



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2003. Mar. Vol.1

本期內容

最新消息

新風貌的全國藥物不良反應通報系統網頁	2
藥物安全資訊	2
1. Premarin®	2
2. Serevent®	2
3. Serzone®	3
4. Deep Brain Stimulators	3
衛生署最新核准藥物--- Arava® 使用注意事項	4

專題報導

我國藥害救濟制度簡介	8
ADR 通報之藥品分析--- Ketorolac	12
藥害救濟案例分析--- Phenytoin	16

最新消息

新風貌的全國藥物不良反應通報系統網頁

by 全國藥物不良反應通報中心

全國藥物不良反應通報系統之網頁，已於今年二月初，以全新的面貌與大家見面了！您只要進入 <http://adr.doh.gov.tw> 這個網址，就可以看到 ADR 網頁的新面目！內容有定期更新的最新消息、相關法規、藥物安全資訊以及最近即將舉辦的各項研討會活動；您也可以在我們的網站上，查詢到歷年通報之 ADR 統計資料；另外，在藥政查詢的部分，提供連結至衛生署網站資料庫，查詢藥物及藥廠之相關資料，歡迎大家多多利用！

藥物不良反應之線上通報系統也開始同步啟用！直接由 ADR 網頁之首頁即可點選進入線上通報系統，註冊申請通過後，您就可以利用網路直接進行 ADR 線上通報！利用網路線上通報快速又方便，又可減少紙本傳遞之不便，同時，線上通報系統也為大家做了一個貼心的小設計，讓個人當次通報之個案資料可以匯出成容易處理之資料格式，以便利各單位通報人員建立屬於自己單位之個案通報資料庫。現在就馬上上網註冊吧！

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

1. **Premarin[®]**：根據美國 WHI 的研究^a，以長期使用賀爾蒙補充療法（HRT）的婦女與一般未使用 HRT 的婦女做比較，其發生乳癌的危險性為 1.26 倍，發生心血管疾病的危險性為 1.29 倍，但可降低 37% 大腸癌的發生，以及降低 24% 骨質疏鬆症之罹患率。FDA 與 Wyeth 藥品公司更新 Premarin[®] 的處方資訊，並加入警語：動情素及動情素加上黃體素的治療不應該被用於預防心臟血管疾病。

<http://adr.doh.gov.tw/main09.asp>

http://www.doh.gov.tw/newverprog/proclaim/content.asp?class_no=25&now_fod_list_no=25&array_fod_list_no=&level_no=1&doc_no=21101

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

a : Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women---Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.

2. **Serevent[®]**：荷商葛蘭素史克藥廠（GSK）請醫療專業人員注意，根據一個

針對 Serevent[®] 安全性之大型研究的中期報告，使用 Serevent[®] 的治療組，有較多病人發生與氣喘相關的危及生命的案例（包括死亡），但並未達到統計上顯著的意義。藥廠建議處方醫師在開給 Serevent[®] 時，應同時開立吸入性抗過敏氣喘藥物之處方，例如：吸入性類固醇，以最有效益的方式處理病人的氣喘。

<http://adr.doh.gov.tw/main09.asp>

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

3. **Serzone[®]**：Serzone[®] 為台灣必治妥施貴寶股份有限公司之抗憂鬱藥，由於 Serzone[®] 與 Seroquel[®]（Quetiapine fumarate, 台灣阿斯特捷利康股份有限公司之抗精神藥）的唸法及拼法相似，故若不多加注意，則容易拿錯藥造成醫療疏失，且兩藥品有重覆之含量，劑型、給藥頻率又皆相同，因此，調劑此二藥物時需格外注意，以免給錯藥而造成病人原病情加重或產生藥品副作用。

<http://adr.doh.gov.tw/main09.asp>

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

4. **Deep Brain Stimulators**：美國 FDA 收到不少因為植入 deep brain stimulators（DBS）病人，給予電療治療時導致死亡的案例。其中有一位病人是在進行口腔手術時使用電療法，另一病人是使用電療法來治療慢性脊柱側凸。在這些案例中，電療法和植入之器材所產生的交互作用造成植入之電極導線附近的腦部組織產生嚴重損害。

<http://adr.doh.gov.tw/main09.asp>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/safety02.htm#diathe>

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

衛生署最新核准藥物--- Arava[®]使用注意事項

邵愛玫、梁熾熾
財團法人醫藥品查驗中心 藥物不良反應工作小組

前言

Leflunomide (商品名: Arava[®]) 為治療類風濕性關節炎之藥品, 其作用機轉與傳統類風濕性藥品不同, 過去的治療藥品皆將重點放在緩解關節發炎、腫脹、僵硬及疼痛等症狀, 而 leflunomide 為針對潛在病因進行改善的疾病修飾抗類風濕藥物 (Disease modifying anti-rheumatic drug; DMARD)¹。其服用後會快速代謝為活性代謝物 (A771726; M1 or RS-61980), 藉由干擾人體酵素 dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) 進而達到抑制 T 細胞 pyrimidine 生合成, 來表現其免疫調節之活性。

美國於西元 1998 年 9 月率先上市, 隨後歐洲聯盟 (EMEA)、拉丁美洲等皆陸續上市, 而台灣則於西元 2002 年 12 月取得藥品許可證, 目前核准使用劑量有 10, 20, 100 毫克。

Leflunomide 初次使用時, 前三天每天一次, 一次 100 毫克, 之後每天 20 毫克, 並根據病患之臨床耐受性調整為每天最低劑量 10 毫克。其

可能發生之藥物不良反應為胃腸道不適、皮膚起疹、肝功能指數上升、高血壓、體重減輕及骨骼肌肉症狀等²。

據近幾年 leflunomide 上市後之藥物不良反應通報情況來看, 其於肝毒性、血液毒性及嚴重之皮膚反應等已逐漸引起大家的重視及警惕。相關內容分別敘述如下:

一、肝毒性之藥物不良反應

歐洲共同體藥物評審委員會 (European Medicine Evaluation Agency's scientific committee) 近來指出, 每年每十萬四千使用 leflunomide 的病患當中 (統計人口包括美國 77,200 人、歐盟 17,200 人、加拿大 300 人及其餘國家 9,600 人等), 約有 296 例發生肝臟方面的不良反應, 其中 129 例屬於嚴重之藥物不良反應, 包括 2 例發生肝硬化及 15 例發生肝衰竭 (含 9 例導致死亡之報告)³。此藥物不良反應多發生於使用 leflunomide 前六個月內, 且與使用劑量相關, 約有 6% 患者每天 25 毫克即

發生肝毒性之藥物不良反應²。但仔細推敲，這些發生藥物不良反應者，無法排除其他干擾因素存在，例如：使用者中約有 78% 的病患同時服用具肝毒性之其他藥品（Methotrexate 或 NSAIDs），而約有 27% 病患同時存在酒精性肝炎、肝功能異常、急性心衰竭、嚴重肺部疾病、胰臟癌等危險因子⁴。

澳洲地區自西元 2000 年上市後約有 191 例藥物不良反應，其中 32 例屬肝毒性之藥物不良反應⁵。

加拿大地區自西元 2000 年 5 月上市至今（2002/5/31），通報於加拿大衛生單位之藥物不良反應已有 99 例疑似 leflunomide 引起之藥物不良反應，其中肝膽及呼吸道方面之藥物不良反應各有 11 例^{表一}，而 79 例為嚴重之藥物不良反應及 4 例死亡案例⁶。

二、血液毒性及嚴重皮膚之藥物不良反應

美國地區統計在七萬六千多名使用病患當中，已有 16 例發生嚴重之血液反應（主要為全血球減少；pancytopenia）及 9 例嚴重皮膚反應（史蒂文生-強生氏症候群、毒性表皮壞死、多形性紅斑等）。尤其是本身若已具貧血、血球減少症、血小板減少等病史、骨髓功能低下或是處於具骨髓抑制危險者，其血液毒性之藥物不良反應機率會增加許多^{7,8}。

澳洲地區統計於 191 例疑似

leflunomide 藥物不良反應中，血液毒性佔 26 例，而皮膚毒性佔 64 例⁵。

加拿大地區於 99 例疑似 leflunomide 引起之藥物不良反應個案中，血液毒性即佔 20 例，高達 20%⁶。

藥物不良反應可能成因

據推測血液方面之藥物不良反應可能為其活性代謝物（A771726）之直接毒性反應；而皮膚之藥物不良反應則可能因為是對於 A771726 產生過敏反應所致^{7,8}。

使用注意事項

歐洲共同體藥物評審委員會近來更針對 leflunomide 之藥物不良反應提出警訊：

一、肝毒性之藥物不良反應^{3,4}：

1. Leflunomide 禁用於肝功能異常者。
2. 不建議同時併用 Methotrexate 等具肝臟及血液毒性之藥品。
3. 歐洲國家及加拿大等衛生單位已提出建議，臨床上，使用 leflunomide 前最好先對患者做肝功能測試，確定其無肝臟方面問題後，再給予處方 leflunomide，且建議開始使用前六個月，每個月仍需持續追蹤，之後每八週追蹤一次，以確保患者安全。若患者於服用

leflunomide 後，肝功能指數稍微上升，可降低 leflunomide 劑量；若劑量降低仍無法降低其肝功能指數，則建議停止服用 leflunomide，並讓患者經過藥物排除步驟（washout period）：服用 cholestyramine 一天三次，一次 8 克或是活性炭一天四次，一次 50 克，至少使用 11 天，以加速 leflunomide 排除體外，減少對肝臟的傷害，詳細 leflunomide 劑量調整，請見表二。

4. 病患衛教方面，須提醒患者若有任何肝臟異常的徵兆，例如：腹痛、疲勞及黃膽（眼睛或皮膚變黃色）等，必須即時告知醫師或藥師，以為因應。

二、血液毒性及嚴重皮膚之藥物不良反應

於治療前需做完整的血液檢查包括白血球及血小板，且建議開始使用後之前六個月，需每二週持續追蹤一次血液檢查，之後每八週追蹤一次即可。

若臨床上已發生嚴重之血液及皮膚藥物不良反應時，建議必須立即停藥，且開始一段藥物排除步驟⁷。

何時須有藥物排除步驟

由於 leflunomide 的活性代謝物

（A771726; M1 或 RS-61980）為產生藥物不良反應最主要因素，且其活性代謝物半衰期長達 11 天（範圍介於 4～28 天）²，故當下列情況發生時必須立即施行藥物排除步驟，以避免嚴重藥害之發生³：

- 一、預計由 leflunomide 換為其他具肝臟毒性之 DMARD 藥物時（例如：methotrexate）。
- 二、嚴重之藥物不良反應發生時（例如：肝臟毒性、血液毒性及皮膚毒性反應）。
- 三、準備要懷孕或不慎懷孕之婦女。

不建議使用對象^{9,10}

- 一、肝功能不全、B 型或 C 型肝炎帶原患者。
- 二、孕婦或授乳患者。
- 三、預計懷孕者須至少停藥二年（若已施行藥物排除步驟者，可以縮短數週的時間）。
- 四、重度免疫系統功能缺乏之患者，例如：愛滋病。
- 五、骨髓功能不全者或血液疾病（例如：貧血、白血球減少症、紅血球減少症、血小板減少症）之患者。
- 六、無法控制之重度感染。
- 七、重度低蛋白血症之患者，例如：腎病症候群。
- 八、因為目前臨床用藥經驗尚不足，所以針對中度到重度腎臟功能

不全者或小於十八歲者不建議使用。

結語

台灣 leflunomide 去年十二月甫上市，國內醫師臨床使用經驗尚未純熟，加上國內乃 B 型及 C 型肝炎盛行區，希望藉由此篇短文之回顧，能提供國內醫師於臨床實務之參考，並提醒醫師使用 leflunomide 時之重要注意事項，以期早期發現藥物不良反應之徵兆，藉此降低藥物不良反應發生機率，以避免不必要之藥害發生，達到藥物之最佳治療效果。

表一：加拿大地區 leflunomide 上市後之藥物不良反應 (統計數據自 2000/3/29 上市到 2002/5/31 為止)		
藥物不良反應	發生藥物不良反應之次數	同時併用 MTX 之人數
血液方面	20	8
肝膽方面	11	1
呼吸道方面	11	6
註一：MTX: methotrexate		

表二、使用 leflunomide 之肝功能監測及相關劑量調整	
定時監測	一、開始使用前。 二、使用前六個月，每月或更頻繁監測，之後每八週測一次。
肝功能指數上升介於二、三倍肝功能指數上限值	降低劑量（每日最低劑量為 10 毫克），並每週監測肝功能，若仍持續上升則考慮停藥。
肝功能指數上升大於三倍上限值或持續上升高於二倍上限值	一、立即停藥。 二、必須使用 cholestyramine 或活性炭來加速排除體外。

參考文獻：

1. Kremer J. Rational use of new and

existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134(8):695-706.

2. DrugDex under the title of leflunomide. Micromedex Inc. 2003, Vol. 115.
3. EMEA public statement on leflunomide (Arava): severe and serious hepatic reactions [doc ref EMEA/5611/01/en]. London (UK): European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001/03/12. Available: www.emea.eu.int/hums/human/drugalert/drugalert.htm.
4. Leflunomide: severe and serious hepatic reactions. *Who Health Alert* #101 2001/03.
5. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Leflunomide: serious hepatic, blood, skin and respiratory reactions. *Aust Adverse Drug Reactions Bull* 2001;20(2):7.
6. Candian Adverse Reaction Newsletter. 2002;12:Issue 4.
7. EMEA public statement on leflunomide (Arava): pancytopenia and serious skin reactions [doc ref EMEA/31637/99]. London (UK): European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1999/10/25. Available: www.emea.eu.int/hums/human/drugalert/drugalert.htm.
8. Leflunomide: reports of pancytopenia and serious skin reactions. *Who Health Alert* #91 1999/11/11.
9. [Http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Arava/Arava.htm](http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Arava/Arava.htm)
10. [Http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm](http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm)

我國藥害救濟制度簡介

回德仁¹、高純琇²

藥害救濟基金會執行長¹、藥害救濟基金會副執行長²

藥害救濟制度源起

藥物科技之發展有其極限，人類亦無法預知藥物可能發生之所有危險。鑑於國內過去民眾用藥發生之傷害事件，在其責任難以確認下，民眾及廠商均於陳情及訴訟過程中，遭受極大之精神與物質上的折磨及損失；為保護藥品消費者權益，健全醫藥產業發展，使正當使用合法藥品，因其不良反應導致死亡、殘障或嚴重疾病者，獲得迅速救濟，衛生署乃參考日本、德國解決藥害事故之立法經驗，並配合我國之環境現況，自 87 年 5 月 19 日起，數次邀集國內五大藥品公會、協會，學者專家及消保專家，就藥害救濟要點及制度之方向、原則及籌款方式等，進行研商，規劃藥害救濟制度並採分段方式進行。

「藥害救濟要點」時期

衛生署於 87 年 10 月 12 日公告「藥害救濟要點」，自 88 年 1 月 12 日開始實施。由衛生署成立審議小組，包括醫學、藥學、法學專家及社會人士代表等 11 到 17 人，負責藥害範圍的制定、藥害事項的審議，及其他有關藥害事項的辦理工作。並輔導

中華民國臨床藥學會成立管理小組，執行藥害案件之調查、給付及救濟基金捐贈等作業。

此時期之救濟基金主要來源為藥品製造業者、藥品輸入業者及社會各界之自發性捐款。為鼓勵廠商捐款，衛生署精心設計製作「黃邊紅心、綠色膠囊十字形交叉」之藥害救濟標章，同意捐款廠商得於藥品包裝上印製該標章及註明「適用藥害救濟制度，可適切保護消費者權益」之字句，並發函鼓勵各醫療機構、藥局於採購藥品時，優先採用有藥害救濟標章之藥品，使民眾得以多一份保障。當時國內一百四十餘家藥商響應政府施行藥害救濟制度政策，主動捐款成立藥害救濟基金，總額高達六千餘萬元。

藥害救濟要點雖為藥害救濟體系之一部份，但僅為行政命令；為使藥害救濟制度更趨週延，得以長期施行，仍應循立法之途。因此，衛生署同時積極展開推動「藥害救濟法」立法的各項作業。

藥害救濟法催生及實施期

在衛生署藥政處胡前處長及藥

界前輩積極研議及推動藥害救濟法立法之努力下，歷時年餘與藥業公會、協會協商高達二十餘次，終能獲得廠商、消費者與立法委員的支持，於89年5月19日順利完成立法院三讀程序，並於89年5月31日經總統公布，同年6月2日起實施，主管機關為行政院衛生署，使我國成為全世界僅次於德國及日本，第三個立法施行藥害救濟制度之國家。「藥害救濟法」的立法使原依「藥害救濟要點」實施的藥害救濟制度有堅實的法源基礎，表現出政府維護大眾用藥權益之決心。

藥害救濟制度的施行於立法前後之主要不同點在於：

1. 藥害救濟基金之來源，由要點時期之西藥業者自願性捐款，改為徵收金。由藥物製造業者及輸入業者依法繳納其前一年度藥物銷售額千分之一作為徵收金。此外，藥商繳納之藥害救濟金也由要點時期委由民間管理、運作，改由衛生署依法設置藥害救濟基金專戶，並依「藥害救濟基金收支、保管及運用辦法」，執行基金之收支、保管及運用。
2. 為辦理「藥害救濟法」所訂藥害救濟及給付金額之審定，衛生署依「行政院衛生署藥害救濟審議委員會設置要點」成立藥害救濟審議委員會，委員組成11至17人，均由署長就醫學、藥學、法律學者、專家及社會公正人士聘

兼之。

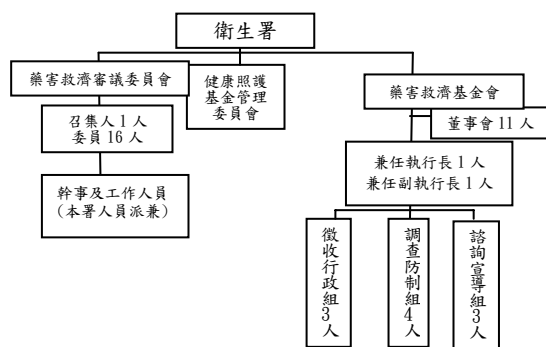
3. 為使藥害救濟制度的施行更趨成熟完備，衛生署陸續完成「適用藥品範圍」、「藥害救濟給付標準」等相關子法規之公告。

因本制度為一具體創新業務，推行績效優異，且以民眾為導向頗獲民眾肯定，衛生署藥政處因此獲頒「九十年行政院暨所屬機關建立參予制度考核」獎勵之榮譽。藥害救濟範圍目前只涵括全部的西藥製劑，衛生署將視藥害救濟基金財務狀況，及藥害救濟急迫程度，分階段擴及至中藥與醫療器材。

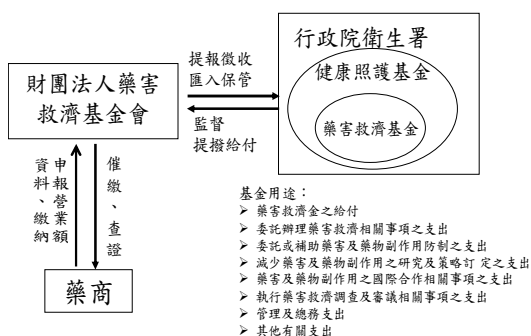
藥害救濟基金會之成立

衛生署有鑑於藥害救濟為依法辦理之重要工作，具公益性及永續性，而救濟金之支付及徵收金之收取，均涉及公權力的行使，且藥害救濟業務龐大，國內公協學會因人力編制、成立宗旨、場地等或其他限制因素，難以承接衛生署委辦藥害救濟業務。乃呈請行政院同意，以「保護用

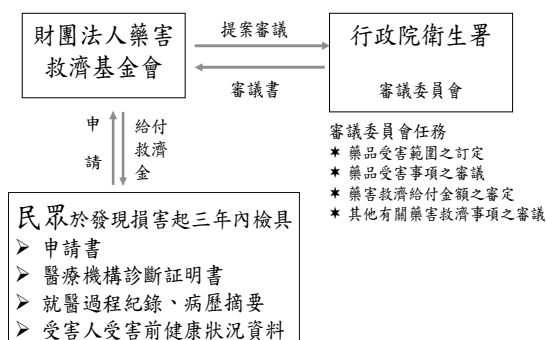
圖二 藥害救濟制度機構相關組織圖



圖三 藥害救濟金管理系統



圖四 藥害救濟申請、審議作業



藥者的權益，使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟」為宗旨，捐助成立「財團法人藥害救濟基金會」，並於90年9月24日經法院登記核准在案。基金會接受衛生署專案委託統籌辦理藥害救濟金之給付、徵收金之收取及管理、藥害救濟案例調查及宣導業務、其他與藥害救濟業務有關事項，成為藥害救濟專責機構，使藥害救濟無論在政策的擬定及業務的執行上更具一貫性。藥害救濟制度相關機構之組織架構如圖二所示。

藥害救濟基金會業務概況

基金會辦理之各項藥害救濟相關業務，包括：

1. 徵收金之收取與管理^{圖三}。
2. 藥害救濟諮詢與宣導。受理藥害救濟申請業務^{圖四}，協助正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟。並透過用藥安全以及藥害救濟之衛教宣導，喚起醫療界及民

眾對正確用藥安全之重視，預防藥害事件的發生，達到保護用藥者之目標。

3. 藥害案件調查與審議。受理之藥害救濟案例，進行病歷調查及相關文獻查證，完成調查報告以提供藥害救濟審議委員會審議^{圖四}，並建立藥害資訊及藥害原因分析，提供政府主管機關政策制訂、臨床用藥及業界藥品服務之參考。
4. 救濟金給付及其他藥害救濟相關業務。

藥害救濟業務現況分析

「藥害救濟制度」施行迄今已進入第四年，自88年1月起至91年12月間，受理藥害救濟申請案件共計278件，其中符合申請要件者有265件；完成病歷調查之申請案計244件，完成藥害救濟審議有223件，符合藥害救濟並獲得藥害救濟給付者

共計 89 件，獲給付率達四成。獲得給付者中有 25 人獲死亡給付、4 人獲殘障給付及 60 人獲嚴重疾病給付，給付金額總計高達三千二百四十八萬。不符合藥害救濟要件及因無醫療自付額而未獲給付者共計 130 件，其未獲救濟給付之原因分析詳見表一。此外，尚有 4 件申請案經審議後議定需補件或複審中。

經審議符合藥害救濟給付要件的案例中，不良反應為皮膚病變者共 65 件，排名第一；其中史帝文生-強生氏症候群是典型的不良反應。引發藥害的藥品品項以抗癲癇藥 carbamazepine 排名榜首，共 29 件；詳細分析見表一。

變項	個數
申請案未獲救濟給付之原因(n=130)	
可認定藥害責任歸屬者	19
本法施行前發現之藥害	13
藥物不良反應未達嚴重疾病程度	17
Off label use	24
常見可預期之藥物不良反應	18
疾病與藥品並不相關	38
無自付醫療支出	1
審定符合救濟案例之藥品品項	
Carbamazepine	29
Phenytoin	10
Allopurinol	9
Rifampicin	4
Cefazolin	3
Lamotrigine	3
藥害救濟申請案件符合給付之不良反應種類	
Skin and subcutaneous disorders	65
Immune system disorder	11
Hepato-biliary disorders	4
Blood and lymphatic system disorders	4
Nervous system disorders	2
General disorders and administratin site conditions	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1

藥害救濟制度未來展望

在行政院衛生署指導監督與藥害救濟基金會的共同努力下，期望能落實宣導用藥安全與藥害救濟、增加醫療人員對藥害救濟制度的認知、結合藥物不良反應通報系統機制，進行藥害相關之研究調查，並進一步深入探討藥害成因，進而達成減少藥害發生之最終目標。

在醫界，我們期望藥害救濟精神能被正確的認知並善用，作為國內推動醫療救濟制度的助力；並期透過醫藥界之合作，達到造福全民、提昇國人醫療用藥品質之目的。

藥害救濟基金會設址於：

台北市金華街 19 之 1 號 1 樓

諮詢專線：(02) 2358-4097

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

ADR 通報之藥品分析

Ketorolac

吳培基^{1,2}、鄭珮文²、陳本源^{1,2}

¹臺灣中區藥物不良反應通報中心、²臺中榮民總醫院藥劑部

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

Ketorolac 屬於非固醇類抗發炎藥物，由於 trometamol 的鹽類使 ketorolac 的溶解度增加，它是少數具有口服及注射劑型的止痛藥。由於注射劑型的便利，在臨床上為有效方便的止痛劑¹⁻⁴。Ketorolac 沒有類似嗎啡類藥品的中樞神經止痛作用，也沒有該類藥物的呼吸抑制作用^{5,6}。因為同屬於非固醇類抗發炎藥，同一類型中可能發生的胃腸道出血、影響凝血功能、對腎臟的毒性及過敏反應都有可能發生⁷。該藥最常被報告的副作用包括：嗜睡、頭痛、眩暈、噁心、消化不良及腹痛，其他還包括水腫、高血鉀、腹瀉、流汗、起疹及搔癢，一些文獻中提到 ketorolac 具有危險性的副作用，包括將 ketorolac 給有氣喘病史的病人，或給有鼻息肉或對 aspirin 或其他 NSAIDs 敏感的病人⁸，急性腎衰竭也是常被報告的副作用⁹⁻¹⁴。

在歐洲的一個超過一萬人的大型研究中顯示¹⁵，所有使用 ketorolac 與 ketoprofen 及 diclofenac 的病人，有 1.38% 會產生嚴重的副作用，包括 0.17% 的死亡，1.04% 的外科手術部

位出血，0.12% 會產生過敏，0.09% 的腎臟衰竭及 0.04% 的胃腸道出血。目前有一報導指出，除年齡、ASA score、進行某類型手術及術後使用抗凝血劑為造成重大不良反應的危險因子外¹⁵，其他文獻中並沒有相關危險因子的報告；此外，肝腎功能不佳、體液流失、心衰竭及胃腸出血都是使用 NSAIDs 時產生腎毒性的危險因子¹⁶。

此次的分析目的在瞭解國人對 ketorolac 副作用的表現型態，作為監督該藥品安全性的參考。

資料分析

此次分析的資料係來自八十九年至九十一年十一月間，全國藥物不良反應通報中心資料庫中所接獲的 53 例案例。其中男性 30 例 (56.6%)，女性 22 例 (41.5%)，有一例資料不全。發生不良反應的病患年齡分布並不均勻，以二十多歲及四十多歲所佔的比例較多，年齡的中位數為 39.5 歲^{表一}。通報來源在各個區域或不同層級的醫院都有，通報者以藥師通報的 37 例最多^{表一}。Ketorolac 引起的不良反應造成的結果包括 2 名因過敏性休克造

表一 通報個案基本資料

項 目	個數	百分比(%)
通報來源		
醫學中心	15	28.3
區域醫院	20	37.7
地區醫院	18	34.0
通報者		
醫師	5	9.4
藥師	37	69.8
護理人員	5	9.4
醫療人員	6	11.3
發生年度		
89	7	13.2
90	15	28.3
91	31	58.5
性別		
男性	30	56.6
女性	22	41.5
未知	1	1.9
年齡分布 (歲)		
<19	1	1.9
20-29	15	28.3
30-39	5	9.4
40-49	10	18.9
50-59	3	5.7
60-69	2	3.8
>70	3	5.7
未知	14	26.4
中位數(範圍):	39.5(9-88)	
使用天數		
當天停藥	47	88.7
1	1	1.9
2	1	1.9
3	2	3.8
6	1	1.9
10	1	1.9

成死亡的病例 (3.8%)，2 例危及生命個案 (3.8%)，均因為過敏性反應造成全身的紅疹、蕁麻疹及搔癢；另有 5 個導致病人住院 (9.4%)，其中三個病例因過敏造成的皮膚疹，一位因口腔潰瘍及疼痛，另一位則是因用藥後發生了呼吸困難、胸悶、臉部潮紅及氣喘的症狀；6 個病例需要作醫療處置 (11.3%)，及 37 個屬於其他類，其中大部分有類似過敏的反應。嚴重度方面，輕度的有 7 例，中度最多，40 例 (75.5%)，重度 5 例，有一例未知。在相關性的評估上，23 例

表二 不良反應特性

項 目	個數	百分比(%)
發生 ADR 的結果		
死亡	2	3.8
危及生命	2	3.8
導致病人住院	5	9.4
需作處置以防永久性傷害	6	11.3
其他	38	71.7
嚴重度		
輕度	7	13.2
中度	40	75.5
重度	5	9.4
未知	1	1.9
相關性		
可能	23	43.4
極有可能	26	49.1
確定	1	1.9
無法評估	3	5.7

為‘可能’(43.4%)，26 例為‘極有可能’(49.1%)，有一例為‘確定’^{*二}。在通報的 53 個病例中，表現的副作用前三項是臉部腫脹(26.8%)、紅疹(22.5%)及過敏反應(14.1%)^{*三}，其他與免疫反應無關的症狀還包括：眩暈、腹痛、尿滯留、咳嗽、腹瀉、胃腸道出血等，這些類似的反應在仿單或文獻資料中都有記錄，但較引起關心的史帝文生-強生氏症候群則未在文獻中報告過，還需要進一步確認。

討論

由 ketorolac 通報的病例件數來看，雖然逐年增加^{*一}，但是收到 ADR 通報的總件數 (89 年共收到 1,524 件，90 年收到 1,831 件，91 年 (至 11 月為止) 為 2,027 件) 也是在成長的狀況，比較下 ketorolac 發生的副作用應該沒有特別成長的趨勢。倒是表現的症狀中，在 53 例共 70 個不良反應的表現型態中，與免疫或過敏反應有關的症狀達 51 個^{*三}，在副作用中佔

了相當的比例。1992 年 Goetz 等人即發現 ketorolac 有引人注意的類過敏性的反應¹⁷，但在文獻中報告的並不多，我們在這類的病例通報的比例雖然較多，但倒不一定代表真正的發生率，也可能是這些症狀比較會被通報。Ketorolac 在德國及法國已經從市場撤出，最主要的原因是逐漸增加的副作用報告，包括了胃腸道及手術後的出血、急性腎衰竭及過敏性反應⁷；報告中記錄了三千一百萬的使用人口，其中發生了約 100 例的死亡病例。由我們的通報件數上看，至分析資料為止有 5,600 多件的通報案例中，有 2 例死亡，致死的原因是因使用 ketorolac 後產生過敏性反應造成的，但因為是自動通報，並沒有使用該藥人數上的統計而無法正確的

知道其盛行率，只能當作參考。另外我們還檢討了藥害救濟申請案件中已結案的病例¹⁸，共有五個案例與 ketorolac 有關，其中三件案例因使用多種藥品，造成傷害的藥品不確定外，另外兩件與使用 ketorolac 後造成的過敏性休克有相當的關聯，很不幸這兩個案例均造成病患的死亡，也許死亡的原因不直接是休克，但也屬於間接造成或加速病情的惡化。這使我們警惕到 ketorolac 引起過敏反應的嚴重性，對 ketorolac 的使用不得不再提高一份謹慎的態度。

另一個 NSAIDs 常碰到的副作用是胃腸道出血，與其他同類藥品比起來，ketorolac 有較高的出血危險¹⁹，使用 NSAIDs 者與未使用者比較之相對危險性 (relative risk, RR) 為 4.4，使用 ketorolac 的 RR 值為 24.7。與 diclofenac sodium、naproxen、tenoxicam 等藥品比較，在中等劑量下 (小於 20 mg/day)，ketorolac 是唯一在胃腸道出血中相對危險性大於 10 的藥品。雖然我們只接到一個胃腸道出血的報告，但使用時還是需要特別注意；尤其是那些使用超過原廠商建議 5 天使用期限的病人。在我們的記錄中，有 47 例只使用了一劑或當天停藥^{表一}，這些病例應該與所產生的副作用屬於過敏反應或立即給藥有關；使用最長的病例為 10 天，所引起的副作用就是血便。雖然衛生署核准之適應症為疼痛之短期療法，健保局目前對 ketorolac 的使用並無特殊的給付規定。英國的用藥安全委員會建議⁷，注射劑型的使用應該限制在

表三 不良反應症狀

不良反應症狀	個數(%)
臉部腫脹	19(26.8)
紅疹	16(22.5)
過敏反應	10(14.1)
過敏性休克	3(4.2)
眩暈	2(2.8)
腹痛	2(2.8)
尿滯留	2(2.8)
蕁麻疹	2(2.8)
咳嗽	2(2.8)
嘔吐	1(1.4)
腹瀉	1(1.4)
手腫脹	1(1.4)
全身腫脹	1(1.4)
胃腸道出血	1(1.4)
視力模糊	1(1.4)
意識喪失	1(1.4)
體重增加	1(1.4)
冒汗	1(1.4)
喘鳴	1(1.4)
史蒂文生-強森氏症候群	1(1.4)
舌炎、口腔潰瘍	1(1.4)

二天內，對年輕的病人劑量不要超過每天 90 mg，老年人則勿超過 60 mg。但我們的記錄中以使用立即給藥的方式為多，並沒有一例超過建議劑量，其中劑量與副作用的關聯性則有待進一步釐清。

Ketorolac 副作用以國內通報的情形及藥害救濟申請的案例來看，大部分是表現在過敏性反應，較不容易預防。為了安全的考量，謹慎的遵循使用天數的限制，避免用在對 NSAIDs 過去有過敏記錄的病患，並監督病患出血、皮膚疹及腎臟毒性的副作用，尤其使用在年紀大的病人時，更需要特別注意，或許這樣能提高該藥的安全使用。

謝誌：本文的完成，承藥害救濟基金會回德仁執行長與高純琇副執行長的鼓勵與支持，及周淑鈴藥師、楊文淇藥師的協助整理、提供資料與聯繫才得以完成，在此一併致謝。

參考文獻：

- DeAndrade JR, Maslanka M, Maneatis T, Bynum L, Burchmore M. The use of ketorolac in the management of postoperative pain. *Orthopedics* 1994; 17(2):157-166.
- DiPalma JR. Ketorolac: an injectable NSAID. *Am Fam Physician* 1991; 43(1):207-210.
- Mofenson HC, Caraccio TR. Safety of intravenous ketorolac therapy. *J Pediatr* 1997; 130(5):846-84V.
- Resman-Targoff BH. Ketorolac: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory drug. *DICP* 1990; 24(11):1098-1104.
- Rooks WH, Maloney PJ, Shott LD, Schuler ME, Sevelius H, Strosberg AM et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11(8):479-492.
- Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME. The analgesic and anti-inflammatory profile of (+/-)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2a]pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents Actions* 1982; 12(5-6):684-690.
- Bucaneve G, Hill EM, Hord AH. Ketorolac (Monograph). Hutchison TA, Shapiro N, editors. Drugdex system[115 (Edition expires 3/2003)]. 2002. Greenwood Village, Colorado, Micromedex.
- Bizzarri C. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science B.V., 1996: 204.
- Anon. Ketorolac and renal failure. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *Med J Aust* 1993; 159(7):488.
- Boras-Uber LA, Brackett N-CJ. Ketorolac-induced acute renal failure. *Am J Med* 1992; 92(4):450-452.
- Buck ML, Norwood VF. Ketorolac-induced acute renal failure in a previously healthy adolescent. *Pediatrics* 1996; 98(2 Pt 1):294-296.
- Patel NY, Landercasper J. Ketorolac-induced postoperative acute renal failure: a case report. *Wis Med J* 1995; 94(8):445-447.
- Pearce CJ, Gonzalez FM, Wallin JD. Renal failure and hyperkalemia associated with ketorolac tromethamine. *Arch Intern Med* 1993; 153(8):1000-1002.
- Quan DJ, Kayser SR. Ketorolac induced acute renal failure following a single dose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32(3):305-309.
- Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88(2):227-233.
- Schoch PH, Ranno A, North DS. Acute renal failure in an elderly woman following intramuscular ketorolac administration. *Ann Pharmacother* 1992; 26(10):1233-1236.
- Goetz CM, Sterchele JA, Harchelroad FP. Anaphylatoid reaction following ketorolac tromethamine administration. *Ann Pharmacother* 1992;26(10):1237-8.
- Anon. Pharmacovigilance case report. No. 098, 113, 199, 236. Taipei, Taiwan, Taiwan Drug Relief Foundation.
- Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158(1):33-39.

藥害救濟案例分析

Phenytoin

于怡文 (I-wen Yu)

財團法人藥害救濟基金會調查防制組

審稿：曹汶龍¹、劉秀枝²（¹慈濟醫院大林分院神經部 主任、²台北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、膠囊、注射液

治療類別：抗癲癇藥物

適應症：癲癇（尤其是大發作、傑克森氏型發作（賈克遜氏癲癇）、精神運動發作、其他痙攣性發作），針劑之使用亦包括預防及治療神經外科手術時所引起之癲癇發作

嚴重不良反應：

史帝文生-強生氏症候群（SJS, Stevens Johnson syndrome）

毒性表皮溶解症（TEN, Toxic epidermal necrosis）

急性肝炎（Acute hepatitis）

前言

西元 1938 年 phenytoin 開始用於癲癇的治療，尤其對全身性強直-間代型發作（generalized tonic-clonic）及重積癲癇（status epilepticus）為有效之選擇藥物；此藥用於神經外科手術後之癲癇發作預防及治療，亦為我國衛生署及美國 FDA 核准之適應症¹；其他臨床上的應用包括心律不整、慢性神經疼痛等非核准適應症（off label）的治療。然而 phenytoin 所導致的不良反應仍是臨床使用上的限制因素，必須謹慎評估。至九十一年十二月底，衛生署藥害救濟審議委員會審議之 223 件藥害救濟申請個案中，因懷疑藥品 phenytoin 導致之嚴重不良反應而申請救濟者，共有 15

件（6.7%）；其中，九位男性、六位女性，平均年齡 54.7±21.4 歲（8-85 歲）^{表一}。

資料分析

申請個案使用 phenytoin 的診斷主要為癲癇（n=7）、中風或顱內出血後之癲癇預防使用（n=4）、其次為腦部手術術後癲癇的預防、肋間神經痛、顏面神經抽搐，個案服用 phenytoin 平均每日劑量 300 mg（200-500 mg），平均使用 20.7±11 天（7-51 天）後發生不良反應，同時併用藥品分別有 carbamazepine, phenobarbital, valproic acid。其中 14 件之臨床表現主要為皮膚方面的不良反應，其症狀有發燒、皮膚疹併發

癢、多形性紅斑，嚴重者出現起水泡、黏膜潰瘍（口腔、生殖道）、擴及眼睛導致結膜受損、Nikolsky 徵象（皮膚外層輕擦即很容易剝離）等，診斷有史帝文生-強生氏症候群，毒性表皮溶解症及藥物過敏；在此 14 件案例中有 13 件不良反應的發生，phenytoin 的使用為唯一的懷疑因素，但有 1 例無法排除感染引起的可能性。

申請案例中只有 1 件是懷疑 phenytoin 導致肝臟的不良反應。個案頭部外傷合併顱內出血，開顱手術術後癲癇發作，服用 phenytoin 100 mg tid 控制癲癇；病人無 B 型肝炎感染（HBSAg 及 Anti-HCV 均為陰性），亦無接受輸血。但病患於用藥一個月後出現高燒、噁心、嘔吐、腹脹、無食慾、全身倦怠症狀，且抽血檢驗 GOT/GPT 高達 6544/6544、Bilirubin (T/D)：1.5/1.4、Alk-P:251、GGT：1203，隨後併發皮膚疹，肝腎功能不全以致死亡，診斷為猛爆性肝炎疑藥物導致及左側亞急性硬腦膜下出血。

文獻探討

Phenytoin 引起皮膚的不良反應中，皮膚疹 (skin eruption) 為主要且較早（約 7-21 天）出現的症狀，可能發生在 5-10% 的服用者^{2,3}，最常見為似麻疹樣的 (morbilliform)、猩紅熱樣的 (scarlatiniform) 或蕁麻疹樣

表一 個案基本資料分析

變項名稱	個案數(範圍) (n=15)
性別	
男	9
女	6
平均年齡(歲)	54.6 (8-85)
Phenytoin 平均 每日劑量 (mg)	300 (200-500)
服藥至 ADR 發生之 時間間隔 (天)	20.7 (7-51)
Phenytoin 使用之適應症	
癲癇	7
中風或顱內出血後之 癲癇預防使用	4
腦部手術術後癲癇的預防	2
肋間神經痛	1
顏面神經抽搐	1
不良反應之診斷	
史帝文生-強生氏症候群	11
毒性表皮溶解症	2
藥物過敏	1
肝炎	1

的 (urticarial)，雖然有自行好轉的案例報告，但極有可能惡化。嚴重不良反應如史帝文生-強生氏症候群（發生率估計約每星期百萬的服用者有 1.5 件個案）⁴、毒性表皮溶解症雖然罕見，但仍有案例報告。另外所謂之 phenytoin 過敏症候群 (phenytoin hypersensitivity syndrome)，則是除了皮膚疹，亦併有淋巴腺炎 (lymphadenopathy)、血小板低下症 (thrombocytopenia) 等，嚴重者會造成腎衰竭、肝壞死的發生；其發生一般在治療後的 2-6 星期^{5,6}，發生機率為 1/1,000 - 1/10,000⁷，然而家族史的存在或同步進行頭部放射療法 (cranial radiation therapy) 會增加過敏症候群發生的風險⁸。

至於 phenytoin 相關之肝臟毒性（肝炎、肝壞死），其機轉不明，與劑量之間無直接關聯，可能與其 arene oxide 代謝物有關。在急性案例中，肝毒性的症狀出現於用藥後約 1-8 週，慢性案例則於用藥 4 個月以上⁹；其發生通常伴隨發燒（75%）、皮膚疹（62.5%）、eosinophilia（89%）及 leukocytosis（100%）。依據文獻報告¹⁰，當 phenytoin 的過敏反應併發肝毒性時，死亡率可高達 38%。目前在臨床上，對於疑似 phenytoin 有關之過敏及肝毒性，係建議採取症狀緩解及支持性療法，使用類固醇積極性的治療亦為普遍，但其療效仍缺乏客觀證明；若不良反應併發敗血症或肝衰竭時，治療上將更為棘手。

審議原則討論

在這 15 件懷疑 phenytoin 引起之不良反應的申請個案中，有 6 件死亡個案，審議評估其中 2 件為使用 phenytoin 產生之不良反應所致，獲得藥害救濟死亡給付；另 1 件因其死亡與藥物無關，但確為藥物所致嚴重不良反應，給予嚴重疾病給付。議定不予救濟的個案共有 5 件，原因分別為有事實足以證明藥害之發生，應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他人負責；藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病程度；未依藥品許可證所載之適應症或效

能而為之藥物之使用；及疾病與藥品並不相關等。

在此，以案例說明審議評估的原則：

案例一：個案因腦部神經膠質瘤，進行腦瘤切除手術。術後癲癇發作，接受 phenytoin 藥物治療及電療，一星期後個案出現黏膜發炎及全身 40% 的皮膚起紅疹，診斷為史蒂文斯-強生氏症候群。在懷疑 phenytoin 所引起的可能性下，醫師立即停止此藥的使用，並進行潰爛皮膚的清除與護理；之後個案因併發菌血症，遂持續住院治療一個多月，在病情改善後出院。個案申請藥害救濟，審議評估認為：

1. 個案在未發現有腦瘤前健康情形良好，因神經外科手術術後癲癇發作，醫師處方 phenytoin 每日劑量 300 mg，藥物使用合理且依藥品許可證所載之適應症。
2. 個案發生史蒂文斯-強生氏症候群，在評估無其他可能因素下，不良反應與 phenytoin 之使用極為可能相關。
3. 不良反應的發生及併發症，病情嚴重，延長個案住院時間。
4. 臨床事件處置適宜。

基於以上觀點，此個案正當使用藥品產生不良反應所致嚴重疾病，符合藥害救濟法嚴重疾病救濟條件，議定給付個案之住院自付醫療費用。

案例二：個案因右側腦出血（right thalamic hemorrhage），醫師處方 phenytoin 300 mg QD 以預防癲癇發作，於服用 27 天後，個案全身皮膚起疹、口腔潰瘍，懷疑 phenytoin 引起之史蒂文生-強生氏症候群，經給予抗組織胺藥及類固醇治療後，於病情穩定後出院。個案申請藥害救濟，審議評估認為：

1. 顱內出血使用藥品 phenytoin 以預防癲癇之發作，用藥合理。但是否應在中風後一律給抗癲癇藥物，並無定論。
2. 史蒂文生-強生氏症候群的發生與 phenytoin 之使用極為可能相關。
3. 史蒂文生-強生氏症候群引起之皮膚起疹、口腔潰瘍，病情嚴重，導致個案住院。
4. 當懷疑 phenytoin 引起史蒂文生-強生氏症候群，立即停止使用，並給予症狀緩解治療，臨床處置適宜。

此個案雖屬正當用藥，然藥物的使用為中風後預防癲癇發作，卻非衛生署核准之適應症範圍內，為藥害救濟法第十三條第八款之情事（未依藥物許可證所載之適應症或效能而為之藥物之使用），因此議定為不符藥害救濟之要件。

結論

目前，在藥害救濟申請案中，phenytoin 之個案數位居所有藥品的第二，其中有 93% 不良反應的發生，

phenytoin 的使用為唯一的懷疑因素；雖然無相關研究報告指出，在台灣的人群中，因為服用 phenytoin 而出現皮膚不良反應或肝毒性的發生率，但由於不良反應之嚴重性及併發症，除了應在處方使用時需謹慎評

表二 Phenytoin 使用之注意事項¹

醫療專業人員使用注意事項：

1. Phenytoin 之一般每日劑量為 300 毫克，但對於腎功能差、低白蛋白血症及老人等特殊病人群，需視個別情況調整劑量。
2. 由於 phenytoin 與其他藥品間（如：CNS depressants, amiodarone, anticoagulants, acetazolamide, fluconazole, other anticonvulsants 等）之藥物交互作用，於合併用藥時須謹慎評估。
3. 於患者接受 phenytoin 治療期間，需監測藥物血中濃度（10-20µg/ml）、肝功能檢查、全血球數等；若靜脈注射給藥時，亦須注意血壓及心臟方面的影響。
4. Phenytoin 的停藥，建議逐步調降劑量。
5. 告知患者其可能產生之不良反應，提高患者之認知。

病患須知：

1. 告知醫師目前服用之其他藥物，以及對食物、藥物之過敏史。
2. 無醫師之指示，勿突然停藥。
3. 若服藥後有下列情況發生應立即與醫師聯絡
 - 發燒、喉嚨痛、不尋常的出血
 - 癲癇發作增加
 - 皮膚疹、蕁麻疹或水泡
 - 眼睛、皮膚發黃

估之外^{表二}，更要確實執行服藥期間之定期療效及可能之不良反應追蹤，並且給予病患用藥教育，提供病患用藥安全訊息。然而無法避免的不良反應仍是發生，導致或延長患者住院或甚至身體器官功能障礙、死亡，依藥害救濟法所明定之情事給予救濟，但並未包括所有 phenytoin 相關之不良反應個案，實屬遺憾；在此，仍要提醒醫療專業人員合理、安全的使用藥物，即早發現不良反應的發生，將造成傷害之可能性降至最低。

參考文獻：

1. DrugDex under the title of Phenytoin. Micromedex Inc. 2003, Vol. 115
2. Silverman AK, Fairley J & Wong RC: Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. J Am Acad Dermatol 1988; 18:721-741.
3. Ramsay RE: Use of phenytoin and carbamazepine in treatment of epilepsy. Neurol Clin 1986; 4:585-600.
4. Roujeau JC, Kelly JP & Naldi L: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333:1600-1607.
5. Flowers FP, Araujo OE & Hamm KA: Phenytoin hypersensitivity syndrome. J Emerg Med 1987; 5:103-108.
6. Tomsick RS: The phenytoin syndrome. Cutis 1983; 32:535-541.
7. Marik P: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome occurring as sepsis with multiorgan dysfunction. Pharmacotherapy 1999; 19(3):346-348.
8. Delattre J, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. Neurology 1988; 38: 194-8.
9. Mullick FG, Ishak KG. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. A clinicopathologic study of 20 cases. Am J Clin Pathol 1980 ; 74 : 442-452.
10. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. Epilepsia 1987 ; 28 (Suppl 2) : S23.

上期 (2002 Dec. Vol. 1) 勘誤：P5：左欄第 13 行‘紀參事雪芸’改正為‘紀參事雪雲’。

P9：ADR 網站 <http://adr.doh.gov.tw>。

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