidinediones（rosiglitazone 及 pioglitazone）與心血管不良反應事件的研究為例<sup>4</sup>，該研究從全民健保資料庫中，經過縝密的資料篩選步驟，篩選出約 47 萬新診斷為第二型糖尿病之病患，再將其依使用降血糖藥物之處方型態進行分組，以探討 rosiglitazone 及 pioglitazone 與心血管不良反應事件的相關性，研究結果最後顯示 rosiglitazone 可能與心血管不良反應事件具較高的相關性，這一個研究結果也呼應美國食品藥物管理局（US Food and Drug Administration）對於 rosiglitazone 安全使用的考量，除此之外，由於這是以亞洲人口資料進行的一個大型研究，不僅可以發揮維護國人健康的角色，對於同為亞洲人口的臨近國家，也可以提供重要的參考資料。

除了學術研究之外，我於返台任教後亦從 99 年度起與所上高純琇老師及林淑文老師共同主持行政院衛生署食品藥物管理局之「藥物安全監視及分析研究 - 藥物安全主動監控機制計畫」，該計畫的主要內容在於藉由連結現有的大型醫療資料庫，包括我國全民健康保險資料庫、個別醫院電子病歷系統、政府機關或產業相關資料庫，主動並有策略性地對出現藥品安全警訊 (safety signal) 的藥品進行監測，藉由分析該藥物的使用族群及評估藥品使用的相關結果，務求能即時獲得保障民眾用藥安全的重要資訊。

該計畫目前已完成藥品主動監控資訊系統的建置，在此資訊系統中，已匯入兩套 (1999-2010 年) 全民健康保險資料庫百萬歸人檔 (2000 年與 2005 年的百萬承保抽樣歸人檔)，總匯入筆數約 17.6 億筆，總人數約 196 萬人。食品藥物管理局及計畫人員可運用此資訊系統，以疾病診斷碼或藥品健保給付代碼進行藥品資料查詢，並建有處方型態分析之功能，可針對藥品的開方次數、使用人次、使用數量，依年度、醫院層級以及醫療科別等進行基本資料分析從而產生分析報表，衛生主管機關因而可藉此即時獲取與民眾用藥相關的重要統計資料。另計畫辦公室也借重臺大藥劑部資深藥師群 (林美淑副主任、謝玲玲藥師及吳如琇藥師等) 及臺大臨床藥學研究所的碩士班學生，協助針對特定藥品及不良反應進行風險評估報告及專案研究，希望能將全民健康保險資料庫於藥品上市後安全監視的角色發揮到最大。

註：作者為臨床藥學研究所教師，請參見 59 期台大藥刊 (2011.09 出刊) 第 16 頁「新任教師介紹」

## 參考文獻

1. Topol EJ. Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
2. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW. Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin Ther* 2006;28:1827-36.
3. Huang WF, Hsiao FY, Tsai YW, Wen YW, Shih YT. Cardiovascular events associated with long-term use of celecoxib, rofecoxib and meloxicam in Taiwan: an observational study. *Drug Saf* 2006;29:261-72.
4. Hsiao FY, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Kuo KN, Tsai YW. Thiazolidinediones and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study of over 473,000 patients using the National Health Insurance database in Taiwan. *Drug Saf* 2009;32:675-90.
5. Hsiao FY, Tsai YW, Wen YW, et al. Relationship between cumulative dose of thiazolidinediones and clinical outcomes in type 2 diabetic patients with history of heart failure: a population-based cohort study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:786-91.
6. Hsiao FY, Mullins CD, Wen YW, Huang WF, Chen PF, Tsai YW. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1043-9.
7. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31:2038-47.

# 獨特結構之P醣蛋白結合化合物於 肝癌細胞的作用機轉研究

◎ 郭廷群

P 醣蛋白 (P-glycoprotein) 過度表現已被證實是造成許多癌症細胞產生多重抗藥性的主要機制之一。因此，不同種類的 P 醣蛋白抑制劑相繼被驗證可藉由競爭性抑制 P 醣蛋白的幫浦功能，來增強癌症化學治療藥物的抗癌功能。然而，大部分此類 P 醣蛋白抑制劑本身並不具有對抗癌細胞生長等的抗癌功能，需藉由合併使用其他癌症化學治療藥物才能有效的抑制癌細胞生長並產生凋亡。

本研究探討的化合物 KNG-I-322，為 desmosdumotin B 結構之衍生物。其不但如其他 P 醣蛋白抑制劑能直接與 P 醣蛋白結合外，更展現選擇性抑制 P 醣蛋白大量表現之肝癌細胞 (Hep3B/VIN) 生長並促進凋亡的功能。但其對於未大量表現 P 醣蛋白之肝癌細胞 (Hep3B) 卻沒有上述之作用。

深入研究後發現，KNG-I-322 化合物能夠選擇性的抑制在 Hep3B/VIN 肝癌細胞中與細胞生長及蛋白質合成息息相關之 mTOR 訊息的傳遞，可觀察到磷酸化 mTOR、p70S6K 及 4E-BP 等分子減少的現象，並使癌細胞生長受到抑制而產生凋亡。這樣的抑制 mTOR 相關訊息傳遞及癌細胞生長之功能，可用小片段干擾核酸 (siRNA) 抑制 P 醣蛋白表現，或是合併使用另一種直接與 P 醣蛋白作用的抑制劑 verapamil 的方式來阻擋。

此外，研究後亦發現 KNG-I-322 化合物可以顯著的抑制 GRP78 蛋白在 Hep3B/VIN 中的表現，且此抑制現象亦可利用合併使用 P 醣蛋白抑制劑 verapamil 或是利用小片段干擾核酸抑制 P 醣蛋白的表現來抵消。進一步研究這些蛋白於抗去垢劑膜 (detergent resistant membranes) 的表現情形後發現，KNG-I-322 化合物處理後，P 醣蛋白於抗去垢劑膜上的表現會顯著減少，但相反的 GRP78 蛋白的表現則會大幅增加。

綜合以上結果可得知，KNG-I-322 化合物所展現的選擇性抑制 P 醣蛋白大量表現之 Hep3B/VIN 肝癌細胞的抑制細胞生長及促進細胞凋亡作用機轉，主要是透過抑制 mTOR 相關訊息傳遞及調控 GRP78 蛋白的蛋白表現量及位置所造成。同時，經由本研究也證實 KNG-I-322 化合物能夠單獨有效的選擇性抑制 P 醣蛋白大量表現之肝癌細胞的生長，並產生毒殺作用。

註：本論文發表於 *Biochemical Pharmacology*. 2011; 81(9):1136-44，作者為本系碩士班畢業生。本篇同時獲 100 學年度台大醫學院研究生優秀論文著作獎佳作獎及 100 學年度台大藥學所研究生期刊論文獎勵。

# Denbinobin suppresses breast cancer metastasis through the inhibition of Src-mediated signaling pathways

◎ 陳珮璇

Denbinobin 為石斛 (*Ephemerantha lonchophylla*) 之生物有效成分，已被證實可以引起數種癌症細胞產生細胞凋亡。乳癌是造成女性致死之最主要疾病，而其高致死率主因是產生轉移。近來的研究發現乳癌細胞常大量活化或表現 Src，而此種酪氨酸激酶在癌細胞的生長、爬行與轉移都扮演重要的角色。本論文想探討 denbinobin 是否可藉由影響 Src 路徑來達到抑制乳癌轉移的功用。實驗利用 EGF 誘發人類乳癌細胞株 MDA-MB-231 及老鼠乳癌細胞 4T1 中 Src 大量表現後再以 denbinobin 處理，發現 Src 與其下游受質蛋白如 FAK、CAS130 和 paxillin 的磷酸化現象均被 denbinobin 抑制；但若將 Src 的持續活化態質體轉殖入乳癌細胞中，則可反轉藥物的抑制作用。另外，denbinobin 也呈濃度相關性地抑制 Src 激酶活性，以及乳癌細胞的爬行。進一步以共軛焦顯微鏡觀察，發現以 denbinobin 處理的細胞其 Src、FAK、paxillin 磷酸化的量會顯著下降。此外，利用乳癌轉移之動物模式顯示 denbinobin 可抑制 Src/FAK 路徑調控，且顯著抑制乳癌細胞轉移至肺、肝臟等器官。此研究結果證明 denbinobin 作為 Src 的抑制劑，在體內 / 體外實驗均可經由抑制 Src/FAK 訊息傳導路徑來抑制乳癌細胞的轉移，具有進一步發展為乳癌治療藥物之潛力。

本篇相關著作發表於 *Journal of Nutritional Biochemistry*，作者為本系碩士班畢業生。本篇同時獲 100 學年度台大醫學院研究生優秀論文著作獎佳作獎及 100 學年度台大藥學所研究生期刊論文獎勵。

# 應用毛細管電泳搭配場放大樣品堆積(field-amplified sample stacking, FASS)線上濃縮技術快速及靈敏的測定患者血漿中之泊沙康唑(Posaconazole)

◎ 博士班 廖曉偉

近年來如何有效治療具有高發病率和高死亡率的侵入性真菌感染逐漸受到重視。泊沙康唑 (Posaconazole) 是一種具有較強的抗真菌活性且毒性較低的治療用藥。在使用泊沙康唑 (Posaconazole) 的治療上配合血液藥物濃度監測可以有效提高治療成功率。在本研究中，使用固相萃取 (solid phase extraction, SPE) 搭配毛細管電泳平台可以快速並準確測定患者血漿中泊沙康唑 (Posaconazole) 之濃度。應用場放大樣品堆積 (field-amplified sample stacking, FASS) 技術，可以彌補毛細管電泳靈敏度之缺點。透過固相萃取樣品前處理程序，以減少以 FASS 系統分析複雜樣品基質時經常遇到的基質效應干擾。由於泊沙康唑 (Posaconazole) 之高親脂性，對於過濾膜材質進行回收率的測試並篩選最佳之過濾膜材質。透過 FASS 系統參數優化後獲得最佳的靈敏度及最快的分析速度，分析的條件為 1.25 M 甲酸作為背景電解質和 0.2 M 甲酸於 95% (V/V) 甲醇溶液作為樣品溶液，偵測極限 (LOD) 為 posaconazole 的 10 ng/mL，分析時間低於 5 分鐘。此方法一日間重複性測試 (N = 6) 和異日間再現性 (天間, N = 3) 分別低於 7.2% 和 7.5%，準確度介於 95.1% 到 106.4% 間。本研究開發之方法已成功應用在實際病患樣品上，證明固相萃取技術搭配毛細管電泳在臨床使用上之可行性。

註：作者為本系博士班學生，本篇發表於 Journal of Chromatography A, 1226,48-84，本篇獲 100 學年度台大藥學所研究生期刊論文獎勵。

## Impact of ezetimibe co-administered with statins on cardiovascular events following acute coronary syndrome: a 3-year population-based retrospective cohort study in Taiwan

◎ 林珍芳

臨床研究建議使用 aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) 或 angiotensin receptor blocker (ARB), statins 以及 clopidogrel 來治療急性冠心症病人，因為已有許多研究證實這些藥物治療可以降低病人急性冠心症致疾病率以及死亡率。但許多的研究持續發現這些藥物在急性冠心症病人的使用率並未達到理想的標準。此外，合併 ezetimibe 以及 statins 在治療急性冠心症病人的臨床效果如降低心血管風險的再發率，尚未被證實，且目前的臨床研究尚未有定論。

本研究為第一個合併 statin 和 ezetimibe 用於急性冠心症病人，臨床療效的回溯性世代研究。從健保資料庫中根據主要的出院診斷，在 2006 年 1 月 1 日到 2007 年 12 月 31 日因急性冠心症而住院的病人有 111,347 人，經排除在 2005 年因急性冠心症而住院，年齡小於 18 歲以及出院日期無法得知之病人，原始的急性冠心症病人共有 87,321 人。找出有使用 statins (n=37,753) 以及 statins 合併 ezetimibe (n=1001) 之急性冠心症出院病人，為原始的世代研究族群。為了更完整的校正兩組的變項差異對研究結果的影響，更進一步使用傾向分數配對方法 (propensity score method) 建立一個 1 比 1 的 statins (n=1001) 以及 statins 合併 ezetimibe (n=1001) 的配對世代 (matched cohort)。並以多變項的 Cox proportional hazards regression model 進行統計分析。

在原始的世代研究族群中，statins 合併使用 ezetimibe 組的急性冠心症再發率為 13.4 每 100 個人年 (共 268 事件)，相對於單獨 statins 組的急性冠心症再發率為 22.6 每 100 個人年 (共 12,724 events 事件)，(風險比, 0.69; 95% 信賴區間, 0.62-0.78)。在經配對後的世代研究族群中，statins 合併使用 ezetimibe 組的急性冠心症再發率為 13.4 每 100 個人年，相對於單獨使用 statins 組的急性冠心症再發率為 20.0 每 100 個人年，(風險比, 0.62; 95% 信賴區間, 0.53-0.73)。在經配對後的世代研究族群中，相對於單獨使用 statins 組，因進行冠狀動脈氣球擴張術未加或加支架以及血管再形成術而再入院，statins 合併使用 ezetimibe 組，風險比分別為 0.61 (95% 信賴區間, 0.50-0.75), 0.62 (95% 信賴區間, 0.48-0.81) 以及 0.62 (95% 信賴區間, 0.51-0.76)。然而，合併 ezetimibe 以及 statins 在治療急性冠心症病人的臨床效果，仍有待隨機控制臨床試驗結果的進一步確認。

註：本論文發表於 *Clinical Therapeutics*. 2011;28(3):219-225，作者為本系博士班畢業生，本篇獲 100 學年度台大藥學所研究生期刊論文獎勵。