



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2011.Sept. Vol.35

本期內容

最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	6
國內藥物不良品回收事件.....	11
醫材回收事件.....	11

專題報導

某醫學中心評估藥品療效不等案例方法探討.....	12
ADR 通報之藥品分析-Carbamazepine.....	18

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

一、藥品安全資訊

1. 食品藥物管理管理局說明抗癲癇藥品 valproate products(valproic acid and divalproex sodium) 之用藥資訊 (2011 年 07 月 08 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 近期發布 valproate 成分抗癲癇藥品之用藥資訊，依據流行病學研究，發現癲癇病患於懷孕期間使用含該成分藥品，可能會些微降低幼兒認知能之風險，因此要求含該成分藥品仿單加刊相關警語與注意事項。食品藥物管理管理局將儘速蒐集國內外安全相關資料，再評估是否進行仿單內容更新。

經查，衛生署核准含成分 valproic acid 及 divalproex sodium 等成分藥品之藥物許可證共 38 張，所核適應症為「癲癇大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇」。另查，全國藥物不良反應通報資料，尚無孕婦疑似使用含該成分藥品導致出生之幼兒認知能力受損之通報案件。衛生署核准該成分藥品仿單之「懷孕與哺乳」欄位中已記載「輕微降低語言能力...」與「零星的兒童自閉症案例報告」等資訊，食品藥物管理局將進一步評估是否加強刊載。食品藥物管理局提醒醫師，處方含該成分藥品於育齡婦女前，應詢問病人是否懷孕或有懷孕準備，並告知使用該藥品可能對出生後之胎兒認知能力發展風險。此外病人懷孕時若使用該成分藥品亦可能提升致畸胎風險；病患服藥期間，應使用安全避孕方法，如果懷孕應儘速告知醫師，討論其他治療方式。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHuma>

nMedicalProducts/ucm261610.htm

2. 食品藥物管理局提醒使用 citalopram 成分之抗憂鬱藥品應小心監視心臟方面之不良反應 (2011 年 09 月 06 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局近日評估一多國多中心、隨機、雙盲之 citalopram 成分藥品與 QT 波延長之安全性研究，發現每天服用劑量超過 40 毫克，可能造成 QT 波 (QT interval) 延長，具有導致心律不整之風險，且此風險與治療劑量有正相關。因此美國 FDA 修訂該成分藥品之每日最大使用劑量，由原先之每日 60 毫克降低為每日 40 毫克。食品藥物管理局為保障民眾用藥安全，將儘速蒐集國、內外相關安全資訊，評估是否修訂國內含該成分藥品之每日最大使用劑量。

經查，衛生署核准含 citalopram 成分之藥品製劑許可證共有 12 張，核准適應症為「鬱症治療及預防復發、恐慌症」。另查含該成分仿單「副作用」已刊載該藥品可能會降低心跳速率，且對於患者本身就有低心跳時，可能造成心搏徐緩。另查，衛生署全國藥物不良反應通報系統資料庫，並未發現疑似使用含該成分導致心跳降低之相關不良反應通報案件。

衛生署食品藥物管理局提醒醫師，處方含該成分前，應謹慎評估病患心臟功能，儘量不要使用在先天性 QT 波延長症狀 (long QT syndrome) 之病人或潛在具低心跳之病人 (如鬱(充)血性心臟衰竭、心房顫動、血中鎂離子及鉀離子較低的病人)，另外，在衛生署未有進一步評估結果之前，為確保病人用藥安全，建議醫師為病人處方該藥品時，每日最大處方劑量儘量不要超過 40 毫克，且宜監測病人用藥後之電解質或心電圖檢查，小心監視病人心臟方面之不良反應情形。另一方面，對於肝功能代謝速率可能降低之病人 (如超過 60 歲、肝臟酵素 CYP2C19 緩慢代謝型病人或併用 cimetidine 藥品時等)，建議每日最大劑量不要超過 20 毫克。食品藥物管

理局提醒正在服用該成分藥品之患者，不可擅自停藥，如有任何疑問或不適，應儘速回診主治處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm269481.htm>

3. 食品藥物管理管理局說明 bevacizumab (Avastin®) 之用藥資訊 (2011年09月06日刊於ADR網站)

美國 FDA 近期發布 Avastin® (成分為 bevacizumab) 之用藥資訊，提醒醫療人員，Avastin® 易因不當分裝成小劑量注射針劑用於眼科治療，而導致病人眼部感染，因此警告醫療人員勿不當調配無菌製劑，以免增加病人感染之風險。

經查，衛生署核准含 bevacizumab 成分藥品，為衛署菌疫輸字第 000807 號及 000874 號癌思停注射劑(Avastin® injection)100mg/4 毫升及 400mg/16 毫升，作為癌症治療，治療劑量為每次為 5 mg/Kg 至 15 mg/Kg。因為有部分研究指出，該藥品以較低劑量使用，也具有治療老年性黃斑部退化病變 (AMD) 之效果，因此有些臨床醫師以仿單標示外使用之方式使用於 AMD 病人，不會單次使用完畢而有一瓶多次抽取使用之現象，易導致感染。食品藥物管理局已於 100 年 8 月 10 日召開藥品安全評估諮議小組會議進行該類藥品之安全評估，並做成結論：衛生署未核准 Avastin® 用於治療老年黃斑部病變，其長期使用之安全性未建立，且該藥品用於癌症治療，為單次使用，惟醫師於治療老年黃斑部病變時，卻是多次抽取供不同病人注射於眼部，有感染之虞。為保護病人用藥安全，不鼓勵醫師仿單標示外使用該類藥品。

摘自：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270296.htm>

4. 食品藥物管理管理局再次提醒使用女性避孕貼片應小心副作用，並應經醫師處方使用，切勿自行購買使用（2011年09月21日刊於ADR網站）

為保障民眾用藥安全，衛生署自93年起已陸續發布10則避孕貼片藥品之用藥安全警訊，食品藥物管理局再次呼籲，避孕貼片屬於醫師處方用藥，須經醫師診治後，依個別病患情形處方給藥，民眾切勿自行購買，以防不良反應之發生。婦女朋友於用藥期間亦應遵循醫囑使用藥品，如有任何疑問或不適，應儘速回診主治處方醫師。同時提醒藥局，在無醫師處方箋之情形下，不可違法擅自供應醫師處方藥品，倘查獲屬實，將依據藥事法第50條及92條之規定，處新台幣3萬元以上15萬元以下之罰鍰。歡迎民眾主動向各縣市衛生局檢舉違法販售處方藥之業者，一起為你我之用藥安全把關。

目前衛生署核准之女性避孕貼片為「以芙避孕貼片 (EVRA TRANSDERMAL PATCH)」，適應症為「女性避孕用」，其藥品仿單（說明書）已載明禁忌症「血栓性靜脈炎、血栓性栓塞疾病，或曾有深層靜脈血栓性靜脈炎或血栓性栓塞疾病之病史者等」。另查，全國藥物不良反應通報資料，所通報之症狀多為噁心、嘔吐、皮膚癢、腹部疼痛等非嚴重性不良反應，並無疑似使用荷爾蒙類避孕藥引起栓塞之通報案件。

摘自：

http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=7991&key_year=2011&keyword=&classifysn=4

5. 食品藥物管理管理局說明 dronedarone 成分藥品之用藥安全資訊（2011年09月29日刊於ADR網站）

歐洲醫藥管理局 (EMA) 近日發布含 dronedarone 成分藥品之用藥安全資訊，根據臨床試驗 (PALLAS study) 研究及 2011 年該藥品之總體性臨床效益與風險評估報告，顯示使用含該成分藥品可能導致嚴重肝臟傷害及嚴重心臟血管副作用，同時亦可能造成肺部傷害之風險，因此重新規範使用該藥品，同時將持續追蹤該藥品之安全性。

經查，衛生署於 99 年 6 月核准含 dronedarone 成分藥品，中文品名為「脈泰克膜衣錠」，英文品名為 Multaq®，作為治療心律不整之用途。該藥品許可證持有廠商，已向衛生署申請仿單更新，最新版之仿單中已加刊相關警語、注意事項，並要求該藥品僅侷限用於病人有陣發性或持續性心房纖維顫動 (AF)，且目前處於竇性節律 (sinus rhythm) 狀態，並需經專科醫師評估無更適當之抗心律不整藥品可供選擇情況下，始可使用。Dronedarone 不可用於永久性心房纖維顫動、心臟衰竭、已有肝或肺傷害且已接受 amiodarone 或另一種抗心律不整藥品之病人。服用該藥品之病人應定期監視心律及肺、肝功能；初期治療之數週，尤其應密切監視病人之肝功能。衛生署食品藥物管理局提醒正在使用該藥品之病患，勿擅自停藥，若有任何疑慮或不適，應立即回診詢問主治醫師。

摘自：

<http://www.reuters.com/article/2011/09/22/sanofi-idUSL5E7KM21Y20110922>

二、醫材安全資訊

1. "考迪斯" 禧福禧瑞+釋放型冠狀動脈支架安全警訊 (2011 年 07 月 14 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱："考迪斯"牌 禧福禧瑞+釋放型冠狀動脈支架 ("Cordis" Cypher Select + Sirolimus-Eluting Coronary Stent)

製造商：CORDIS EUROPA N.V.公司

受影響規格：CBR28XXX、CBR33XXX。

警訊摘要：冠狀動脈支架的擴張均衡性是指將支架放置在一個未超過支架本身可承受壓力的工程測試實驗室裡，支架外徑最大及最小的百分比差。在 SEU 驗收標準須小於 10%，此支架有可能無法符合這項標準。為符合 SEU 的條件，在植入支架過程應參照使用說明及現行醫療標準。具體來說，IFU 指出，在 10.5 節第 4 步驟中，充氣過程不可超過氣球可承受的壓力，最佳的擴張要求是支架可以完全接觸到血管壁，也就是支架內徑與參考血管直徑相匹配。支架與血管壁之完全接觸應使用血管造影設備或血管超音波來驗證。在 10.6 節中，應該盡力確保支架在未膨脹下植入，如果植入支架的尺寸相對於血管的直徑不足，或無法完全接觸到血管壁時，可能須要更大尺寸的氣球來撐開支架。如果最初的血管造影結果不佳，支架須要進一步使用低外形、高壓力、非不適的氣球導管。如果這是必要的話，需用導線將支架取出，以免支架脫落。

國內情形：經查，英商壯生和壯生（香港）股份有限公司臺灣分公司表示：此安全警訊受影響庫存產品僅剩 10 支，其餘已在醫療院所使用完畢，台灣分公司亦已進行相關客戶的通知，告知應採取的措施。

摘自：

http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04820/Vk_20110617_01-e1.pdf

2. Terumo® Advanced Perfusion System 1 = Roller Pump Tube Clamp 安全警訊 (2011 年 08 月 04 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：Terumo® Advanced Perfusion System 1 之轉速幫浦的管鉗

製造商：日商泰爾茂股份有限公司

受影響規格：Model 801764

警訊摘要：Terumo 心血管系統(Terumo CVS)近來收到多起報告，是有關於少數該項醫療儀器低轉速幫浦的管鉗機制發生功能失效的狀況，而這會造成移開（或是裝入）管子的困難。當故障發生時，管鉗調節器無法對管鉗的開（或是關）進行控制。

對此，Terumo 心血管系統對 Terumo® Advanced Perfusion System 1 製作了操作手冊的附錄，內容提供了對管鉗機制額外的使用者指引。請把該附錄置於 Terumo® Advanced Perfusion System 1 系統前以供參考。

國內情形：經查，日商泰爾茂股份有限公司台北分公司表示：已轉告經銷商並轉知醫院。

摘自：http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04857/Vk_20110708_01-e1.pdf

3. "珈瑪"鼠單株抗體抗 Leb 血型鑑定診斷試劑 (Gamma-clone Anti-Leb (Murine Monoclonal) Blood Grouping Reagent) 安全警訊 (2011 年 08 月 04 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱："珈瑪"鼠單株抗體抗 Leb 血型鑑定診斷試劑 Gamma-clone Anti-Leb (Murine Monoclonal) Blood Grouping Reagent

製造商：Immucor 公司

受影響規格：批號: 992006, Exp: 2012-08-20 Cat. No: 0004864

警訊摘要：收到此批號的試劑對於在 Le(a+b-)紅血細胞樣本少時，產生微弱反應的回報。"珈瑪"鼠單株抗體抗 Leb 是用於檢測紅血細胞上的 Leb(LE2) 抗原的試管測試方法。因將 Le(b)誤判為陽性，故對 Le(b)陰性的捐血者或病人顯示為陽性。

國內情形：經查，永弘科技有限公司表示：原廠將更換新的一批產品協助

使用單位汰換，並已經通知有購買的醫療單位：

- (1) .該批號停止使用。
- (2) .並以醫院規定之醫療器材廢棄物辦法處理該產品。
- (3) .原廠已寄送新一批的產品 並已配送至使用單位以供檢驗使用。

摘自：http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04798/Vk_20110629_01-e1.pdf

4. 經陰道放置外科手術網安全警訊 (2011年08月29日刊於ADR網站)

醫材名稱：經陰道放置外科手術網 (Transvaginal Placement of Surgical Mesh)

警訊摘要：FDA 發出更新通知給醫療機構及病人，有關經陰道修補骨盆下垂 (POP: Polvic Organ Prolapse) 用的外科手術網之嚴重抱怨案件沒有減少，這一個改變是從 2008 年 10 月 20 日 FDA 先前的報告後開始。一些 FDA 的不良事件通報，有關經陰道放置外科手術網，在前 3 年 (2005 年-2007 年) 超過 1000 件;但 2008 到 2010 年這 3 年期間，FDA 總共收到 2874 件，其中 1503 件是與修補骨盆下垂有關，1371 件是與壓力性尿失禁有關。雖然在 FDA 安全訊息中，不良事件通報數量增加是常見的，但該局關注的是不良事件通報數量仍然偏高。

目前尚不清楚手術網會比傳統未使用外科手術網來的有效，且前者有可能增加病人手術風險。本安全訊息提供了更新的建議給醫療機構及病人，並更新 FDA 牽涉到有關經陰道修補骨盆下垂使用外科手術網的行動。FDA 持續評估使用外科手術網修補壓力性尿失禁的效用，將在後續發布這些發現。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079028.htm>

5. “哈格”人工水晶體測量儀安全警訊（2011年08月29日刊於ADR網站）

醫材名稱：“Hagg-Streit” LENSTAR Biometer

製造商：HAAG-STREIT AG 公司

受影響規格：Biometer Lenstar LS 900 人工水晶體測量儀搭配 EyeSuite 軟體版本 i2.000 或 i3.000

警訊摘要：由於兩個軟體程式運算的錯誤，在特定情況下，病人的紀錄將會連結到不正確或者不一致的計算結果。

國內情形：經查，科林儀器股份有限公司表示：台灣雖有進口且有售出，僅其中有 5 台軟體版本為此警訊內容版本，至今尚未接獲使用者不良反應，廠商已遵照原廠指示將這 5 台軟體升級完成至 i4.000 版本。

摘自：http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04790/Vk_20110628_03-e1.pdf

6. ShoulderFlex 按摩器安全警訊（2011年09月05日刊於ADR網站）

醫材名稱：ShoulderFlex 按摩器

製造商：King International 公司

受影響規格：全部

警訊摘要：FDA 通知醫務人員和消費者，一項由 ShoulderFlexMassager 公司提出的嚴重風險警告。FDA 得知由消費者產品安全委員會報告的一項一人死亡及一個幾乎窒息的案件，與 ShoulderFlexMassager 公司相關。這些事件發生在使用過程中，項鍊和衣服遭旋轉的元件抓住。另兩個報告則是衣服與頭髮遭旋轉元件抓住。該 ShoulderFlex 按摩器，是由 King international 公司設計的個人家用按摩裝置，提供針對肩、脖、及背部深層組織的按摩，使用時使用者平躺於平面。King international 公司自從 2003 年 10 月 18 日銷售 11934 台。這些設備由美國各種不同的商店及網路零售商銷售。

建議事項：停止使用及推薦使用 ShoulderFlex 按摩器。並將按摩器分解並分開存放以避免被重組使用。FDA 已針對 King international 公司擬定

ShoulderFlex 按摩器的召回計畫，FDA 或 King international 將會有進一步的行動及通知。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm269765.htm>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. "飛利浦" BV Endura 型移動式 X 光機回收警訊 (2011 年 07 月 14 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：飛利浦移動式 X 光機

製造商：Philips Medical Systems Netherland B.V.

受影響型號：BV Endura

警訊摘要：雷射瞄準裝置的固定帶，在使用設備時有可能會鬆脫，可能使該系統之雷射瞄準裝置掉落傷及病患。

國內情形：此警訊為飛利浦公司自發性回收措施，原製造廠已重新設計此設備之金屬束帶，並主動更換。經比對原廠及與經銷商之出貨紀錄，確認國內受影響客戶為一台(型號 BV Endura)。依原廠之全球執行計畫，飛利浦公司已為客戶更換了改良金屬束帶。

摘自：<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-4443>

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、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享。來稿請寄：
100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。
請洽：(02) 2396-0100 分機 208 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw

某醫學中心評估藥品療效不等案例方法探討

黃靖雅 何蓀菁

中國醫藥大學附設醫院 藥劑部

審稿：林美淑¹、陳昭姿²（¹台大醫院企劃室管理部 副主任、²醫療財團法人辜公亮基金會和

信治癌中心醫院 醫學進階教育中心 主任）

前言

國內外學名藥品雖經政府機關層層把關審核才得以核准上市，但如同新藥上市一樣，仍需維持上市後的評估機制，以確保民眾用藥的品質及安全。國內製藥廠商的技術及品質日益提升，因此醫療單位使用學名藥的比率也逐漸增加，此時引發討論的便是學名藥的療效及安全性是否與原開發廠一致，療效不等評估通報機制也在衛生署的積極運作推動下應運而生。

以某醫學中心為例，藥品在進入醫療院所前皆經藥事委員會審慎討論後引進，其中也包含了同成分替代的學名藥。不論是新進藥品還是轉換供應廠商後之藥品，該院設

有評估回饋機制，以得知藥品進用後的使用情形，其中包括療效、不良反應以及藥品使用效益與合理性之評估。

有關藥品療效不等之通報最常發生於以相同學名藥品替代之際，通常係透過臨床科醫師直接反應給藥事委員會，進行後續評估處理事宜，亦有經病人反應後再由藥師或其他醫療人員進行通報，依各院流程由藥事委員會評估並提案討論。

在臨床上評估藥品療效方式，多依使用藥品之特性制定標準，並佐以文獻、治療準則為參考指標，以進行系統性的療效評估。此類研究根據時間架構可區分為三種：
一、回溯性回顧(retrospective review)

研究，一般以用藥治療記錄作為評估來源，對病人提供一個過去用藥的評估。二、目前療程的評估 (concurrent evaluation)，對病人提供當時或現在的用藥評估。三、前瞻性的評估 (prospective evaluation) 包含了在處方調劑、或給藥前先計畫評估的項目與時間，以收集完整可評估的資料¹。以上評估方法各有其優缺點，方法的選擇則須依據資料取得的可行性。另指標的選擇則需依治療結果可呈現的方式，並運用合適的研究方法執行。一般而言，若藥品療效可由檢驗值呈現其相關性，則依藥品使用時序及檢驗數據變化進行療效評估，若治療結果是以病人感知為主時，則須輔以量表評估或問卷調查。以下以某醫學中心替換藥品之療效不等評估為例，提供進行療效不等評估時之參考。

研究背景

國內 levothyroxin 成分產品 Eltroxin® tablets 100mcg 因原製造廠停止生產，99年3月起改選用德國 Aspen Bad Oldesloe GmbH 生產

製造之產品。經院內藥品進用後使用回饋機制，陸續接獲院內新陳代謝科醫師反應，更換藥品後部分病人 TSH 明顯上升，導致疾病控制困難及病情變化。為解決此藥品療效不等問題，藥劑部門依機制進行此藥品之使用評估。

在執行藥品使用評估前需先進行文獻探討，以確認合適的療效指標及研究方法。由文獻整合提出研究目的、方法，並以此為基礎對研究結果進行討論及擬定解決方案。以 levothyroxin 為例，必須先了解甲狀腺素影響人體之代謝及生長，且與多數的熱量和蛋白質生成的基礎功能相關，臨床上主要用於治療甲狀腺機能減退，當甲狀腺荷爾蒙的激素合成或分泌不足，造成全身可逆性生理功能減慢稱於甲狀腺功能不足，此時體內 T3 與 T4 之代謝清除速率減少而半衰期增加。甲狀腺機能低下最簡易的判讀主要是依據 TSH 及 free T4 的檢驗值變化²，其數值變化與臨床診斷的對照如表一。

表一 甲狀腺功能檢測對照表^{3,4}

檢驗名稱	甲狀腺 機能不 足	甲狀腺 機能亢 進
總甲狀腺素 T4[RIA]	低	高
總三碘甲狀腺 素 T3[RIA]	正常或 低	高
游離 FT4	低	高
游離 FT3	低	高
TSH	高	低

而本研究欲了解更換藥品後是否影響其治療效果，故藉由觀察 TSH 及 free T4 是否有顯著變化，藉此推估病人疾病控制之情形。

研究方法

採用 case-crossover design 進行回溯性研究，研究觀察期為 6 個月，即在 levothyroxin 於 99 年 3 月份更換藥品前後，就本院 99 年 1-6 月使用此藥品之病人，進一步篩出藥品異動前後皆持續使用之病人共 1832 名。然因個案數多實無法逐一查詢研究觀察期間的各項臨床變化，故

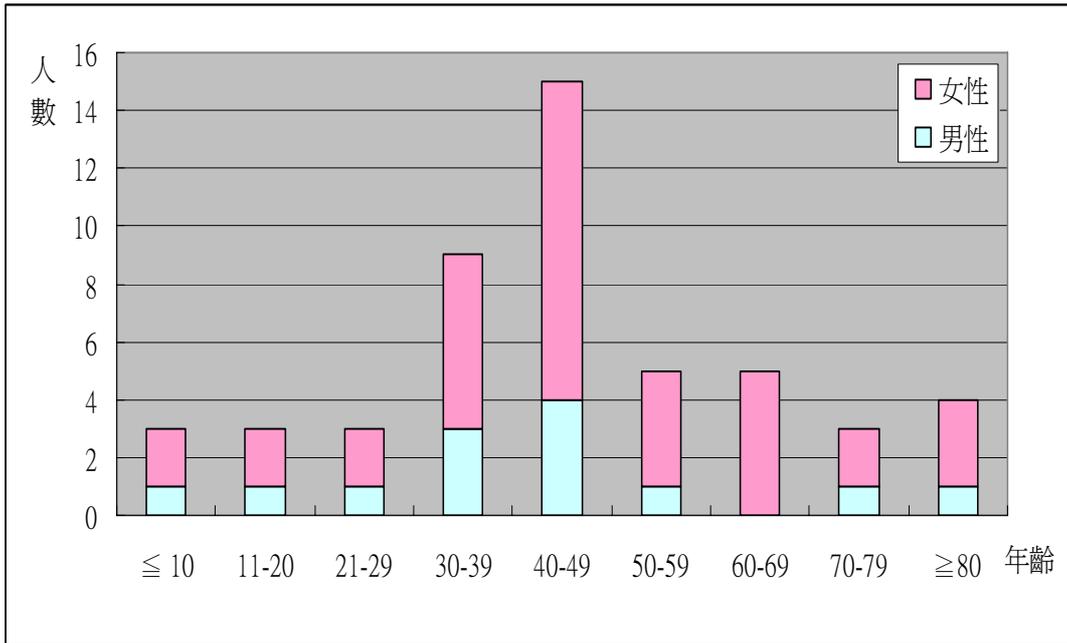
以亂數表隨機抽樣 50 名病人，回溯性的進行病歷閱讀，並詳細記載個案之換藥日期、6 個月間 free T4 及 TSH 檢查值，以及此期間之藥品劑量是否曾有更改，以觀察其檢驗值與換藥前後藥品劑量之變化，並進行描述性統計分析。

研究結果

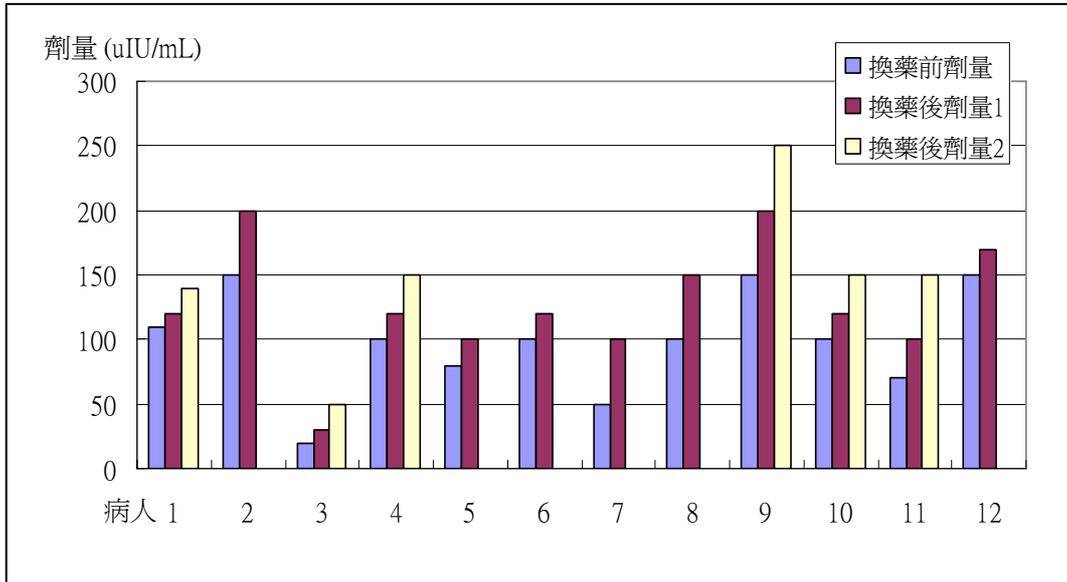
TSH 檢驗值的變化呈現了甲狀腺機能低下的治療是否達到預期，50 名隨機抽樣病人中，有男性 13 名，女性 37 名，年齡分佈自 1-91 歲，中間值為 44.5 歲(圖一)。初步發現有 15 名患者 TSH 明顯增加並大於正常值，其中有 12 名因而調升給藥劑量，這當中有半數曾有 2 次調升劑量的紀錄(圖二)。另外有一名病人因換藥初期劑量已進行調整，所以其 TSH 值雖然增加但仍維持在正常範圍。在 15 名 TSH 檢驗值增加的病人中，TSH 大於 5 uIU/ml 有 6 名、TSH 大於 10 uIU/ml 有 1 名、大於 20 uIU/ml 有 4 名、大於 40 uIU/ml 有 1 名、大於 70 uIU/ml 有 1

名、大於 80 uIU/ml 有 1 名、大於 90 uIU/ml 有 1 名(圖三)，可見藥品更換後其導致 TSH 之變化因人而異，但明顯上升且達異常數值者已

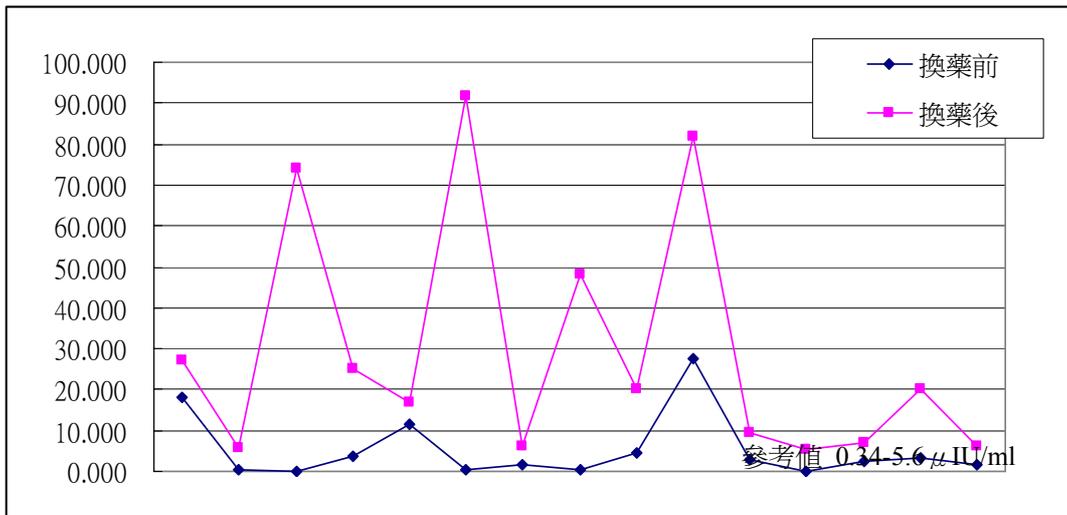
佔抽樣人數的 30%，具有統計上的顯著差異。在 50 名抽樣病人中，其 free T4 檢驗值並未有明顯變化。



圖一 抽樣病人性別、年齡分佈情形



圖二 換藥前後藥品使用劑量變化情形 (12 名病患)



圖三 換藥前後 TSH 檢驗值變化情形 (15 名病患)

討論與結語

療效不等經常發生於藥品更換之後由臨床醫師或病人反應給藥局，本文提供相關療效評估方法之建議，以確認藥品療效不等的分布情形及嚴重程度，並依評估結果提供醫院藥事委員會作為藥品選用、治療建議及引進之政策參考。此成分藥品當時僅餘一家廠商供應，並無其他藥廠生產同成分藥品可供替代，故本院藥委會建議臨床醫師密切留意病人 TSH 及 free T4 數值之變化，並依檢驗值調整劑量。此外，若發現藥品導致之不良反應報告有增加的趨勢時，亦可進行不良反應評估，其研究方法可選擇使用問卷訪談或附加診斷碼進行資料蒐集。

以病人就醫資訊進行療效評估是為了解決或確保病人用藥的安全性及有效性，但此類研究因涉及個人資料保護議題，所以在資料處理上須特別注意資料之去個人化。另療效不等評估對於病人用藥的品質

及安全具有重大的意義，對於藥劑部門是重要但卻需耗費人力才能完成的事，在衛生署積極推動療效不等通報的同時，對於高品質療效不等評估的落實也建議提供相對的鼓勵機制。

參考資料

1. P D Sachdeva, et al. Drug utilization studies-scope and future perspectives. International journal on pharmaceutical and biological research. 1(1): 11-17, 2010.
2. Pharmacotherapy principle & practice 2nd edition, 2010。 p.763-781.
3. Bertram G katung：基礎與臨床藥理學 (Basic & Clinical Pharmacology)，第八版，台北，合記圖書出版社，2004 年。
4. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach 7th edition, 2008。P.1243-1263.

專題報導

ADR 通報之藥品分析-Carbamazepine

陳怡珊、謝維清

佛教慈濟綜合醫院 藥劑部

審稿：林美淑（台大醫院企劃室管理部 副主任）

前言

自民國 88 年至 100 年 9 月，carbamazepine 相關之藥害給付案例總計 89 件，是歷年來給付案排行第 2 位之可疑藥品，僅次於 allopurinol 的 94 件¹。Carbamazepine 相關藥物不良反應之通報件數，自全國藥物不良反應通報系統建立後通報案例亦排行前十名直到 96 年，也是抗癲癇藥中僅次於 phenytoin 的高通報率藥品²。

藉由阻斷神經細胞鈉離子通道 (Na^+ channel) 或其他未知機轉，carbamazepine 降低多重突觸反應 (polysynaptic response) 及阻斷強直後肌收縮加強 (Post-tetanic potentiation, PTP)，進而產生穩定神經的效果³。除了抗癲癇的作用外，臨床上 carbamazepine 尚可用於控制疼痛及

穩定情緒，目前衛生署核准 carbamazepine 藥品之適應症為：癲癇症、三叉神經痛、腎原性尿崩症、雙極性疾患、原發性舌咽神經痛等。然而根據統計，民國 91 年台灣地區處方之 carbamazepine 僅有約 41% 用於衛生署核可之適應症⁴。

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中 carbamazepine 相關案例的蒐集與分析，以了解臺灣地區 carbamazepine 相關藥物不良反應之型態表現及相關資料統計，提供醫療人員及民眾參考。

資料分析與結果

此次分析收集了截至 2011 年 3 月 8 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因使用 carbamazepine 引起之不良反應案例，個案基本資料

詳見表一。調查期間全國疑似因 carbamazepine 引起之不良反應通報案件總計 811 例。依性別分析，男性計 387 例 (47.7%)，女性計 423 例 (52.2%)，未註明有 1 例。病患的年齡主要分佈於 40 歲以上，佔總通報案例的 56.4%，有 157 例年齡未知 (19.4%)。

表一、通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	811	100.0
性別		
男性	387	47.7
女性	423	52.2
未註明	1	0.1
年齡分佈		
0-9	23	2.8
10-19	35	4.3
20-29	63	7.8
30-39	76	9.4
40-49	123	15.2
50-59	114	14.1
60-69	98	12.1
≥70	122	15.0
未知	157	19.4

不良反應之特性整理於表二，依不良反應的結果分析，有 10 例為「死亡」：其中 5 例為史蒂文生氏強生症候群、1 例為毒性表皮溶解症、1 例為白血球減少症，相關性均評為可能或極有可能，另有 3 例則分別評為不相關、存疑以及資料不全。另，「危及生命」有 36 例：皮膚系統的不良反應佔了 30 例，其中史蒂文生氏強生症候群 23 例、毒性表皮溶解症 6 例、DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, 伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應) 1 例；血液系統佔了 3 例，分別為顆粒性白血球缺乏症、嗜中性球減少以及血小板減少；1 例為急性肝衰竭，以上案例相關性均評為可能或極有可能，1 例評為「存疑」。2 例「造成永久性殘疾」的案例之不良反應為史蒂文生氏強生症候群。以不良反應型態來分析：14.9% 為型態 A (通常與藥品劑量及其藥理作用有關，為較常見之不良反應)，84.7% 為型態 B (通常與病患體質特异性有關，而與劑量的關連性較低，

表二、不良反應特性

項目	個數	百分比(%)
不良反應結果		
死亡	10	1.2
危及生命	36	4.4
造成永久性殘疾	1	0.1
導致病人住院	295	36.4
延長病人住院時間	40	4.9
需作處置以防永久性 傷害	163	20.1
非嚴重不良反應	260	32.1
未註明	6	0.7
不良反應型態		
A	121	14.9
B	687	84.7
未註明	3	0.4
藥物不良反應之處置		
停藥	173	21.3
停藥，並投與解藥	364	44.9
停藥、改變藥物治療	52	6.4
投與解藥，並改變藥物 治療	40	4.9
未停藥，但投與解藥	8	1.0
減輕藥物劑量	12	1.5
減輕藥物劑量,並投與 解藥	2	0.2
未處理，密切觀察情況	6	0.7
急救	7	0.9
其他	138	17.0
未註明	9	1.1

項目	個數	百分比(%)
嚴重度		
輕度	135	16.6
中度	519	64.0
重度	123	15.2
無法評估	34	4.2
相關性		
無法評估	18	2.2
資料不全	2	0.2
存疑	13	1.6
可能	380	46.9
極有可能	383	47.2
確定	11	1.4
不相關	4	0.5

為較罕見而不可預知之不良反應)。
不良反應之處置以停藥或合併其他處置的 629 例佔多數，包括：「停藥」173 例、「停藥並投與解藥」364 例、「停藥且改變藥物治療」52 例及「投與解藥，並改變藥物治療」40 例。依不良反應的嚴重度分析：519 例 (64.0%) 的個案為「中度」(需治療、導致住院或延長住院時間至少一天)；「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) 有 123 例；另有：135 例「輕度」

(無需治療、不用解藥)、34 例「無法評估」。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大多數個案與可疑藥品是有相關的，總計 774 例 (95.5%)，分別為「確定」11 例、「極有可能」383 例以及「可能」380 例。

表三將所有通報的不良反應症狀依系統加以分類，總計通報症狀有 909 例。70.7% 的不良反應症狀發生於皮膚系統，其中以史蒂文生氏強生症候群 285 例最多，其次為皮疹 273 例，毒性表皮溶解症、多形性紅斑則各有 22 例；胃腸道系統有 74 例，件數雖佔第二位，但所佔比例遠低於皮膚系統，不良反應主要以口腔潰瘍、噁心/嘔吐居多；神經系統不良反應計 56 例，多以頭暈表現；血液系統總計 37 例，均為血球減少相關不良反應，以白血球減少、血小板減少居多；肝膽系統總計 19 例通報，包括肝炎、肝指數上升、肝毒性等，嚴重的肝衰竭則有 1 例；精神系統有 16 例，多以意識不清表現，另有幻覺、失去方向感等；其他通報件數較多的症狀有：發燒 30 例、低血鈉 8 例、

肌肉無力/肌肉痛 5 例等。

討論

皮膚系統

相較於白人每 10,000 人 1 至 6 位的發生率，亞洲人因服用 carbamazepine 而發生史蒂文生氏強生症候群的比率高出 10 倍或更甚。³ 在台灣、新加坡、馬來西亞等東南亞地區，carbamazepine 是最常見的史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症的病因⁵。Chung 等人於 2004 年發表了祖先為中國漢民族的病患，其使用 carbamazepine 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症和是否帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502(Human Leukocyte Antigen-B*1502)有高度的相關性⁶。為此，衛生署持續監測並發佈相關公告：民國 96 年 9 月要求所有含 carbamazepine 成分藥品之仿單均加刊「可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 carbamazepine 成分藥品前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-

表三、不良反應症狀分析

不良反應系統分類	案例數(%)	症狀(案例數)
皮膚系統	643(70.7)	史蒂文生氏強生症候群(285)、皮疹(273)、毒性表皮溶解症(22)、多形性紅斑(22)、搔癢(12)、水腫(8)、蕁麻疹(7)、水泡(4)、DRESS(3)、血管性水腫(2)、紅斑性狼瘡(1)、帶狀疱疹(1)、掉髮(1)、脫皮(1)、濕疹(1)
胃腸道系統	74(8.1)	口腔潰瘍(46)、噁心/嘔吐(18)、口乾(3)、厭食(2)、口腔紅腫(1)、腹痛(1)、解黑便(1)、牙齦增生(1)、喉嚨痛(1)
神經系統	56(6.2)	頭暈(33)、嗜睡(12)、癲癇(7)、頭痛(4)、癱瘓(2)、共濟失調(2)、步態不穩(2)、腦病變(1)、語言障礙(1)、麻木(1)、錐體外症候群(1)
血液及淋巴系統	37(4.1)	白血球減少(16)、血小板減少(14)、全部血球減少(2)、兩種血球減少症(2)、嗜中性白血球減少(2)、顆粒性白血球缺乏症(1)
肝膽系統	19(2.1)	肝炎(12)、肝指數上升(2)、肝毒性(2)、肝功能異常(2)、肝衰竭(1)
精神系統	16(1.8)	意識不清(10)、幻覺(2)、失去方向感(1)、抑鬱(1)、緊張(1)、譫妄(1)
內分泌及新陳代謝系統	11(1.2)	低血鈉(8)、高血鉀(1)、甲狀腺低下(1)、體重增加(1)
肌肉骨骼系統	7(0.8)	肌肉無力(4)、肌肉痛(1)、頸部僵硬(1)、抽筋(1)
心臟血管系統	5(0.6)	低血壓(2)、心跳徐緩(1)、心跳過速(1)、房室傳導阻斷(1)
其他	41(4.5)	發燒(30)過敏(2)視力模糊(2)複視(2)耳鳴(1)尿液滯留(1)結膜炎(1)眼睛潰瘍(1)陽萎(1)
總計	909	

說明:每一個個案可能有一個以上通報症狀,因此不良反應症狀案例數會大於個案總數。

B*1502 基因」。民國 97 年 11 月 26 日因美國食品藥物管理局發佈 phenytoin 或 fosphenytoin 等癲癇治療藥物可能產生之史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症可能與 HLA-B*1502 相關之警訊，衛生署再次發佈新聞稿：提醒醫師為病患處方抗癲癇藥物時應謹慎監視嚴重皮膚不良反應。而根據 Chen 等人在國內的研究，若此族群病患於首次使用 carbamazepine 之前先行檢測是否帶有 HLA-B*1502 之基因，則可降低此類病患發生史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症之機率⁷。因為 90% 發生史蒂文生氏強生症候群的病患都在投藥的最初幾個月內發生，故不建議已長期使用 carbamazepine 之病患接受上述檢測³。健保局也自民國 99 年 6 月起將符合 carbamazepine 藥品適應症使用者之首次用藥前 HLA-B *1502 基因檢測納入健保給付項目，並要求將檢測結果註記於健保 IC 卡之過敏藥物欄位，提供醫師在開立該類藥物時的參考，以避免產生嚴重的藥物傷害。民國 99 年 6 月

11 日衛生署再次公告含 carbamazepine 成分藥品修訂仿單，強化皮膚不良反應之刊載內容，並提醒「本藥品非一般止痛藥品（例如：非類固醇抗發炎劑（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）等），請確實依適應症範圍投藥。並在臨床許可下，儘量以小劑量開始，緩步漸增治療劑量，以利監視皮膚或黏膜症狀出現，及時停藥」，100 年 9 月 15 日則公告含 carbamazepine 成份藥品之風險管控計畫書。值得注意的是，史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症初期常以喉嚨痛、眼睛痛、發燒等類似感冒症狀表現，一般民眾未經提醒極易忽略，而僅僅到診所甚或自行服藥試圖緩解不適，反造成病情的延誤。此次的通報案例中不良反應症狀為：口腔潰瘍、口腔紅腫、喉嚨痛、眼睛潰瘍、發燒等之案例，雖通報者未註明為史蒂文生氏強生症候群，但可能為史蒂文生氏強生症候群之初期症狀，需密切監視。其他皮膚系統之不良反應則有：皮疹，多形性紅斑、搔癢等，症狀相對較為輕

微，另有 3 例 DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, 伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應)的通報，雖然 DRESS 發生率較低，但死亡率也約有 10%⁸。

血液系統

Carbamazepine 相關的血液學異常多以血球減少症表現，包括：白血球減少、血小板減少、全血球減少、兩種血球減少、顆粒性白血球減少症等都有報告，此次的通報個案中則以白血球減少佔多數；根據統計，服用 carbamazepine 發生白血球減少症之比率約有 10%³。一般而言，暫時且無症狀的白血球低下並不需要停用 carbamazepine，有些個案會自動回復或在低下與正常值間震盪。然而，當 PMN(Polymorphonuclear Leukocytes, 多形核白細胞)掉至 1000 cells/mcL 以下，必須持續性的監測甚至停藥。也有研究建議，當白血球低於 3000/mm³ 或嗜中性球少於 1500/mm³，就建議停用 carbamazepine⁹。血小板減少症的發

生率約萬分之 0.5，大多發生於服用 carbamazepine 後 2 週內，也有少數案件是發生於長期服藥，但停藥 1 週後血小板數量通常可回復。¹⁰ 顆粒性白血球減少症是 carbamazepine 相關血液不良反應中較為嚴重的一種，但發生率屬極罕見，根據統計約僅百萬分之 6。為避免發生血液學嚴重不良反應，血液的監測是必須的：當白血球或血小板低下時，需密切監測；當出現再生不良性貧血時，建議照會相關科別醫師；若出現骨髓抑制時，則建議停用藥^{3,11}。

肝膽系統

γ -GT (Gamma-glutamyl Transferase) 上升是 carbamazepine 較常見的肝功能異常，臨床上通常無症狀，ALP(alkaline phosphatase)上升則偶爾發生，比較少見的有：轉氨基酶增加、黃疸、膽汁鬱積、肝炎等¹²。Carbamazepine 引發肝炎的機轉之一可能是其 10,11-epoxide 有毒代謝物累積所致，而同時併用 phenytoin 時，或許因為 phenytoin 的肝臟酵素誘導效果，使得有較高比率的有毒代謝物

產生，藥品相關之肝毒性也隨之增加¹³。本此分析之肝衰竭個案亦同時併用 phenytoin 以控制癲癇，然而除了前述可能機轉，phenytoin 本身也有肝毒性的報告，臨床上亦需留意合併兩種以上抗癲癇藥物治療時之毒性加成危險¹⁴。

內分泌及新陳代謝系統

Carbamazepine 的抗利尿作用曾有導致水中毒伴隨低血鈉以及意識不清的報告¹¹，服用 carbamazepine 發生低血鈉比率約 4~21.7%，年長者以及血中 carbamazepine 濃度較高者發生率略高，臨床上通常無症狀³。與 oxcarbamazepine 比較，carbamazepine 發生低血鈉比率較低：oxcarbamazepine vs carbamazepine 為 29.9% vs 13.5% ($p < 0.0001$)，而在 oxcarbamazepine 組發生嚴重低血鈉的比率也高於 carbamazepine 組(41% vs 21.3%)。此研究同時發現，不論是使用 oxcarbamazepine 或 carbamazepine，40 歲以上之發生率均較高(62.2% vs 10%; 20.6% vs 7.9%, $p < 0.0001$)¹⁵。Carbamazepine 可能因

為增加了肝臟對 thyroid hormone 的清除以及對下視丘的抑制而出現甲狀腺低下的現象。研究觀察了 40 名服用 carbamazepine 控制癲癇的個案，在服藥後 2 個月、12 個月監測血中 thyroxine 均有下降的現象，然而並未出現臨床症狀，而且與 carbamazepine 的血中濃度無相關¹⁶。此次分析中有一例體重增加的個案，經查有案例報告 4 名青少年在服用 carbamazepine 後，食慾增加，且進食量增加，於 2 個月後體重上升了 7~15 公斤，服藥期間的飲食限制無法改善體重增加的問題，於停藥 2~3 個月後體重回復。作者指出，除了水份滯留與水腫可能導致 carbamazepine 相關之體重增加外，攝食過多以及脂肪的沉積也是體重增加的可能原因¹⁷。

其他

Carbamazepine 在神經方面的常見副作用，如：頭暈、嗜睡、頭痛及運動失調等，通常是輕微的，一般發生於起始劑量過高或用於年長患者時。此類不良反應通常與劑量有關，

在數天內即會自動緩解，也可藉由血中藥物濃度的監測得知是否有過量之情形，以進一步調整用量¹²。雖然 carbamazepine 為治療癲癇的藥物，但也有報告指出當用於一般非典型失神發作（generalized atypical absence seizure）之病童時，癲癇症狀有加劇之情形¹⁸。Carbamazepine 相關之精神方面的不良反應則極罕見，此次分析案例中有較多的意識不清之通報，其他如幻覺、抑鬱、緊張等則僅有零星個案，嚴重度也多為輕至中度。2008 年，美國食品藥物管理局分析了 199 個安慰劑對照之臨床研究，發現病患服用 carbamazepine 等 11 種抗癲癇藥物有增加病患自殺意圖或自殺行為之風險。自殺意圖風險的增加在服藥 1 週被觀察到，而且持續至少 24 週。建議服用該類藥品時應密切監視患者用藥後是否有自殺傾向或者其他異常行為，如：焦慮、激動、敵意、躁狂症以及輕躁狂等¹⁹，衛生署亦在同年發佈警訊以提醒醫療人員及病患，使用抗癲癇藥物嚴防自殺傾向。

結語

由全國藥物不良反應通報資料庫可明顯看出國人使用 carbamazepine 相關之不良反應大多以皮膚系統表現，而症狀自輕微可自癒的皮疹乃至高致死率的史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症皆有通報，因此建議處方含 carbamazepine 成份藥品需特別提醒病患需特別注意可能發生的皮膚不良反應並及早治療。台灣地區 carbamazepine 相關史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症的高通報率一方面或許是基因所致，但如前所述 carbamazepine 在國內超過 50% 的 off-label（藥品核准適應症外）使用也確實提高不良反應發生的風險。在此藥物基因學的時代，期能藉由處方開立前之基因篩檢以選擇風險較低的用藥，並配合衛生主管機關相關規範，如此安全而合理處方藥品方能保障用藥安全。

參考文獻

1. http://www.tdrf.org.tw/ch/05knows/kno_07_main.asp?bull_id=4199.
2. <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>
3. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/14/2011)
4. 林恩萱: Carbamazepine 藥品核准標示外使用 (Off-Label Use) 之研究。國立陽明大學衛生福利研究所碩士論文, 2005。
5. Hung SI, Chung WH, Chen YT. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalized medicine. *Personalized Medicine* 2005;2(3):225-37
6. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486
7. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33
8. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* 2001;8(1): 5
9. Russell T, Joffe MD, Post RM, et al: Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985;142(10):1196-1199.
10. Ishikita T, Ishiguro A, Fujisawa K, et al. Carbamazepine-induced thrombocytopenia defined by a challenge test. *Am J Hematol* 1999; 62(1):52-5.
11. Product Information: Tegretol(R)-XR oral extended-release tablets, carbamazepine oral extended-release tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2011.
12. “培力”卡馬平長效膜衣錠® 200 毫克 (Carmazine C.R. Film Coated Tablets 200mg “P.L.”) 中文仿單
13. Soffer EE, Taylor RJ, Bertram PD, et al. Carbamazepine-induced liver injury. *Southern Medical Journal*

- 1983; 76(5): 681-3.
14. Gram L, Bentsen KD. Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;97:81-90.
15. Dong X, Leppik IE, White J, et al: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65(12):1976-8.
16. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, & Myllyla VV: Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989; 46(11):1175-8.
17. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, et al: Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14(3):251-5.
18. Snead OC & Hosey LC: Exacerbation in seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med* 1985; 313:916-21.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety/InformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>

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：行政院衛生署食品藥物管理局
發行人：蕭美玲
總編輯：翁菟菲
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 翁菟菲 陳文雯 陳本源 黃義侑 鄒玫君 劉麗玲 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 康熙州 郭壽雄 顏秀瓊
地址：台北市中正區羅斯福路一段32號2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：撰思文創事業有限公司