



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2003. Sept. Vol.3

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. Permax [®] :	2
2. Repaglinide 與 Gemfibrozil 併用禁忌	2
3. Lindane	2
4. Rapamune [®]	2

專題報導

簡介國際醫學組織會議及其對藥物警訊之貢獻	3
Repaglinide 與 Gemfibrozil 合併用藥須知	9
ADR 通報之藥品分析—NSAID 類藥物與 Acetaminophen	11
藥害救濟案例分析 Carbamazepine	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. **Permax[®]**：Eli Lilly 公司根據 Permax[®] (Pergolide mesylate) 上市後監視報告發現：有少數病人在使用 Permax[®] 治療期間，發生一個或多個瓣膜的心臟瓣膜病變 (cardiac valvulopathy)，其主動脈瓣、僧帽瓣、三尖瓣可能受到影響。這些瓣膜纖維化變性與已知的 Permax[®] 罕見的副作用腹膜、胸膜、心包膜纖維變性是否有關尚不確定。
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/permax.htm>
2. **Repaglinide 與 Gemfibrozil 併用禁忌**：EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) 提出以下警訊提醒大眾注意關於 repaglinide (用於糖尿病病人降低血糖的藥物) 與 gemfibrozil (降血脂藥物) 發生交互作用的訊息。若併用 gemfibrozil，repaglinide 降低血糖的功能可能被顯著的提高及延長，以致增加嚴重低血糖的危險性。病人若已同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 應被重新評估，且應密切監控病人糖尿病的狀況，同時考慮替代的併用療法。
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Novonorm/Novonorm.htm>
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/prandin/prandin.htm>
3. **Lindane**：FDA 於 92 年 3 月份發佈 Lindane 之用藥安全性資訊，並對含此成份的商品 (Lindane 乳液及洗髮精) 作仿單內容更新。仿單中強調 Lindane 為第二線用藥，更新的資訊包括對體重小於 110 磅 (50 公斤) 的成人及小孩使用此藥之潛在危險性。因為 Lindane 會更容易穿透體重比 110 磅輕的人及老人的皮膚，故產生副作用的機會更高。此外，亦提醒醫師若病患使用 Lindane 單一治療後仍有皮膚癢感覺，並不適於再次給予 Lindane 作為治療藥物。國內目前含 Lindane 的藥品共一項，即溫士頓醫藥股份有限公司出產的局部乳膏，商品名為必淨乳膏 1% (Sucabis Cream 1%) 之指示藥，用來治療疥瘡、陰蝨、頭蝨及其蟲卵之感染。有鑑於多數 Lindane 嚴重不良事件之通報為不正當使用，藥師在病患需要使用含 Lindane 藥品時，應告知病患如何正確用藥及可能之副作用，以減少發生不良反應的發生。
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm>
4. **Rapamune[®]**：Wyeth 公司與美國 FDA 同時發出通知，請醫療專業人員注意：有肺臟移植病人給與 Rapamune[®] 且同時併用 tacrolimus 及類固醇治療時，發生 bronchial anastomotic dehiscence (包括致死個案) 的藥品上市後不良反應報告。以 Rapamune[®] 用於肺臟移植病人之免疫抑制療法其安全性及有效性仍未被建立，因此並不建議使用。
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#rapamu>

專題報導

簡介國際醫學組織會議及其對藥物警訊之貢獻

林美淑^{1,2} 陳建煒³

¹台灣大學公共衛生學院流行病學研究所 ²台大醫院藥劑部

³美國哈佛大學公共衛生學院(Harvard School of Public Health)

由於各國衛生主管單位對上市後藥品之安全資料通報的選擇、時間及格式，各有不同之規定，對於許多跨國藥品公司而言，為了符合各國規定，常需花費時間處理大量藥品安全性資料。有鑑於此，一些學者在世界衛生組織(World Health Organisation; WHO)及聯合國教科文組織(United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation; UNESCO)的贊助下，於1949年成立國際性、非政府、非營利之國際醫學組織會議(The Council for International Organisations of Medical Sciences; CIOMS)，其主要目標包括：一、增進生物醫學領域之國際性活動，尤其是需要數個國際組織機構參與之活動；二、維持聯合國與其附屬機構(尤其是WHO和UNESCO)之合作關係；三、援助國際上生物醫學團體的科學興趣(scientific interests)。為達到上述目標，CIOMS開創及整合以以下主題為主的長期規劃：一、生物倫理；二、健康政策、倫理、人類價值(human values)之國際性對話(international dialogue)；三、藥品開發及使用—本文介紹之重點；四、疾病之國際命名(international nomenclature of diseases)。

在藥品開發及使用方面，1977年有專家學者建議CIOMS應對各國法規與藥品公司間之政策有所討論。

1986年CIOMS成立藥品警訊工作團隊I(CIOMS I)，討論藥品不良反應個案之國際間加速通報(expedited reporting)，於1990年公佈該通報原則。之後並陸續成立CIOMS II~VI，討論國際間各相關之藥品警訊(pharmacovigilance)處理準則。以下針對CIOMS I~VI六個工作團隊公佈之建議(proposal)(表一)做一介紹。

一、CIOMS I—加速藥品不良反應個案的通報 (Expedited reporting of individual ADRS)

CIOMS I工作團隊之工作目標是將國際上上市後藥品不良反應通報表格標準化。其優點不僅使藥廠能更有效率的符合各國上市後藥品不良反應通報之規定，且能改善各藥廠之通報標準及通報之遵從性(compliance)，有利於各國衛生主管機關對上市後懷疑(suspected)及非預期(仿單未標示者)之嚴重藥品不良反應資料的交換。CIOMS I於1990年公佈，其內容也建議藥廠工作人員接到醫療人員之不良反應通報時，不可自行做因果關係篩選(causality assessment)，任何個案都必須於15個工作天內通報至衛生主管機關。很多CIOMS I建議之加速通報原則，已被國際醫藥品法規協會(ICH; International Conference on Harmonisation)採納，加入ICH E2A

規範(著重在藥品上市前臨床試驗之安全性通報)中。

二、CIOMS IA—整合藥品不良反應電子通報之欄位與內容(Harmonisation of data elements and fields for electronic reporting of individual ADRS)

CIOMS IA 是 CIOMS I 之延伸，其主要工作是整合藥品不良反應電子通報之欄位與內容，不僅加速通報，且有利於藥品安全性資料後續追蹤之效率及可行性。雖然此電子通報格式已於 1995 年完成，且電子加速通報之前驅性研究，已在歐洲、日本及美國進行，但尚未經 CIOMS 正式公佈。

三、CIOMS II—藥品安全性資料之定期更新(Periodic safety updates)

CIOMS 此建議源於 1989 年，當時已有許多國家之衛生主管機關要求藥廠，依其規定之時間間隔、書面格式、個案通報原則等，繳交本土及境外之藥品安全性資料。藥廠為符合各國規定，必須重複花時間於書面資料的準備。有鑑於此，CIOMS 組成 CIOMS II 工作團隊，探討將藥品安全性資料定期更新之準備工作，整合成標準化格式。經由一連串的討論，

CIOMS 於 1992 年公佈 CIOMS II 之建議內容。該內容建議藥品國際上市日(international birth date; IBD)起開始算，屆滿六個月(data lock point; DLP)後封存該收集之資料，於 45 個日曆天內，送交衛生主管機關。該安全性資料之內容必須包括以下九項：

1. 前言
2. 核心資料單(core data sheet)—決定列為“預期(expectedness)”不良反應之參考文件
3. 各國上市許可之情況
4. 衛生主管機關或藥廠因安全性理由所採取任何措施(actions)之異動
5. 病患暴露於該藥品之情況(patient exposure)
6. 個案條列清單(CIOMS line listing)—涵蓋所有來源(文獻、通報、衛生機構---等)收集之嚴重、不嚴重及未標示之不良反應。清單內容包括公司代碼、個案發生之國家、來源(如：醫師或文獻)、病患之年齡及性別、不良反應發生前之治療期、不良反應的描述及其結果。
7. 研究收集 — 包括新近重要性資訊之分析研究、新的安全性

表一 各 CIOMS 工作團隊及其公佈之建議(proposal) *

工作團隊	公佈之建議	公佈年份
CIOMS I	加速藥品不良反應個案通報	1990
CIOMS IA	整合藥品不良反應電子通報之欄位與內容	1995 ⁺
CIOMS II	藥品安全性資料之定期更新	1992
CIOMS III	臨床安全性之核心資訊	1995; 1999
CIOMS IV	效益-風險評估	1998
CIOMS V	優良個案管理及通報作業	2001
CIOMS VI	臨床試驗階段藥品安全資料之監測與評估	尚未公佈

*譯自 Sue Roden. CIOMS Working Groups and their Contribution to Pharmacovigilance, Table 25.1. In: Ron Mann and Elizabeth Andrews. Pharmacovigilance. 2002 ed

⁺ 1995 為 CIOMS IA 完成年份

標的研究(targeted new safety studies)、已發表之安全性研究。

8. 整體的安全性評估 —包括已知毒性之發生率是否增加、藥品交互作用、藥品過量及其治療、藥品濫用、懷孕及授乳期之正負面經驗、長期治療之結果、特殊族群(如老人、兒童)之安全性資訊。

9. DLP 之後收到之重要資訊

除上述九項外，應加列一欄評論，將重要之資訊(如併用藥品、原來疾病等)標示出，以利衛生主管機關做因果關係評估。衛生主管機關就上述資料再評估後，可做為是否要求廠商變更仿單標示之依據。

CIOMS II 公佈後很快就被歐盟採用，歐盟目前規定新藥上市後，兩年內必須每半年繳交一次安全性資料定期更新，接著三年，每年繳交一次，然後每五年繳交一次。除此之外，CIOMS II 也在 1996 年被 ICH 採納，加入 ICH E2C 規範(著重在上市後藥品安全性資料之定期管理)之內容中。

四、CIOMS III—核心臨床安全資訊(Core clinical-safety information)

為降低因各國及各製造廠提供給醫療人員之安全性資料不一致，所造成之混淆，CIOMS 成立 CIOMS III 工作團隊，對核心安全資訊(Core Safety Information; CSI)之內容，建立

一致性之原理(principles)及準則(guidelines)。第一版之 CIOMS III 於 1995 年公佈，其內容著重在如何準備上市藥品之核心安全資訊(包括為首次取得藥品許可證，所準備之核心安全資訊)。第二版之 CIOMS III 於 1999 年公佈，其範圍擴及發展核心安全資訊 (Development Core Safety Information; DCSI)，著重在整合研究者手冊(investigator brochure)之統一格式。

CIOMS III 共研擬 65 個優良安全資料(good safety information)之一般原理草案。雖然藥品不良反應通報會有低報及分母不明確的缺點，很難用於估計發生率，不過 CIOMS III 仍對不良反應發生率，做一標準定義。(表二)。由於 CIOMS III 研擬之標準(standards)會持續評估、更新及修改，因此 CIOMS 建議這些標準應該歸為準則(guidelines)，而不要納入法規(regulations)。CIOMS III 已被用於歐盟標示準則(European Labelling Guidelines)之基礎；且大多數衛生主管機關採納其對發生率之標準歸類(表二)。

五、CIOMS IV—效益-風險評估(Benefit-Risk evaluation)

CIOMS IV 可視為 CIOMS I 及 II 之延伸。其主要任務是對已上市藥品

表二 CIOMS III 的標準頻率(standard frequencies) *

發生率(Incidence)	標準頻率(Standard frequencies)
極常見 (Very common)	> 1/10 (10%)
常見 (Common; frequent)	> 1/100 and < 1/10 (1%-10%)
不常見 (Uncommon; infrequent)	> 1/1000 and < 1/100 (0.1%-1%)
少見 (Rare)	> 1/10000 and < 1/1000 (0.01%-0.1%)
極少見 (Very rare)	< 1/10000 (< 0.01%)

*譯自 Sue Roden. CIOMS Working Groups and their Contribution to Pharmacovigilance, Table 25.3. In: Ron Mann and Elizabeth Andrews. Pharmacovigilance. 2002 ed.

之安全警訊作一效益-風險之量化評估；從理論及實際應用觀點檢視一個潛在重要且新的安全警訊發生時，如何建立效益及風險關係(benefit-risk relationship)，並決定是否需要採取任何之行動措施；且提供決策訂定過程中，如何選擇相關之行動措施的指導。CIOMS 不僅檢視治療個案之效益風險，且檢視個案間及整個社會的淨效益(net benefit) (如施打疫苗之淨效益)。CIOMS IV 於 1998 年公佈，建議執行效益-風險評估時之標準格式應包含以下內容：

1. 前言

- a. 簡短敘述該藥品及上市地點
- b. 使用之適應症(若不同國家之適應症不同時須分別列出)
- c. 其他療法，包括外科手術
- d. 簡短敘述主要的安全問題

2. 效益評估*

- a. 標的疾病之自然史及流行病學資料
- b. 治療目的(如：治癒或預防)
- c. 比較該治療方法與其他治療(或不治療)，療效與一般耐受性資料之差異

3. 風險評估(risk evaluation)

- a. 前言
- b. 就已知之證據，評量懷疑之風險
- c. 對新懷疑之風險，就其數據做一詳細之表達及分析
- d. 對疑似(probable)及可能(possible)風險作定義
- e. 評估新風險的可預防性、可預測性及可逆性
- f. 評估採取其他療法及不予治療相關的事
- g. 儘可能以圖表方式表達，評估該藥所有的安全資料檔，重點

放在最常見的三種及最嚴重的三種藥品不良反應

- h. 提供代用藥品的安全資料
- i. 儘可能估計因代用藥品而發生之常見不良反應之淨發生率(excess incidence)
- j. 若比較的藥品之間有不常見但具意義(significant)的不良反應，應標示二者間之重要差異

4. 效益-風險評估

(benefit-risk evaluation)

- a. 針對標的疾病的嚴重度、用該藥治療之目的及有效性，就其優點作一摘要
- b. 就該藥重要之風險(如嚴重度、維持時間、發生率)作一摘要
- c. 就效益-風險之相關性作一摘要，儘可能以量化或圖表表示。其他療法或不治療亦需一併考慮
- d. 提供評估之結論，並作一總結

5. 可供選擇措施之分析

(options analysis)

- a. 列出所有可供選擇之措施
- b. 考慮每一種措施實施前後可能之治療(impact analysis)，需將其他療法一併考慮
- c. 研擬相關之研究，以及時提供進一步重要的之資訊
- d. 對未來之推論儘可能以定性及定量表示，以了解這些推論是否需再做效益-風險關係的評估
- e. 對所選擇之措施，應建議如何監測及評估其結果

六、CIOMS V—優良個案管理及通報作業(Good case management and reporting practices)

CIOMS V 於 2001 年公佈，其內容主要包含以下五個主題：

*在此所稱之效益(benefit)，不是只有臨床試驗時之療效，尚須包括生活品質、治療之遵從性(compliance)與實際臨床應用之結果與經驗。

1. 通報個案之來源

a. 消費者通報(Consumer reports)

雖然 CIOMS V 的專家認為，病患之通報應再經醫療人員確認，以維持通報品質。但若該通報會影響效益—風險評估或仿單標示，則病患直接通報也是適當的。

b. 文獻

藥廠必須每個月至少一次，檢索二個以上世界公認之通報資料庫。

c. 網際網路

雖然網際網路之資料不被認為比藥廠本身之網站重要，但專家仍建議應至少每天一次篩選網路上之不良反應資訊。

d. 訴求通報(Solicited reports)

藥廠常會對其上市之藥品做後續追蹤，在訪談病患中，病患有時會提到發生之不良事件。此類訴求通報之真實性有時不及自動通報或由臨床試驗收集之個案，因此 CIOMS 專家建議此類通報應分開處理，由藥廠先做因果評估後，再通報至衛生主管機關。

e. 特殊疾病登錄及其他資料庫(Disease-specific registries and other database)

資料庫可用於產生警訊，若發現不良反應之發生率有增加之趨勢，應通知衛生主管機關。

2. 優良個案管理執行

(Good case management practices)

包括(a).臨床評估—必須建立正確的診斷及適當的譯碼(coding)，以利是否需要進一步措施之判斷；(b).嚴重度的定義一致，CIOMS V 專家建議

採用 ICH E2A 之嚴重度定義；(c).預期不良反應的定義是指已列於參考安全資訊(reference safety information；即仿單)中之不良反應；(d).死亡個案之通報應加速，直到列入仿單標示；且所有死亡個案應作醫學文獻回顧。(e).持續追蹤所有嚴重、非預期或特殊個案。且應發信給通報者，若個案有進一步訊息時，需通知藥廠。

3. 優良摘要通報作業(Good summary reporting practices)：重新考慮安全資料定期更新

雖然 CIOMS II 及 ICH E2C 認為剛上市之藥品，應每 6 個月定期更新安全資料。但並不是每個國家都規定 6 個月更新一次，且因安全資料龐大，整理不易。因此專家建議對這些定期更新的安全資料，應整理成一份摘要。

4. 族群暴露數據(Population exposure data)

瞭解使用該藥之族群，以瞭解病人暴露於該藥之情形。

5. 全球臨床安全通報規定(World-wide clinical safety reporting regulations)

由於世界各國對上市前後之藥品不良反應通報及藥品安全資料之定期更新，各有不同之規定，CIOMS V 希望能統一這些規定。

七、CIOMS VI—臨床試驗藥品安全資料之監測與評估(Surveillance and assessment of drug safety data from clinical trials)

CIOMS I~V 主要是規範上市後藥品之不良反應通報。CIOMS 於 2001 年於日內瓦召開 CIOMS VI 第一次會議，會議重點為臨床試驗階段藥品安全資料之監測與評估。之後又在費城、維斯比及多倫多等地召開會議

討論。目前 CIOMS VI 尚未公佈，欲知進一步訊息，可密切注意 CIOMS 網站(www.cioms.ch)。

雖然 CIOMS 和 ICH 都在推動建立藥品安全評估準則，且其準則之研擬有部分相同之專家，但 ICH 是由跨國之藥品公司發起的，WHO 及加拿大被邀請為觀察員，而不是主導者；而 CIOMS 雖然也採納業界之見解，但其業務是在 WHO 的監督之下運作。因此新興產業國家(如：台灣)應多加注意 CIOMS 建議之國際標準，而不只是 ICH。

國內近年來在衛生署及醫療相關人員共同努力下，藥品不良反應通報系統已逐步向 CIOMS 之標準邁進。自民國八十五年起委託陳建煒副教授執行為期二年之「台灣地區藥品副作用監視及通報計畫」。第一年完成國內專家的諮詢、國外資料庫的連線、標準作業程序的草擬。第二年完成藥物不良反應通報網站雛型、通報流程及通報表格等的初步規劃。隨著主持人的更換及衛生主管單位對民眾用藥安全的重視，在八十七年七月擴大為「全國藥物不良反應通報系統計畫」，委由中華民國臨床藥學會執行。於北、中、南三區分別設立藥物不良反應通報中心，並將 ADR 通報列入醫院評鑑項目中，以推動醫療人員對通報作業的認知與落實該項政策，達到全面提昇全民用藥品質的最終目標。更於八十九年底增設東區藥物不良反應通報中心。上述就 CIOMS 至今之現況做一簡介，希望能給衛生主管機關及醫療相關人員，於推動建立國內藥品安全資料評估制度的參考。

參考文獻：

1. Sue Roden. Chapter 25: CIOMS Working Groups and their Contribution to Pharmacovigilance. pp. 317-331. In: Ron Mann and Elizabeth Andrews. Pharmacovigilance. 2002 ed. John Wiley & Sons. West Sussex, England.
2. CIOMS (1990) International Reporting of Adverse Drug Reactions: Final Report of CIOMS Working Group. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.
3. CIOMS (1992) International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries: Final Report of CIOMS Working Group II. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.
4. CIOMS (1995) Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs: Report of CIOMS Working Group III. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.
5. CIOMS (1998) Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals: Report of CIOMS Working Group IV. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.
6. CIOMS (1999) Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd edn. Report of CIOMS Working Group III and V. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.
7. CIOMS (2001) Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches: Report of CIOMS Working Group V. Geneva: Council for International Organisations of Medical Sciences.

Repaglinide 與 Gemfibrozil 合併用藥須知

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

歐洲共同體藥物評審委員會 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) 根據一篇 Niemi 等學者的研究報告及五例嚴重低血糖之藥物不良反應通報，於今年 5 月 22 日對醫師及民眾發出警訊：『降血糖藥物 Repaglinide 與降血脂藥物 Gemfibrozil 合併使用時，會明顯增加 Repaglinide 降血糖的效果，而產生嚴重低血糖之危險，故禁止合併使用』。¹

Repaglinide 為一短效 Meglitinide 類口服降血糖藥品，機轉與 Sulfonylurea 類相似，皆為刺激胰臟 β 細胞分泌胰島素，台灣於 1999 年上市，核准 0.5 毫克及 1 毫克二種劑量，主由肝臟 cytochromes P-450 (CYP) 2C8 及 3A4 酵素代謝，其藥效作用時間快，約只需 15 至 30 分鐘，臨床上建議飯前 15 分鐘給予或給藥後立即用餐，省卻一般降血糖藥品需要配合飯前或飯後半小時的服用方式。此外，因不需調整劑量即可使用於輕度至中度之糖尿病腎病變患者（肌酸酐清除率介於 40 與 80 mL/min），可謂控制血糖藥品之一大進展！²

許多流行病學研究發現第 2 型糖尿病病患常伴隨血脂異常，其中又以三酸甘油脂過高為主，³ 因此臨床上常

須合併服用 Fibrates 類之藥物，而此類藥品多為 CYP 2C8 酵素抑制劑。故當 Niemi 等學者發現 Repaglinide 與 Gemfibrozil 同時併用會明顯改變 Repaglinide 的藥物動力學 (pharmacokinetics) 及藥物藥效學 (pharmacodynamics) 的性質時，便引起大家的高度關切。⁴

文獻探討

於 Niemi 等學者的研究中，Gemfibrozil 使 Repaglinide 於健康者之藥品濃度時間曲線下面積 (Concentration time curve, AUC) 上昇為原來 8.1 倍（範圍介於 5.5~15.0 倍， $p < 0.001$ ），最高血中濃度增加了 2.4 倍（範圍介於 1.7~6.1 倍， $p < 0.001$ ），半衰期由 1.3 小時延長至 3.7 小時（ $p < 0.001$ ），使得 Repaglinide 的藥物動力學特性大幅度改變！

由於 Repaglinide 於糖尿病患與健康者之藥物動力學特性相似，故推測於糖尿病患之藥動學交互作用亦十分顯著，然而臨床上往往因糖尿病患其分泌胰島素功能降低，使得此種低血糖反應較少於健康人。雖如此，臨床上仍建議避免同時併用，尤其是初期之糖尿病患者，若必要合併時，則建議降低劑量，並小心觀察血糖之變化。⁴

國內法規單位之應變措施 (Regulatory Action)

廠商於今年 5 月 24 日主動發文通知藥政處此不良反應，而 5 月 28 日全國藥物不良反應中心於網站上公告，⁵隨後藥政處於 7 月 8 日正式發文公告（衛署藥字第 0920303264 號函）通知各醫藥公會，提醒臨床醫療人員需注意「Repaglinide 與 Gemfibrozil 併用屬於使用禁忌」，同時要求廠商增加警語於仿單中。⁶

結語及遠景

由於一般新藥臨床試驗研究環境限制嚴格，且研究樣本數有限，與藥品上市後廣泛使用人群之用藥複雜性不同，故常常無法偵測出許多可能發生之嚴重藥物不良反應。而藥品上市後，則以收集藥品不良反應病例報告，再針對其相關性著手評估，但常礙於通報資料不足，而增加判讀上的難度。

藥品不良反應病例報告常是發現嚴重不良反應的警訊，但為了能更科學地判斷藥物與不良反應之間的因果關係，近年來許多專家學者提出藥物流行病學的概念，亦即應用流行病學的研究方法來鑒別判讀藥物對特定人群（某疾病患者）的效益與價值，才能及時獲得科學的數據，指導合理用藥。唯有健全藥品不良反應的通報及監測系統，才能及時調整臨床用藥，保障廣大民眾的用藥安全。⁷

期盼國內能早日建立的藥物流行病學研究模式，幫助釐清不良反應及藥物之因果關係及作為藥物危險效益之評估（Risk-Benefit assessment），提供臨床醫師合理用藥

之參考，進而成為藥事管理及醫療部門決策之依據，最終達到促進廣大人群合理用藥，使藥物不良反應的控制深度及廣度上獲得發展。

參考資料：

1. EMEA/11700/03 Public Statement on Replaglinide (Novonorm and Prandin) Contraindication of Concomitant use of Replaglinide and Gemfibrozil Available from URL: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
2. DrugDex under the title of Repaglinide. Micromedex Inc. 2003, Vol. 115.
3. Chang C, Lu F, Yang YC, Wu JS, Wu TJ, et al. Epidemiologic study of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Oct; **50** Suppl 2:S49-59.
4. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003; **46**(3): 347-51.
5. 全國藥品不良反應中心《最新消息》 Available from URL: <http://adr.doh.gov.tw/>
6. 92 年 7 月 8 日衛署藥字第 0920303264 號函。
7. Nelson RC, Palsulich B, Gogolak V. Good pharmacovigilance practices: technology enabled. *Drug Saf.* 2002; **25**(6): 407-14.

ADR 通報之藥品分析— NSAID 類藥物與 Acetaminophen

王芙蓉^{1,2}、李炳鈺^{1,2}、戴慶玲^{1,2}

¹臺灣南區藥物不良反應通報中心、²高雄長庚紀念醫院藥劑部

審稿：林敏雄¹、林慧玲² (¹ 國泰綜合醫院家醫科 主任、² 台大醫學院臨床藥學所)

前言

目前世界上有超過 150 種以上的非類固醇類抗發炎藥物（簡稱 NSAID 類藥物），其使用量在台灣是僅次於制酸劑的藥品，於全世界之處方量更是名列前茅^{1,2}。這些藥物被廣泛使用在許多疾病之症狀緩解，研究證實 NSAID 類藥物之使用與嚴重消化道毒性、肝臟疾病、腎臟疾病、血液疾病和過敏反應...等有關^{3,4,5}。本報告分析國人使用非麻醉止痛劑（包括 NSAID 類藥物和 acetaminophen）後之不良反應通報資料，希望能提供流行病學或相關研究有關資訊，及醫師開方用藥時之參考依據。

資料來源及方法

本研究收集民國 87 年至 91 年間，通報至全國藥物不良反應中心之 NSAID 類藥物和 acetaminophen 相關的不良反應通報案例（共 524 件）。依照衛生署藥物不良反應提供之藥物不良反應評估記錄表，逐案分析通報個案之不良反應型態[註一]、嚴重度[註二]和與藥物之相關性等。並排除無法評估或資料不全之案例，依 Naranjo 評分表評估後，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）。案例的分析主要以描述性方式進行。

結果

由所收集的 524 件通報案件所提供的資訊顯示可供評估之案件共 448 件，其基本資料如表一所示。通報數目從民國 87 年至民國 91 年有逐年增加現象。通報來源主要是醫療人員（97.1 %），其次是民眾（1.6%）和廠商（1.3%）。醫療人員中醫師和護理人員之通報量雖已有逐年增加，但藥師仍是主要來源（佔 31.5% 以上）。通報個案之藥物不良反應型態大多為 B 型（佔 79.7%）。在藥物使用途徑方面，大多為使用口服劑型（55.0%），注射劑型則佔 29.7%。九成以上的不良反應皆記載於說明書。至於不良反應相關性之評估，大部分案例被評為可能（59.6%）和極有可能（36.8%）。

依照通報和評估資料，分析不良反應之嚴重度（表二），顯示大多數為中度（56.5%）、其次為輕度（34.6%）和重度（6.9%），另外，2.0% 因資料不齊而無法分析。藥物不良反應的發生原因，最常見是使用 NSAID 類藥物

[註一]藥物之不良反應型態分為 A 型（即一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的現象）和 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）。

[註二]藥物不良反應嚴重度之分類包括輕度（無需治療和不用解藥之個案）、中度（需治療、導致住院或延長住院時間至少一天之個案）和重度（即導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形）。

及 acetaminophen 造成過敏反應的案件 (288 件)，其次為發生在各器官的副作用，另外，有 4 位病患因肌肉注射 diclofenac 造成注射部位紅腫熱痛和纖維化。而通報案件之常見藥品排序為 diclofenac (96 件)、ketoprofen (90 件)、aspirin (50 件)、ketorolac (51 件) 和 acetaminophen (23 件) 等 (表三)。

通報案件不良反應為過敏反應者，共 288 件。其中重度不良反應的案例有 22 件 (包括皮膚過敏 9 件和全身過敏 13 件)、中度有 168 件、輕度有 93 件，其餘 8 件因資料不全無法評估。輕度至中度的過敏反應症狀大部分為眼睛、嘴唇紅腫、皮膚起紅疹和全身搔癢，而重度過敏症狀，包括全身性過敏反應 (6 件，有過敏性休克和血管性水腫等) 與皮膚過敏 (6 件，如 Stevens-Johnson 症候群等)。過敏反應之通報案件中，最常見的懷疑藥物為 ketoprofen (65 件)，其次為 diclofenac (62 件)、ketorolac (33 件)、aspirin (24 件)、ibuprofen (23 件) 和 acetaminophen (16 件) 等。

除了過敏反應以外，常見有為胃腸道和心臟血管方面之不良反應。心臟血管方面之副作用 (43 件)，症狀包括臉潮紅、臉部或腿部水腫、低血壓和心跳加速等。胃腸道的副作用 (42 件)，症狀包括食道炎 (嚴重吞嚥困難和胸痛)、上腹疼痛、消化道出血 (如吐血和解黑便) 和十二指腸潰瘍、胃痛、噁心嘔吐、消化不良、脹氣和腹瀉等。中樞神經系統方面的不良反應共 22 件，其症狀為全身虛弱、疲倦、暈眩、嗜睡和耳鳴 (1 件，懷疑藥物為 aspirin) 等。腎臟方面之不

表一、通報案例之基本資料 (n= 448 件)

項目	件數	百分比 (%)
通報年度		
87 年	1	0.2
88 年	17	3.8
89 年	96	21.4
90 年	156	34.8
91 年	178	39.7
年齡		
≤ 20 歲	57	12.7
21- 40 歲	123	27.4
41- 60 歲	102	22.8
61- 80 歲	85	19.0
≥ 81 歲	19	4.2
不知	62	13.8
性別		
男	231	51.6
女	212	47.3
不知	5	1.1
通報來源		
醫療人員	435	97.1
廠商	6	1.3
民眾	7	1.6
藥物不良反應型態		
A 型 ^a	91	20.3
B 型 ^b	357	79.7
給藥途徑		
肌肉注射	64	14.3
靜脈注射	69	15.4
口服	246	55.0
不知	69	15.4
是否記載於說明書		
是	406	90.6
否	42	9.4
相關性		
確定	7	1.6
極有可能	165	36.8
可能	268	59.8
存疑	8	1.8

附註：

a：該藥物在一般劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的現象；

b：該藥物在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其它副作用。

良反應通報案件有 14 件，其症狀有因排尿減少和腎功能障礙而需入院治療或導致住院時間延長等。血液方面之通報案例有 12 件，其中 1 件死亡案例為懷疑使用 tiaprofenic acid 出現自發性出血，但病患之藥物使用清

表二、不良反應之分類和嚴重度之分析

項目	件數	百分比(%)
嚴重度		
重度	31	6.9
中度	253	56.5
輕度	155	34.6
資料不齊	9	2.0
藥物不良反應之分類		
過敏反應	288	64.3
心臟血管系統毒性	43	9.6
胃腸道毒性	42	9.4
中樞神經系統毒性	22	4.9
腎臟毒性	14	3.1
血液毒性	12	2.7
呼吸系統毒性	10	2.2
內分泌和代謝系統毒性	3	0.7
肝臟毒性	5	1.1
其他	4	0.9
眼睛毒性	1	0.2
注射部位之副作用	4	0.9

單及病情資料顯示，此病人因年老骨折而入院治療，住院期間曾使用 tiaprofenic acid 止痛。雖病患之自發性出血可能與 NSAID 類藥物之使用有關，但因發生自發性出血前已停藥一段時間，無法排除心臟功能不全、感染或其他原因造成的可能性；其他血液方面之通報案件的症狀包括嗜中性白血球減少症(2 件，懷疑藥物為 naproxen 和 meloxicam)、血小板減少症(1 件，懷疑藥物為 acetaminophen 和 aspirin)、鼻腔出血、痔瘡出血不止、月經不止、咳血或血尿(7 件，最常被通報之藥物為 aspirin)等。呼吸系統方面之不良反應案件有 10 件，其中有 4 件發生呼吸困難、因支氣管水腫加重呼吸衰竭或氣喘發作等症狀，較輕微則包括呼吸急促和咳嗽

等，上述不良反應通報案件之懷疑藥物包括 ketoprofen、diclofenac 和 aspirin 等。肝功能不全之不良反應報案件有 5 件，其懷疑藥物包括 acetaminophen、diclofenac 和 aspirin，除了 acetaminophen 案件外，其餘均無法排除其他因素造成肝功能異常。

內分泌或代謝方面之副作用，包括 3 位病患懷疑使用 aspirin 或 naproxen 造成血鉀升高，和 1 位懷疑使用 diclofenac 造成盜汗的案件。其它通報案例，包括懷疑 naproxen 造成視力模糊、acetaminophen 造成口渴舌燥、和懷疑 aspirin 造成口腔潰瘍和傷口滲血。

討論

NSAID 類藥品造成的副作用中，除了胃腸道的不良反應，皮膚或/和呼吸道的過敏是最常見，也讓人最無法忍受的⁴。病患若對某一類 NSAID 藥物過敏，對其他不同化學結構的同類藥物亦可能產生反應。依據上述資料顯示，過敏為最常被通報的不良反應，其次才是上消化道方面的。輕微的過敏通常在停藥後即可改善，但較嚴重的過敏，如表四所列之皮膚、呼吸道或全身的反应則可能會致死，尤其是氣喘、過敏性鼻炎、慢性蕁麻疹或鼻竇炎的病患，故建議將他們列入可能發生嚴重過敏反應的高危險群²。雖然目前對 NSAID 類藥物造成過敏的機轉仍不甚清楚，但前列腺素的合成受抑制應占重要的角色，其機轉可能與 cyclooxygenase 的活性受抑制，(1)且其對前列腺素 E（可支氣管擴張）合成減少的影響，大於抑制前列腺素 F2α（可支氣管收縮）的合成減少；(2)促進 leukotriene

表三、不良反應通報案件之懷疑藥物分析

藥品名稱	件數 (n= 448 件)	百分比(%)
Diclofenac	96	21.4
Ketoprofen	90	20.1
Aspirin	50	11.2
Ketorolac	51	11.4
Acetaminophen	23	5.1
Ibuprofen	26	5.8
Naproxen	21	4.7
Sulindac	17	3.8
Indomethacin	15	3.3
Celecoxib	12	2.7
Nabumetone	11	2.5
Meloxicam	10	2.2
Etodolac	8	1.8
Piroxicam	8	1.8
Mefenamic acid	6	1.3
Tiaprofenic acid	2	0.4
Tenoxicam	2	0.4

的合成，導致氣管收縮與白血球蓄積於皮膚的量增加，繼而影響 Langerhan 細胞的反應；(3)激發全身性 T 細胞增生的反應，而導致嚴重無法忍受的過敏反應。使用 NSAID 類藥物造成皮膚過敏或全身過敏之通報，ketoprofen 和 ketorolac 即占一半以上，國人對上述兩個藥品之過敏性是否確實較高，有待做進一步的研究證實。依通報案件數排列，其次為心臟血管方面的副作用，其症狀大部分與體液滯留有關(包括眼睛、鼻腔、臉部潮紅或周邊水腫等)，有些文獻或書籍將此類型的副作用歸為腎臟方面之不良反應⁴。其機轉推測可能與腎臟的 cyclooxygenase 受抑制有關，因其會造成前列腺素的合成減

少，導致拮抗 angiotensin II 和 catecholamine 之血管收縮的力量被移出，而降低腎血流和腎絲球過濾率，及因其增加氯離子再吸收和抗利尿激素的活性，亦會導致鈉和水分滯留⁷。但上述的情況在健康人的身上較少見，通常發生在老人，尤其是有糖尿病、高血壓和腎功能較局限依賴 cyclooxygenase 的病患(如腎病症後群、腎性腎衰竭肝硬化併有腹水等)，依據收集之懷疑 NSAID 類藥物造成之腎功能異常的通報案例，顯示幾乎全有糖尿病、高血壓或腎功能不全之問題，且多為老年人，但男女分佈比例則差不多。另外，NSAID 類藥物因還會抑制血小板之 cyclooxygenase 的活性和 endoperoxide 與 thromboxane A2 的合成，且通常在低劑量時就可抑制血小板之凝集，而延長凝血時間⁷，尤其是 aspirin，在使用需注意出血的可能。NSAID 類藥物和 acetaminophen

表四、NSAID 類藥物之無法忍受的不良反應⁴

呼吸道和全身反應
血管舒縮性鼻炎
支氣管性氣喘
喉嚨水腫
嚴重的支氣管收縮
低血壓
休克
呼吸道和血管舒縮完全塌陷
皮膚反應
第 I 型立即性過敏反應
蕁麻疹
紅疹
第 II 型和第 IV 型延遲性過敏反應
紅斑丘疹
混合性藥物疹
瘀斑
光敏感反應
膿疱
多形性紅斑和 Stevens-Johnson 症狀
中毒性表皮壞死
(Toxic epidermal necrolysis)

在慢性使用時，還可能會導致肝功能不全，這些病患血液中的 aminotransferase 活性會上升，但通常是輕微和可逆的，只有少數會發生嚴重致死性的肝衰竭，嚴重的肝功能異常好發於較年輕、老年人和女性，使用 diclofenac、ibuprofen、fenclofenac、sulindac、pirprofen 等的病患亦常發生青少年型風濕性關節炎、風濕熱、全身性紅斑性狼瘡⁷，但要判定藥物造成肝機能損傷前，首要需排除其他造成肝毒性的可能。本研究收集之通報案件，除了 acetaminophen 的案例外，其餘均無法排除其他病因，只屬於可能病例。目前有關 NSAID 類藥物造成肝毒性的機轉仍不明確，但幾乎所有 NSAID 類藥物的內在特性均有激發肝細胞毒殺作用（如產生自由基的反應等）。

結論

NSAID 類藥物和 acetaminophen 是大家很熟悉的藥物，其不良反應雖無法以本研究收集之通報率當作發生率討論，但希望能作為國人使用這類藥物時之參考，必要時可再進行因果關係之研究。因 NSAID 類藥物和 acetaminophen 的使用量頗大且種類繁多，處方率又很高。依據 NSAID 類藥物和 acetaminophen 的不良反應

通報案件之分析結果，建議於病患衛教時，可提醒病患在使用這類藥品時，若出現眼睛、嘴唇紅腫、皮膚起紅疹、全身搔癢或水腫等現象，應先停藥後回診告知醫師，並謹記藥名，以作為往後就醫時，醫師處方之參考依據。

參考文獻：

1. Fries JF, Millet SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; **96**: 647-55.
2. Roth SH. NSAID and gastropathy: a rheumatologist's review. *Journal of Rheumatology* 1988; **15**: 912-19.
3. J.L. Carson and L. Rees Willett. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug* 1993; **46** (suppl. 1): 243-48.
4. G. P. Velo and R. Milanino. Nongastrointestinal adverse reaction to NSAID. *Journal of Rheumatology* 1990; **17** (suppl 20): 42-5.
5. Clive DM, Stoff JS. Renal syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1984; **310**: 563-572.
6. Drug Facts and Comparisons 57th ed. Missouri: Facts and Comparisons, 2003; 420-29.
7. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents: drugs employed for the treatment of gout. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed. New York: Macmillan, 1985: 674-715.

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，均歡迎各界人士大方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

藥害救濟案例分析

Carbamazepine

高純琇^{1,2,3} 戴瓊芳²¹台灣大學醫學院藥學系 ²台灣大學醫學院臨床藥學研究所 ³台大醫院藥劑部審稿：朱夢麟¹、曹汶龍²（¹財團法人醫藥品查驗中心 執行長、²榮民總醫院一般神經內科 主任）

管理類別：■處方藥 □醫師藥師指示用藥 □成藥 □管制藥品 □其他

劑型：口服錠劑、口服液

治療類別：抗癲癇藥物

嚴重不良反應：

顆粒性白血球減少症(agranulocytosis)

史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)

毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)

多形性紅斑(erythema multiforme, EM)

前言

Carbamazepine (CBZ)被認為是局部癲癇發作(partial seizure)起始治療的首選藥品[1]，但對於失神性發作(absence seizures)沒有效果。目前台灣衛生署藥品許可證上主要核准 CBZ 使用之適應症有癲癇與三叉神經痛，但在台灣幾家不同廠商的 CBZ 藥品許可證上尚有其他適應症被核准使用，並不盡相同，如癲癇性格及附隨癲癇之精神障礙、腎原性尿崩症等，整理列於表一。

自國內建制藥害救濟制度的這四、五年間，至九十一年底，疑似因

使用 CBZ 而導致不良反應發生而申請藥害救濟的案件，已有 44 件之多，其中有關皮膚方面之嚴重不良反應佔最大比例，且不乏為可能危及生命之史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)者。臨床上 CBZ 使用於非核准適應症是相當常見的，因為不符合藥品許可證所列之適應症的使用而發生藥害者，依目前國內之藥害救濟法規定是不給予救濟，且此類案例在目前申請救濟的案件中也確實常見。

表一 CBZ 目前在台灣各藥廠之藥品許可證所列適應症之情形

	諾華	諾華	培力	優生	信東	健喬信元	美強
商品名	Tegretol	Tegretol	Carmapine	Tegol	Carpine	Noderin	Neurotol
單位含量(mg/tablet)	200	100, 400	100, 400	200	200	200	20 mg/mL
癲癇(大發作、精神運動發作、一般性發作)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
三叉神經痛	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
癲癇性格及附隨癲癇之精神障礙	✓	✓			✓	✓	
腎原性糖尿病尿崩症	✓				✓		
精神障害				✓*			
躁狂及躁鬱症之預防	△						
酒精戒斷症候群	△						

✓衛生署藥品許可證上列為適應症。△廠商藥品仿單中列為說明。*目前對於此張許可證上此適應症有爭議。

資料分析

一、申請藥害救濟情形

自民國 88 年 1 月至民國 91 年 12 月底止，疑似因使用 CBZ 導致不良反應而申請藥害救濟者共 44 例，發生不良反應為 EM/SJS/TEN 有 43 例 (97.7%)。表二為 44 位申請藥患者之病徵，根據病歷記載之診斷，發生皮膚黏膜方面之不良反應，包括多形性紅斑 (erythema multiforme, EM) 1 位、SJS 40 位、TEN 2 位，皆為嚴重之不良反應。另外 1 位 (2.3%) 為顆粒性白血球減少症，屬於血液方面之不良反應。

44 位申請藥害救濟的案例中，獲得給付者有 28 人，未獲得給付者有 16 人。未依藥物許可證所載之適應症或效能使用藥物而無法獲得救濟者有 14 人，佔所有申請案例的 31.8%，佔未被給付案例的 87.5% (14/16)，其結果整理列於表三。

表二 所收錄之因使用 CBZ 申請藥害救濟案例的藥害病徵

藥品不良反應	人數(人) (%)
皮膚黏膜不良反應	43 (97.7)
多形性紅斑(erythema multiforme)	1
史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)	40
毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)	2
血液方面不良反應	1 (2.3)
顆粒性白血球減少症(agranulocytosis)	1

二、救濟申請案例及當事人之基本資料分析

表四為申請藥害救濟之 44 個案例當事人之基本資料，其中平均年齡為 38.7 歲，但範圍相當大，從 2 歲到 75 歲之病人都有。男性有 19 人

(43.2%)，女性有 25 人(56.8%)。使用 CBZ 之目的包括癲癇 13 人，三叉神經痛 8 人，其他神經病變 15 人，精神方面疾病 6 人，其他有未明示之肌痛和肌炎(myalgia and myositis) 1 人，肌陣攣(myoclonus) 1 人。由表四的結果可發現，真正用在衛生署藥品許可證所列適應症者只有 21 人 (47.7%)，用於其他適應症有 23 人 (52.3%)。處方之來源方面，為門診取得的有 39 人(88.6%)，而住院者有 5 人(11.4%)。

表三 所收錄之因使用 CBZ 申請藥害救濟案例的救濟給付情形

給付情形	人數 (人)	百分比 (%)
總人數	44	100
獲得給付	28	63.6
嚴重疾病給付	26	
死亡給付	2	
未獲得給付	16	36.4
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	14	
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任	1	
本法施行前已發見之藥害	1	

此 44 位個案於發生藥害前使用 CBZ 之劑量、基礎肝腎功能、開始用藥至發生不良反應天數、與發生不良反應後之情形，則列於表五。44 位病人平均使用 CBZ 之劑量為 283.8 毫克/天，病人最高之使用劑量為 1200 毫克/天，並未觀察到有超過建議劑量之個案。從開始用藥至發生藥害的時間平均為 15.3 天，最快是在用藥第 2 天發生不良反應，最久是在用藥 40 天後才發生。有 10 位病人在發生不良反應時有監測 CBZ 之血中濃度，其平均值為 4.4 mcg/mL。

在肝功能檢測方面，44 位病人中有 18 人(40.9%)檢附發生藥害前之基礎肝功能資料。依據 CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences)之定義分類[2]，其中 7 人有肝功能指數異常之情形，2 人達肝損傷程度。有 42 位(95.5%)檢附發生藥害之後的肝功能資料，其中 17 人有肝功能異常情形，14 人達到肝損傷程度。

在腎功能檢測方面，有 18 人(40.9%)檢附發生藥害前之基礎腎功能資料，其中有 1 人為長期腎功能不全者。有 42 人(95.5%)有藥害發生之後的腎功能資料，有 2 人有腎功能不正常的情形，其中 1 人即為前述之長期腎功能不全者，所發生之藥害皆導致此 2 人死亡。

表四 藥害救濟申請案例及當事人基本資料

基本資料(n=44 人)	平均值±標準差或人數(%)
性別	
男性	19 (43.2)
女性	25 (56.8)
年齡 (歲)	38.7±21.2 (2-75)
使用目的	
癲癇	13 (29.6)
三叉神經痛	8 (18.2)
其他神經病變 ^a	15 (34.1)
精神方面疾病 ^b	6 (13.6)
其他 ^c	2 (4.5)
處方來源	
門診	39 (88.6)
住院	5 (11.4)

a：其他神經病變：指三叉神經痛除外之其他神經病變，包括鮑疹病毒併發之神經痛、糖尿病併發神經病變、多發或單一神經炎、腕隧道症候群(carpal tunnel syndrome)、背部病變(dorsopathies)等。

b：精神方面疾病：包括器質性精神病態(organic psychotic conditions)、酒精性精神病(alcoholic psychoses)、精神分裂異常(schizophrenic disorders)、躁鬱症、源於兒童期之精神病(psychoses with origin specific to childhood)等。

c：其他：包括未明示之肌痛和肌炎(myalgia and myositis)，肌陣攣(myoclonus)。

表五 CBZ 之使用情形與發生不良反應後之情形

總人數=44 人	平均值±標準差 (範圍)/人數(%)
平均使用劑量(mg/day)	283.8±178.9 (100-1200)
平均發生 ADR 天數(onset)(天)	15.3±11.3 (4-26)
有血中濃度監測資料(人)	10 (22.7)
平均 CBZ 血中濃度(mcg/mL)* (n=10)	4.4±2.8 (0.1-8.4)
基礎肝功能異常/肝損傷 [†] (n=18)	7/2
發生 ADR 後肝功能異常或肝損傷(n=42)	17/14
基礎腎功能異常 [†] (n=18)	1
發生 ADR 後腎功能異常(n=42)	2
住院天數 (天)	14.9±8.1 (2-40)
於加護病房接受治療	6 (14.0)

*：平均血中濃度：測量時間平均在開始使用 CBZ 之後 1.1±0.3 個月內監測。

[†]：指使用藥品之前的肝、腎功能，主要是依據申請救濟時附上之尚未發生不良反應前之資料，其檢驗值有異常之案例。

討論

一、申請藥害救濟案例救濟情形

從過去國外報告之文獻得知，嚴重皮膚黏膜方面之不良反應的發生率其實相當低，但從民國 88 年至 91 年間，台灣的藥害申請救濟案例中，和 CBZ 相關之案例發生 EM/SJS/TEN 的嚴重不良反應已有 43 例。而從救濟給付情形的分析中得知，獲得給付的有 28 例，未獲得救濟的案例有 16 例，其中有 14 例是因藥害救濟法第十三條第八款，「未依藥物許可證所載之適應症使用藥物」的原因而未獲得救濟，佔所有 CBZ 相關案例的 31.8%。意即依現行法規的規定，在目前藥品的臨床使用下，因 CBZ 而發生藥害之病人，可能有將近三分之一是在非核准適應症之下使用藥品，而無法獲得救濟給付，其中除了用於一般神經病變、精神方面疾病外，也有用於肌肉痛(myalgia/myositis)

等無文獻支持之使用目的。

在早期(民國 90 年 1 月以前)已獲得救濟之案例中,發現有 8 例其 CBZ 之使用非為核准之適應症而獲救濟給付者。這些案例可觀察到多是在「藥害救濟要點」實施期間所申請者,(藥害救濟法於民國 89 年 5 月 31 日公布並開始施行),但其中 1 個案例是在開始施行藥害救濟法之前申請,藥害救濟法公布之後審議;另外有 2 例在藥害救濟法公布之後申請,在民國 89 年 11 月審議。經與基金會相關人員討論後,認為可能是在藥害救濟法剛開始施行時,審議委員會議上尚未針對第十三條第八款採較嚴格的定義,即所謂「適應症」需為衛生署核可之藥品許可證上所明列之適應症者,因此這三件 off-label use 的案例即使在藥害救濟法施行後,仍通過救濟給付。在第 21 例之後(民國 90 年初審議者),因不符合適應症而未獲得給付的情形增加許多,凸顯了法規與目前藥品臨床使用實際情況可能引發之問題,而且如果加上之前的 8 個案例,依現行法規無法獲得給付時,將會有 50% (22/44)的案例無法獲得救濟給付。

綜觀 CBZ 在國內使用之適應症核准情形,主要有癲癇與三叉神經痛,但在優生製藥廠之 Tegol[®]的許可證上,「精神障害」被列為核准之適應症,因此在審議時,對於 CBZ 使用於精神障害方面而發生藥害者,是否應獲得救濟給付,有些討論,且目前對於此適應症仍有爭議,懷疑是當初申請許可證時之疏忽,可能應為「附隨癲癇性格之精神障礙」。從所收入研究之 44 位病例中有 3 例是因精神

方面疾病使用 CBZ 而致藥害提出申請者,目前仍視為用於非核准之適應症而無法通過救濟給付,可看出藥害救濟制度推動的過程中,也凸顯許多藥政管理有爭議之處。

二、藥害救濟案例之 CBZ 使用情形與發生不良反應之情形

SJS/TEN 的發生時間可從服用相關藥品後幾天至 2-3 星期不等,也有些個案是在用藥 1 個月後才發生[3]。而從過去進行的病例對照研究中顯示,使用抗癲癇藥品在用藥後的前 8 個星期內危險性是最大的[4],在本研究所收集之藥害救濟申請案例中,平均發生不良反應時間是在用藥後第 15.3 天,最長為第 26 天,也都在文獻提及的範圍內。用藥後至發生不良反應的時間,也是評估這類不良反應與 CBZ 之使用的相關性時極為重要的參考。

根據文獻建議,CBZ 使用劑量為不超過 1200 毫克/天[5, 6],少數人可使用到 1600 毫克/天,血中濃度不超過 12 mcg/mL。本研究之 44 位案例使用劑量最高為 1200 毫克/天,無案例超過建議使用劑量,10 位曾進行 CBZ 血中濃度檢測者之 CBZ 平均血中濃度為 4.4 mcg/mL,可知這些案例所用劑量皆屬合理,顯示其發生之嚴重不良反應與 CBZ 使用劑量應無明顯關係,屬於 Type B 型態之不良反應,此結果也符合一般的認知。

三、使用藥品與發生藥害時之建議

由於在本研究之分析結果可得知,以皮膚黏膜方面不良反應為最多案例(43 例),只有 1 例為顆粒性白血

球減少症，故建議臨床上開始使用 CBZ 時需告知病人可能發生之不良反應，應提醒病人若於 CBZ 使用期間出現不尋常的症狀，例如黃疸、腹痛、出血或突然嚴重的喉嚨痛伴隨發燒情形，需立即告知醫療人員處理治療[7]。當 CBZ 使用於非核准之適應症時(即非癲癇、三叉神經痛、癲癇性格及附隨癲癇之精神障礙、腎源性糖尿病尿崩症者)，建議醫療人員能更小心評估 CBZ 因人而異之療效與可能發生之不良反應，告知病人目前藥害救濟法之救濟給付範圍，使病人能瞭解自身權利，並因此更配合醫療人員之用藥指導。

結論

由 CBZ 相關之藥害救濟案例分析中，就現行法規與目前藥品的臨床使用情形而言，有將近三分之一是在非核准適應症使用藥品之下無法獲得救濟給付，所以除了由目前通報案例中汲取經驗，及早發現皮膚黏膜不良反應的發生並採取適當的處置之外，更應提醒醫療人員開立處方時需依文獻之資料思考用藥之合理性、小心監測病人可能發生之不良反應。

參考資料

1. Herman ST, Pedley TA. New options for the treatment of epilepsy. *Journal of the American Medical Association* 1998; **280**: 693-4.
2. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of Hepatology* 1990; **11**: 272-6.
3. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2000; **1**: 349-60.
4. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; **353**: 2190-4.
5. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE, Jr. Carbamazepine and its -10,11-epoxide metabolite in plasma and CSF. Relationship to antidepressant response. *Archives of General Psychiatry* 1983; **40**: 673-6.
6. Product Information: Tegretol(R), carbamazepine. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, 2002.
7. Lott RS, McAuley JW. Seizure disorders. In: Koda-Kimble MA YL, ed. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 52.1-52.41.

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 胡幼圓 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：漢大印刷股份有限公司

中華郵政北台字第 7813 號執照登記為雜誌交寄