



# 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.June.Vol.34

### 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.....	8
醫材回收事件.....	8

#### 專題報導

Erythropoietin 和 darbepoetin 造成紅血球再生不良症之案例報告—由不良反應通報了解藥物監視系統的角色.....	10
一線抗肺結核藥物常見之藥物不良反應.....	19

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. 食品藥物管理局說明含 orlistat 成分藥品之用藥安全資料 (2011 年 04 月 18 日刊於 ADR 網站)

近期加拿大之研究報告指出，透過回溯性觀察加拿大 953 位初次使用 orlistat 成分藥品病人之就醫紀錄，發現病人於使用該藥品後因腎功能問題住院之比率些微提升。惟，該研究僅是觀察性研究，無法確認該藥品與腎功能異常之關聯性，仍需進一步研究。食品藥物管理局將持續監測該藥品安全性，必要時進行再評估。

經查，我國核准含 orlistat 成分藥品之許可證共 9 張，作為控制體重使用。另查，國內藥品不良反應通報資料，尚無發現使用該藥品導致腎功能異常之通報案件。

衛生署曾於 96 年提醒使用該藥品應小心膽結石之不良反應；98 年及 99 年亦提醒使用該藥品應謹慎監視肝功能情形。食品藥物管理局再次提醒醫師，為病人處方該成分藥品時，應謹慎評估其利益及風險，並嚴密監控病患不良反應之發生。病患倘若用藥期間出現肝功能異常情形（如虛弱、疲倦、發燒、眼睛或皮膚變黃（黃疸）或棕色尿液）或膽結石之症狀（如腹痛），應立即就醫。

摘自：<http://www.reuters.com/article/2011/04/12/us-health-kidney>

#### 2. 立法院三讀通過藥害救濟法部分修正條文，將放寬藥害救濟給付要件 (2011 年 04 月 20 日刊於 ADR 網站)

立法院 2011 年 4 月 19 日，三讀通過藥害救濟法部分條文修正案。未來國人如有「適應症外使用藥品」而受害之情形，經審議後認定符合用藥當時之醫學原理及用藥適當性者，亦可獲得藥害救濟給付，衛生署食品藥物管理局將配合立法院所通過的附帶決議，加強相關配套措施，以保障病人的用藥安全。

本次藥害救濟法的部分條文修正，除配合法制體例做修正外，最重要的

修正是新增第 13 條第 8 款的但書。在原有的制度下，藥品如未依許可證所載之適應症或效能而使用，受害者無法獲得藥害救濟給付，但依新修正條文，對未依照藥品許可證所載之適應症或效能使用藥品（即適應症外使用藥品），只要符合用藥當時之醫學原理，並具用藥適當性，民眾就仍可依法申請藥害救濟，至於是否給予藥害救濟給付，仍必須由「衛生署藥害救濟審議委員會」審議。此外，隨案也通過 3 項附帶決議：(1) 未來藥害救濟委員會在審議案件時，如發現醫師不當開立仿單適應症外使用藥品處方時，應移送主管機關懲處，(2) 藥商依法不得對「適應症外使用藥品」進行行銷，主管機關對此應加強管制，(3) 所謂「符合當時醫學原理」的認定，由衛生署藥害救濟審議委員會依用藥當時具公信力的醫學文獻個案為之。

衛生署食品藥物管理局將依此次藥害救濟法修正條文及附帶決議之內容加強相關配套措施，以期在放寬藥害救濟同時，亦能保障病人用藥安全。

摘自：<http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=7483&classifysn=4>

### 3. 食品藥物管理局說明含 benzocaine 成分外用口腔止痛藥品之用藥安全資訊 (2011 年 04 月 20 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局(FDA)近期發布含 benzocaine 成分之口腔止痛藥品之用藥安全資訊，依據美國藥品不良反應資料，發現多起使用該成分藥品引起變性血紅素血症(methemoglobinemia)之個案，尤其是 2 歲以下的嬰幼兒，且多為民眾自行購藥給嬰幼兒使用。因此，美國 FDA 建議民眾，除非在醫療專業人員的建議及監督下，該藥品勿使用於 2 歲以下嬰幼兒，成人亦應遵循仿單(藥品說明書)相關內容使用。美國 FDA 將持續追蹤評估該藥品之安全性。

經查衛生署核准含 benzocaine 成分之口腔止痛藥品許可證共有 9 張，所核准適應症為「緩解牙齦腫痛及齒痛之用途」，其中軟膏劑型 4 張(3 張為醫師處方藥品，1 張為指示用藥)；液劑劑型 5 張，皆為指示用藥。復查，全國藥物不良反應通報系統資料，並無疑似使用含 benzocaine 成分口腔止痛藥品產生變性血紅素血症(methemoglobinemia)之不良反應通

報案件。食品藥物管理局將持續密切監控其風險效益，並隨時追蹤該類藥品之安全相關訊息。

衛生署食品藥物管理局提醒民眾，除非在醫療專業人員的建議及監督下，該類藥品勿使用於2歲以下嬰幼兒，成人亦應遵循仿單(藥品說明書)相關內容使用。倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫。此外，民眾在貯放該類藥品時，應放置於兒童無法觸及處，以免誤用藥品。同時提醒醫師為病人處方該類藥品前，應謹慎評估其臨床效益及風險，同時嚴密監視病人不良反應之發生，如頭痛、呼吸急促、心跳加快...等症狀。

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

<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/>

#### 4. 食品藥物管理局說明含 pioglitazone 成分藥品之藥品安全資訊 (2011年06月20日刊於ADR網站)

美國FDA近期發布 pioglitazone 成分藥品之用藥安全資訊，依據研究發現病人長期服用該藥品可能會增加罹患膀胱癌之風險，美國FDA要求含 pioglitazone 成分藥品應於仿單加刊相關警語及注意事項，加刊內容為「服用此藥品超過1年以上，可能增加膀胱癌風險」。另查，我國藥物不良反應通報資料，尚無疑似使用含該成分藥品導致膀胱癌相關不良反應之通報案件。我國食品藥物管理局已儘速蒐集彙整國內外所有資料，將於近期內召開藥物安全評估委員會，評估該成分藥品之臨床效益與風險。Pioglitazone 屬於 thiazolidinedione 類(TZDs)之第二型糖尿病治療藥物，衛生署於90年核准含 pioglitazone 成分藥品，迄目前為止含該成分藥品許可證共25張，用於治療第2型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)。食品藥物管理局提醒醫師，勿處方該藥品於活動性膀胱癌之病人，對於已有膀胱癌病史之病人，應謹慎評估其血糖控制與復發膀胱癌風險，審慎處方。同時亦應提醒病人如服藥後出現血尿、尿急、小便疼痛、背或腹部疼痛等症狀時，應立即回診告知醫師，並鼓勵病人閱讀相關之用藥說明，倘病人有疑慮或疑問，切勿自行停藥，應立即諮詢藥師或處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm226257.htm>

**5. 食品藥物管理管理局說明戒菸輔助藥品 Champix® 之用藥資訊 (2011年 06 月 28 日刊於 ADR 網站)**

美國 FDA 發布 varenicline 成分戒菸輔助藥品之用藥資訊，依據臨床試驗資料，發現既有心血管疾病之病患使用含該成分藥品時，可能會些微提升心血管相關副作用之發生率，因此要求含該成分藥品仿單加刊相關警語與注意事項。我國該藥品許可證持有廠商已向衛生署食品藥物管理局說明，將依美國 FDA 仿單修訂內容，進行仿單內容更新。經查，衛生署核准含 varenicline 成分藥品，為衛署藥輸字第 024648 號及 024649 號 戒必適膜衣錠 1 毫克及 0.5 毫克 (Champix film coated tablet 1.0 mg and 0.5mg)，所核適應症為「戒菸輔助劑」。該藥品仿單之「副作用」已刊載「不常見：心絞痛、心律不整、心搏徐緩..」等內容。另查，我國藥物不良反應通報資料，尚無疑似使用含該成分藥品導致心血管相關不良反應之案件。

食品藥物管理局提醒醫師，處方含該成分藥品前，應謹慎評估病患心血管功能，病患服藥期間，亦應嚴密監控病患心血管相關不良反應之發生。同時提醒病患，吸菸是影響心血管功能之重要危險因子之一，使用該藥品能夠幫助戒除菸癮，但是既有心血管疾病之病患使用含該成分藥品，可能會些微提升心血管相關副作用之發生率，因此病患當發現疑似心血管副作用之症狀時（如呼吸急促或呼吸困難、胸痛），應儘速回診原處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm259469.htm>

## 二、醫材安全資訊

### 1. 羅氏全自動”達可”C 型肝炎病毒量核酸檢驗套組安全警訊 (2011 年 06 月 20 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test 羅氏全自動”達可”C 型肝炎病毒量核酸檢驗套組

製造商：Roche Molecular Systems Inc 公司

警訊摘要：Roche Molecular Diagnostics 發現其產品 COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test(產品編號 03568547190, 所有批次), 有極罕見的發生機率會低估基因型 4 中一小部份族群患者的 HCV 病毒量約 1.0-1.5 log<sub>10</sub> , 其原因並非由於基因序列不符合所造成, 此現象並不是由客戶投訴檢驗臨床檢體發生問題而被鑑定出來的。

Roche Molecular Diagnostics 之後會將這樣的訊息加注在產品說明書中。

建議事項：COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test 使用者應注意, 在極罕見的情況下, 由於 HCV 病毒複雜的基因體與結構, 基因型 4 中一小部份族群患者檢體的病毒量會被低估, 該現象與 COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test 偵測引子與探針涵蓋的病毒基因體範圍內發生基因突變無關。使用者在解讀 COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test 結果時應該參照所有相關的臨床表現與實驗室其他檢驗結果。

注意：當 COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan HCV Test 的檢驗結果相較於其他相關臨床表現與實驗室檢驗標誌出現不一致的現象時, 請審閱之前的檢驗結果。

國內情形：

經聯繫, 台灣 C 型肝炎患者中屬於基因型 4 的比例是很少的, 根據文獻調查非 1、2 或 3 型者佔 8%, 亦即基因型 4、5、和 6 合計約 8%。本試劑從 2008 年台灣上市後未曾有客戶抱怨檢驗數據有低估或與其他臨床指標矛盾不符合的情形。此訊息目前正在進行客戶通知中, 台灣羅氏醫療診斷設備股份有限公司會確保客戶瞭解並遵循正確的判讀規則。

摘自：[http://www.swissmedic.ch/recalllists\\_dl/04487/Vk\\_20110419\\_18-e1.pdf](http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04487/Vk_20110419_18-e1.pdf)

## 2. Varian Clinacs 直線加速器安全警訊(2011年06月20日刊於ADR網站)

醫材名稱：Type III Wedge Assemblies on All Varian Clinacs"萬力" 直線加速器

製造商：Varian Medical Systems Inc.

受影響規格：H14、H18、H29、H27

警訊摘要：Varian 已確定一個異常，將楔型板固定在托盤上的螺絲在長時間使用後可能失效。掉落的楔型板 (wedge body) 造成病人及操作人員有受傷的風險。失效的風險與楔型板的使用次數有正相關，且只有在多年的使用後較為顯著。使用較重的楔型板時失效的風險也會提高。

建議事項：立即檢查所有楔型板上是否有缺少或受剪力斷裂的螺絲組件。如果有發現即立即通知原廠。

國內情形：經聯繫洽泰企業有限公司，確認「目前有受影響的機器皆已完成螺絲檢查或更換」。

摘自：[http://www.swissmedic.ch/recalllists\\_dl/04480/Vk\\_20110419\\_02-e1.pdf](http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04480/Vk_20110419_02-e1.pdf)

## 3. 貝克曼 Unicel DxH800 庫爾特血液分析系統安全警訊 (2011年06月21日刊於ADR網站)

醫材名稱：UniCel DxH 800 Coulter Cellular Analysis System (貝克曼庫爾特 Unicel DxH800 庫爾特血液分析系統)

製造商：Beckman Coulter Inc.公司

受影響規格：Model 629029。

警訊摘要：

問題一：縱使系統自動刪除可設定小於30天內，但系統還是不會自動刪除30天內病人的統計資料。這是為了做Delta檢查而保存統計資料達30天。

問題二：最後沒有統計資料的檢驗醫令組合將會被儲存，也就是指沒有統計資料的CBC及CDR檢驗結果。

問題三：透過遠端管理系統(Remote Management System)傳遞控制檔案到實驗室間品質確保計畫(Interlaboratory Quality Assurance Program)中，DxH 800可能會無法傳遞正確的控制檔案，或者只傳遞部份被請求的控制檔

案。

未來發佈更新的 DxH800 軟體將會解決這問題。

國內情形：經聯繫，美商貝克曼庫爾特有限公司台灣分公司表示：本警訊包含 4 個關於資料庫管理及 IQAP 傳送注意事項，目前除遞交用戶所有 DxH800 相關產品訊息外，在儀器操作課程中亦已完成逐項說明。用戶將等待資訊系統轉換後才會執行檢驗作業。

問題一：客戶認同軟體邏輯，保存統計資料 Delta 檢查功能 30 天。

問題二：客戶認同軟體邏輯，留存沒有統計資料的 CBC 及 CDR 檢驗醫令。

問題三：客戶並未連結遠端管理系統執行本項功能，使用手動上傳。

摘自：[http://www.swissmedic.ch/recalllists\\_dl/04612/Vk\\_20110518\\_10-e1.pdf](http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/04612/Vk_20110518_10-e1.pdf)

## 國內藥物不良品回收事件 醫材回收事件

### 1. Dermabond Topical Skin Adhesive 回收訊息(2011 年 05 月 05 日刊於 ADR 網站)

受影響醫材：Dermabond Topical Skin Adhesive

製造商：Ethicon 公司

受影響型號與批號：

- (1) DERMABOND® Topical Skin Adhesive AHV12 CJP841
- (2) DERMABOND® Topical Skin Adhesive AHV12 CKE811
- (3) DERMABOND™ Mini Topical Skin Adhesive AHVM12

警訊摘要：本回收是起源於產品的變色報告與可能導致凝固時間延長。

建議事項：

如果現在仍擁有受影響的貨號和批號所製造的產品，您應該立即停止使用。將召回產品從庫存清單移除，並根據以下指示將之退回：

- (1) 立即將所列附件中的召回產品從庫存清單中隔離（物理性的隔離，也就是用箱子或是其它可接受的適當限制）。
- (2) 和您的顧客確認是否他們的庫存中仍然有上列產品，如果肯定的話，請他們盡快將產品寄回。

國內情形：臺灣壯生公司配合原廠自發性回收於 100 年 2 月 8 日起展開全面回收行動，於 100 年 2 月 15 日完成回收作業並回收市面上所有未使用之影響批號產品，所有回收產品亦已於 100 年 3 月 4 號進行噴漆銷毀，截至目前為止，國內及國外尚未接獲任何有關批次回收產品的不良反應事件通報。

摘自：

[http://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/EN/medDev/fca/11/2011/0571-11\\_Download\\_en.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/medDev/fca/11/2011/0571-11_Download_en.pdf?__blob=publicationFile)

## 2. Trusat Oximeter 血氧計一級回收訊息 (2011 年 05 月 05 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：

- (1) Trusat Oximeter 血氧計
- (2) Trusat Oximeter - with Expension Option 擴充選配功能

製造商：GE Healthcare Finland OY 公司

受影響規格：

- (1) Trusat Oximeter : 6051-0000-190、6051-0000-192
- (2) Trusat Oximeter - with Expension Option : 6051-0000- 191、6051-0000-193

警訊摘要：Trusat Pulse Oximeter 外部電源供應器的塑膠外殼有可能會產生破裂，內部的電路板及電壓線會曝露出來，有可能對使用者或健康照護人員產生燒傷或是觸電的可能。受影響血氧計數量超過 10 台或擴充選配功能超過 100 件請與製造商聯絡。

國內情形：經聯繫，此次影響客戶共計 50 台，奇異亞洲醫療設備股份有限公司已在 4 月 2 號製作”緊急醫療裝置正函”予該公司代理商潔昇公司，該代理商將於 4 月 30 日前發函通知其設備使用之醫療院所。同時，新品也將於近日到貨，待到貨後，將進行全面更換事宜。

摘自：

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/compli-conform/recall-retrait/\\_list/md\\_recalls\\_2011-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/recall-retrait/_list/md_recalls_2011-eng.pdf)

專題報導

## Erythropoietin 和 darbepoetin 造成紅血球再生不良症之案例報告—由不良反應通報了解藥物監視系統的角色

張家嫻<sup>1</sup>、黃金鼎<sup>1</sup>、高雅慧<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 國立成功大學醫學院藥學生物科技研究所、<sup>2</sup> 國立成功大學醫學院臨床藥學研究所

審稿：林美淑<sup>1</sup>、高純琇<sup>2</sup>（<sup>1</sup> 台大醫院藥劑部 副主任、<sup>2</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 執行長）

### 研究背景

紅血球生成素（erythropoietin；EPO）造成紅血球再生不良症（pure red cell aplasia；PRCA）的表現包含嚴重的貧血、網狀紅血球數目（reticulocyte）低下、骨髓中紅血球母細胞（erythroblasts）缺乏、紅血球生成素抗性和出現 EPO 之中和抗體<sup>1</sup>。在 1999-2004 年，美國 FDA 由不良反應通報系統中，發現了 175 件使用 Eprex® 案例（epoetin alfa；Johnson and Johnson）、11 件使用 Recormon®（epoetin beta；Roche）、以及 5 件使用 Epogen®（epoetin alfa；Amgen），過半數的案件發生在法國、加拿大、英國和西班牙等非美國地區，發生率在 2001 達到高峰，結果顯示幾乎所有的病人都是使用皮下注射，且有

92% 的病人是使用 Eprex®。藥品不良反應監視系統提供了重要的資訊來源，結合產官學界的努力，認為這個不良反應與產品的製程、操作及投予方式有關。在 2002 年中期之後，由法規單位發佈安全準則，改善了操作、儲藏和使用途徑，減少了 95% 的新發生案例<sup>2</sup>。

當時有兩個事件同時發生，其一為穩定劑的改變，其二為輸注方式的改變，故認為與產品的製程、操作及投予方式有關。在 1998 年原先在 EPO 的製劑過程中，是以人類血清白蛋白（human serum albumin）做為穩定劑（stabilizer），並在美國取得許可證後上市。然而在 1998 年起，為避免感染性病毒的散播，歐洲和加拿大認為人類血液製劑產品應停用人類血清

白蛋白。因此，在歐洲地區，Eprex® 改用 polysorbate 80 和 glycine 做為穩定劑，Recormon® 使用 polylysorbate 20、glycine、calcium chloride、urea 和 5-amino-acid complex，而由 Amgen 製造之 Epogen® 和 Aranesp® 則是採用較低濃度之 polysorbate 80 做為穩定劑。(表一) 穩定劑係為有機溶劑，在 Eprex® prefilled syringes 中會與未包覆膜衣的橡皮塞交互作用而產生滲出物，可能進而增加免疫原性 (immunogenicity)<sup>3,4</sup>，在以氟化物包覆橡皮塞之後，就改善了滲出物的問題。此外，1990 年中期，認為以皮下注射取代原本靜脈輸注方式較具成本效益<sup>5,6</sup>。而在其他蛋白質類產品，發現自行輸注時會伴隨著操作和藥品儲藏的問題，都可能誘發抗體的生成<sup>7</sup>。

由上述可知，不良反應的產品與藥品的製造、使用和個體性差異有關，在小規模的臨床試驗尚不足確保安全性，因此不良反應通報在新藥對於新藥上市之風險評估佔有即時且重要之角色。許可證廠商應對製程所

可能衍生出的問題負責，但因投予途徑而造成的不良反應差異，則需仰賴醫療專業者的評估和通報。各個環節皆顯示即時通報及資料完整性為重要之關鍵步驟。藉由本次研究，將利用我國不良反應通報資料，了解 EPO 在國內在不良反應通報之現況，以探討藥物監視 (pharmacovigilance) 之角色。

### 研究目的

1. 評估紅血球生成素造成疑似 PRCA 案件之通報品質。
2. 紅血球生成素造成疑似 PRCA 之不良反應臨床表現。

### 研究方法

自台灣全國不良反應通報系統，以 erythropoietin 和 darbepoetin alfa 為關鍵字，自 1999 年起搜尋至 2010 年 4 月 15 日止，共有 90 件通報案件。研究品項包含 epoetin alfa (Eprex®; Johnson and Johnson)、epoetin beta (Recormon®; Roche) 以及 darbepoetin alfa (Aranesp®; Amgen)。在事件的定義上包含 epoetin 的使用和出現疑似 PRCA 的

表一、各國 Erythropoietin 產品穩定劑之組成

Recombinant EPO	Epoetin Alfa				Epoetin Beta	Darbepoetin Alfa
	US Epogen®	Canada Eprex® single-use syringes	Europe Eprex®*	Australia Eprex®	Europe Recormon®*	Europe Aranesp®*
Human albumin	Yes					
Sodium chloride	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Calcium chloride					Yes	
Sodium citrate	Yes			Yes		
Citric acid	Yes					
Sodium phosphate	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes
Urea					Yes	
Polysorbate 80		Yes	Yes	Yes		Yes
Polysorbate 20					Yes	
Glycine		Yes	Yes	Yes	Yes	
Leucine					Yes	
Isoleucine					Yes	
Threonine					Yes	
Glutamic acid					Yes	
Phenylalanine					Yes	

Adapted from Rossert, J., Casadevall, N., Eckardt, K. U. ( Table 4 )<sup>8</sup>, 本表修訂已徵得原作者同意。

\*臺灣有許可證並銷售之品項。

表二、8位疑似紅血球再生性不良個案之臨床表現

個案編號/發生年度	A, 2006	B, 2007	C, 2007	D, 2007	E, 2007	F, 2007	G, 2008	H*, 2005
年齡/性別	45/F	40/F	59/F	50/M	Unknown/M	33/M	43/M	48/F
懷疑藥品	Epoetin beta	Epoetin beta	Epoetin beta	Epoetin alfa	Epoetin alfa	Epoetin beta & darbepoetin	Epoetin beta	Epoetin beta
EPO 起始時間	Jan 2004	Jan 2006	2003	2002	2000	Apr 2005	Apr 2008	Apr 1999
每週劑量	10,000 IU	7,000 IU	10,000 IU	6,000 IU	6,000 IU	5,000 IU	5,000 IU	6,000 IU
投予途徑	SC	SC	Unknown	IV	SC & IV	Unknown	SC	SC
不良反應表現	Lack of efficacy	Lack of efficacy	Lack of efficacy	Lack of efficacy	Lack of efficacy	PRCA	PRCA	PRCA
Anti-EPO antibodies test	Pending	Negative	Negative	-	Pending	Positive	-	Positive
使用 EPO 之適應症	CRF with HD	CRF with HD	CRF with HD	CRF	CRF	CRF with PD	CRF with PD	CRF with PD
不良反應之處置	Observation	Shift to Aranesp®	Shift to Aranesp® but failed, transfusion	Discontinued	Discontinued	Discontinued, and start cyclosporine therapy	Discontinued, and start immunosuppressant	Discontinued, and start immunosuppressant
相關性評估	存疑	存疑	存疑	可能	可能	可能	可能	可能

\* 為文獻搜尋之案例報告 (內科學誌; 2009:20:86-91)<sup>9</sup>, 已徵得原作者同意轉載。

Abbreviation: SC, subcutaneously; IV, intravenously; CRF, chronic renal failure; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

相關症狀，包含 PRCA、貧血、療效不佳、出現紅血球生成素之中和抗體等。考量相關性之評估仰賴通報資料之品質，依不良反應通報中心之通報資料完整性分級原則進行評估，符合下列之標準始納入分析，包含「個案之年齡及性別」、「發生之不良反應描述」、「服用藥品後不良反應發生之時序性描述」、「不良反應發生後的處置方式」、以及「懷疑藥品的品項及使用劑量」。並搜尋國內中文期刊資料庫，以「紅血球生成素」為關鍵字，搜尋相關不良反應案例報告。

### 研究結果

扣除掉重複通報，共有 87 個通報案件，有 31% 的案件沒有註明不良反應發生之時間，EPO 相關不良反應的通報時間集中於 2005 年以後，占 85%。符合所定義之疑似 PRCA 事件，共有 51 件，其中 34 件為 epoetin beta (Recormon®)、5 件為 epoetin alfa (Eprex®)、3 件為 darbepoetin (Aranesp®)，有 5 件是併用 epoetin beta 和 darbepoetin，其他 4 件無法得知使用何種 EPO 產品。進一步依通

報資料品質進行區分，屬於優良者有 3 件 (5.9%)，普通 6 件 (11.8%)，有 82.3% 的案件通報品質欠佳。其中「對不良反應之描述」的項目符合率最高，占 86.3%；「服用藥品後不良反應發生之時序性描述」次之，占 52.9%；「不良反應發生後的處置方式」和「完整通報年齡和性別者」分別占 51.0% 及 45.1%，「懷疑藥品的品項及使用劑量」之符合率最低，僅 41.2%。

排除掉一件非研究藥品之通報，及一件非紅血球生成素所導致之不良反應，符合通報資料完整性原則共 7 件。依藥物與不良反應之相關性評估結果，3 件屬於存疑，4 件屬於可能。在文獻搜尋部分，有一篇中文案例報告。8 位個案的臨床表現如表二。

### 研究討論

#### 通報來源

本研究發現通報資料中有絕大部分都是 epoetin beta (Recormon®) 的通報，epoetin alfa (Eprex®) 占的數目很少，和先前國外文獻的報告恰恰相反。此外，本研究並無法得知通

報者身分，但依藥品區分時，發現通報者的特性存在差異，Recormon®的通報內容格式相近，顯示來自相同單位，而 Eprex®的通報內容歧異度較大，顯示來自不同單位。此一結果可以自兩方面思考，其一為通報不足（underreporting），若兩者有相同市占率，單位屬性與通報案件數之比例在各藥品間應相近。其二的差異可能來自國人在紅血球生成素的使用型態與國外不同，國內以 Recormon®的使用為大宗，可能原因為 Eprex®在 2001 年初造成紅血球再生不良之嚴重不良反應，進而影響國內醫師的處方行為。由於現有資料尚不足以判斷造成此差異之成因，可利用健保資料庫進行研究，以了解此現象之全貌。由於藥品的安全性包含各個環節的使用，因此需仰賴各個資料來源的協助，無縫隙的監測才有可能偵測到藥品對安全的危害，進而即時處理和預防已知的風險。

### 通報品質

值得注意的是，國內通報品質狀況偏低，收集之資料往往不易評估相

關因果關係。此外，雖有電子化資料統一規格建檔，但相關紙本或附件無法附加完全，因此有許多案件無法有效評估，實為可惜。藥物監視（pharmacovigilance）的目的是為了掌握藥品的安全性，以現有的資料去評估和量化風險，需有足夠的完整性才得以發現問題。以本研究為例，當初美國能發現紅血球生成素造成之紅血球再生不良症，即與投予途徑有關，顯示在資料的通報上若缺乏此項資訊，便無法探究造成不良反應的可能性。因此，惟有架構完整的資料內容，並予以驗證（validation），才能有效的進行即時的訊號偵測及評估。

### 法規決策流程

歐美面對新藥的安全性資料以藥物監視系統的做為主要的監測機制，藉由詳盡的資料收集以即時性的發現安全性問題，而後續處理也需要臨床專業人員法規單位的介入。面對不良反應的處理時，各個藥政體系應對的方式不盡相同。2002 年底，歐盟即時公告在透析病人使用 Eprex®時，一律以 IV 的投予方式，下個年

度配合執行的國家，其不良反應也隨之減少了 90% 的通報案件數與發生率。相較於歐盟，考量 IV 輸注所造成的龐大費用，且非透析病人也不方便使用 IV 給藥，加拿大、新加坡和澳洲並沒有馬上跟進歐盟的變動，因此下個年度仍是陸續有不良事件發生。直至 2003 和 2004 年，加拿大、新加坡和澳洲才公告 Eprex® 在透析病人全面使用 IV 投予，而非透析病人則改用皮下注射之 darbepoetin 治療，如此才使不良反應的通報個案減少至 6 件<sup>10</sup>，顯示當時具體的法規面措施對於控制藥品不良反應產生之危害是得宜的。值得注意的是，在 Eprex® 全面使用氟化物包覆之橡皮塞後，2005 年澳洲和 2006 年加拿大重新授權使用皮下注射之 Eprex® 之無人類血清白蛋白產品。

紅血球生成素造成紅血球再生不良症為國際緊急不良反應事件之先例，結合產業界、藥政管理單位、及學術研究者之心力，探究藥品安全相關的各個步驟。基於藥物監視系統的明確發現，藥政管理單位據以要求

產業界加強通告藥品安全資訊，例如修正仿單內文之建議投予方式和加註警語，並評估可能致病之原因及假說。在學術界利用流行病學、臨床和基礎科學，了解 EPO 與 PRCA 之相關性。如一開始由法國科學家為首，找到 12 位個案<sup>1</sup>。而 FDA 不良反應通報系統透過臨床人員的即時性通報資料，估算出使用 EPO 所造成 PRCA 發生率之流行病學資料<sup>2</sup>。持續地進行跨國合作並提供通報資料，有助於凝聚診斷共識、治療方針和預後評估<sup>11-13</sup>。而藥政管理單位的職責是掌握所有之風險資訊進行評估，並執行風險管理計畫<sup>10</sup>，讓使用者的風險最小化。

### 結語

目前在產業界積極發展的生物相似性藥品，這些不良反應監視及通報的經驗可視為重要的基礎。例如歐盟目前已針對會產生罕見中和抗體的議題，提出上市前或上市後的評估要求。一旦紅血球生成素之生物相似性藥品在臺灣核准上市，需持續追蹤及監測是否仍會出現紅血球再生不

良症之案例。未來可能有更多生物相似性藥品上市，此一領域需法規單位持續關心。就目前在台灣之通報資料而言，資料的即時性和完整性尚不成熟，也欠缺發生率評估之機制，須先就此擬定改善策略，為日後進行訊號偵測及風險管理奠定基礎。

### 參考文獻

1. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;**346**:469-75
2. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JM, Kim B, Lyons EA, Trifilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, Locatelli F, Rossert J, Casadevall N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;**351**:1403-08
3. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt KU, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: Solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;**20** Suppl 3:iii33-40
4. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005;**67**:2346-53
5. Kaufman JS. Subcutaneous erythropoietin therapy: Efficacy and economic implications. *Am J Kidney Dis.* 1998;**32**:S147-51
6. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of veterans affairs cooperative study group on erythropoietin in hemodialysis patients. *N Engl J Med.* 1998;**339**:578-83
7. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J*

- Pharm Sci. 2001;**90**:1-11
8. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2004;**15**:398-406
9. 黃千惠, 王明誠, 高雅慧, 莊善安, 黃群超, 張孔昭, 黃建鐘. 紅血球生成素引起之抗體導致的純紅血球再生不良: 一病例報告. *內科學誌.* 2009;**20**:86-91
10. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, Casadevall N, Bennett CL. Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. *Transfusion.* 2008;**48**:1754-62
11. Carson KR, Evens AM, Bennett CL, Luminari S. Clinical characteristics of erythropoietin-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;**18**:467-72
12. Evens AM, Bennett CL, Luminari S. Epoetin-induced pure red-cell aplasia (prca): Preliminary results from the research on adverse drug events and reports (radar) group. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;**18**:481-489
13. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, Locatelli F, Belknap SM, McKoy JM, Lyons EA, Kim B, Sharma R, Costello S, Toffelmire EB, Wells GA, Messner HA, Yarnold PR, Trifilio SM, Raisch DW, Kuzel TM, Nissenson A, Lim LC, Tallman MS, Casadevall N. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: A follow-up report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Blood.* 2005;**106**:3343-47
- 通訊作者：高雅慧 教授  
E-mail: yhkao@mail.ncku.edu.tw  
單位：國立成功大學臨床藥學研究所  
地址：70101 台南市大學路一號

專題報導

## 一線抗肺結核藥物常見之藥物不良反應

陳一伶、戴慶玲、李炳鈺

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 藥劑科

審稿：陳芳祝<sup>1</sup>、陳昭姿<sup>2</sup>（<sup>1</sup>台北榮民總醫院胸腔部臨床呼吸生理科 主治醫師、<sup>2</sup>和信治癌中心醫院藥劑科 主任）

### 前言

結核病仍是普遍存在於全世界的慢性傳染病，尤其是未開發及開發中國家。它是由結核分枝桿菌（mycobacterium tuberculosis）所造成的感染，在初感染時，大約95%的人會因自身的免疫力而未發病，但會有終身再活化（reactivation）的潛在危險，只有5%的人在初感染後結核菌會經由血行或淋巴液之散播造成肺內或肺外結核（如：結核性腦膜炎）。2010年疾病管制局的統計資料顯示：台灣地區目前每十萬人口的結合發病率約為57人，而2008年的死亡率約為3.3人<sup>1</sup>。

對於肺結核治療的一線用藥為isoniazid (INH, H)，rifampin (RMP, R)，ethambutol (EMB, E) 與

pyrazinamide (PZA, Z)；一般的建議用藥原則為前2個月使用HRZE，後4個月使用HRE<sup>2</sup>。但這些藥物卻會明顯引起藥物不良反應，如皮疹、皮膚癢、肝炎、噁心嘔吐、關節痛等症狀<sup>3</sup>，使得原本具有藥物敏感性的病患，無法成功治療而須停藥改用效果較差的二線藥物，且須延長治療時間<sup>4</sup>。而嚴重的藥物不良反應的發生會增加住院率與門診看診次數，更是加重了醫療負擔。

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與一線抗結核藥物有相關案例的蒐集與分析，以了解一線抗結核藥物引起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

本研究分析從 2002 年 03 月至 2011 年 02 月期間，全國藥物不良反應通報系統案件中，因一線抗結核藥物引起之不良反應案例，通報個案總計有 1524 例<sup>5</sup>。男性案例數為 1028 例(67.5%)，女性為 496 例(32.5%)。因一線抗結核藥物引起的藥物不良反應病患年齡，主要分佈於老年人(≥65 歲)占 48.0%，其次為 46-64 歲(20.5%)，共佔總通報量 68.5%(表一)。依不良反應的結果，發現最多部分為非嚴重不良反應(39.3%)，其次為需作處置以防永久傷害(30.6%)。有 34 例(2.2%)發生死亡與 26 例(1.7%)危及生命。發生不良反應之後的處置，高達半數以停藥處置(32.7%)，停藥並投與解藥占 23.2%，停藥並改變藥物治療有 16.3%。分析嚴重度 63.5% 為中度，輕度有 26.5%，重度有 7.0%。所有通報案件中高達 41.5% 是極有可能，56% 可能，二者相加佔 97.5% (表二)。

將通報案件作藥物分析，發現最常被通報的的抗結核藥物組合為 HRZ (25%)，其次為 rifampin (14.8%)，

表一、 通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
<b>通報總數</b>	<b>1524</b>	<b>100</b>
<b>性別</b>		
女	496	32.5
男	1028	67.5
<b>年齡層</b>		
<18 歲	9	0.6
18~30 歲	57	3.7
31-45 歲	122	8.0
46~64 歲	312	20.5
≥65 歲	731	48.0
未知	293	19.2

EHRZ(14.6%)，個別藥物出現頻率最高為 rifampin (1109 次) 與 isoniazid (912 次)，參見圖一。再進一步分析通報個案不良反應之器官系統(依 MedDRA 標準)，發現以皮膚及皮下組織的件數最多(30.6%)，其次為肝膽疾病(23.6%)，其他器官系統參見表三。交叉比對重度通報案件(109 件)之相關性分析不良反應症狀依性別、年齡、器官系統(MedDRA)分析，還是以老年人男性患者(≥65 歲)居多，而最常被通報的器官系統則是以 hepatobiliary disorders 最多(52 件)，詳細分布情形參見圖二，一

**表二、 通報個案不良反應特性**

項目	個數	百分比 (%)
<b>不良反應後果</b>		
先天性畸形	1	0.1
危及生命	26	1.7
死亡	34	2.2
延長病人住院時間	140	9.2
非嚴重不良反應	600	39.3
造成永久性殘廢	7	0.5
需作處置以防永久性傷害	466	30.6
導致病人住院	236	15.5
未註明	14	0.9
<b>不良反應處置</b>		
停藥	499	32.7
其他	164	10.8
停藥，並投與解藥	353	23.2
停藥、改變藥物治療	248	16.3
投與解藥，並改變藥物治療	135	8.9
未停藥，但投與解藥	85	5.6
減輕藥物劑量	11	0.7
減輕藥物劑量，並投與解藥	4	0.3
未處理，密切觀察情況	21	1.4
急救	4	0.3
<b>不良反應嚴重度</b>		
輕度	404	26.5
中度	967	63.5
重度	106	7.0
無法評估	43	2.8

未註明	4	0.3
<b>不良反應可能性</b>		
可能	853	56.0
極有可能	632	41.5
確定	17	1.1
存疑	22	1.4

一旦發生重度不良反應的處置，則有 33% 的案件須停藥並投與解藥。同時，這些重度不良反應事件中，34 (32.1%) 個案件導致死亡，26 件是可能，7 件是極有可能，只有一例存疑；另有 15 (14.2%) 個案件危及生命，8 例為可能，7 例極有可能。這些重度不良反應的案件裡，34 個死亡案件中，因 hepatobiliary disorders 所導致的死亡案例為 20 例，skin and subcutaneous tissue disorders 所導致的死亡案件占 11 例，其他重度不良反應的導致臨床結果與器官系統 (MedDRA) 的分佈情形詳見圖三。

### 討論

結核病目前仍普遍存在於全世界，以發生率而言，男性比女性高，老年人比年輕人高，社會階層低的比社會階層高的高。自從 isoniazid (INH) 及 rifampicin (RIF) 在 1950 及

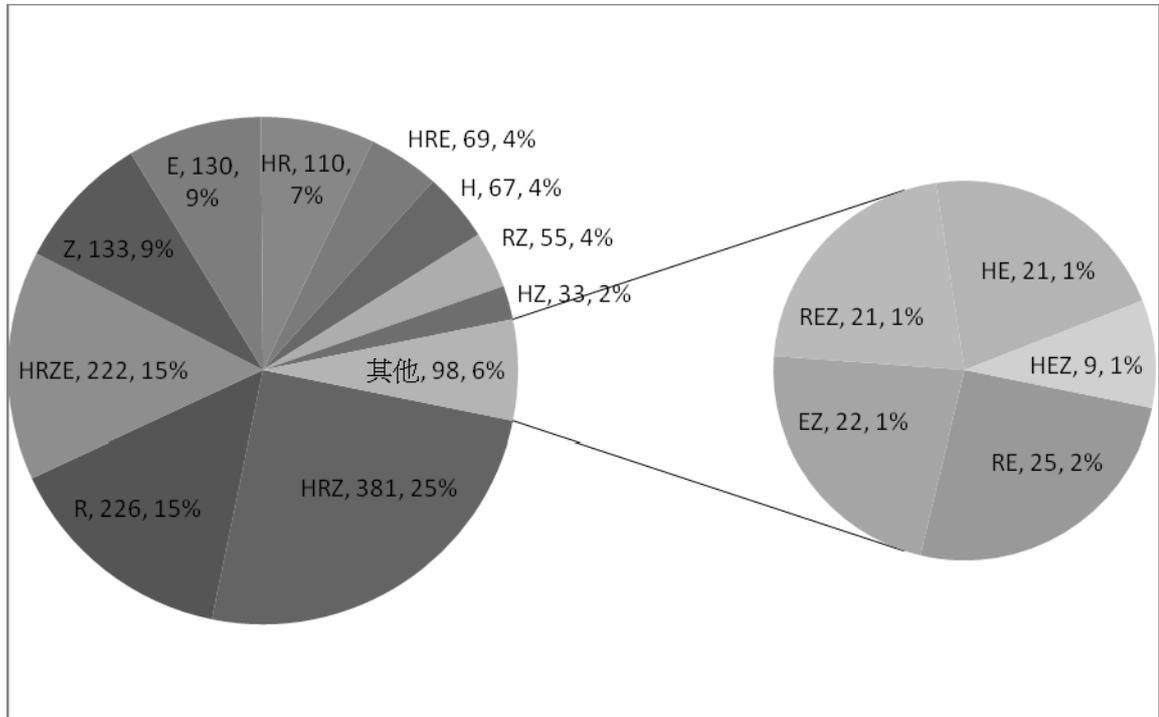
表三、通報個案不良反應之症狀與可能性之情形

不良反應種類	總計	存疑	可能	極有可能	確定
Skin and subcutaneous tissue disorders	466(30.6)	10	233	215	8
Hepatobiliary disorders	359(23.6)	1	193	162	3
Investigations	298(19.6)	5	184	106	3
Metabolism and nutrition disorders	88(5.8)	1	63	24	0
Gastrointestinal disturbance	73(4.8)	1	43	27	2
Eye disorders	70(4.6)	1	39	30	0
General disorders and administration site conditions	36(2.4)	1	19	16	0
Blood and lymphatic system disorders	34(2.2)	2	23	8	1
Nervous system disorders	33(2.2)	0	16	17	0
Immune system disorders	26(1.7)	0	14	12	0
Renal and urinary disorders	15(1.0)	0	12	3	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10(0.7)	0	3	7	0
Others	16(1.1)	0	11	5	0

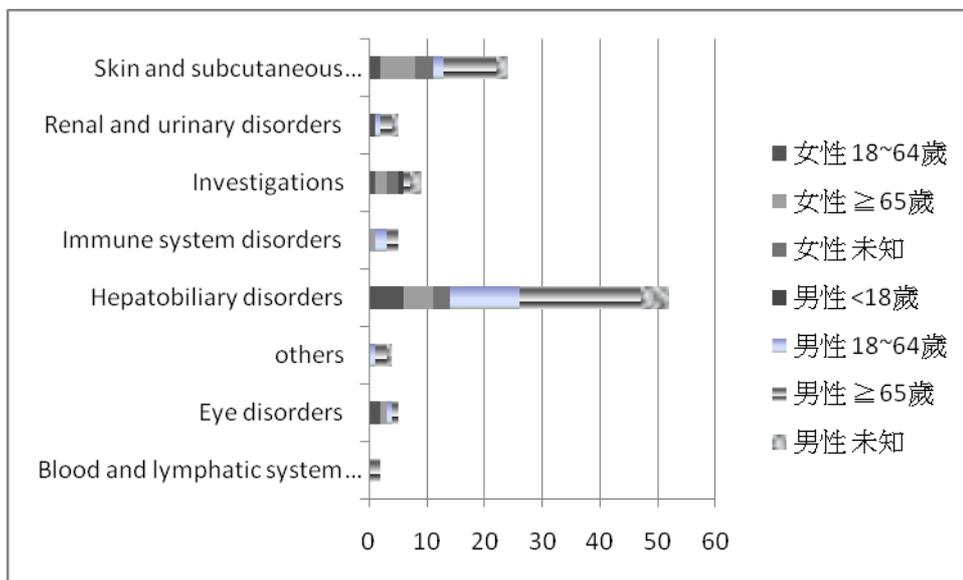
1970年代開發成功後，結核病已有很有效的藥物可治療。然而目前結核病在台灣之發生率仍居高不下，其原因固然很多，但抗結核藥物副作用多，使得結核病患者易中斷治療，無疑是抗結核治療失敗的重要原因之一。服用一線抗結核藥物的患者，會增加發

生藥物不良反應的潛在危險因子，包括女性、年齡>60歲以上、亞洲人種與感染愛滋病毒的患者<sup>6</sup>。至於，B型或C型肝炎的患者因服用一線抗結核藥物而發生重度不良反應是有相關，但目前尚未有其他文獻提出一致的看法<sup>7,8</sup>。發生不良反應的時間通常

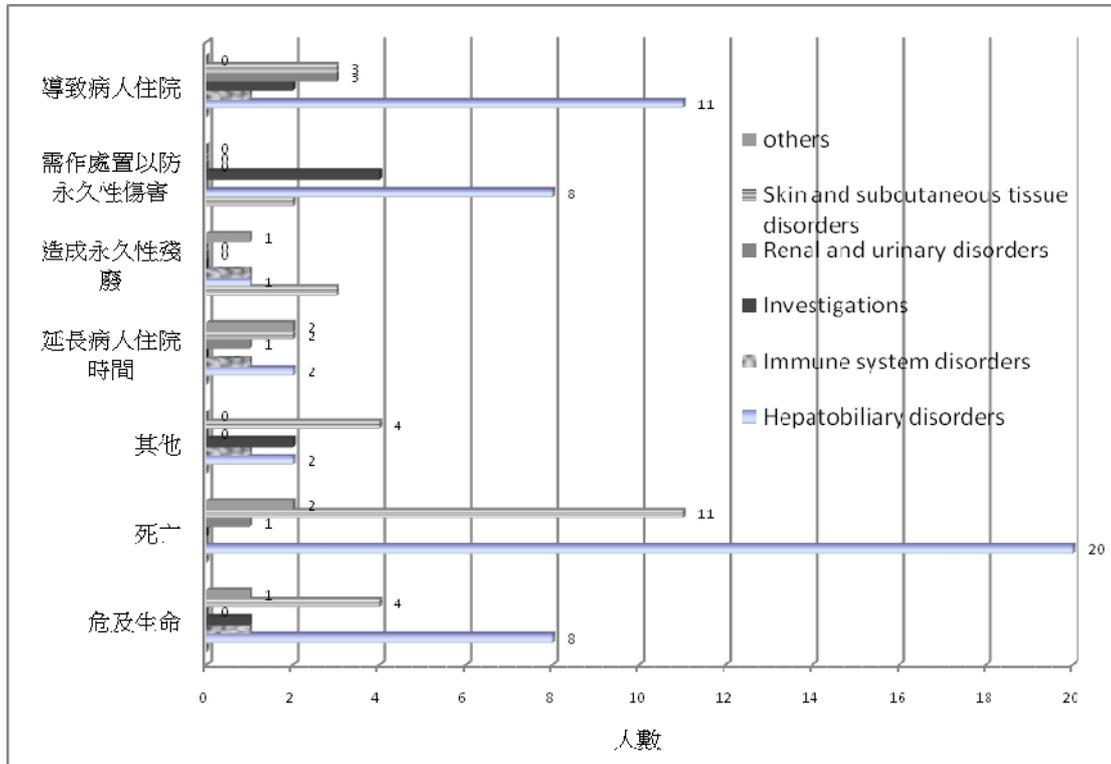
圖一、一線抗結核藥物用藥之組合情形



圖二、重度案件之性別、年齡與器官系統之分佈



圖三：重度案件之影響器官系統與結果



是在服藥第一個月內，但有時則在數月後才出現。由我們蒐集的資料裡，通報的個案裡，卻是以男性患者居多，而這些患者雖然多是高齡的患者；但是否是愛滋患者或是有病毒性肝炎則無法得知。至於，這些患者發生不良反應事件的時間，是在服藥後多久的時候，資料未齊全記載，無法分析。

從我們的研究分析結果裡，常見的不良反應除了皮膚過敏反應發

熱、發疹、及搔癢外；因一線抗結核藥物所引起的hepatobiliary disorders的傷害事件也頗為常見。過去的研究裡指出，抗結核藥物的治療組合裡含有INH，RIF，PZA時，會潛在增加hepatobiliary disorders發生的危險<sup>9,10</sup>。而在我們分析的359案件中，只有一例為單獨通報EMB為疑似案件，通報案件中均含有此三種藥物的存在，其中有221件的用藥組合含PZA，246案件中含有INH，312案件

中含有RIF。這些發生hepatobiliary disorders的患者，有153例須立即停藥，有86例須立即停藥並改變藥物治療，而給予二線抗結核藥物。只有少數案例須密切觀察並且未改變用藥。一旦發生了hepatobiliary disorders，大多數的嚴重度為中度，甚至有52件為重度(20件危及性命，8件導致死亡)。由此可見，一線抗結核藥物導致的hepatobiliary disorders是不容忽視的。

除了上述的skin and subcutaneous tissue disorders與hepatobiliary disorders的發生外，服用一線抗結核藥物，也有可能發生胃腸不適、營養代謝問題，但實際上不致於影響治療用藥。對於患者服用一線抗結核藥物，發生藥物不良反應時，臨床上大部份的處置原則是先停止所有可疑的藥物，因此在我們蒐集的案例中，僅有19.1%的案例未停藥或改變藥物治療。

依據衛生署疾病管制局肺結核防治中心的用藥準則<sup>11</sup>，對於副作用發生的處置原則可分為：A、**密切觀**

**察即可，不必停藥**：例如以下這幾種副作用。(1) 無症狀而AST/ALT未超過正常上限的五倍，或有輕微症狀但AST/ALT未超過正常上限的三倍。(2) 輕微的皮膚搔癢。(3) 一開始用藥後發生全身倦怠(Flu-like syndrome)，但AST/ALT未超過正常上限的三倍，可給予心理支持或改為睡前服藥。(4) 血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，請病人多喝水，並攝取低普林飲食，暫不停藥也不使用降尿酸藥物。**B、症狀治療即可，不必停藥**：例如以下這幾種副作用。(1) 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用Primperan等藥物來緩解(2) 輕度皮膚搔癢，可開立長效抗組織胺劑來緩解不適。(3) 輕度痛風、關節酸痛，先以短暫非類固醇抗發炎藥物(NSAID)作症狀處理。(4) 輕微的末梢神經麻木，可以使用pyridoxine改善。**C、須立即停藥**：發生此類副作用時，若非常確定該副作用是由某一特定結核藥物所致(如高血清尿酸之於pyrazinamide)，可以直接停止

該藥；否則應該停止所有抗結核藥物，俟副作用消失後，以逐一緩慢嘗試用藥方式（rechallenge）找出導致此副作用之藥物，此後不再使用該藥物。(1) 有肝炎症狀而AST/ALT超過正常上限的三倍；或無肝炎症狀但AST/ALT超過正常上限的五倍。(2) 嚴重之貧血、血小板下降、紫斑、白血球低下、或甚至泛血球寡少症。(3) 使用抗結核藥物後，creatinine上升超過0.5 mg/dL。(4) 嚴重無法緩解之痛風症狀、或血清尿酸值高於13 mg/dL無法改善、或高血清尿酸症併急性腎功能惡化。(5) 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發 Steven-Johnson syndrome。(6) 視力模糊。(7) 其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應。

從ADR中心通報有關抗肺結核藥物的資料裡，有7成以上屬於中重度案件，所有的案例中只有85個未停藥但投與解藥，大部份的案例(1,234件)均須要**停藥或做處置**，以防範進一步的藥物傷害。單純的未停藥但投與解藥的案例，一般常見的是皮膚癢

給予類固醇或抗組織胺藥物，胃腸不適而給予止吐藥物，尿酸過高而給予抗痛風藥物。可見，抗結核藥物引起的藥物不良反應是須小心的，而臨床醫師的處置動作以先停藥為第一步，並視情形再重新給予“rechallenge”或更改藥物組合。

### 結論

當病人開始接受抗結核藥物之後，須適當評估病患抗結核用藥，瞭解病患的臨床反應與治療成效。從本研究分析裡，病患服用此類藥物常發生的藥物不良反應為皮膚結締組織的問題外，肝膽系統疾病是常見不良反應提報，所以定期評估與追蹤此系統的相關檢驗數據，早期發現與處理藥物的副作用，才可避免嚴重不良反應發生，並等待時機重新投與用藥組合，並避免二線抗結核藥物的過度使用造成療效不佳與完治率降低，影響抗結核藥物的治療。

### 參考文獻

1. <http://www.cdc.gov.tw/lp.asp>
2. American Thoracic Society/Centers

- for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–662.
3. Forget E J, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 231–249.
4. F. Marra, C. A. Marra, N. Bruchet, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):868-75
5. 行政院衛生署全國藥物不良反應通報中心電子資料庫.
6. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003,167(11):1472-1477.
7. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2026–2030.
8. Ungo J R, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* .1998; 157: 1871–1876.
9. Wong W M, Wu P C, Yuen M F, et al. Antituberculosis drug related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000; 31: 201–206.
10. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaeedi SM Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 ;16(10):1104-10.
11. 行政院衛生署疾病管制局全球資訊網

**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**

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 鄒政君 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