



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2005. Sept. Vol.11

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. 靜脈注射 bisphosphonates 相關重要警訊.....	2
2. Novantrone® (mitoxantrone)相關重要警訊	2
3. Sustiva® (efavirenz)相關重要警訊.....	2
4. Iressa® (gefitinib) 相關重要警訊	3
5. Mifepristone 相關重要警訊.....	4
6. Fentanyl 貼片劑公共衛生警訊.....	4

專題報導

醫療器材不良反應通報系統在優良製造規範(GMP)的角色	6
ADR 通報之藥品分析--吩坦尼(Fentanyl).....	10
相對通報比與相對通報勝算比應用於發現藥物不良反應訊息.....	16

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

1. 靜脈注射 bisphosphonates 相關重要警訊

諾華藥廠於2005年5月5日通知醫療人員關於靜脈注射 bisphosphonates, Aredia® (pamidronate disodium) 及 Zometa® (zoledronic acid) 用於癌症病人發現有頷骨壞死 (Osteonecrosis of the Jaw; ONJ) 的不良反應事件，在用此類藥物治療期間，應盡量避免侵入性的齒科治療程序。

處方開立訊息建議癌症病人：

在開始靜脈注射 bisphosphonates (Aredia®及 Zometa®) 治療前接受齒科檢查；並且在接受 bisphosphonates 治療期間，應避免侵入性的齒科治療程序，病人若發生頷骨壞死 (ONJ)，齒科手術可能會使病人情況更為惡劣，醫師的臨床判斷應針對每個病人利益/危險來作評估。

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

2. Novantrone® (mitoxantrone) 相關重要警訊

Serono 因接獲上市後監視期間的不良反應報告，已於今年三月重新修訂 Novantrone® (mitoxantrone for injection concentrate) 仿單，並於近期通知醫療人員關於此項變更。通知信函中提供 Novantrone® 治療多發性硬化症 (MS) 病人所引發的心毒性及續發急性骨髓性白血病 (secondary acute myelogenous leukemia; AML) 之訊息。報導顯示在 Novantrone® 治療的初期會發生心功能減退的現象，所以新仿單陳述在治療前及每次施予 Novantrone® 劑量前，均需執行心功能之監測，詳細請參閱產品仿單”加框警語”、”警語”、和”劑量及給藥”部分。

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

3. Sustiva® (efavirenz) 相關重要警訊

必治妥施貴寶 (Bristol-Myers Squibb) 於今年三月通知醫療人員 efavirenz 仿單中懷孕注意事項之變更。Efavirenz 之懷孕分級類別 (pregnancy category) 已從 C 級 (對胎兒的傷害無法釐清) 更改為 D 級 (證據顯示具胎兒危險性)。此項變更起因於四份新生兒神經管缺陷之回溯性報告，女性在妊娠首三個月服用 efavirenz，引發包括三例腦脊髓膜膨出 (meningomyelocele) 及一例

Dandy Walker Syndrome 之胎兒神經管缺陷案例，因女性在妊娠首三個月服用 efavirenz 可能危害胎兒，所以女性服用 efavirenz 期間應避免懷孕。

有懷孕可能的女性在開始 efavirenz 治療前，應接受妊娠檢查。如果在妊娠首三個月服用 efavirenz，或是服藥期間懷孕，醫療人員需告知病人服藥可能對胎兒帶來傷害。雖然目前尚無針對懷孕婦女所作之適當臨床試驗，然而只有在無其他治療選擇，或給藥之利多於弊時，方可在妊娠首三個月服用 efavirenz。服用 efavirenz 時屏障避孕(barrier contraception)需與其他避孕方式一併使用，若一旦發現懷孕，需告知開方醫師。

胎兒在子宮內暴露於含有 efavirenz 的環境中，進而產生缺陷的資料非常有限。回顧 206 位接受含 efavirenz 療程之女性懷孕結果 (207 個胎兒)，多數曾在妊娠首三個月服用，5 例新生兒缺陷發生於 188 位妊娠首三個月暴露於 efavirenz 之婦女；而 13 位妊娠次三個月及妊娠末三個月暴露於 efavirenz 之婦女並無任何新生兒缺陷的發生。雖然這些缺陷案例尚未和使用 efavirenz 的因果關係被確立，然而相似的缺陷曾在 efavirenz 之臨床前動物試驗發現，值得特別注意。

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

4. Iressa® (gefitinib) 相關重要警訊

美國食品藥物管理局 (FDA) 近期公佈 gefitinib (Iressa®) 之仿單標示更新，規定 Iressa® (gefitinib) 需在有條件的情況下用於癌症病患。目前或曾經對 Iressa® (gefitinib) 有效的病患須在醫師的許可下使用。FDA 同時也通過了 Astra Zeneca 藥廠的風險管理規劃 (Iressa Access Program)，有條件地使用 gefitinib 於下列病患：

- (1) 使用中且對 Iressa® (gefitinib) 有療效之病患。
- (2) 曾經使用且對 Iressa® (gefitinib) 有療效之病患。
- (3) 在 2005 年 6 月 17 日之前，邀入經 IRB 通過執行之非新藥查驗登記 (non-Investigational New Drug) 臨床試驗的病患或新病患。

Iressa® (gefitinib) 為上皮生長因子受體之酪胺酸激酶酵素口服抑制劑 (EGFR tyrosine kinase inhibitor)，於 2003 年 5 月核准上市，用於治療對 platinum 及 docetaxel 無效的非小細胞肺癌。初期，gefitinib 及 erlotinib 皆核准用於治療非小細胞肺癌，惟 Tarceva® (erlotinib) 改善生存者的基礎下通過此適應症。Iressa® (gefitinib) 之替代指標

(surrogate endpoint)為腫瘤的反應率；使用此藥病患的腫瘤反應率約10%。FDA很謹慎的回顧二件Iressa® (gefitinib)臨床試驗治療失敗的資料。其中一件臨床試驗對象，為進行或轉移性非小細胞肺癌病患，且之前有一至二次的療程失敗。在此大型試驗的對象中，有1,692位病患接受Iressa® (gefitinib)或安慰劑的治療。結果顯示，Iressa® (gefitinib)對整個病人群及對有高EGFR表現者都沒有顯著的療效或生存期效益。然而，具EGFR高表現者則對Tarceva® (erlotinib)有良好的反應。第二件試驗對象，為第三期非小細胞肺癌病患，病患經過完整的誘導、整合化療及放射治療後，給予Iressa® (gefitinib)或安慰劑作維持療法，其結果無法支持Iressa® (gefitinib)對非小細胞癌病患有顯著的療效或生存期效益。

目前，FDA未考慮將Iressa® (gefitinib)從市場中撤回。新的臨床試驗仍在進行中，俟該試驗完成後，將有更完整的資料分析其療效。Iressa® (gefitinib)未來的臨床角色，取決於此項新臨床試驗的結果。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05htm#Iressa>

5. Mifepristone 相關重要警訊

衛生署再次提醒，使用mifepristone藥品有出血引起細菌感染之危險，婦女民眾應在合格婦產科醫師監督下正確使用美國藥物食品管理局(FDA)發布藥物安全資訊，指出自2003年9月至2005年6月接獲4起因使用mifepristone (Mifeprex 200 mg, 即RU486)引起嚴重出血導致感染併發敗血症，甚至死亡之案例。因此要求該藥品之仿單除了加註出血可能引起細菌感染無發燒症狀之敗血症等警語標示外，另需加重說明正確使用方法及使用該藥品後應追蹤出血狀況並注意噁心、嘔吐、下痢、虛弱與腹痛等副作用。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05htm#Miferex>

6. Fentanyl 貼片劑公共衛生警訊

行政院衛生署管制藥品管理局7月19號管製字第094830071號公告：「使用吩坦尼穿皮吸收貼片劑的安全警訊」。摘要內容如下：

- ◆ 吩坦尼貼片是強力的麻醉性止痛藥，過量中毒會致死。醫師處方給病患時，應該要使用可達到緩解疼痛的最低劑量。

- ◆ 吩坦尼貼片不應該使用於短期的疼痛、非持續的疼痛、或手術後的疼痛。吩坦尼貼片只應該用於已經使用過其他麻醉性止痛劑（也就是確定可耐受類鴉片止痛劑 opioids）的病患，還有使用短期的止痛劑確無法有效控制的慢性疼痛病患。
- ◆ 使用吩坦尼貼片的病患及他們的照顧者，應該被告知該貼片安全使用的說明，同時正確遵照該說明的指示。這些指示都在說明書中可以看到。
- ◆ 使用吩坦尼貼片的病患及他們的照護者，應該被告知安全存放該貼片及安全棄置使用過的貼片，不再需要使用或有瑕疵（不良品）貼片的處理方法。吩坦尼貼片應該要放在不會被兒童拿得到的安全處，對於使用過的貼片、不再需要使用或有瑕疵（不良品）貼片，要將具黏性的那一面對折黏起來後沖到馬桶內。（註：在國內的管制措施是，對折後放入原包裝袋中，請病患回診時或請家屬帶回原處方醫院，交給藥局處理銷毀，並作成記錄備查）。
- ◆ 處方吩坦尼貼片的醫療專業人員、使用該貼片的病患、使用該貼片病患的照護者都應該知道吩坦尼過量中毒的各種症狀。該症狀包括呼吸困難、呼吸深度變淺、深度睡眠、無力正常思考、無力正常說話及行走、有快昏倒的感覺、頭暈，假如這些症狀發生時，病患及照護者應該立刻求醫。
- ◆ 如果病患使用其他會影響腦部功能的藥物、喝酒（包括啤酒、葡萄酒、水果酒類、烈酒）、體溫升高或處在高熱的環境下、使用其他影響吩坦尼在體內代謝的藥物（註：含有以下成分的藥品 ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, and nefazodone），使用吩坦尼貼片的病患體內吩坦尼的量會突然增高且具有危險性，或會發生來自吩坦尼的強烈反應。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentanyl.htm>

如果您想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊，請將您的基本資料(姓名、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、欲寄送之 E-mail) 以 E-mail 的方式寄到 adr@tdrf.org.tw，您就可以定期收到我們的藥物安全資訊囉！！

醫療器材不良反應通報系統在優良製造規範 (GMP)的角色

鄭宗記、曾靖嫻、林峰輝

醫療器材不良反應通報中心

審稿：高純琇（國立台灣大學藥學系 副教授）

醫療器材的使用乃是現代化醫療照顧體系的重要特徵之一，其在傳統經驗式診斷與藥品治療之外，提供了量化性與多樣性診斷與治療的新增方法與工具。隨著機電與資訊工業技術的快速發展，醫療器材的數量與種類呈現急劇的發展，使得醫療照顧體系中不論在數量與成本金額上均逐年增加，因此不論在醫療院所內的後勤技術管理或衛生主管機關對於醫療器材的管理均漸成重要的課題。此外，就公共衛生需求觀點考量，在儘速提供可靠有效的醫療器材與使用安全確保的管理措施之間的取捨，在在地考驗著衛生主管機關以及醫療照顧體系的提供者的智慧。

醫療器材上市後品質管理系統的建立有助於完整的醫療器材管理體系的建構，先進國家對於此系統的推動視為不可缺少的一環。我國衛生主管機關衛生署在推動藥品不良反應通報系統已有數年的經驗與成

效，近年來更進一步將醫療部分納入成為完整的藥物不良反應通報系統。經過歷年的推動與推廣活動，醫療院所與醫療器材廠商對於本通報系統的推動已有初步的認識，並且漸持正向的態度視之，此乃數年辛勤努力的初步成果。

醫療器材不良反應通報系統對於通報規定的法源依據源自於根據藥事法第四十五條之一¹規定所訂定之「嚴重藥物不良反應通報辦法」²（民國 93 年 08 月 31 日公發布實施）之行政命令，其中對於要求通報是以較為「嚴重」（導致延長住院，永久性殘疾或死亡）的事件為主要的要求範圍，其違反之法律效果則以藥事法相關規定辦理。另有依據藥事法第四十五條第二項規定訂定之「藥物安全監視管理辦法」³對於衛生主管機關所指定的（新上市）醫療器材進行安全監視，該產品廠商負有積極蒐集資料與通報的義務。上述兩項管理法規層面

的行政命令著重於對於特定嚴重事件有關或有所疑慮之醫療器材的通報賦予強制要求規定，並建立起其執行之法源依據，就管理策略考量而言具有提綱挈領並手段與目的符合比例原則的特徵。然而一般民眾或廠商容易誤認除了這些嚴重與強制規定項目外，並不需要通報。

在現實運作經驗觀察，包括醫療院所從業人員與醫療器材廠商的通報者對於事件應不應該通報的判定存在著模稜兩可的為難境地，特別是對於並非極度嚴重(例如造成死亡)事件的通報在非法規強制通報規定與公司政策間的拿捏間無所適從。從公共衛生利益的觀點，對於任何有所疑慮的不良事件均鼓勵通報，以豐富資料庫進而增進預防性風險管理的功能。然而對於廠商而言，關於醫療器材不良反應通報事項的活動，是否僅是「嚴重性」的事件必須通報，存在著通報必要性的想法有待釐清。

對於醫療器材製造商而言，今(2005)年乃是面對法規要求變動衝擊最大的一年，自6月20日起全面實施新醫療器材管理法，為了符合衛生主管機關的法規要求，醫療器材製造商必需符合醫療器材優良製造規範GMP⁴的規定。相同地，代理商亦應具有符合品質管理系統(例如ISO-9000⁵ & 13485⁶)的相關證明文件。就製造商與代理商而言，取得衛

生主管機關所核准的上市許可乃是商業上最為重要的課題，因此取得優良製造規範或品質管理的認證是必要的基本門檻。從作業流程觀之，這些活動均集中在醫療器材上市前的管理活動，不論對於廠商或衛生主管機關而言，均花相當大的精力在於上市前的業務，以確保廠商利益或公眾利益。一般將醫療器材不良反應通報系統歸為上市後的品質管理活動(或稱系統)，而較少注意到不良反應通報系統與優良製造規範之間的關係。

檢視我國GMP醫療器材優良製造規範⁴(對應ISO-13485亦同)第十四部分，有關「矯正與預防措施」中涉及醫療器材上市後不良反應通報的具體要求措施，至少包括：

1. 製造業者應建立並維持書面回報系統，以供作早期品質問題之預警效果，俾能導入矯正與預防措施系統。
2. 製造業者應自上市後監督的資訊回報以獲取經驗，經檢討後構成回報系統的一部分。
3. 製造業者應維持所有客戶怨訴調查的紀錄。當調查報告顯示客戶怨訴與偏遠地區的業務有關時，相關資訊應在製造業者與偏遠地區間有所溝通。
4. 製造業者應制定當醫療器材發生傷害事件時，發生傷害事件時，向

中央衛生主管機關報備之通報程序。

第四與二項分別賦予製造商建立醫療器材不良反應通報的責任，以及資訊回饋至產品設計製造的品質管理系統中，而第一與三項則更將客戶怨訴資訊導入管理系統中，作為矯正與預防措施的訊息回饋源。由此部分優良製造規範的相關重點摘出即可了解到，有關醫療器材不良反應通報系統的執行確實包含於醫療器材優良製造規範之中，而非僅概念性的將其分類為上市後的活動，而與優良製造規範無關的想法。因此，即便無法律的強制規定，僅根據醫療器材製造規範的規定以及目前全面實施新醫療器材管理辦法的要求，廠商便應將醫療器材不良反應通報視為其品質管理系統的一部份。衛生主管機關更可根據上述規定，透過上市前審核檢視醫療器材製造上是否建立通報處理系統，並且藉由查廠作業稽核此通報作業的落實與成效。

美國的醫療器材通報系統中具有強制性的規定醫療器材廠商負有定期通報的責任，定期通報之規定主要的管理策略在於推動廠商內部建立常規性產品不良反應處理的機制，將處理責任落實至廠商內部。我國對於嚴重不良反應事件定有強制通報之法律規定，且已有不良醫療器

材強制回收之行政命令規範。此外，基於醫療器材上市產品之品質確保的行政管理責任，在醫療器材優良製造規範中已將此精神與作法融入其中，對於衛生主管機關與廠商而言，落實優良製造規範即已涵蓋將不良反應通報作業事項建構於廠商之常態性的品質管理活動中。將醫療器材不良反應通報與處理機制落實於廠商的常規品質管理作業中，乃是確保使用醫療器材安全與效能極為重要的管理機制之一。廠商若能落實優良製造規範的作為，則不良反應通報並非增加作業負擔，而是確立矯正與預防措施的常規作為。將廠商之醫療器材不良反應處理作業納入醫療器材優良製造規範(GMP)之查核與查廠的項目，並(或)做為器材初次查驗登記或許可證展延之審查項目，可有助於將上市後之醫療器材品質管理之策略落實並融入既有的管理機制中，而不會增加過多的行政工作量。

參考資料：

1. 藥事法 (民國 94 年 02 月 05 日修正)
2. 嚴重藥物不良反應通報辦法
(民國 93 年 08 月 31 日公告)
3. 藥物安全監視管理辦法(民國 93 年 09 月 20 日公告)
4. 醫療器材優良製造規範 GMP (民國 87 年公告)
5. ISO-9001: 2000, Quality management systems - Requirements
6. ISO13485 : 2003, Medical Devices – Quality Management Systems – Requirements for regulatory purposes

ADR 通報之藥品分析--吩坦尼(Fentanyl)

王芙蓉、李炳鈺

高雄長庚醫院 藥劑科

審稿：孫維仁¹、姜紹青² (¹台大醫院麻醉部 主任 ²和信治癌中心醫院藥劑科 組長)

前言

最近吩坦尼貼片因美國食品藥物管理局發佈傳出有 120 位疑似使用「吩坦尼止痛貼片」導致不良反應發生的病例¹，加上台灣模特兒林志玲大連墜馬引起多發性肋骨骨折之劇烈胸痛，骨科醫師開立吩坦尼貼片處方而事件而聲名大噪，讓民眾有許多錯誤印象，近來門診就有不少患者家屬擔心，頻頻詢問這類藥品的安全性！

吩坦尼 (Fentanyl) 是一個合成的類鴉片藥品，和 μ 接受器有選擇性的高度結合力，止痛強度約為 morphine 的 75-100 倍。吩坦尼高脂溶性、強效及低分子量之性質，使得它比嗎啡適合發展為穿皮貼片劑型 (transdermal therapeutic system, TTS)。吩坦尼的給藥途徑包括經黏膜運送、靜脈注射和最常用的經皮輸送 (商品名 Durogesic[®] 貼片，其劑型有 25、50、75、100 $\mu\text{g}/\text{小時}$)。一般 Durogesic[®] 貼片的劑型可提供 72 小時穩定且持續性的藥物釋放，且 Durogesic[®] 貼片在由皮膚移除後，血液中吩坦尼濃度在 17 小時 (範圍 13-22 小時) 後會降至 50%²。吩坦尼主要由肝臟代謝，約有

75% 吩坦尼代謝物和小於 10% 的原型會由尿液排除，在老人、惡病質或衰弱病患因對吩坦尼的清除率下降，可能導致吩坦尼的終端半衰期延長^{2,3,4}。衛生署核准的經皮下吸收之「吩坦尼」止痛貼片 (Durogesic[®] Patch) 之適應症為「需要鴉片類製劑之慢性疼痛及頑固型疼痛」。本分析報告係自全國藥物不良反應通報資料庫中，擷取吩坦尼相關不良反應通報個案，進行國人對於吩坦尼副作用的表現型態的分析，及該藥品使用安全性的探討。

資料來源及分析方法

本分析收集民國 89 年至 94 年 8 月間，通報至全國藥物不良反應中心之吩坦尼相關不良反應案件共 33 件。依通報案件之不良反應記錄表和審查結果，以敘述性統計方式呈現病患之基本資料、不良反應結果、嚴重度和通報症狀等。不良反應結果分為死亡、危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、需做處置以防永久性傷害、其他等。不良反應嚴重度則分為重度、中度、及輕度三等級，前

表一、通報個案基本資料

	通報件數(比例)
總通報件數	33
通報來源	
北區	9 (27.2%)
中區	5 (15.1%)
東區	2 (6.1%)
南區	17 (51.5%)
通報者	
醫師	2 (6.1%)
藥師	22 (66.7%)
其他醫療人員	5 (15.1%)
病患	2 (6.1%)
未註明	2 (6.1%)
平均年齡(歲)(範圍)	55 (1.8-83)
性別	
男性	13 (39.3%)
女性	19 (57.6%)
未註明	1 (3.0%)
吩坦尼劑型	
貼片	19 (57.6%)
注射針劑	7 (21.2%)
未註明	7 (21.2%)
不良反應之結果	
危及生命	5 (15.2%)
死亡	1 (3.0%)
延長病人住院時間	2 (6.1%)
需作處置以防永久性傷害	8 (24.2%)
造成永久性殘廢	1 (3.0%)
其他	16 (48.5%)
說明書記載	
是	33 (100%)
否	0
是否可預防	
是	0 (100%)
否	33

者為即導致直接或間接個案死亡、危及生命、需加護病房治療、需七天以上才能恢復、造成永久性殘疾或先天性畸形；中度為給予個案治療、使用

解藥、導致住院或延長住院時間；輕度為不及中度者。依據 Naranjo 評分⁵ 將不良反應與藥物之相關性分為存疑(≤ 0 分)、可能(1-4分)、極有可能(5-8分)和確定(≥ 9 分)。

結果與案例分析

至九十四年八月止，全國藥物不良反應通報資料庫中，共收錄 33 件使用吩坦尼造成不良反應的通報個案，其中 19 件為使用吩坦尼貼片，7 件為使用針劑、另有 7 件則未註明使用劑型。通報個案的平均年齡為 55 歲，範圍從 1.8 歲至 83 歲不等。通報來源：藥師 22 件(66.7%)、醫師 2 件(6.0%)、其他醫療人員 2 件(6.0%)、病患 2 件(6.0%)、另 2 件則未註明通報者。使用吩坦尼發生不良反應的結果，危及生命有 5 件(15.0%)、死亡 1 件(3.0%)、延長病人住院時間 2 件(6.1%)、需做處置以防永久性傷害 8 件(24.2%)、造成永久性殘廢 1 件(3.0%)、其他 16 件(48.5%)。

不良反應之嚴重度分析結果，重度案件有 7 件(21.2%)，不良反應結果造成死亡的有 1 件、危及生命有 5 件、延長病人住院時間 2 件、造成永久性殘廢 1 件；嚴重度為中度不良反應案件共 17 件(51.5%)、輕度的有 6 件(18.2%)、其餘 3 件為無法評估。不良反應與吩坦尼之相關性評估，以可能之 19 件(57.6%)最多、極有可能 9 件(27.3%)、存疑 2 件(6.1%)、無法評估有 2 件(6.1%)、確定 1 件(3.0%)。危及生命案件的不良反應與吩坦尼之相關性為極有可能 2 件、可能 2

件、無法評估 1 件；死亡案件與藥物之相關性為可能 1 件，該死亡案例因有其他致死的因素如吸入性肺炎造成呼吸衰竭等，故不良反應與吩坦尼相關性評估只為可能；造成永久性殘廢有 1 件(與藥物之相關性為可能)。

使用吩坦尼最常見的不良反應通報症狀為胃腸道系統有 8 件(24.2%)，其症狀為噁心嘔吐，其中有 2 件合併嗜睡；其次神經系統的副作用有 8 件(24.2%)，其中 4 件發生意識混亂、3 件發生嗜睡、1 件出現肢體抽搐的現象；過敏反應有 7 件(21.2%)，其中 5 件出現全身的過敏反應，2 件為皮膚癢；呼吸系統方面有 5 件(15.2%)，其症狀包括呼吸變慢或呼吸抑制；麻醉藥品過量通報案件有 4 案例；低血壓的個案則有 1 件。

不良反應通報個案中使用吩坦尼注射劑者有 7 件(21.2%)，貼片劑型者則有 19 件(57.6%)，其餘 7 件(21.2%)則未註明使用何種吩坦尼劑型。分析使用吩坦尼注射劑個案之不良反應嚴重度，重度有 4 件和中度有 3 件，其症狀包括全身過敏反應(3 件)、及低血壓、呼吸抑制、意識混亂、噁心嘔吐和頭暈各 1 件。而 19 件使用吩坦尼貼片之個案；不良反應嚴重度為重度者有 3 件(有 1 件死亡案例，其因有其他致死的因素如吸入性肺炎造成呼吸衰竭等，故不良反應與吩坦尼相關性評估只為可能)、中度 10 件和輕度 3 件，其餘 3 件為資料不足而無法評估，其症狀包括麻醉藥品過量症狀 4 件、呼吸變慢或呼吸受抑制 4 件、噁心嘔吐 4 件、意識混亂 3 件、皮膚癢 2 件、肢體抽搐 1 件和全身過

敏反應 1 件。

討論

吩坦尼不良反應通報個案中，重度案件包括全身過敏、呼吸抑制、麻醉藥品過量。通報案件中，使用吩坦尼針劑造成的不良反應較嚴重為全身過敏反應及呼吸抑制，而使用吩坦尼貼片通報個案的重度不良反應主要為麻醉藥品過量、呼吸抑制和嗜睡。其他通報之中/輕度的不良反應列於表二、則有皮膚癢、嗜睡、噁心/嘔吐、血壓下降、意識不清、抽筋等。這些不良反應於藥品說明書(仿單)上均有記載，均屬於無法預防之副作用。其中一件為 1.8 歲患者使用吩坦尼注射劑作麻醉鎮定使用個案發生低血壓之中度不良反應，但因資料不足且病患合併肺炎、呼吸窘迫等其他問題，故不良反應與藥物之其相關性只為可能，有文獻指出，吩坦尼使用在用氧氣交換循環輔助器(extracorporeal membrane oxygenation, 缺氧嬰兒的去氧血分流到體外的一個特殊膜性氧化機)的嬰兒，有止痛和鎮定的效果，和可減少病患躁動的情況⁶。

吩坦尼的需求劑量因人而異，美國食品藥物管理局指出吩坦尼貼片是強力的麻醉性止痛藥，過量中毒會致死。對完全無鴉片類用藥史的病人，最低有效止痛血中濃度為 0.3-1.2 ng/mL。吩坦尼的副作用於血中濃度超過 2 ng/mL 時會較常見，但吩坦尼導致換氣不足的副作用不受吩坦尼血中濃度高低影響。吩坦尼產生類似鴉片毒性反應的最低濃度會隨接觸時間增加而增加，而產生耐受性的時

間則因人而異。美國 Milwaukee County Medical Examiner's Office 分析 2002 年 1 月至 2004 年 10 月期間因吩坦尼死亡的案例，於驗屍時採多處不同部位的血液⁵，以 RIA 篩選和使用 LC/MS 定量，因吩坦尼致死的確定案例有 25 位，其中女性 16 位，男性有 9 位，平均年齡為 48 歲，吩坦尼血中濃度平均為 20.4 µg/L (範圍 0.6-100 µg/L)，而 norfentanyl 血中濃度平均為 10.7 µg/L (範圍 0.5-67 µg/L)，其中 15 個案例之吩坦尼和 norfentanyl 的比值超過 1 (範圍

1.1-38.9)，且在一位已故者的身上發現有 4 張 Durogesic® 貼片，而在另一位已故者的嘴裡發現有一片 Durogesic® 貼片，在美國，Durogesic® 貼片濫用是吩坦尼過量的最主要原因⁸，吩坦尼貼片在國內被列為第二級管制藥品，管理上較美國還要嚴格。吩坦尼在國內並未限用在癌症病例，但吩坦尼貼片使用者，在使用後須將其對折放入原包裝袋中，於回診時或請家屬帶回原處方醫院，交醫院回收銷毀，並作成紀錄備查。

表二、藥物不良評估結果與嚴重度和藥物相關性之分析

不良反應之結果	通報案數	不良反應之嚴重度				不良反應與藥物相關性評估				
		重度	中度	輕度	無法評估	確定	極有可能	可能	存疑	無法評估
危及生命	5	5					2	2		1
死亡	1	1						1		
造成永久性殘廢	1	1						1		
延長病人住院時間	2		2					2		
需作處置以防永久性傷害	8		6	1	1		2	5		1
其他	16		9	5	2	1	5	8	2	
總通報件數	33	7	17	6	3	1	9	19	2	2
比例(%)		21.2	51.5	18.2	9.1	3.0	27.3	57.6	6.1	6.1

表三、Fentanyl 不良反應症狀分析

不良反應症狀 (件數)	不良反應嚴重度				不良反應症狀
	重度	中度	輕度	無法評估	
過敏反應(7)		1	1		皮膚癢 (2 件)
	3	2			全身過敏反應 (5 件)
心臟血管系統		1			低血壓 (1 件)
胃腸道系統(8)		3	3	2	噁心/嘔吐 (8 件, 2 件合併)
神經系統(8)		1			肢體抽搐 (1 件)
		2	1		嗜睡(3 件)
		2	1	1	意識混亂 (4 件)
呼吸系統(5)	2	3			呼吸抑制 (5 件, 1 件合併)
麻醉藥品過量	2	2			麻醉藥品過量(4)

2005 年 7 月 15 日美國食品藥物管理局發佈「吩坦尼貼片劑公共衛生警檢訊」，重新強調吩坦尼貼片是強力的麻醉止痛藥，過量中毒會致死¹。醫師處方給病患時，應該要使用可達到緩解疼痛的最低劑量。吩坦尼貼片不應該使用於短期的疼痛、非持續性的疼痛、或手術後的疼痛。吩坦尼貼片應用於已經使用其他短效麻醉性止痛劑，達到穩定之後的轉換選擇。病患及他們的照護者應該被告知貼片正確使用的說明，同時遵照該說明的指示，這些都在藥品說明書中可以看到。處方吩坦尼貼片的醫護人員、使用該貼片的病患、使用該貼片病患的照護者都應該知道吩坦尼過量中毒的症狀。另外，藥師在給予吩坦尼貼片時，除了告知病患和他們的照護者如何安全存放該貼片及安全棄置使用過的貼片、不再需要使用或有瑕疵貼片的處理方法，及提醒貼片使用後須對折後放入原包裝袋中，於回診時或請家屬帶回原處方醫院銷

毀，並作成紀錄備查外，亦應提醒病患如果同時使用其他會影響腦部功能的藥物、酒精、體溫升高或處在高熱的環境(如泡澡或發燒)下、及使用其他影響吩坦尼在體內代謝的藥物⁹，血液中的吩坦尼的量會突然增高，可能引起危險，其症狀包括呼吸困難、呼吸深度變淺、深度睡眠、無法正常思考、無力正常說話及行走、有快昏倒的感覺、頭暈，假如這些症狀發生時，病患及照護者應該立刻求醫。

參考資料：

1. FDA Public Health ADVISORY, JULY 15, 2005.
2. Duragesic package insert. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceutica Inc; 1994 June.
3. McEvoy GK. ASHP Drug Information 2001. Bethesda, MD, American Society of Health System Pharmacists, Inc. 2001, pp 1991-2003.

4. Thompson Jonathan P, Rowbotham David J. Pharmacokinetics of Transdermal Fentanyl. Anesthesia and analgesia. 95(3):781, Sep 2002.
5. Naranjo CA, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
6. Leuschen MP, Willett LD, Hoie EB. Plasma fentanyl levels in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg. 105(5):885-891, 1993.
7. Jin, Ming, Shi Run Zhang, Gock Susan B, Jannetto. Fentanyl-related Toxicity: A Summary Of 25 Postmortem Cases: 96. Therapeutic Drug Monitoring. 27(2):235, Apl 2005.
8. Flannagan LM, Butts JD, Anderson WH. Fentanyl patches left on dead bodies— Potential source of drug abusers. J Forensic Sci. 41: 320-321, 1996.
9. Carter, Kathy A. Heat-associated increase in transdermal fentanyl absorption. American Journal of Health-System Pharmacy. 60(2):191-192, Jan 2003.

醫療器材不良反應通報

聯絡方式：

地址：100 台北市中正區中山南路七號 醫學工程組

電話：(02) 2312-3456 分機 1437

傳真：(02) 2383-2677

聯絡人：鄭雅慧 小姐

網址：<http://adr.doh.gov.tw>

相對通報比與相對通報勝算比 應用於發現藥物不良反應訊息

吳培基¹ 朱和翔² 高純琇³ 陳本源¹

¹台中榮民總醫院 藥劑部 ²行政院衛生署台中醫院 藥劑科 ³台灣大學醫學院 藥學系

前言

建立藥物不良反應的主動通報系統，是上市後藥品安全監視的重要方法，主要目的在於發現少見但嚴重的藥物不良反應，於龐大通報資料庫中，尋找藥物不良反應通報訊息(signal)猶如「大海撈針」。¹各種使用的方法中訊息的偵測有其適合的條件與限制。²⁻³由於主動通報的限制，僅有少數不良反應案例，能立即獲得確定之因果關係，⁴其餘的訊息尚需排除非藥品因素，以及重複的被確認。相對於確認藥物不良反應的嚴謹，發現不良反應的訊息則顯得多元性，從資料探勘(Data mining)、統計方法或機率的理論不一而足。⁵⁻⁷通常3-9個案例就可以構成一個藥品的不良反應的訊息，甚至一個包含重複試用藥品(rechallenged case)的完整案例，亦能成為有效的訊息。⁸尋找有效的藥物不良反應訊息，可對通報案例做質或量的分析，對藥物不良反應

的型態、嚴重性的評估，是依不良反應的性質去瞭解訊息的類型；對於「量」的分析，近來有越來越多的研究報告，協助我們確認訊息、評估風險。

本文以相對通報比或相對通報勝算比的風險評估方式，找出可能的藥物不良反應新訊息。

藥物不良反應訊息與分析單位

「藥物不良反應」給人的第一個印象是病人不同的症狀表現：頭痛、拉肚子或皮膚疹等，但這些症狀的背後，應該包含引起這些症狀的藥品，所以藥品與症狀兩者必需要同時表示意義才完整，由不同的藥品引起的特殊症狀，才能被稱為藥物不良反應。分析藥物不良反應時，也必需使用同樣的概念，「藥品-症狀」的配對就成為表示藥物不良反應訊息及分析的基本單位。⁷

由數量的觀念看風險

以「量」的觀念看風險，是將藥物不良反應「藥品-症狀」發生的次數，轉換為資料庫中相對的發生率，用此機率來評估風險。風險與發生次數的相關性反應於評估值的大小，「藥品-症狀」配對在資料庫中出現的相對次數越高，其相對風險越高，藥物不良反應的訊息就越強。在風險分析中使用的兩個重要的評量工具，分別為相對通報比 (Proportional Reporting Ratio, PRR) 與相對通報勝算比 (Proportional Reporting Odds Ratio, PROR)。不論相對通報比 (PRR)、相對通報勝算比 (PROR) 或通報勝算比 (Reporting Odds Ratio, ROR)，均被使用於藥物不良反應主動通報的資料庫，計算列聯表的不對稱狀態。這種方法分別類似流行病學中相對危險 (Relative Risk, RR) 與勝算比 (Odds Ratio, OR) 的計算。其計算以簡單的 2×2 列聯表進行(圖一、附錄一)

由 2×2 列聯表看相對風險值，檢查「藥品-症狀」配對出現在通報資料庫中的不對稱狀態 (disproportionality)，(8;9) 不對稱的比率代表通報資料庫中的相對機率，也是「藥品-症狀」配對發生次數在資料庫中的相對比率。不論以 PROR 值或 PRR 值評估風險，基本假設是藥品在市場上實際

	欲分析症狀	其他症狀
對應藥品	a	b
其他藥品	c	d

- 圖一 建立列聯表，計算不良反應發生的不對稱狀態檢視相對風險，尋找藥物不良反應訊息
- a 資料庫中「欲分析症狀」且與「對應藥品」相關的個數
 - b 資料庫中「其他症狀」且與「對應藥品」相關的個數
 - c 資料庫中「欲分析症狀」但與「其他藥品」相關的個數
 - d 資料庫中「其他症狀」但與「其他藥品」相關的個數

使用得越多，發生「藥品-症狀」配對越多，通報的「藥品-症狀」配對也越多。

PROR/PRR 也是由 2×2 列聯表中計算獲得(附錄一)，相對通報比 (PRR) 的計算方式相當於計算世代研究的 RR 值；而相對通報勝算比 (PROR) 相當於病歷控制研究 (case-control study) 中使用的 OR 值¹⁰，兩者在檢定不對稱性上有相同的效力。⁹ 在文獻中 PROR 的用詞為通報勝算比 (Reporting Odds Ratio, ROR)，但相對於 OR 值的 PROR 值的表示方式，因為需要與流行病學的

用法做一個區分，且強調其在資料庫中的相對意義，故使用「相對通報勝算比」PROR 表示代替 ROR。

Van Puijenbroek 等人於 2001 年由通報資料庫中找出決定藥物不良反應訊息的影響因素，¹¹ 共有五項：「藥品-症狀」配對產生具有統計意義的 PROR 值、評估為嚴重的藥物不良反應、出現關鍵的症狀、未列入藥品仿單的不良反應或上市少於 5 年的藥品等因素，較容易在臨床上發現新的藥物不良反應。(表一)

表一 篩選藥物不良反應訊息的影響因素

影響因素	勝算比 (95% 信賴區間)
「藥品-症狀」配對的 ROR 值/PROR 值具有統計意義	3.5(1.4-8.4)
通報案例評估為「嚴重」的藥物不良反應	3.8(1.3-11)
通報的症狀出現 WHO 定義的關鍵症狀	4.7(1.8-13)
出現的不良反應的症狀未在藥品仿單中列出	6.1(2.3-16)
上市少於 5 年的藥品	1.4 (0.5-3.5)

資料來自 van Puijenbroek EP et al. 2001, 中文的翻譯依據實際的意義稍有修改。

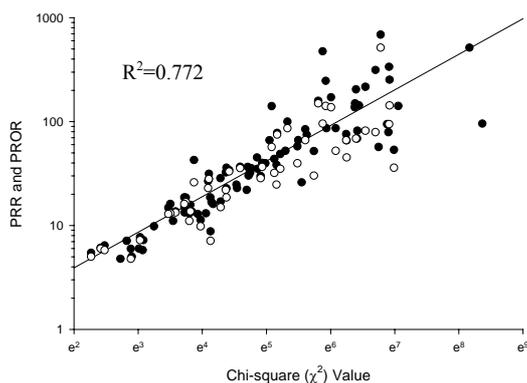
統計顯著性與 PROR/PRR 值

檢驗 2×2 列聯表的分配是否具有統計上顯著的意義，只決定這種不對稱之間是否有差別，對於藥物不良反應通報訊息的產生並不是最重要的。對流行病學而言，統計有顯著差異的意義，在於幫助我們決定藥品與產生症狀間的因果關係(causality)，更簡單的說是檢定藥物不良反應訊息的正確性。PROR/PRR 值的對稱性的顯著或不顯著，與資料庫的完整性有關，只要資料庫夠完整，亦即欲分析的相關「藥品-症狀」配對出現到一定的比率時，就可以達到統計的顯著性；這一部份也會在 PROR/PRR 值運用的限制上看到。

PROR/PRR 值的相關性與運用

在定義中顯示，兩者所評量的結果會非常接近，事實也的確證實如此。圖二為作者過去藥物不良反應通報分析中未發表的資料，表一為評估後的部分結果。資料顯示計算的 PROR 與 PRR 值與在建立 2×2 列聯表中對稱性檢定的卡方檢定值作圖，其間呈現高度的相關性($R^2=0.772$)，¹² 兩者的關係可以在數學公式的化簡中看出，也同樣能得到 PRR 與 PROR 成比率的關係(附錄二)。另外需再次強調，雖然定義相近，但是計算 PRR 與 PROR 值的實際意義，不在建立真

正的風險或勝算比，¹⁰ 至少不是屬於流行病學定義下的相對風險或勝算比，而是希望藉由該數值瞭解主動通報的資料庫中潛在的藥物危險性，方便進一步分析或確認藥品與對應症狀間的因果關係。



圖二 相對通報比值及相對通報勝算比對卡方檢定值的散佈圖實心的圓(●)代表相對通報比率值(PRR)，空心圓(○)代表相對通報勝算比(PROR)；經費雪確定檢定具有統計意義($P < 0.001$)的相對通報比率與相對通報勝算比值的迴歸直線具有良好的相關性($R^2 = 0.772$)

相對通報比與相對通報勝算比在解釋風險時的限制

與其他發現藥物不良反應訊息的方法一樣，PRR 值與 PROR 值在使用時，有一定的限制。最常見的例子為在實際進行計算時，兩者會有可能發生無法計算的情況，例如：在計算 PRR 值時，對應藥品在

除了欲觀察的副作用外，沒有該藥品其他的不良反應通報進來(b 值為 0)，或在計算 PROR 值時，除了 b 值為 0 外，有可能其他藥品並沒有欲分析的副作用通報進資料庫(c 值為 0)，而無法順利取得 PRR 或 PROR 值。但一般認為此種情況對訊號的產生不會造成重大的影響，¹⁰ 因為這只是資料庫規模大小的問題，或是建立資料庫時間長短的問題，只要資料庫規模夠大，收集資料的時間夠久，理論上這些未發生的案例會漸漸產生；在統計裡面，「大數法則」告訴我們：獨立的隨機現象重複許多次發生，實際觀察到的結果其平均執會趨近於期望值；同理，只要「藥品-症狀」配對發生的次數夠多，觀察到的結果應該會包含到少見的藥物不良反應配對，而且可以多到足以顯示其在資料庫中的顯著性，最後還是一樣能分析到這些「藥品-症狀」的組合的不良反應。當然對急性且症狀嚴重或需要在短時間做政策決定的案例，PRR 值或 PROR 值可能無法達到這項目的，而需要由其他的方法評估風險，例如進行個案分析。Hauben 認為，現有的偵測藥物不良反應訊息的方法，為非臨床的，只是突顯分佈數量的差異性，而這些差異性無法解釋發生不良反應的因果關係，或是解釋相關聯的共存因

表二 資料庫中前十種有高潛力造成危險的藥品與症狀

藥品	相關症狀	PRR 值(95% 信賴區間)	PROR 值(95% 信賴區間)
Sildenafil	心肌梗塞	514.75 (128.71 - 2058.59)	686.00 (133.95 - 3513.35)
Lisinopril	咳嗽	149.74 (40.90 - 548.21)	473.86 (52.29 - 4294.03)
Spironolactone	血鉀升高	143.04 (77.78 - 263.08)	337.05 (116.68 - 973.60)
Isosorbide dinitrate	頭痛	141.27 (55.12 - 362.09)	313.62 (98.97 - 993.78)
Furosemide	血鉀降低	137.13 (48.30 - 389.35)	252.31 (101.24 - 628.77)
Verapamil	便秘	95.57 (58.07 - 157.29)	246.48 (52.44 - 1158.47)
Perindopril	咳嗽	94.35 (64.59 - 137.80)	216.11 (76.23 - 612.67)
Isosorbide mononitrate	頭痛	86.29 (26.41 - 281.94)	203.83 (68.13 - 609.80)
Amlodipine	週邊組織水腫	81.67 (51.90 - 128.51)	171.17 (49.87 - 587.54)
Digoxin	毛地黃中毒	79.15 (55.21 - 113.48)	158.49 (42.49 - 591.16)

通報資料屬於心臟血管藥品及腎臟藥品 PROR 值前 10 名的藥品-症狀配對。表格部分的內容經作者同意後修改。⁷ 該原文的目的在建立篩選的方法，故只針對資料庫中心臟血管用藥及腎臟用藥進行篩選，而非整個資料庫，以單純化篩選的項目。

素(confounders)，¹³Bate 則認為，有用的輸出資訊是由資料庫中的資料品質決定，許多使用的方法是用於偵測訊息，而不是用來評估訊息，⁵ 但兩位作者均認為，專家的臨床觀察還不能被取代，這些偵測訊息的方法有助於凝聚問題的焦點，排除龐大的通報資料。

在風險分析時的下一個問題，到底有多少個「藥品-症狀」配對出現在資料庫中時，才是適合進行分析的配對？這關係到資料庫的前處理，需要排除的「藥品-症狀」配對的數量，影響所及會決定訊息的呈

現與結果，van Puijenbroek 等人 (2002 年)認為，在資料庫分析中考慮到 PROR 或 PRR 方法的敏感性 (sensitivity) 或專一性 (specificity) 時，當資料庫中具有 4 個以上的「藥品-症狀」配對時，會較只有 3 個以上配對時有更好的結果，即敏感性與專一性能達到要求的水準。^{9,14}

另外的重要限制則是來自於主動通報所產生的限制：通報不完全、通報品質不高等因素，會是重要的影響，例如資料庫中收到錯誤症狀的藥品配對，或資料庫的背景資料干擾太多等因素，¹⁵ 這造成風

附錄二

依據 PROR 的定義，

PROR = ad/bc, b = ad/(PROR·c), 帶入 PRR 的公式三中

$$\begin{aligned}
 PRR &= \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)} = \frac{a/[a+ ad/(PROR \cdot c)]}{c/(c + d)} \\
 &= \frac{a/[(acPROR + ad)/cPROR]}{c/(c + d)} \\
 &= \frac{a(c+d)}{c[(ac \cdot PROR + ad)/c \cdot PROR]} = \frac{a(c+d) \cdot PROR}{(ac \cdot PROR + ad)} \\
 &= \frac{(c + d) \cdot PROR}{(c \cdot PROR + d)} = \frac{(c + d) \cdot PROR}{c(ad/bc) + d} \dots\dots\dots \text{帶入 PROR} \\
 &= PROR \cdot \frac{(c + d)}{\frac{ad + bd}{b}} = PROR \cdot \frac{b(c + d)}{(ad + bd)} \\
 &= PROR \cdot \frac{b(c + d)}{d(a + b)}
 \end{aligned}$$

∴ PRR = m·PROR where m = b(c + d)/d(a + b) 公式五

險的評估無法充分反應在 PROR 值與 PRR 值上。同樣的，增加資料庫的規模，應該也是解決的方式。

國際上各大資料庫之運用

目前醫療先進國家大多設立了藥物不良反應通報系統，匯集來自全國各地的案件。當資料庫內的案例累積到一定程度時，就必須藉助統計的方法來有效偵測出潛在且重要的安全訊號。通常這些統計方法都建立在欲推翻“該藥品不良事件組合的通報率並沒有比其他藥物相對來的高”的虛無假設下。

英國自 1964 年起，醫療人員便可藉由黃卡 (Yellow Card) 通報不良反應到醫藥和保健品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA; 前身為 Medicines Control Agency, MCA)。之後 1991 年建立了 Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking (ADROIT) 資料庫，收錄了超過 35 萬筆的案件，包括 60 萬種不良反應。在這龐大的資料庫中，MHRA 便是使用相對通報比 (PRR) 來偵測訊號。¹ 一開始是採用 PRR 值 > 2、卡方值 > 4、通報案件數 > 2 作為篩選條件，但導致太多訊號同時被篩選出來，目前是採 PRR > 3 作為偵測閾值。

除了簡便的相對通報比，還有應用數學貝氏定理所發展出來的資料探勘法。美國的藥物食品管理局 (FDA) 自 1968 年就建立了 Adverse Event Reporting System (AERS) 資料庫，已收錄了超過 250 萬筆案例，包括了八千多種藥物及生物製劑。現在平均每天會收到一千個案例。¹⁸ FDA 所採用的是 DuMouchel 氏於 1999 年提出的經驗性貝氏伽瑪泊松分布縮檢法 (Multi-item Gamma Poisson Shrinker, MGPS, 又稱 Empirical Bayes Gamma Poisson Shrinker, EBGM)。利用 MGPS 計算出 Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM)，取其雙邊 95% 信心區間的最小界限大於 2 為篩選條件。¹⁹

另外，包含 73 個會員國的世界衛生組織 (WHO UMC) 自 1978 年，平均一年會接到超過二十萬筆通報資料，目前收錄了共約三百萬筆。而 WHO UMC 是使用 1998 年 Bate 氏所提出的貝氏信心神經網路傳遞法 (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)²⁰，求得 IC (Information Component)，取其雙邊 95% 信心區間的最小界限大於 0 為篩選條件。

當這些藥品-不良反應的組合超出閾值產生訊號後，就會被研究

者列入追蹤，透過專家的會議做評估或設計實驗以得待解的答案。一旦證實藥物與不良反應的關係後，可能就必須更改仿單內容或提出警告，以提醒使用者和醫療人員。

結論

使用 PRR 與 PROR 值評估藥物不良反應資料庫，在理論上及執行上已漸漸被證實其可行性。國外對發現藥物不良反應訊息的研究，在大量經費及人力的投入下，自然成果豐碩可觀，而國內在初建立資料庫的情形下，無法等量齊觀。借用過去的經驗，這種評估方法顯示了其簡易可行的一面。接下去的工作，則應該在通報的品質上要求更上一層樓，使得國人自行建立的資料庫能發揮其應有的功能。

參考文獻：

- (1) Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(6):483-486.
- (2) McNeil JJ, Grabsch EA, McDonald MM. Postmarketing surveillance: strengths and limitations. The flucloxacillin-dicloxacillin story. *Med J Aust* 1999; 170(6):270-273.
- (3) Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf* 2002; 25(6):467-471.
- (4) Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17(6):374-389.
- (5) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25(6):393-397.
- (6) Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003; 26(3):159-186.
- (7) Wu A, Cheng P-W, Chen B-Y. A statistic approach to identify ADR signals-An example of application cardiovascular and renal drugs in National Taiwan ADR database. (in Chinese). *Drug Safety Newsletter* 2004; 7(Sept):11-18.
- (8) Meyboom R, Egberts A, Edwards I, Hekster Y, de Koning F, Gribnau F. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16(6):355-365.
- (9) van Puijenbroek E, Bate A, Leufkens H, Lindquist M, Orre R, Egberts A. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11(1):3-10.
- (10) Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A, Evans S. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'. *Drug Safety Newsletter* 2005 Sept. Vol.11

- Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;
13(8):525-526.
- (11) van Puijtenbroek EP, van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(5):579-586.
- (12) Wu A. Correlation between PRR and PROR. 2004.
Ref Type: Unpublished Work
- (13) Hauben M. A brief primer on automated signal detection. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8):1117-1123.
- (14) Moore N, Hall G, Sturkenboom M, Mann R, Lagnaoui R, Begaud B. Biases affecting the proportional reporting ratio (PPR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(4):271-281.
- (15) Tubert P, Begaud B, Pere JC, Haramburu F, Lellouch J. Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(3):283-286.
- (16) Heeley E, Wilton LV, Shakir SA. Automated signal generation in prescription-event monitoring. *Drug Saf* 2002; 25(6):423-432.
- (17) van Puijtenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003; 26(5):293-301.
- (18) Szarfman A, Tonning JM, Doraiswamy PM. Pharmacovigilance in the 21st century: new systemic tools for an old problem. *Pharmacother* 2004; 24: 1099-104.
- (19) DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat* 1999; 53: 177-90.
- (20) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315-21.

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：回德仁 高純琇
 編輯委員：史明偉 回德仁 李炳鈺 林慧玲 高純琇 張上淳 陳本源 陳燕惠 許蓓文 謝維清
 執行編輯：鄧艷屏
 顧問：王惠珀 林敏雄 胡幼圃 廖繼洲
 地址：100 台北市中正區金華街 19-1 號 1 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：冠順印刷事業有限公司