

2015

December

vol. 52



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter

### 本期內容

#### + 最新消息

藥品安全資訊 \_\_\_\_\_ P.1

一、DPP-4抑制劑類藥品安全資訊 ..... P.1

二、含 febuxostat 成分藥品安全資訊 ..... P.2

#### + 專題報導

Rivaroxaban 引起出血之國內不良反應通報資料分析 \_\_\_\_\_ P.4

104 年度國內醫療器材上市後不良反應通報案例分析 \_\_\_\_\_ P.17

※本刊物全文電子檔請至 <http://ppt.cc/03wyT>





# 藥品安全資訊

一、

## DPP-4 抑制劑類藥品安全資訊

2015 年 8 月 28 日美國 FDA 發布 DPP-4 抑制劑類藥品（包含：sitagliptin、saxagliptin、linagliptin、alogliptin）可能導致嚴重關節疼痛之安全性資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫發現 33 件與使用 DPP-4 抑制劑類藥品相關之嚴重關節痛（arthralgia）的通報案例，故將此風險新增於該類藥品仿單之「警語及注意事項」處。
2. 目前從美國不良事件通報資料庫接獲的通報案例中發現，關節疼痛症狀可能出現於開始使用 DPP-4 抑制劑類藥品的第 1 天至數年後，且通常於停藥後一個月內緩解。有些病人於停藥後再次使用 DPP-4 抑制劑類藥品（同成分或其他成分）會再度出現嚴重關節疼痛的症狀。



### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准 DPP-4 抑制劑類藥品包含：sitagliptin、saxagliptin、linagliptin、alogliptin、vildagliptin 5 種成分，其中含 sitagliptin 成分藥品之中文仿單已於「上市後經驗」處刊載「關節痛」；含 vildagliptin 成分藥品之中文仿單已於「不良反應」處刊載「關節痛」，惟皆未列於「警語及注意事項」處。
2. 有關是否統一將嚴重關節痛之風險新增於 DPP-4 抑制劑類藥品之「警語及注意事項」處，本署現正評估中。

 醫療人員應注意事項：

1. 曾有與使用 DPP-4 抑制劑類藥品相關之嚴重至行動困難關節疼痛的通報案例，該等案例中，關節疼痛症狀可能出現於開始使用 DPP-4 抑制劑類藥品的第 1 天至數年後，並於停藥後症狀緩解。有些病人於停藥後再次使用 DPP-4 抑制劑類藥品（同成分或其他成分）會再度出現嚴重關節疼痛的症狀。
2. 若病人出現嚴重且持續性的關節疼痛，應考慮可能為 DPP-4 抑制劑類藥品所導致，並考慮停用此類藥品。

 病人應注意事項：

1. 曾有病人服用 DPP-4 抑制劑類藥品後出現關節疼痛情形（可能很嚴重），故服用該類藥品期間若出現嚴重且持續性的關節疼痛，應立即告知醫療人員，但切勿於諮詢醫療人員前，自行停用該類藥品。
2. 若對使用的藥品有任何疑慮亦請諮詢您的醫療人員。

 @ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>

## 二、

## 含 febuxostat 成分藥品安全資訊

我國全國藥物不良反應通報中心近年接獲數件疑似使用含 febuxostat 成分藥品後發生嚴重皮膚不良反應，如：Stevens-Johnson syndrome (SJS) 或 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 之案例，其中包含 1 件死亡通報個案。

該等通報個案主要為老年或慢性腎功能不全患者，雖皆有併用其他可能引起嚴重皮膚不良反應之藥品，但仍無法排除與含 febuxostat 成分藥品之相關性。

 食品藥物管理署說明：

經查，我國核准含 febuxostat 成分藥品 (Feburic®) 之中文仿單「上市後經驗」處，已刊載有：「全身性皮疹、史蒂文生氏強生症候群、過敏性皮膚反應」等不良反應。

 醫療人員應注意事項：

1. 使用含 febuxostat 成分藥品可能發生罕見但嚴重之皮膚不良反應 (SJS/TEN/DRESS)，初期可能有下列癥兆：喉嚨疼痛伴隨發燒情形、口腔 / 黏膜潰爛、皮膚紅疹、丘疹、廣泛性表皮脫落、眼睛癢、水泡、出血、黃疸、腹痛等，如及早發現並經適當處置，可避免或降低嚴重皮膚不良反應之風險及嚴重度。
2. 如病人使用藥品後出現前述症狀時，應瞭解病人是否處方可疑藥品，切勿僅以為是上呼吸道或一般過敏症狀，並考慮是否為服用藥品後發生之不良反應，宜考慮立即停藥並採取適當處置。
3. 應告知病人，使用含 febuxostat 成分藥品可能發生皮膚黏膜相關之不良反應，並提醒病人注意，如出現皮膚水泡、紅疹或黏膜潰瘍等初期症狀時，應立即停藥並回診就醫；經停藥症狀改善後，亦不可再重複投予含 febuxostat 成分藥品，以避免發展至 SJS/TEN/DRESS 等嚴重皮膚不良反應。
4. 含 febuxostat 成分藥品不建議用於無症狀的高尿酸血症者；用於老年人或腎功能不佳 ( $Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ) 者，因使用資料不充分，建議應更謹慎小心給藥。

 病人應注意事項：

1. 使用含 febuxostat 成分藥品可能發生罕見但嚴重之皮膚不良 / 過敏反應，如用藥後發生喉痛、口腔 / 黏膜潰爛、皮疹等症狀，應考慮可能為藥品不良反應，宜立即就醫並考慮停藥。
2. 曾使用含 febuxostat 或其他成分藥品而發生過敏相關不良反應者，請主動告知您的醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

# Rivaroxaban 引起出血之國內 不良反應通報資料分析

黃妤婕、黃薇伊、柯韋名、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



## 前言

Rivaroxaban 為新一代非維他命 K 拮抗劑之口服抗凝血藥品 (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)，我國核有含 rivaroxaban 成分藥品許可證共 3 張，為 Xarelto® film-coated tablet 10 mg、15 mg、20 mg，共同核准之適應症為「用於非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項危險因子之成人病患，預防中風及全身性栓塞。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作。」；15 mg 與 20 mg 劑量者另核有「治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。」；而 10 mg 劑量者則另核有「靜脈血栓高危險群（曾發生有症狀之靜脈血栓症）病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症。」<sup>1</sup>之適應症。

文獻中 rivaroxaban 用於非瓣膜性心房顫動患者引起主要出血事件

之發生率為 5.6%<sup>2</sup>；於深層靜脈栓塞或肺栓塞患者為 1%<sup>3,4</sup>；於髖關節或膝關節置換手術患者為 0.3%<sup>5,6,7</sup>。考量口服抗凝血藥品可能會增加出血風險，英國國家健康與臨床卓越機構指引 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 建議此類患者於使用口服抗凝血藥預防中風前，可使用 HAS-BLED（如表一）評估出血風險，以作為是否須加強監控之參考。

Rivaroxaban 迄今無法使用相關實驗室檢查作為療效劑量調整之依據。本藥品之成效易受藥效學（如同時併用影響凝血機制之藥品）、藥物動力學（rivaroxaban 代謝與腎臟功能相關或併用其他影響 rivaroxaban 藥品代謝之藥物）及病患固有疾病（如出血風險史等）等方面影響，進而提高病患在使用本品時出血的風險。本文以全國藥物不良反應通報中心所蒐集的通報案例進行分析，進而了解國內相關案例通報資料型態，提供本土藥品安全風險評估之參考。

表一 HAS-BLED SCORE：評估心房顫動患者使用口服抗凝血藥出血風險<sup>8,9,10</sup>

Risk factor	Score
Hypertension (systolic blood pressure > 160 mm Hg)	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)*	1 or 2
Stroke	1
Bleeding tendency/predisposition <sup>†</sup>	1
Labile INRs (e.g., TTR < 60%, applies only if the patient is taking warfarin)	1
Elderly (e.g., age > 65 y, frail condition)	1
Drugs or alcohol excess (1 point each) <sup>‡</sup>	1 or 2
Maximum score	9

HAD-BLED 評估結果  $\geq 3$  表示為出血高風險族群，建議應更審慎評估其用藥並提高追蹤頻率。

\* Abnormal renal function 定義為長期洗腎、腎臟移植或 Scr  $\geq 2.3$  mg/dL; abnormal liver function 為患有慢性肝臟疾病 (如：肝硬化) 或有明顯肝功能失調之生化檢驗證據 (如：bilirubin  $\geq$  正常值上限之 2-3 倍或 AST/ALT/alkaline phosphatase  $\geq$  正常值上限之 3 倍)。

<sup>†</sup> Bleeding tendency/predisposition 指有出血病史或貧血患者。

<sup>‡</sup> Drugs or alcohol excess 指合併 antiplatelets、NSAIDs 或酒精  $> 80$  毫升 / 週。

### 分析方法

搜尋全國藥物不良反應系統資料庫，統計至 104 年 7 月 31 日止疑似因使用 rivaroxaban 引起不良反應案件。通報症狀依據 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (System Organ Class, SOC) 分組，並進行通報案例背景分析，如年齡、性別、不良反應後果等。為了解 rivaroxaban 引起出血相關不良反應情形，依 Standardised MedDRA Queries (SMQs) 中 haemorrhage (narrow term) 囊括之 Preferred Term (PT) 篩選檢索相關不良反

應案件。此外亦針對腎功能、合併用藥與出血病史等相關風險因子進行分析，並評估通報案件之 HAS-BLED score。腎功能之評估使用 Cockcroft-Gault equation，計算通報資料中使用藥品期間或不良反應發生前之肌酐廓清率。合併用藥則為通報資料中使用期間與 rivaroxaban 重疊之藥品，並根據 CCIS 藥品資料庫分析是否有藥物交互作用風險。由於分析資料來自自發性不良反應通報系統，所分析資料可能受通報者或評估者主觀考量、通報品質不齊、低通報率等因素干擾；另因缺乏實際藥品使用數，故無法得知不良反應的確切發生率。



## 國內藥物不良反應通報案例分 析結果

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 104 年 7 月 31 日止，共接獲 139 件疑似因使用 rivaroxaban 引起不良反應之通報案例，其中女性共計 72 件 (51.8%)，通報個案平均年齡為  $74.02 \pm 16.64$  歲 (平均  $\pm$  標準差)，所通報之不良反應後果最多為導致病人住院或延長病人住院時間，共計 80 件 (57.6%)，其他有 24 件死亡案例 (17.3%) 及 3 件危及生命案例 (2.2%)。

所有通報案件經 SMQ-haemorrhage narrow term 篩選後，共計有 50 件通報出血相關不良反應案件，當中刪去重複通報個案 (n = 3) 後，共 47 件案件納入分析。這些通報出血不良反應之個案平均年齡為  $74.25 \pm 12.84$  歲 (平均  $\pm$  標準差)，通報之不良反應後果最多為導致病人住院或延長住院時間，共 24 件；死亡通報個案則有 4 件；無危及生命通報案例詳見表二。通報症狀之器官系統分類以 gastrointestinal disorders 最多，占 39.3% (如表三)，當中包含 1 件死亡案例通報，為一名 77 歲女性，過去病史包含氣喘及因心房顫動而使用 warfarin 預防中風。病人於使用 rivaroxaban 20mg QD (CrCL : 70 mL/min) 後 74 日發生腹內出血，雖經停藥並給予輸血及藥物治療，仍於隔日因腹腔內大出血併休克死亡。通報 nervous

system disorders 之案件數則居次 (19.6%)，當中包含 2 件死亡案例，其中 1 例因通報資料過少無法評估；另 1 例為 77 歲女性，過去病史包含高血壓、糖尿病、腦血管疾病、心房顫動、中風及使用 warfarin 治療。病人在使用 rivaroxaban 20mg/day (腎功能未知) 預防中風，於 56 日時發生 cerebral haemorrhage，停藥並入院接受藥物治療，然於住院期間陸續發生 seizure、pneumonia、sinus occlusion/ thrombosis、GI bleeding 及 atrial fibrillation 等併發症，經給予藥物治療後，病人仍因休克死亡。另有 1 例通報 haemoptysis 之死亡案例，因資料不足而無法評估。

表二 疑似 rivaroxaban 引起出血之不良反應個案基本資料

基本資料	案件數 (%)
<b>性別</b>	
女性	22 (46.8%)
男性	24 (51.1%)
未知	1 (2.1%)
<b>年齡 (歲)</b>	
平均值 $\pm$ 標準差	$74.25 \pm 12.84$
範圍	31-92
<b>不良反應後果</b>	
死亡	4 (8.5%)
危及生命	0 (0.00%)
導致病人住院或延長病人住院時間	24 (51.1%)
其他嚴重不良反應	11 (23.4%)
非嚴重不良反應	8 (17.0%)
<b>總計</b>	<b>47 (100%)</b>

表三 通報 rivaroxaban 引起出血之不良反應通報依症狀分類 ( N = 56\* )

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>1</b>	<b>Investigations</b>	<b>2</b>
Ecchymosis	1	Blood urine	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>1</b>	Blood urine present	1
Pericardial haemorrhage	1	<b>Nervous system disorders</b>	<b>11</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>22</b>	Basal ganglia haemorrhage	1
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	Cerebellar haemorrhage	1
Gastric haemorrhage	1	Cerebral haemorrhage	8
Gastric ulcer haemorrhage	2	Haemorrhage intracranial	1
Gastrointestinal haemorrhage	5	<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>4</b>
Gastrointestinal polyp haemorrhage	1	Haematuria	4
Gingival bleeding	2	<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>1</b>
Haematemesis	1	Genital haemorrhage	1
Haematochezia	2	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>1</b>
Intra-abdominal haemorrhage	2	Haemoptysis	1
Lower gastrointestinal haemorrhage	2	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>4</b>
Melaena	1	Ecchymosis	3
Upper gastrointestinal haemorrhage	2	Subcutaneous haematoma	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>3</b>	<b>Vascular disorders</b>	<b>6</b>
Contusion	1	Contusion	1
Procedural haemorrhage	1	Haematoma	2
Traumatic intracranial haemorrhage	1	Haemorrhage	2
		Petechiae	1

\*通報案件之不良反應器官數目可能大於一個以上，因此總不良反應器官數目大於通報案件數。

將納入分析之 47 起出血不良反應案例依照不良反應後果分組，通報為死亡者列組別一；通報為導致病人住院或延長病人住院時間者及

其他嚴重不良反應者列組別二；通報為非嚴重不良反應者列組別三，以此三組進行比較分析（如表四）。

表四 Rivaroxaban 引起出血不良反應之個案基本資料分析

	組別一* N = 4	組別二* N = 35	組別三* N = 8	總合 N = 47	資料缺失 筆數
性別					1
女性	2 (50.0)	19 (55.9)	3 (37.5)	24 (52.2)	
男性	2 (50.0)	15 (44.1)	5 (62.5)	22 (47.8)	
年齡 (平均 ± 標準差)	82 ± 7.07	72.39 ± 13.69	79.24 ± 8.75	74.25 ± 12.84	1
≥ 65 歲 (人次, % ‡)	4 (100)	26 (74.3)	6 (85.7)	36 (78.3)	
< 65 歲 (人次, % ‡)	0	9 (25.7)	1 (14.3)	10 (21.7)	
腎功能					
有效資料人數	1	17	3	21	26
平均血清肌酐酸濃度 (mg/dL)	0.8	1.4775	0.9	1.357	
範圍 (mg/dL)	-	0.63-6.3	0.51-1.1	0.51-6.3	
有效資料人數	1	14	2	17	26
平均肌酐廓清率 (mL/min) †	70	50.34	75.95	54.51	
範圍 (mL/min)	-	11.24-112.80	41.9-110	11.24-112.80	
> 50 mL/min (人次, % ‡)	1 (100)	5 (35.7)	1 (50)	7 (41.2)	
30-50 mL/min (人次, % ‡)	0	6 (42.9)	1 (50)	7 (41.2)	
15-30 mL/min (人次, % ‡)	0	2 (14.3)	0	2 (11.8)	
< 15 mL/min (人次, % ‡)	0	1 (7.1)	0	1 (5.9)	
使用劑量					
有效資料人數	3	32	8	43	4
平均使用劑量 (mg/day)	18.33	16.09	18.50	15.91	
範圍 (mg)	15-20	10-40	4.285-30	4.285-40	
> 15 mg/day (人次, % ‡)	2 (66.7)	9 (28.1)	1 (12.5)	12 (27.9)	
10-15 mg/day (人次, % ‡)	1 (33.3)	23 (71.89)	6 (75.0)	30 (69.8)	
< 15 mg/day (人次, % ‡)	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	
適應症 (人次, % ‡)					
有效資料人數	4	31	7	42	5
非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞	4 (100)	21 (67.7)	1 (14.3)	26 (61.9)	
治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞	0	3 (9.7)	4 (57.1)	7 (16.7)	
靜脈栓塞高危險群，以預防其接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞栓塞症	0	7 (22.6)	2 (28.6)	9 (21.4)	
不良反應發生日距					
有效資料人數	3	33	7	43	4
平均不良反應發生日距 / 中位數 (天)	113.67/68	71.73/26	37.71/7	69.12/26	
範圍 (天)	57-216	2-312	1-185	2-312	
≤ 7 days (人次, % ‡)	0	11 (33.3)	4 (57.1)	15 (34.9)	
8-30 days (人次, % ‡)	0	6 (18.2)	1 (14.3)	7 (16.3)	
≥ 30 days (人次, % ‡)	3 (100)	16 (48.5)	2 (28.6)	21 (48.8)	
HAS-BLED (人次, % ‡)					
≥ 3	0	5 (14.3)	0	5 (10.6)	
< 3	4 (100)	30 (85.7)	8 (100)	42 (89.7)	

\* 組別一為通報死亡案例者，組別二為通報導致病人住院或延長病人住院時間者及其他嚴重不良反應者，組別三為通報非嚴重不良反應者。

† 肌酐廓清率公式使用 Cockcroft-Gault equation:  $(140 - \text{age}) / (\text{serum creatinine}) * (\text{weight} / 72)$ , multiple by 0.85 for female.

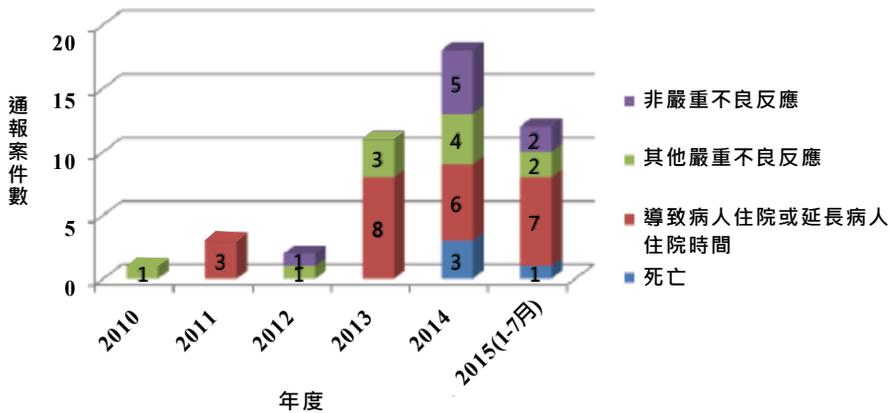
‡ 百分比依照該項目之有效資料人數計算。

結果發現，組別一之平均年齡為  $82 \pm 7.07$  歲，平均使用劑量為  $18.33 \text{ mg/day}$ （範圍：15-20 mg/day），統計自開始使用 rivaroxaban 至不良反應發生日距平均為 113.67 天（中位數：68 天，範圍：57-216 天）；組別二之平均年齡為  $72.39 \pm 13.69$  歲，平均使用劑量為  $16.09 \text{ mg/day}$ （範圍：10-40 mg/day），用藥至不良反應日距平均為 71.73 天（中位數：26 天，範圍：2-312 天）；組別三之平均年齡為  $79.24 \pm 8.75$  歲，平均使用劑量為  $18.5 \text{ mg/day}$ （範圍：4.285-30 mg/day），用藥至不良反應日距平均為 37.71 天

（中位數：7 天，範圍：1-185 天）。組別一與組別二之適應症皆以非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞最多，組別三則為治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞為主。在 HAS-BLED 分析中，因資料來源為自主性通報資料庫，通報品質不一，未能全面得知評估所需資料，故難以分析其結果。其它性別及腎功能結果等詳見表四。

Rivaroxaban 於 2009 年 12 月取得我國核准上市，分析上市後（首件接獲通報日期為 2010/11/22）至 2015 年 7 月逐年通報出血不良反應之案件數（如表五），發現整體通

表五 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之歷年通報案件數



不良反應後果 \ 年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (1-7月)	總計
死亡	0	0	0	0	3	1	4
導致病人住院或延長病人住院時間	0	3	0	8	6	7	24
其他嚴重不良反應	1	0	1	3	4	2	11
非嚴重不良反應	0	0	1	0	5	2	8
總計	1	3	2	11	18	12	47

報數量逐年增加，且從 2014 年開始出現死亡案例通報，相較於上市之前兩年，近 3 年通報之不良反應後果以導致病人住院或延長病人住院時間居多。

依照不良反應後果分析通報個案的年齡分布，發現以 76-85 歲占最多 (38.3%)，通報死亡案例者年齡皆大於 75 歲；通報導致病人住院或延長病人住院時間者最多為 65-75 歲；通報其他嚴重不良反應與非嚴重不良反應者最多，皆為 76-85 歲 (如表六)。

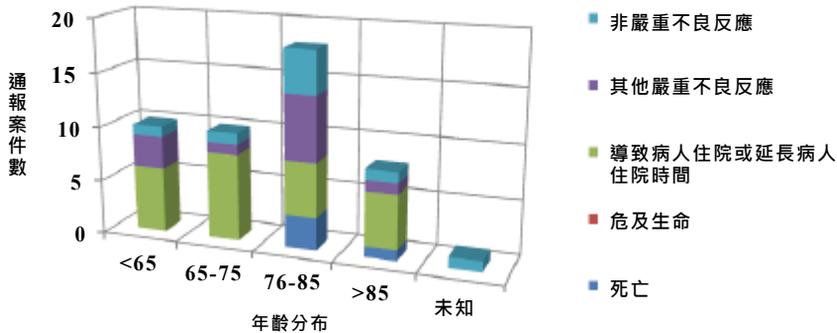
Rivaroxaban 於不同適應症需依照其肌酐廓清率調整劑量使用，故進一步分析通報出血不良反應個案之適應症、肌酐廓清率與處方劑量 (如表七)。在排除劑量未知案件後共納入 43 件通報案例進行分析，發現多數通報案件已依照其適應症與肌酐廓清率調整劑量給藥，有 6 例通報個案之肌酐廓清率介於 30-50 mL/min，其使用劑量有 5 件為每日 15 mg，1 件為 4.285 mg (15 mg，每周 1、4 使用)；另有 2 例通報個案之肌酐廓清率介於 15-30 mL/min，其使用劑量皆為每日 15 mg。然而，值得注意的是有 3 起不良反應通報中，分別發現：

1. 肌酐廓清率小於 15 mL/min,
2. 適應症為預防接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞症，但使用劑量為每日 20 mg 及
3. 未知適應症及腎

功能，但使用劑量為每日 40 mg 之未符合適應症或未依腎功能調整劑量的情形。

Rivaroxaban 可能之藥物交互作用包含因相似藥效學特性而增加出血風險，如：與抗血小板藥品或非類固醇類消炎止痛藥 (NSAIDs) 併用；或是影響 rivaroxaban 之藥物動力學，如：與 CYP3A4、P-glycoprotein (P-gp) 抑制劑併用，造成 rivaroxaban 血中濃度增加而提高出血風險。CCIS 建議<sup>11</sup>：除非其臨床效益大於出血風險，否則 rivaroxaban 用於肌酐廓清率 15-80 mL/min 之病人時應避免與 CYP3A4 或 P-gp 抑制劑併用。分析收納個案肌酐廓清率與合併藥品的分布情形 (如表八)，發現合併抗血小板藥品或 NSAIDs 之通報案件共有 11 件，當中肌酐廓清率介於 50-80 mL/min 之個案共 2 例；30-50 mL/min 計 1 例；腎功能未知者有 7 例。合併使用 CYP3A4 和 P-gp 抑制劑藥品者共 7 件，當中肌酐廓清率介於 50-80 mL/min 之個案共 2 例；30-50 mL/min 計 2 例；15-30 mL/min 計 1 例，為肌酐廓清率 22.83 mL/min 合併 CYP3A4 抑制劑藥品發生腸胃道出血導致住院案例；另腎功能未知者有 2 例。此外，同時併用有抗血小板藥物與 CYP3A4 抑制劑者共 2 例，其肌酐廓清率分別為 49.06 mL/min 及 71.78 mL/min。

表六 Rivaroxaban 引起出血不良反應之不良反應後果與年齡分布



不良反應後果 \ 年齡分布	< 65	65-75	76-85	> 85	未知	總計
死亡	0	0	3	1	0	4
危及生命	0	0	0	0	0	0
導致病人住院或延長病人住院時間	6	8	5	5	0	24
其他嚴重不良反應	3	1	6	1	0	11
非嚴重不良反應	1	1	4	1	1	8
總計	10	10	18	8	1	47

表七 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之適應症、肌酐廓清率與處方劑量分布

	非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞					治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞				
	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能
	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知
< 10 mg/day	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
10 mg/day	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-
15 mg/day	2	4	2	-	6	-	-	-	-	2
20 mg/day	2	-	-	-	4	1	-	-	-	1
> 20 mg/day	-	-	-	-	-	2*	-	-	-	-

	預防接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞與深層靜脈血栓症					適應症未知				
	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能
	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知
< 10 mg/day	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 mg/day	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
15 mg/day	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3
20 mg/day	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
> 20 mg/day	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1†

\*2 件通報個案之劑量為每日 30 mg，不良反應發生日距分別為 5 天與 7 天。

†通報個案之每日使用劑量為 40 mg，不良反應發生日距為 2 天。

排除劑量未知之通報個案 4 件，供納入 43 件通報分析。

加註網底為淺灰色為建議應謹慎小心使用或避免使用者。

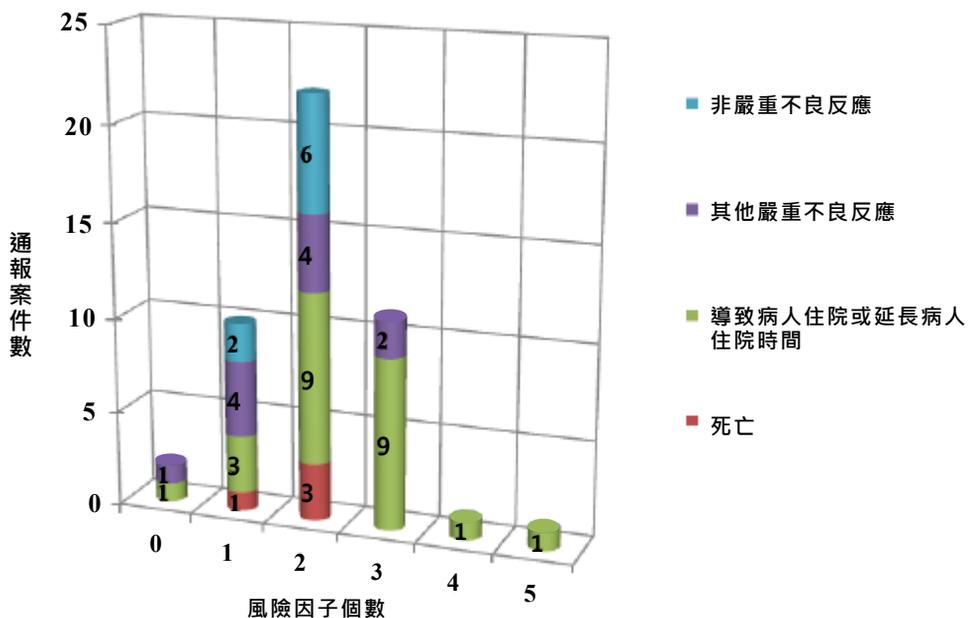
加註網底為深灰色為禁忌症或超出該適應症於該腎功能病人之建議劑量。

根據文獻與仿單，使用 rivaroxaban 引起出血不良反應之風險因子包含：1. 高齡、2. 腎功能不良、3. 曾有過胃腸道潰瘍、出血病史、出血性疾病或貧血、4. 中風病史、5. 合併使用抗血小板藥品、NSAIDs 或與 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品同時使用。分析所納入之 47 件 rivaroxaban 引起不良反應通報案例之風險因子分布（如圖一、表九），發現死亡及導致病人住院或延長病

人住院時間之通報案例，其風險因子多約有 2-3 項，其他嚴重不良反應或非嚴重不良反應事件則多約有 1-2 項。整體來看，具有 3 項風險因子之通報案例共 11 件，具有 4 或 5 項風險因子者各 1 件。通報案件具有的風險因子最常見為 65 歲以上高齡患者，依次為具有胃腸道潰瘍、出血病史、出血性疾病或貧血與合併使用抗血小板藥品或與 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品。

表八 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之肌酐廓清率與合併藥品分析

合併藥品 \ 肌酐廓清率 (mL/min)	> 80	50-80	30-50	15-30	< 15	未知
抗血小板藥品或 NSAIDs	1	2	1	0	0	7
CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品	0	2	2	1	0	2



圖一 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之風險因子個數分析

表九 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之風險因子分布

風險因子	死亡	導致病人住院或 延長病人住院時間	其他嚴重 不良反應	非嚴重 不良反應	總計
65 歲以上	4	18	8	6	36
肌酐廓清率小於 50 mL/min	0	8	1	1	10
具有胃腸道潰瘍、出血病史、 出血性疾病或貧血	2	15	3	2	22
中風病史	1	7	3	0	11
合併抗血小板藥品或 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品使用	0	10	3	3	16



討論

本研究以討論我國藥物不良反應通報資料庫中 rivaroxaban 引起出血不良反應通報為主旨，截至 2015 年 7 月共接獲 47 件不良反應通報，以不良反應後果分組比較，發現不良反應後果較嚴重之組別中的個案，其使用劑量多為每日高於 15 mg 者；分析腎功能部分，雖因通報資料缺失無法加以詳細比較，但仍可看出不良反應後果較嚴重之個案有腎功能較不良者之傾向；以不良反應發生日距來看，使用時間愈長具有不良反應後果愈嚴重之趨勢，長期使用下應注意可能提高之出血風險。

於 ROCKET-AF<sup>2</sup> 之研究中，比較非瓣膜性心房顫動患者使用 rivaroxaban 與 warfarin 之風險效益，以主要出血 / 非主要但具有相對臨床意義出血事件 (major bleeding/

non-major clinically relevant bleeding events) 為其安全性終點 (safety endpoint)。整體結果顯示與 warfarin 相比並無顯著差異 (HR = 1.03; 95% CI, 0.96 – 1.11; p = 0.44)，而比較顱內出血發生率則是 rivaroxaban 低於 warfarin 組 (0.5% v.s. 0.7% per year; p = 0.02)；但在主要出血事件中，腸胃道出血則於 rivaroxaban 有顯著較高發生率 (3.2% v.s. 2.2% per year; p < 0.001)。於 J-ROCKET AF<sup>12</sup> 之研究中，以 non-inferior 設計比較 rivaroxaban 與 warfarin 之出血風險，結果認為 rivaroxaban 之出血風險不劣於 warfarin (18.04% v.s. 16.42% per year; HR = 1.11; 95% CI, 0.84-1.42)，另因收納人數限制並未針對個別器官出血風險比較統計學上差異；此外，不像 global ROCKET-AF 的結果，J-ROCKET-AF 之 rivaroxaban 在腸胃道主要出血事件有較低發生

率的傾向，被認為可能受種族差異、國家健康照護系統不同、民眾對於腸胃道出血之警示程度等因素影響。

於EINSTEIN-DVT/PE的合併分析研究<sup>13</sup>中，分析急性深層靜脈栓塞與急性肺栓塞病人使用 rivaroxaban 或標準療法（以 enoxaparin 治療後使用 warfarin）之風險效益，以主要出血 / 非主要但具有相對臨床意義出血事件（major bleeding/ non-major clinically relevant bleeding）為其主要安全性終點。整體而言兩者出血風險相近（9.4% v.s. 10.0%; HR = 0.93; 95% CI, 0.81-1.06），而主要出血事件於標準治療組中則有較高風險（1.0% v.s. 1.7%; HR = 0.54; 95% CI, 0.37-0.79; p = 0.002）。RECORD trials<sup>5,6,7</sup>分析髌關節或膝關節置換手術後使用 rivaroxaban 或 enoxaparin 之風險效益，以主要出血（major bleeding）為其主要安全性終點，結果發現無統計學上顯著差異，而 rivaroxaban 組發現有 1 件 major bleeding 死亡案例與 1 件危急之器官出血（critical organ bleeding）；enoxaparin 組則無致死案例，但有 2 件危急器官出血。

Abraham NS et al.<sup>14</sup>之回溯性世代研究比較使用新一代口服抗凝血藥（包含 rivaroxaban）與 warfarin 之腸胃道出血風險，發現於患有心房顫動患者之腸胃道出血發生率分別為 rivaroxaban：2.84/100 病人年和

warfarin：3.06/100 病人年；在非心房顫動患者則分別為 rivaroxaban：1.57/100 病人年及 warfarin：1.66/100 病人年。以傾向分數配對模型分析，發現心房顫動患者與非心房顫動患者於兩者之腸胃道出血風險相似（心房顫動患者 HR = 0.93; 95% CI, 0.69-1.25; 非心房顫動患者 HR = 0.89; 95% CI, 0.60-1.32）。此研究未根據其出血嚴重程度分析，但在出血風險因子分析發現年齡大於 65 歲後出血風險逐漸升高，尤其年齡高於 75 歲者為其高風險族群。

Goodman SG et al.<sup>15</sup>使用 ROCKET-AF 試驗結果分析可能導致出血之風險因子，整體來看年齡大於 65 歲以上，major bleeding 風險隨之增加，但 rivaroxaban 與 warfarin 兩組無統計學上差異（< 65, 65 to 74, ≥ 75 years; Pinteraction = 0.59）；而以多變項模型（multivariable model）檢驗則發現可能增加使用 rivaroxaban 發生 major bleeding 之風險因子包含有高齡、基本收縮壓大於 90 mmHg、COPD 病史、腸胃道出血、先前使用 acetylsalicylic acid 以及貧血。檢視我國通報案例，個案之風險因子整體而言以高齡患者為最多，而於發生嚴重不良反應如死亡、導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例中，風險因子亦以 65 歲以上最多，當中大於 75 歲與小於 75 歲之案例各占 50%。另外，通報個

案同時包含有 3 項危險因子以上者共計 13 例，其不良反應後果多為導致病人住院、延長病人住院或其他嚴重不良反應，雖當中無死亡通報案，但因死亡案例之通報資料多有缺失，故不足以分析其風險因子。

Rivaroxaban 之建議劑量跟隨其使用適應症及病人腎功能有所不同，並將肌酐廓清率小於 15 mL/min 之患者列為其禁忌症之一。檢視通報案件中，發現有 1 件為肌酐廓清率小於 15 mL/min 之禁忌症使用者，另有 2 件為使用劑量超出該適應症之建議劑量者。同時，仍有 2 件已根據其腎功能（肌酐廓清率 15-30 mL/min）調整使用劑量，仍發生不良反應之通報案例。Rivaroxaban 仿單中建議於腎功能不良患者，尤其是肌酐廓清率小於 30 mL/min 之患者，除調整其使用劑量外，仍應謹慎小心使用，並適時監測其腎功能變化。而在腎功能不良病人合併用藥部分，也發現有 4 件為肌酐廓清率小於 50 mL/min 合併抗血小板藥品、NSAIDs 或 CYP3A4 和 P-gp 抑制劑藥品的案例。目前 rivaroxaban 未有根據合併用藥而須調整劑量的建議，僅建議於肌酐廓清率小於 80 mL/min 之病人使用前應衡量其風險效益，因此臨床上使用 rivaroxaban 合併此類藥品之前應再多加評估患者之適用性並注意其出血風險。



### 結論與建議

Rivaroxaban 為新一代口服抗凝血藥品，根據研究其與傳統口服抗凝血藥品 warfarin 相比之整體出血不良反應風險相似。然而其不同於 warfarin 者，乃是 rivaroxaban 目前仍無實驗室檢驗指標可供其作療效與出血風險監測，而其出血風險可能伴隨高齡、出血相關之潛在疾病及病史與合併用藥等風險因子而增加。目前 rivaroxaban 之劑量調整雖仍僅以病人腎功能為依據，但建議臨床醫療人員於使用 rivaroxaban 治療時，除依據腎功能給藥並定時監測外，應審慎評估患者是否合併有其他風險因子並於評估整體風險效益後始進行 rivaroxaban 治療。另給藥時應給予患者適當衛教，注意於治療過程中可能出現之出血不良反應癥候與症狀，以降低使用 rivaroxaban 之出血風險。



### 參考文獻

1. Product Information: Xarelto® oral tablets, rivaroxaban oral tablets. 台灣拜耳股份有限公司. 2014 Dec.
2. Patal MR. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365(10): 883-91.
3. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23; 363(26): 2499-510.
4. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N*

- Engl J Med.* 2012 Apr 5; 366(14):1287-97.
5. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26): 2765-75.
  6. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5; 372(9632): 31-9.
  7. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26): 2776-86.
  8. National Institute for Health and Care Excellence (UK): Guidance. Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation. 2014 June.
  9. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patient with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov; 138(5): 1093-100.
  10. Apostolakis S et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Nonwarfarin Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(3): 386-387.
  11. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. On line Available at: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/FB29F6/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/25A830/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=rivaroxaban&UserSearchTerm=rivaroxaban&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/FB29F6/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/25A830/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=rivaroxaban&UserSearchTerm=rivaroxaban&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close) (cited: 11/13/2015).
  12. Hori M et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study-. *Circ J.* 2012; 76(9): 2104-11.
  13. Prins MH. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013 Sep 20; 11(1): 21.
  14. Abraham NS et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24; 350: h1857.
  15. Goodman SG et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 11; 63(9): 891-900.

## 藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（870元/千字）。

來稿請寄：

地 址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。

電 話：(02) 2396-0100 E-mail：adr@tdrf.org.tw

# 104 年度國內醫療器材上市後 不良反應通報案例分析

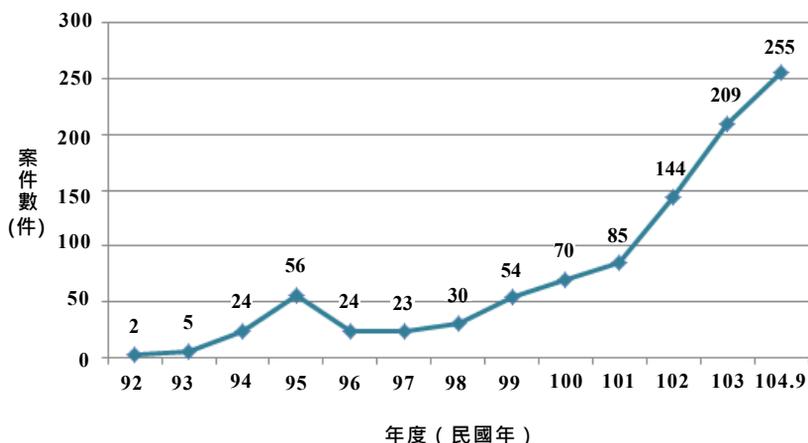
黃筱茜、魏吟玲、黃薇伊、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 前言

醫療器材在取得上市許可前，必須確定其符合管理、安全及效能上所有相關要求，同時也應確認產品上市後問題有適當管道進行通報及妥善處理，因此醫療器材的管理在上市後及上市前階段都同等重要。為了監控醫療器材在上市後經過大規模廣泛使用下所產生的安全問題，並及早偵測其安全風險，需建立完善的醫療器材安全監視制度，包括醫療器材不良事件的蒐集、評估、資料的彙整與分析、危險因子的研討、風險評估及預防矯正

措施的執行及管理。其中，最重要且最基本的工作為不良事件的蒐集，因此許多國家都設有全國性通報中心，系統性蒐集並分析相關資料。我國則是在民國 87 年設立「全國藥物不良反應通報系統」，在民國 90 年度建置「醫療器材不良反應通報電子資料庫」，並於 104 年合併其他通報系統，啟用「藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫」。自 92 年至 104 年 9 月底，每年的通報量持續上升，近兩年已達每年兩百多件通報案件，各年度趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內醫療器材不良反應通報案件數

## 分析方法

本分析運用藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫，蒐集 104 年 1 月 1 日至 9 月 30 日國內醫療器材不良反應通報案件，針對通報案件的通報者服務機構性質、病人年齡、性別、不良反應後果及醫療器材主次類別進行分析。通報案件之醫療器材瑕疵利用國際標準化組織（ISO）推出的 ISO/TS 19218 不良事件代碼（Event-type codes）進行譯碼分析，藉以分類醫療器材不良事件類型。不良反應症狀係以 Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）譯碼後依器官系統分類（System organ class, SOC）分組分析。醫療器材與不良反應相關性評估則參考 WHO-UMC 制定之藥物不良反應通報案例之成因相關性（causality）評估表<sup>1</sup>，分為「確定」、「極有可能」、「可能」、「存疑」、「資料不全」及「無法評估」六個級別。

## 國內醫療器材不良反應通報案件分析

經查藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫，統計 104 年 1 月 1 日至 9 月 30 日止，共接獲 255 件國內醫療器材不良反應通報案件。不良反應通報來源以廠商為主，共計 207 件，占整體通報比率 81.2%；醫療人員通報案件數有 46 件，占 18.0%；而民眾的通報比例只占了 0.8%。通報案件之病人性別主要以女性為主，占 62.7%，男性則為 13.7%，但未提

供病人性別資料之案件達 23.5%。而在有註明病人年齡的通報案件中，有將近一半的病人年齡落在 31-60 歲之間，占 48.2%；21-30 歲及 61-70 歲則分別占了 8.2% 及 7.8%；而 20 歲以下的幼兒青少年及 81 歲以上的老年人則比例較低。通報案件的不良反應後果有 194 件（76.1%）為需做處置以防永久性傷害者，死亡或危及生命案件占通報總數 4.4%，而有 12.9% 的通報案件為非嚴重不良反應。（表一）

表一 104 年度 1-9 月國內醫療器材不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比
通報者性質		
醫療人員	46	18.0%
廠商	207	81.2%
其他	2	0.8%
病人性別		
男	35	13.7%
女	160	62.7%
未知	60	23.5%
病人年齡層		
0-10	3	1.2%
11-20	4	1.6%
21-30	21	8.2%
31-40	38	14.9%
41-50	51	20.0%
51-60	34	13.3%
61-70	20	7.8%
71-80	10	3.9%
81-90	3	1.2%
91-	1	0.4%
未知	70	27.5%
不良反應後果		
死亡	6	2.4%
危及生命	5	2.0%
導致病人住院或延長病人住院時間	16	6.3%
造成永久性殘疾	1	0.4%
需做處置以防永久性傷害	194	76.1%
非嚴重不良反應	33	12.9%
總案件	255	100.0%

「醫療器材管理辦法」第3條之規定中，醫療器材依據其功能、用途、使用方法及工作原理，分類為17大類。104年度截至9月底止，分析通報案件之醫療器材主類別以「I. 一般及整型外科手術裝置」最多，計144件，占56.5%；其次為「E. 心臟血管用裝置」占19.2%；而「H. 胃腸病學－泌尿學科用裝置」及「J. 一般醫院及個人使用裝置」各占了7.8%及6.3%。（表二）

表二 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材主類別分析

醫療器材主類別	案件數	百分比
D. 麻醉學科用裝置	6	2.4%
E. 心臟血管用裝置	49	19.2%
H. 胃腸病學－泌尿學科用裝置	20	7.8%
I. 一般及整型外科手術裝置	144	56.5%
J. 一般醫院及個人使用裝置	16	6.3%
K. 神經學科用裝置	4	1.6%
L. 婦產科用裝置	3	1.2%
M. 眼科用裝置	7	2.7%
N. 骨科用裝置	5	2.0%
P. 放射學科用裝置	1	0.4%
總案件	255	100.0%

利用醫療器材次類別進行不良反應通報案例分析，以了解發生不良反應之醫療器材種類。其中，最大宗為「I.3540 矽膠充填之乳房彌補物」及「I.3530 生理食鹽水充填之乳房彌補物」的義乳類醫療

器材，共占9個月內通報案件數的46.3%；屬高風險醫療器材的「E.0001 心血管支架」占13.7%；於臨床上使用頻率高的「H.5130 泌尿導管及其附件」占4.7%；屬於皮下植入劑類醫療器材的「I.0007 玻尿酸植入物」及「I.9999 其他（一般及整形外科手術）」（其中4件為皮下植入劑）則共計11件，占4.3%。（表三）

表三 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材次類別分析

代碼	次分類名稱	案件數	百分比
I.3540	矽膠充填之乳房彌補物	78	30.6%
I.3530	生理食鹽水充填之乳房彌補物	40	15.7%
E.0001	心血管支架	35	13.7%
H.5130	泌尿導管及其附件	12	4.7%
I.0007	玻尿酸植入物	7	2.7%
I.9999	其他（一般及整形外科手術）	6*	2.4%

\*2件為透明敷料，4件為皮下植入劑。

依據ISO/TS 19218針對醫療器材瑕疵進行譯碼分析，從主分類來看以「材料」方面的瑕疵最多，共計154件，占60.4%；「機械性質」瑕疵占9.4%；另，「非預期功能」瑕疵則占7.8%。就次分類來分析，以「出現裂縫」之醫療器材瑕疵最多，共計120件，占47.1%；其次「材料分離」占11.4%；而「非預期的功能/效果」則占了7.5%。（表四）

表四 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材瑕疵分析

醫材瑕疵	案件數	百分比
<b>材料 (Material)</b>	<b>154</b>	<b>60.4%</b>
出現裂縫 (Crack)	120	47.1%
材料分離 (Material separation)	29	11.4%
材料穿孔 (Material perforation)	2	0.8%
材料降解 (Degrade)	1	0.4%
材料破碎 (Material Material fragmentation)	1	0.4%
爆裂 (Burst)	1	0.4%
<b>機械性質 (Mechanical)</b>	<b>24</b>	<b>9.4%</b>
機構卡住 (Mechanical jam)	12	4.7%
醫材或其元件脫落 (Detachment of device or device component)	5	2.0%
非預期的動作 (Unintended movement)	4	1.6%
洩漏 (Leak)	2	0.8%
潰縮問題 (Retraction problem)	1	0.4%
<b>非預期的功能 (Unintended function)</b>	<b>20</b>	<b>7.8%</b>
非預期的功能 / 效果 (Unintended function)	19	7.5%
黏著或貼合失敗 (Failure to adhere or bond)	1	0.4%
<b>啟動、裝置或分離問題 (Activation, positioning or separation)</b>	<b>13</b>	<b>5.1%</b>
醫材或其元件難以裝置達定位 (Difficult to position)	12	4.7%
分離 (拆卸) 失敗 (Failure to separate)	1	0.4%
<b>非機械性質 (Non-mechanical)</b>	<b>6</b>	<b>2.4%</b>
光學問題 (Optical issue)	4	1.6%
通訊或傳輸異常 (Communication or transmission level)	2	0.8%
<b>植入式設備異常 (Implantable device failure)</b>	<b>4</b>	<b>1.6%</b>
醫材或其元件位移 (Migration of device or device component)	4	1.6%
<b>相容性問題 (Incompatibility)</b>	<b>3</b>	<b>1.2%</b>
裝置與病人狀況不相容 (Patient-device incompatibility)	3	1.2%
<b>外部條件 (External conditions)</b>	<b>1</b>	<b>0.4%</b>
失去動力 (Loss of power)	1	0.4%
<b>軟體問題 (Computer software)</b>	<b>1</b>	<b>0.4%</b>
應用程式異常 (Application program issue)	1	0.4%
<b>溫控 (Temperature)</b>	<b>1</b>	<b>0.4%</b>
冷卻不足 (Insufficient cooling)	1	0.4%
<b>電路問題 (Electrical/Electronic)</b>	<b>1</b>	<b>0.4%</b>
電路故障 (Circuit failure)	1	0.4%
<b>其他無代碼可用 (Other)</b>	<b>27</b>	<b>10.6%</b>
無代碼可用 (Other)	27	10.6%
<b>總計 (Total)</b>	<b>255</b>	<b>100.0%</b>

以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類分析國內醫療器材不良反應通報案件症狀之器官系統類別，以「Surgical and medical procedures (手術和醫療程序)」為最大宗，共計 200 件 (45.6%)；「Reproductive system and breast

disorders (生殖系統和乳房發生異常)」為 27.3%；而「General disorders and administration site conditions (全身性的障礙及投藥部位狀況)」及「Injury, poisoning and procedural complications (損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症)」則分別占了 8.0% 及 7.7%。

表五 國內醫療器材不良反應通報  
症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統 分類	案件數	百分比
Surgical and medical procedures	200	45.6%
Reproductive system and breast disorders	120	27.3%
General disorders and administration site conditions	35	8.0%
Injury, poisoning and procedural complications	34	7.7%
Vascular disorders	17	3.9%
Cardiac disorders	10	2.3%
Eye disorders	5	1.1%
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0.9%
Nervous system disorders	3	0.7%
Gastrointestinal disorders	2	0.5%
Investigations	2	0.5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0.5%
Blood and lymphatic system disorders	1	0.2%
Immune system disorders	1	0.2%
Infections and infestations	1	0.2%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.2%
Renal and urinary disorders	1	0.2%
<b>總計</b>	<b>439</b>	<b>100.0%</b>

備註：單一通報案件可能通報一種以上之不良反應症狀，因此不良反應症狀數量大於通報案件數。

參考 WHO-UMC 成因相關性評估標準進行醫療器材與不良反應的相關性分析，經初步評估後相關性為「極有可能」及「可能」的案件占多數，分別為 59.6% 及 30.6%；「存疑」案件則有 22 件（8.6%）。（表六）

表六 國內通報案件之醫材與不良反應  
成因相關性初步評估分析

成因相關性 *	案件數	百分比
極有可能	152	59.6%
可能	78	30.6%
存疑	22	8.6%
資料不全	2	0.8%
無法評估	1	0.4%
<b>總計</b>	<b>255</b>	<b>100.0%</b>

\* 參考 WHO-UMC causality categories。

## 討論

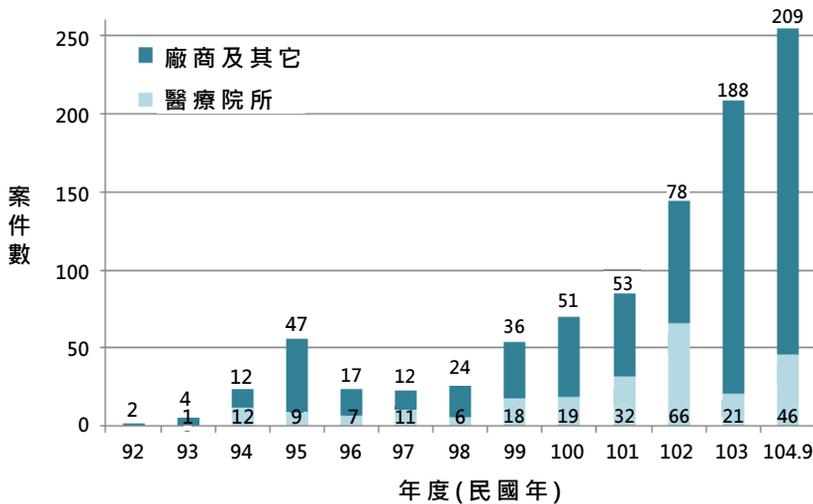
### 一、國內不良反應通報現況

「嚴重藥物不良反應通報辦法」從民國 93 年開始實施以來，全國藥物不良反應通報中心所接獲的案件數仍持續逐年增加（圖一），表示我國年度醫療器材通報量尚未達到一個穩定階段。經分析通報案件可發現，歷年不良反應通報之通報來源主要為廠商（圖二），推測其因素，可能由於嚴重藥物不良反應通報辦法中，僅規範醫療院所得知死亡或危及生命之不良反應時有通報時限，且發生不良反應狀況時，除懷疑醫材本身產品問題之外，醫療院所多半還會考量人為操作之因素而對通報較為謹慎。

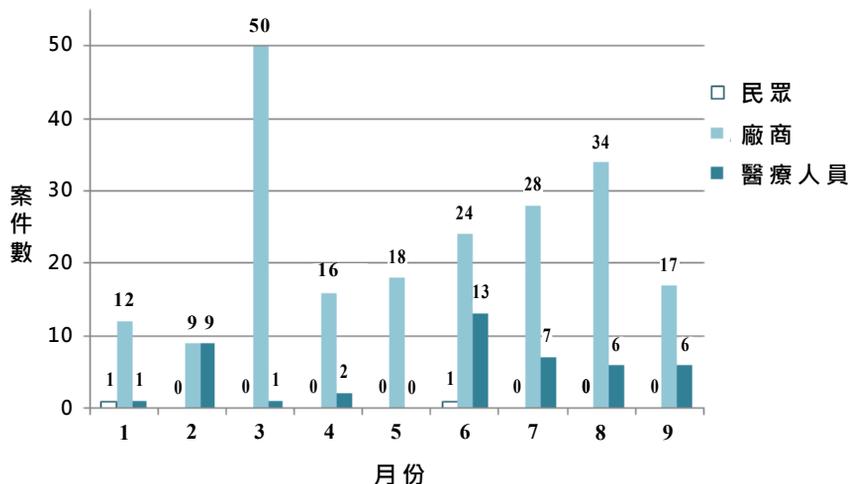
雖然不良反應通報來源以廠商占多數，但 104 年 1-9 月的醫療院所通報比例 18.0% 相較於 103 年一整年度的 9.6% 來得高。尤其在 104 年 6 月之後，醫療院所單月通報的比例皆達 15% 以上，特別是 6 月更

達 34.2%（圖三）。經過分析於 6 月進行通報的 8 間醫療院所中，有 5 間位於臺南市，其通報案件有 7 件，而後三個月臺南市醫療院所通報案件也共計有 9 件。通報中心於期間經常接獲該市醫療院所來電詢問醫療器材不良事件之通報相關訊息，因此得知當地衛生主管機關積

極地在進行醫療器材不良事件通報宣導，進而使通報量增加。從上述經驗可得知，將正確的醫材上市後安全監視及不良事件通報相關資訊傳達予醫療院所，並透過當地衛生主管機關之宣導及再教育是有效的途徑，且有助於蒐集更完整的不良事件相關資訊。



圖二 歷年國內醫療器材不良反應通報案件來源



圖三 104 年 1-9 月國內不良反應案件通報者來源分析

## 二、國內不良反應通報之醫材產品

針對接獲國內不良反應通報案件較多之醫材次類別產品進行分析，包括導尿管及皮下植入劑這兩種通類醫材，進一步進行醫療器材安全訊號釐清、醫療器材的安全評估及改善策略討論。另外，雖義乳類醫材為通報案件數最多之醫材，其統計分析結果如：病人性別年齡（女）、醫療器材主類別（I. 一般及整型外科手術裝置）、醫療器材次類別（矽膠充填之乳房彌補物及生理食鹽水充填之乳房彌補物）、醫療器材瑕疵（出現裂縫）、不良反應症狀之器官系統分類（生殖系統和乳房發生異常）及成因相關性分析（極有可能），皆占各項統計分析結果極大比例，但經評估其通報之相關不良反應及因素和頻率皆在可預期範圍之內，因此暫持續收案觀察，於本文中不另做探討。

### （一）導尿管類醫材

經查藥物食品化粧品上市後品質管理系統，104年1-9月共接獲導尿管類醫材不良反應通報12件，占所有通報案件的4.7%，常見不良事件如水球無法消水，導致導尿管無法移除、水球消水導致導尿管滑脫至病人體外、導尿管管路破損斷裂而致漏水、導尿管元件損壞等，使得病人必須要再承受額外的疼痛、手術以及感染風險等，類似不良事件也已記錄於相關文獻中<sup>2</sup>。導尿管不良事件雖然應不至於造成死亡或危及生命的後果，但因其使用頻率

相當高，如果經常造成病人發生不良反應，便是應高度關注且待解決的醫材問題。

中國CFDA於103年曾發布「醫療器械不良事件信息通報—關注導尿管風險」，就導尿管所致之風險，對於臨床醫護人員及生產企業進行相關事項提醒<sup>3</sup>。造成導尿管類醫療器材發生不良反應的原因很多，包括人為的使用不當、醫療器材儲存方式不妥、廠商端的品質控管不佳等。曾有文獻記載「於置入乳膠導尿管前以凡士林軟膏（petrolatum ointment）為潤滑劑，會導致導尿管氣球的破裂<sup>4</sup>」；少數導尿管仿單中也特別說明「請勿使用軟膏或潤滑劑含有石油醚基，它們會損害乳膠和使氣球破裂」<sup>5-8</sup>。因此，建議導尿管類醫療器材之仿單宜加註包含「保存注意事項、使用方法及使用注意事項、可能發生之不良事件及後續處理方法」等內容，並於銷售產品時，提供產品操作人員明確之使用觀念。醫療機構亦應定期舉辦內部教育訓練，特別強調導尿管使用前之氣球檢測步驟，並確認機構內部潤滑劑之種類是否會造成導尿管受損。希望透過使用機構之追蹤、使用人員再教育和廠商端的品質控管，可以使得導尿管類醫療器材發生不良事件的頻率降低。

### （二）皮下植入劑類醫材

醫療美容於近幾年已成為最熱門的醫療產業，歐洲醫美市場至2013年已擴大至約50億美元，而美國的美容整形療程至2011年也高

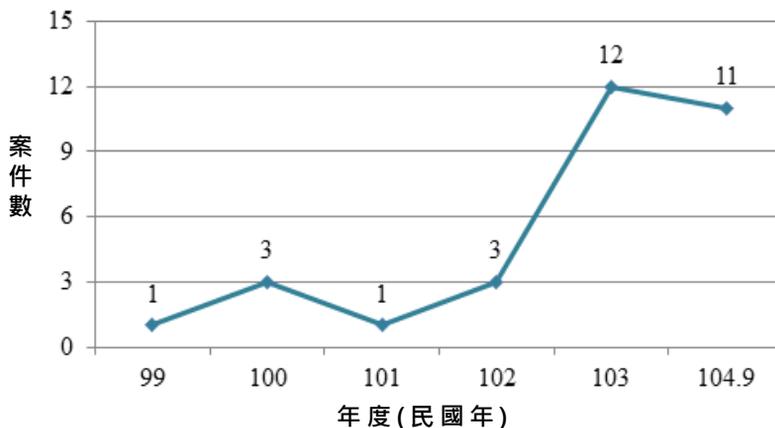
達 9 百萬件。其中非整形手術（微整形）中的皮下植入劑注射於這幾年快速成長，因為不需動刀就可以達到療效，相對而言恢復期短且花費較低。美國於 2011 年的皮下植入劑注射治療就多達 160 萬件以上，為非整形手術中的第二名<sup>9</sup>，此類皮下植入劑注射於臺灣也是越趨常見，且臺灣也有本土開發植入劑美容產品的醫材廠商。

因為此類微整形手術非常普遍，皮下注射所產生的不良反應案件也愈來愈受討論，如瘀傷（bruising）、浮腫（edema）、皮膚變色（skin discoloration）、感染（infection）、結節（nodular mass）、感覺異常（paresthesia）及血管損傷（vascular compromise）等<sup>9</sup>。美國 FDA 於 2008 年發表了皮下植入劑執行現況報告，其上市後評估部分也將 930 例不良事件通報案大致分為 13 個大項<sup>10</sup>。而全國藥物不良反應通報中心於近年也收到愈來愈多的皮下植入劑不良反應通報案件，自 99 年度

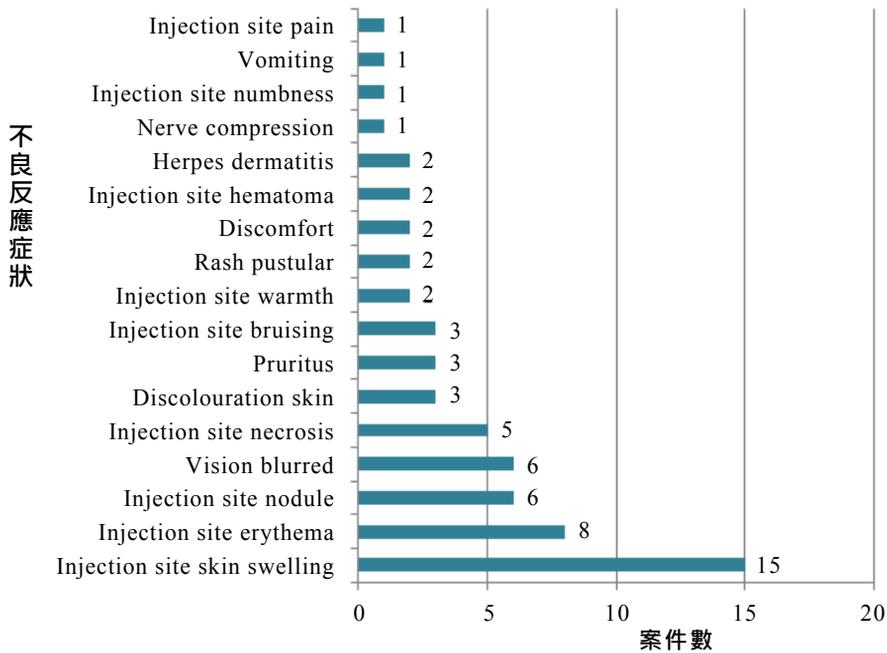
至今已接獲 31 件，近兩年的不良反應案件數更是快速成長。（圖四）

將歷年國內通報皮下植入劑之不良反應症狀利用 MedDRA Preferred Term (PT) 統計分析，31 件通報案件共計有 63 項次、17 種的不良反應症狀，其中最常見的不良反應包括「Injection site swelling」15 項次、「Injection site erythema」8 項次、「Injection site nodule」和「Vision blurred」各 6 項次及「Injection site necrosis」5 項次。（圖五）

17 種不良反應中，「Vision blurred」及「Injection site necrosis」為較嚴重之不良反應，已有文獻針對皮下植入劑造成較嚴重之不良反應進行探討，並將其分為三大類：皮膚壞死（necrosis）、視力損傷（visual impairment）及過敏反應（anaphylaxis），發現當注射部位於鼻、眉間及鼻唇溝時副作用是較多的，並依不良反應的嚴重程度提出不同治療方法<sup>11</sup>。



圖四 歷年國內皮下植入劑類醫療器材不良反應通報案件數



備註：單一通報案件可能通報一種以上之不良反應症狀，因此不良反應症狀數量大於通報案件數。

圖五 歷年國內皮下植入劑類醫材不良反應通報症狀

美國 FDA 於 104 年 5 月也發布了皮下植入劑注射入血管的安全警訊，指出此類不良反應雖然相較於其他發生率較低，但是會造成相當嚴重的不良反應後果，因此需要被關注及改善，故針對健康照護提供者（操作者）及一般民眾（使用者）提供操作及使用建議與注意事項<sup>12</sup>。除此之外，美國 FDA 亦通知廠商進行產品仿單之加註及修正，包括注意事項、預防措施及可能發生之風險危害等<sup>13</sup>，並且持續進行產品上市後的風險監控。

因為近兩年國內皮下植入劑不良反應通報案件快速增加，國際間對此通類產品也陸續發布安全警訊，臺灣衛生福利部食品藥物管理署（TFDA）經過評估後，也針對此類產品發出公告，請廠商於產品仿

單中加註可能發生之併發症、禁忌症警語及注意事項等訊息，並且揭示產品應禁止於全身麻醉下使用，另於產品外盒加註「本產品可能發生罕見但嚴重之副作用，使用前請詳閱仿單」之字樣<sup>14</sup>。除此之外，衛生福利部亦於 104 年 5 月衛部醫字第 1041662347 號公告最新「玻尿酸皮下植入物注射劑處置同意書及說明書（範本）」一式二聯同意書，提供於注射前讓病人及執行醫師簽名用，以確保接受注射者有接獲正確及完整的風險相關資訊<sup>15</sup>。

**結 論**

自民國 90 年間建置「醫療器材不良反應通報電子資料庫」起，國內每年不良反應通報量持續上升中，顯示我國醫療器材上市後監視

的觀念也持續進步中，因此加強醫療院所或是廠商建立不良反應通報的概念與執行機制將是未來首要之務，醫療院所或是廠商一旦獲知嚴重藥物不良反應發生，應依嚴重藥物不良反應通報辦法規定，於時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。

自發性通報系統雖然有諸多限制，難以得知真正暴露於醫療器材下的人口總數，無法計算出真實的不良反應「發生率」，但仍然是偵測醫療器材安全風險的重要資料來源，透過有限的資訊蒐集，輔以外部資料整合及專業人員的評估，可儘早發現醫療器材之潛在風險或罕見不良反應，並適時採取管理措施，以維護國人使用醫療器材之安全。



### 參考文獻

- Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 取自 <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97224&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7257> (2015)
- Feneley RC, Hopley IB, Wells PN. Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. *J Med Eng Technol.* 2015; 18: 1-12.
- 國家食品藥品監督管理總局。關注導尿管風險。醫療器械不良事件信息通報第三期。取自 <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0438/109740.html> (2015)
- Pranikoff K, Frank IN. Foley balloon rupture caused by petrolatum ointment. *Urology.* 1977; 9: 656.
- 「富強」導尿管（衛署醫器輸字第001028號）仿單。富強醫材股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=05001028>
- 「巫諾」導尿管（衛署醫器輸字第011505號）仿單。明惠冒易股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06011505>
- 「勝利美」導尿管（衛署醫器輸字第022786號）仿單。勝利美橡膠股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06022786>
- 「巴德」導尿管（衛署醫器輸字第011905號）仿單。巴德股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06011905>
- Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013; 6: 295-316.
- Jiyoung MD, Jacqueline F, Charles ND, Nasrin M, Nasrin M, Lisa ML. Executive summary: dermal filler devices. FDA General and Plastic Devices Panel. 取自 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4391b1-01%20-%20FDA%20Executive%20Summary%20Dermal%20Fillers.pdf> (2008)
- Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J.* 2013; 33: 862-877.
- U.S. Food and Drug Administration. Unintentional Injection of Soft Tissue Filler into Blood Vessels in the Face: FDA Safety Communication. *Medical Device Safety.* 取自 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm448255.htm> (2015)
- U.S. Food and Drug Administration. Soft tissue fillers labeling request letter to industry. 取自 <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ResourcesforYou/Industry/UCM448274.pdf> (2015)
- 衛生福利部食品藥物管理署。有關貴公司持有相關皮下植入劑之產品許可證，請依說明段辦理。FDA器字第1041610581號函。（2015）
- 衛生福利部醫事司。公告修正「鼻部整形手術同意書及說明書（範本）」及「玻尿酸皮下植入物注射同意書及說明書（範本）」。衛部醫字第1041662347號公告。取自 [http://www.mohw.gov.tw/cht/DOMA/DM1\\_P.aspx?f\\_list\\_no=859&fod\\_list\\_no=0&doc\\_no=49260](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOMA/DM1_P.aspx?f_list_no=859&fod_list_no=0&doc_no=49260) (2015)

正當使用合法藥 藥害救濟有保障  
不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>

全國健康食品與膠囊錠狀  
食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：

食不相瞞有保障·即時通報保健康



醫療器材不良反應通報系統

<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4211>

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：許銘能

總編輯：蔡翠敏

編輯顧問：毛蓓領、杜培文、林瑞宜、林敏雄、高純琇、劉麗玲

編輯委員：朱家瑜、沈若楠、林美淑、林淑文、柯章名、陳文雯、黃義侑、黃織芬、黃薇伊、謝右文

執行編輯：紀美琴、鄧豔屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

地址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電話：(02)2358-7343 (02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>