



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2006.June. Vol.14

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	7
國內藥物不良品回收事件.....	10
醫材回收事件	10

專題報導

使用老藥也要小心：抗精神病用藥鹽酸硫代利嗪（thioridazine HCl）...	11
使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑病患的肝功能檢測之探討-以某醫學中心為例...	18
國內臨床試驗風險控管機制.....	23

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. NovoSeven®相關重要警訊 (2005 年 12 月 05 日刊於 ADR 網站)

諾和諾德藥廠於 2005 年 11 月底通知醫療人員關於 NovoSeven®第七凝血因子之警語及不良反應的仿單變更，此新訊息是根據非血友病患之臨床試驗，及上市後藥品之安全監測，新訊息包含如下：

警語：目前尚無法得知血友病患者使用 NovoSeven®發生栓塞不良反應之危險程度，但相信其可能性很低。患有多發性血管內凝血 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)、撞擊傷害、敗血症等之病患，發生栓塞的危險性可能增加。目前亦無法得知非血友病患者使用 NovoSeven®發生動脈及靜脈栓塞不良反應之危險程度。一項以非血友病腦內出血老年人病患為對象所做之臨床研究，顯示使用 NovoSeven®可能潛在增加發生動脈栓塞不良反應的危險性，包括心肌缺氧、心肌梗塞、腦缺氧和/或梗塞。

不良反應：上市後經驗：從藥品上市後經驗得知，NovoSeven®用於有凝血病變或無凝血病變之病患可能導致血液中 D-dimer 值升高、心肌梗塞、心肌缺氧、腦梗塞或缺氧、血栓靜脈炎、動脈栓塞、深部靜脈栓塞、與相關的肺栓塞、及一些過敏反應的個別案例，其中包含休克性過敏反應。但因資料來自自發性通報報告，因此無法估計其發生頻率及不良反應與用藥之因果關係。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#NovoSeven>

2. Epogen®、Procrit® (epoetin alfa) 及 Aranesp® (darbepoetin alfa) 相關重要警訊 (2005 年 12 月 12 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局 (FDA)、Ortho Biotech 及 Amgen 藥廠通知醫療人員，Epogen®、Procrit® (epoetin alfa) 以及 Aranesp® (darbepoetin alfa) 於 2005 年 11 月修改仿單的「警語」、「注意事項」、「副作用」和「劑量及投予方法」欄。仿單標示修改安全性資訊內容如下：從藥品上市後經驗得知，對紅血球生成素產生中和性抗體的病患接受紅血球生成素製劑 (Epogen®、Procrit®、Aranesp®) 治療時，會發展成為純紅血球發育不全 (pure red cell aplasia) 或產生抗紅血球生成抗體性貧血 (anti-erythropoietin antibody-associated anemia) 以及有或無血球減少的嚴重貧血。在以皮下注射方式投予紅血球生成素的慢

性腎衰竭病患，此不良反應的發生更加顯著，故慢性腎衰竭（CRF）及洗腎患者不應以皮下注射（SC）方式給予，只可靜脈（IV）給藥。當有病患對 erythropoietin 製劑突然失去反應，伴隨有嚴重貧血、網狀血球數偏低時，須評估失效的原因，包括是否產生抗紅血球中和性生成素抗體（neutralizing antibodies to erythropoietin）。若懷疑有“產生抗紅血球生成抗體性貧血”的現象時，須停止使用所有的紅血球生成素製劑，因紅血球生成素製劑的抗體會產生交叉反應。已產生抗體的貧血患者禁用紅血球生成素製劑。同時須與製造廠連絡，以分析其抗體為結合或中和性抗體。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#epoetin>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#aranesp2>

3. Paroxetine 相關重要警訊（2005 年 12 月 16 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2005 年 12 月發佈 paroxetine 安全警示：最近兩項臨床試驗結果顯示，paroxetine 會增加產生畸胎的危險性，尤其是心血管方面之發育不良。基於以上的新資訊，paroxetine 的懷孕分級已從 C 級更改為 D 級。正服用 paroxetine 的病患，若發現懷孕或正處於妊娠前三個月時期，醫療人員應告知患者，警告其對胎兒所帶來的潛在危險。病人應考慮停用 paroxetine 或改用其他抗憂鬱藥物，如要繼續使用 paroxetine，應權衡其利益及對胎兒所帶來的潛在危險。一般不應建議妊娠前三個月之病人，或用於計畫懷孕的病人開始使用 paroxetine。

最近兩個未出版的流行病學臨床研究初始報告分析結果顯示：於妊娠前三月時期服用 paroxetine 會增加產生某一特殊型式畸胎的危險性，在一個基於瑞典全國註冊資料 (Swedish national registry data) 的臨床研究顯示，胎兒於母體懷孕初期暴露於 paroxetine 的環境中，其心臟缺陷發生之危險性較全國註冊人口增加近兩倍（2% vs. 1%），而大部分心臟缺陷為心房或心室中隔之缺陷。

另一臨床研究以美國保險申報資料為基礎，胎兒母體於妊娠前三個月暴露於 paroxetine 的環境中，其發生心血管畸形的危險性為母體妊娠前三個月服用其他抗憂鬱藥物的 1.5 倍（1.5% vs. 1%），而在此臨床研究中大部分心臟缺陷為則為心室中隔缺陷。胎兒母體於妊娠前三個月暴露於 paroxetine 的環境中，亦與總體先天畸形（包括心血管畸形）有關，其危險性為母體妊娠前三個月暴露於其他抗憂鬱藥物的 2 倍（4% vs. 2%）。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Paxil3>

4. Avandia® (rosiglitazone)相關重要警訊 (2006 年 01 月 09 日刊於 ADR 網站)

葛蘭素藥廠曾收獲 Avandia®(rosiglitazone)所引起非常罕見之上市後藥品不良反應報告。病人服用 Avandia®會引發糖尿病引起之黃斑部水腫 (diabetic macular edema)或會使原有之糖尿病黃斑部水腫惡化。在大部分的案例中，病人同時患有周邊性水腫；在有些案例，糖尿病黃斑部水腫在停藥後改善或痊癒；而在一個案例中，糖尿病黃斑部水腫在劑量減低後消失痊癒。

糖尿病黃斑部水腫典型的發生與視網膜病變相關，但其較可能發生於視網膜病變發展之過程中。糖尿病黃斑部水腫之危險因子包括：糖尿病、視網膜病的出現、高血壓、和血糖控制不佳。糖尿病黃斑部水腫之症狀包括：視力模糊或視力扭曲、色彩之敏感度減低、和對黑暗的適應度降低。

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

5. WinRho® SDF (Rho (D) Immune Globulin Intravenous 【Human】) 相關重要警訊 (2006 年 01 月 18 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局 (FDA)、Cangene, Baxter Healthcare 藥廠發佈通知：

WinRho® SDF (Rho (D) Immune Globulin Intravenous 【Human】) 仿單中「警語」、「注意事項」及「副作用」部份已作修正。修正後的藥品仿單提供了二項重要的藥物安全資訊。

- (1) 持續性上市後藥物安全監視顯示，WinRho® SDF 會引起罕見但嚴重甚至有時會導致死亡的血管內容血及潛在嚴重性的併發症，如：原發性血小板減少性紫斑症 (ITP) 病患使用後會引發散播性血管內凝血。開方醫師須與病患討論有關 WinRho® SDF 的益處及危險性，提醒罹患 ITP 的病患使用 WinRho® SDF 後會有血管內容血的危險性 (背痛、發冷顫抖、發燒、尿液變色、尿液排出量減少、體重突然上升、水分滯留/水腫及呼吸短促)，有任何症狀產生時須立即通知開方醫師。
- (2) 水溶液態型 WinRho® SDF 藥品中的麥芽糖，會使非 glucose-specific 的血糖監測系統出現假性高血糖值之錯誤判斷 (如：使用 glucose dehydrogenase pyroroloquinolonequinone (GDH-PQQ) 或 glucose-dye-oxidoreductase 測定法)。使用含麥芽糖的水溶液態型 WinRho® SDF 的病患，務必使用 glucose-specific 的血糖監測系統測定或監測其血糖。

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

6. Elidel®(pimecrolimus)與 Protopic®(tacrolimus)相關使用警訊 (2006 年 01 月 20 日刊於 ADR 網站)

FDA 日前通過關於 Elidel®(pimecrolimus)軟膏與 Protopic®(tacrolimus)軟膏仿單內容之修訂。新仿單內容包含其可能引發癌症之加框警語，及發送給病人之藥品須知。新仿單同時也澄清這些藥品建議作為二線治療用藥，這表示其他局部處方用藥應先嘗試使用。小於兩歲之孩童不建議使用這些藥品。

濕疹(eczema)或異位性皮膚炎(atopic dermatitis)為嬰幼兒最常見的皮膚疾病之一，影響 10-15%的孩童人口。雖然引起異位性皮膚炎的原因不明，但一般認為可能與過敏或免疫機轉有關。有慢性搔癢及乾性皮膚的病人，因為摩擦及抓癢而導致紅腫及皮膚傷害。兩種藥品塗抹於皮膚皆可幫助控制濕疹，但因其對身體免疫系統有多方影響，所以其確切作用機轉不明。

加框警語告知醫療人員長期使用這些藥品之安全性尚未確立。雖然廠商已針對其可能引發癌症之可能性進行臨床實驗，但結果完成需要幾年之後，在這段期間，當藥品正確使用對病患有利；例如，當其他局部處方用藥使用無效或不建議使用時，使用這些藥品可能有效。這些藥品建議短期使用，但如病患需要較長的治療時間，治療可以在停藥一段時間後重複開始。病患如症狀惡化、發現感染、或症狀在治療六週後未好轉，需通知所屬醫生。

病患藥品須知提供消費者如何安全使用這些藥品的資訊。藥師在調劑這些藥品的同時必須提供藥品須知給病患，並建議病患完整閱讀其內容，如有問題可提出與醫療人員討論。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01299.html>

7. Ketex® (telithromycin) 相關重要警訊 (2006 年 01 月 24 日刊於 ADR 網站)

Annals of Internal Medicine 於 2006 年 01 月 20 日發佈一篇期刊文章：報導三位病患在服用 Ketek® (telithromycin)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 發現這些病患均在同一區域接受醫師治療。惟這些發現在此時並無法釐清其對此事件發生所具之重要性。

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

8. Clozaril® (clozapine) 相關重要警訊 (2006 年 01 月 26 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局 (FDA)、Novartis 藥廠通知醫療人員，Clozaril® (clozapine) 仿單中「警語」、「配伍禁忌」、「注意事項」及「副作用」部份已作修正。修正後的藥品仿單提供了下列的藥物安全資訊：

- (1) 在評估精神藥理及藥物諮詢委員會 (Psychopharmacological Drugs Advisory Committee)

2003 年 6 月會議建議內容之後，美國食品藥物管理局 (FDA) 修正 Clozaril®

(clozapine) 的血液監測頻率如下：

- ◆ 服用 clozapine 的患者須定期接受白血球 (WBC) 計數和絕對嗜中性細胞球 (ANC) 計數的檢查。
- ◆ 初始服用 clozapine 患者之白血球數 $\geq 3500/\text{mm}^3$ ，絕對嗜中性細胞球 (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ 。
- ◆ 初始服用者前六個月每星期及後六個月每二星期乙次必須進行白血球 (WBC) 計數和絕對嗜中性細胞球 (ANC) 計數的檢驗，以確保白血球與絕對嗜中性細胞球計數正常 (正常值：白血球數 $\geq 3500/\text{mm}^3$ ，絕對嗜中性細胞球 (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$)。
- ◆ 開方醫師須注意，服用 clozapine 後有中度白血球減少現象的病患 (即 $3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$ ，和/或 $1500/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$)，治癒後再給予 clozapine 會引發顆粒性白血球缺乏症的危險性。中度白血球減少症治癒後，若須再給予 clozapine，則必須接受每星期的血液評估且持續一年。

- (2) Clozaril® (clozapine) 不建議用於治療癡呆性精神病，因它可能會增加老年癡呆性精神病 (dementia-related psychosis) 患者的死亡率。在對四種非典型抗精神分裂藥物 (aripiprazole, olanzapine, risperidone, quetiapine) 的 17 項有安慰劑對照的臨床研究所進行的分析顯示，老年癡呆患者治療組的死亡率約為安慰劑的 1.6-1.7 倍。雖然

死因不同，但多數與心臟有關（如心力衰竭或猝死）或死於感染（肺炎）。非典型抗精神分裂藥物根據其化學結構分成三類，這三類藥物均可導致高的死亡率，因此 FDA 認為這一後果可能與所有非典型抗精神分裂藥物（包含 clozapine）的一般藥理作用有關。

(3) 上市後藥物安全監視顯示：Clozaril® (clozapine) 對麻痺性腸隔 (paralytic ileus) 患者為禁忌，clozapine 會引起高膽固醇血症 (hypercholesterolemia) 及高三酸甘油脂血症 (hypertriglyceridemia) 的不良反應。

(4) 與 citalopram 併用時，會使 clozapine 的血中濃度上升。

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

二、醫材安全資訊

1. Gambro Prisma® 連續式腎臟替代系統相關安全警訊

(2006 年 03 月 13 日刊於 ADR 網站)

Prisma®系統是使用於病患急性腎衰竭或者體液過載 (fluid overload) 時，連續將物質或體液移出病患的一種裝置，現約有 5000 台分佈在全球醫療院所，包含美國境內的 1900 部機器，這部機器在執行連續性腎臟替代治療 (CRRT) 時，會因為病患的脫水過多導致嚴重的不良反應，至今有 9 件死亡與 11 件嚴重傷害的案例，與過度脫水問題有關，這個問題之所以會發生，是在面臨“不適當的體重改變”警報時，未做適當的處理而且繼續治療所導致，這個問題可能因為軟體問題或者操作介面而更加惡化。

2005 年 8 月 16 日，Gambro 公司發佈新聞稿與“全球安全警訊”給所有 Prisma®系統使用者，解說如何降低使用該裝置時所產生的風險，同時其後續的行動方面案，包括提供使用者警告標籤貼於機器上及在操作手冊中追加警告內容，並提供教育訓練課程教使用者如何避免及處理這個問題。

FDA 再次強調在操作 Prisma®時要特別小心，避免過多的水分從病患移除，護理人員必須嚴格遵守操作說明（包括：製造商的使用說明、操作者手冊以及 Prisma®系統控制面板介面）。

護理人員必須特別注意“不適當的體重改變”這個警報，這些警報是設計用來警覺使用者在 CRRT 過程中有水分不均衡的狀態，如果不處理警報發生的原因而繼續治療，過多水分將從病患移除，這將會導致嚴重傷害或死亡。這可能是儀器設計造成的問題，目前 FDA 與廠商正在研究當中。

國外廠商建議事項：

如果因未能即時更換相關受影響的產品而必須繼續使用時，廠商建議依下列指示操作來降低可能的危害：

- (1) 使用前：利用目視檢查壓力傳感器 (access pressure pod) 如果發現本體與固定端之間的接縫有不對稱的空隙或裂痕，請馬上拔除並隔離勿使用。
- (2) 使用後，套件移除前：當相關導管從病人身上移除後，降低透析液管路壓力，請依下列流程卸載相關管線。
 - i. 分離抗凝血劑注射導線
 - ii. 連接壓力傳感導線到抗凝血劑注射導線
 - iii. 鬆開壓力傳感導線與抗凝血間的管路
 - iv. 按下卸載 (unload) 功能鍵 (此時不要移除壓力傳感套件壺)
 - v. 至少等待兩秒以上，待系統內壓力自行降低
 - vi. 從設備上移除壓力傳感器及其管路套件
- (3) 丟棄任何在此程序中所使用 (或被污染) 的套件及包裝袋

國內不良反應通報事件情形：目前國內進口商並無進口受影響產品；本中心亦無類似之 ADR 通報事件。

摘自：

<http://adr.doh.gov.tw/adr-med/mainnews-1.asp?ID=74&title=&table=LatestNews&dsn=&sub=2&Continue=Y&query>

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/022706-gambro.html>

2. 『病床設計準則』相關安全警訊 (2006 年 03 月 29 日刊於 ADR 網站)

FDA 於過去二十一年間陸續收到 691 位病患受困於病床之通報事件；其中有 413 人死亡、120 人受傷及 158 位病患因醫護人員之介入而倖免於難。病患由於身體被病床的某些部位卡住，例如床墊和護欄邊緣的空隙等，困於病床而可能導致病患窒息或死亡。長期安養機構為最主要發生病床受困危險之場所；在醫院或者安養機構的老年人 (特別是身體虛弱、意識不清、焦躁不安或無法控制身體動作的病患) 為易受傷之高危險群。雖然病患被病床夾住之傷害事件不多，但 FDA 認為實際發生之頻率遠高於通報數目，且為發生嚴重傷害事件之訊息表徵！因此為了提昇使用病床之安全性而發佈說明。此次新聞說明並非針對特定病床或廠商，日前 FDA 已公告 "Hospital Bed System Dimensional and Assessment Guidance to Reduce Entrapment ref "，提供製造商設計製造新病床的設計

標準及注意事項。同時也提供使用單位如何檢視現行使用中之病床危險性及未來採購新病床之參考準則，以減少日後病患臥床受困之風險！詳細病床準則請參考。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/beds/>

3. 博士倫瑞霖鎖水全效保養液相關重要使用警訊（2006年04月11日刊於ADR網站）

美國疾病管制局與FDA發佈隱形眼鏡藥水相關使用訊息。近來美國疾病管制局接獲109例真菌角膜炎通報事件（目前尚未完成逐件審查），其中通報資料完整之30件案例中，有28人配戴隱形眼鏡習慣；這28人之中，確認有26人使用博士倫瑞霖隱形眼鏡保養液產品。目前美國疾病管制局與FDA現正調查中，美國博士倫公司也主動暫停供貨。真菌角膜炎是一種嚴重的角膜感染；造成此感染之危險因子包括：創傷、慢性眼睛表層疾病、缺乏免疫力，少部分原因是由隱形眼鏡造成。在美國約有3千萬人使用隱形眼鏡，每年因隱形眼鏡使用不當（多為整夜使用）而造成角膜炎之機率約萬分之四~十二。

★給醫療人員之建議：

- （1）若病人已患有真菌角膜炎，請取檢體以化驗確認之。
- （2）建議病人應立即至眼科就診。
- （3）立即通報全國藥物不良反應通報中心。

★給隱形眼鏡配戴者之建議：

- （1）使用肥皂及清水以清洗雙手，待手部乾爽之後，再取用隱形眼鏡。
- （2）遵照醫師指示之隱形眼鏡配戴時間表。
- （3）務必遵行醫師、製造商提供之隱形眼鏡清洗步驟及保養流程。
- （4）隱形眼鏡保存盒必須保持乾淨，並每3~6個月更換一次。
- （5）若是您的眼睛出現泛紅、疼痛、流淚不止、視力模糊及輕微過敏症狀時，請立即卸下隱形眼鏡並與您的眼科醫師聯絡。

國內不良反應通報事件情形：目前國內廠商並未進口受影響產品；本中心亦無類似之ADR通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/safety/041006-keratitis.html>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. Bard Composix Kugel Mesh X-Large Patch 一級回收事件

(2006 年 03 月 07 日刊於 ADR 網站)

回收原因：Composix Kugel Mesh Patch 疝氣修補網用於修補外科手術後腹部切口傷疤引起的疝氣，經由小切口手術將疝氣修補網修補在腹壁內側。Composix Kugel Mesh Patch 內的記憶形狀環"memory recoil ring"可能斷裂，造成腸穿孔或慢性腸痛管。

回收產品編號：41XMXXX-M = 2002、41XNXXXX-N = 2003、43XMXXXX-M = 2002、43XOXXX-N = 2003、43XOXXXX-0=2004、43XOPXXX-P = 2005 (本回收通告不包含貨號第四碼為 M、N、O 或 P 以外的產品)

建議事項：1.要求該公司立刻清查國內 Composix Kugel Mesh Patch，並回收上列貨號產品。
2.各醫療院所應立即停用上列貨號之 Bard Composix Kugel Mesh Patch 人工網膜。

國內處理情形：

(1)經查，國內代理廠商為巴德股份有限公司；台灣地區已有 16 件受影響產品進口；8 件已植入病患，8 件已退運原廠。

(2)巴德股份有限公司已將 Composix Kugel Mesh Patch 之特定批號退回原廠。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-122205.html>

2. FDA 公告 Total Knee®自願性回收事件 (2006 年 04 月 04 日刊於 ADR 網站)

Ossur公司於2006年3月29日聲明對其Total Knee®人工膝關節之1100, 1900, 2000與2100等型號作全球性全面回收。此次自願性回收肇因於某些型號的Total Knee裝置單元，在其軸心上可能含有無法正常使用的栓。實際上，因產品失效而導致意外事件發生之機率低於百分之一。截至目前為止，並無意外事件或傷害通報事件。

廠商處理情形：Ossur公司暫時停止Total Knee的銷售與運送並已經知會美國FDA與其他國家的相關機關其實行回收行動的決定。

國內不良反應通報事件情形：目前國內並無類似 ADR 通報事件。

摘自：http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/ossur03_06.html

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全國藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

專題報導

使用老藥也要小心：抗精神病用藥鹽酸硫代利噻 (thioridazine HCl)

黃育文

衛生署藥政處

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

含鹽酸硫代利噻（thioridazine HCl）成份製劑之抗精神病藥於 1969 年在臺灣被核准上市，至 2005 年 6 月 Novartis 瑞士總公司自動將該成份藥品撤離全球市場，約歷經臨床使用 36 年時間，在國外更使用超過 40 年，算是祖母級藥品。衛生署核准適應症為「躁病、精神病狀態、攻擊性與破壞性之行為障礙」，是一種 phenothiazine 類的抗精神病治療藥品，口服後由腸胃道吸收，經由肝臟代謝。

Thioridazine (Melleril®) 藥品之原開發廠 Novartis 瑞士總公司，在 2004 年 12 月進行該藥品之風險效益評估 (benefit/risk assessment)，以二項主要原因決定將該成份藥品撤離

市場：(1) 該藥品不再能達到臨床預期療效，(2) 臨床資料顯示，精神分裂症 (schizophrenia) 患者服用該成份藥品有導致心跳之 QTc 波間隔延長 (QTc prolongation)、心律不整 (cardiac arrhythmias) 及猝死 (sudden death) 之虞，基於目前已有其他較安全之抗精神病用藥，因此自全球回收該藥品。為了避免長期服用該藥品之患者，停藥後出現戒斷等不良反應現象，故 Novartis 總公司決定緩衝半年，讓醫師為病患慢慢改變替代藥品，至 2005 年 6 月 30 日止停止供應或製造該成份藥品^{1,2}。

此一消息經由世界衛生組織全球藥物安全監視中心 (WHO, Uppsala Center for International Drug Safety

Monitoring) 發行的 Pharmaceutical Newsletter³ 公布出來，也進而引發各國紛紛針對該成份製劑進行療效及安全性評估。

衛生署評估情形

世界衛生組織的 Pharmaceutical Newsletter 發布 Novartis 藥廠將自全球下架 thioridazine 成份藥品的消息後，衛生署即同時（2005 年）彙集國內、外相關資料，經由衛生署藥物審議委員會初步評估與衛生署審慎研議，依據現有資料顯示，以 1993～2004 年間來看，每一年度每一病人之 QTc 波間隔延長之發生率約為 1.3~8.9/100,000（比罕見疾病發生率更低，我國罕見疾病定義為每 1 萬人約有 1 人罹患之發生率以下），延長時間約 30 毫秒於是衛生署於 2005 年 6 月 17 日公告再評估結果，該成份藥品雖無立即下市之危險，為確保病患用藥安全，要求該成份藥品仿單應加註「該藥品因有導致 QTc 延長、心律不整及猝死之危險，原開發廠自 2005 年 6 月起停止供應該成份藥品之所有製劑，醫生處方該藥品予患者時應嚴

密監視其不良反應之情形」等警語，然後給予一年緩衝期（至 2006 年 6 月 30 日止）再評估該抗精神病用藥於臺灣臨床上使用之情形⁴。

衛生署復於 2006 年 6 月再次彙整廠商所提供之資料，再次評估含 thioridazine 成份藥品之臨床使用安全/療效，thioridazine 在臨床上已使用多年，最可能引起的不良反應是 QTc 波間隔延長和心律不整，有鑑於很多抗精神病藥物皆有此不良反應，我國自 87 年迄今之不良反應通報資料庫僅有少數通報案例是屬於此類不良反應，且該藥品多為較資深之醫師為病患處方使用，因此尚無立即將 thioridazine 下市之必要，thioridazine 成份藥品除刊載已公告應加註警語「該藥品因有導致 QTc 延長、心律不整及猝死之危險，原開發廠自 2005 年 6 月起停止供應該成份藥品之所有製劑，醫生處方該藥品予患者時應嚴密監視其不良反應之情形」等內容外，亦應加強其不良反應通報，再給予 2 年評估期，2 年後依國內臨床使用風險與效益再評估之⁵。

先進國家使用情形

截至 2006 年 6 月止，先進國家針對該藥品所採取的措施：歐盟決定由各會員國自行處理，英國衛生部（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）先於 2005 年要求所有（含學名藥）thioridazine 成份藥品，全部停止販售，但於 2006 年 5 月更新的英國處方藥成份表（List A, May 2006）中仍列有 thioridazine 成份，由 MHRA 與藥品安全委員會（Committee on Safety of Medicines, CSM）共同決議要求該藥品加註「醫師為病患處方該藥品時，應進行心電圖監測和電解值測量，尤其在每次增加治療劑量後間隔 6 個月檢視一次，且治療需由最低可能劑量逐漸緩慢增加治療劑量」、「有心臟疾患（如心律不整、傳導阻滯、QTc 間隔延長等）之病人禁止使用該藥品」等警語，將 thioridazine 成份藥品限制於成人精神分裂症之二線用藥⁶。

美國 P.D.R.（Physician Desk Reference）2005 年版已查無收載 thioridazine，但是在 National Drug

Code Dictionary 中仍有含 thioridazine 成份藥品。FDA 於 2003 年核准該藥品仿單加框警語：「Thioridazine 製劑的治療劑量與導致 QTc 波間隔延長的不良反應有關，也有危及生命或導致猝死之虞...」，之後 2004 到 2006 年間，美國食品藥物管理局並未針對該成份藥品再進行評估或更新該藥品安全資訊⁷。

澳洲醫藥品集亦有收載 thioridazine 成份藥品，而其醫療性產品管理部（Therapeutic Goods Administration, TGA）之藥物不良反應諮詢委員會（Adverse Drug Reactions Advisory Committee, ADRAC）針對所有疑似因使用 thioridazine 成份藥品之不良反應通報案例進行評估，將品質不好的通報案例與引起不良反應原因不明確者去除後，約有 540 件不良反應通報與 thioridazine 有關（cases including medicines），若以該藥品發生不良反應的次數來看則約有 570 件次以上（自 1972 年 11 月迄今），所涵蓋的不良反應症狀則約有 1140 項之多，

其中與心臟功能有關的不良反應通報約有 35 件次。經過澳洲 TGA 審慎評估之後並未做出將該成份製劑撤離市場的決議⁸。

日本醫藥品集仍然有收載 thioridazine 做為情緒不安、焦躁、興奮、過動症、精神薄弱、老年精神病等精神症狀之不安、緊張及興奮等治療用藥，並記載：分析 1396 個治療病歷，發現 373 件曾因使用該成份藥品發生不良反應，其發生率約為 26%，其中與心臟功能有關的不良反應約 1%⁹。

紐西蘭經過藥物安全監視中心（New Zealand Pharmacovigilance Center）進行風險效益評估後，將 thioridazine 改為精神分裂症病患之第三線治療用藥，並嚴格限制該藥品不得與抑制 thioridazine 代謝藥品或任何延長 QTc 間隔延長的藥品同時使用，已存在 QTc 波間隔延長（QTc 間隔大於 500 毫秒）和有心律異常誘發因子之患者不能使用該藥品，準備使用該藥品之病患，其治療劑量應由最低有效劑量（200 公絲）開始，若

治療劑量每日超過 200 公絲（每日限量為 600 公絲），需由醫師嚴密監控服藥患者之不良反應情形¹⁰。

加拿大衛生部（Health Canada）發布 thioridazine 製劑之用藥警訊，以『曾有精神分裂症患者使用該藥品而引發致命性心律不整』之安全疑慮，先於 2001 年成立『Special access Program』密切監控 thioridazine 在加拿大的使用情形，復於 2005 年 9 月 8 日要求藥廠於 2005 年 9 月 30 日以前停止在加拿大販售該成份藥品（包含學名藥），正式將 thioridazine 製劑撤離加拿大市場。新加坡也跟著 Novartis 藥廠 2005 年的決定，直接將 thioridazine 成份藥品撤離新加坡市場¹¹。

Thioridazine 可能引起的不良反應

文獻已明載，初期、長期使用 thioridazine 成份藥品或遇劑量調整之患者可能出現嗜睡、口渴、鼻塞、心悸之不良反應，而夜間意識模糊、過動、昏睡、抗精神病藥物症候群、坐立不安、倦怠感、手指顫抖或頭痛等曾經有報告但很少發生，另外較嚴

重的不良反應包括：嚴重心律不整（torsades de pointes）、QTc 波間隔延長、猝死、再生不良性貧血、溶血性貧血、顆粒性血球缺乏症、腸管麻痺、視力模糊等。

Thioridazine 是經由細胞色素 P450 2D6 代謝，所以對該酶有抑制作用或同由該酶代謝的藥品，均可能使 thioridazine 的血中濃度升高而引起心臟毒性。Phenothiazine 類的抗精神病藥可能使心臟節律紊亂，嚴重者甚至致命，大部分專家認為此不良反應與劑量有正相關，因此醫師為患者處方 thioridazine 成份藥品時應特別注意其起始劑量，在每次增加調整劑量時都應監測患者之心電圖，亦不可驟然停藥^{12,13,14}。

精神分裂症病患以 thioridazine 成份藥品治療後可能增加心臟停止或心室性心律不整的危險，嚴重者也曾有導致猝死之案例，但多數認為前述不良反應與治療劑量有相關。因此，正在使用或準備使用該成份藥品的患者應檢測 QTc 間隔、血清鉀離子濃度並評估心律異常的危險因子，只

有當臨床使用效益高於可能發生之風險時才建議使用該藥品做為治療藥物。新病患在經過評估後必須以該藥品進行治療時，亦應從最低有效劑量（每天不超過 200 公絲）開始，且需在專業醫師監控下使用，每次增加或調整治療劑量時都需監測 QTc 間隔，倘若服用該藥品之患者 QTc 間隔持續大於 500 毫秒則應停藥，停藥時亦應緩慢的降低治療劑量，不可驟然停藥¹³。

病患服用 thioridazine 成份藥品若在建議使用劑量範圍內，可能引發的不良反應通常屬於輕微或暫時性，在長期服用 thioridazine 成份藥品之病患，停藥時特別容易出現急性行為混亂、情緒障礙或精神疾病復發，因此對於精神病患者之停藥或置換處方時應嚴密監視其生活狀況。

結論

衛生署核准含 thioridazine 成份藥品許可證共 31 張（其中 7 張為原料藥），所核適應症為：「躁病、精神病狀態、攻擊性與破壞性之行為障礙」，經衛生署依據國內、外

之安全資訊審慎評估後，公告該成份藥品應加註警語：「該藥品因有導致 QTc 延長、心律不整及猝死之危險，原開發廠自 2005 年 6 月起停止供應該成份藥品之所有製劑，醫生處方該藥品予患者時應嚴密監視其不良反應之情形」，由於心律不整的不良反應常不容易在臨床上被注意到，為了病患用藥安全，一級教學醫院已很少處方該藥品給病人。

Thioridazine 是抗精神病藥中較為便宜的藥品，然而其潛在的不良反應仍有危及生命之危險，雖然服用該成份藥物而引發心律不整至病患猝死案例在台灣尚未有報告過，衛生署亦未做出廢止該成份藥品許可證之裁決，希望持有含 thioridazine 成份藥品許可證藥廠與相關醫療人員，應積極監視該成份之臨床使用安全性，利用衛生署建置之全國藥物不良反應通報系統（全國藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>）積極通報，協助衛生署蒐集國內之該藥品安全性資料，共同為大眾用藥安全把關。衛生

署隨時監視國內、外藥物安全訊息，且已建立藥物安全主動監控機制，雖然 thioridazine 成份藥品還有 2 年（至 97 年 6 月 30 日止）的評估期，但衛生署對於藥物之安全與療效將隨時進行再評估，以確保民眾用藥安全。

提昇精神並患者之用藥安全，筆者藉此文章提醒醫療人員、健康照護者與患者，依據臨床治療經驗精神病患者不論是否正服用其他抗精神病藥物，皆可能因藥物之治療而使其臨床精神病症狀惡化或出現自殘行為、自殺意念（行為），尤其在開始治療或改變治療劑量時。患者服藥期間，患者本身及其照護者均需被明確告知應嚴密監視患者之臨床症狀的變化（包括是否有新症狀之發生），尤其曾有自殺行為或意念之高自殺危險性患者，若有上述情況發生時，應立即告知醫護人員。當病人之臨床精神異常症狀惡化、出現自殘行為、自殺意念（行為）、心律不整或新症狀發生，尤其是突然發生時，應積極考慮更改治療計畫，包括停用所使用藥品。

參考資料：

1. Weiden P. J. *et al.*. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10): 63-72.
2. Voruganti *et al.*. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57: 201-208
3. THIORIDAZINE withdrawn due to poor benefit/risk profile, WHO Pharmaceutical Newsletter 2005; No. 1.
4. 94 年 6 月 17 日衛署藥字第 0940 321413 號公告，available from: www.doh.gov.tw/ 相關資料/藥政
5. 95 年 7 月 13 日衛署藥字第 0950328747 號公告，available from: www.doh.gov.tw/ 相關資料/藥政
6. Available from: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=301
7. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/17923s49lbl.pdf>
8. Available from:<http://www.tga.gov.au/adr>
9. 日本醫藥品集 2006: 1277-79.
10. Available from: <http://www.medsafe.gov.nz/profs/adverse/minutes120.htm>
11. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/thioridazine_hpc-cps_e.html
12. Sean Hennessy *et al.*. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002. 325.
13. Claudia Stöllberg *et al.*. Antipsychotic Drugs and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 171-176.
14. Justo D. *et al.*. Torsade De points induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *International clinical Psychopharmacology* 2005; 20: 243-251.

專題報導

使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑病患的肝功能檢測之探討

以某醫學中心為例

蔡春玉^{1,2}，曾彥閔¹，陳玉瑩¹，許光陽²，陳恆德³

¹長庚醫院林口藥劑科 ²台北醫學大學藥學系 ³財團法人醫藥品查驗中心

審稿：林敏雄¹、高純琇²、(¹國泰醫院家醫科 主任、²國立台灣大學藥學系 副教授)

研究背景

HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)還原酶抑制劑主要用於治療高血脂症，在中央健康保險局 2003 年藥品使用量分析中，HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins)是前十大給付藥品中成長最高的藥品¹。除了嚴重的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)外，其亦會造成肝功能的異常²。因此美國食品藥物管理局(The Food and Drug Administration)要求上市的 HMG-CoA 還原酶抑制劑，在其仿單中建議病患於用藥期間，應分別是使用前、使用後三個月及之後每六個月需進行肝功能的檢測，以降低嚴重不良反應發生的可能性。

研究方法

本研究為回溯性(retrospective)研究。探討某醫學中心 2003 年至 2004 年間，950 位使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑且前一年未曾使用過 HMG-CoA 還原酶抑制劑的病患，其使用前及使用期間的肝功能檢測頻次，以及其發生肝功能異常(大於正常值上限三倍)發生的比例。

本研究中之肝功能檢測以 Alanine aminotransferase (ALT) 及 Aspartate aminotransferase (AST) 為主，而肝功能異常則定義為 ALT 或 AST 大於正常值上限三倍。開始使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑時，或前六個月內最近的肝功能檢測值稱為基礎肝功能檢測 (baseline liver function test)。開始使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑後，以及停止使用此藥物治療後四周內的肝功能檢測值稱為使用期

間的肝功能檢測 (follow-up liver function test)。

研究結果

本研究收入在 2003 年及 2004 年使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑且前一年未曾使用過此藥品的病患共 950 位，其中男性 538 位，女性 412 位，平均年齡為 58.6 ± 11.9 歲（表 1）。

收入本研究之病人中，其中有 450 位病人在用藥前有基礎肝功能檢測，占 47.4%。在 722 位使用 atorvastatin 的病患中，321 位（44.4%）的病患接受使用前的基礎肝功能檢測；而 228 位（31.58%）使用 fluvastatin 病患中，則有 129 位（17.86%）接受基礎肝功能檢測。在全部 950 位病人中，開始使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療後，有 430 位（59.56%）完全沒有接受使用期間的肝功能檢測，占 45.3%。

表 2 是依 statin 藥品使用時間來分析肝病患之功能檢測情形，可知有些病人即使使用 statin 藥物已長達 12 個月以上，但仍有 122 人（16.89%）沒有任何肝功能監視。有 253 位病人在使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑期

間，既沒有接受基礎肝功能檢測也無使用期間的肝功能檢測，占了 26.6%。

依病患之基礎肝功能檢測之數值來看，有 22 位病患在用藥前即有肝功能異常（大於正常值上限 3 倍）的現象，不過用藥後仍有 13 位之肝功能檢測值恢復為正常範圍，但仍有 7 位（31.8%）未有進一步之追蹤。而有基礎肝功能檢測之病人中，也有 177 人（佔全部之 18.6%）在用藥期間並無肝功能檢測資料。綜合而言，有 430 位（45.3%）病人在 HMG-CoA 還原酶抑制劑用藥期間並未有肝功能檢測的資料。而 520 位用藥期間有肝功能檢測者，其中有 17 位（3.3%）發生過肝功能異常（表 3）。

研究討論

本研究發現，使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑的病患中有 52.6% 沒有接受基礎肝功能檢測。而在接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療後，則仍有 45.3% 的病患不曾接受過肝功能檢測。若以使用藥品種類區分，使用 atorvastatin 的病患超過 5 成的比例沒有接受基礎肝功能檢測。然而不論

表 1：收入本研究病人之基本資料

Gender	N	%
Male	538	56.6
Female	412	43.4
Age (yr)		
<50	198	20.8
50 to <60	306	32.2
60 to <70	271	28.5
≥ 70	175	18.5
Average	58.6 ± 11.9	
Baseline liver function test		
Yes	450	47
No	500	53

是使用何種 statins 藥品，其繼續接受肝功能檢測的比例都不到 50%。而依 statin 藥品使用時間來分析肝病患功能檢測情形，隨著藥物使用時間增加，肝功能檢測頻次也隨之增加。使用 statin 藥品後，第一次肝功能檢測的時間點則是以一個月後、三個月內為最頻繁(24.6%)。

本研究發現 950 位使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑的病患，有 26.6%在療程中不曾接受任何肝功能

的檢測，因此也無從得知其肝功能之變化。而在有檢測值可追蹤的病人中有 3.3%的病患，在使用 statin 期間發生肝功能異常。若和國外文獻³比較，本研究不曾接受使用期間的肝功能檢測比例為 45.3%，遠高於國外報導之 27%，而該研究之使用 statin 期間發生肝功能異常的比例為 9%，則較本研究之 1.8%增加 4-5 倍。

然而另一篇國外文獻⁴則對使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑如此定期檢測是否有其必要？其研究指出 HMG-CoA 還原酶抑制劑發生肝功能異常的比率為 1.0%，在考慮同時使用藥物及自身疾病下，並無和 HMG-CoA 還原酶抑制劑的使用有關聯。

因此雖然病患在使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑期間發現有肝功能異常現象，然而此異常的發生和 HMG-CoA 還原酶抑制劑使用之間的關聯性仍需要進一步評估。雖然目前已有相關的工具可評估藥物引起的肝毒性，如 Maria⁵發展的 clinical diagnostic scale (CDS)，能依分數的高

表 2.依 Statin 藥品使用時間，病人之基礎肝功能檢測頻率及使用期間肝功能檢測頻次之分佈

Baseline liver function test	Number of follow-up test(s)	<3 months (N=43) N (%)	3 to < 6 months (N=111) N (%)	6 to <12 months (N=460) N (%)	12 to 24 months (N=336) N (%)	Total (N=950) N (%)
Yes	0	12 (27.9)	31 (27.9)	99 (21.5)	35 (10.4)	177 (18.6)
	1	2 (4.7)	16 (14.4)	75 (16.3)	36 (10.7)	129 (13.6)
	2	1 (2.3)	5 (4.5)	50 (10.9)	29 (8.6)	85 (8.9)
	3	0 (0)	4 (3.6)	34 (7.4)	21 (6.3)	59 (6.2)
No	0	22 (51.2)	36 (32.4)	108 (23.5)	87 (25.9)	253 (26.6)
	1	6 (14.0)	15 (13.5)	54 (11.7)	59 (17.6)	134 (14.1)
	2	0 (0)	4 (3.6)	25 (5.4)	30 (8.9)	59 (6.2)
	3	0 (0)	0 (0)	15 (3.3)	39 (11.6)	54 (5.7)

表 3. 使用 Statin 藥品，異常肝功能發生之分佈

Follow-up test , N(%)			
Baseline Test	Abnormal	Normal	No data
Yes	Abnormal (N=22)	13 (1.4)	7 (0.7)
	Normal (N=428)	252 (26.5)	170 (17.9)
No (N=500)	9 (0.9)	238 (25.1)	253 (26.6)
Total (N=950)	17 (1.8)	503 (52.9)	430 (45.3)

低評估其藥物和肝毒性之間的關聯性。然而由於本研究為回溯性設計，且研究對象皆為門診病患，因此在利用 CDS 評估是否為藥物所引起肝毒性的可能性時，會因病患發生肝功能異常時的紀錄不完整，而導致無法進一步評估其關聯性。建議未來進行類似研究時，需立即收集相關資料，以確立 HMG-CoA 還原酶抑制劑和肝功能異常之間的關聯性。

結論

雖然肝功能異常與藥物之間的關聯性、或是影響肝功能檢測頻次的因子，仍需進一步評估。然而本研究發現在某醫學中心，病患接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療時，只有不到半數有接受基礎肝功能檢測，以及只有 54.7%病患接受肝功能的追蹤。而 520 位可追蹤病患中有 3.3%的使用者發現有肝功能異常的現象。此結果實需要醫療人員的重視。

參考文獻

1. 中央健康保險局。藥品使用量分析。2003。
- 2.Charles FL, Lora LA, Morton PG, et al. Drug information handbook. Lexi-Comp Inc.13th edition.
- 3.Susan EA, James GD, K. Arnold C, et al. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. Pharmacoeconomics and drug safety 2003; 12: 307-313
- 4.Christopher CS, Lana IB, Roger BD, et al. Screening for statin-related toxicity. Archives of internal medicine.2003; 163:688-692
- 5.Maria VA, Victorino RM. Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. Hepatology 1997;26:664-669

專題報導

國內臨床試驗風險控管機制

邵愛玫¹、蔡承恩²、高純琇³

財團法人醫藥品查驗中心¹臨床藥學研究員、²醫事審查員、³副執行長

前言

臨床試驗執行過程中，落實嚴重不良事件通報制度，不僅可以確保試驗執行之品質，更能於試驗藥品可能對受試者發生傷害時，及時偵測到，進而確保受試者之安全！

依據國內「藥品臨床試驗申請須知」（91年6月頒佈）以及「藥品優良臨床試驗準則」（94年1月頒佈）之規定，凡於國內執行臨床試驗皆須遵守通報嚴重不良事件之規定！本文將簡介目前國內臨床試驗通報制度，期盼所有臨床試驗執行者能藉此更瞭解國內之臨床試驗監測機制。

壹、國內臨床試驗安全性通報制度
（關於通報制度提及之專有名詞定義，詳見表一。）

依據藥品優良臨床試驗準則，彙整國內通報制度規定，如下：

一、快速通報的範圍：

根據第一百零六條規定，『受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。而試驗委託者獲知嚴重不良事件，應於規定期限內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料。發生未預期之嚴重不良事，試驗主持人應立即通知人體試驗委員會及主管機關。』

簡言之，凡國內所執行的臨床試驗，不論其目的為學術研究或查驗登記用，於試驗執行過程中一旦發生

任何嚴重不良事件，試驗委託者皆須快速通報至衛生主管機關或其委託機構（亦即醫院人體試驗委員會）。但若該嚴重不良事件為先前試驗不曾觀察到的（主持人手冊未曾記載），一旦發生此類型事件，可能對受試者產生立即危害，因此則試驗主持人不僅須通報至試驗委託者，亦須立即通報至人體試驗委員會及主管機關。

二、 通報之責任義務分

1. 試驗主持人責任：

（1）第一百零六條：『受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。發生未預期之嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知人體試驗委員會及主管機關。』

（2）第一百零七條：『發生與試驗藥品安全性評估相關之不良反應或

異常實驗室檢查時，試驗主持人應於試驗計畫書規定之時間內向試驗委託者提出書面報告』。

（3）第一百零八條：『發生死亡病例時，試驗委託者、人體試驗委員會與主管機關得要求試驗主持人提出驗屍報告、最終醫療紀錄及其他任何額外資訊。』

2. 試驗委託者責任：

（1）第一百零六條：『試驗委託者獲知死亡或危及生命之嚴重不良事件，應於獲知日起七日內通報主管機關或其委託機構，並在獲知日起十五日內提供詳細書面資料。』

（2）第一百零九條：『以下情形發生時，試驗委託者應立刻通知試驗主持人、試驗機構及主管機關：

- i. 可能危害受試者安全之新發現。
- ii. 影響試驗執行之新發現。
- iii. 影響人體試驗委員會同意試驗繼

續進行之新發現。』

(3) 第一百十條：『試驗委託者應向主管機關提出最新安全性報告』。

三、 快速通報時間規定：

依據第一百零六條規定，

1. 試驗委託者獲知死亡或危及生命之嚴重不良事件：

應於獲知日起七日內通報主管機關或其委託機構，並在獲知日起十五日內提供詳細書面資料。

2. 試驗委託者獲知死亡或危及生命以外之嚴重不良事件：

應於獲知日起十五日內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料。

四、 快速通報安全性資料方法：

1. 通報方式：書面通報，傳真或郵寄方式通報。

2. 通報內容：依據國內藥物不良反

應通報中心所製訂的通報表格

(最新版本為：2005 年 12 月)，

主要通報內容應包括五大項：

(1.)行政資料(通報者、通報來源、試驗資訊)。

(2.)病人基本資料(識別代號、性別、年齡、身高、體重)。

(3.)不良事件情況/產品所致問題(不良事件後果、通報事件或問題之描述、檢查及檢驗數)。

(4.)懷疑藥品(包括西藥及中草藥)、用藥情形、可疑藥品、併用藥品)。

(5.)試驗醫師評估藥品與 SAE 之因果關係，分為五大類確定相關(certain)、很可能相關(probable/likely)、可能相關(possible)、不太可能相關(unlikely)、不相關(unrelated)。

五、 其他通報規定：

國內 93 年 10 月 26 日衛署藥字第 0930333419 號公告之說明五：

「為健全我國藥物不良反應通報資料庫，所通報有關臨床試驗之嚴重不良事件（SAE），試驗委託者於計畫執行結束後，將解碼後試驗期間之 SAE 報告函送全國藥物不良反應通報中心，並副知本署。」

由於國內通報資料庫，並未先經試驗委託者或試驗主持人先行判定與藥品之因果關係，所以即使嚴重事件發生時，亦無法判其重要性，故補充公告要求規定須檢送解碼後試驗期間 SAE 報告。

貳、 國內通報制度與國際通報制度之差異性：

國際 ICH E2A 裡規定，僅須通報單一個案的嚴重未預期藥物不良反

應（Single Cases of Serious, Unexpected ADRs; SUADRs），另規定任何會影響到該試驗藥品的風險利益評估結果、足以改變藥品服用方式或臨床試驗執行等資訊時亦需快速通報，例如：

1. 預期性嚴重藥物不良反應若發生率持續增高，且達到具臨床意義標準時。
2. 對某族群產生明顯危害。例如：發現某藥品對於危及生命的疾病缺乏療效。
3. 動物試驗中有重大的安全性發現。例如：發現試驗藥品可能具致癌性。

誠如上述，國際通報制度強調的是法規單位能及時監測到與試驗藥品具合理因果且嚴重之安全性資訊（SUSARs），而國內通報範圍較廣，須通報所有嚴重不良事件(SAE),

表一：基本專有名詞定義

專有名詞	定義
藥品不良反應	「藥品優良臨床試驗準則 第三條第十三款」 使用藥品後所發生之有害且未預期之反應。此項反應與試驗藥品間， 應具有合理之因果關係 。
不良事件	「藥品優良臨床試驗準則 第三條第十四款」 受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。 <u>此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要</u> 。
嚴重不良事件	「藥品臨床試驗申請須知」規定 國內『嚴重程度』僅用於規範嚴重不良事件，區分為六種嚴重程度 (1) 死亡。 (2) 危及生命。 (3) 導致病人住院或延長病人住院時間。 (4) 造成永久性殘疾。 (5) 先天性畸形。 (6) 其他需作處置以防永久性傷害的不良事件。
未預期之藥品不良反應	未明文定義。

國內法規單位接獲通報資料後，須再進一步分析因果關係及事件發生之預期性，才能獲得真正屬於 SUSARs 之個案，主要目的是為了培養試驗主持人以及試驗委託者通報之習慣！

參、結語：

國內跨國性試驗申請數量逐年增加，顯示國內執行臨床試驗能力已逐受國際肯定，而在此同時更須特別加強臨床試驗通報制度之重要性，藉以提升國內臨床試驗執行品質，期盼國內試驗主持人及試驗委託者皆能

確實遵守臨床試驗通報制度，以期能及時保障受試者之安全！

肆、參考文獻：

1. 「藥品臨床試驗申請須知」91年6月
2. 「藥品優良臨床試驗準則」94年1月
3. ICH Harmonized Tripartite Guideline E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 1994.

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