



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2005. June. Vol.10

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. Zometa® (zoledronic acid) 相關重要警訊.....	2
2. Pimecrolimus 與 tacrolimus 相關重要警訊	2
3. 非典型抗精神病藥使用安全警訊	2
4. COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs 相關重要警訊	3
5. Trileptal® (oxcarbazepine) 相關重要警訊.....	3

專題報導

藥物安全監視之藥物不良反應通報	4
葡萄糖胺與骨關節炎	12
抗結核藥物之藥物不良反應通報現況	19

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. Zometa® (zoledronic acid) 相關使用警訊

Zometa 為一治療惡性腫瘤引起之高血鈣併發症的用藥，或是針對多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、乳癌、前列腺癌等固體性腫瘤 (solid tumor) 產生骨轉移之病患，可預防其骨骼受損。為了加強肌氨酸酐廓清率 (creatinin clearance, CCr, ml/min) 小於 60 mL/min 的非早期癌症患者的腎功能安全性，日前美國 FDA 與諾華(Novartis)公司針對此產品向醫療人員發出處方警訊，並將新增資訊增列於仿單中之「劑量和使用方法」以「警語」欄中。
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/gabitril_DHCP.htm

2. Pimecrolimus 與 tacrolimus 相關重要警訊

美國食品藥物管理局(FDA)發佈公衛建議，告知醫療照護提供者及病人關於皮膚用藥 Elidel® (pimecrolimus) 及 Protopic®(tacrolimus)的潛在致癌風險。此建議是來自動物試驗結果、少部分病人個案報告、以及藥物作用方式所得結果。若要確定使用 pimecrolimus 與 tacrolimus 與癌症的關係，可能需要十年以上的人體試驗。同時，此項風險尚未被確定，FDA 建議使用 pimecrolimus 與 tacrolimus 時應遵照標示之適應症，僅使用於其他療法治療失敗之病人。

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

3. 非典型抗精神病藥使用安全警訊

美國藥物食品管理局 (FDA) 於 2005 年 4 月 11 日對醫療人員、患者和看護人員提出非典型抗精神病藥(atypical antipsychotic medications)使用之安全資訊。目前此類藥物被核准用於精神分裂症和躁症，一些臨床試驗顯示，若將之用於治療與老年性癡呆症相關之行為疾病患者，比起未使用此類藥物者有較高的死亡率。

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

4. COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs 相關使用警訊

美國藥物食品管理局 (FDA) 於 2005 年 4 月 7 日因 Bextra® 引發嚴重心血管副作用與潛在致命皮膚反應，要求輝瑞藥廠將 Bextra® (valdecoxib) 下市 (台灣未上市)。FDA 並要求所有 NSAIDs 上市廠商，重新修訂 Celebrex® (celecoxib) 仿單，包含加框警語和藥品導覽，警語強調服藥後心血管事件的增加和嚴重可能致死的胃腸出血，藥品簡介會併隨每個 NSAIDs 處方釋出，告知病人關於藥品可能帶給心血管和胃腸的危險性。FDA 也要求 NSAIDs OTC 廠商修改仿單，並加上明確關於藥品帶給心血管和胃腸的危險性之訊息，以幫助病人安全地用藥。此告知不適用於 Aspirin，因為報告清楚顯示它可減低某些病人心血管疾病的危險性。

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>

5. Trileptal® (oxcarbazepine) 相關重要警訊

諾華(Norvartis)藥廠於 2005 年 4 月 18 日對醫療人員提出 Trileptal® (oxcarbazepine) 口服錠劑及口服懸浮液的仿單警語以及注意事項之修訂通知，Trileptal® 適用於成人與 4-16 歲孩童局部癲癇發作 (partial seizures) 的單一或輔助治療。警語部分加強對曾發生於孩童和成人的 Stevens-Johnson syndrome (SJS) 與 toxic epidermal necrolysis (TEN) 之注意，而注意事項 (Precautions) 則加註服用 Trileptal® 可能引發的多重器官過敏反應 (multi-organ hypersensitivity)。

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

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、身份證字號、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！！

藥物安全監視之藥物不良品通報

陳惠芬¹、高純琇^{1,2}

¹財團法人藥害救濟基金會 ²台大醫學院藥學系 副教授

國內藥政對藥物安全性之管理措施，有臨床試驗期間之嚴重不良事件（SAE）通報、上市後新藥物於安全監視期間之定期安全性報告（PSUR）及藥物不良反應（ADR）通報；而在藥物品質監控方面，除有藥物製造工廠設廠標準之 GMP 規定外，另有藥物回收作業及藥物不良品通報系統。

背景

所謂藥物回收（Recall），依據澳洲 Therapeutic Goods Administration (TGA)之定義為：“當市面上流通之醫療用品出現品質、安全或效用上的不良情形時，為了解或改善問題而採取將該產品自市面上移除之行動”。國際上如歐盟、澳洲及美國等先進國家均設有藥物不良品回收機制。基於相同的理念，衛生署依據藥事法及消費者保護法於 2000 年 5 月 16 日制定並公布實施「藥物回收作業實施要點」，以為國內遇有藥物不良品發生時之處理依據。國際上及我國均將藥物回收分成三個等級，將之比較如表

一。

美國 FDA 為了能及時發現明顯之健康危害、偵測出產業之問題及趨勢、及執行全國性通報系統，自一九七〇年代起即設有 Drug Quality Reporting System (DQRS)，該系統涵蓋各州及聯邦之藥物管理單位，以資訊整合與責任分工為其設置的方針。在國內我們的藥物消費者如第一線醫療人員及用藥民眾，在發現問題時常不知該如何向主管機關通報；另廠商於客戶申訴(Customer complain)發生時，多逕行處理或回收換貨，卻不一定向主管機關通報，以致中央主管機關無法全面掌握藥物品質訊息及監控回收作業。有鑑於此，落實不良品回收通報機制，建制不良品回收通報系統及資料庫，已為衛生署重要之衛生政策。

通報系統之建立與作業流程

一直以來，國內對藥品品質的監控，均著重對專業團體的管理，但在消費者意識日益高漲成熟的現在，讓藥品使用者參與藥品品質之監督，已

表一 藥物回收之分級比較

	第一級	第二級	第三級
歐盟	產品損壞，有危及生命或對健康造成嚴重危險之虞者，包括錯誤的產品（標示與內容物不符）、化學物污染可能導致嚴重的不良醫療結果等。	非第一級之情況，但可能導致生病或治療錯誤的產品缺失，包括錯誤的標示、缺少或錯誤的產品資訊等。	非第一級和第二級之情況，產品之缺失對健康可能並無嚴重的危險，但已開始進行主動回收（非主管機關要求），包括錯誤的包裝如錯誤或缺少批號及保存期限等。
澳洲 TGA	當產品可能危及生命，或對人體健康產生嚴重影響者。	產品的缺失可造成疾病、疾病治療上的失誤或對人體造成不屬於第一級的傷害者。	產品的缺失對人體可能不會造成顯著的傷害者。
美國 FDA	使用或曝露於該不良品有導致嚴重危害健康或死亡之虞者。	使用或曝露於該不良品可能導致暫時或醫學上可逆之健康危害或發生嚴重健康危害之機率微小者。	使用或曝露於該不良品不似會引發健康危害者。
台灣 DOH	係指經許可製造、輸入之藥物，經發現有重大危害，或有發生重大損害之虞者。	係指藥物有下列情形之一者： 1. 經依法認定為偽藥、劣藥或禁藥者。 2. 經依法認定為不良醫療器材或未經核准而製造、輸入之醫療器材者。 3. 經調查藥物確有損害使用者生命、身體或健康之事實，或有損害之虞者。	係指藥物有下列情形之一，且造成使用者權益受損或安全之虞者： 1. 製造、輸入藥物許可證未申請展延或不准展延者。 2 包裝、標籤、仿單經核准變更已逾六個月而未依法收回驗章者。 3. 其他危害事實者。

成為必然之趨勢。因此衛生署於 92 年度以研究計畫方式委託台大醫學院建立全國藥物不良品回收通報系統，在規劃初期即朝向將使用者、供應者及管理皆納入整個作業系統之方向設計，於 92 年 6 月至 12 月多次邀請專家學者及衛生主管單位人員商討，並參考歐盟、澳洲及美國之相關機制後，完成藥物不良品通報表格之設計、通報網站與線上通報及資料庫管理等之程式建置，其中線上通報功能區分為二，其一為藥物不良品線上通報，係提供醫療人員及民眾於發現藥物不良品時經由網路系統提出通報；另一則為衛生單位執行相關業務之線上通報，供縣市衛生單位做業務回報之用，且細分為：1、當月之偽藥、禁藥查緝情形；2、具藥品許可證之不良品回收作業；3、中央主管機關行文廠商要求藥物回收之執行情形通報。此外網頁管理系統具網路公告功能，並可將訊息直接以電子郵件方式告知網站訂戶。

93 年度起衛生署即委由全國藥物不良反應通報中心試辦此藥物不良品通報系統，建立了 205 個醫療單位通報聯絡窗口，接受藥物不良品通報，進行案件評估、回收執行通報、完成藥物不良品通報/回收作業手冊，及辦理相關宣導活動。94 年持續由全國藥物不良反應通報中心執行

此全國藥物不良品通報系統的運作，於產、官、學三方參與下修訂作業流程(見圖一)，並完成北、中、南三梯次之廠商相關研討會，及縣市衛生單位之業務承辦人之相關說明座談會。

整個作業流程涵蓋衛生主管機關(中央有衛生署藥政處及藥檢局，地方則為縣市衛生局)、藥物製造或販賣者、使用者(如醫院醫藥事人員、用藥民眾)，藉由此機制，建立起聯繫橋樑，使藥物回收作業更趨連貫完整；使用者有方便的申訴管道，主管機關能及時掌握狀況迅速作出決策，供應商更可及早獲得資訊，快速訂出因應措施，避免商譽受損。

執行現況

通報中心於 93 年度共收到 19 件不良品通報案，94 年至 6 月止已收到 26 件不良品通報案，通報內容整理於表二。

藥物外觀異常佔通報之最大宗(93 年度 13 例之 56.5%；94 年上半年 11 例之 42.3%)，其次是藥物無法使用(93 年度 4 例之 17.4%；94 年上半年 5 例之 19.2%)，另 94 年度除案件數增長外，申訴內容也更加多樣。其中發現有同一產品之相同缺失一再發生及同一廠商發生多種產品缺失等重要警訊，已提供主管機關監督參

考。

在通報處理過程中，最常發生的問題是：廠商收到中心通知客戶申訴後，不知如何回應。建議藥物製造商參照藥物製造工廠設廠標準第三篇藥品優良製造規範第 88 條之「藥廠對於消費者提出之書面或口頭申訴，應以書面訂立處理作業程序；其品質管制部門應對所有書面或口頭申訴進行審查並予確認。藥廠對於明顯嚴重且非預期之產品缺失，應即向各相關主管機關報告，並依本法有關規定處理。所有申訴之處理，應留書

面紀錄，並予整理建檔」，進行產品缺失相關之調查，並於三日內回應初步調查結果，或告知最終調查結果之日期。

至於通報管道，目前雖有 205 個醫療單位聯絡窗口，唯對於推動全面性通報，尚嫌不足，通報中心正努力推動社區藥師加入通報行列，以擴大通報管道，當然也歡迎讀者參與把關。藥物不良品通報網站網址為 recall.doh.gov.tw，聯絡電話為 02-23960100，傳真為 02-23584100。

表二 藥物不良品通報案件之概述

事件屬性	93 年度		94 年至 6 月底止	
	通報案例數	比例，%	通報案例數	比例，%
藥物變色、外觀異常	13	56.5	11	42.3
藥物稀釋後產生異常	3	13.0		
藥物無法使用	4	17.4	5	19.2
藥物產生異味	1	4.4		
使用時包裝易破碎			3	11.5
瓶身無有效期限標示			2	7.7
空包裝			1	3.8
包裝內混有其他藥品			1	3.8
藥物標籤易模糊			1	3.8
標籤標示錯誤或無標籤	2	8.7		
引起 ADR			2	7.7
總數	23	100	26	100

結語

藥物不良品通報的實施，在國內尚屬起始階段，期望未來藉由更多人的參與，及不斷的改進，使通報作業更趨成熟完善，除能發揮提昇用藥品質，保障國人用藥安全之基本目標

外，亦期能有助於推動我國製藥業加入國際藥品稽查協約組織（Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme, PIC/S），開拓我國國產藥品的國際市場。

藥品不良品通報暨回收作業之標準作業程序

目的：訂定藥品不良品通報及回收之標準作業程序，以為作業依循。

法源：藥事法、藥物回收作業實施要點及藥物製造工廠設廠標準第三篇藥品優良製造規範。

範圍：藥品及含藥化妝品。

說明：為提昇藥物品質以確保病人用藥安全，衛生署於 89 年 5 月 16 日公布實施“藥物回收作業實施要點”。通報中心為有效管理藥品不良品通報及回收作業，以維護作業之一致性及提昇作業品質，因此訂定此項作業程序以為業務執行者之作業依循。

作業程序：

1. 藥品不良品通報作業：

1.1 通報中心接受廠商、醫療機構及一般民眾之線上、紙本及傳真通報。

1.2 通報中心於接受通報案件後，先至衛生署之西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁查詢國內許可證字號。

1.2.1 若通報案件國內查無許可證字號，函轉衛生署藥政處一科處理。

1.2.2 若有國內許可證字號之案件，於收件當日檢視通報資料之完整性，若有資料填寫不清時，當日電話聯絡通報者，補齊資料。

1.3 通報中心於收件後 2 日內發電子郵件到藥物不良品聯絡窗口：

1.3.1 調查該醫療單位是否有使用該學名藥產品及其使用廠牌，並請於 3 日內回覆。

1.3.2 整理電子回函，對有使用同一家產品之醫療單位以 E-mail 或電話聯絡，進一步瞭解該單位是否有類似於通報案件所產生

的不良品情形。若有類似的情形請其做藥物不良品的線上通報或傳真通報。

1.4 同時聯繫藥商：

詢問是否接到相同的申訴、調查結果及處理方式，並請於 3 日內回報。

1.5 搜尋資料庫確認是否有相同產品及藥商之前不良品通報案件。

1.6 彙整聯絡窗口之電子信函調查資料及藥商之回覆資料，完成藥物不良品通報表填寫。

1.7 填具完成之藥物不良品通報表轉呈藥政處三科承辦人，供案件編號及判斷回收層級，並以文件交換方式（收取資料交換回條）副知藥檢局。

2. 國內藥品回收案件處理程序：

2.1 於衛生署藥政處發佈回收藥品訊息後，立即以網站 E-mail 系統轉知各縣市衛生單位。

2.2 依回收案件之分級設定於回收期限前一週、一個月、二個月，透過網站 E-mail 系統自動再次提醒各縣市衛生單位案件之回收期限，並請衛生單位至藥物不良品回收通報系統定期回報其督導廠商回收之執行情況。

2.3 依期限彙整縣市衛生單位於藥物不良品回收通報系統登錄之廠商回收結果，並於 2 個工作天內將彙整之資料檢送藥政處及藥檢局。對未回報之縣市衛生單位，則進行追蹤。

3. 搜尋相關網站瞭解國外藥物回收資訊：

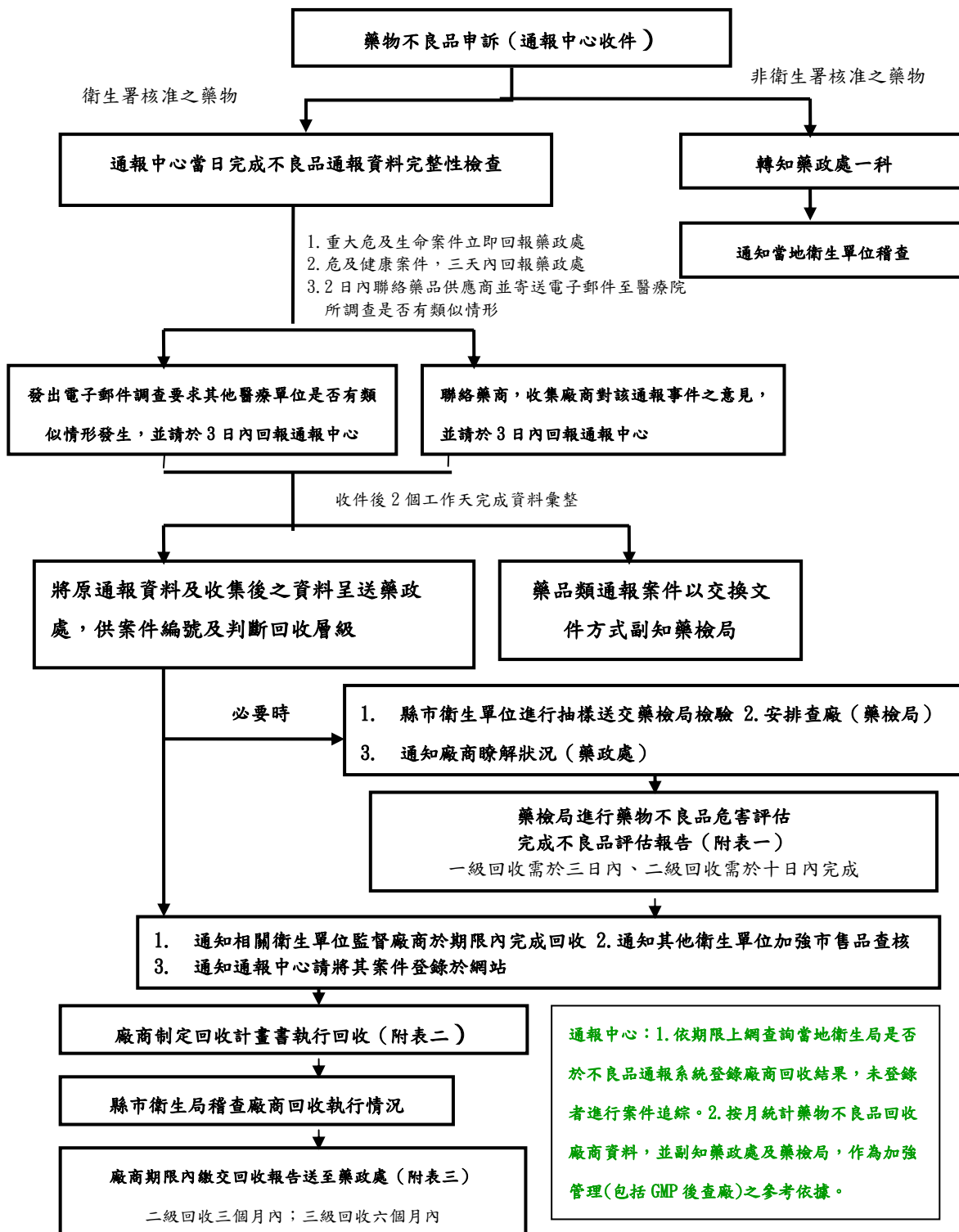
3.1 每日搜尋國外藥物安全相關網站，檢視有無藥物回收案件。

3.2 摘譯國外發佈之藥物回收，並瞭解國內使用情形，回報藥政處。

4. 取得衛生署核准後，將衛生署公布之藥物回收資訊，張貼於藥物不良品通報回收系統網頁之最新消息區。

5. 藥物不良品被動回收作業流程。

圖一：藥物不良品被動回收作業流程



全國藥物不良品通報系統

National Medical Product Defect Reporting System

誠摯邀請各位社區藥局藥師成為藥物安全守護伙伴之一員

這顆藥顏色怎麼跟其他顆不一樣？盒子外的標示跟盒子裡的藥名怎麼不一樣？當您遇到類似的情形，除了打電話給廠商換藥抱怨以外，還可以找誰呢？！

行政院衛生署於 2004 年委託全國藥物不良反應通報中心，建立藥物不良品通報網站（<http://recall.doh.gov.tw>），接受任何情況之藥物不良品的通報，藉由調查、追蹤及與廠商溝通，提升藥品品質，讓民眾用藥更安全。

為能建立完善的藥物不良品通報聯絡網，誠摯邀請各位藥師加入我們「藥物安全守護伙伴」的行列，共同為我們的社會打造一個高品質、安全的用藥環境。成為我們的伙伴，您將可以獲得我們透過 email 即時提供的國內、外藥物安全資訊、衛生署藥物相關公告、藥物回收公告、及藥物安全繼續教育課程資訊等。請不必再猶豫了，填寫下方聯絡資料後，即可傳真：02-23584100 或 E-mail：recall@tdrf.org.tw 給我們。

全國藥物不良品通報系統

National Medical Product Defect Reporting System

我要加入「藥物安全守護伙伴」，成為全國藥物不良品通報系統社區藥局聯絡網絡之一員：

藥局名稱		聯絡電話	
負責藥師姓名		傳 真	
電子信箱			
通訊住址			

填表後請傳真：02-23584100 或 E-mail：recall@tdrf.org.tw 給我們

葡萄糖胺與骨關節炎

黃育文

行政院衛生署藥政處

審稿：林敏雄¹、林晉²（¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²台大醫院骨科部 副教授）

前言

骨關節炎（Osteoarthritis，簡稱 OA）或退化性關節炎是年長者、經常過度負重之勞工或運動員常見的疾病，一般多投予乙醯胺酚類（acetaminophen）藥品、類固醇或非類固醇抗發炎藥（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs，簡稱 NSAIDs）等藥物治療。近幾年來生存環境的污染複雜，國人保健觀念提升，健康食品在市場上佔得一席之地，而葡萄糖胺（glucosamine）更是異軍突起，游移在健康食品與藥品邊緣。的確，有些研究報告顯示葡萄糖胺可在體內經由葡萄糖合成，再轉化成醣蛋白（glycoprotein）和 glycosaminoglycans 藉此刺激軟骨再生，使軟骨成分之分解與合成達平衡，改善並增加滑液之多醣體成分，恢復滑液潤滑功能，因此可以輕微減緩關節炎發生時軟骨的惡化，稍緩解疼痛^{1,2}，或縮減以 X 光檢查看到的 Joint Space Narrowing（以下簡稱 JSN）現象³。美國 Hendersonville Orthopedic Association 針對市面上

Cosamin DS 品牌（含 glucosamine + chondroitin sulfate）對於減緩退化性膝關節炎進行研究顯示，這兩種成分會對退化性膝關節進行膝關節組織的補充，以減少骨骼間於運動時互相磨擦所造成的疼痛⁴。相反的，也有不少臨床研究顯示，葡萄糖胺與安慰劑對照組比較，無明顯療效⁵，而且以 X 光檢查 JSN 之準確性受到質疑，因為舒緩疼痛也會影響膝關節的延展，另外，糖尿病患者和凝血功能不全或易出血體質病患需經醫師審慎評估是否可以使用。在一個探討 glucosamine sulfate 和/或 chondroitin sulfate 治療脊椎性關節疼痛效果的研究計畫，雖然顯示 glucosamine sulfate 在此類疼痛的治療上有中度效益，但是由於該實驗的受試人數不足，因此不能支持 glucosamine sulfate 和/或 chondroitin sulfate 在緩解脊椎性關節疼痛之治療（Available URL: <http://www.spine-health.com>）⁶。葡萄糖胺對關節炎之效果，有效？無效？各有見仁見智的看法，而用藥安全更

包含了療效與風險之間的平衡。我們來回顧一下葡萄糖胺 (glucosamine) 在臺灣的演進及最後以怎樣的角色出現在市場上。

葡萄糖胺的定位

國外含葡萄糖胺成分製品管理規定不一，美國直接列屬於補充性食品 (dietary supplement)，在德國、丹麥、瑞典均以非醫師處方藥品管理。在台灣，除了安全療效的考量之外，當然跟國人的用藥行為也有關係。我們都知道藥品跟食品最大的差別是在藥品具有明確的療效，然其安全性不如食品，不能像食品一樣無疑慮食用，即便是部分的健康食品具有特殊保健效果，亦需遵循健康食品管理法及其相關法規使用。

含葡萄糖胺製劑之管理：

第一階段管理規定 行政院衛生署（以下簡稱衛生署）原核准含硫酸鹽葡萄糖胺成分製劑之適應症為「因骨關節代謝機能衰退引發之關節病如頸關節炎、髖關節炎、肩胛關節炎、膝關節炎、背關節炎、骨質疏鬆、骨膜硬化、腰痛、骨折、骨關節營養不良、慢性和亞急性關節炎」⁷。除了領有許可證的合法上市藥品之外，其他類似製品欲以各式各樣的管道輸入國內，例如：個人自用樣品輸入、

非硫酸鹽葡萄糖胺成分製品欲以食品直接通關之案件逐漸增多，致使市場上出現身分不明的同成分或類似品名產品，國人選擇性增多卻難以明智抉擇。衛生署為了保護民眾用藥安全，於是彙整相關藥理及毒性、安全性試驗報告、臨床文獻報告等等資料，經衛生署藥物審議委員會審查，於91年11月21日公告 glucosamine (不含鹽類)、glucosamine hydrochloride(鹽酸鹽)及 glucosamine sulfate (硫酸鹽) 產品管理類別草案，公告內容為：不含鹽類葡萄糖胺及鹽酸鹽葡萄糖胺二種成分因缺乏足夠臨床文獻支持其有效性，應以食品管理；而硫酸鹽葡萄糖胺有部分文獻支持其輔助骨關節炎 (osteoarthritis) 之療效，應以藥品列管。同年11月28日修訂公告事項為：硫酸鹽葡萄糖胺雖以藥品列管，然缺乏足夠證據支持其宣稱之適應症，持有相關藥品許可證廠商應於92年2月21日前，向衛生署提出該成分之相關資料以利再評估其適應症。
修訂管理規定 繼前公告草案後，衛生署再次彙集各界所提供之資料，提請所屬之藥物審議委員會再次審查：依據所有科學證據、文獻資料及毒理、藥理活性，大部分的臨床研究都是針對硫酸鹽葡萄糖胺的療效進行，查無相關文獻支持鹽酸鹽葡萄糖

胺或不含鹽類葡萄糖胺具有療效，於是維持原來之管理規定，僅將硫酸鹽葡萄糖胺歸於藥品管理。另外基於硫酸鹽葡萄糖胺對於軟骨細胞作用輕微，不影響基質（matrix, collagen II）或前列腺素 E2（prostaglandin E2, PGE2）的產生及其他特性，建議其適應症修訂為「退化性關節炎」。安全性方面可接受，故其管理類別亦建議「須由醫師處方使用」改為「醫師藥師藥劑生指示藥品」。產品屬性之判定乃依據其主成分之療效/安全/相關特性及其毒理特性、藥物不良反應及其他安全性相關研究整體評估，判定列為「醫師處方使用」或「醫師藥師藥劑生指示藥品」。衛生署彙整各界意見後復於93年2月13日再次公告管理規定草案（依行政程序法第一百五十四條，正式公告之前應讓大眾有提供意見之時間）：含 base（不含鹽類）、HCl（鹽酸鹽）、Sulfate（硫酸鹽）為主成分之產品，如不宣稱療效，得不以藥品列管，但目前含硫酸鹽為主成分之藥品，應將「處方藥品」之類別，變更為「醫師藥師藥劑生指示用藥」，適應症修訂為「退化性關節炎」。

含硫酸鹽葡萄糖胺製劑管理公告

大部分的科學文獻資料及療效有關的試驗多是針對硫酸鹽葡萄糖胺進行，因此該成分以藥品列管應無

疑慮。然而草案公告後遲遲無法取得各方共識之最大問題在於藥品類別。目前衛生署核准含有硫酸鹽葡萄糖胺成分製劑許可證共 37 張，因還在草案階段，所以這 37 張許可證之藥品類別都還屬於「醫師處方使用」，許可證持有廠商尚未辦理變更。基於該成分製品之偽藥時有查緝，衛生署復於93年11月29日再次發布新聞澄清含葡萄糖胺成分藥品之相關管理，於12月中旬再次召開評估會議，討論該藥品適應症及藥品分類等相關議題，隨即於94年1月11日正式公告（衛署藥字第0940300833號）含葡萄糖胺製品之管理規定，其中含硫酸鹽葡萄糖胺製品應以人用藥品列管，藥品類別修訂為「醫師藥師藥劑生指示藥品」，並修訂該等藥品之適應症為「緩解退化性關節炎之疼痛」，持有該成分藥品許可證之藥商，應於95年2月28日前辦理藥品類別及適應症變更。至此，有關 glucosamine 的管理規定終於塵埃落定。

健保給付規定 目前全民健保給付硫酸鹽葡萄糖胺（glucosamine sulfate）成分藥品共 42 品項，必須符合下列條件⁸：（1）六十歲以上之膝關節炎病患，其放射線分期（依 Ahlback 分期）stage III(含 III)以下 (stage I, II, III)須於病歷中記載或附

報告。(2) 膝關節炎症狀達六個月以上，其關節炎之 Lequesne's severity index 達七點以上。(3) 原則上最大劑量為每次 250 毫克，每日三次；若病情需要增加劑量，則需事前審查核准後使用，每一療程最長十二週，每次處方均需紀錄用藥史之 Lequesne's 嚴重度指數，療程結束後評估療效，效果不佳者即停用該藥品；如症狀確有改善，需停藥三個月，方可使用另一療程，每年以二個療程為上限。(4) 開刀置換人工膝關節後，不得使用葡萄糖胺製劑。儘管健保審查嚴謹，92 年度的該項藥費支出金額約 2.3 億元。而這只是帳面上計算出的使用量，若再加上民眾自行購買服用量，我們怎能不謹慎評估其使用的風險呢？

風險與效益 (Risk/benefit)

為了提升民眾用藥品質，風險管理 (Risk management) 是現在衛生署藥政處在執行政策時考量的重點，使/服用任何藥品都必須瞭解其存在的風險與效益，同時須知道臨床上、管理上能夠接受與承受的風險層級在哪裡，應採取之措施以控制風險在可接受的範圍以內，確保民眾用藥安全。

效益方面 目前治療骨關節炎或退化性關節炎，除了以非類固醇抗發炎

藥之外並無其他較有效治療藥物，尤其在宣稱可以大幅降低胃腸道出血的 Vioxx 下市，類似藥品 celecoxib、etoricoxib 或 naproxen、ibuprofen，在長期使用安全性有待商榷之時，使用硫酸鹽葡萄糖胺 (glucosamine sulfate) 治療骨關節炎，有科學文獻支持其療效和保護關節的作用，因此提供退化性關節炎患者（尤其患有腸、胃潰瘍等不適合用 NSAIDs 的患者）治療上另一種選擇。

風險方面 衛生署建置之全國藥物不良反應通報中心資料庫中，共有 7 件疑似因使用 glucosamine 引起不良反應之通報，其中不良反應症狀包括視力模糊、皮膚疹、噁心嘔吐或下痢。丹麥醫藥管理局 (the Danish Medicines Agency) 於 2005 年初緊急發布用藥警訊：依據丹麥國家的不良反應通報中心資料，發現有 3 件可能服用 glucosamine 引起血中膽固醇濃度升高之不良反應，另外還有 67 件的 ADR 與視力障礙 (vision disorder)、週邊水腫 (peripheral edemas)、肺栓塞 (pulmonary embolism)、心肌梗塞 (myocardial infarction) 及血中 creatinine 指數增加等副作用有關。瑞典也接獲 2 起疑似因服用 glucosamine 導致之高膽固醇血症 (hypercholesterolaemia) 案例⁹，世界衛生組織全球藥物安全監視中

心 (WHO the Uppsala Center for International Drug Safety Monitoring, Sweden) 之藥物不良反應通報系統 (WHO vigibase), 曾接獲 15 件疑似因服用葡萄糖胺而引起之不良反應通報。另外有文獻顯示, 葡萄糖胺會引起胰島素阻抗 (insulin resistance), 亦有論文刊載葡萄糖胺會經由刺激動脈壁上之平滑肌分泌聚糖蛋白 (proteoglycan, 一種生長因子), 可能引起動脈硬化 (arteriosclerosis), 值得進一步研究探討^{3, 10}。還有報告指出硫酸鹽葡萄糖胺會與四環酶素交互作用, 增加四環酶素血中濃度。

結語

McAlindon 等人收集自 1998 年以來的 15 個以含 glucosamine 成分製品緩解骨關節炎疼痛的人體臨床試驗, 進行 meta-analysis 分析, 其中有 4 個試驗的結果雖然指出服用 glucosamine 組 (每日 3 次, 每次 500 mg 的劑量, 治療 4~12 星期) 比安慰劑組有效緩解骨關節炎疼痛, 但是經此研究的最後分析, 證實這 4 個顯示 glucosamine 有效緩解骨關節炎疼痛的臨床試驗是失敗的。原因有: (1) 有一個試驗之研究是來自於 glucosamine 製造廠, 使得此試驗失去雙盲試驗的客觀性; (2) 另一個試驗

之受試者包含了輕微關節變化 (minimal joint changes), 這與定義的骨關節炎不一致; (3) 這些臨床試驗之受試者人數 20~329 人, 不夠支持其療效結果。因此, glucosamine 用於緩解骨關節炎引起之疼痛尚沒有得到決定性的正面結論¹¹。葡萄糖胺已經在國內、外普遍使用於一般民眾, 雖然有些國家將它列為藥品, 有些則歸屬於補充性食品, 坊間出現含葡萄糖胺成分藥品, 大都同時含有 chondroitin (不含或含鹽基) 及 methylsulfonylmethane (MSM) 等成分。由 WHO、瑞典或丹麥的不良反應通報來看, glucosamine 的使用風險已浮出檯面, 而後二種成分之作用不僅療效尚無科學研究基礎, 其安全性又如何亦無科學性數據支持。Glucosamine 成分, 多取材自蟹殼 (甲殼綱動物之幾丁質), 也有來自玉米, 而 chondroitin 則普遍來自鯊魚軟骨、牛、豬或雞之軟骨組織, 是不是因而與高膽固醇血症有關聯仍須進一步研究分析, 我們甚至應該注意製品之來源是否來自狂牛病疫區 (Mad Cow disease, bovine spongiform encephalitis, BSE) 之牛隻, 還有對於海鮮或牛肉過敏的患者應避免或審慎使用這類製品。

衛生署曾查到不法業者違規販售「維骨力膠囊 (衛署藥輸字第

010641 號)」之仿冒品，已依偽禁藥案件偵辦。為保障民眾用藥安全，衛生署亦函文請各縣市衛生局執行市售藥物化粧品品質稽核業務時，將該藥品列入稽查重點。有智慧的消費者，在選用這些藥品或食品之前，應該先審慎評估其療效風險。

含 glucosamine 成分製品的品牌眾多，其成分、含量、純度各異，產品品質是選擇這類製品的重要考量。不管將 glucosamine 當成是食品或藥品，我們必須瞭解其利與弊，藉由彙集各國使用管理情形，及分析其不良反應資訊，每一個人都應培養足夠的智慧及判斷能力，學習自我管理用藥風險，而其中最最重要的基本原則，則是應向醫藥專業人士諮詢，勿輕信傳言或坊間誇大不實的廣告。

參考文獻：

1. Norman Chan N, Baldeweg SE, Tan TM, Hurel SJ, Glucosamine sulphate and osteoarthritis. The Lancet. 2001; 357 (9268): 1618-1619.
2. Karel Pavelká; Jindriska Gatterová; Marta Olejarová; Stanislav Machacek; Giampaolo Giacobelli; Lucio C. Rovati: Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. Archives of Internal Medicine 2002; 162: 2113-2123.
3. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet 2001; 357 (9252): 251-256.
4. A. Das, Jr and T. A. Hammad: Efficacy of a combination of FCHG49™ glucosamine hydrochloride, TRH122™ low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 2000; 8: 343-350.
5. J.B. Houpt, R. McMillan, C. Wein, S.D. Paget-Dellio : Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of OA of the knee. The Journal of Rheumatology 1999; 26: 2423.
6. Available URL: <http://www.spine-health.com>
7. Available URL:

- <http://www.doh.gov.tw> (藥政處/業務資訊/藥物許可證相關資料查詢/西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢)
8. 中央健康保險局 93 年 7 月 7 日健保審字第 0930048230 號函：代謝及營養劑，其他－glucosamine sulfate 之使用規範增訂條文（自 93 年 8 月 1 日起實施。）
9. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2005, No. 1: 4.
10. Emma Heart, Woo S. Choi, and Chin K. Sung: Glucosamine-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2000; Vol. 278 (1): 103-112.
11. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteo-arthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283:1469-1475.

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 台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓 藥物安全簡訊 編輯組 收
投稿須知請洽：(02) 2358-7343 或 E-mail：adr@tdrf.org.tw

抗結核藥物之藥物不良反應通報現況

陳映蓉 陳燕惠

台灣大學醫學院附設醫院藥劑部

審稿：張峰義（三軍總醫院感染科 主任）

前言

結核病(Tuberculosis)是由結核分支桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 所引起的感染病。人類受到結核菌感染後不一定會立即發病，但會造成一個潛在未知的感染。^{1,2} 結核菌是一種很強悍的細菌，具有絕對需氧且耐酸的生長特性。但結核菌生長很慢，約 24 小時才分裂複製一次且會產生突變。在自然隨機的分裂下，即使是從未接觸過抗結核藥物，也會有一定比例的結核菌自發性地對一種或更多的抗結核藥物產生抗藥性。³ 結核菌對藥品產生抗藥性的機率大約為 10^{-6} 至 10^{-8} 。在病患肺部之空洞約有 10^7 至 10^9 個結核菌的情況下，如果只用單一藥物作治療，每經過一次分裂就可以產生 10 至 1000 個具抗藥性的結核菌。^{4,5} 因此根據結核菌的特性，抗結核藥物治療一般有幾個主要的原則：1.所有的結核病病人，必須使用至少 2 種可殺死結核菌的抗結核藥物併用之療程，以防止抗藥性菌種產生，且要能殺死所有的體內三大分布環境之結核菌，並使痰及病灶中的結核菌能及早消失。2.應該規律地服用

藥物。3.治療必須持續足夠的一段時間，包括初始期 (initial phase) 及持續期 (continuation phase)。^{3,6,7} 在抗結核菌藥物之中，isoniazid (INH) 最具殺菌力 (bactericidal activity)，可在初始期減少活動性結核菌的數目。而 rifampin (RMP) 和 pyrazinamide (PZA) 則最具滅菌力 (sterilizing activity)，可殺死半潛伏的結核菌。⁸

結核病的藥物治療，通常是以初始期至少含有 INH-RMP-PZA 三種藥物使用 2 個月，持續期 4 個月則只使用 INH-RMP，共為期 6 個月的短程化學治療，此療程簡稱為 2HRZ/4HR。除非社區中 INH 的原發抗藥性小於 4%、病人未曾使用過抗結核藥物治療、非來自抗藥性盛行率高的國家及非已知曾與抗藥性病例接觸等情形以外，其餘在得知藥物感受性的結果前，由於結核病容易產生抗藥性，故治療之初始期建議成人可再加併用 ethambutol (EMB)，然而由於兒童不易監測 EMB 產生之神經毒性，所以可建議併用 streptomycin (SM)，意即為初始期使用 4 個藥物的

治療療程。^{6,8,9}

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 1993 年時發布新聞，將結核病列為全球性緊急危機 (a global emergency)，目前估計全世界大約有超過三分之一的人口受到結核菌的感染。全球每年約有八百萬個結核病新案例出現，而有將近兩百萬的人死於結核病。¹² 雖然愛滋病之蔓延是造成結核病再次流行的因素之一，但病患未正確服藥也是主因之一。1983 年由美國開始使用短程的直接觀察治療法 (directly observed treatment, short-course; DOT)，針對結核病人採用短程的治療方式，不過病人需在醫護人員的監視下，吃完每一顆藥，即所謂「送藥到手，服藥入口，吃完再走」的意思。⁴ 因此美國施行 DOT 顯著之成果，WHO 於 1993 年亦積極推廣此種方法。¹³ 但抗結核藥物所引起的藥物不良反應也是造成病人醫囑順從性差的原因之一，間接也成為結核病防疫上的問題。

大部分結核病患接受治療的過程中，不會感受到明顯的藥物不良反應。然而，仍有少數的病患會遭遇藥物不良反應發生的情況。表一為世界衛生組織之治療指引裡，所建議當抗結核藥物所引起的藥物不良反應發生時，依症狀應採取的處置。¹³

資料分析及結果

本分析收集民國 89 年至 94 年 6 月間，通報至全國藥物不良反應中心之抗結核藥物相關案件共有 150 件。其中有男性共有 94 位(62.7%)，女性有 56 位(37.3%)。通報來源以藥師通報之比例最高(表二)。藥品不良反應所造成之結果整理於表三。共有 3 例死亡案例。其中一件為移植病患，併用 rifampin、fluconazole 及 tacrolimus。由於 rifampin 會誘發 CYP3A 酵素系統，但 fluconazole 則會抑制 CYP3A 酵素系統。在此病人發生交互作用的結果是使得抗排斥藥物 tacrolimus 之血中濃度降低，導致病人腎衰竭，而造成死亡。一例為使用 INH-RMP-PZA 三種藥物治療結核病，發生嚴重肝毒性致死。一例為使用 INH-RMP-PZA 三種藥物治療結核病，同時併用 phenytoin，而發生 Stevens-Johnson Syndrome，導致病人死亡。此三例與藥品相關性皆為可能。另外，危及生命有兩例。導致病人住院 11 例、延長病人住院時間 13 例、需作處置以防永久性傷害有 35 例，而其他案例為最多，共有 74 例(49.3%)。不良反應之型態：B 型（在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用）較多，有 88 例(58.7%)、A 型（一般治療劑量

表一 與抗結核藥物相關之藥物不良反應症狀

不良反應症狀	引起之可疑藥物	處置
輕微的		
繼續使用抗結核藥物，並檢查藥物劑量。		
食慾不振、噁心、腹痛	Pyrazinamide, Rifampin	與食物併服，或改在晚上服用藥物
關節痛	Pyrazinamide	可給予 aspirin
腳部灼熱感	Isoniazid	每天給予 pyridoxine 100mg
尿液呈橘紅色	Rifampin	可放心。病人應在開始服用藥物時即被告知，治療期間，尿液顏色變化是正常的。
嚴重的		
停用可疑藥物		
皮膚紅疹、搔癢感	Thioacetazone (S,H,R,Z)	停止使用抗結核藥物（若藥物組合不包含 thioacetazone 時，可以症狀性治療，給予抗組織胺劑並避免皮膚乾燥。密切觀察此反應，若症狀持續時，應停用抗結核藥物）
耳聾	Streptomycin	停用 streptomycin，改用 ethambutol
對空間產生紊亂及不穩定感（頭暈、眼球振顫）	Streptomycin	停用 streptomycin，改用 ethambutol
黃疸性肝炎（排除其他原因）	Isoniazid, Pyrazinamide, Rifampin	停止使用抗結核藥物
精神混亂（若發生黃疸，應懷疑藥物引起的急性肝衰竭）	大多數的抗結核藥物	停止使用抗結核藥物，應立即檢查肝功能及凝血時間。
視覺障礙（排除其他原因）	Ethambutol	停用 ethambutol
休克、紫斑、急性腎衰竭	Rifampin	停用 rifampin

表二 通報個案基本資料表

變項名稱	通報個案數	百分比(%)
通報者		
藥師	105	70.0
醫師	31	20.7
護士	6	4.0
其他廠商	5	3.3
未填寫	3	2.0
性別		
男性	94	62.7
女性	56	37.3

時，正常的藥理作用過度增強產生的反應症狀現象）有 48 例(32%)，而另外有 14 例未填寫。不良反應之嚴重度以中度者為最多，共有 79 例(52.7%)，其次為輕度者共有 44 例(29.3%)。可疑藥品與不良反應相關性分析：相關性以可能者為最多，共有 61 例(40.7%)。其次為極有可能，共有 57 例(38%)。另有 9 例存疑，6 例

表三 藥物不良反應評估之結果

變項名稱	通報 個案數	百分比 (%)
不良反應之結果		
死亡	3	1.3
危及生命	2	2.0
導致病人住院	11	7.3
延長病人住院時間	13	8.7
需作處置以防永久性	35	23.3
其他	74	49.3
未填寫	12	8.0
不良反應型態		
A	48	32.0
B	88	58.7
未填寫	14	9.3
不良反應之嚴重度		
輕度	44	29.3
中度	79	52.7
重度	10	6.7
無法評估	5	3.3
未填寫	12	8.0
不良反應相關性		
無法評估	4	2.7
存疑	9	6.0
可能	61	40.7
極有可能	57	38.0
確定	6	4.0
不知	13	8.7
是否可預防		
是	18	12.0
否	75	50.0
不知	44	29.3
未註明	13	8.7
懷疑發生不良反應之抗 結核藥物		
Rifampin (RMP,R)	68	35.4
Isoniazid (INH,H)	37	19.3
Pyrazinamide(PZA,Z)	28	14.6
Ethambutol(EMB,E)	28	14.6
RMP+INH+PZA	31	16.1

表四 發生藥物不良反應之處置

藥物不良反應之處置	通報個案數	百分比(%)
停藥	53	35.3
停藥，並投與解藥	19	12.7
停藥、改變藥物治療	35	23.3
投與解藥，並改變藥物治 療	5	3.3
未停藥，但投與解藥	6	4.0
減輕藥物劑量	1	0.7
未處理，密切觀察情況	8	5.3
其他	9	6.0
未填寫	14	9.3

確定，4 例無法評估以及 13 例未填寫。發生不良反應之可疑藥物以 rifampin 之案例最多，共有 68 例。Isoniazid 其次，共有 37 例。Pyrazinamide 及 ethambutol 各有 28 例。其中有 31 例將 isoniazid、rifampin 及 pyrazinamide 皆列為藥物不良反應相關之可疑藥品。發生藥物不良反應後所採取的處置(表四)，大多數採取單純停藥(35.3%)，其次為停藥且改變藥物治療 (23.3%)。

本分析之藥物不良反應所發生的症狀整理於表五。以肝毒性為最多，共 68 例(45.3%)，rifampin 為可疑藥物之案件最多 62 例，其次為 isoniazide 有 28 例，再來為 pyrazinamide 有 22 例，其中有 14 例

**表五 通報抗結核藥物之不良反應
相關症狀**

不良反應症狀	通報個案 數	百分比 (%)
肝毒性	68	45.3
皮膚紅疹、搔癢	45	30.0
視神經炎	8	5.3
高尿酸血症	7	4.7
噁心、嘔吐、腸胃 不適	7	4.7
血小板減少症	4	2.7
急性腎衰竭	3	2.0
發燒	2	1.3
肌肉痛	2	1.3
食慾不良	2	1.3
Stevens-Johnson syndrome	2	1.3
低血糖	1	0.7
溶血性貧血	1	0.7
疲勞	1	0.7
治療失敗	1	0.7

為併用此三種藥物。發生肝毒性的嚴重度，以中度者為最多（35 例，51.5%），依序為輕度（17 例，25.0%）及重度（8 例，11.8%），另外有 1 例無法評估，7 例未填寫。發生肝毒性時，大多採取停藥處置（27 例，39.7%），其次分別為停藥、改變藥物治療（17 例，25.0%）、未處理（8 例，11.8%）及停藥，並投與解藥（4 例，5.9%）。發生皮膚紅疹及搔癢感共有 45 例

（30%）。當發生皮膚方面不良反應時，大多也是採取停藥處置及停藥，並投與解藥處置（各 12 例，26.7%），其次分別為停藥、改變藥物治療（7 例，15.6%）、未停藥，但投與解藥（6 例，13.3%）及投與解藥，並改變藥物治療（5 例，11.1%）。其中 rifampin 為懷疑藥品的最多，共有 25 例，與 isoniazide 相關的有 13 例。Ethambutol 引起的視神經炎（8 例）及 pyrazinamide 引起的高尿酸血症（7 例）並無重度之案例發生，主要也是採取停藥處置。其他發生的藥物不良反應還有單純噁心、嘔吐等腸胃不適（7 例），及血小板減少症、急性腎衰竭、發燒、肌肉痛、食慾不良、Stevens-Johnson Syndrome、低血糖、溶血性貧血、疲勞、治療失敗等少數案例。

討論

本分析所通報抗結核藥物相關的不良反應案例，男性比例高於女性，此與男女罹患結核病發生率是相關的。

本分析之藥物不良反應以肝毒性為最多（45.3%），而引起此不良反應的相關藥物與文獻所記載相同為 rifampin, isoniazid, 及 pyrazinamide。Rifampin 可能引起肝臟酵素（AST，ALT，膽紅素，ALP）暫時性升高而產生肝毒性。¹⁴單獨使用 rifampin 很少造成肝臟傷害，發生率大約為

1%。⁷ 因為 rifampin 會與膽紅素競爭進入肝細胞，所以在用藥後第一至二週容易發生非結合性高膽紅素血症 (unconjugated hyperbilirubinemia)，而因 rifampin 藉由膽汁排除，故結合性膽紅素也會伴隨著增加。¹⁵ 所以常見在使用 rifampin 治療第一個月時發生膽汁鬱滯，ALP 和膽紅素升高等現象。^{7,16} 在繼續服藥的情況下，通常這些肝功能異常現象會在 2-3 週緩解。¹⁵ 有時，沒有症狀的黃疸可以不必停藥即消退；但潛在有肝臟疾病或同時使用其他致肝毒性的藥物之病患，曾有產生伴隨黃疸的肝炎或死亡的病例的報導。¹⁷ 一般而言，isoniazid 在使用建議劑量 (5mg/kg/day) 的情況下很少發生顯著肝毒性，但若投予明顯超過建議劑量 ($\geq 10\text{mg/kg/day}$) 時，產生猛暴性肝炎的風險則提高。³ 臨床症狀大約有一半的病患會有如：食慾不振、噁心、嘔吐等胃腸道症狀，大約只有 10% 病患會有黃疸發生。^{18,19} 在因 isoniazid 引起的肝毒性導致死亡或需進行肝臟移植的案例中，可發現病患在發生肝毒性相關症狀後仍繼續服藥的情況。⁷ Pyrazinamide 的肝毒性機制目前並不清楚。其肝毒性與劑量有關，可在治療的任何時間發生。如同 isoniazid，pyrazinamide 會造成細胞溶解性肝炎 (cytolytic hepatitis)，生化指數

AST、ALT 會有暫時性升高，有些病人膽紅素會升高。臨床症狀則有發燒、黃疸、疲倦不適、食慾不振、肝臟壓痛及肝、脾腫大等；急性肝臟黃色萎縮 (yellow atrophy) 和死亡則較少見。近年有幾個因 pyrazinamide 引起猛暴性肝衰竭的病例報告，大部份於接受 1 個月治療後發生，肝毒性症狀出現後繼續使用 pyrazinamide 也會增加致死的可能。³ 本分析有 4 位為併用 INH-RMP 引起的肝毒性。有報導指出 INH-RMP 的組合具有較高的肝毒性發生率，但其作用機制目前尚不清楚。使用 INH-RMP 之組合 20% 的病人 AST、ALT 增加，而單獨使用 isoniazid 的病人發生率大約 10%。不僅是肝毒性發生率的增加，而且會有提早發生的現象。^{3,15} 本分析有 14 位因併用 INH-RMP-PZA 引起的肝毒性，其中有一例死亡案例。Durand 等人認為併用 isoniazid 及 pyrazinamide 會提高肝毒性的發生率。但產生高肝毒性發生率的原因是由於兩者的不良反應的加成作用，還是因為個別藥品互相加強原來潛在的肝毒性，則不甚清楚。³ 雖然 2000 年美國疾病管制暨預防中心 (Centers for Disease and Prevention, CDC) 曾報導因為使用 RMP-PZA 治療潛伏性結核病發生致死或嚴重肝炎的兩個案例，²⁰ 但目前沒有研究資料顯示 rifampin 對

pyrazinamide 引起的肝毒性有影響。有研究顯示 pyrazinamide 加入 INH-RMP 中不會顯著增加肝毒性的發生率，¹⁶ 但與只用 INH-RMP 的療程比較，發生率似乎有點升高。²¹ 當肝功能指數(AST, ALT)高於正常值上限 3-5 倍時，應停用所有具肝毒性之藥物。²² 本分析中發生肝毒性大多採取停藥處置(27 例，39.7%)，而未處理且密切觀察的案例皆屬輕度之不良反應。

發生皮膚紅疹及搔癢感共有 45 例，另外有 2 例懷疑因 INH-RMP 所引起的 Stevens-Johnson syndrome。其中 rifampin 為懷疑藥品的最多，共有 25 例。與 isoniazid 相關的有 13 例。單獨使用 rifampin 大約會有 5% 的病人會發生皮膚方面不良反應。而使用 isoniazid 大約會有 2% 病人發生皮膚方面的不良反應。所發生的症狀皮疹、搔癢等，嚴重者可產生剝落性皮膚炎 (exfoliative dermatitis) 或 Stevens-Johnson syndrome。^{22,23} 本分析中有一例為使用 INH-RMP-PZA 三種藥物治療結核病，同時併用 phenytoin，而發生 Stevens-Johnson Syndrome，導致病人死亡。雖然有極少數的病人可能會因使用 phenytoin 導致 Stevens-Johnson Syndrome 發生，且常發生在使用藥物後之前兩個月。但是 rifampin 也有被報告過發生 Stevens-Johnson Syndrome 之案例。世

界衛生組織建議若非使用 thioacetazone 引起之皮膚紅疹及搔癢感時，可以先以症狀性治療，給予抗組織胺劑並避免皮膚乾燥。密切觀察此反應，若症狀持續時，應停用抗結核藥物。但發生 Stevens-Johnson Syndrome 時，則應立即停止使用抗結核藥物。¹³ 本分析中所採取的處置大多是採取停藥處置及停藥，並投與解藥 (各 12 例，26.7%)，但也有 6 例採取未停藥，但有投與解藥處理。

發生視神經炎共有 8 例，全部皆懷疑為 ethambutol 所引起的。與 ethambutol 相關之視神經方面毒性症狀包括視力模糊、視野縮小、中央或周邊盲點 (central or peripheral scotomas) 及紅綠色盲。此不良反應與劑量及使用藥物時間長短有關，通常發生在使用 ethambutol 之 2-3 個月。¹³ 然而，也有在開始使用 ethambutol 數日就產生視神經炎之案例被報導過。一旦視力方面毒性發生的早期被發覺，立即停藥，視力可在數週恢復。²² 若繼續服藥，則可能會造成失明。¹³ 本分析所發生之視神經方面毒性，主要為輕度 (4 例，50%)，且發生後皆立即停藥，故無發生嚴重之視覺障礙。

Pyrazinamide 會抑制腎小管的分泌作用，影響尿酸的排除，造成高尿酸血症。¹³ 使用 pyrazinamide 大約會有 40% 有尿酸血中濃度升高的情

形。同時併用降尿酸之藥物可減輕 pyrazinamide 引起的高尿酸血症。一旦嚴重的痛風發生，則需要停用 pyrazinamide。²² 本分析發生高尿酸血症共 7 例，多數為輕度之案例(4 例)，主要皆採取停藥處理(4 例)，停藥後病患之狀況也獲得緩解。

結論

抗結核藥物所引起的藥物不良反應，雖然可能嚴重致死，或造成永久之殘疾。但及早發現藥物不良反應，及早處置，大多可以避免危及生命或殘疾的發生。目前衛生署也已經極力推行開始使用短程的直接觀察治療法稱為都治計畫，藉由此計畫之推行，醫療人員應時常提醒病患藥物不良反應最初發生時可能之症狀。如果症狀持續發生時，則應立即停藥，盡快就醫以避免發生嚴重之藥物不良反應。適當有效的處理藥物不良反應，可增加結核病治療的安全與完整性，避免抗藥性結核菌日益嚴重的問題。

參考文獻：

1. Peloquin CA, Berning SE. Infections due to Mycobacterium tuberculosis. Ann Pharmacother 1994; 28:72-84.
2. Pitchenik AE, Fertel D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. Med Clin N AM 1992; 76:121-70.
3. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments: rationale for monitoring liver status. Drug Saf 1996; 15:394-405.
4. Peloquin CA, Ebert SC. Tuberculosis. In: DiPiro JT, editors. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach 4th ed. Stamford: Appleton & Lang;1999. p.1717-34
5. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Harrison's online [computer file]. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. Available from: http://www.harrisonsonline.com/server-java/Arknoid/amed/harrisons/co_chapters/ch169/ch169_p08.html
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1359-74.
7. Berning SE, Jr. Tuberculosis. In: Young LY, Koda-Kimble MA,

- editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1-22.
8. Hershfield E. Tuberculosis: 9. Treatment. CMAJ 1999; 161:405-11.
9. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53:536-48.
10. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273:220-6.
11. Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. Lancet 1997; 350:624-9.
12. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement: global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country: WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282:677-86.
13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva:WHO Global Tuberculosis Programme; 2003.
14. Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reaction to antituberculosis drugs. Drug Saf 1995; 12: 1-25.
15. Davis M. Hepatic disorders. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 275-338.
16. O'Brien RJ. Hepatotoxic reaction to antituberculous drugs: adjustments to therapeutic regimen. JAMA 1991; 265:3323.
17. McEvoy GK, Litvak K, editors. AHFS drug information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2001.
18. Reddy KR, Schiff ER. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24:923-36.
19. Stuart RL, Grayson ML. A review of isoniazid-related hepatotoxicity during chemoprophylaxis. Aust NZ J Med 1999; 29:362-7.
20. CDC. Fetal and severe hepatitis

- associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection- New York and Georgia, 2000. MMWR 2001; 50:289-91.
21. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991; 99:465-71.
22. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2005.
23. DrugDex under the title of isoniazid, rifampin, ethambutol. Micromedex Inc. 2005, vol 125.

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
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄