



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2010.Sept. Vol.31

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..... | 4 |
| 國內藥物不良品回收事件..... | 6 |
| 醫材回收事件..... | 6 |

專題報導

| | |
|------------------------------------|----|
| Erlotinib 國內通報不良反應分析..... | 7 |
| Thiazolidinediones 國內通報不良反應分析..... | 15 |

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. 提升使用 carbamazepine 藥品之病人用藥安全，衛生署將加強管理並建置三道把關機制 (2010年7月12日刊於ADR網站)

為提升病人用藥安全，確保病人使用 carbamazepine (以下簡稱 CBZ) 成分藥品時，確實被告知服藥後可能發生之風險及發生不良反應時之因應措施，衛生署研擬建置三道把關程序：

一、加強藥袋標示警語或副作用：研擬強制要求醫療機構及藥局，於藥袋上依藥品仿單標示所有警語或副作用，或重點標示「本藥品有可能發生罕見但嚴重的皮膚過敏反應，如史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)不良反應，如出現喉嚨痛、嘴巴破、眼睛癢、皮膚紅疹等，應立即停藥，回診主治醫師」。

二、醫師及藥事人員主動告知：要求醫師、藥師及藥劑生於交付 CBZ 處方時，應主動告知病人，如出現皮膚、黏膜症狀時應立即停藥並回診，且於回診時告知主治醫師有服用 CBZ 藥品，藉以提醒醫師注意是否病人發生 SJS/TEN 之不良反應，以避免誤診為一般感冒之喉嚨痛。

三、健保局將研議於 CBZ 藥品之健保給付規範中，要求醫師於開立處方時，應主動告知病人可能發生之風險及因應措施。

此外，衛生署食品藥物管理局已於今(99)年6月11日公告修訂仿單，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」，藉以強化本藥品之用藥安全資訊傳遞。另一方面透過健保局之「健保資訊網」，讓全民健保特約醫事服務機構及其醫師均可直接聯結網站，獲悉衛生署所發布之藥品安全相關資訊。

基於研究發現，carbamazepine 成分藥品引起之嚴重皮膚過敏情形，與人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型有關，健保局自 99 年 6 月 1 日起已將此基因檢測項目納入全民健保給付，衛生署提醒醫師針對高危險群病人，於處方該藥品前宜進行基因檢測。然而必須特別強調，任何檢測都不能取代藥品安全監視，醫師處方予病人該藥品時一定要告知可能發生的不良反應，並提醒病人出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀等初期症狀時應立即停藥。

摘自：<http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=5132&classifysn=4>

2. 食品藥物管理局提醒醫療人員及病患使用 Lyrica® 藥物可能導致自殺意念或企圖之副作用 (2010 年 7 月 15 日刊於 ADR 網站)

加拿大衛生部於99年7月13日發布一則藥品安全訊息，依據加拿大自94年7月至98年12月間接獲的17件自殺傾向的通報案例，使用pregabalin藥品（商品名Lyrica®，利瑞卡膠囊）可能有導致患者產生自殺意念或企圖的風險，惟因果關係無法確定。美國食品藥物管理局（FDA）亦於97年12月與98年4月針對該藥品之用藥安全發布相關訊息，提醒使用抗癲癇藥物包括pregabalin可能導致病人增加自殺意念或企圖的風險。

衛生署曾於97年2月4日、98年6月4日發布新聞，持續提醒醫師及病患應小心使用，該藥品可能導致病人增加自殺意念或企圖，以期降低病患用藥風險。經查，pregabalin藥品（商品名Lyrica®，利瑞卡膠囊，許可證為衛署藥輸字第024955、024956、024957號），其適應症為「成人局部癲癇的輔助治療」，所核准之說明書中已刊載增加自殺意念或企圖的風險之警語與注意事項。食品藥物管理局提醒醫師投藥前應告知病人可能發生增加自殺意念或企圖的風險並注意病人投藥後之行為反應。

摘自：http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n3-eng.php

3. 食品藥物管理局提醒抗瘧疾藥品奎寧之用藥安全資訊 (2010 年 7 月 15 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局（FDA）近日發布含奎寧（quinine）成分藥品之用藥安全資訊，依據美國不良反應通報資料，發現多起因醫師未依FDA核准適應症使用含奎寧成分藥品，而引起嚴重不良反應事件，包括血小板缺乏症（thrombocytopenia）、溶血性尿毒症（hemolytic uremic syndrome）、血栓性血小板低下性紫斑症（thrombotic thrombocytopenic purpura）以及永久性腎臟損傷等。美國FDA提醒醫療人員及民眾注意，含該成分藥品之核准適應症為治療瘧疾，若未依核准適應症使用該藥品，可能造成病患極大之使用風險。

經查，衛生署核准含奎寧成分之單方製劑共2張，所核適應症為「抗瘧疾」。另查，本署全國藥物不良反應通報系統，疑似使用含奎寧藥品而發生不良反應之通報案件共4件，症狀包括心悸、水腫、虛弱等。

衛生署曾於95年12月22日發布新聞稿，提醒醫師及病患注意，使用該成分藥品可能

產生嚴重不良反應之風險。食品藥物管理局再次提醒醫師注意，處方含奎寧成分藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，並嚴密監視不良反應之發生。任何未依藥品仿單標示所載而為藥品之使用（off-label use），更須格外注意利益及風險之評估，且須詳實告知病患可能發生之風險。此外，未依藥品仿單標示所載而為藥品之使用（off-label use）所發生之藥品不良反應，無法獲得藥害救濟。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218424.htm>

4. 食品藥物管理局說明美國 FDA 建議將 midodrine 成分藥品撤離市場之相關資訊（2010 年 8 月 18 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 近期發布有關含 midodrine 成分藥品之用藥資訊。該藥品主要作為治療血壓過低、直立性低血壓之用，因屬治療嚴重或危及生命疾病之藥品，故 1996 年美國 FDA 採快速核准方式，核准該藥品上市，惟上市後廠商仍須提供相關上市後試驗資料，以證明其臨床效益。惟至目前為止，廠商尚未能提供充分資料，證明該藥品之臨床效益，因此美國 FDA 建議將該藥品撤離市場，但仍保留給廠商提供進一步資料申訴之機會。經查，衛生署核准含 midodrine 成分之製劑許可證僅 1 張，為衛署藥製字第 045334 號「培力」邁妥林錠，核准適應症為「體質性血壓過低、直立性循環系統失調，病後、手術後及產後之血壓過低」。本局將函請該廠商提供相關試驗或研究資料，進行療效再評估作業。本局亦提醒正在服用該成分藥品之病患，不可任意停藥，若有任何疑問或不適，應儘快洽詢開立處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm222640.htm>

二、醫材安全資訊

1. CONSTELLATION® Vision System 安全警訊（2010 年 7 月 20 日刊於 ADR 網站）

醫材名稱：CONSTELLATION® Vision System

製造商：Alcon

受影響型號/批號：不限

警訊摘要：收到顧客使用 CONSTELLATION®後的經驗所做的評論，愛爾康公司確認系統效能與機器設定兩者可能會影響到 CONSTELLATION®的灌流表現。愛爾康公司正在執行軟體與硬體的更新，以改善整個系統的可信度。愛爾康公司同時確認某些機器設定可能會影響到灌流壓力，包括：

(1) 須轉換 ACCURUS®灌流設定值使其與 CONSTELLATION®設定值相當

(a) PEL (Patient Eye Level, 手術時眼部與設備高度差) 設定

(b) 探頭的液流特性

(2) 了解 PEL 以及對流體性能的影響

(3) 了解系統故障或者當機時 CONSTELLATION®所表現出來的狀態

國內情形：該醫材在台灣目前僅售出一台。在愛爾康公司已於 2010/5/18 完成負責該產品專員的相關訓練，並於 2010/5/26 完成 Constellation Vision System 在台灣所有使用者的相關訓練。

摘自：

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Autres-mesures-de-securite/Systeme-Constellation-Alcon-Inform>

2. “奧林柏斯”電子式腹腔鏡鏡頭沖洗套管安全警訊 (2010 年 7 月 27 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：Olympus 牌電子式腹腔鏡鏡頭沖洗套管

製造商：Olympus

受影響型號/批號：型號 MAJ-1537，批號不限 (使用於 Olympus LTF-VH 電子式內視鏡)。

警訊內容：鏡頭沖洗套管在使用過程中時，曾發生套管末端斷裂並掉落於病患體內之事件。製造商發出安全警訊，提醒使用者正確的使用方式與注意事項，以預防類似事件的發生。

國內情況：國內目前已販售 11 件醫材，尚無管套掉落病患體內的案件發生。

摘自：

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Autres-mesures-de-securite/Video-laparo-thoroscope-LTF-type>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. Drager 麻醉機電源線回收事件 (2010 年 9 月 10 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：DRAGER Fabius Tiro/GS 麻醉機電源線

製造商：Drager Medical

受影響型號：零件編號為 4117266

警訊摘要：由 Electri-Cord 公司製造的電源線因為製造安裝的不正確，可能會導致電源線產生火花或燃燒。目前只有少數情形發生，但能會全面更換該批號的電源線。

建議措施：該公司已寄發安全通告周知，請使用單位檢查電源線是否為受影響的批號；如為上述警訊醫材，該公司將進行免費更換作業。

國內情形：廠商將於 9 月 15 日 前回報總公司共多少台設備受到影響。一經統計完畢後，將訂新品來換掉舊品，預估 10 月 15 日 前可完成本次的修正。

摘自：<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-4057>

2. Eclipse Oxygen System 一級回收事件 (2010 年 9 月 21 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：Sequal Eclipse Oxygen System

製造商：Sequal Technologies Inc.

受影響型號 / 批號：Lot--073002972, 063005184, 073006282, 073000585, 073007840,073006062, 073002301, 073004651,073003155,073004456

回收原因：Eclipse 氧氣系統單元(俗稱攜帶型氧氣製造機)，可能會發生耗損電池電力，這現象發生在介於電池電橋的印刷電路板以及電源管理電路板間的電源連接點，當儀器操作中調整電力時，連接器之間的橋樑電路板和電源管理器電路板，可能導致短暫的斷電，進而該儀器發出警告聲且關機。

國內情形：公司已經通知國內經銷商及使用者。目前，僅有 1 台回廠處理，將針對針對此無法充電與會自動斷電的處理情形為，更換該機器的電源控制基板與電池橋接基板至最新的版本。

摘自：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/xls/compli-conform/recall-retrait/list/md-im_recall-r

Erlotinib 國內通報不良反應分析

林玟玲¹、謝右文^{1,2}

¹中國醫藥大學附設醫院藥劑部、²財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
審稿：蔡俊明¹、楊志新²（¹台北榮民總醫院胸腔腫瘤科 主任、²國立臺灣大學附設醫院腫瘤科 醫師）

前言

Erlotinib 屬於『表皮生長因子接受器酪胺酸激酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFRi)』的一種，是繼 gefitinib (Iressa® 艾瑞莎) 之後第二個核可上市用於治療非小細胞肺癌的標靶治療藥物，衛生署適應症為適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥，而痤瘡樣皮疹是這類藥物常見的副作用，發生率約 50-88 %。¹ 嚴重的皮疹常是導致治療中斷的原因之一，但文獻指出，皮疹的發生似乎也反應著藥物的治療效果。本篇藉由現有的文獻能依據病患的臨床反應來提供藥事照顧，以降低藥物不良反應的影響，避免導致停藥等造成治療失敗。

因此本研究報告收集了近五年的 erlotinib 通報案例加以整理、分

析，以瞭解國內 erlotinib 不良反應之表現型態，提供醫療人員參考。皮膚紅疹 (skin rash) 是病患服用 erlotinib 最常見的不良反應，尤其是當病人沒有給予適當的用藥衛教時，往往也常造成病患生活品質的負面影響。²

資料分析

由全國藥物不良反應通報資料庫 (2005-2010 年 7 月 13 日) 中，擷取出 erlotinib 相關之不良反應通報案件共 424 件。³ 通報個案基本資料詳見表一。

Erlotinib 藥物不良反應通報案件數，隨著全國藥物不良反應通報案例逐年增加亦有增加之趨勢。通報案例依性別分析：男性計 195 例 (46.0%)，女性計 229 例 (54.0%)。發生不良反應其病患的年齡分佈隨年齡的增加，其分佈比例亦隨之增

表一、通報個案基本資料

| 項目 | 個數 | 百分比 |
|-------|-----|------|
| 通報總數 | 424 | 100 |
| 性別 | | |
| 男性 | 195 | 46.0 |
| 女性 | 229 | 54.0 |
| 年齡分佈 | | |
| 20-29 | 3 | 0.7 |
| 30-39 | 7 | 1.6 |
| 40-49 | 28 | 6.6 |
| 50-59 | 60 | 14.2 |
| 60-69 | 61 | 14.4 |
| ≥70 | 114 | 26.9 |
| 未知 | 151 | 35.6 |

加，約有 62.1% 的不良反應發生於 40 歲以上的病患。

依不良反應的結果分析（詳見表二）：通報案例中，有 41 例為死亡案例，其中 3 例病患發生敗血症、敗血性休克與感染、2 例病患發生間質性肺部疾病、2 例不良反應為因肺腺癌病程進展所造成的呼吸衰竭，此 7 案例其相關性評估為可能。另外，與死亡案例相關性評估為不相關者有 18 例，為存疑者有 6 例，其不良反應症狀分別有肺炎伴隨呼吸衰竭、敗血症、間質性肺部疾病、

腎衰竭與胃腸道出血，為無法評估者有 5 例，為資料不全者有 5 例。在危及生命的 8 個案例中，其中 3 例為呼吸困難（其中 1 例與肺癌的疾病進程有關、而 2 例與間質性肺炎有關）、1 例為毒性表皮壞死溶解症、1 例為心絞痛發作、1 例為結腸穿孔、1 例為胃腸道出血誘發吐血、另 1 例為低血壓。就不良反應的特性而言，其中造成不良反應的結果中有 1 例造成永久性殘疾、導致病人住院有 130 例、延長病人住院時間有 7 例、需作處置以防永久性傷害 15 例、非嚴重不良反應案例最多共 172 例（40.6%）、其他類則有 50 例。依不良反應的嚴重度分析：中度佔最多，共 226 例（53.3%），其次為輕度共 99 例（23.4%），重度為 56 例（13.2%），另有 43 例（10.1%）其嚴重度無法評估。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大部份的案例其相關性為可能，共 198 例（46.7%），極有可能的有 25 例（5.9%），有 62 例存疑，89 例不相關，16 例無法評估，以及 18 例通報資料不全。

| 表二、不良反應特性 | | | 停藥 | 56 | 13.2 |
|-------------|-----|------------|--|-----|------|
| 項目 | 個數 | 百分比 (%) | 停藥，並投與解藥 | 51 | 12.0 |
| | | | 停藥、改變藥物治療 | 25 | 5.9 |
| | | | 投與解藥，並改變藥物治療 | 3 | 0.7 |
| 不良反應結果 | | | 未停藥，但投與解藥 | 30 | 7.1 |
| 死亡 | 41 | 9.7 | 減輕藥物劑量 | 24 | 5.7 |
| 危及生命 | 8 | 1.9 | 減輕藥物劑量，並投與解藥 | 4 | 0.9 |
| 造成永久性殘疾 | 1 | 0.2 | 未處理，密切觀察情況 | 51 | 12.0 |
| 導致病人住院 | 130 | 30.7 | 急救 | 11 | 2.6 |
| 延長病人住院時間 | 7 | 1.6 | 其他 | 154 | 36.3 |
| 需作處置以防永久性傷害 | 15 | 3.5 | 未說明 | 15 | 3.6 |
| 非嚴重不良反應 | 172 | 40.6 | 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。 | | |
| 其他 | 50 | 11.8 | 型態 B：通常與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低，為較罕見而不可預知之不良反應 | | |
| 不良反應之嚴重度 | | | 所有通報案例排除存疑、不相關、無法評估、通報資料不全與未說明共計 201 例後，其不良反應症狀依不良反應症狀種類整理於表三。此外，依不良反應型態的分析來看，大部份的案例屬於型態 B，共 292 例(68.9%)，型態 A 的有 120 例 (28.3%)。至於藥物不良反應的處置方面，有 56 例 (13.2%) 需要停藥即可，另共有 79 例 (18.6%) 除了停藥之外，並需投與解藥或改 | | |
| 輕度 | 99 | 23.4 | | | |
| 中度 | 226 | 53.3 | | | |
| 重度 | 56 | 13.2 | | | |
| 無法評估 | 43 | 10.1 | | | |
| 與藥物相關性 | | | | | |
| 極有可能 | 25 | 5.9 | | | |
| 可能 | 198 | 46.7 | | | |
| 存疑 | 62 | 14.6 | | | |
| 不相關 | 89 | 21.0 | | | |
| 無法評估 | 16 | 3.8 | | | |
| 資料不全 | 18 | 4.2 | | | |
| 未說明 | 16 | 3.8 | | | |
| 不良反應型態 | | | | | |
| 型態 A | 120 | 28.3 | | | |
| 型態 B | 292 | 68.9 | | | |
| 未說明 | 12 | 2.8 | | | |
| 藥物不良反應之處置 | | | | | |

變藥物治療。有 109 例 (25.7%) 是不需要停藥，只要投與解藥、減輕藥物劑量或密切觀察其臨床情況即可。

討論

在臨床試驗上，erlotinib 引起皮膚的不良反應中，皮膚紅疹是一般常出現的症狀，可能發生於 49.2%-75% 的患者，多數與 erlotinib 有關的皮膚紅疹類似痤瘡伴隨有小膿疱的紅斑性丘疹，常發生於臉部、前胸與背部。⁴ 針對嚴重的皮膚反應，如伴有水疱或脫屑的皮膚狀況可降低其劑量或在停藥後可獲得緩解，一般發生皮膚紅疹的不良反應於病患服用 erlotinib 的兩個星期至一個月內會發生，開始發生皮膚紅疹的時間大約 8-10 天左右。⁴⁻⁶ 在評估其嚴重程度時是依據皮疹出現的體表面積來區分，而使用 EGFRIs 的病人其皮疹主要好發於臉部及軀幹上部，但嚴重程度上卻各有差異，所以比較好的分級方式是將皮膚毒性反應較簡單的區分成 3 級：輕度 (mild)、中度 (moderate)、重度 (severe)。輕度為症狀輕微無其

他感染現象尚不影響日常生活活動；中度則為無其他感染現象但出現皮膚癢及壓痛的情況，且已對日常生活有些微影響；重度則是皮膚癢及觸痛情況加劇，嚴重影響日常生活並有可能造成二次感染。EGFRIs 造成的痤瘡樣皮疹在病理上與粉刺 (comedones) 及尋常痤瘡 (acne vulgaris) 並不相同，通常不會有微生物感染的情況，但目前仍傾向於使用同類藥物來治療其皮膚毒性反應，即使目前無實證研究證實相關治療的益處，相關的文獻主要還是臨床的使用經驗及專家的意見為主。可以在輕微症狀時給與局部用藥如 hydrocortisone 1~2.5% 的藥膏和/或 clindamycin 1% 的凝膠，每兩週評估嚴重程度的進展，若為中度則可加上 pimecrolimus 1% 的藥膏及口服 doxycycline 100mg BID 或 minocycline 100mg BID，在輕、中度並不建議 EGFRi 劑量的調整，重度時再考慮是否要降低劑量或暫停治療。依照不同皮疹的嚴重程度處置，其目的在於如何讓病人能夠在有效的治療下降低皮膚反應的不適。^{8,9}

表三、疑似 erlotinib 相關通報案例之不良反應症狀分析

| 不良反應症種類 | 案例數 | 主要症狀 (案例數) |
|---------|-----|--|
| 皮膚系統 | 157 | 皮膚紅疹 (101)、甲溝炎 (7)、搔癢 (5)、口腔潰瘍 (5)、瘡瘡樣疹 (5)、皮膚病變 (4)、瘡瘡 (3)、史帝文氏-強生症候群 (3)、脫皮 (3)、膿疱性皮膚疹 (2)、皮炎 (2)、脫皮性皮炎 (1)、脂漏性皮炎 (1)、多發性紅斑性水泡 (1)、水泡 (1)、手指水腫 (1)、指甲龜裂 (1)、丘疹 (1)、全身搔癢 (1)、多毛症 (1)、毛囊炎 (1)、毒性表皮壞死溶解症 (1)、角膜潰瘍 (1)、白細胞碎裂性血管炎 leucocytoclastic vasculitis (1)、足癬 (1)、皮膚潰瘍 (1)、紫斑 (1)、全身紅斑 (1) |
| 胃腸道系統 | 47 | 腹瀉 (23)、嘔吐 (5)、噁心 (3)、胃潰瘍 (3)、厭食 (2)、吐血 (2)、上胃腸道出血 (2)、胃及十二指腸潰瘍 (1)、消化性潰瘍 (1)、腹痛 (1)、胰臟炎 (1)、偽膜性結腸炎 (1)、胃穿孔 (1)、腹部膿瘍 (1) |
| 呼吸系統 | 33 | 呼吸困難 (10)、間質性肺部疾病 (9)、肺炎 (5)、間質性肺炎 (2)、呼吸衰竭 (2)、急性呼吸窘迫症候群 (1)、肋膜積水 (2)、慢性阻塞性肺部疾病 (1)、急性支氣管炎 (1) |
| 心臟血管系統 | 9 | 兩側下肢水腫 (2)、兩側下肢動脈血栓 (1)、冠狀動脈疾病 (1)、心絞痛 (1)、心因性肺水腫 (1)、心包膜積水 (1)、缺血性中風 (1) |
| 肝膽系統 | 9 | 肝功能指數上升 (6)、黃疸 (3) |
| 中樞神經系統 | 8 | 發燒 (3)、疲勞 (2)、寒顫 (1)、步態不穩 (1)、眩暈 (1) |
| 血液和免疫系統 | 7 | 嗜中性白血球減少症 (2)、血小板減少 (2)、敗血症 (1)、敗血性休克 (1)、白血球減少 (1)、深部靜脈栓塞 (1) |
| 精神系統 | 1 | 精神病 (1) |
| 其他 | 21 | 病程進展 (8)、低劑量反應 subtherapeutic response (8)、治療失敗 (2)、腫瘤附屬的症候群 paraneoplastic syndrome |

| 不良反應症種類 | 案例數 | 主要症狀 (案例數) |
|---------|-----|----------------------|
| | | (1)、流鼻血 (1)、眼窩水腫 (1) |
| 總計 | 292 | |

在所收集的 erlotinib 不良反應通報案例中，皮膚系統之不良反應佔最多，共計 157 例，其中多為皮膚紅疹 (101 例)、8 例為瘡瘡樣疹、7 例為甲溝炎、3 例為史蒂文生氏-強生症候群、1 例為毒性表皮溶解症。胃腸道系統之不良反應佔次之，其中多為腹瀉 (23 例)、而胃腸潰瘍與出血之不良反應約佔有 10 例。Erlotinib 引起胃腸道的不良反應中，腹瀉是常出現的症狀，約有 20.3%-54% 的患者會發生，當病人發生嚴重腹瀉使用 loperamide 治療無效或產生脫水時應降低劑量或停藥處置。^{4,5}

在所通報的案例中，erlotinib 對呼吸系統造成的不良反應有呼吸困難、間質性肺部疾病、肺炎、間質性肺炎、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、肋膜積水、慢性阻塞性肺部疾病與急性支氣管炎等。依據文獻記載，呼吸困難的發生率大約有 24-41%。^{4,5} 比較不常見的肺部毒性包括高致死率的間質性肺部疾病，

大約 4800 例以 erlotinib 治療非小細胞肺癌病患發生間質性肺部疾病的比例約為 0.7%。^{4,6} 除此之外，還包括有肺炎、放射線肺炎、過敏反應性肺炎、間質性肺炎、阻塞性細支氣管炎、肺部纖維化、急性呼吸窘迫症候群和肺浸潤。產生肺部不良反應的症狀通常發生於剛開始使用 erlotinib 的第 5 天甚至超過 9 個月 (平均 39 天) 的時間，大多數治療非小細胞肺癌的臨床案例，可能會與某些複雜的影響因素混淆，如：病患之前的化療與放療處置、已存在的肺實質病變、轉移的肺部疾病或肺部感染；如果發生急性的新的症狀或進行性症狀，包括呼吸困難、咳嗽、發燒等，erlotinib 的療程可能會被這些不明確的診斷評估所干擾，一旦間質性肺部疾病被診斷出來，erlotinib 的療程就要停止並給予適當的醫療處置。⁷

在所收集的案例中，erlotinib 對心臟血管系統造成的不良反應如兩側下肢水腫、兩側下肢動脈血栓、

冠狀動脈疾病、心絞痛、心因性肺水腫、心包膜積水、缺血性中風與血液學系統造成的不良反應如深部靜脈栓塞等。依據文獻記載，關於心血管的不良反應包括水腫與心肌梗塞，其罹病率分別為 37% 與 2.3%。^{4,5} 引起肝臟毒性之不良反應則有肝功能指數上升與發生黃疸等案例。使用 erlotinib 治療已有肝毒性不良反應的文獻報告，如肝功能指數上升、肝腎症候群與肝衰竭等不良反應。因此，使用 erlotinib 需注意病人的總膽紅素值三倍於正常上限值者須建議監測肝功能指數，如果病人的肝功能指數超過正常上限值的三倍就應調降劑量或停藥。^{4,5} 另引起血液學和免疫系統作用之不良反應有些可能危及生命，包括血小板減少症、感染症等。

結語

在所收集的 erlotinib 通報的不良反應案例中，反應出國內 erlotinib 的不良反應主要表現在皮膚與胃腸道系統的症狀，尤其是皮膚紅疹與腹瀉。皮膚紅疹與腹瀉是病患服用 erlotinib 最常見的不良反應，其次是

噁心、嘔吐、食慾不振及疲倦等。因為這些藥物不良反應的產生，也常使得病患在治療疾病時，常面臨須調降劑量或停藥觀察的情況。

醫療人員於處方 erlotinib 時，應衛教病人於服藥期間應隨時注意全身皮膚、黏膜是否出現紅疹、水泡、潰瘍或其他異常症狀，如有前述症狀發生時需儘快尋求醫療協助。所以除了由目前通報案例中汲取經驗，及早發現皮膚方面不良反應的發生並給予適當的醫療處置外，醫師於開立處方時亦需依文獻資料思考用藥之合理性、小心監測病患可能發生之不良反應以提升病患用藥安全。

參考文獻

1. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: Erlotinib (Tarceva®) tablets. *The Oncologist*. 2005; 10: 461-6.
2. C. Gridelli et al.: Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 66 (2008)

- 155–162.
3. 全國藥物不良反應通報資料庫 (2005-2010 年) 中，擷取於 2005 年至 2010 年之 ADR 通報案例。(The Oncologist 2007 ; 12 : 610-621)
 4. DRUGDEX under the title of erlotinib , Micromedex Healthcare Series, 1974-2010
 5. Product Information: TARCEVA(R) oral tablets, erlotinib oral tablets. OSI Pharmaceuticals Inc, Melville, NY, 2010.
 6. S. Segaert & E. Van Cutsem: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Annals of Oncology 16: 1425–1433, 2005.
 7. Product Information: TARCEVA(R) oral tablet, erlotinib oral tablet. Genentech, Inc./OSI Pharmaceuticals, Inc, South San Francisco, CA, 2005.
 8. S. H. Kardaun et al.: Erlotinib-induced florid acneiform rash complicated by extensive impetiginization. Clinical and Experimental Dermatology, 2007; 33, 46–49.
 9. S. Segaert & E. Van Cutsem: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Annals of Oncology 16: 1425–1433, 2005.

食品藥物管理局已建立藥物安全資訊主動監控機制，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生署所建置之全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

專題報導

Thiazolidinediones 國內通報不良反應分析

唐如意¹、陳文雯¹、謝右文¹⁻²、顏秀瓊¹

¹財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心 ²中國醫藥大學附設醫院藥劑部

審稿：洪乙仁¹、蘇千田²（¹三軍總醫院新陳代謝科 主任、²台北醫學大學附設醫院家庭醫學科 主任）

前言

Thiazolidinediones (TZDs) 類降血糖藥品為胰島素增敏劑(insulin sensitizer)，主要的作用機轉是經由刺激細胞核表面接受器 PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma)，增加脂肪細胞攝取游離脂肪酸、增加骨骼肌及脂肪組織攝取及促進葡萄糖利用，而達到降血糖的目的。^{3,4,5,6} 目前國內核准之 TZDs 類藥品，rosiglitazone 成分藥品(Avandia®)之許可證共 19 張，其中單方有 10 張，核准適應症為：「單一療法或與 sulfonylurea、metformin 類口服降血糖劑合併使用以控制第 2 型糖尿病人的血糖」，pioglitazone 成分藥品(Actos®)之許可證共 23 張，其中單方有 21 張，核准適應症為：「第二型糖尿病患者（非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM）。」

從臨床試驗及上市後報告中發

現 rosiglitazone 可能造成體液滯留、水腫、增加充血性心衰竭、心臟病發作，⁷ 但同類成分的 pioglitazone 卻呈現較低之心血管方面風險^{8,9,10}。因此，美國 FDA 針對 rosiglitazone 進行多次評估，並多次要求其仿單及 TZDs 同類藥品仿單中加入相同警語。^{11,12} 其後美國 FDA 經過多次分析討論（主要根據 A Diabetes Outcome Progression Trial(ADOPT)、Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication(DREAM) 和 Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes(RECORD) 等大型臨床試驗的結果），認為 rosiglitazone 臨床效益仍高於風險，在限縮其使用條件下，仍准許其繼續上市販售。

國內衛生署多次與國外同步發佈 rosiglitazone 安全性警訊方面的

新聞稿以提醒國人，並於 96 年兩次評估 TZDs 類藥品仿單安全性，同年 9 月 11 日衛署藥字第 0960329454 號公告仿單加註相關事宜，警語內容包含注意病人是否發生心衰竭之徵候、不建議用於心衰竭病人和禁用於心衰竭第 3 級或第 4 級的病人。¹

本次報告探討國內 TZDs 類藥品不良反應通報案例，並參考國外相關研究和簡述目前對 TZDs 的風險管理措施，以提供醫療人員及民眾參考。

多國多中心的臨床試驗

Steven E. Nissen 根據 42 個臨床試驗進行 meta-analysis 分析，發表於 2007 年 6 月的 *The New England Journal of Medicine*，認為 rosiglitazone 明顯增加 myocardial infarction 不良反應的發生。¹³ 但目前完成的大型臨床試驗卻無相同的分析結果，其中常被引用的為 A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) 與 Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM)。

The ADOPT study 為隨機、

double-blind parallel group study，收納罹患 4-6 年糖尿病且近期被診斷為第二型糖尿病的病人。有 6,676 位病人參與，排除明顯肝臟疾病、腎功能不佳、乳酸中毒病史、不穩定或嚴重心絞痛及已知充血性心衰竭 (Congestive Heart Failure, CHF) 的病人，經篩選後 4,360 人符合條件進行隨機分組，主要為男性，年齡在 30-75 歲，其中 1,456 人服用 rosiglitazone、1,454 人服用 metformin 和 1,441 人服用 glyburide 共三組，治療時間 4 年。結果顯示與 metformin、glyburide 相比，rosiglitazone 發生 monotherapy failure 比例較低。Insulin sensitivity 的比較，rosiglitazone 組與 metformin 組相比為 12.6 (8.1-17.3)； $P < 0.001$ ，rosiglitazone 組與 glyburide 組比較為 41.2 (35.2-47.4)； $P < 0.001$ 。對於 β -cell 功能，rosiglitazone 組與 metformin 組比值為 5.8 (1.9-9.8)； $P = 0.003$ ，rosiglitazone 組與 glyburide 組比較為 -0.8 (-4.7-3.1)； $P = 0.67$ 。從研究中 rosiglitazone 比其他兩藥的 insulin sensitivity 高，並減緩 β -cell 功能之喪失。Rosiglitazone 增加

weight gain 和 edema 的不良反應，服用 rosiglitazone 發生 CHF 事件的比率為 1.5%(22/1456)，metformin 為 1.3%(19/1454)，glyburide 為 0.6%(9/1441)。Rosiglitazone 造成 CHF 比率與 metformin 類似但高於 glyburide。¹⁴

The DREAM study 有 24,592 位病人參與，主要為女性，年齡在 54 歲左右，經篩選後為 5,269 人，再進行隨機分組，其中 2,635 人服用 rosiglitazone，而 2,634 人服用安慰劑，治療時間 3 年。結果顯示 rosiglitazone 較安慰組明顯降低血糖，rosiglitazone 導致的死亡案件 1.1%(30/2635) 與安慰組 1.3%(33/2634)； $P=0.7$ 相近。雖然 rosiglitazone 導致的心血管事件 2.9%(75/2635) 與安慰組 2.1%(55/2634)； $P=0.08$ ，兩組造成心血管方面的事件機率相近，但 rosiglitazone 發生 myocardial infarction 為 0.6%(15/2635)，而對照組為 0.3%(9/2634)； $P=0.2$ 略高。Rosiglitazone 發生心衰竭的不良反應 0.5%(14/2635) 較安慰組 0.1%(2/2634)； $P=0.01$ 為高，但統計

上無明顯差異，此外 rosiglitazone 也比安慰組更容易造成水腫。¹⁵

從 The ADOPT study 和 The DREAM study 的試驗結果都顯示 rosiglitazone 具臨床上效益，雖然容易造成水腫，但造成心血管方面的風險低於 Steven E. Nissen 的研究結果，因此美國 FDA 根據包含 The ADOPT study 與 The DREAM study 數個大型多國多中心的臨床試驗，認為 rosiglitazone 的臨床效益仍大於風險，採限定使用的風險策略。

國內使用 rosiglitazone 通報不良反應的案件分析

統計至 2010 年 07 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中，疑似因 rosiglitazone 引起之不良反應案件共 44 例，通報個案基本資料分析如表一所示。女性計 26 例 (59.1%)，男性計 18 例 (40.9%)，男女平均年齡 58.8 ± 13.5 歲 (mean \pm SD, range : 29-82 歲)，其中一例死亡案件，該病人有高血壓、糖尿病病史但控制良好，使用 Avandia® 已有 2 年無不適，突然發生急性心肌梗塞 (Acute Myocardial Infarction，AMI)

死亡。不良反應案件的特性如表二所示，多數案件為輕度及中度不良反應，症狀於停藥或減低藥量後緩解；其次為須投與解藥；少數住院治療。關於不良反應與 rosiglitazone 的相關性，除一例 GOT 上升不良反應因資料不全無法評估其相關性，及另一例胃痛不良反應評估為存疑，其餘相關性皆被評估為可能或極有可能或確定。

44 個案例共有 53 個不良反應症狀，症狀依 MedDRA 器官系統分類歸納後分析如圖一及表三，比例最多為 general disorders and administration site conditions 共 14 件佔 26.4%；其次為 investigations 共 11 件佔 20.8%；cardiac disorders 及 hepatobiliary disorders 各為 6 件且各佔 11.3%；nervous system disorder、respiratory thoracic and mediastinal disorders 及 skin and subcutaneous tissue disorders 各為 4 件且各佔 7.5%；metabolism and nutrition disorders 共 2 件佔 3.8%；eye disorders 和 gastrointestinal disorders 各為 1 件各佔 1.9%。

充血性心衰竭除心臟無力外，

表一、Rosiglitazone 通報個案基本資料

| 項目 | 個數(%) |
|---------------|-----------|
| n=44 | |
| 性別 | |
| 男性 | 18 (40.9) |
| 女性 | 26 (59.1) |
| 年齡, 歲 | |
| Mean ± SD | 58.8±13.5 |
| Range | 29-82 |
| 不良反應後果 | |
| 死亡 | 1 (2.3) |
| 危及生命 | 0 (0.0) |
| 導致病人住院 | 8 (18.2) |
| 延長病人住院時間 | 3 (6.8) |
| 需作處置以防永久傷害 | 8 (18.2) |
| 其他 | 19 (43.2) |
| 非嚴重藥物不良反應 | 5 (11.4) |

常見呼吸困難、水腫、四肢水腫、肝臟腫大和疲倦等臨床症狀，而 44 個通報案例中包括水腫相關的症狀共計 17 個案例，15 例通報資料顯示病人經減輕藥量、停藥或停藥並改藥等處理後，症狀已緩解改善。17 個案例經評估不良反應皆可能與 rosiglitazone 相關，其中除疑似因過敏造成的眼睛水腫 1 例及服藥後造

表二、Rosiglitazone 不良反應案件特性

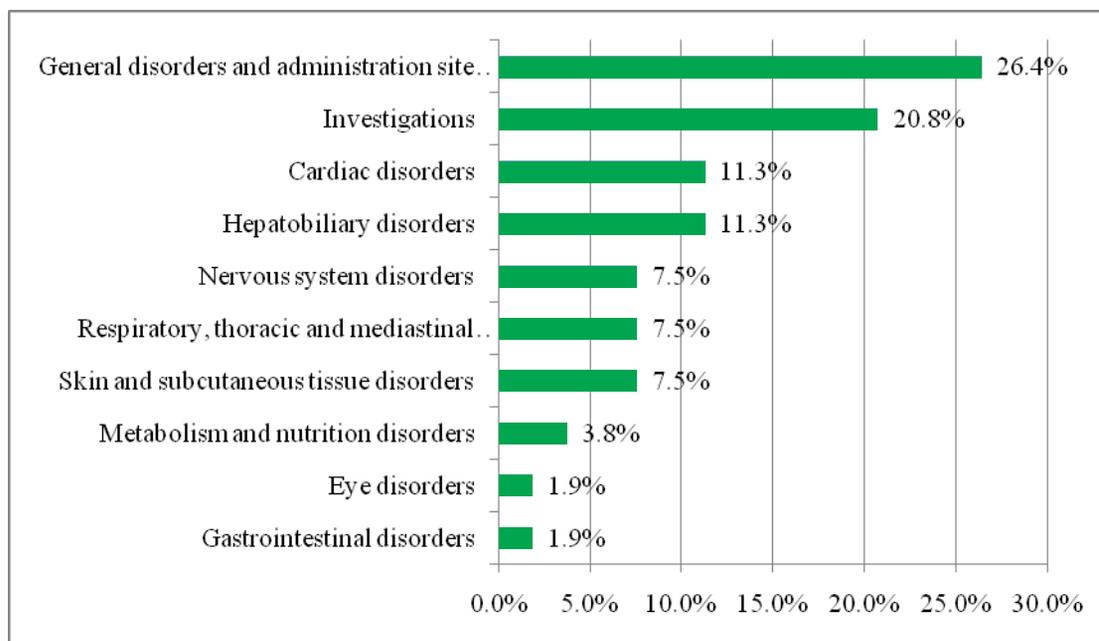
| 項目 | 個數(%) n=44 |
|--------------|---------------|
| 不良反應嚴重度 | |
| 輕度 | 21(47.7) |
| 中度 | 19 (43.2) |
| 重度 | 2 (4.5) |
| 無法評估 | 2 (4.5) |
| 不良反應處置 | |
| 停藥 | 21(47.7) |
| 停藥，並投與解藥 | 5(11.4) |
| 停藥，改變藥物治療 | 3(6.8) |
| 減輕藥物劑量 | 2(4.5) |
| 減輕藥物劑量，並投與解藥 | 1(2.3) |
| 投與解藥，改變藥物治療 | 2(4.5) |
| 持續觀察 | 1(2.3) |
| 住院治療 | 3(6.8) |
| 轉院 | 1(2.3) |
| 未說明 | 5(11.4) |
| 與可疑藥品相關性 | |
| 資料不全 | 1 (2.3) |
| 存疑 | 1 (2.3) |
| 可能 | 20 (45.5) |
| 極有可能 | 19 (43.2) |
| 確定 | 3 (6.8) |

成臉部水腫 1 例的通報案件外，其餘 15 例分別為肺部水腫(1)、一般性水腫(10)、四肢水腫(3)和臉腫及體重增加(1)。

國內使用 pioglitazone 通報不良反應的案件分析

統計至 2010 年 7 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中，疑似因 pioglitazone 引起之不良反應案件共 38 例，通報個案基本資料分析如表四。女性計 25 例(65.8%)，男性計 13 例(34.2%)，男女平均年齡 59.4±12.9 歲(mean±SD, range:29-81 歲)，無死亡或危及生命的案例。不良反應案件的特性如表五所示，除 2 例急性肝炎 (acute hepatitis) 和充血性心衰竭 (congestive heart failure) 為重度，3 例因通報資料過於簡略無法評估其嚴重度外，主要為輕度及中度不良反應。38 例通報案例除 10 例通報資料過於簡略且未說明後續處置外，症狀多於停藥後緩解。關於不良反應與 pioglitazone 相關性，除 2 件案例分別是 1 例含寡尿(oliguria)和周邊水腫(peripheral edema)不良

圖一、Rosiglitazone 之不良反應症狀依 MedDRA 器官系統分類歸納



表三、Rosiglitazone 之不良反應症狀依 MedDRA 分析

| MedDRA SOC | 症狀 |
|--|-------------------------------------|
| General disorders and administration site conditions(14) | edema(9) |
| | edema face(2) ^{††} |
| | easy hunger(1) |
| | leg edema(1) |
| | malleous edema(1) |
| Investigations(11) | elevated liver enzymes(8) |
| | liver function multiple abnormal(1) |
| | PT interval prolonged(1) |
| | weight gain(1) |
| Cardiac disorders(6) | AMI(1) |

| MedDRA SOC | 症狀 |
|--|----------------------|
| | chest pain(1) |
| | dizziness(1) |
| | edema extremities(1) |
| | generalized edema(1) |
| | palpitation(1) |
| Hepatobiliary disorders(6) | hepatitis(4) |
| | jaundice(1) |
| | liver toxicity(1) |
| Nervous system disorders(4) | dizziness(2) |
| | headache(2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(4) | dyspnea(3) |
| | pulmonary edema(1) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders(4) | itching(2) |
| | skin rash(2) |
| Metabolism and nutrition disorders(2) | hypoglycemia(2) |
| Eye disorders(1) | eye swelling(1) |
| Gastrointestinal disorders(1) | stomachache(1) |

註:臉腫不良反應計兩個，分別來自一例臉腫通報案件，及一例同時通報臉腫及體重增加的案件。

反應和另 1 例體重增加(weight gain) 案件，因資料不全無法評估其相關性，及另一例結腸憩室發炎 (diverticulosis) 不良反應評估為不相關，其餘相關性皆被評估為可能或極有可能。

38 個案例共有 46 個不良反應症狀，症狀依 MedDRA 器官系統分類歸納後分析如圖二及表六，比例

最多為 general disorders and administration site conditions 共 24 件佔 52.2%；其次為 investigations 為 6 件佔 13.0%；cardiac disorders 為 5 件佔 10.9%；gastrointestinal disorders 為 4 件佔 8.7%；musculoskeletal and connective tissue disorders 共 3 件佔 6.5%；endocrine disorders、renal and urinary

disorders、respiratory thoracic and mediastinal disorders 和 skin and subcutaneous tissue disorders 各為 1 件各佔 2.2%。

38 個通報案例中水腫相關的症狀共有 27 個案例，19 例通報資料顯示病人經處理後，症狀已緩解改善。27 例除 1 例同時通報寡尿和周邊水腫不良反應和另 1 例體重增加因資料不全無法評估其相關性，其餘案例經評估不良反應皆可能與 pioglitazone 相關。不良反應除 1 例疑似因過敏造成的嘴唇紅腫和 1 例腹脹和臉部水腫，其餘 25 例主要不良反應為肺部水腫(3)、水腫(13)和下肢水腫(9)。

結語

由全國藥物不良反應通報中心的資料庫分析國內使用 rosiglitazone 發生不良反應的情形，發現國內通報案件的不良反應症狀以發生肝膽功能異常為多，可能與國人特別關注此藥品引起之肝功能異常有關。國內通報的案件歸屬於心臟功能異常的不良反應症狀為 11.3%，通報水腫相關不良反應

症狀計 17 例，去除 1 例眼部浮腫及 2 例臉部水腫不良反應，其他水腫症狀佔全部不良反應症狀 26.4% (14/53)。Pioglitazone 國內通報的案件歸屬於心臟功能異常的不良反應症狀為 10.9%，通報水腫相關不良反應症狀計 29 例，例去除 1 例的嘴唇浮腫及 2 例臉部水腫的不良反應，其他水腫症狀佔全部不良反應症狀 56.5% (26/46)。推測國內醫療人員警覺 TZDs 類藥品容易發生水腫，所以即時處理病人的狀況，或予以停藥處置使症狀緩解，可能因此避免病人發生更嚴重的不良反應。也可見衛生署透過新聞稿、要求藥品仿單加註警語和即時的宣導等行動，使國內醫療機構迅速掌握藥品的安全性資料，而在不良反應發生時作出的正確處置，降低了病人的用藥風險。

近期衛生署如同美國 FDA 與歐盟，於今年 7 月再次討論 rosiglitazone 之風險與臨床效益，^{16,17,18,19} 經分析評估國內不良反應通報資料及國內、外相關臨床試驗資料後，強化藥品仿單警語內容及限縮其使用方式與對象。採取的風險

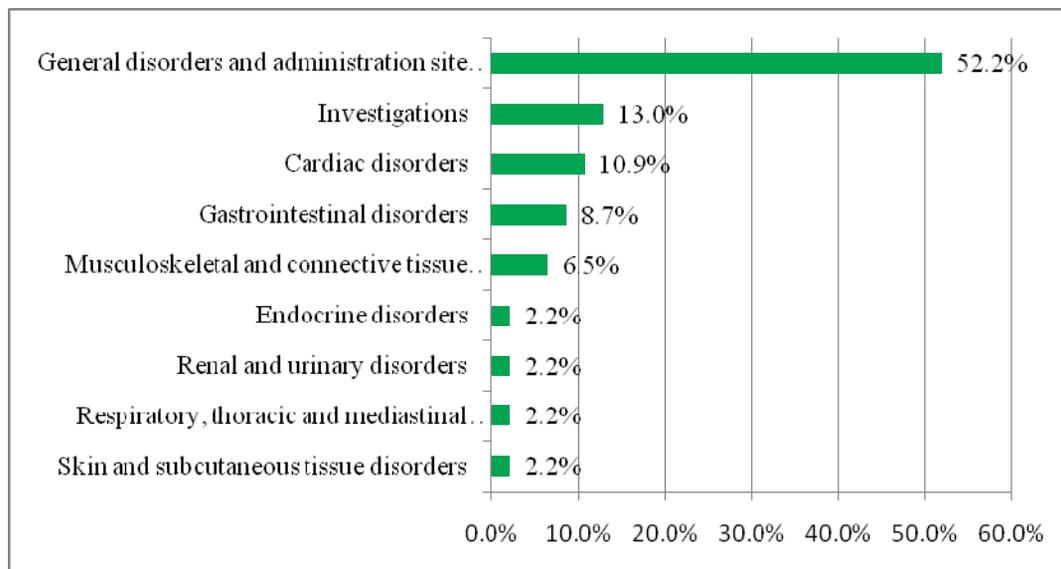
表四、Pioglitazone 通報個案基本資料

| 項目 | 個數(%) |
|---------------|-----------|
| | n=38 |
| 性別 | |
| 男性 | 13 (34.2) |
| 女性 | 25 (65.8) |
| 年齡, 歲 | |
| Mean ± SD | 59.4±12.9 |
| Range | 29-81 |
| 不良反應後果 | |
| 死亡 | 0(0.0) |
| 危及生命 | 0(0.0) |
| 導致病人住院 | 6(15.8) |
| 延長病人住院時間 | 0(0.0) |
| 需作處置以防永久傷害 | 5(13.2) |
| 其他 | 17(44.7) |
| 非嚴重藥物不良反應 | 10(26.3) |

表五、Pioglitazone 不良反應案件特性

| 項目 | 個數(%) |
|-----------------|----------|
| | n=38 |
| 不良反應嚴重度 | |
| 輕度 | 19(50.0) |
| 中度 | 14(36.8) |
| 重度 | 2(5.3) |
| 無法評估 | 3(7.9) |
| 不良反應處置 | |
| 停藥 | 12(31.6) |
| 停藥、改變藥物治療 | 7(18.4) |
| 停藥，並投與解藥 | 5(13.2) |
| 投與解藥，並改變藥物治療 | 1(2.6) |
| 未停藥，但投與解藥 | 1(2.6) |
| 未處理，密切觀察情況 | 1(2.6) |
| 住院治療 | 1(2.6) |
| 未說明 | 10(26.3) |
| 與可疑藥品相關性 | |
| 無法評估 | 2(5.3) |
| 不相關 | 1(2.6) |
| 可能 | 19(50.0) |
| 極有可能 | 16(42.1) |

圖二、Pioglitazone 之不良反應症狀依 MedDRA 器官系統分類歸納



表六、Pioglitazone 之不良反應症狀依 MedDRA 分析

| MedDRA SOC | 症狀 |
|--|-------------------------------|
| General disorders and administration site conditions(24) | edema(11) |
| | leg edema(9) |
| | face edema(2) ^{ss 1} |
| | chest pain(1) |
| | fatigue(1) |
| Investigations(6) | elevated liver enzymes(4) |
| | weight gain(2) |
| Cardiac disorders(5) | congestive heart failure(2) |
| | pulmonary edema(2) |
| | peripheral edema(1) |

| MedDRA SOC | 症狀 |
|--|--------------------------------|
| Gastrointestinal disorders(4) | abdominal discomfort(1) |
| | diverticulosis(1) |
| | flatulence(1) |
| | oral ulceration(1) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders(3) | myalgia(3) |
| Endocrine disorders(1) | hypoglycemia(1) ^{註 2} |
| Renal and urinary disorders(1) | oliguria(1) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(1) | pleural effusion(1) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders(1) | lip swelling(1) |

註 1:臉腫不良反應計兩個，分別來自一例同時通報腹脹和臉腫案件，及一例同時通報下肢水腫和臉腫的案件。

註 2: hypoglycemia 疑為病人同時使用 Lopid® 與 Actos®，藥品的交互作用而導致，故歸類於 endocrine disorders。

管理策略與國際類似，包括：

(1) Avandia® 不可作為糖尿病患者之第一線治療選擇，只有當病人對其他降血糖藥品單獨治療或合併治療均無法良好控制時，才可選擇使用本藥品。

(2) 不建議使用於缺血性心臟病之病人。

(3) 不建議使用於心臟衰竭症狀之病人。

(4) 心臟衰竭狀態第3級或第4級（紐約心臟協會『NYHA』Class

III 或IV cardiac status）的病人禁止使用本藥品。

藉以提醒醫師於處方該藥品時應審慎評估病人用藥之風險效益，嚴密追蹤病人服藥後心血管方面之不良反應情形。而美國 FDA 委託第三機構正在執行一項針對 TZDs 類藥品名為 TIDE（TZD intervention with vitamin D evaluation）之多國多中心的前瞻性研究，預計 2 萬位受試者參與，試驗期間為 10 年。國內分別在台大、成大、高醫、新光、

國泰、北榮等 6 家醫學中心執行，共有 100 個受試名額，將於第 4 或 5 年時先分析心血管、骨質疏鬆、肝臟方面等風險，之後第 10 年時分析癌症之發生率，以探討該類藥品與重大不良反應之關聯性。²

從全球對 rosiglitazone 安全性的關注，凸顯出本土資料的必要性。本文中關於國內用藥情況分析，來自國內醫療人員多年的通報資料。但有些案例的通報資料過於簡略，以致無法進一步分析，顯示通報資料完整之重要性，才能完整反應國內用藥安全之經驗。因此未來通報疑似使用藥品導致不良反應發生時，若能以案件自我評估時所需要的資料為提供通報案件資料的考量，通報嚴重不良反應案件，同時提供案件自行評估的記錄，取代以往簡略填寫的通報模式，將能提升通報的品質，更確保國人用藥安全與醫療效能。

參考文獻

1. 96年9月11日衛生署公告(衛署藥字第0960329454號) TZD類藥品之仿單應加刊心臟風險相關警語。
2. 99年7月15日食品藥物管理局說明第二型糖尿病治療藥物梵帝雅(Avandia®)之評估情形之新聞稿。
3. Leena Juurinen, Anna Kotronen, Marit Grane´ r, and Hannele Yki-Ja¨ rvinen: Rosiglitazone Reduces Liver Fat and Insulin Requirements and Improves Hepatic Insulin Sensitivity and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Requiring High Insulin Doses. *J Clin Endocrinol Metab.* January 2008 ; 93 (1) : 118–124.
4. Diane T. Finegood, M. Dawn McArthur, David Kojwang, Marion J. Thomas, Brian G. Topp Thomas Leonard, Robin E. Buckingham: β -Cell Mass Dynamics in Zucker Diabetic Fatty Rats Rosiglitazone Prevents the Rise in Net Cell Death. *Diabetes* 2001; 50: 1021-1029.
5. Amalia Gastaldelli, Ele Ferrannini, Yoshinori Miyazaki, Masafumi Matsuda, Andrea Mari, and Ralph A. DeFronzo: Thiazolidinediones improve β -cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 871–883.
6. Amalia Gastaldelli, Yoshinori Miyazaki, Archana Mahankali, Rachele

- Berria, Maura Pettiti, Emma Buzzigoli, Eleuterio Ferrannini, et al.: The effect of pioglitazone on the liver. *Diabetes Care* 2006; 29 (10): 2275-2281.
7. Lorraine L. Lipscomb, Tara Gomes; Linda E. Lévesque, et al.: Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes. *JAMA* 2007; 298 (22): 2634-2643.
 8. David N Juurlink, Tara Gomes, Lorraine L Lipscombe, et al.: Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2942.
 9. A. Michael Lincoff, Kathy Wolski, et al.: Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2007; 298 (10): 1180-1188.
 10. Ioanna Tzoulaki, Mariam Molokhia, Vasa Curcin, et al.: Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
 11. Safety of Rosiglitazone Maleate (Avandia®).
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm153838.htm>
 12. FDA Drug Safety Communication: Ongoing review of Avandia® (rosiglitazone) and cardiovascular safety.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm201418.htm>
 13. Steven E. Nissen, K Wolski: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356 : 2457-2471.
 14. Steven E. Kahn, Steven M. Haffner, Mark A. Heise, William H. Herman, Rury R. Holman: Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2005; 355(23):2427-2443.
 15. H C Gerstein, S Yusuf, R R Holman, J Bosch, S Anand, A Avezum, A Budaj, J Chiasson, et al: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised

- controlled trial. The Lancet 2006 ; 368: 1096-1105.
16. Current advice and information about the use of rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) in the treatment of diabetes.
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON088192>
17. European Medicines Agency update on ongoing benefit-risk review of Avandia®, Avandamet and Avaglim.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/07/news_detail_001062.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mi
- [d=WC0b01ac058004d5c1](http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm191113.htm)
18. Status of Rosiglitazone Drugs in Canada (Avandia®, Avandamet®, and Avandaryl™)
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2010/2010_116-eng.php
19. 2010 Meeting Materials, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm191113.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：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：謝右文
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 陳文雯 陳本源 黃義侑 鄒攻君 劉麗玲 盧玲娟 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：龍藝科技有限公司
中華民國郵政台北雜字第1148號執照登記為雜誌交寄