



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2003. Jun. Vol.2

本期內容

最新消息

Ribavirin[®] 使用在 SARS 之注意事項2

專題報導

醫療器材不良反應通報系統簡介7
ADR 通報之藥品分析---statins 類藥物9
Fenoverine 引起的橫紋肌溶解 (rhabdomyolysis)13
急性藥物肝炎16
「藥品合理使用環境之建立」計畫簡介22

最新消息

Ribavirin[®] 使用在 SARS 之注意事項

邵愛玫藥師、葉嘉新藥師、梁熒熒醫師
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

Ribavirin在1970年即被美商艾欣藥廠（ICN Pharmaceuticals）研發出來，為一合成的核酸類似物。在體外與活體試驗中，ribavirin表現強力對抗某些RNA病毒與DNA病毒的複製活性，目前國內共有三家藥廠核准輸入或製造ribavirin，但都為吸入與口服劑型（表一）。¹治療SARS所需之針劑劑型則由衛生署核准專案進口使用。

Ribavirin目前在國內核准用於治療住院嬰幼兒之下呼吸道之嚴重感染（respiratory syncytial virus, RSV），及與傳統甲型干擾素（ α -interferon, IFN- α ）合併使用於慢性C型肝炎之治療。合併使用 α -interferon，治療慢性C型肝炎的效力

約為單獨使用 α -interferon的10倍，且需持續使用半年至一年之久，具50%的治癒率。此外，目前臨床上ribavirin也曾被用來治療出血熱併發腎症候群（hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS）、A型或B型流行性感感冒病毒、拉薩熱（Lassa fever）、與ddI合併治療AIDS等疾病。²

近來，因為ribavirin為一強力抗RNA病毒的已上市藥物，其可能有效抑制SARS病毒之複製，而廣泛用於嚴重急性呼吸道症候群（severe acute respiratory syndrome, SARS）之第一階段的治療。此一臨床之應用為「非核准之適應症使用（off-label use）」。目前ribavirin對於SARS的療效，學者專家意見看法並不一致，

表一、國內已核准 Ribavirin 之藥品¹

劑型	藥廠名稱： 中文/英文藥品名稱/劑量(核准上市日期)	核准適應症
吸入劑	美商艾欣： 丕拉弱凍晶吸入劑/ Virazole, 6gm/vial (1998/8/28)	住院嬰兒及幼兒之下呼吸道（respiratory syncytial virus, RSV）之嚴重感染
口服劑型	先靈葆雅： 利必妥合併療法（因治隆注射液六百萬單位/毫升合併瑞比達膠囊 200 毫克）及（因治隆注射液一千五百萬單位/毫升合併瑞比達膠囊 200 毫克） Rebetron combination therapy pak (intron a 6 MIU/ml plus Rebetol 200mg/cap) 及 Rebetron combination therapy pak (intron a 15 MIU/ml plus rebetol 200mg/cap) (2001/6/18)	1. 曾經使用 α -interferon單一療法治療後又復發的慢性C型肝炎。 2. 首次接受治療的慢性C型肝炎。
	一、先靈葆雅： 瑞比達膠囊/ Rebetol [®] / 200mg/Capsules (2001/6/18) 二、羅氏： 羅拔除膠囊/Robatrol [®] / 200mg/Capsules (2001/10/15)	與 peginterferon α 或 α interferon 併用治療： 1. 曾經使用 α -interferon單一療法治療後又復發的慢性C型肝炎。 2. 首次接受治療的慢性C型肝炎。

例如，U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) 在對病毒感受性的檢測分析中發現 ribavirin 並未能抑制 SARS 病毒生長。³ 另有加拿大學者回溯性觀察研究指出，使用 ribavirin 治療 SARS 並無較明顯的治療效果。⁴ 但因目前仍未發現療效更佳之藥品，故醫界仍視 ribavirin 於治療 SARS 方面，佔有不容忽視的角色。^{5,6,7}

藉此醫界目前對於 SARS 疫情與其治療關注之際，乃針對 ribavirin 之相關注意事項做深入之探討，以期對醫護人員於臨床用藥方面有所助益！

Ribavirin 臨床使用方式：

分別依 ribavirin 的臨床常見應用，敘述其使用方式如下：

一、住院嬰兒及幼兒之 RSV 感染：²

依每毫升 20 毫克之噴霧吸入方式，每天使用 12~18 小時，持續 3 到 7 天的療程。惟上市後研究發現其療效並不明確，因此目前國內使用甚少。

二、慢性 C 型肝炎：^{2,8,9}

以口服 ribavirin 為主。須依照病人體重來調整使用劑量，每天服用 1000-1200 毫克，並分早晚兩次服用，合併皮下注射投予 α -interferon，每次劑量為三百萬國際單位，每週 3 次，每次間隔一天使用；合併治療期間視其臨床反應使用 24 至 48 週。

三、SARS 之治療：^{5,6,7}

目前香港、加拿大、台灣地區等地採用 ribavirin 作為對抗 SARS 之第一階段治療藥物。其中，加拿大及香港所建議之 ribavirin 使用方式較類似，皆先以靜脈注射三天，每天三次，每 8 小時注射 400 毫克；之後再改以口服方式，每天二次，每次 1200 毫克，持續使用最長達 14 天。^{4,5} 在台灣，依據臺大醫院所訂定的 SARS 治療原則，³ 建議口服或靜脈注射 ribavirin 負載與維持劑量等（詳情參見表二）。此外，台大還針對「可能會替 SARS 病患進行高危險處置之健康照護者」提出接觸後預防性治療之建議：依體重給予 10 天之療程，若體重大於 75 公斤，每天二次，一次 600 毫克；體重等於或小於 75 公斤者，每天二次，早晚分別給予 400 毫克及 600 毫克。台大建議的口服劑量約為加拿大建議口服劑量的一半。⁵

影響劑量調整之因素：

一、體重：

使用時須依體重高低來調整劑量，歐洲方面建議每天劑量約為 800-1200 毫克，⁸ 美國及台灣建議每天劑量約為 1000-1200 毫克，^{1,9} 詳如下表所示：

歐洲聯盟建議	
小於 65 公斤	早 2 顆、晚 2 顆
65~85 公斤	早 2 顆、晚 3 顆
大於 85 公斤	早 3 顆、晚 3 顆
美國、台灣建議	
小或等於 75 公斤	早 2 顆、晚 3 顆
大於 75 公斤	早 3 顆、晚 3 顆
註：一顆 ribavirin 為 200 毫克	

表二、Ribavirin 建議使用於治療 SARS 之使用方式

國家 (發表日)	治療原則
台灣 ⁵ (2003/5/9)	一、口服方式： 1. 負載劑量：立即給予 2000 毫克 2. 隨後，依體重給予 10 天之療程： (一) 體重大於 75 公斤：每天二次，早晚各 600 毫克。 (二) 體重等於或小於 75 公斤：每天二次，早晚分別給予 400 毫克及 600 毫克。 二、注射方式：(適用於嚴重感染或無法口服者) 1. 負載劑量：依每公斤 30~33 毫克給予 (最高劑量不超過 2000 毫克)。 2. 前四天之靜脈注射療程：每六小時一次，使用劑量依每公斤 16 毫克給予 (最高劑量不超過 1000 毫克)。 3. 之後 3 到 6 天靜脈注射療程：每八小時一次，使用劑量依每公斤 8 毫克給予 (最高劑量不超過 500 毫克)。
加拿大 ⁶ (2003/5/13)	一、成人： 1. 肌酸酐清除率每分鐘大於 60 毫升：前三天，每 8 小時注射 400 毫克；之後七天，一天二次，每次口服 1200 毫克。 2. 肌酸酐清除率每分鐘 30 至 60 毫升： - 原則：降低 50% 使用劑量。前三天，每 12 小時注射 300 毫克；之後七天，一天二次，每次口服 600 毫克。 3. 肌酸酐清除率小於每分鐘 30 毫升： - 原則：降低 75% 使用劑量。前三天，每天注射 300 毫克；之後的治療期間，一天一次，每次口服 600 毫克。 二、小孩： (一) 靜脈注射方式： 1. 負載劑量：依每公斤 33 毫克給予 (最高劑量不超過 2000 毫克)。 2. 首劑 6 小時後，前四天靜脈注射療程：每 6 小時一次，使用劑量依每公斤 16 毫克給予 (最高劑量不超過 1000 毫克)。 3. 前述之靜脈注射療程後 8 小時：每八小時一次，使用劑量依每公斤 8 毫克給予 (最高劑量不超過 500 毫克)，視臨床情況使用 3 到 6 天。 (二) 噴霧吸入方式：依每毫升 60 毫克之噴霧吸入方式，每天使用 18 小時或每八小時一次，一次維持二小時之每毫升 60 毫克的蒸氣吸入方式。
香港 ⁷ (2003/5/10)	前提： 一、建議與類固醇合併使用。 二、治療療程：10 至 14 天。 1. 靜脈注射：每 8 小時注射 400 毫克，至少三天 (或至病患狀況穩定為止)。 2. 接者改為使用口服劑型，一天二次，一次 1200 毫克。

二、腎臟功能好壞：

目前歐盟、美國及台灣等並未提出針對腎功能的劑量調整建議，僅加拿大曾提出建議，當病患的肌酸酐清除率每分鐘大於 60 毫升為正常劑量，若肌酸酐清除率每分鐘 30 至 60 毫升，則需降低 50% 使用劑量，而當肌酸酐清除率小於每分鐘 30 毫升，降低 75% 使用劑量。⁶

三、心血管疾病病患病史：

若病患具有穩定的心血管疾病病史者，於用藥四周內，其血紅素下降超過 2 g/dL，則需劑量調整；若四

週後的劑量調整，其血紅素仍低於 12 g/dL 則需停用。^{2,8,9}

四、嚴重副作用發生：

治療期間，若嚴重副作用發生或異常的實驗室數值出現時，需做劑量調整或停藥之處置，詳請參考表三。^{2,8,9}

可能產生之副作用：^{2,6,8,9}

一、溶血性貧血：

在臨床試驗中，全身性給予口服或靜脈注射，約 10% 病患血紅素濃度下降至 10 g/dl 以下，若 ribavirin 一

天使用超過 1000 毫克，則發生溶血性貧血機率更高（與劑量相關），此副作用多發生於開始治療前 2 週，一般停藥後約 4 到 8 週才能回復正常，故建議於使用前、治療期間第二週及第四週需檢查其血紅素(hemoglobin)或血比容(hematocrit)；此外，若病患曾患有心血管疾病，此副作用更會惡化其心臟功能或冠狀動脈疾病的症狀，故需於治療前先評估病患心臟狀況，治療期間需作好臨床監測；如有惡化的情形發生，則應中止治療，以確保其用藥之安全性。

二、致畸胎：

本藥物在懷孕用藥的分類為『X』，亦即不可使用於懷孕婦女。於實驗動物中已經證實 ribavirin 只需使用人類建議最大使用劑量的十分之一至二十分之一，即具有明顯的致畸胎性或胚胎致死的能力。又因 ribavirin 半衰期長(約為 12 天左右)，從身體排出的速度十分緩慢，會累積在細胞內，因此，在治療期間和停藥後的六個月內，建議男女性病患應實行有效的避孕措施。

(一) 女性病患：

不建議用於孕婦，治療必需在確認懷孕檢測結果為陰性後才可以開始使用。對於具有懷孕能力的婦女於治療期間和停藥後的六個月必需避孕，且每月需定期進行懷孕檢測。若治療期間和停藥後的六個月中病患懷孕的話，必需將 ribavirin 對胎兒明顯的致畸胎危險性告知病患。

(二) 男性病患：

目前尚不清楚男性病患服用 ribavirin 時，是否會存在於精子中，而在精卵受精時表現出致畸胎的效果，但建議其性伴侶在服藥期間做好避孕措施。在動物實驗中已知，ribavirin 在低於臨床建議最大使用的劑量下，即可造成可逆性的睪丸變性與產生不正常的精子。

臨床使用的注意事項：^{2,6,8,9}

使用 ribavirin 期間，需定期做實驗室檢測，建議的項目如下：

(一) 血液檢查：

完整的血液細胞計數與分別的

表三、Ribavirin 劑量修改準則^{2,8,9}

實驗室數值	劑量降至 600 mg/day*	停用
血紅素	<10g/dl	<8.5g/dl
具有穩定心臟病史患者的血紅素	在任何四週的療程裏，如果血紅素含量超過 2g/dl(持久的劑量減量)	在劑量減少的情況下，如果血紅素含量持續少於 12g/dl 超過四個星期
白血球細胞	-	<1.0×10 ⁹ /l
嗜中性白血球	-	<0.5×10 ⁹ /l
血小板	-	<25×10 ⁹ /l
直接型膽紅素	-	2.5×ULN**
間接型膽紅素	>5mg/dl	>4mg/dl (超過四星期)
肌酸酐	-	>2.0mg/dl
丙氨酸/天冬氨酸轉氨酶(ALT/AST)		2 倍基礎值以及 >10×ULN**

* Ribavirin 劑量減少至每天 600mg 時，應早晨吃一顆，傍晚吃兩顆

** ULN (upper limit of normal)：正常值上限

血液細胞計數 (CBC/DC)、血小板計數。

(二) 生化檢查：

腎、肝功能及甲狀腺 (TSH)、血糖、電解質 (特別包括血鈣、血磷與血鎂值)。

(三) 懷孕測試：

針對具懷孕能力之女性病患需每月監測一次，直到停藥後 6 個月。

(四) 心電圖。

不建議使用 ribavirin 的族群：2,6,8,9

一、先前已存在嚴重的心血管疾病病史，包括先前的六個月中曾發生不穩定或未受控制的心血管疾病。

二、懷孕、計劃懷孕者。

三、異常血色素疾病 (如：地中海貧血、鐮刀型貧血)。

四、當肌酸酐清除率小於每分鐘 50 毫升或血清肌酸酐高於 2 mg/dl 者。

五、洗腎患者。

六、18 歲以下的患者，因為其安全性和有效性尚未確立。

結語

Ribavirin 上市已久，唯以往多為胃腸肝膽科及小兒科醫師在臨床上使用，胸腔、感控科及急診等醫師不常有機會使用 ribavirin 來治療病患。近來由於 SARS 病患增多，期許本篇文章能幫助醫護人員更瞭解 ribavirin

臨床使用方式及可能發生之副作用，提醒醫師不忘更密集地監測相關實驗數據變化，願醫界能更正確使用 ribavirin 來處理 SARS。也期待很快能有嚴謹的臨床試驗資料來證明 ribavirin 對 SARS 的有效及安全性。

參考文獻：

1. <http://203.65.100.151/DO8180.asp>
2. DrugDex under the title of ribavirin. Micromedex Inc. 2003, Vol. 115.
3. Available from URL: <http://www.fda.gov/ola/2003/sars0507.html>
4. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto Area. JAMA 2003;289:1-9.
5. SARS 治療原則 (SARS NTUH treatment guideline.) 台大醫院內科部, May, 2003.
6. Koren G, King S, Knowles S, Philips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? CMAJ 2003;168(10):1289-92.
7. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361(9369):1615-7.
8. EMEA. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
9. FDA. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>.

醫療器材不良反應通報系統簡介

盧冠豪、林峰輝、孫瑞昇

台灣大學醫學院附設醫院醫學工程部

醫療器材 (Medical Devices)，根據美國食品及藥物管理局 (Food and Drug Administration) 中 FD&C Act 201(h) 的定義，是指具有診斷、治療、減緩或預防疾病或健康狀況，進而影響身體的結構與功能但是不經由化學反應或新陳代謝為意圖的裝置及其零配件。而根據我國藥事法第十三條的定義，所稱醫療器材，係包括診斷、治療、減輕或直接預防人類疾病，或足以影響人類身體結構及機能之儀器、器械、用具及其附件、配件、零件。

隨著人口的高齡化及國人對自身健康逐漸重視，醫療器材的需求快速增加，使用醫療器材所產生的不良反應也有日益增加的現象。然而國內在不良反應事件資訊的來源缺乏時效性及正確性，對於醫療器材不良反應的後續處理與預防，亦尚未有一套處理方針，故設立全國性「醫療器材不良反應通報中心」，與全國不良反應通報中心合作，協調各大醫院醫學工程相關或工務技術部門及醫療器材代理商或供應商配合通報流程，就醫療器材所發生的不良反應，建立一套醫療器材不良反應資料電子化系統，協助政府建立醫療儀器不良反應通報系統，以提高醫療品質。期望將醫療儀器設備不利事件之通報與其整合運作，增加病患使用、護理人員操作、甚至工程師在保養維修儀器設

備時的安全性，並且成為產品上市後品質管理的利器及改良的依據。同時邀請專家學者設立專門之「醫療器材不良反應通報委員會」，負責訂定不良反應通報的格式，以及不良之醫療器材回收的標準。

關於國外醫材不良反應通報系統方面，以美國 FDA 為例，它於 1993 年公佈醫療產品通報系統，稱為 MedWatch。當病患或者醫療人員在使用醫療器材發生意外傷害時，以專業的判斷、客觀的觀察等資料，判斷出醫療器材是導致意外的因素時，就可以使用通報系統中的「3500A 報告表」，依據欄位填寫相關資料，包括了病人基本資料、不良反應或是產品問題、醫療過程、儀器設備相關資料、同時使用的儀器等，通報 FDA 的 MedWatch 系統。

根據我國藥事法第二條的定義，藥物包含了藥品以及醫療器材。「藥物不良反應通報系統」於民國八十七年七月正式由衛生署藥政處委託臨床藥學會建立，成立全國藥物不良反應通報中心以及北、中、南、東等四區通報點，收集醫療專業人員、民眾或者廠商所通報的不良藥品反應資料，做彙整、評估，必要時則召開專家會議討論，將建議陳報衛生署做參考，採取後續的措施，如：公告注意事項或警語、回收、禁用或再評估等等。

然而醫療器材較藥品的特性迥異，且影響的因素更為多元化，所以九十二年度特別將「醫療器材不良反應通報系統」委託台大醫院醫學工程部建立之，架構概述如圖一所示，通報原則和精神與藥品通報系統相同，今年的目標在於醫材不良反應通報的宣導（簡訊期刊或研討會）、文獻的蒐集（FDA, MDA, ECRI 等）、通報系統的建立（通報流程及各點負責人之確定）與網站的設置（線上通報系統）。

根據我國藥事法第二十三條所稱不良醫療器材，係指醫療器材經稽查或檢驗時有下列各情形之一者：一、使用時易生危險，或可損傷人體，或使診斷發生錯誤者。二、含有毒質或有害物質，致使用時有損人體健康者。三、超過有效期間或保存期限者。四、性能或有效成分之質、量或強度，與核准不符者。雖然以上各點都可能造成不良反應，但是『醫療器材不良反應』並不等於『不良醫療器材』，這是必須加以澄清與宣導的！造成醫材不良反應除了醫材本身不良的因素外，根據相關文獻的蒐集可結論出還包括外在因素（如：使用環境、電源品質不良、電磁干擾）、使用者因素（如：未按步驟操作、不當操作或教育訓練不足）、維修保養不良以及器材之間也可能因相互影響而發生問題（如：電療會造成植入物金屬導線附近組織因過熱而受傷的案例）等等，都是造成醫療器材不良反應的因素。

藥物不良反應通報的目的在於提升使用藥物（藥品與醫材）的安全

性，降低傷害程度，透過這個系統進而提升醫療品質，保障病患與醫療工作人員的生命財產安全。

醫療器材不良反應通報中心聯絡方式如下：

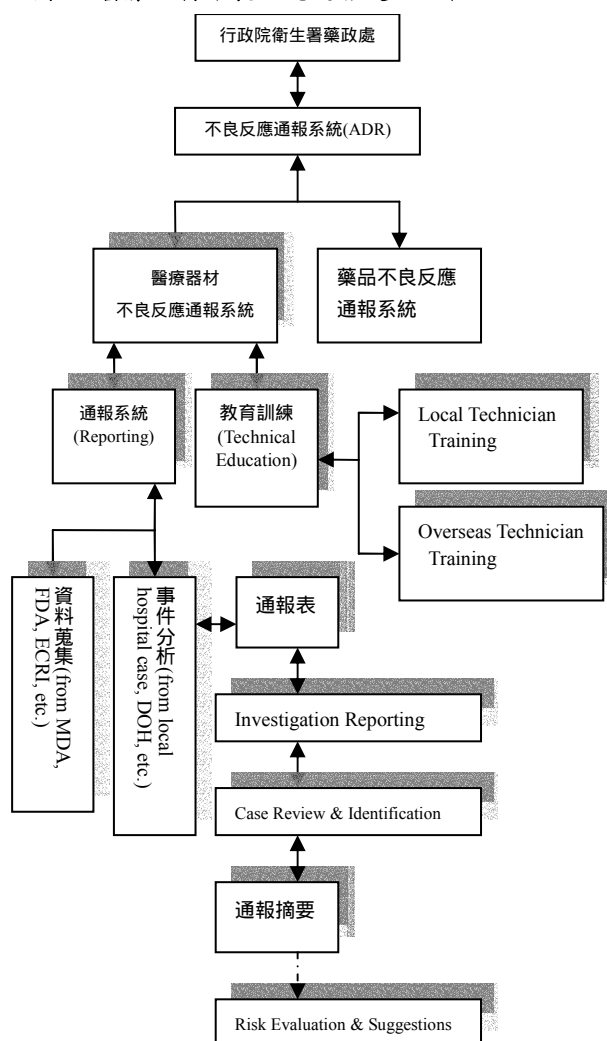
地址：100 台北市中正區中山南路七號

台大醫院醫學工程部

電話：(02) 23123456#1437

傳真：(02) 23832677

圖一 醫療器材不良反應通報處理流程



ADR 通報之藥品分析

Statins 類藥物

林美淑¹、連玉婷¹、張念中²、陳燕惠^{1,3*}

¹ 臺大醫院藥劑部、² 台北醫學大學附設醫院內科部、³ 台大醫學院臨床藥學研究所、

*corresponding author

審稿：林敏雄¹、丁予安² (¹ 國泰綜合醫院家醫科 主任、² 台北榮民總醫院心臟內科 主任)

背景介紹

HMG CoA reductase inhibitors (statins) 為降血脂藥物，其作用為競爭性的抑制 HMG CoA reductase，使體內的 HMG CoA 無法轉換成脂質的前驅物 mevalonic acid，進而降低 LDL-C，Total-C，VLDL，Apo-B 及增加 HDL。流行病學及血管攝影證實使用 statins 可降低體內血脂肪的濃度，進而減少心血管疾病發生，減緩動脈粥硬化發生。^{1,2} 在大型的臨床試驗 WOSCOPS 中，沒有心血管病史的高血脂病人使用 pravastatin 可減少 26% 的 LDL-C 及 20% 的 Total-C，並可減少 31% 因心肌梗塞及心血管疾病死亡的機率。³ 而在另一大型試驗 4S 中，高血脂病人併有心絞痛及心肌梗塞病史者使用 simvastatin，可降低 30% 的死亡率及 42% 因心血管疾病死亡的機率。⁴ 由許多大型臨床試驗的結果可以得知，高血脂病人可以 statins 輔助飲食控制，作為初級 (primary prevention) 及次級 (secondary prevention) 預防心血管疾病的發生並降低心血管疾病的死

亡率。^{1,2}

Statin 類藥物常見的不良反應有肝功能異常 (通常調整劑量或停藥可恢復)、胃腸不適 (發生率約 1-5%)、頭痛 (發生率約 2-17%)、肌肉疼痛或無力 (發生率約 1-6%)、皮膚過敏 (約 1-4%) ... 等，約 <0.7% 的病人會發生嚴重的肌肉酸痛，且合併肌酸催化酶 (creatinin kinase, CK) 升高。甚至極少數的病人發生橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，此時病人會有較嚴重的肌肉痛，且肌酸催化酶高於正常值的十倍，並伴隨肌蛋白尿 (myoglobinuria)，嚴重時會引起急性腎衰竭。^{1,2} 雖然目前對 statins 類藥物常見的不良反應已大致瞭解，但這類藥品和其他藥品一樣，為繼續監測罕見之不良反應，上市後仍需藉由不良反應的通報，以確保用藥之安全性。為偵測目前國內使用 statins 類藥物之不良反應訊息，本研究將逐案評估台灣 1998 年至 2002 年 statins 類之不良反應通報，進一步分析發生的不良反應型態及通報品質，以提供所有醫療人員參考。

資料來源及方法

本研究收集 1998 年至 2002 年，共 41 例 statins 之不良反應通報。首先依全國藥品不良反應中心提供之通報資料，逐項譯碼 (coding)。再逐案依臺大醫院藥品不良反應評檢表 (內含 Naranjo score) 評估，以瞭解不良反應之分類、嚴重度、相關性等。嚴重度分為輕度 (無需治療，不用解藥)、中度 (需治療、導致住院或延長住院時間至少一天) 及重度 (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) 三種。相關性則依 Naranjo score 分為確定 (>9 分)、極有可能 (5-8 分)、可能 (1-4 分) 及存疑 (≤ 0 分) 四種。

結果

由 41 例 statins 不良反應通報資料 (表一) 發現，通報年度逐年上升，其中 1998 年 1 例 (2%)，1999 年 5 例 (12%)，2000 年 5 例 (12%)，2001 年 13 例 (32%)，2002 年 17 例 (42%)。通報來源有醫學中心通報 15 例 (37%)，區域醫院通報 4 例 (10%)，地區醫院通報 5 例 (12%)，另有 10 例 (24%) 未記載通報來源。通報人員中藥師佔最大比例有 22 例 (54%)，藥商次之有 7 例 (17%)，再次之為醫師 4 例 (10%)，另病患通報 1 例 (%)，身份未知的有 7 例 (17%)。通報病歷中，男性 16 例 (39%)，女性 23 例 (56%)，性別未知有 2 例 (5

表一 通報病例基本資料

項目	個數	百分比 (%)
發生年度		
1998	1	2
1999	5	12
2000	5	12
2001	13	32
2002	17	42
通報來源		
醫學中心	15	37
區域醫院	4	10
地區醫院	5	12
廠商	7	17
未知	10	24
通報者		
醫師	4	10
藥師	22	54
藥商	7	17
病患	1	2
未知	7	17
年齡		
30-50	4	10
50-70	23	56
71-90	10	24
未知	4	10
性別		
男性	16	39
女性	23	56
未知	2	5
併用藥品記錄		
有	35	85
無	6	15
用藥起始時間		
有	33	80
無	8	20
身高記錄		
有	9	22
無	32	78
體重記錄		
有	14	34
無	27	66

%)。通報年齡以 50~70 歲 23 例 (56%) 最多，其次是 71~90 歲 10 例 (24%) 次之，再次之為 30~50 歲 4 例 (10%)，另 4 例 (10%) 則年齡未知。其他資料方面，無詳細記載之比例偏高，如無併用藥品記錄約 15%，無用藥起始時間約 20%，無體重記錄約 66%，無身高記錄約 78%。除此之外，由通報資料中發現，許多通報者對“相關檢查及檢驗”一項有誤解，此項應該記載與本次不良反應發生相

表二 通報之藥品不良反應分類

不良反應(ADR)	個數(n)	百分比 (%)
肌肉方面	18	43.9
肌肉酸痛、無力	12	29.3
橫紋肌溶解症	6	14.6
皮膚黏膜方面	8	19.5
皮膚過敏	6	14.6
感染性溼疹	1	2.4
史蒂文生-強森氏症候群	1	2.4
肝膽方面	3	7.3
肝功能異常	1	2.4
黃疸	1	2.4
膽汁鬱滯	1	2.4
胃腸方面	5	12.2
胃腸不適	2	4.9
消化不良	2	4.9
腹瀉	1	2.4
其他	7	17.1
頭痛	1	2.4
嗜伊紅血球增多	1	2.4
如月經般出血	1	2.4
心悸	1	2.4
痛風發作	1	2.4
帶狀疱疹	1	2.4
喉部蟻行感	1	2.4

表三 藥品不良反應評估結果

項目	個數	百分比 (%)
藥名		
Atorvastatin	16	39
Fluvastatin	5	12
Lovastatin	3	7
Pravastatin	2	5
Simvastatin	15	37
Naranjo score		
2	6	15
3	3	7
4	20	49
5	9	22
6	2	5
7	1	2
嚴重度		
輕度	24	58
中度	15	37
重度	2	5
相關性		
確定	0	0
極有可能	12	29
可能	29	71
存疑	0	0
處置		
停藥	33	80
其它	4	10
不詳	4	10

關之檢查及檢驗，而不是病患原有疾病之檢查值，如：statins 發生 rhabdomyolysis 時之檢查，應記載 creatine kinase (CK)、AST、ALT---等，而不是 total cholesterol、LDL、HDL。

本次評估之 statins 類之不良反應（表二），大致與文獻已知之不良反應類似，其中有 12 例（29.3%）肌肉酸痛、無力；6 例（14.6%）橫紋肌溶解症，其中 1 例有腎功能異常的現象；6 例（14.6%）皮膚過敏；胃腸不適及消化不良各有 2 例（4.9%）；其餘之不良反應均各為 1 例（2.4%）。

另評估結果（表三），不良反應之嚴重度方面，24 例（58%）為輕度；15 例（37%）為中度；2 例（5%）為重度。2 例重度案例中，一例為橫紋肌溶解症，結果死亡，因病患為加護病房患者同時有其他發生橫紋肌

溶解症之危險因子，如：肌肉局部缺血（主診斷為急性心肌梗塞）及併用 INAH，故很難確認是 simvastatin 引起的；另一例重度案例是發生膽道阻塞(cholestasis)合併腎衰竭轉入加護病房，雖然該病患之前使用之 atorvastatin，曾有膽道阻塞之文獻案例報告，但因本次通報資料，缺乏原有病史、合併用藥期間、相關檢查---等資料，因此無法做進一步之因果關係評估。不良反應相關性方面，有 29 例（71%）經評估為可能，其 Naranjo score 大多為 4 分（49%）；另 12 例（29%）經評估為極有可能，其 Naranjo score 大多為 5 分（22%）。大多數（80%）通報案例於不良反應發生時，均有停藥之處置。通報藥品以 atorvastatin（16 例；39%）及 simvastatin（15 例；37%）居多，其中 7

例為廠商自動通報，表示該二廠商內部已建立通報流程。

討論

由以上資料分析得知，雖然大致與文獻已知之不良反應類似，但因通報資料常不完整，無法作進一步之詳細評估，評估之結果也有效度之問題，如：藥物交互作用引起的不良反應，於本次評估很難得出結論。但由逐年通報件數增加的趨勢，可知大家不斷在努力中。事實上，藥品不良反應通報系統雖然對現況會有低估、醫療人員配合度等缺點，但與其他方法相比較，是可在經費節約之情況下，用於嚴重且發生率少之不良反應之警訊偵測 (signal detection)，必要時再依預估之不良反應發生率，進行因果關係之評估 (如：病例對照研究或世代研究)，目前先進國家大多採用此方法。因此雖然此次 statins 通報資料評估，對嚴重罕見之不良反應沒有新發現，但醫療人員於臨床上，若發現任何嚴重不良反應，仍需繼續努力通報，期待未來可建立本土之不良反應發生率資料。除此之外，對努力通報不良反應之廠商也應加以鼓勵，通報件數多之藥品，不代表是真正有問題，必須再經專家作因果關係之評估

才能定論，大家必須有共識，多通報藥品不良反應，可防止下一個傷害發生，對公共衛生絕對有正面的意義。當然，臨床上藥師也應隨時提醒病患服用 statins 時，需自我監測可能發生的不良反應症狀，如有肌肉酸痛、無力等，應儘速就醫，以確實達到用藥安全。由於橫紋肌溶解症可能造成腎衰竭 (renal failure)，尤其 statins 類和 immunosuppressants、gemfibrozil、erythromycin、或 niacin 併用時，橫紋肌溶解症之發生率會增加，因此藥師執業時若發現病患有發燒 (fever)、肌肉痛 (muscle aches)、不尋常之疲倦 (tireness) 或虛弱 (weakness) 等症狀時，應告知病患需立刻就醫。

參考資料

1. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2003;1603-1631.
2. Drug Facts and Comparisons 57th ed. Missouri: Facts and Comparisons, 2003;618-624.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.

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！！

專題報導

Fenoverine 引起的橫紋肌溶解(rhabdomyolysis)

曾淑鈺¹、李貫棠²¹高雄榮民總醫院藥劑部 總藥師、²高雄榮民總醫院藥劑部 主任審稿：陳恆德¹、林慧玲²（¹財團法人醫藥品查驗中心 副執行長、²台大醫學院臨床藥學所）

前言

Fenoverine 是一早在 1980 年代，就有文獻報導它在動物實驗及人體試驗的一個抗痙攣用藥，^{1,2}多用於腸胃道、膽道、女性生殖系統、泌尿系統的肌肉解痙劑。藥理機轉為降低肌肉細胞內鈣離子的濃度，因減少鈣離子經由細胞膜的通透及降低鈣離子從腸細胞的釋放。此作用比 papaverine 強，但比 nifedipine、verapamil、diltiazem 弱⁶。此現象多見於腸平滑肌，亦見於生殖泌尿系統。本品之協同作用，乃由於調節細胞鈣離子的通透，而不具有副交感神經作用。

很不幸的，到了 1990 年代，法國陸續報導數篇 fenoverine 引起的橫紋肌溶解及急性腎衰竭，因此有病患致死，^{3,4}甚至在 5 年來報導了 45 個病例。⁴這些病例中，有的是之前以患有肝功能不全疾病，導致藥物蓄積；有的是併用降血脂藥物如 fibrates，機轉不明而引起。⁴導致目前在美國、加拿大、英法、澳洲、甚至中國大陸均已停用此藥。本文將探討民國 91 年來，高雄榮民總醫院在腎臟科醫師的通報之下，自 91 年 5 月以來陸續懷疑 3 個 fenoverine 引起的橫紋肌溶解的病例。

病例報告

病例一：男性，83 歲，患有 HCV related, Child-Pugh, grade A 多年，其餘無任何慢性病史，88 年曾因肺炎入院。91 年 5 月 6 日因暈眩、噁心、腹痛而進入急診，開始服用 fenoverine 100mg TID，服用三天，併用藥物如表一，5 天後因無尿、肌肉無力、無法站立，由急診轉而入加護病房。生化檢驗值如表二。

表一 病例一之藥品

藥品名	用法、頻次	用藥時間
Chlorpheniramine 4mg/tab	1# TID	91-05-06~91-05-09
Fenoverine 100mg/tab	1# TID	91-05-06~91-05-09
Nicametate 50mg/tab	1# TID	91-05-06~91-05-09

表二 病例一之生化檢驗值

	5/6	5/14	5/16	5/17	5/18	5/20
BUN	16	76		84	108	108
SCr	1.0	4	4.3	4.9	4.5	4.8
AST		1007		294	125	
ALT	42	415		167	61	
CK	58	8959		1815	296	
K+	4.6	4.3	3.9	3.9		3.6

由表二可看出 fenoverine 用完 3 天劑量後，第 5 天（5/14）測得 serum creatinine kinase（CK）、blood urea nitrogen（BUN）及 serum creatine（SCr）均急速升高，當時並未懷疑是 fenoverine 引起的，病例亦未記載。事後再發現類似案例時，才引起腎臟科醫師的注意，進而回顧病例時更確定其可能性。該病患在加護病房治療後，於 5 月 21 日因病況不佳而

自動出院。雖然在第 5 天才測得 CK 及 BUN 的急速升高，也許前 2-3 天已慢慢爬升，只是在第 5 天時症狀十分嚴重才就醫。該病患肝硬化多年，但一直在外院就醫，無法追蹤其他用藥情形，例如是否自行服用中藥等。只能在回顧病歷時，由當時醫師的病使記載推測並沒有其他潛在疾病造成此副作用。

病例二：女性，70 歲，患有 HBV related, Child-Pugh, grade C 惡性肝硬化多年，腹水及脾臟腫大，其餘除曾有胃腸道出血，無任何慢性病病史。10 年前曾做過甲狀腺切除手術。91

表二 病例二之藥品

藥品名	用法、頻次	用藥時間
Proheparum®	1 [#] TID	91-07-11~91-07-16
Spironolactone 25mg/tab	1 [#] BID	91-07-11~91-07-16
Nizatidine 150mg/tab	1 [#] BID	91-07-11~91-07-16
Fenoverine 100mg/tab	1[#] TID	91-07-11~91-07-13
Vitamin B complex/tab	1 [#] BID	91-07-11~91-07-16
Furosemide 40mg/tab	1 [#] QD	91-07-11~91-07-16
Acetaminophen 500mg/tab	1 [#] QID	91-07-12~91-07-15
Metoclopramide 5mg/tab	1 [#] TIDAC	91-07-12~91-07-15

表四 病例二之生化檢驗值

	7/7	7/13	7/14	7/19	7/21	7/23	8/17	8/27
BUN		72	83		85		19	122
SCr		5.1	4.8	5.9	5.2		2.7	8.1
AST	44							
ALT	39							
CK		105210	978075	18560	575	419		
CKMB		2272						
K+		6.1	3.8	3.1	3.8			

年 7 月 11 日因虛弱不適、厭食、腹水而進入急診，開始服用 fenoverine 100mg TID，服用兩天，7 月 13 日因無尿、肌肉酸痛、無法站立，由急診轉而入安寧病房。併用藥物如表三，生化檢驗值如表四。

由表四可看出 fenoverine 用完 2

天劑量後，7/13 即測得 CK 及 BUN 均急速升高，當時懷疑病患長期臥床褥瘡引起，或懷疑是做復健物理治療如電療引起的，但不敢確定。卻未懷疑是 fenoverine 引起的。數個月後再發現類似案例時，引起腎臟科醫師的注意，進而回顧病例時才懷疑是 fenoverine 引起的。該病患在安寧病房因病況不佳，一直住院到 9 月 2 日自動出院。

病例三：男性，80 歲，有喝酒嗜好 40 年，患有肝硬化多年，其他病史有高血壓。91 年 11 月 25 日看腸胃科門診，開始服用 fenoverine 100mg TID，

表五 病例三之藥品

藥品名	用法及頻次	用藥時間
Proheparum®	1 [#] TID	91-11-11~91-11-31
Spironolactone 25mg/tab	1 [#] BID	91-11-11~91-11-31
Atenolol 100mg/tab	1 [#] QD	91-11-11~91-11-31
Fenoverine 100mg/tab	1[#] TID	91-11-25~91-11-27
Lederscon®	1 [#] QID	91-11-11~91-11-31
Sputant®	1 [#] QID	91-11-25~91-11-27

表六 病例三之生化檢驗值

	12/3	12/4	12/7	12/8	12/11	12/12	12/16
BUN	62	76	94	90			
SCr	5.8	6.6	6.8	5.3	2.2	2.1	1.5
AST	186			137			
ALT	879			149			
CK	20080	12155	2708	506			109
K+	4.4	5.0	4.4	4.1	3.4	2.8	3.5

服用三天，其他併用藥品如表五。12 月 2 日因肌肉無力、全身酸痛，小便量很少，再次掛門診轉而入院。生化檢驗值如表六。

由表六可看出 fenoverine 用完 3 天劑量後，第 6 天（12/3）測得 CK 及 BUN 均急速升高，當時病歷記載亦未懷疑是 fenoverine 引起的，卻懷疑是 atenolol 引起的，但 atenolol 經

查 Micromedex 及文獻並未有引起橫紋肌溶解的資料。病患於 12 月 19 日病況穩定後出院。

以上三個病例均是在高雄榮總服用 fenoverine 後引起的橫紋肌溶解。卻一直未被醫師診斷出造成橫紋肌溶解的病因。直到 92 年 3 月 4 日，又有一位因急性腎衰竭及懷疑橫紋肌溶解的病患入院，會診腎臟科醫師，經追蹤用藥情形，才發現病患前幾天曾在台中榮總看病，服用 fenoverine，且病患 74 歲患有肝硬化多年，更增加腎臟科醫師對 fenoverine 的懷疑，而重新回顧起過去一年來本院的三個病例。並回顧過去文獻找出 fenoverine 引起橫紋肌溶解的危險因子，並知會腸胃科醫師，以後對肝硬化病患需非常小心使用 fenoverine，或改用 mebeverine，結構不屬於 phenothiazine 的抗痙攣用藥。

討論

橫紋肌溶解症導因於骨骼肌受傷害後，肌細胞的內容物釋放出進入血液中。最主要的是血球素 (myoglobin)。病因有多肌炎、外傷、持久抽蓄、中暑、馬拉松賽跑、低血鉀等，但藥物引起的卻是另一主因，可高達 81% 的比例。⁵ 臨床生化檢驗值可檢測到 CK 的不正常升高，尤其是亞型 CKMM。病患多抱怨肌肉無力、酸痛、抽筋。而最嚴重的併發症包括高血鉀症及急性腎衰竭。治療方法需住院及給予支持性療法，嚴重者甚至要血液透析。

本院的 3 個病例的共同點為均為老年人且肝硬化多年，肝代謝功能很

差，服用 fenoverine 數個劑量後（2 至 9 個劑量），fenoverine 無法被代謝而累積於體內，由於它的化學結構屬於 phenothiazine，已有文獻報導並列表舉出引起橫紋肌溶解症的藥物，⁵ phenothiazine 就是其中一項。在法國 Chariot 提出的病例中，有一個是先前已存在肝硬化，fenoverine 使用三天；另一個則是併用 fibrate 降血脂藥。⁴

Fenoverine 目前在台灣數個醫學中心，如台中榮總、高雄榮總均有使用此藥。此藥的資訊來源很少，沒有足夠文獻支持其在臨床上的治療地位，而仿單上亦寫得很簡單，建議應在仿單上提出警語，如用在肝功能異常及肝硬化的病人應減量小心使用。高雄榮總使用景德製藥，商品名 spasmopriv[®]。

參考資料

1. Bader F. Fenoverin: a two-step, double-blind and open clinical assessments of its smooth muscle synchronizing effects. *Pharmatherapeutica* 1986;4(7):422-8
2. Gonella J, Lalanne C, Mironneau J. Fenoverine: a novel synchronizer of smooth muscle motility by interference with cellular calcium flow. *Curr Med Res Opin* 1987; 10(7):427-35
3. Jouglard J, Kozak-Ribbens G et al. Research into individual predisposition to develop acute rhabdomyolysis attributed to fenoverine. *Hum Exp Toxicol* 1996 Oct; 15(10):815-20
4. Chariot P, Ratiney R et al. Fenoverine -induced rhabdomyolysis. *Hum Exp Toxicol* 1995 Aug;14(8):654-6
5. Prendergast BD & George CF. Drug-induced rhabdomyolysis-mechanism and management. *Postgrad Med J* 1993; 69:333-336.
6. De Santis D, Marrazzo R et al. Pharmacodynamic profile of fenoverine, a novel modulator of smooth muscle motility. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15(1):37-42.

急性藥物肝炎

徐尚為

財團法人藥害救濟基金會調查防制組 組長

審稿：高純琇¹、林敏雄²（¹台大藥學系 副教授、²國泰綜合醫院家醫科 主任）

一、前言

肝臟是接受胃腸消化道血流的第一個器官，任何從消化道吸收的物質都經過這「第一關」，再經由複雜之酶系統將這些物質轉換成為較不具生物活性，更具水溶性的狀態。不幸的是，由於這些酶系統缺乏專一性，代謝反應可能將無害的物質轉變成更具反應性、毒性甚至具致癌性。而肝細胞常因首當其衝，因此容易發生程度輕重不一的肝損害。目前已知對肝臟可能造成傷害的藥物超過一千種，¹ 包括麻醉藥、抗癲癇藥、止痛藥、多種降血糖藥、治療甲狀腺機能亢進藥、男女性荷爾蒙、抗結核病藥、治癬藥、抗生素（如四環黴素、紅黴素）、高血壓及心律不整藥、草藥（如金母黃）及多種抗癌藥。在台灣，由於病毒性肝炎盛行，且藥物所引發之急性肝病之臨床症狀與病毒性肝炎相似，致使藥物性肝病不易被診斷出而遭忽視。一般民眾所謂「有病治病，無病補身」的服藥觀念，使得藥物性肝病之發生在台灣時有所聞，其中不乏致死性病例亦時有所聞。依據台北榮民總醫院的研究，約有 5% 的肝臟損傷為藥物所引起，其中有 15% 具致命性；老年住院病患中產生黃疸症狀者高達 20% 為藥物所

引起；更有 15% 的猛暴性肝炎導致肝臟衰竭為藥物所引起。^{2,3} 美國藥物不良反應通報系統之研究顯示，藥物引起的死亡個案中，超過 23% 是因引起肝臟損傷而致死的，⁴ 由此可見，藥物引起的肝臟損傷確是臨床治療上不容忽視的重要課題。

二、藥物性肝病之機轉與分類

藥物性肝病之嚴重程度取決於致病機轉、藥物本身、藥物療程與個人之感受性。其之致病機轉可分為直接性與特異體質性兩大類：⁵

1. 直接性：藥物之代謝過程中，產生之代謝產物對肝細胞具毒性，而導致肝細胞構造之改變。疾病嚴重程度與使用劑量呈正相關，致病之潛伏期通常在數小時至數天內。
2. 特異體質性 (idiosyncrasy)：此種肝傷害只有在某些人身上會發生，通常與病人體質有關（過敏或對藥物的代謝異於常人）。特異體質性引起之肝傷害程度和藥物劑量無關，且無法事先預知，同時在動物實驗中並不一定會產生類似的肝傷害。在過敏性體質的人，若重覆使用會引起肝傷害之藥物，則肝傷害發生之潛伏期通

常會愈來愈短，且過敏疾病之症狀如皮膚紅疹、發燒、嗜伊紅性白血球增加、血清免疫球蛋白 E 上昇，抗核抗體、抗平滑肌細胞抗體與抗組織蛋白抗體呈陽性時而可見。

一般藥物性肝病之病程可分為急性與慢性兩種：⁵

1. 急性肝傷害

藥物引起的急性肝傷害可分為肝細胞毒型、膽汁鬱滯性及混合性三種。

- 1). 肝細胞毒型：即肝細胞產生壞死現象，在臨床上類似病毒性肝炎，以血清 ALT、AST 之升高為主，如肝細胞壞死太厲害，會導致猛暴性肝衰竭，甚至因而死亡，如 isoniazid。藥物引起的急性脂肪變性，其血清 ALT、AST 可呈輕至中度升高，如四環素。
- 2). 膽汁鬱滯性：主要以血清鹼性磷酸酶之上昇為主，代表膽道受損或膽汁之排泄有障礙，主要之代表藥物為合成之性荷爾蒙等。
- 3). 混合型肝傷害：兼有肝細胞毒性與膽汁鬱積性兩者之特性，而又無法歸屬於兩者之一，如 phenytoin、sulfonamides 等藥。

此三者間之區別在 1989 年 CIOMS 會議⁶達成一致之共識：

- 1). 急性肝細胞傷害：血清 ALT 上昇至正常上限兩倍以上，

或血清 ALT 上昇值與血清鹼性磷酸酶 (AP) 上昇值之比值大於或等於 5 (ALT/AP $\geq$ 5)。

- 2). 急性膽汁鬱積性肝傷害：AP 上昇至正常值上限兩倍以上，或 ALT/AP 比值小於 2。
- 3). 混合性肝傷害：ALT/AP 比值介於 2 與 5 之間。

2. 慢性肝傷害

長期使用某些藥物，可以引起慢性活動性肝炎、肝硬化、肝肉芽腫、肝臟血管病變與肝臟腫瘤等慢性肝病變。磺胺藥、合成之性荷爾蒙、有機砷...等藥物均曾有此類肝毒性報告。

三、藥物性肝病之流行病學

何以經過一連串嚴謹試驗而上市的藥品會產生嚴重之肝臟障礙，甚而導致下市？主要是新藥上市前之臨床試驗階段參與人數通常是 2000 至 5000 人，而且參與實驗者的肝臟功能大都是正常的。只有肝毒性發生率大於百分之一的藥品，其肝毒性較可能於臨床試驗階段被發現，若有此種情形，除非其對病患之益處遠大於肝臟之危害，是很難被准予上市。大部分上市藥品之肝毒性發生率介於萬分之一至十萬分之一，甚至低於百萬分之一，故大部分藥物之肝毒性是在上市兩年後，才陸續出現案例報導。除此之外，因為肝炎成因複雜，目前診斷技術不易確立藥物與肝病間之因果關係，⁷使得藥物性肝病之流行病學研究受限。從相關之流行病學分析發現，藥物性肝病之危險因子

有性別、⁸ 年齡、^{9,10} 肝臟疾病或病毒性肝炎帶原、藥物交互作用、基因多型性與營養情形^{11,12}等。

四、與藥物肝毒性有關之藥害救濟申請案例之分析

至九十二年元月底，衛生署藥害救濟審議委員會審議之 233 件藥害救濟申請案件中，因懷疑藥品導致之藥物性肝病變而申請救濟者，共有 11 件（4.7%）。其中，8 位男性、3 位女性，年齡自 2 歲至 71 歲；7 件致死案件；懷疑藥物有抗黴菌藥 4 件，抗肺結核藥 3 件，其他類藥品 4 件，計有 terbinafine HCl 等 12 種藥品，個案相關資料與審議結果見表一。與國外藥物不良反應研究比較，台灣地區雖約有 5% 的肝臟損傷為藥物所引起，^{2,3} 但因藥害救濟制度之實施僅有 3 年，一般大眾還不甚了解此制度，故藥害救濟申請資料庫現有個案不足以進行相關之統計分析，在此僅將這些受害者之資料與藥物性肝病變之危險因子作一比較。

此 11 件藥害申請案中，有 5 件未獲得藥害救濟。除一件服用抗過敏藥物之申請案，因藥害發生時間在藥害救濟要點公告實施之前（88.01.12）未予以審議外，其他 4 件分析原因如下：

1. 無法提供用藥前後肝臟生化檢查之資料。一名懷疑因服用抗黴菌藥而造成肝功能障礙之病患，於申請時，因無法提供相關肝功能之檢查數據，而無法認定是否為藥物所引起之肝功能障礙。

2. 藥物不良反應與藥物間之相關性無法確立。一病患懷疑因服用 ciprofloxacin 導致肝功能衰竭致死，經審議發現，該病患於用藥前，即出現肝膽功能異常症狀，並有阻塞性黃膽之症狀，實在難以確立臨床事件與藥物間之相關性，因而未獲得藥害救濟。

3. 病毒性肝炎而造成之急性肝功能衰竭。一服用抗結核藥物的病患，經審議發現，其 HBV DNA 之含量甚高，審議結果認定，急性肝功能衰竭與藥物使用無關。

4. 用藥不適當。一使用抗黴菌藥之病患，於用藥時及時發現肝功能異常，立即停藥，且停藥後肝功能恢復正常，審議結果認定，未達到嚴重藥物不良反應之程度。且未依說明書要求先行以外用治療無效後才使用本口服藥品，用藥不適當，不符藥害救濟之要件。

經審議認定為藥害的 6 件申請案，除有詳細之肝臟檢查數據以釐清病毒性肝炎與其他肝膽功能異常造成急性肝臟障礙之可能性，並認定肝功能之異常與藥物間之相關性極為可能，且達到嚴重藥物不良反應之程度。

日本一個研究藥物所引發之猛暴性肝炎之調查發現，因藥物而導致猛暴性肝炎之死亡率隨年齡之增加而增加。⁹ 表一之資料以卡方檢定發現，年紀大於 50 歲之患者，死亡率高於小於 50 歲者 ($\chi^2_{.95(1)}=5.24 > 3.84$)。

Bryant¹⁰ 發現以 valproic acid 治療

癲癇時，發生藥物不良反應之機率為 1/37000，但 3 歲以下之小孩則高達 1/500。藥害救濟申請案件中，因服用 valproic acid 而產生之藥害，以皮膚症狀為主，僅有一例為藥物引起肝障礙。此為一 B 型肝炎表面抗原陰性之 22 個月大的小女孩，因口手足病併肌痙攣僵直、心跳過速、高燒等

症狀住院治療，十二日後因肌痙攣症狀仍未見改善，開始使用 valproic acid 治療癲癇症狀，起始劑量 10 mg/kg/day，當時 AST/ALT 為 35/13，三日後劑量增為 18 mg/kg/day。後因症狀改善而出院，但因其腦部核磁共振檢查，發現在腦幹部份有異常現象，故出院指示繼續使用 valproic

表一 藥害救濟申請案中藥物性肝傷害個案相關資料

性別	年齡	懷疑藥物	申訴藥害	HBsAg	生化檢驗值	藥害結果	藥害審議結果
男	47	Bropheniramine Diphenylpyraline	慢性肝炎 急性發作	+	AST/ALT: 880/1990 AP: 275	嚴重疾病	藥害發生時間在藥害救濟要點公告實施之前未予以審議
女	43	Terbinafine HCl	急性肝炎	unknown	AST/ALT: 323/467	嚴重疾病	無法提供用藥前後肝臟生化檢查之資料，未獲救濟
男	37	Terbinafine HCl	猛暴性肝炎	+	AST/ALT: 1284/1160 AP: 195	死亡	HCV RNA, HDV RNA 及 HEV RNA 均為陰性反應，可排除因 B 型肝炎帶原者再次感染上述病毒後所造成的猛暴性肝炎而死亡
男	43	Ketoconazole	急性肝炎	+	AST/ALT: 1100/2080 AP: 146	嚴重疾病	病毒肝炎血清標誌（包括 IgM anti-HAV、IgM anti-HBc 及 anti-HCV）均為陰性，應為藥物性反應所引起的嚴重肝傷害
男	71	Rifampicin Pyrazinamide Isoniazid Ethambutol	急性肝炎	—	AST/ALT: 1900/1440 AP: 270	死亡	用藥合理劑量適當，由其病程應可認定肝功能異常住院應為 isoniazid 所引起
男	37	Terbinafine HCl	急性肝炎	—	AST/ALT: 2005/2765 AP: 103	嚴重疾病	未依說明書要求先行以外用治療無效後才使用本口服藥品，用藥不適當，不符藥害救濟之要件
女	2	Valproic acid	急性肝炎	—	AST/ALT: 2576/3037 AP: 610	死亡	用藥合理劑量適當，病程與肝臟切片證實為 valproic acid 引起肝障礙，符合藥害救濟之要件
男	64	Phenytoin	急性肝炎	—	AST/ALT: 6544/6544 AP: 251	死亡	用藥合理劑量適當，病程符合 phenytoin 藥物過敏引起，符藥害救濟之要件
男	60	Rifampicin Pyrazinamide Isoniazid	急性肝炎	+	AST/ALT: 1255/1320 AP: 211	死亡	其 HBV DNA 之含量甚高，急性肝功能衰竭與藥物使用無關，不符藥害救濟之要件
男	62	Pefloxacin Ciprofloxacin	藥物性膽汁鬱滯性黃膽	+	AST/ALT: 129/104 AP: 1121	死亡	該病患於用藥前，即出現肝膽功能異常症狀，並有阻塞性黃膽之症狀，難以確立藥害與藥物間之相關性，不符藥害救濟之要件
女	54	Rifampicin Pyrazinamide Isoniazid Ethambutol	猛暴性肝炎	+	AST/ALT: 2005/2765 AP: 103	死亡	因使用抗結核藥導致之猛暴性肝炎，用藥合理劑量適當，符藥害救濟之要件

acid，劑量為 18 mg/kg/day，共 9 日。兩週後因急性腸胃炎、鼻咽炎及皮疹併無食慾、活動力低、皮膚及鞏膜變黃，急診就醫，診斷為猛暴性肝炎併肝衰竭（AST/ALT: 2576/3037，AP: 610），經兩週治療不治死亡。Valproic acid 之一般建議劑量為 20~50 mg/kg/day，雖此個案用藥低於建議劑量，但文獻指出，3 歲以下小孩應避免使用。

藥害救濟申請案件中，有 4 例是服用抗黴菌藥所引發之急性肝臟障礙。依據國外之調查研究，^{11,12} 抗黴菌藥之副作用以腸胃道與皮膚為主，急性肝臟障礙不常見，且停藥後可恢復正常。但在台灣，因為 B 型肝炎帶原者眾多，故服用抗黴菌藥而導致急性肝臟障礙之案例並不罕見。

抗肺結核藥品所引發之急性肝臟障礙，亦是常見的致命性藥物不良反應。藥害救濟申請案件中，雖僅有 3 例是服用抗肺結核藥品所引發急性肝障礙，不足以進行統計分析，但有些訊息值得醫藥人員注意。

1. 病毒性肝炎帶原。此 3 件因服用抗結核藥物而引發肝臟障礙導致死亡之案例，其中 2 例為 B 型肝炎帶原者，回顧他們用藥史，均是正常劑量用藥，似乎未有因肝炎帶原或年老而調整用藥劑量之記載。香港之研究發現，治療肺結核時，B 型肝炎帶原者、年長者，產生肝功能異常之情形，較非帶原者、年輕者常見。¹³ 日本學者發現以含 pyrazinamide 處方治療肺結核時，當 isoniazid 劑量大

於 7.5mg/kg、pyrazinamide 劑量大於 30mg/kg 時，肝炎帶原者產生肝功能異常之情形，較非帶原者常見。¹⁴Brown et al，¹⁵Chitturi et al¹⁶ 亦發現 B 型、C 型肝炎帶原者服用抗微生物製劑、NSAIDs、精神科用藥...等，引發肝臟傷害之風險大於非帶原者。

2. 藥物交互作用。例如合併使用影響細胞色素氧化酶 P450（cytochrome P45）活性之藥物，常會導致藥物性肝障礙之發生。以抗結核藥物為例，isoniazid 因於肝臟經細胞色素氧化酶 P450 作用後，產生具肝毒性之代謝產物；而 rifampicin 為細胞色素氧化酶 P450 之促進劑，故同時服用 isoniazid 與 rifampicin，會因短時間內產生太大量有毒之中間產物，而導致嚴重之肝傷害。¹⁷ Teleman¹⁸ 之研究指出 rifampicin-isoniazid 治療對肝臟之危害有相關性。此 3 件申請案均是 rifampicin-isoniazid 處方。另外基因多型性亦是決定肝傷害發生與否之因素，如 isoniazid 之肝臟傷害與氧化酶之活性息息相關。¹⁹

營養缺乏之病人，較易產生藥物性肝病。此乃由於肝臟代謝解毒藥物過程中，需要許多蛋白質、酶、胺基酸，如 glutathione 等，營養缺乏者，不但無法供應這些養分，而且對於肝細胞破壞後再生所需之脂質、蛋白質亦不足。長期酗酒者易營養缺乏，而易生藥物性肝病。

五、結語：

水可載舟亦可覆舟，為了治療疾病而服用藥物，常是不可避免的事，如何預防藥物性肝病發生，是一重要之課題。回顧相關文獻，用藥時多加注意，可減少藥物性肝臟障礙之發生。

1. 避免使用任何非必要之藥物，尤其是多種藥物混用。
2. 在使用易引起藥物性肝病之藥物之前，須檢查病患之肝功能與病毒性肝炎之相關指數。若有異常，應警慎用藥，最好避免使用易引發肝傷害之藥物。若肝功能正常，可作為日後追蹤檢查之比較依據。
3. 對於使用易引發藥物性肝病之藥物，如抗結核藥，應在使用後至少每個月作肝功能檢查，因為大多數藥物性肝病發生在用藥二至三個月內。
4. 醫師於開立易引起藥物性肝病之藥物之前，應詢問患者使用健康食品或輔助療法之情形。因所謂健康食品或輔助療法多屬具有療效之植物產品，²⁰ 明瞭患者之飲食習慣，可避免藥物與食品之交互作用而增加肝臟之負擔。

參考文獻

1. Larrey D : Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Seminars in Liver Disease* 2002; 22:145-155.
2. 黃以信：藥物性肝病與藥物基因學。臨床醫學 2002; 50:292-301.
3. 張豫立、周美惠、林明芳：藥物引起的急性肝損傷。臨床醫學 2002; 49: 276-82.
4. Kelly N : Potential risks and prevention, part 1: Fatal adverse drug events. *Am. J Health Syst Pharm.* 2001; 58:1317-1324.
5. Larrey D : Drug-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000; 32:77-88.
6. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990; 11:272-276.
7. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2000; 33:1003-1005.
8. Sgro C, Clinard F, Quazir K, et al : Incidence of drug-induced hepatic injuries : a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36 : 451-5.
9. Kato Y, Nakata k, Omagari K, and et al: Clinical features of fulminant hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *Internal Medicine* 2001; 40 : 5-8.
10. Bryant A III, Dreifuss F: Valproic acid hepatic fatalities. III U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46:465-469.
11. Chambers M, Millar A, Jain S and Burroughs K: Terbinafine-induced hepatic dysfunction. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2001; 13:1115-8.
12. O'Sullivan P: Terbinafine: tolerability in general medical practice. *Br. J Derm.* 1999; 141 Sulp. 56:21-5.
13. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al: Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology.* 2000; 31:201-6.
14. Wada M: The effectiveness of pyrazinamide-containing six-month short course chemotherapy. *Kekkaku.* 2000; 75 : 665-673.
15. Brown SJ, Desmond PV: Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *Seminars in Liver Disease.* 2002; 22:157-67.
16. Chitturi S, George J.: Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Seminars in Liver Disease.* 2002; 22:169-183.
17. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S et al: Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1072-5.
18. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, et al: Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease.* 2002; 6 : 699-705.
19. Roy B, Cuowdhury A, Kundu S, et al: Increased risk of antituberculis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 "null" mutation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16; 13-033-1037.
20. Stedman C: Herbal hepatotoxicity. 2002; *Seminars in Liver Disease.* 22:195-206.

「藥品合理使用環境之建立」計畫簡介

陳恆德、郭政雯
財團法人醫藥品查驗中心

行政院衛生署有感於建全的藥物不良反應通報系統對提昇全民用藥安全的重要性，自 87 年 7 月藥政處委託中華民國臨床藥學會規劃辦理，於全國各區設立藥物不良反應通報中心，經各醫療院所及相關機構多年的努力與配合，屬於自發性之上市後藥品不良反應通報，以及義務性之臨床試驗藥品嚴重不良反應通報兩系統，在鼓勵通報、及通報品質方面均可見長足的進步與成效。

鑑於藥品研發的日新月益與新藥上市的加速審查，除經由藥品未上市前的臨床試驗所獲得之的藥品安全性資料，未來屬於上市後新藥的安全性評估，更形重要與迫切。由於藥品不良反應的因果關係評估的確立的困難，以及無法得知藥品不良反應的發生率，例如分子—因漏失通報而低估、分母—無法確知藥品使用總人數。因此由整合法規相關單位（Regulatory authorities，如衛生署）、醫藥品查驗中心、全國不良反應通報中心與醫療院所等機構，藉著主動監測上市新藥之藥品不良反應發生情形，並即時採取必要行動與措施，以保障民眾用藥安全的藥物監控

機制（Pharmacovigilance mechanism），並漸進促進與落實廠商對國內 PSUR（監視中新藥安全性通報）的通報功能，以上均是台灣現行藥品不良反應通報可發展與努力的空間。

查驗中心將於 92 年度接受衛生署委託，辦理「菸害防制與衛生保健基金」之補助計畫「藥品合理使用環境之建立」；此計畫工作之一，係協助衛生署建立藥品合理使用規範，實施策略以「主動監測上市新藥機制」，亦即在數個醫院或醫學中心（主動參加本計畫的醫學中心）建立通報網絡，建立台灣藥品不良反應實證研究的基礎，主動發掘台灣本土的藥品不良反應情形與問題，及醫師處方行為合理性等，並進行評估分析，進而成為一個持續、長期追蹤藥品使用經驗的研究，並期向全球提供台灣藥品安全資訊。

本計畫至目前為止已於九十一年十二月九日（第一次會議）、九十二年一月十六日（第二次會議籌備會）及九十二年一月三十日（第二次會議），共召開三次會議，邀請八大醫學中心藥局主任或代表、全國藥物不良反應通報中心高純琇老師，以及

台大醫院林慧玲藥師及李敏珠女士 (Associate Director, FDA-Division of Drug Risk Evaluation, Office of Drug Safety) 列席指導。

目前計畫初步規劃五項子計畫 (pilot study)，子計畫研究主題之選擇，以該藥品使用人數較多、或是與公共衛生議題高度相關且具實施可行性為宜，由意願高醫院主動認領一項子計畫，並擔任負責人或單位，其他醫院從旁配合。各醫院可主動提出子計畫，並擔任負責單位。各子計畫內容略述如下：

(一) 北區藥物不良反應病例討論會

說明：該子計畫目的藉以促進各醫院在藥品不良反應方面的經驗交流，與提高醫療人員對不良反應之認知，並建立一致性的評估標準作業流程。因考量行政與聯絡作業，初期以北區為主，之後將視情況擴大邀請台灣各區醫療院所參與。

(二) 建立「主動監測上市後藥品安全性之評估機制」模型

1. Statin 類藥品

(HMG-CoA Reductase Inhibitors)

說明：台灣高血脂症盛行率高，評估使用 statin 類藥品病患之用藥安全，符合優先考量之公共衛生議題。本子計畫將採用病歷回溯性方式，根據健保局最近所公佈之「降血脂藥品使用

規範」作為合理性使用評估標準，進行個案收集、整理並分析國內 Statin 類藥物使用情形。

2. Thiazolidinediones 類藥品如：

Actos[®] (pioglitazone HCl)

Avandia (rosiglitazone maleate)

說明：由於使用 Rezulin[®]

(troglitazone) 所導致的肝毒性不良反應較同類藥品 (Actos[®]與 Avandia[®]) 為多，FDA 已於 2000 年 3 月 21 日撤銷 Rezulin[®] 上市。然而台灣雖未核准 Rezulin[®] 上市，但 Actos[®]與 Avandia[®] 為台灣上市藥品，加上糖尿病患眾多，則此病患族群的用藥安全亦需優先考量。本子計畫擬經由醫學中心電腦資料庫篩選使用 Actos[®]與 Avandia[®] 的病患病歷資料，進行 thiazolidinediones 類藥品使用評估。

(三) 藥品 Risk-benefit 評估

說明：由於因嚴重不良反應事件之發生，歐美國家已撤銷 Prepulsid[®] (cisapride)、Serzone[®] (nefazodone)、Hismanal[®] (astemizole) 與 Seldane[®] (terfenadine) 等藥品之使用。本子計畫以蒐集台灣本土藥品不良反應資料及文獻回顧方式，重新對上述四種藥品 risk-benefit 評估。

(四)「預防及處理抗結核病藥物引起肝炎之基準制訂」研究

說明：本子計畫將採兩階段進行：

1. 第一階段採回溯性研究 (retrospective study) 探討抗結核藥物所導致肝毒性的種類及發生率、導致肝毒性發生的危險因子、肝功能監測和肝毒性發生的處置等；並依上述結果召開專家會議，草擬「預防及處理抗結核病藥物引起肝炎之基準」。
2. 第二階段希藉由前瞻性研究 (prospective study)，比較實驗組（依基準）與控制組，其肝功能異常發生率、嚴重度與死亡率之異同等，依研究結果修正基準，最後由疾病管制局公布本基準實施。

(五) 建立病患用藥不良事件醫院內部通報系統與用藥疏失之評估

說明：本子計畫乃經由建構一個醫學中心內部藥品不良事件的

通報系統，及探討用藥疏失的經驗，並協助推廣至其他醫院，以建立一套全國性完整的藥品不良事件通報系統及檢討機制。

此外，後續計畫擬舉辦「藥品合理使用環境」公聽會，目的是希望廣徵各界（包括消費者、學術界、藥廠等）意見，提出目前台灣藥品使用環境所面臨之問題及可能解決之方法，並作為日後研究主題的參考。再者，為提高對本議題的新聞性，將邀請媒體記者參加，希望藉此公聽會能提高各界對「藥品合理使用環境」的重視。

上述四個子計畫已於今年四月完成研究計畫設計，並陸續進行中，相信藉「藥品合理使用環境之建立」計畫的拋磚引玉，期待更多的醫療院所及醫療專業人員共同參與，拓展至藥廠與民眾對藥品合理使用的重視，進而使台灣地區的藥物不良反應通報體系臻於完善與落實。

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：大光華印務部

中華郵政北台字第 7813 號執照登記為雜誌交寄