



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2003. Dec. Vol.4

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. 以 Lamivudine + Abacavir + Tenofovir 組合治療 HIV 感染的病患出現早期無抗病毒效應	2
2. 以一天投予一次的三重 NRTI 療程治療 HIV 感染的病人出現高比率抗病毒失敗	2
3. Risperdal [®] (Risperidone)	2
4. 電療儀器與身體植入物金屬導線、包含金屬導線的植入系統間的相互影響	3
5. 內視鏡存放在運送用的手提箱會導致病人感染	3
藥物不良品通報及回收作業正式上線	4

專題報導

Prescription-Event Monitoring-一個藥物安全監視的有效方法	5
Gefitinib(Iressa [®])使用注意事項	11
ADR 通報之藥品分析—Vancomycin	15
台灣嚴重藥物副作用之易感受基因研究概況	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

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

1. 以 Lamivudine + Abacavir + Tenofovir 組合治療 HIV 感染的病患出現早期無抗病毒效應：

GSK (GlaxoSmithKline) 公司表示，在其贊助執行之 “治療無效 (therapy-naive) 之感染 HIV 成人接受一天一次 Lamivudine (Epivir®, GSK)、Abacavir (Ziagen®, GSK) 和 Tenofovir (Viread™, TDF, Gilead Sciences) 三者合併治療” 臨床試驗 (ESS30009) 中，發現有高比率在治療早期即有無抗病毒效應 (virologic non-response) 現象。基於這些結果他們提出：

- 對治療無效 (therapy-naive) 或尚未開始治療的感染 HIV 病患，不應該採用 Abacavir 和 Lamivudine 與 Tenofovir 三藥品組合式的治療。
- 應該要密切監視正在使用這種三種藥品組合式療法以控制病情的病患，並應考慮對其治療做些調整。
- 應該要密切監視以此三藥品組合式療法與其他抗反轉錄病毒藥合併治療時，任何可能治療失敗的跡象。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#ziagen>

2. 以一天投予一次的三重 NRTI (Didanosine、Lamivudine 和 Tenofovir) 療程治療 HIV 感染的病人出現高比率抗病毒失敗：

Gilead Science, Inc. (Gilead) 表示：在一個 HIV 感染而治療無效的病人接受一天一次三重 NRTI 療程【包含 didanosine 腸溶衣 (Videx®, EC, Bristol-Myers Squibb)、lamivudine (Epivir®, GSK) 和 tenofovir disoproxil fumarate (Viread®, Gilead)】的臨床試驗，顯示有高比率早期抗病毒失敗的發生，及出現和突變有關的核苷反轉錄酶抑制劑抗藥性的現象。這些新數據和最近幾個使用三重 NRTI 療程的臨床試驗，所顯示有高比率抗病毒失敗的結果一致。基於這些結果，Gilead 公司提出：

- 當為感染 HIV 而治療無效或曾被治療過的病人進行新療程時，不建議使用 tenofovir DF 和 didanosine 及 lamivudine 的組合治療。而正在接受這種治療組合療程的病人，應該考慮修改其治療療程。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#viread>

3. Risperdal® (Risperidone)：

Janssen Pharmaceutica 公司對於 Risperdal 的處方提出增加警訊更新資訊。警語：腦血管方面的不良事件，包括發生於老年癡呆症患者的中風。

由 Risperdal® (Risperidone) 在針對罹患癡呆症相關精神病的老年病患使用 Risperdal® (Risperidone) [平均年齡在 85 歲 (範圍在 73-97 歲)] 的試驗中，腦血管方面的不良事件 (例如：中風，暫時性的腦缺血)，包括死亡的報導，與服用安慰劑的對照組相比，更為顯著。

Risperdal® (Risperidone) 並未顯示對於罹患癡呆症相關的精神病患者的治療是安全及有效的。

上述更新資訊的數據來自於 4 個有安慰劑控制，針對患有癡呆症的老人所做的試驗 (N=1230)。提醒您，和其他抗精神病藥物一樣，Risperdal 並未被核准用於癡呆症的治療。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#risper>

4. 電療儀器與身體植入物金屬導線、包含金屬導線的植入系統間的相互影響：

FDA 日前收到報告指出，有病患在植入深層腦部刺激器(DBS)後，接受電療而致死的案例。此外，曾有接受口腔外科手術及接受慢性脊柱側凸治療的病患，因為電療與其植入物交互作用，引起導線附近組織嚴重之腦部損傷。電療大致可分為三種形式：短波(shortwave)、微波(microwave)以及超音波(ultrasound)電療。其中短波與微波電療的方式，會與包含導線的植入裝置交互作用而造成病患嚴重傷害或者死亡。

FDA 建議：

1. 病患有金屬導線植入物，要避免電療(包含短波及微波治療)。
2. 醫生要向接受植入物的病患解釋避免接受電療的原因。
3. 護理人員決定施行電療之前，要詢問病患有關植入物的病史，若有植入物導線即應避免電療，即使植入裝置關機也一樣影響，如植入式心臟節律器及電擊器(cardiac pacemakers and defibrillators)，植入式耳窩蝸(cochlear implants)，骨生長刺激植入裝置(bone growth stimulators)，深層腦部刺激器(deep brain stimulators)，脊椎神經刺激裝置(spinal cord stimulators)及其它神經刺激裝置。
4. 不要試圖給曾經裝置植入金屬導線的病患施行電療，除非確定該裝置及其導線完全移除(註：通常裝置移除導線會留在體內)。

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/121902.html>

5. 內視鏡存放在運送用的手提箱會導致病人感染：

內視鏡若存放在手提箱內，將會有被污染的危險，這是因為手提箱並沒有維持無菌的設計。這個問題於 2002 年中被突顯出來，在底特律(Detroit)的報紙報導有超過 250 名病患利用了可能被污染 Olympus 的鼻咽喉內視鏡(rhinolaryngoscopes)做檢查，而內視鏡是存放在手提箱內。

綜合以上所述，ECRI 建議：

1. 警告所有感染控制 (infection control)、以及任何廠牌內視鏡的使用者、再處理或者運送人員這個問題與報導，交叉污染會發生在任何形式的內視鏡。
2. 吩咐相關工作人員手提箱不是用來收存內視鏡、藉由它們傳送內視鏡到臨床上使用、或者利用它們將內視鏡送回供應中心再處理；吾人需將手提箱另外存放在遠離內視鏡的場所，甚至在該場所張貼標語，強調手提箱只是用來將內視鏡送出院外時才使用。
3. 如果必須將內視鏡放入手提箱運送的話，要確定內視鏡已事先清潔、滅菌、消毒與乾燥，才放入箱子內。
4. 任何從手提箱取出來的內視鏡都要視為被污染的，在使用於病人之前需經過再處理。
5. 指示相關人員遵循標準作業程序，包含：內視鏡的儲存、操作、運送等，若尚無標準程序，則要求感染控制人員制定之。
6. 不管任何廠牌或型號的內視鏡，要詳讀操作手冊中有關內鏡的操作、存放與運送的內容。

http://members.ecri.org/members/elements/hdonline/pdf/2003_Jan_hdeprs.pdf#scopes

藥物不良品通報及回收作業正式上線

by 全國藥物不良反應通報中心

藥物不良品通報系統即將於 93 年元月起正式上線！透過通報機制之建置，可快速阻絕藥物不良品接觸民眾的機會。本系統之建置目的，為方便發現藥物不良品之人員，於第一時間發現藥物不良品之通報，以便即時利用網路反應藥品品質，交由衛生單位迅速進行處理；此外，另藉由網站上公告不良品名稱與批號廣佈訊息，減少誤用藥物不良品之機會，保障全國民眾之用藥安全。

除了線上通報以外，您也可以利用不良品回收通報系統的訂戶功能，定期接收不良品回收或偽禁藥回收新聞、藥物安全簡訊等電子郵件。現在就馬上去註冊吧！

全國藥物不良品回收通報系統 http://adr.doh.gov.tw/Drug_Recall/

Prescription-Event Monitoring- 一個藥物安全監視的有效方法

梁容禎¹ 高純琇²

¹全國藥物不良反應通報中心 ²台灣大學醫學院藥學系副教授

前言

藥物安全監視的目的在於偵測藥物不良反應，及早採取必要的措施，防患更多的不良反應的發生。藥物上市前的臨床試驗，只以少數特殊樣本進行分析，往往不足以發現罕見的藥物不良反應。新藥上市後前幾年，是發現不良反應的良好時機，與臨床試驗時期不同的是，上市後藥品大規模用於不同年齡層、性別、與健康狀況的病人族群，此時罕見的及嚴重的不良反應可能才會被發現。因此建立良好的新藥安全監視系統，對保障民眾用藥安全有莫大的效益。

1964年開始，英國的藥物安全委員會(the Committee on Safety of Drugs)發展出藥物不良反應通報系統，稱為the Yellow Card Scheme，屬一種主動通報機制(Spontaneous Reporting)。在所有新上市藥品的處方資訊上，皆標示有黑色三角形標籤。對此類藥物，醫療人員負有通報藥物不良反應的責任。但此種通報系統普遍有低報的缺點，通報率只有10%，其原因可能為醫師缺乏時間、難以辨識不良反應的重要性等等。^{1,2}

自1980年始，英國的Drug Safety

Research Unit (DSRU)為一非官方的獨立組織，與南安普敦大學(University of Southampton)合作進行上市後藥物安全的相關研究。DSRU進行許多藥物流行病學的研究計畫，主要以prescription-event monitoring (PEM)方法對最新上市且有可能長期使用的新藥，進行上市後藥物安全監視。

由於英國的醫療照護系統為公醫制(National Health Service, NHS)，每位病人都固定有一位基層醫療醫師(General Practitioners, GPs)提供其初級照護，同時GPs也作為專科醫師及醫院照護轉介的橋樑。因此，GPs成為上市後新藥進行流行病學研究的一個很好的資料提供者。PEM方法一方面解決醫療人員低報問題，另一方面也可利用大樣本優點，達到發現罕見藥物不良反應的目的。

PEM 方法介紹

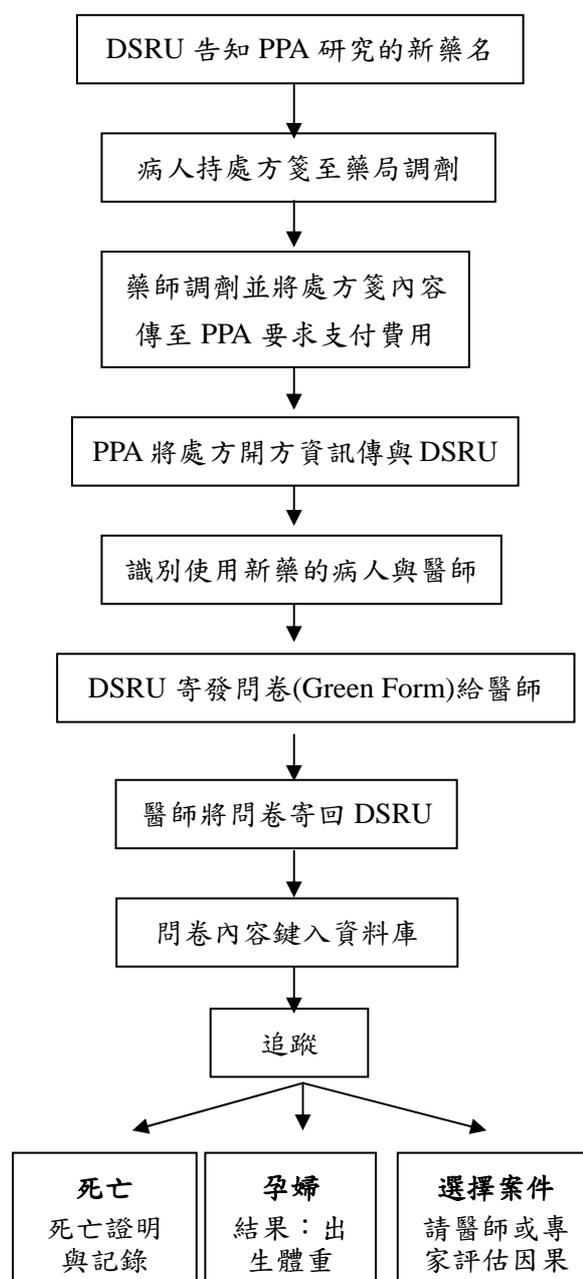
一、藥物使用資料(the exposure data) 收集

PEM 是一種非介入性的觀察世代研究法，對醫師開方行為與藥師調

劑業務皆未作任何介入。³ 病人持醫師處方箋請藥師調劑後，藥師會將處方箋內容會以電子化方式傳遞至處方定價當局 (Prescribing Pricing Authority, PPA) 申請支付費用。因此 PPA 的資料庫即收集有全英國病人藥品使用的數據資料。因此 PPA 會依 DSRU 規劃監視之新藥的病人用藥處方資訊，以保密方式傳給 DSRU。PPA 所提供相關資訊包括病人姓名、住址、性別、開方醫師與其執業場所、藥名與調劑數量、與處方箋上其他的用藥資訊。DSRU 將所收到的資料匯入自己的資料庫，進行縱面資料整理，依日期順序記錄每位病人的用藥資訊。PEM 方法之資訊傳遞流程請參考圖一。

二、藥物使用結果(the outcome data) 收集

DSRU 區分出使用某一新藥的醫師與病人後，DSRU 發出問卷(Green Form)給 GPs 醫師，詢問病人使用藥物是否發生不良反應，並要求醫師詳實記錄不良反應的發生細節。從首次處方到寄發問卷的時間長短，依每個新藥而定，但必須長到足以讓可能的不良反應發生且已被記錄了，但也必須短到使醫師填寫不良反應內容記錄時，不致過於冗長。一般來說，收到由 PPA 傳來之第一張用藥資料，到寄發問卷一般間隔有六個月之久。



圖一、PEM 系統

Green Form 問卷的內容包括病人年齡、藥物使用的目的、起迄日期、劑量、治療中與治療後發生的事件與停藥的理由。醫師只需要填寫事件報告，不必評估藥品與事件的因果關係。若 GP 認為該不良事件確為一 ADR 時，則必需提供該 ADR 是否已通報至醫療安全委員會(Committee on Safety of Medicines)或藥廠的進一步資料。同時，在收到寄回的 Green Form 時，當天即交由一位醫師作審閱，若 Green Form 上記錄有嚴重的可能的不良反應，DSRU 醫師會立即與通報醫師作接觸瞭解，以免誤失偵測嚴重的不良反應的機會。對於特殊或重要的事件，例如嚴重藥物反應或是治療中流產、或藥物使用過量等，DSRU 會在必要時也進行一年以上的長期間卷追蹤。DSRU 將問卷內容依系統器官分類及包括 1468 種的不良反應的字庫鍵入電腦。PEM 的資料為不記名，以內部建立的識別碼區分病人。每個新藥的世代研究，在樣本達 2500、5000、7500、1000 人時，即做期中報告，研究結束時完成期末報告，並請專家評估不良事件與該研究藥物的關係。⁴

結果

至 2002 年，DSRU 的資料庫已有約 450 萬筆處方資料，已完成 78 件藥品 PEM 研究，總研究樣本超過

100 萬份問卷(green forms)，平均每個研究之研究樣本為 11,296 人。⁵ DSRU 所研究的藥物依 WHO ATC (anatomical therapeutic chemical classification)code 分類及件數如表一所示。

表一、DSRU 完成 PEM 研究之藥物的分類 (至 2002 年)

藥物分類	已完成 PEM 研究的藥品數
神經系統藥物	21
心血管系統藥物	17
全身性使用之一般抗生素	12
消化道與代謝藥物	9
呼吸系統藥物	9
肌肉骨骼系統藥物	6
泌尿生殖系統與性賀爾蒙藥物	4

討論

PEM 方法的優缺點 (表二)

問卷回收率低是 PEM 研究法最大的缺點，DSRU 所執行 PEM 研究之間卷的平均回收率為 50-70%。⁶ 研究指出，影響 GP 醫師回報意願的主要因素，包括過於忙碌(31.2%)、無給付(13.4%)等等。⁷ 而且有醫師收到的問卷數越多，問卷的回收率就越低的現象。對於時常使用新藥的醫師來

說，填答問卷帶來極大負荷。為此，DSRU 在資料收集時，會控制使每名醫師每個月最多收到 4 份問卷。另外，缺乏經濟誘因也是造成低回收率的重要因素之一。而 DSRU 為一民間學術性組織非官方單位，預算皆由各方團體捐獻而來，無力負荷支付醫師填答問卷的額外費用。

與臨床試驗相比較，PEM 方法擁有更大數量且多樣化的病人族群；而與一般上市後藥物不良反應通報相比較，由於已知用藥總病人數，PEM 可以計算不良反應的發生率。另外，PEM 可利用既有資料估計通報率比例 (Proportional Reporting Ratios, PRRs)，計算某研究藥品某不良事件佔所有不良事件的比率，是否比同一不良事件在其他藥品的所有事件的比率來得高(見圖二)，⁵ 而 PRRs 值的分析，可提供不良反應訊號(signal)偵測(detection)的一個很好參數。PEM 方法所收集到的資料，也可以用以估計某一事件在一研究藥品之發生率與該事件在另一比較組藥品之發生率之間的比例 (Incidence Rate Ratios, IRRs)。

表二、PEM 法的優缺點比較

PEM 的優點	PEM 的缺點
適用於新上市藥品的安全監視	問卷回收率約 60%
可偵測非預期不良反應	無對照組
可進行全國層次的研究	不適用於成藥的研究
以處方調劑為資料來源	不良反應發生率僅以通報案件計算
可系統性的識別病人	
具有多元的病人與醫師	
可繼續追蹤	
可量化通報案件	
有孩童、老人與孕婦資料	
可與同類藥物相比較	
可進行長期追蹤研究	
一般開業醫師皆參與	

	事件	其他事件
研究藥物	a	B
其他藥物	c	D

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

圖二、通報率比例(PRR)計算

PEM 與其他電腦資料庫的比較

在對 risperidone 的研究中，DSRU 將使用 PEM 法收集的資料，與由英國 GPRD (General Practice Research Database) 資料庫所作研究結果做比較，發現 GPRD 具有病人詳細併用藥品的完整資料，而 PEM 雖有適應症、用藥起迄日期等資料，卻往往缺少其他併用藥品資料。³ 而在英國 CSM 的主動通報 the Yellow Card Scheme 中，醫療人員大都是在懷疑藥物與不良事件具某程度相關性時，才進行通報。另一方面，PEM 方法則要求醫師將所有事件皆通報，不需評斷藥物與事件間的因果關係。且有研究指出，於 15 個 PEM 研究所找出的不良反應中，只有 9% 曾通報至英國 CSM 的 ADR 通報系統。但若就嚴重不良反應而計，則有 53% 曾通報至 CSM，⁸ 這應該與一般主動通報系統所要求之 ADR 通報以嚴重的不良反應為訴求有關。另外，PEM 所計算的事件發生率實為作通報的事件發生率，因缺乏控制組而無法估計真實的事件發生率。

其他採用 PEM 方法的國家

除英國 DSRU 以 PEM 方法進行藥物安全性資料收集以外，日本分別在 1997、1998 完成兩個以 PEM 方法為主的先驅研究。^{9, 10} J-PEM 同樣由 NPO (Non-profitable organization) 主

導，包括日本藥劑師會、日本病院藥劑師會與日本醫師會總和政策研究機構，而 J-PEM 的發展計畫則由東京大學藥物流行病學研究所主持，繼續推動。¹¹ 不同的是，J-PEM 同時發出問卷給醫師與藥師，因此可比較兩者所通報的不良事件。另外，J-PEM 設計有控制組，由此可以同時比較多種藥物之間不良事件發生率的差異。

結論

新藥上市初期是發現藥物不良反應的黃金時機。PEM 方法的優點係可以廣泛的收集新藥初期使用的資料，利用大樣本篩檢罕見的不良反應，並且可估計不良反應的發生率，且可用於產生應加以注意之不良反應的訊號，以為藥政管理參考。現階段需克服的缺點為提昇通報率，增加醫師填答問卷的誘因、降低問卷填答所需耗費的時間。另外，PEM 雖為良好的新藥安全監視方法，但仍無法完全替代常規的主動不良反應通報系統。為了提昇用藥安全，必須採多種通報系統併行，並促進系統間資料串連，才能充分利用資訊，發揮藥物安全監測功能。

參考文獻：

1. Bem JL, Mann RD, Rawlins MD. Review of yellow cards 1986 and 1987. *BMJ* 1988; **296**: 1319.
2. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, et al. Attitudinal survey of adverse drug reaction

- reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; **39**: 223-6.
3. work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety* 1998; 19(**5**): 343-53.
4. <http://www.dsru.org/pem2002.html>
5. A W. Automated signal generation in Prescription-Event Monitoring. *Drug Safety* 2002; 25(**6**): 423-432.
6. In *Pharmacoepidemiology*(3rd edn), Strom BL (ed.). J. Wiley & Sons Ltd: Chichester, England 2000; 231-246.
7. results of a postal survey if the reasons for non-response by doctors in a Prescription Event Monitoring study of drug safety. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002; **11**: 143-148.
8. on LV, Shakir S AW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *The Lancet* 2001; **358**: 1872-1873.
9. Kageyama S, Hanada C, Ohashi Y, Kubota K. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists: a pilot study of prescription-event monitoring in Japan. *Drug Safety* 2002; 25(**11**): 811-21.
10. C, Ohashi Y, Kurokawa K. Pilot study of prescription-event monitoring in Japan comparing troglitazone with alternative oral hypoglycemics. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 56(**11**): 831-8
11. <http://square.umin.ac.jp/pe/WelcometoPEMhomepage.html>

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，主旨請寫：索取藥物安全資訊，）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！！

Gefitinib (Iressa[®]; 艾瑞莎; 250 毫克/錠) 使用注意事項

邵愛玫、徐麗娟

財團法人醫藥品查驗中心 藥物不良反應工作小組

審稿：陳恆德醫師 (財團法人醫藥品查驗中心 副執行長)

前言

長久以來癌症一直為國人十大死因之首，其中又以肺癌為常見。肺癌患者更有 85% 以上屬「非小細胞肺癌」，且診斷時約有超過七成患者已達無法開刀切除的癌症末期，化學治療遂成標準療法。但目前對於化學療法無效的患者，Gefitinib (Iressa[®]; 艾瑞莎; 250 毫克 / 錠) 的上市，讓許多面臨生死關頭的癌症患者，多了一線生機！¹

非小細胞肺癌患者常會產生過量的上皮生長因子受體，促成癌症之快速生長、轉移與抗藥性，而致患者病況迅速惡化。而 gefitinib 不同於一般化學治療毒殺細胞之抗癌機轉，乃為一表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪胺酸激酶酵素 (tyrosine kinase) 之專一性抑制劑，藉由阻斷細胞訊息傳遞，進而達到抑制腫瘤的生長與分裂。gefitinib 較少有一般化療藥品掉髮、貧血、嘔吐等嚴重副作用；於同類藥物中，更首創口服劑型，一天一次，

一次一顆，省卻病患到醫院就診打針之不便。²

Iressa[®] 上市情況

日本於 2002 年 7 月 5 日核准 Iressa[®] 上市，因該藥品之臨床急迫性，故日本勞動厚生省審查時間僅短短五個月 (1 月 25 日提出申請)，核准用於「治療不適合動手術或復發性的非小細胞性肺癌晚期病患」，為全球第一個上市國家。隨後，澳洲、美國亦相繼於 2003 年 5 月初上市；國內則於 2003 年 8 月 27 日上市，核准適應症為『限於單獨使用於先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第三線用藥』。³ 目前該藥品廠商正向健保局申請保險給付中。

Iressa[®] 使用經驗

一、日本：

日本自 2002 年 7 月上市後，同年 10 月 15 日勞動厚生省便對醫療人員

發出「緊急安全情報」，說明該藥品已導致13件死亡案例。然而，截至12月3日為止，其致死率仍節節攀升，累積使用之病患約一萬九千名左右，發生藥物不良反應總計494位，發生率約為2.6%，其中124名患者死於Iressa[®]所引發之間質性肺炎、腸出血等副作用。⁴

日本當局更召集十多位醫藥專家組成顧問委員會 (Advisory Committee)，瀏覽及分析Iressa[®]之藥物不良反應發生情況，並進一步研商增進該藥品之用藥安全對策。

日本厚生省安全部門於同年12月25日，發佈「緊急安全措施」(Stricter Safety Measure)，內容分為四大部分：⁵

1. 病患教育：

- a. 醫師於病患使用前，需詳細告知Iressa[®]的療效及安全性，其中包括可能發生之副作用、副作用可能導致之危險性、副作用之早期症狀、現行非小細胞肺癌之標準治療等相關醫療資訊。同時提醒醫師及藥廠需共同合作蒐集該藥品之藥物不良反應。
- b. 提供病患及家屬書面之「藥物安全性資料」，以便提醒病患及家屬Iressa[®]可能產生之藥物不良反應。

2. 醫療管理層面：

- a. 僅限於具治療肺癌經驗之專科醫師使用。
- b. 開始服用之前四週，醫師需密切注意病患是否出現間質性肺炎等嚴重副作用，病患需於住院治療或符合可執行密集監測之標準管理下使用。

3. 規範使用病患：

具肺部症狀或具肺炎之疾病史的肺癌病患需謹慎投與。

4. 要求藥廠提出Iressa[®]上市後之安全對策 (Postmarketing Surveillance)：

- a. 執行設計嚴謹的學術研究，用以瞭解Iressa[®]產生間質性肺炎之可能原因、相關危險因子及緊急醫療處置方式。
- b. 藥廠需密切蒐集Iressa[®]之藥物不良反應，並分析其相關危險因子，以供臨床使用之參考。

二、美國：

美國食品及藥物管理局分析藥廠所提供之50005位病患藥物安全資料庫 (包括日本上市後使用病患之18960名) 得知，至2003年5月Iressa[®]引起間質性肺炎之案例總計408件(日本占324名，美國及其他國家占84名)；而間質性肺炎之平均發病時間 (平均中位數)，日本為Iressa[®]使用後24天，美國則為42天，即亞洲人種之

間質性肺炎發病時間較快。^{6,7}

三、台灣：

台灣於2002年10月新聞媒體大幅報導 Iressa[®]引起39位致死案例時，醫藥品查驗中心便主動向全國藥物不良反應通報中心調閱 Iressa[®]之國內臨床試驗案不良反應通報情況，同時與廠商聯繫取得其進一步安全性資料，以提供 Iressa[®]初步安全性評估參考。

據國內全國藥物不良反應通報中心所提供之資料，截至2003年12月為止，疑似或可能 Iressa[®]產生之不良反應，如下

1. 臨床試驗部分：

國內臨床試驗自89年開始至92年12月5日，接獲之通報嚴重不良反應（尚未解碼；即含有安慰組之個案）共21件，其中與肺部症狀相關的有7件。

2. 專案進口部分：

共6件案例，5件出現肺部症狀。

3. 上市後部分：

共2件案例，經由藥師通報，皆為間質性肺炎之診斷。

四、總論：

於全球之臨床研究、擴大性/恩慈療法之使用及上市後（只有日本）之使用中，共有66000位左右之患者接受過 Iressa[®]治療。在日本以外地區之間質性肺炎總發生率為0.3%（39000

位患者使用），在日本的發生率則為2%（27000位患者使用）。整體而言，間質性肺炎之發生率約為1%，而約有1/3個案可能導致死亡。^{7,9}

值得一提的是，日本於實施「緊急安全措施」後，經由適當的用藥規範及教育政策後，使 Iressa[®]能更有效、安全地使用在癌症病患，故目前其整體累積死亡率已有逐漸下降之趨勢！⁸

Iressa[®]其他可能之不良反應⁹

最常報告之藥物不良反應（發生率20%以上）有腹瀉、皮疹、皮癢、皮膚乾燥及面皰。約有8%之患者有嚴重之ADR共同毒性標準（Common Toxicity Criteria, CTC）第3或4級。

約有1%之患者因為藥物不良反應而停止治療。而不良反應通常發生於治療之第一個月，且通常為可逆的。

病患教育

服用 Iressa[®]之患者發生間質性肺病，可能會急性發作，有些患者因而致命。患者若同時合併有自發性肺臟纖維化/間質性肺炎/塵肺症/輻射性肺炎/藥物引起之肺炎時，其死亡率會增加。⁸

若患者出現呼吸症狀惡化現象，如呼吸困難、咳嗽及發燒時，應停止使用 Iressa[®]治療，並立即瞭解其

可能原因。當確認是間質性肺病時，應停用Iressa[®]，並給患者適當之治療。

若為無症狀之肝臟酵素上升之病患，建議定期檢查肝功能。有肝臟酵素輕度至中度上升之患者，使用Iressa[®]應特別謹慎。若上升較嚴重時，應考慮停藥。⁹

病患若發生下列症狀，需立刻尋求醫療上的協助：⁷

- 一、嚴重或持續性腹瀉、噁心、食慾不振或嘔吐等相關脫水之症狀。
- 二、出現呼吸短促、咳嗽等肺部症狀或症狀更惡化之現象。
- 三、出現眼睛刺激、過敏、疼痛、發炎等症狀。
- 四、任何其他新的臨床症狀出現時。

總結

雖然國際間有疑似Iressa[®]導致間質性肺炎等副作用之報導，但其相關性至今尚未完全確立。衡量其療效及安全性之下，國內亦於2003年8月核准Iressa[®]上市，為全球第四個上市國家！

期盼醫療人員能於使用 Iressa[®]時，對病患及其家屬加強病患教育，同時更密集監測病患之臨床症狀，若有疑似不良反應，請主動通報至全國不良反應中心，以協助藥政單位掌握Iressa[®]藥品不良反應之資料，唯有醫療人員及病患相互配合，才能建立

Iressa[®]於國人之安全性資料，以供國內臨床使用之參考！

參考資料：

1. Baselga J, Averbuch SD. ZD1839 (Iressa) as an anticancer agent. *Drugs* 2000; 60 suppl 1: 33-40.
2. DrugDex under the title of Gefitinib. Micromedex Inc. 2003, Vol. 115.
3. 藥政處/藥政查詢/藥物醫療器材化妝品許可證查詢/Iressa。Available from : <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>
4. Hama, R. and Sakaguchi K. "Gefitinib Story." *ISDB Newsletter* 2003; 17 (1): 6-9.
5. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/12/h1225-3.html>
6. Cohen MH, Williwams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. Division of Oncology Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA FDA Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa[®]) Tablets. *the Oncologist* 2003; 8: 303-6.
7. Product Information: Iressa (TM), gefitinib tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE (PI revised 5/2003) reviewed 5/2003.: Available from: <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>
8. HAMA, R. MD (Kusuri-no-Check) Iressa (gefitinib) should have never been approved "Kusuri-no-Check"; English-web-version. Feb. 15, 2003
9. Product Information: Iressa (TM), gefitinib tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE (PI revised 4/2003) in Chinese vision

ADR 通報之藥品分析 —Vancomycin

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慈濟醫院藥劑部

審稿：林敏雄¹、陳宜君²（¹國泰醫院家醫科 主任、²台大醫院感染科 主治醫師）

前言

近年來革蘭氏陽性菌 (gram positive) 的抗藥性問題已對大眾的健康造成嚴重威脅，其中尤以 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 以及 methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 兩株菌的感染率竄升最快。^{1, 2} 目前，vancomycin 是對抗 MRSA 及 MRSE 的首選藥物，因此廣泛使用於所有疑似或已知的 MRSA 或 MRSE 感染。³ Vancomycin 是一種殺菌劑，藉由抑制細菌細胞壁的合成而產生殺菌效果，因其分子量較大，所以對革蘭氏陰性菌的生長並沒有抑制的效果。⁴ 臨床上 vancomycin 常見的副作用有：紅人症候群 (red-man syndrome)、過敏反應 (皮疹、發燒等)、耳毒性與腎毒性、白血球減少、血小板減少、靜脈炎等。⁵

根據全國藥物不良反應通報中心統計，歷年來 vancomycin 一直是位居第二、三名高通報率的不良反應可疑藥品。因此本研究報告收集了所

有的 vancomycin 通報案例加以分析及整理，以了解國內 vancomycin 不良反應之表現型態，提供醫療人員參考。

資料分析

本研究收集了自八十七年至九十二年十月的 vancomycin 有關的通報案件，總計 208 件。通報個案基本資料詳見表一。

Vancomycin 藥物不良反應通報案件數，隨著全國不良反應通報案例逐年增加亦有增加之趨勢。通報來源以醫學中心 129 例最多，約佔總通報件數的 62.0%；通報者則以藥師 107 例 (51.4%) 佔最大比例；通報案例來自北、中、南、東四區通報中心，其中以南區的 102 例 (49.0%) 案例最多，其次為北區的 63 例 (30.3%)，中區的 39 例 (18.8%)，以及東區的 4 例 (1.9%)。通報案例依性別分析，男性計 123 例 (59.1%)，女性計 83 例 (39.9%)，性別未知的有 2 例 (1.0%)。發生不良反應病患的年齡分佈於各年齡層，隨著年齡的增加，其分佈比例亦隨之增加，約有 60% 的

不良反應發生於 50 歲以上的病患。

表一、通報個案基本資料

項目	個數	%
通報總數	208	100
通報來源		
醫學中心	129	62.0
區域醫院	20	9.6
地區醫院	9	4.3
藥廠	2	1.0
未知	48	23.1
通報者		
醫師	2	1.0
藥師	107	51.4
護士	9	4.3
其他醫療人員	88	42.3
藥廠	2	1.0
通報區域		
北區	63	30.3
中區	39	18.8
南區	102	49.0
東區	4	1.9
發生年度		
87	1	0.5
88	7	3.4
89	45	21.6
90	62	29.8
91	72	34.6
92	21	10.1
性別		
男性	123	59.1
女性	83	39.9
未知	2	1.0
年齡分佈		
<19	20	9.6
20-29	18	8.7
30-39	11	5.3
40-49	21	10.1
50-59	34	16.3
60-69	30	14.4
>70	61	29.3
未知	13	6.3
平均值(範圍)	53(0-86)	

所收集之不良反應的特性分析則整理於表二，其中依不良反應的結果分析：有 2 例為死亡，其中一例為早產兒併有敗血症，使用 vancomycin 合併 gentamycin 治療，發生急性腎衰竭；另一例併用 phenytoin 治療，病患發生史蒂文氏-強生症候群；此 2 案例因併用藥品或病患本身疾病之影響無法排除，故相關性評為可能。危及生命的 6 個案例中，其中兩例造成呼吸衰竭，相關性為可能，有一例為血小板低下，相關性為可能，另一例為白血球低下，相關性為極有可能，另有一例為顯影劑引起之腎毒性，而在使用 vancomycin 之後症狀加重；有 3 例導致病人住院；延長病人住院的有 29 例；需作處置以防永久性傷害的有 53 例；其他類案例最多，共 115 例 (55.3%)，其中又以皮膚紅疹佔最大比例。依不良反應的嚴重度分析：中度佔最多，共 137 例 (65.9%)，其次為輕度，計 43 例 (20.7%)，重度案例為 17 例 (8.2%)，另有 11 例 (5.3%) 其嚴重度未知。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 101 例 (48.6%)，極有可能的有 81 例 (38.9%)，1 例確定 (Naranjo

score 為 10 分)，有 4 例存疑，7 例無評估，以及 14 例未評估。

表二、不良反應特性

項目	個數	%
發生 ADR 的結果		
死亡	2	1.0
危及生命	6	2.9
導致病人住院	3	1.4
延長病人住院時間	29	13.9
需作處置以防永久性傷害	53	25.5
其他	115	55.3
嚴重度		
輕度	43	20.7
中度	137	65.9
重度	17	8.2
未知	11	5.3
相關性		
存疑	4	1.9
可能	101	48.6
極有可能	81	38.9
確定	1	0.5
無法評估	7	3.4
未評估	14	6.7

所有通報案例排除存疑、無法評估及未評估之案例（計 25 例）後，其不良反應症狀依所佔百分比整理於表三。通報的不良反應案例中，大多表現在皮膚方面的症狀，其中紅疹佔了 100 個案例（52.9%），其他的皮膚方面案例有史帝文氏-強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome）、多形性紅斑、搔癢、中毒性皮病、蕁麻疹等，但案例不多。其次是 vancomycin 常見的腎毒性（20 例，10.6%）以及紅人症候群（13 例，6.9%），另有發燒、過敏反應以及血小板減少。其他

較少見的有：呼吸衰竭、耳毒性、癲癇、臉潮紅、嘔吐等。

表三、不良反應症狀

不良反應症狀	個數	%
紅疹	100	52.9
腎毒性	20	10.6
紅人症候群	13	6.9
白血球下降	12	6.3
發燒	7	3.7
史帝文氏-強生症候群	4	2.1
血小板減少	3	1.6
呼吸衰竭	3	1.6
耳毒性	3	1.6
多形性紅斑	3	1.6
過敏	3	1.6
癲癇	2	1.1
臉潮紅	2	1.1
嘔吐	2	1.1
中毒性皮病	2	1.1
搔癢	1	0.5
注射部位紅腫	1	0.5
靜脈炎	1	0.5
肝毒性	1	0.5
黏膜潰瘍	1	0.5
蕁麻疹	1	0.5
貧血	1	0.5
眼皮腫	1	0.5
眩暈	1	0.5
水泡	1	0.5

討論

皮膚方面的不良反應在此次分析中佔了一半以上，主要的描述為皮膚紅疹，其發生原因屬於過敏反應。Etling 等人於 1998 年收集了 726 位投與 vancomycin 的病人，其中有 11% 的病人發生皮膚紅疹的過敏反應，顯

示此不良反應之常見程度。⁶ 然而，臨床上許多藥品均有可能導致皮膚紅疹，尤其此不良反應並不侷限於抗生素製劑，因此應先排除其他藥物的可能，才以合理的時序性來懷疑抗生素的相關性。另一皮膚方面的不良反應為史蒂文氏-強生症狀群，此不良反應常見於國內藥害救濟給付的案例。文獻記載 vancomycin 引起史蒂文氏-強生症狀群的機率並不高⁷，本研究亦收集了 3 例為史蒂文氏-強生症狀群，其中兩例為中度，一例為重度。但後者同時合併使用 phenytoin，因此不能排除 phenytoin 引起 SJS 之可能性。與皮膚紅疹同為過敏反應的藥物熱 (drug fever)，在此次的分析中也佔了 9 例，雖然藥物引起的發燒是使用抗生素常見的不良反應，但和皮膚紅疹一樣，非抗生素引起的可能性更高，因此必需先排除。值得注意的是，通常使用抗生素治療的患者本身即有發燒，因此懷疑藥物引起發燒之時需先釐清是否是本身感染之影響，此時可借助細菌培養以及血液的檢驗值來輔助判斷。與其他抗生素 (例如： β -lactams and sulfonamides) 相較之下，vancomycin 引起發燒的機率是少見的。⁸

紅人症候群是 vancomycin 常見的不良反應，引發的原因可能是因為輸注速率過快而導致組織胺的釋放使得病患的臉部、頸部、四肢發紅或是搔癢，嚴重時會導致低血壓甚至休克。^{9,10} 一般的處理方式為減緩輸注速率 (建議輸注時間 > 1 小時)，可投與抗組織胺以緩解其症狀。^{11,12} 本次通報的 13 例發生紅人症的案件中，僅 1 例採取延長輸注時間的方式作處置，其餘皆以停藥方式處理並投藥給予症狀治療。臨床上紅人症候群常被誤判為過敏反應，但可由血壓的監測來加以區別，因此建議在投與 vancomycin 時除了放慢給藥速度之外，同時能監控輸注時病患的血壓，不過本次通報的案例中並無血壓監測記錄。然而也有報告指出，有些案例在放慢給藥速率後仍然發生紅人症候群。¹³

Vancomycin 的腎毒性以及耳毒性被認為與其血中濃度過高有關，曾有報告指出波峰濃度 (peak concentration) 過高 (> 80 μ g/mL) 會引起耳毒性¹⁴，而波谷濃度 (trough concentration) 過高 (> 15 μ g/mL) 和腎毒性發生率的增加是有關的。¹⁵ 但也有臨床醫師認為沒有足夠的證據

顯示 vancomycin 之耳毒性和其高波峰濃度是有關。¹⁶ 本次收集的案例中，有關耳毒性的案例共計 3 例，均未監測其 vancomycin 之血中濃度，其中一例同時併用易發生耳毒性的 amikacin。有關 vancomycin 之腎毒性和波谷濃度的相關性則較被認同。¹⁷ 本次發生腎毒性的 22 個案例中，有 3 例監測了血中濃度，其波谷濃度均高於 15 $\mu\text{g/mL}$ (分別為：26.32 $\mu\text{g/mL}$, 54.63 $\mu\text{g/mL}$, 60.52 $\mu\text{g/mL}$)，但其併用具腎毒性的藥品之影響 (有 4 例併用 gentamycin, 2 例併用 amikacin, 3 例併用 amphotericin B) 亦無法排除。

血液方面的不良反應中，我們觀察到了 12 例白血球減少以及 3 例血小板減少的情形。白血球減少以及血小板減少原是抗生素常見的血液方面不良反應，但有報告指出 vancomycin 引起的白血球減少的機會高於引起血小板減少，這與此次的分析是相符合的。^{18,19} 白血球減少的案例中，病患大多在使用 vancomycin 後 2 週至 1 個月即發生此不良反應，與文獻記載吻合²⁰，因此建議長期使用 vancomycin 之病患應定期監測白血球數目。通報個案之白血球平均降至 1500/ μL 左右時，臨床醫師即採取行動，所有案例均停藥並更改藥物

治療，僅有一例再加上 G-CSF 的治療，所有案例在停藥後白血球數目即逐漸回升。

結論

臨床上 vancomycin 常使用於較嚴重的病例，本次收集的案例有 62.0% 的來自醫學中心通報，符合 vancomycin 在臨床上的角色，也顯示各醫院對抗生素使用的管控。本研究反應出國內 vancomycin 的不良反應主要表現在過敏反應，尤其是皮膚方面的症狀，此類不良反應是不易於事先預防的。然而其他不良反應，例如：紅人症候群、腎毒性、耳毒性、血液異常等，則與輸注速率、劑量過高或劑量的累積有關，因此適時的血中濃度監測、病患臨床症狀的密切觀察、劑量的調整以及給藥速率的調整等方面的注意，應可降低不良反應的發生，以提高此藥使用上的安全性，對使用 vancomycin 的嚴重病例提供多一層的保障。

參考文獻：

- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICOAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; **44**(RR-12): 1-13.
- Michel M, Gutmann L. Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* and

- vancomycin-resistant enterococci: Therapeutic realities and possibilities. *Lancet* 1997; **349**: 1901-1906.
3. Wright SW, Wrenn KD. Appropriateness of vancomycin use in the emergency department. *Annals of Emerg Med* 1998; 32(5): 531-536.
 4. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; **8**: 943-950.
 5. Wilhelm MP, Estes L. Symposium on antimicrobial agents--Part XII: Vancomycin. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74(9): 928-935.
 6. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D et al. Mississippi mud in the 1990s - Risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998; **83**: 2597-2607.
 7. Piketty C, Meeus F, Nochy D et al. Linear IgA dermatosis related to vancomycin. *Br J Dermatol* 1994; **130**: 130-131.
 8. Wofsy CB: Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1987; **9**(suppl 2): S184.
 9. Southorn PA, Plev DJ, Wright AJ, Wilson WR. Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period. *Mayo Clin Proc* 1986; **61**:721-724.
 10. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991; **164**: 1180-1185.
 11. Renz CL, Thurn JD, Finn HA et al. Oral antihistamines reduce the side effects from rapid vancomycin infusion. *Anesth Analag* 1998; 87(3): 681-685.
 12. Szymusiak-Mutnick, BA, Ross MB. Minimizing the occurrence of red-man syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(17): 2098-2099.
 13. Odio C, Mohs E, Sklar FH et al. Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. *Am J Dis Child* 1984; **138**: 17-19.
 14. Kirby WMM, Perry DM, Bauer AW. Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin. *N Engl J Med* 1960; **262**: 49-55.
 15. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* 1995; **28**: 1335-1359.
 16. Duffull SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity: what is the evidence for dose dependency? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; **13**: 103-114.
 17. Duffull SB, Begg EJ. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1995; **345**(8950): 646-647.
 18. Cunha BA. Vancomycin. *Med Clin North Am* 1995; **79**: 817.
 19. Product Info Vancocin®, 2000.
 20. Lai KK, Kleinjan J, Belliveau P. Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. *Clin Infect Dis* 1997; **23**: 844-845.

台灣嚴重藥物副作用之 易感受基因研究概況

洪舜郁^{1,2} 鍾文宏^{1,3} 林國華⁴

¹中央研究院生物醫學研究所 ²中央研究院國家基因型鑑定中心

³長庚紀念醫院(台北)皮膚科 ⁴財團法人藥害救濟基金會

審稿：陳垣崇(中央研究院生物醫學研究所 所長)

前言

藥物之副作用是臨床上的一個重要的問題，在美國大約有 5% 的住院病人是因為藥物副作用而住院，而在台灣地區因使用藥物所引起的副作用也很常見。病患服藥後，可能發生輕微副作用，如過敏 (allergy)、皮疹 (skin rash)、水腫 (angioedema) 等現象，嚴重者則可能發生急性腎臟、肝臟發炎或衰竭、過敏性休克、造血不良、史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)、毒性表皮壞死 (Toxic Epidermal Necrolysis; TEN) 及麻醉藥物引起之惡性高熱 (Malignant Hyperthermia; MH) 等症狀，更嚴重者甚至危及生命。台灣民眾經常服用的許多藥物如抗癲癇藥物 (Anticonvulsants)、非類固醇類鎮痛藥物 (NSAIDs)、高尿酸用藥 (如：allopurinol)、抗生素 (Antibiotics)、免疫抑制劑及一般綜合感冒藥等，均可能會造成前述之嚴重藥物副作用的發生。然而這些藥物副作用確實的發生機轉卻仍未知，目前從臨床醫療記錄初步觀察發現，嚴

重藥物副作用 (如：SJS、TEN) 在台灣的发生率似乎比歐美國家較高，推測可能與民眾經常自行購買藥物服用或是種族體質的差異有關。

近來由於藥物基因學 (Pharmacogenomics) 研究的蓬勃發展，不同個體間對於藥物副作用的感受性已被發現可能與個體間的基因變異具有高度相關性。然而，那些特定的遺傳多變性或突變會引起對某些特定藥物的不良反應，目前卻還不清楚。因此，若能進一步了解個體對藥物的感受性，則藥物副作用引起高致病率和死亡率是可以預防的。

目前台灣關於嚴重藥物副作用 (如：史蒂文生-強生症候群、毒性表皮壞死、造血不良、顯影劑過敏症候群及惡性高熱等) 之易感受基因相關研究，早從 2002 年初即由國內各大醫學中心、國立中央研究院所屬之國家基因型鑑定中心及基因醫藥臨床中心共同合作進行，希望藉由臨床醫師與基礎研究人員的密切合作，建立台灣關於藥物副作用的遺傳基因感受性資料庫，並進一步分析藥物副作用是與何種形式的基因變異有

關，期能藉此減少藥物不良反應之發生、提昇民眾用藥安全。

基礎研究機構

國立中央研究院國家基因型鑑定中心(National Genotyping Center at Academia Sinica)

<http://ngc.sinica.edu.tw>

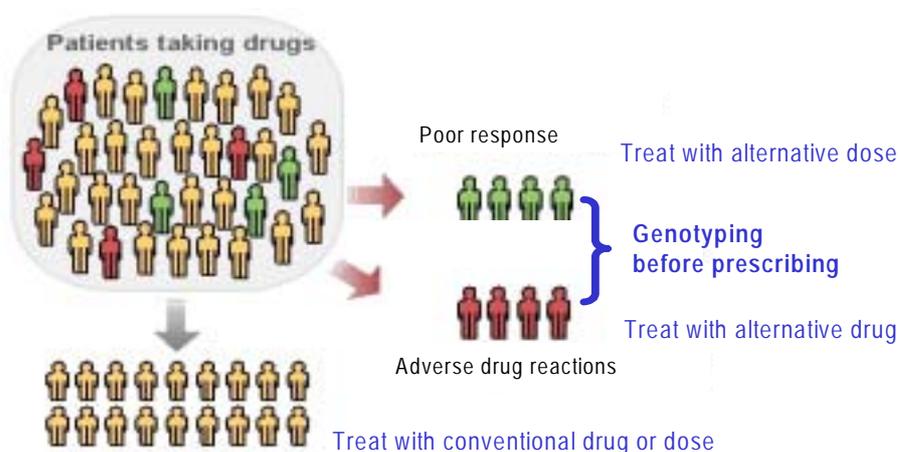
為了發展全面搜尋人類致病基因的重要分析技術「基因型鑑定」，由基因體醫學國家型科技計畫補助而成立國家基因型鑑定中心，本計畫主持人為目前任職於中央研究院生物醫學研究所的陳垣崇所長，中心主任則由鄔哲源博士擔任。希望藉由 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 及 STRP (Short Tandem Repeat Polymorphism) 之高速

基因型鑑定技術及後續分析，提供一個高速的基因型鑑定技術平台。從浩瀚的人類基因體內辨認出與致病及藥物感受性相關之基因，而當這些指標性基因被確認後，即可進一步研究開發更新穎的疾病診斷方法及治療的新藥。未來可預期的是基因型鑑定的研究結果，將使人類的遺傳圖譜被用來作為對症下藥及預防醫學之基本準則，進而達成強化人類生命本質之目標。

研究方法

目前該病例控制的研究，係藉由診斷已確定之病例資料，建立臨床症狀表現之資料庫，並依據病患簽署之同意書而取得其遺傳去氧核糖核酸 (DNA) 樣本。

Pharmacogenomics Studies



利用候選基因的方法來篩選、釐清病患之基因多變性情形。而病患之基因變異情形（包括單一核苷酸多型性和突變），則使用高輸出的MALDI-TOF 質譜儀 (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry) 或以直接定序的方法來進行鑑定，而後再根據這些病患之核苷酸多型性的結果，建立藥物副作用之易感受基因型資料庫。

經由分析這兩個資料庫（臨床表現/基因型）之關聯性，並和一般對照組之比較，將可更進一步發現在藥物解毒系統及藥物過敏反應中所有參與分子的基因變異。

根據所獲得的結果，將可探究藥物解毒系統和引起特定藥物過敏反應的機轉。

研究發現

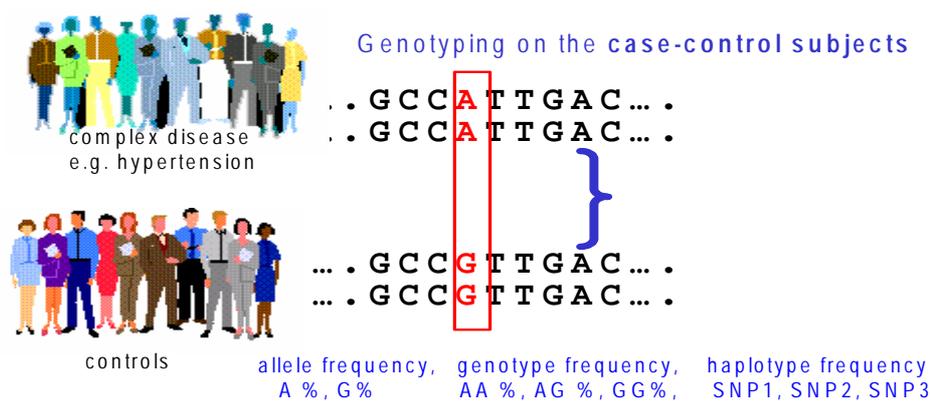
根據目前對於因為藥物使用而引發嚴重不良反應之研究，所獲得的初步結果，如一病患因麻醉藥物之使用而引發惡性高熱症，研究發現主要原因為該病患具有一基因變異，而此新發現的基因變異在平時對於身體正常機能運作不會有影響，但是會在使用麻醉藥物時引發惡性高熱症，故需提醒帶有此基因變異的病患家屬，以後若須進行麻醉時，應告訴醫

SNP 及 STRP 鑑定說明

- | |
|---|
| <p>1. SNP 鑑定技術平台及原理
以 genome 為模板進行 PCR 及 SAP 反應進行 hME (Homogenous MassExtend) 反應
將 hME 反應產物打上晶片
以 MALDI-TOF 質譜儀進行基因型鑑定</p> |
| <p>2. STRP 鑑定技術平台原理
以 genome 為模板進行 PCR 複製 STRP
以毛細管電泳進行基因型鑑定</p> |

SNP genotyping for complex diseases

For detecting genes contributing to susceptibility or resistance to multifactorial diseases



師避免使用同類之麻醉藥物。發生嚴重藥物副作用之病患皆具有一共同、特定的基因標識 (genetic marker)，此一基因標識在台灣地區民眾或是藥物耐受良好之對照組病患 (drug-tolerant control group) 身上極少發現，然而當具有此基因標識的病患服用某些特定藥物 (如：carbamazepine、allopurinol 等)，則發生嚴重藥物副作用之風險，將可高達數百倍以上 (carbamazepine 組為 1000 倍、allopurinol 組為 100 倍)。

未來展望

希望藉由更多臨床醫師及曾因使用藥物而發生嚴重不良反應的病患參與本研究計畫，以瞭解藥物不良反應的基因藍圖，達到對有嚴重藥物不良反應體質的民眾進行預先篩檢之目標。這個基因藍圖未來將可應用於臨床治療時，選擇藥物或其劑量之重要參考依據，進而達到降低藥物不良反應之發生率；甚或對於藥害救濟申請案件之相關審議，提供更具科學性、正確性之參考佐證。

病患服用 carbamazepine 後是否發生嚴重不良反應調查

特定基因標識篩檢	發生嚴重皮膚不良反應	耐受情形良好
具備	42	3
不具備	0	70

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：楊漢淙
 總編輯：回德仁
 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 葉宏一 謝維清
 執行編輯：高純琇
 顧問：王惠珀 朱夢麟 林敏雄 胡幼圃 廖繼洲
 地址：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：漢天印刷股份有限公司
 中華郵政北台字第 7813 號執照登記為雜誌交寄