



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2006.Dec. Vol.16

本期內容

最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	8
國內藥物不良品回收事件.....	11
醫材回收事件.....	11

專題報導

史蒂文生徵候群及毒皮壞死病與藥品相關的危險評估.....	14
ADR 通報之藥品分析 Olanzapine.....	21

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. 衛生署再次呼籲，不得違法使用 PPA (Phenylpropanolamine hydrochloride) 做為減肥 (2006 年 04 月 20 日刊於 ADR 網站)

含 PPA (Phenylpropanolamine hydrochloride) 成分藥品，因有導致 hemorrhagic stroke 之危險，經衛生署評估其使用風險與效益，於 86 年先行公告禁用含 PPA 75MG 以上之口服速放 (Immediate Release) 劑型藥品，92 年 11 月 20 日公告廢止該成分藥品用於「脂肪蓄積過多引起之肥胖症」或「抑制食慾」；94 年 3 月 7 日公告衛生署指示藥品審查基準綜合感冒劑及抗過敏劑，其中所含 PPA 成分予以刪除；為確保民眾用藥安全，隨後於 95 年 12 月 1 日起停止輸入製造含有 PPA 之藥品，衛生署亦不再受理 PPA 成份藥品之查驗登記案，亦即持有 PPA 成分用於緩解感冒引起之鼻充血藥品許可證亦不得再辦理展延，須於 95 年 12 月 1 日前至衛生署辦理相關變更作業或自動繳銷該藥品許可證，而之前已生產之產品僅能銷售至 95 年 11 月 30 日止，衛生署將自 95 年 12 月 1 日起廢止該藥品許可證。有關 (網路) 藥局販售含 PPA 成份藥品，衛生署將依據藥事法第 82 條：製造或輸入偽藥或禁藥者，處十年以下有期徒刑，得併科新台幣壹仟萬元以下罰金，及藥事法第 83 條：明知為偽藥或禁藥，而販售、供應、調劑、運送、寄藏、牙保、轉讓或意圖販賣而陳列者，處七年以下有期徒刑，得併科新台幣伍佰萬元以下罰金。

摘自：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/143.pdf>

2. Promethazine 相關重要警訊 (2006 年 04 月 26 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2006 年 04 月 25 日發佈 promethazine 之新增藥品使用禁忌及相關安全警訊：含有 promethazine hydrochloride (HCl) 之所有藥品，因潛在致命的呼吸抑制危險，不可使用於兩歲以下之嬰幼兒。此禁忌適用於含 promethazine 之所有劑型藥品，包括錠劑、注射劑、栓劑 (國內無此類藥品)、及糖漿劑型。兩歲以下的孩童使用 promethazine 曾出現包括死亡的呼吸抑制案例，兩歲以上的小兒病患使用任何劑型之 promethazine 仍需特別注意。在美國，所有含 promethazine 的相關產品仿單已完成變更，以反應這些強化警語。

各醫療人員、病患、及病患看護應注意以下幾點：

- 所有含 promethazine 藥品包括錠劑、注射劑、栓劑、及糖漿劑，因潛在致命的呼吸抑制危險，使用於兩歲以下之嬰幼兒為該藥品之使用禁忌。
- 兩歲以上的小兒病患使用任何劑型之 promethazine 仍需特別注意。

Promethazine HCl 為一抗組織胺藥品，FDA 曾接獲兩歲以下孩童使用 promethazine 之呼吸抑制不良反應通報，其中包括死亡案例 7 例及其他嚴重不良反應 22 例。目前國內藥物不良反應通報中心資料庫尚未接獲疑似因使用 promethazine HCL 成分藥品引起呼吸抑制之不良反應通報案例。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#promethazine>

3. Paroxetine 相關重要警訊 (2006 年 05 月 22 日刊於 ADR 網站)

荷商葛蘭素史克藥廠 (GSK) 於 2006 年 05 月通知各醫療人員，關於 paroxetine 各劑型仿單警語部分之臨床症狀惡化與自殺危險性變更，這些仿單變更與成人病患，特別是年輕病患有關。

GSK 最近進行一項臨床研究整合分析(meta-analysis)，收集以患有 Major Depressive Disorder (MDD)及其他憂鬱疾病或非憂鬱疾病之精神異常成人病患為對象，有安慰劑為對照之臨床試驗，分析自殺行為(suicidal behavior)與意念(ideation)構成。這項研究共包含了 8958 位服用 paroxetine 的病患，及 5953 位服用安慰劑的病患。結果顯示，年輕成年(18-24 歲)病患以 paroxetine 治療，其自殺行為為機率比安慰劑較高 (17/776 <2.19%> vs. 5/542 <0.92%>)；在年紀較大(25-64 歲與 ≥65 歲)的族群中，則無發生機率增高的發現。在年輕成人病患的發現並無統計上的顯著差異，然而在以 paroxetine 治療的憂鬱及非憂鬱病患兩者間，則有顯著差異。

另一項分析研究顯示，患有 MDD 的成年病患(各年齡層)，服用 paroxetine 其自殺行為的傾向較安慰劑為高 (11/3455 <0.32%> vs. 1/1978 <0.05%>)。

因此，所有病患，特別是年輕病患與症狀正進步中的病患，接受 paroxetine 治療的同時，重要的是應接受定期完善之監測照顧。

根據現有回溯性的資料，因缺乏完整直接的證據，GSK 無法對 paroxetine 與自殺行為或意念(suicidality)的關係下結論。然而，仿單警語之增修主要強調治療中定期監測的重要性，醫療相關人員需對此可能之自殺傾向特別注意。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#paxil>

4. 口服磷酸鈉 (Oral Sodium Phosphate) 相關重要警訊

(2006年05月22日刊於ADR網站)

急性磷酸鹽腎病(Acute phosphate nephropathy)，為急性腎衰竭的一種，與作為腸道淨空的口服磷酸鈉(oral sodium phosphate, OSP)之使用相關，是一個罕見、但嚴重的不良反應。美國上市後通報資料顯示，有21位病患在服用Fleet系列產品OSP口服液後出現急性磷酸鹽腎病。發生急性磷酸鹽腎病的危險因子包括：老年、腎臟疾病、血管容積減少、或使用其他影響腎功能的藥品(如利尿劑、ACEIs、ARBs、和NSAIDs)。診斷急性磷酸鹽腎病的表現如同急性腎衰竭，伴隨極少的蛋白尿與正常尿液沉渣檢查。腎臟切片顯示：急性和/或慢性腎小管受損(依診斷的時間決定)，磷酸鈣結晶沈積於遠端小管與集尿管。考慮醫療人員在選擇腸道淨空藥品時應考慮以下幾點：

- 對患有腎臟病、腎功能不全、脫水、或電解質不正常的病患避免使用OSP。
- 使用OSP時，避免超過建議劑量，並避免併用其他含磷酸鈉的緩瀉劑。
- 病患如正在服用利尿劑、ACEIs、ARBs、和NSAIDs，使用OSP時需特別注意。
- 在腸道淨空過程中，鼓勵病患服用正確之OSP劑量，並喝充分的清澈液體(clear liquid)。
- 對發生急性磷酸鹽腎病危險性較高的病患(包括嘔吐和/或有缺水跡象)，建議取得術後的基礎檢驗數據(電解質、鈣、磷酸鹽、BUN、和creatinine)。
- 對於較衰弱的病患或不能飲水的病患，可使用靜脈點滴來補充水分。

以OSP作腸道淨空會使病人一次暴露於大量的磷酸鹽負荷，也會降低血管內容積。在使用OSP產品進行腸道淨空後，有極少數病人會發生急性磷酸鹽腎病和慢性腎功能不全。為確保每位病患的安全，醫療人員應對使用OSP產品可能引發的危險性有透徹的瞭解，並囑咐病人補充充分之水分。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#phosphate>

5. Gadolinium 相關重要警訊 (2006年06月22日刊於ADR網站)

美國食品藥物管理局(FDA)正進行含gadolinium顯影製劑之重要安全資訊評估。新的報導指出腎衰竭病患在接受核磁共振(MRA)檢查時，如暴露於高劑量之含gadolinium顯影製劑，可能發生Nephrogenic Systemic Fibrosis(NSF)或是Nephrogenic Fibrosing Dermopathy(NFD)。

美國 FDA 接獲 25 件之 NSF/NFD 通報案例，案例中患有腎衰竭之病患在投予 Omniscan® (一個含 gadolinium 之顯影劑) 之後接受 MRA 檢查。FDA 目前正積極調查暴露於含 gadolinium 之顯影製劑與發生 NSF/NFD 之關連性，在此同時，建議醫療人員遵循以下幾點：

- 含 gadolinium 之顯影製劑，特別是在高劑量使用於腎衰竭病患時，應清楚確認其使用之必要性。
- 對必須接受高劑量 gadolinium 顯影劑的腎衰竭病患，可考慮對病患進行血液透析 (hemodialysis)。雖現無直接證據來證明血液透析可避免或治療 NSF/NSD，但 gadolinium 在血液透析第一到第三療程的排出速率分別為 78%，96% 和 99%。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Gadolinium>

6. ACE Inhibitors 相關重要警訊 (2006 年 06 月 22 日刊於 ADR 網站)

2006 年 6 月 8 日 New England Journal of Medicine 發表一篇期刊，報導嬰兒母體曾於妊娠首三個月服用 angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEIs) 類藥品與未服用 ACEI 類藥品之母體相比較，其胎兒發生重大先天異常的危險性大為增高。根據美國目前批准的 ACEI 類藥品仿單內容，其妊娠首三個月的懷孕分級為 C 級，但在妊娠次三個月與妊娠末三個月之懷孕分級為 D 級，處方資訊並建議病患在發現懷孕後立即停藥。因為這項新的發表為初步資訊，且發生胎兒異常的案例數少，因此，美國 FDA 目前暫不計畫改變其懷孕分級，但醫療人員在病患懷孕初期需將此訊息納入評估之考量。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Angiotensin>

7. 衛生署提醒國人：「美國 FDA 警告消費者勿使用國內未上市之止咳貼布 (Triaminic Vapor Patches)」 (2006 年 06 月 28 日刊於 ADR 網站)

- ☛ 國內未有許可證之 Triaminic Vapor Patches 為含有樟腦、桉葉油、薄荷腦成分，具有櫻桃或薄荷 2 種香味，適用於 2 歲及 2 歲以上兒童，貼在胸部或喉部，用於止咳的外用貼布。
- ☛ 誤食貼片可導致嘴內灼燒感、頭痛、噁心、嘔吐，嚴重時甚至引發如癲癇發作的反應。
- ☛ 美國發生兒童意外咀嚼貼片，而導致嚴重的不良事件，因此對消費者發出警訊。
- ☛ 諾華藥廠同時宣布回收 Triaminic Vapor Patches，並且要消費者停止使用。

摘自：http://recall.doh.gov.tw/manage/Data/B01/111_1.pdf

8. Ketek®(telithromycine)相關重要警訊 (2006年06月30日及07月13日刊於ADR網站)

Annals of Internal Medicine 日前發佈一篇期刊文章：報導三位病患在服用 Ketek® (telithromycine)後發生嚴重肝毒反應。這些案例也通報至 FDA MedWatch。Telithromycin 在多國均有銷售，包括歐洲及日本。

當美國 FDA 持續探討這項議題之同時，FDA 也提供下列建議給醫療人員與病患：

- 醫療人員需監測服用 telithromycin 病人之肝功能狀況，如發現肝功能異常需立即停藥。
- 病患如持有 telithromycin 處方，若無出現如黃膽等之副作用，不可擅自停藥。
- 病患如發現皮膚或眼睛變黃，或其他如視力模糊的問題，需聯絡其所屬醫師。
- 如同其他抗生素，telithromycin 不可用來治療病毒感染，如此將置病患於產生副作用的風險中，卻無任何利益。

這三位病患均出現黃膽及肝功能異常的症狀，一位病患成功康復，一位需要肝臟移植，另一位不幸死亡。將後兩者的肝臟進行化驗，發現大量組織死亡，而這兩位病患均曾通報有酒精之攝取。三位病患服藥之前均健康且無使用其他藥品。

FDA 現已決定要求廠商增修 Ketek®的仿單內容，增加可能引發嚴重肝毒反應之額外警語，來強調此藥物安全的訊息。FDA 同時建議服用 Ketek®的病患及其醫療人員，注意引發肝功能問題的徵兆。如病人有此徵兆，需尋求醫療協助，接受適當之肝功能檢測。回顧全國不良反應通報中心資料庫，並未見類似案例發生。

國內處理情形：基於我國為 B 或 C 型肝炎盛行區，且肝炎病毒帶原者比例偏高，為確保民眾用藥安全，行政院衛生署已於 95 年 7 月 7 日發函請廠商提出仿單加註「醫療人員需監視服用 telithromycin 藥品病人之肝功能情形...」等警語之申請，同時加強該藥品臨床使用上之安全監視。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Ketek>
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Ketek2>
<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/163.pdf>

9. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 相關重要警訊 (2006年07月21日刊於ADR網站)

美國 FDA 於 2006 年 7 月 19 日公告醫療人員及消費者，當醫療人員為服用抗憂鬱劑之懷孕婦女做治療決定時，有兩項新的研究報告亦需要考慮在內。這兩項研究納入服用過選

擇性 serotonin 再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 之懷孕婦女，而少數案例則服用過其他抗憂鬱藥品。

一項研究顯示，懷孕婦女在停止服用抗憂鬱劑後，會發生憂鬱症復發的潛在危險。在這項研究中，女性病患於懷孕期間停藥，其憂鬱症復發的機率較於懷孕期間持續服藥的病患高出五倍。

另一項研究建議，懷孕期間服用 SSRIs 類藥品可能出現額外罕見的危險。這項研究著重在患有持續性肺高血壓 (persistent pulmonary hypertension, PPHN) 的新生兒，PPHN 通常在初生不久發生，為嚴重可能致命的肺部病況，新生兒患有 PPHN 因肺高血壓而無法從血中得到足夠氧氣。在這項研究中，母體在妊娠第 20 週後服用 SSRIs，其嬰兒發生 PPHN 的比例較無服用任何抗憂鬱藥品的母體高出六倍。這項研究不足以比較個別藥品的差別，然而卻可再次加強重視母體於懷孕後期服用 SSRIs 之安全考量，先前有報導指出母體於懷孕後期服用 SSRIs 可能會產生易怒、哺乳困難，和少數呼吸困難的情況。

此外，最近 paroxetine 仿單之修改亦反應流行病學研究的發現，仿單加註妊娠首三個月暴露於 paroxetine 可能增加胎兒發生心臟缺陷的危險性。正處懷孕期間或考慮懷孕之女性病患，應與醫師討論用藥問題，不可於諮詢醫師前任意停止服用任何抗憂鬱藥品。美國 FDA 正搜尋更多此方面的資訊，並要求所有 SSRIs 的所屬廠商改變現有的處方開立資訊來闡述發生 PPHN 的潛在危險。回顧全國不良反應通報中心資料庫，並未見類似案例發生。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#SSRIpreg>

10. Triptans 相關重要警訊 (2006 年 07 月 25 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2006 年 7 月 19 日公告醫療人員及消費者，病患同時服用治療偏頭痛的藥品 (triptans) 與某些種類的精神疾病藥物，如 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 和 selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) 可能發生血清素症候群 (serotonin syndrome) 而危及生命。

血清素症候群於體內存在過量血清素 (serotonin) 時發生。上述藥品 (triptans, SSRIs, and SNRIs) 會導致血液中血清素質升高。血清素症候群的症狀包括煩躁、幻想、協調失衡、心跳加快、血壓改變迅速、體溫升高、反射過度 (overactive reflexes)、噁心、嘔吐、以及腹瀉。

醫療專業人員開立 triptan、SSRI 或 SNRI 藥品處方時，應留意 triptan 類藥品通常與 SSRI 或 SNRI 同時服用，或是可能來自不同醫師的處方。因此在開立上述組合之處方時，醫師需權衡此組合的利害關係，並與病患討論可能發生血清素症候群的可能，並且密切追蹤

同時服用 triptans 及 SSRI 或 SNRI 的病患。

正在同時服用 triptans 及 SSRI 或 SNRI 的病患在停藥前應詢問其所屬醫師，在發生上述血清素症候群的症狀時，應立即尋求醫療協助。美國 FDA 已要求所有 triptans、SSRIs 及 SNRIs 類藥品之許可證持有廠商，於仿單更新其處方開立資訊，以警示當這些藥品一併使用時，發生血清素症候群的可能。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Triptans>

11. 衛生署提醒民眾及醫療人員勿使用本署未核准之「bismacine (或稱 chromacine)」針劑 (2006 年 07 月 26 日刊於 ADR 網站)

- (1) 據美國 FDA 網站公告，該局正著手調查因使用 bismacine 所涉及的一宗死亡及數起傷害事件。消費者如自認因使用 bismacine 而有不適的反應，應即求助醫療人員。
- (2) 美國 FDA 指出，bismacine 雖是一般用來治療萊姆病 (Lyme disease) 的注射針劑，事實上 bismacine 並未經批准施用於任何病症，包括萊姆病在內。Bismacine 不是一種藥劑 (pharmaceutical)，通常是醫生用來治療萊姆病的替代療法 (alternative health)。
- (3) 美國 FDA 特別說明，bismacine 含有高量的鈹、鈹屬於重金屬，用於某些口服藥，可治療因幽門螺旋桿菌引起的胃潰瘍，但仍未獲准使用於任何形式的針劑。根據 FDA 接獲的報告，2006 年 4 月 20 日有一人使用 bismacine 治療導致死亡；2005 年 3 月 29 日，另有一人也因使用 bismacine 而導致住院治療；其餘尚有數起嚴重不幸事件，皆與使用 bismacine 有關。有可能因鈹的毒性引起心血管病變及腎衰竭，FDA 已對 bismacine 的供應商進行評鑑，同時將採取適當的行動。

摘自：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/172.pdf>

二、醫材安全資訊

1. SLE Single-Use Heated Patient Breathing Circuits 安全資訊

(2006 年 05 月 26 日刊於 ADR 網站)

MHRA 收到數起關於呼吸套管出現裂縫之通報。主要由嬰兒室或新生兒加護病房之護士發現，呼吸套管與集水器連接處有裂縫產生。其中一起案例甚至於呼吸器使用中，發生呼吸套管與集水器脫離之情形！MHRA 經調查後發現裂縫是由於製造不良所造成之缺失。國外原廠建議事項：

- (1) 注意並詳讀產品說明書。
- (2) 確認是否為問題產品，若是則先將其隔離並禁用。再與經銷商聯繫更換產品。

- (3) 如仍需使用此問題批號產品，於呼吸套管與集水器連接後，必需進一步確認套管之完整性。

國內處理情形：

- (1) 已與廠商聯繫。廠商回應國內曾隨機器進口一套 circuits，但並未販售，現仍存放於公司倉儲；且國內進口之 circuits 並不在此次警訊通報之列。
- (2) 查本中心資料庫並無相關之不良反應通報事件。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023722&ssTargetNodeId=365

2. 電刀配件 LS1100 & LS1120 相關安全警訊 (2006 年 06 月 06 日刊於 ADR 網站)

英國衛生部於 2006 年 5 月 25 日發佈 Ligasure Atlas 配件 LS1100 & LS1120 相關安全警訊一則。受影響醫材為 Valleylab 公司製造，產品名稱為 Ligasure Atlas，回收配件型號為 LS1100 及 LS1120。此醫療儀器用於外科用電燒灼器用於血管組織凝集。此次公告故障原因在於手持凝集裝置(LS1100 或 LS1120)上的辨識裝置因設計不良，當連接到主機使用時無法被正確辨識，造成輸出能量或工作時間錯誤，以至血管組織凝集不完全，在進行手術過程中會造成再出血的危險。

原廠建議事項：若有使用該設備的使用者，配件編號為回收貨號者，請速聯絡供應商更換。

國內處理情形：

- (1) 國內廠商於 95 年 2 月底接獲國外原廠指示，即進行國內受影響產品換貨及退運行動；現階段業已完成自願性回收動作。
- (2) 本中心目前並未收到相關不良反應通報事件。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023819&ssTargetNodeId=365

3. 亞培利舒坦血糖機暨愛易測掌中精靈血糖機相關重要安全資訊 (2006 年 06 月 15 日刊於 ADR 網站)

英國衛生部 (MHRA) 於日前公告亞培利舒坦血糖機暨愛易測掌中精靈血糖機相關重要安全資訊。警訊中指出受影響之血糖機所顯示的測量單位可能由 mmol/L 改變為 mg/dL，導致使用者誤認為自身血糖值太高。mg/dL 的數值約為 mmol/L 的 18 倍，舉例來說，6 mmol/L 約等於 108 mg/dL。MHRA 提出造成此情形的兩個可能原因：(1) 可能是使用者不小心改變顯示設定。(2) 有可能是部份型號血糖機 (FreeStyle™ 與 FreeStyle Mini™) 顯示低電力時仍繼續使用，而導致顯示單位改變。

原廠建議事項：使用者需由廠商提供更新品。

國內處理情形：

(1)本中心於95年6月5日及6月8日接獲亞培公司主動函文說明FreeStyle血糖機之問題情形：

- a. 美國原廠已著手進行更新軟體程式以解決此問題，目前少量庫存品將隨機附加說明單張並主動發函至相關使用單位說明。
- b. 台灣地區於1年前已停售FreeStyle血糖機。
- c. 針對目前台灣地區FreeStyle血糖機約3000~4000台之舊用戶，將提供免費換貨服務。

(2)Optium Xceed血糖機相關問題已於95年3月14日監控MHRA警訊得知，並進行相關處理。廠商於6月15日特來函聲明此機型血糖機無軟體問題，有可能是使用者不小心改變顯示設定而導致問題產生。本中心已於5月22日接獲亞培公司新製之『亞培愛易測掌中精靈糖尿病監測系統』使用說明書乙份。說明書中已加註相關問題提醒事項。

(3)本中心目前無類似之不良品通報事件。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023873&ssTargetNodeId=365

4. RAPHEL Ventilators 相關重要安全資訊 (2006年06月15日刊於ADR網站)

FDA於6月12日公告RAPHAEL Ventilators自願性回收警訊。此次回收原因乃該醫材進行氧氣單元校正若無法補充壓縮空氣時，無法即時發出警示訊號；經原廠檢查發現，因該操作軟體具有壓抑誤測結果的功能所導致。目前在美國已自願回收47台受影響醫材。

原廠建議事項：擁有受影響醫材之使用者應當

- (1) 依照使用手冊上第三節中之描述，驗證設備之正確功能。
- (2) 於呼吸器貼上警示標誌，以告知臨床人員在氧氣單元校正之後，須檢查LowMinVol警示。
- (3) 依照所寄送給使用者的更正包內之指示，請改變氧氣校正測試程序。

國內處理情形：

- (1) 本中心已聯繫國內廠商，廠商表示已更新過操作軟體，目前台灣的軟體版本皆為2.3版。無此警訊中所提之疑慮。
- (2) 本中心目前無類似之不良品通報事件。

摘自：http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/hamilton06_06.html

5. Guidant pacemaker 及 defibrillator 相關重要安全資訊

(2006年06月30日刊於ADR網站)

FDA 於日前公告 Boston Scientific 公司產品之安全警訊一則。該公司於 2006 年 6 月 26 日針對其公司所生產的部份產品(包含心律調節器、心臟再同步心律調節器及植入式心室去顫器)，對其經銷商及醫療單位發佈一則產品安全警訊及回收之通知。受影響之器材包含 INSIGNIA, NEXUS 系列的心律調節器, CONTAK RENEWAL TR/TR2 系列的心臟再同步心律調節器及 VENTAK PRIZM2, VITALITY & VITALITY2 系列的心室去顫器。這些受影響醫材是因為內部有個低電流電容器之電子零件未能達到預訂設計需求，以至會造成相關裝置間歇性或永久性治療功能喪失，或者造成電池電能提早耗盡。目前為此，在已植入的 27200 個裝置中，有 5 例已確認為裝置失效之案例，其中一例植入前就已發生機械故障，另四例不良反應事件是植入後發生問題（此四例病患均已更新醫材裝置）。

使用受影響醫材的病人，可能因裝置失效而造成間歇性或永久性無心律刺激作用或無線傳輸功能失效，另外也有可能電池電能提早耗盡而造成裝置失效。此不良事件目前並無造成死亡的案例，不過有兩件報告係為無效的節律輸出而造成病人昏倒的事件。此故障問題相關的工程分析原廠仍在持續進行中，將適時發布相關分析結果。各醫療單位應盡速召回已裝置上述型號的節律器病人，安排相關檢查確認此可能的故障因素是否存在。有關此因素(電容器不良問題)，相關醫護者在檢查時可注意其電池容量是否合理、節律治療功能及無線通訊能力是否正常、錯誤碼的判讀、節律與感測功能是否異常及日常的量測紀錄是否遺失。

國內處理情形：

- (1) 廠商回應：國內僅INSIGNIA機型受影響，目前全台約112個受影響醫材，已有80個已植入人體；未使用之受影響產品已進行回收作業。針對使用之受影響醫材，廠商將通知各醫療單位以召回病人進行門診追蹤；必要時，將提供更換新醫材之服務
- (2) 國內目前尚無相關醫材不良反應事件的通報。

摘自：http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/bostonscientific06_06.html

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. Fischer Cone Biopsy Excisor 回收事件 (2006年06月08日刊於ADR網站)

英國衛生部日前公告 Fischer Cone Biopsy Excisor 回收事件；該受影響醫材於使用時會發生燃燒、溶解情形，並有從病患身上取出醫材碎片之 ADR 事件發生（英國）。原廠表示該醫材所使用的 polycarbonate 材料對於 insulation breakdown 閾值較低（2002 年 1 月～2004 年 2 月生產者），無法長時間承受高電力，進而導致電極失效情形。目前原廠已進行回收作業。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示早幾年前就停止銷售本產品。
- (2) 目前本中心並無類似不良反應通報事件。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDoctype=CON2023862&ssTargetNodeId=365

2. Roche Glucose Hexokinase Reagent 回收事件（2006 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站）

國外警訊，R2 bottle 因污染物問題導致 pH 值不穩定，進而影響酵素功能以致產生不正確之檢驗數值。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示進口產品未在此次公告回收批號之列。
- (2) 目前本中心並無類似不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/enforce/2006/ENF00954.html>

3. 貝克曼庫爾特協康自動免疫/生化分析系統操作軟體（SYNCHRON Clinical Systems Operating Software）回收事件（2006 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站）

FDA 於 2006 年 05 月 31 日前發佈『貝克曼庫爾特協康自動免疫/生化分析系統操作軟體』Class II Recall。此軟體 Version 1.0、1.2 及 4.5 版本之 ORDAC 功能在進行 GLUCm 檢驗時（此時檢體設定為『其他』），將無法執行正常功能，進而導致檢驗值錯誤。此操作軟體用於檢驗血清、血漿、尿液及腦脊液等檢體皆無類似使用問題。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示因操作軟體時有更新（因每一版本皆有可能存在 Bug），若原廠一出新版軟體，將即刻為使用者更新操作程式。但目前並無軟體更新計畫，僅奉原廠指示，將英文通知函轉譯成中文通知信函，函發至各使用單位。
- (2) 目前本中心並無類似不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/enforce/2006/ENF00954.html>

4. 德靈史崔特施螢光測定分析（Stratus CS STAT Fluorometric Analyzer）檢驗試劑回收事

件 (2006 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站)

FDA 於日前發佈『德靈史崔特施螢光測定分析檢驗試劑』Class II Recall。TeskPak 金屬封片會阻塞吸管尖端造成抽吸不順，而導致錯誤檢驗值(此時機器並不會顯示錯誤代碼)。另外，檢驗錯誤值的差異大小視吸管尖端阻塞情形而定。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示進口產品未在此次公告回收批號之列。
- (2) 目前本中心並無類似不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/enforce/2006/ENF00954.html>

5. 韋倫心臟電擊器一級回收事件 (2006 年 06 月 28 日刊於 ADR 網站)

FDA 於日前公告特定批號 AED20™ Automated External Defibrillator 在分析病患 ECG 時可能出現功能失效或延遲，並且可能無法傳送適當的治療能量而導致病患復甦急救失敗，此儀器將會顯示錯誤訊息“DEFIB COMM FAIL SELF TEST FAILED”。

原廠建議事項：若有上述儀器者應立即聯絡廠商。原廠將完全免費更新，並提供更新前替代使用之儀器。

國內處理情形：

- (1) 經聯繫，廠商表示國內無進口該批受影響醫材。
- (2) 本中心目前並無類似不良反應通報事件。

摘自：http://recall.doh.gov.tw/manage/Data/B01/110_1.pdf

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

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、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。來稿請寄：

**100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓 藥物安全簡訊 編輯組收
請洽：(02) 2396-0100 分機 208 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw**

史蒂文生徵候群及毒皮壞死病與藥品相關的危險評估

林美淑^{1,3}、戴仰霞²、蒲若芳⁴、陳燕惠³、張念中⁵

¹臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所, ²臺大醫院皮膚部, ³臺大醫院藥劑部,

⁴日祥醫事管理顧問有限公司, ⁵台北醫學大學附設醫院內科部

背景(Background)

史蒂文生徵候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)及毒皮壞死病 (toxic epidermal necrolysis; TEN)是發生率極低, 但有致命危險的表皮反應, 二者均有發燒、不適、水泡、黏膜糜爛、廣泛性表皮脫落及嚴重全身症狀。SJS 是指 10%的體表面積有症狀; 而 TEN 是指 30%以上的體表面積有症狀; 介於期間的則標示為 SJS-TEN 'overlap'。SJS 和 TEN 的發生率分別為每百萬人年有 1~6 個病例及 0.4~1.2 個病例¹。SJS 和 TEN 的死亡率, 則分別可高達 18% 及 50%^{2,3}。SJS 和 TEN 的發生通常與藥品相關(80~95%的 TEN 病患; 大於 50%的 SJS 病患)³⁻⁷。很多藥品(如: sulphonamides, anticonvulsant agents,

chlormezanone, piroxicam, allopurinol 及 aminopenicillins)常被報導與此類嚴重的表皮疾病有關⁸。曾有台灣學者發表的病例系列(case-series)研究⁷指出, 使用 carbamazepine, phenytoin 及 allopurinol 的病患分別發生至少三例以上的 SJS/TEN, 因此此三種藥高度被懷疑與 SJS/TEN 的發生相關。

方法(Method)

我們採用病例對照研究 (case-control study), 推估某些藥品發生 SJS/TEN 的相對危險性。資料來源是採用 1998 年至 2001 年, 某教學醫院住院的電腦資料庫, 依 ICD-9-CM⁹ (International Classification of Diseases-Clinical Modification coding) 診斷碼, 找出疑似 SJS 和 TEN 的病例。然後由一名藥師做病歷回顧, 確

認病患入院前之用藥史及與發病相關之危險因子；並且由一名事前不知病患用藥史之皮膚科醫師，依 SJS 及 TEN 之標準診斷原則^{3,10,11} 確定病例。對照組是由相同的住院資料庫隨機抽樣選出與用藥無關之急性病患（如：急性感染、創傷等）。含有與藥品相關之 E-codes（如 E850~E869---等）的對照組將被排除。每名病例組將以年齡（±2 歲）、性別、入院月份等因子，配對三名對照組。

資料收集包含性別、年齡、入院月份、診斷碼(ICD-9-CM)、E-codes、暴露藥品、潛在干擾因子、用藥史、服藥後發作時間及疾病結果。本研究收集之潛在干擾因子^{1,4} 包括放射治療(V58.0)、膠原血管疾病(ICD-9-CM 446.20)、愛滋病毒感 染(V08 或 ICD-9-CM 042)、疱疹病毒感 染(ICD-9-CM 053 或 054)及自體免疫疾病(ICD-9-CM 279.4)。除此外，我們採用 Naranjo scores¹² 評估每個病例的藥品不良反應 (Adverse Drug Reaction; ADR)，並將每個病例歸類為確定(definite, Naranjo score >9)、疑

似(probable, Naranjo score 5-8)、可能(possible, Naranjo score 1-4)及不相關(no association)。

每個研究個案均訂有指標日期(index day)。病例組病患的指標日期為皮膚反應的日期，而對照組病患的指標日期為疾病開始的日期。暴露的定義是指在指標日期前一週內(即暴露間距)，曾使用清除半衰期小於 24 小時的某一藥品(如：phenytoin)；若藥品的清除半衰期(如：allopurinol、carbamazepine、chlormezanone、oxicam NSAIDs)介於 24 至 72 小時，則暴露間距的定義延長為兩週；若藥品的清除半衰期大於 72 小時(如：phenobarbital)，則暴露間距的定義延長為三週¹³⁻¹⁵。

本研究之統計軟體採用 SAS 8.1 版(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)。以單變項分析(univariate analysis)估計粗相對危險性及其 95% 信賴區間(confidence interval; CI)。另採用條件式邏輯分析(conditional logistic analysis)調整潛在危險因子。針對引起至少三個病例的藥品，執行

個別分析；少於三個病例的藥品，則合併分析，欄位名為“其他(other suspected drugs)”。

結果(Results)

研究個案中共有病例組(cases) 35 名及對照組(controls) 105 名；35 名病例中，30 名病例為 SJS (含 3 名死亡)，另 5 名為 TEN(含 2 名死亡)。即 SJS 和 TEN 的死亡率分別為 10% 和 40%。SJS 和 TEN 的平均年齡分別為 53.4 ± 21.2 和 36 ± 30.4 。平均用藥後之發作時間(onset)為 15 天；只有 1 名病例，用藥 8 週後才發病。35 名病例依 Naranjo scores 歸類其與懷疑藥品的相關性，結果 1 名(3%)為確定、32 名(91%)為疑似、1 名(3%)為可能及另 1 名為不相關。

依照本研究暴露定義，有 34 名病例組(97%)及 14 名對照組(13%)，暴露於至少一種藥品；兩組之間暴露藥品之分佈詳見表一，所有暴露藥品中只有 carbamazepine、phenytoin、allopurinol 三種藥品，有多於三個以上之病例發生，由表一可看出此三種

藥品與 SJS 或 TEN 的相關性最強。未調整危險因子之粗相對危險性(crude relative risk)，依序為 carbamazepine、allopurinol、phenytoin 及其他疑似藥品；調整危險因子後之相對危險性，則依序為 carbamazepine、phenytoin、allopurinol 及其他疑似藥品。

討論(Discussion)

雖然本研究收集到的樣本數不多，研究結果三種與 SJS、TEN 相關的藥品，其相對危險性的信賴區間(confidence interval)很寬，但信賴區間的下限都遠大於 1，即有顯著的統計意義。SJS 或 TEN 是發生率極低的疾病，很難預測且有致命危險。由以前的文獻得知，此二種疾病與用藥有很大相關性¹⁻⁸。以前台灣發表的文獻^{5,7}，多屬病例系列(case series)研究，並未估計與特殊藥品相關的相對危險性。各國的開方型態不同，因此在台灣執行病例對照研究，以估計懷疑藥品的相對危險性是重要的。

本研究發現的懷疑藥品與 1996

年 (Li et al)的研究⁷類似，都是 carbamazepine、phenytoin 和 allopurinol；死亡率也與以前的文獻相似^{1,3}。本研究結果顯示上述三種藥品的使用與 SJS 或 TEN 的危險顯著上升相關，此結果與 SJS/TEN 與品相關的理論一致。文獻^{1,4,8}顯示會引起 SJS/TEN 的其他藥品，包括 sulfa drugs, phenobarbital, aminopenicillins, NSAIDs 及 lamotrigine。雖然有很多病患，尤其是老年人，使用 NSAIDs，但本研究只有兩名病例與 NSAIDs 相關，且都使用 meloxicam。本研究病例平均發生在用藥後 15 天，此結果與 Rzany 等人的研究⁴相似。

由於診斷碼 ICD-9-CM 695.1 泛指多形性紅斑 (erythema multiforme)，包含環狀紅斑 (erythema iris)、環狀疱疹 (herpes iris)、萊氏徵候群 (Lyell's syndrome)、史蒂文生徵候群 (Stevens-Johnson syndrome) 及毒皮壞死病 (toxic epidermal necrolysis) 等⁹，對確認 SJS 及 TEN 之特異性不高¹⁶⁻¹⁸。也就是用此診斷碼確認病患的方法，敏感度 (sensitivity) 高但特異

度 (specificity) 卻不高。為確保正確找出病例，本研究有皮膚科醫師參與評估疑似病例，該醫師評估前不知病例的用藥史。評估結果得知，出院診斷碼對 SJS/TEN 的正預測值只有 60%，即 58 名由診斷碼歸類為疑似病例，其中只有 35 名經醫師評估為真正病例。雖然我們已對研究期間的疑似病例做完整評估，但由於此疾病臨床上的判斷，有其主觀性，因此本研究可能因誤植的診斷碼而遺漏一些病例，且本研究只收集嚴重到需住院或於院內發生之病例，未納入症狀較輕的門診病患。由於症狀輕的病患對藥品的風險評估影響不大，故排除這些病例，對研究結果的影響不大。

SJS 及 TEN 是屬稀有但嚴重的皮膚反應，其發生常與藥品相關。本研究顯示台灣發生的病例與 carbamazepine、phenytoin 及 allopurinol 的使用，有很強的相關性。至於與其他藥品的相關性，則有待更大型的研究確認。(本文轉譯自 *Internal Medicine Journal* 2005; 35: 188-190)

表一 病例組與對照組之相對危險性分析

Drugs	No. cases (%) (n = 35)	No. controls (%) (n = 105)	Crude relative risk (95% CI)	Multivariate [‡] relative risk (95% CI)
Carbamazepine	11 [§] (31)	1 (1)	33.0 (4.3–255.6)	301.8 (13.6–6700.2)
Phenytoin	7 [¶] (20)	3 (3)	9.6 (2.0–46.6)	290.8 (9.2–9239.3)
Allopurinol	6 (17)	2 ^{††} (2)	18.0 (2.2–149.5)	186.7 (6.4–5458.2)
Other suspected drugs [†]	10 ^{‡‡} (29)	8 ^{§§} (8)	3.4 (1.4–8.3)	19.1 (2.4–153.1)
No suspected drugs	1 (3)	91 (86)	1.0	1.0

[†]The drugs other than allopurinol, carbamazepine or phenytoin; [‡]adjusted for the potential confounders those include other suspected drugs, radiotherapy, collagen vascular disease, infections with HIV, recent herpes infection, and autoimmune disease; [§]one case: coadministration of carbamazepine and chlorzoxazone, one case: coadministration of carbamazepine and chlorzoxazone, one case: coadministration of carbamazepine and tenoxicam; [¶]one case: coadministration of phenytoin, cefotiam and nabumetone; one case: coadministration of phenytoin and cefadroxil; ^{††}one control: coadministration of nabumetone, allopurinol and ampicillin; ^{‡‡}two cases: futraful, two cases: meloxicam, one case: cephalosporin, one case: amoxicillin, one case: coadministration of cephalosporin and lincomycin, one case: phenobarbital, one case: adem savi (Indonesia drug), one case: sulfasalazine ^{§§}one control: coadministration of meloxicam, sulfasalazine, methotrexate and naproxen, one control: coadministration of nabumetone and amoxicillin/clavulanate, one control: meloxicam, one control: phenobarbital; one control: coadministration of tiaprofenic acid and cefazolin, one control: amoxicillin/clavulanate, one control: coadministration of nabumetone and chlorzoxazone, one control: cefazolin.

致謝

1. 所有作者感謝臺大醫院藥劑部及病歷室的資料提供及陳建煒博士、李文宗博士的諮詢指導。
2. 感謝 Internal Medicine Journal 編輯委員會授權轉譯。

參考文獻(References)

1. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600–7.
2. Huff JC. Erythema multiforme. In: Sams WM, Lynch PJ, eds. Principles and Practice of Dermatology, 2nd edn. New York: Churchill Livingstone; 1996; 483–90.
3. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Erythema multiforme. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al.* eds. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, 5th edn. New York: McGraw-Hill; 1999, 636–44.
4. Rzany B, Correia O, Kelly J, Naldi L, Anquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 2190–4.
5. Chou BL, Chou CT, Lee CF. A clinical analysis of the Stevens-Johnson syndrome. *J Med Sci* 1988; 9: 131–8.
6. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839–42.
7. Li TH, Chan YC, Sun CC. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis – antecedent drug exposures in 99 hospitalized patients. *Dermatol Sinica* 1996; 14: 119–25.
8. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al.* eds. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, 5th edn. New York: McGraw-Hill; 1999; 644–54.
9. Practice Management Information Corporation. International Classification of Diseases. 9th revision. Clinical Modification, 6th edn. Los Angeles: PMIC; 2001; 391.
10. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H *et al.* The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43–7.
11. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O *et al.* An international collaborative case-control study of

- severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1099–108.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.
13. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J *et al.* Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry. *Clin Epidemiol* 1996; 49: 769–73.
14. Steven KH, Kenneth HK, Teri HB, Kirsten KN, Wendy LB, Sara LS *et al.* eds. Facts and Comparisons: Drug Facts and Comparisons, 55th edn. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001; 377–9.
15. Steven KH, Kenneth HK, Teri HB, Kirsten KN, Wendy LB, Sara LS *et al.* eds. Facts and Comparisons: Drug Facts and Comparisons, 55th edn. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001; 1028–9.
16. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M *et al.* A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127: 831–8.
17. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Stolley PD *et al.* Using a claims database to investigate drug-induced Stevens-Johnson syndrome. *Stat Med* 1991; 10: 565–76.
18. Steven KH, Kenneth HK, Teri HB, Kirsten KN, Wendy LB, Sara LS *et al.* eds. Facts and Comparisons: Drug Facts and Comparisons, 55th edn. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001; 1039–42.

ADR 通報之藥品分析

Olanzapine

陳怡珊^{1,2}、謝維清^{1,2}

¹臺灣東區藥物不良反應通報中心、²慈濟醫院藥劑科

審稿：張景瑞¹、吳如琇²（¹國泰綜合醫院精神科 主任、²前台大醫院藥劑部 組長）

前言

Olanzapine 為一非典型抗精神病藥物 (Atypical antipsychotic agents)，屬於 thienobenzodiazepine 類的衍生物，除了對 Dopamine 接受器之阻斷作用外，主要作用是在於阻斷血清素 (Serotonin) 的接受器。Olanzapine 於 1996 年通過美國 FDA 核准，1999 年在台灣上市，目前有口服及注射兩種劑型，其口服劑型適應症為：精神分裂症及其他明顯有正性及/或負性之精神病、雙極性疾患之躁期發作、預防雙極性疾患之復發，注射劑型則用於成人精神分裂及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。臨床上 olanzapine 常見的副作用有：體重增加、食欲亢進、高血糖、嗜睡、頭暈、靜坐不能、手足水腫、姿勢性低血

壓、口乾、便秘、肝臟氨轉移酶 (ALT/SGPT、AST/SGOT) 之數值短暫上升等。

根據全國藥物不良反應通報中心自民國八十八年至民國九十五年的統計，olanzapine 在抗精神病的藥物中屬於高通報數的藥物，因此本研究收集了所有的通報案例加以分析及整理，以期了解國內 olanzapine 不良反應之表現型態，提供醫療人員參考。

資料分析

本研究收集了自八十八年至九十五年八月的通報案件，通報個案基本資料詳見表一。調查期間全國 olanzapine 藥物不良反應通報案件

表一 通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	67	100
通報來源		
藥廠	33	49.3
醫學中心	16	23.8
區域醫院	10	14.9
地區醫院	5	7.5
其他	2	3.0
未知	1	1.5
通報者		
藥廠	33	49.3
醫師	15	22.3
藥師	14	20.9
其他醫療人員	4	6.0
未知	1	1.5
發生年度		
88	1	1.5
89	10	14.9
90	6	9.0
91	14	20.9
92	11	16.4
93	6	9.0
94	11	16.4
95(1-8)	8	11.9
性別		
男性	34	50.7
女性	33	49.3
年齡分佈		
≤19	7	10.4
20-29	19	28.4
30-39	16	23.9
40-49	10	14.9
50-59	5	7.5
60-69	6	9.0
≥70	3	4.4
未知	1	1.5
平均值(範圍)	37(12-78)	

總計 67 例，每年通報案例約 10 例上下。通報者以藥廠 33 例 (49.3%) 佔近一半之通報；醫療人員亦佔了近一半之通報數共 33 例 (49.3%)，其中包括：醫師 15 例 (22.3%)、藥師 14 例 (20.9%) 以及其他醫療人員 4 例 (6.0%)。通報案例依性別分析，男性計 34 例 (50.7%)、女性計 33 例 (49.3%)。發生不良反應病患的年齡主要分佈於 20-50 歲，約佔總通報案例的 67.2%。

不良反應的特性分析整理於表二，其中依不良反應的結果分析：有 6 例為死亡，其中一例病患於門診就診時昏迷後送至急診，血糖值為 2200 mg/dL，轉入加護病房，因呼吸衰竭死亡，相關性評為極有可能；另一案例則為病患自殺致死，相關性評為可能；有一例因腦溢血死亡，資料不全；有兩例分別為呼吸衰竭、心肺衰竭死亡；另有一例因長期臥床褥瘡感染，導致敗血症死亡；上述 4 例與 olanzapine 之相關性均存疑。危及生命的 1 個案例出現抗精神病藥惡性症候群 (Neuroleptic Malignant

Syndrome, NMS), 相關性為極有可能。有 23 例導致病人住院; 延長病人住院的有 5 例; 需作處置以防永久性傷害的有 9 例; 其他類案例計 18 例; 有 5 例未知。依不良反應的嚴重度分析: 中度佔最多, 共 34 例 (50.7%); 其次為輕度, 計 19 例 (28.4%); 重度案例為 9 例 (13.4%), 有 2 例無法評估; 3 例未知。依可疑藥品與不良反應的相關性分析: 大部份的案例其相關性為可能, 共 32 例 (47.7%); 極有可能的有 16 例 (23.9%), 2 例評為確定, 有 9 例存疑, 4 例無法評估, 以及 4 例未評估。

不良反應的症狀依通報案件數分佈比例整理於表三, 所有通報的不良反應案例中, 精神/神經系統的症狀佔了大部份, 包括: 精神分裂症惡化、錐體外症狀 (Extrapyramidal Syndrome, EPS)、眩暈、嗜睡、精神激動、自殺、帕金森氏症、癲癇、幻覺、失眠、易怒、意識混亂、過動等, 在代謝系統方面則有: 體重增加、高血糖、高血脂等不良反應, 其他症狀

有: 水腫、皮膚紅疹、白血球減少症、低血壓、肝功能異常等。

表二 不良反應特性

項目	個數	百分比(%)
發生 ADR 的結果		
死亡	6	9.0
危及生命	1	1.5
導致病人住院	23	34.3
延長病人住院時間	5	7.4
需作處置以防永久性傷害	9	13.4
其他	18	26.9
未知	5	7.5
嚴重度		
輕度	19	28.4
中度	34	50.7
重度	9	13.4
無法評估	2	3.0
未知	3	4.5
相關性		
存疑	9	13.4
可能	32	47.7
極有可能	16	23.9
確定	2	3.0
無法評估	4	6.0
未評估	4	6.0

表三 不良反應症狀

不良反應症狀	個數	百分比(%)
精神分裂症惡化	8	10.8
高血糖	7	9.5
錐體外症狀	6	8.1
眩暈	4	5.4
體重增加	4	5.4
帕金森氏症	4	5.4
昏迷	3	4.1
嗜睡	3	4.1
精神激動	3	4.1
水腫	2	2.7
皮膚紅疹	2	2.7
自殺	2	2.7
流涎	2	2.7
高血脂	2	2.7
腹痛	2	2.7
癲癇	2	2.7
QT 波延長	1	1.4
幻覺	1	1.4
心肺衰竭	1	1.4
失眠	1	1.4
白血球減少症	1	1.4
低血壓	1	1.4
抗精神病藥惡性症候群	1	1.4
肝功能異常	1	1.4
呼吸衰竭	1	1.4

不良反應症狀	個數	百分比(%)
易怒	1	1.4
急性肌張力不全	1	1.4
敗血症	1	1.4
視聽幻覺	1	1.4
嗜中性白血球減少症	1	1.4
意識混亂	1	1.4
過動	1	1.4
語言及行為障礙	1	1.4
顫抖	1	1.4

討論

非典型抗精神病用藥在代謝方面之不良反應主要以食慾及體重增加、高血糖、高血脂來表現。有一追蹤服用 olanzapine (5-20 mg/day) 達 3 年之研究指出，病患於服藥後體重平均約增加 6.26 公斤，且於服藥後約 39 週體重即無明顯之變化，而服用 haloperidol (5-20 mg/day) 之組別於服藥 1.15 年後體重平均僅增加 0.69 公斤，兩組病患體重之增加有明顯差異 ($p < 0.001$)。該研究亦指出 olanzapine 之服用劑量與病患體重之變化並無明顯之相關¹。此次通報案例中，有一例服用 olanzapine 約 3 個

月後體重增加 10 公斤，同時合併有高血糖症狀，另有一例則於服藥後約 2 個月體重增加 5 公斤，於停用 olanzapine 1 個月後體重減輕 2 公斤。體重增加亦是其他疾病的危險因子，例如高血糖、高血壓、高血脂等，因此有學者認為，olanzapine 引起之高血糖、高血脂是體重增加所致²。在血糖調控之影響方面，有多篇研究比較 olanzapine 與其他抗精神病用藥對血糖之影響，其中有報告指出服用 olanzapine、clozapine 等非典型抗精神病藥物的病人與服用典型抗精神病用藥或控制組比起來有較高比率出現血糖過高之情形²⁻⁴。有案例報告指出病患在服用 olanzapine 後出現新發病之糖尿病及酮酸中毒之情形，於停藥後仍有部份病患需持續以藥物控制其血糖⁵，亦有病患因 olanzapine 引發糖尿病造成酮酸中毒而死亡的報告⁶。服用 olanzapine 導致血糖異常之機轉不明，但與 olanzapine 有關的體重增加、高脂血症、高胰島素血症（hyperinsulinemia）與胰島素抵抗（insulin resistance）的出現是高血糖

或糖尿病發生之直接或間接的因子⁴，而且糖尿病的致病因子眾多，包括：年齡、家族史、抽煙等⁹。根據統計美國男性其年齡介於 20-39 歲者糖尿病之盛行率約 1.1%⁷，而罹患精神分裂症病患（年齡介於 18-44 歲）其糖尿病之盛行率則約 5.6-6.7%⁸，因此疾病本身之影響亦無法排除⁹。所以若將病患之高血糖或糖尿病單純歸咎於 olanzapine 或其他非典型抗精神病用藥，確有可議之處。本次 7 例導致高血糖的個案中僅兩例註明同時有體重增加之情形，一例體重減輕，其他 4 例未註明體重變化。與高血糖類似，在高血脂的發生案例中亦通常合併了體重增加之情形：Osser 等人的研究顯示，在服用 olanzapine 12 週後病患體重平均增加 5.4 公斤，三酸甘油酯增加 60 mg/dL，而膽固醇僅增加 3 mg/dL¹⁰；Sheitman 等人亦針對服用 olanzapine 達 16 個月的病患進行分析，病患體重平均增加了 10 公斤，三酸甘油酯增加 70 mg/dL，而膽固醇則無顯著的變化¹¹。本次分析的案例有兩名高血脂之不良反應亦皆

以三酸甘油脂上升來表現，但均未註明個案之體重變化。

根據統計，服用 olanzapine 之病患約有 15% 至 32% 發生錐體外症狀 (EPS)，包括：帕金森氏症 (8%~20%)、靜坐不能 (5%~11%)、肌肉張力不全 (dystonia) (2%~3%)、運動困難及其他動作異常 (1%-5%) 等¹²。與 risperidone、haloperidol、sertindole、clozapine、sulpiride 等藥比較，服用 olanzapine 出現上述錐體外症狀不良反應的比率較低¹³。有研究觀察到，服用 olanzapine 導致的錐體外症狀可能與服用劑量 (> 20 mg/day) 成正相關¹⁴。雖然一般普遍認為非典型抗精神病用藥導致帕金森氏症的發生率較典型抗精神病用藥低，然而 Rochon 等人的研究顯示，若選用強度較強或劑量較高的非典型抗精神病用藥，仍是有導致帕金森氏症的危險性¹⁵。Olanzapine 導致的其他神經系統方面不良反應中以嗜睡佔較高比率，發生率約為 26%，嗜睡的發生率和該藥之服用劑量成正相關；無力及暈眩也有大約

10%~15% 之發生率¹⁶。癲癇的發生率並不高 (0.9%)，可能與病患之過去病史及併用藥品之交互作用有關連¹⁷。曾有報告指出病患於使用 olanzapine 後發生抗精神病藥惡性症候群 (NMS)，但發生率極低。NMS 最早發生於服藥後 2 至 4 天，最晚於服藥後 1 年發生，病患通常會出現 creatine phosphokinase (CPK) 值上升，尿中的 myoglobin 值亦可能上升，病患出現高燒及肌肉僵直，於停藥及給予支持療法後，NMS 即獲得緩解^{18,19}。

Olanzapine 雖為一抗精神病用藥，服用後亦有精神疾病惡化、復發等報告，包括：行為躁動、意識混亂、躁症、強迫症、恐懼症、個性改變等¹²。據 Baker 等人的研究指出，與安慰劑組相較之下，服用 olanzapine 之病患其發生躁症、強迫症惡化之情形與服用安慰劑組並無顯著差異^{20,21}。關於 olanzapine 引起之強迫症，亦有數篇案例報告，其中一案例為一名 35 歲男性於服用 olanzapine 3-4 週後，其強迫症狀惡化，於調整 fluvoxamine

劑量後症狀改善²²。

隨著使用經驗的增加，非典型抗精神病用藥的藥物不良反應，也逐漸被確認。與其他類用藥相較，國內抗精神病用藥不良反應之通報率明顯較低，然而由此次全國 olanzapine 之通報案例分析仍可觀察到其不良反應之表現與國外文獻之回顧及案例報告是相呼應的。藉由此研究與討論，希望讓國內相關醫療學者更加認識非典型抗精神病藥物之不良反應，以提昇病患用藥安全。

參考文獻

1. Kinnon BJ, Basson BR, Gilmore JA, et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
2. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243-8.
3. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-45.
4. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561-6.
5. Goldstein LE, Sporn J, & Brown S. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40: 438-43.
6. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, et al. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. *American J Forensic Medicine & Pathology* 2004; 25(2): 172-5.
7. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24.
8. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-12.
9. Melkersson K & Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004; 64: 701-23.
10. Osser DN, DN, Najarian DM & Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 767-70.
11. Sheitman BB, Bird PM & Binz W et al. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1471-2.
12. Micromedex® Healthcare Series, 2006; **129**.
13. Gomez JC, Sacristan JA, Hernandex J, et al: The

- safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study). *J Clin Psychiatry* 2000; 61(5): 335-43.
14. Bronson BD & Lindenmayer JP: Adverse effects of high-dose olanzapine in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 382-384.
15. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, et al: Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1882-8.
16. Beasley CM Beasley CM Jr, Tollefson G, & Tran P: Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111-23.
17. Lee JW, Crismon LM, & Dorson PG: Seizure associated with olanzapine. *Ann Pharmacotherap* 1999; 33: 554-5.
18. Apple JE & Van Hauer G: Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy. *Psychosomatics* 1999; 40(3): 267-8.
19. Moltz DA & Coeytaux RR: Case report: possible neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6): 485-6.
20. Baker RW, Milton DR, Stauffer VL, et al. Placebo-controlled trials do not find association of olanzapine with exacerbation of bipolar mania. *J Affective Disorders* 2003; 73(1-2): 147-53.
21. Baker RW, Ames D, Umbricht DS, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(1):89-93.
22. Morrison D, Clark D, Goldfarb E, et al. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 855.

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：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：高純琇
編輯委員：石麗鳳 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圃 陳恆德 廖繼洲
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 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> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：啟耀印刷事業有限公司
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄