

2020 June vol.70

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



國內
郵資已付

台北郵局許可證
台北字第5936號
雜誌

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、Cyproterone成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、Montelukast成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.2

醫材安全資訊

- 一、“心衛”心室輔助系統“美敦力”心衛心室輔助系統安全警訊.....p.5
- 二、“美敦力”迷你美幫浦系統安全警訊.....p.6
- 三、“艾德尼斯”奧創人工電子耳回收警訊.....p.7

專題報導

- 一、108年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析.....p.9
- 二、108年藥害救濟基金徵收作業執行結果.....p.18
- 三、抗生素相關之藥害救濟審議案例分析.....p.20



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 Reaction in Taiwan

藥品安全資訊

一、Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/2/14 歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布經評估含 cyproterone 成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險，建議限縮該成分藥品之使用。

1. EMA 之藥品安全監視與風險評估委員會 (PRAC) 經評估含 cyproterone 成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險，建議限縮該成分藥品之使用，包含：

- (1). 每日劑量 10 毫克以上之含 cyproterone 成分藥品僅適用於低劑量該成分藥品 (例如：cyproterone 2 毫克 /ethinylestradiol 0.0035 毫克) 或以其他療法治療失敗之多毛症、禿頭、痤瘡與皮脂漏 (seborrhoea) 等雄性激素相關疾病。一旦較高劑量之含 cyproterone 成分藥品開始出現療效時，應逐漸降低劑量至最低有效劑量。
- (2). 含 cyproterone 成分藥品僅能於其他療法皆不適用時，才可用於治療降低男性性衝動。
- (3). 含 cyproterone 成分藥品用於治療男性前列腺癌之用法並未改變。
- (4). 依據現有資料並未顯示低劑量含 cyproterone 複方成分藥品 (例如：cyproterone 2 毫克 /ethinylestradiol 0.0035 毫克) 用於治療痤瘡、多毛症、避孕或賀爾蒙替代療法亦有相同風險。然作為預防性措施，PRAC 建議不應將上述複方成分藥品用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。而此種限制原已刊載於高劑量含 cyproterone 成分藥品仿單中。

2. 腦膜瘤為一種位在腦膜或脊髓膜的罕見腫瘤，通常屬非惡性腫瘤且不被認為是癌症。但由於腦膜瘤位於腦部與脊髓及其周圍位置，因此可能會導致嚴重問題。整體而言，使用含 cyproterone 成分藥品後發生腦膜瘤之情形屬罕見，根據使用劑量及療程長短，可能會影響 10,000 人中 1 至 10 人。此風險隨藥品累積劑量的增加而增加。

3. PRAC 建議醫生應監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或手臂及腿無力。一旦病人被診斷出罹患腦膜瘤，必須永久停用該成分藥品。

4. 歐盟將要求銷售高劑量 (10 毫克以上) 之含 cyproterone 成分藥品許可證持有商進行相關研究，以評估醫生對腦膜瘤風險的認知及如何避免此種風險。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 cyproterone 成分單方藥品許可證共 3 張，其中文仿單分別於「禁忌」處刊載「現有或有腦膜瘤病史」；於「特殊警語及使用注意事項」處刊載「停經前和停經

後的婦女長期 (數年) 使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上的劑量，已被報導與腦膜瘤 (單一或多重) 發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療」；於「不良反應」刊載「腦膜瘤」。

2. 次查，我國核准含 cyproterone 成分複方藥品許可證共 3 張，其中文仿單已於「特殊警語與注意事項」：「腫瘤」，惟未刊載「腦膜瘤」。
3. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：

1. 含 cyproterone 成分單方藥品禁用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。
2. 停經前和停經後婦女長期 (數年) 使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上劑量，已被報導與腦膜瘤 (單一和多重) 發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療。
3. 處方含 cyproterone 成分藥品時應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診，並應注意病人是否出現腦膜瘤的臨床症狀及癥兆，這些症狀可能包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若您具腦膜瘤病史，請務必告知醫師，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 服藥期間若出現視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等症狀，請立即回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk>

二、Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/3/4 美國 FDA 發布 montelukast 成分藥品可能導致神經精神學相關 (neuropsychiatric events) 副作用，包括自殺想法及行為，故擬將此風險以加框警語方式加註於仿單之安全資訊。

1. 美國 FDA 迄今於不良事件通報資料庫 (FAERS) 中接獲 82 件疑似與使用含 montelukast 成分藥品有關聯的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症

狀。在通報資訊較為完整的 34 件案件中，多數案例另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病等。而有 6 案明確提及未獲得醫療人員提供對於該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關教育。

2. 美國 FDA 運用主動監控系統 (Sentinel System) 對於 6 歲以上氣喘病人執行之觀察性研究，並回顧文獻中其他觀察性研究結果，皆沒有發現含 montelukast 成分藥品相較於吸入性類固醇會增加發生精神相關不良反應的風險。然這些研究有其限制，可能影響研究結果的解讀。
3. 由於含 montelukast 成分藥品具有潛在嚴重神經精神相關不良反應的風險，美國 FDA 認為部分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時才能使用；而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前應考量其臨床效益與風險。
4. 美國 FDA 經綜合評估不良反應通報案件、觀察性研究與動物實驗文獻資料，並執行觀察性研究後，另考量許多臨床醫療人員和民眾對於含 montelukast 成分藥品的精神相關不良反應風險仍缺乏警覺，決議將嚴重精神相關不良反應 (包含自殺意念和行為) 增列於加框警語 (Boxed Warning) 以加強現行仿單對此風險之警示。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國業於 97 年、98 年及 107 年多次發布新聞稿提醒醫師及病患或其照護者，需密切監視病患服藥後的行為及可能出現的不良反應，同時也提醒病患切勿自行停藥，倘若有任何疑問應儘速洽詢醫師或藥師。
2. 次查，我國核准含「montelukast」成分之藥品製劑許可證共 31 張，其中文仿單業於「注意事項」刊載「病人服用 Montelukast sodium 曾經報告有神經精神事件 (見副作用)」。由於其他因素也可能會導致這些事件，並不清楚是否與 Montelukast sodium 有關。醫師應與病人和 / 或照顧者討論這些不良經驗。指導病人和 / 或照顧者，如果發生神經精神變化，應通知其醫師」；「副作用 - 上市後使用經驗」刊載「精神病學異常：躁動包括侵略性行為或敵意、焦慮、沮喪、定向障礙、注意障礙、夢境異常、言語困難 (口吃)、幻覺、失眠、記憶損害、強迫症、精神運動性過度活躍 (包括易怒、坐立不安、顫抖)、夢遊、自殺的想法和行為 (suicidality)、抽搐 (tic)」。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 醫師開立處方含 montelukast 成分藥品前應審慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病患是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者嚴密監視病患服藥後

情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員。

2. 大部分病人的神經精神相關不良反應發生於含 montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應。

病人應注意事項

1. 若有任何精神疾病相關病史，請於開始藥品治療前告知醫療人員，以利醫療人員審慎評估藥品治療之臨床風險效益。
2. 若您或您的小孩於用藥期間出現行為或情緒改變的相關症狀，包含：躁動（攻擊性行為或敵意）、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並立即回診告知醫療人員。
3. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
4. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>

醫材安全資訊

一、“心衛”心室輔助系統、“美敦力”心衛心室輔助系統安全警訊

許可證字號：

衛部醫器輸字第 027984 號

衛部醫器輸字第 032897 號

產品英文名稱：

“HeartWare” Ventricular Assist System

“Medtronic” HeartWare Ventricular Assist System

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號	批號
HeartWare® Battery Charger (non-sterile)	1610CA	All Serial Numbers
HeartWare® Battery Charger AC Adapter (non-sterile)	1640CA	All Serial Numbers

發布對象：一般民眾 / 醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

總公司發現受影響產品本身無不良問題，但可能因患者錯誤使用，將電池充電器之交流變壓器接頭插入產品控制器電源埠。前述動作可能會導致產品控制器通訊電路受損，此時則必須更換控制器。目前國外原廠已接獲 36 件可能相關通報，其中 1 件死亡通報，係因相關控制器更換有關聯之併發症。

國內矯正措施：

興東藥品器材有限公司與美敦力醫療產品股份有限公司各持有上列醫療器材許可證，皆可進口產品。經查，國內進口之受影響型號 / 批號產品共 18 組，已售出 17 組，目前患者仍在使用的共計 5 組，係由興東藥品器材有限公司所進口，美敦力公司說明興東藥品器材有限公司預計於 109 年 2 月 6 日開始通知受影響客戶並提供建議事項。前述矯正措施預計於 109 年 2 月 29 日前完成。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：興東藥品器材有限公司

聯絡電話：(02) 2695-1811

聯絡人電子郵件：cvs6@mail.hsintung.com.tw

公司名稱：美敦力醫療產品股份有限公司

聯絡電話：(02) 2183-6134

聯絡人電子郵件：sherry.huang2@medtronic.com

◎ 相關警訊來源 (網址)：

澳洲 TGA:

<http://apps.tga.gov.au/Prod/sara/arn-detail.aspx?k=RC-2020-RN-00102-1>

二、“美敦力”迷你美幫浦系統安全警訊

許可證字號：衛部醫器輸字第 030344 號

產品英文名稱：“Medtronic” Minimed 640G Pump System

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號	批號
迷你美 640G 套組 (內附幫浦)	套組 MMT-1752	所有序號
	內附幫浦 MMT-1712	所有序號

發布對象：一般民眾 / 醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

受影響產品可能因摔落或撞擊硬物，造成固定環斷裂或遺失而無法正確鎖定，導致儲藥器鬆動，無法再將其鎖定在幫浦中。前述問題發生時，可能導致胰島素輸送過多或不足，引起低血糖或高血糖症。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型號 / 批號產品共 150 台，美敦力醫療產品股份有限公司通知受影響客戶並提供建議事項，前述矯正措施已於 108 年 12 月 31 日完成。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：美敦力醫療產品股份有限公司

聯絡電話：02-21836135

◎ 相關警訊來源 (網址)：

美國 FDA：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=178298>

美國 FDA：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=178300>

美國 FDA：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=178299>

美國 FDA：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=178297>

美國 FDA：<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/medtronic-recalls-minimed-insulin-pumps-incorrect-insulin-dosing>

三、“艾德尼斯” 奧創人工電子耳回收警訊

許可證字號：

衛部醫器輸字第 031588 號

衛部醫器輸字第 031676 號

產品英文名稱：

“Advance Bionics” Ultra Cochlear Implant

“Advanced Bionics” HiRes Ultra Cochlear Implant

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號	批號
“Advance Bionics” Ultra Cochlear Implant	CI-1600-04	1010493,1010500,1010644,1010688,1010715,1010718,1010723,1010728,1010748,1010750,1010760,1010767,1010777,1011070,1011075,1011197,1011214,1011587,1011588,1011591,1011595,1011640,1011760,1011764,1011766,1010980
“Advanced Bionics” HiRes Ultra Cochlear Implant	CI-1600-05	1302825,1303604,1302854,1302980

發布對象：醫療從業人員

警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

原廠偵測到受影響產品之性能，因流體進入電極處造成電流刺激中斷，導致聽力效能下降。截至 109 年 2 月 11 日，產品於全球已植入超過 16,000 個，與前述性能受影響相關之取出率小於 0.5 %，原廠目前未收到任何與健康安全相關之不良通報。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型號 / 批號產品共 55 個，包括庫存 30 個，已植入 25 個。開倫生物科技股份有限公司說明已於 109 年 2 月 25 日通知受影響客戶並提供建議事項，所有手術將先暫停，產品序號小於 2000000 者不可植入且回收。庫存部分：待原廠通知全數退運；已植入部分：由於僅造成收音品質不好，如有患者反應，將由醫師重新設定軟體參數。前述矯正措施預計於 109 年 3 月 16 日前完成。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：開倫生物科技股份有限公司

聯絡電話：(04) 2311-1391

聯絡人電子郵件：jenniferliu@jensound.com.tw / virgilhuang@jensound.com.tw

◎ 相關警訊來源 (網址)：

英國 MHRA：<https://mhra-gov.filecamp.com/s/7UA8VtICIwmkrb6Q/d>

瑞士 Swissmedic：https://fsca.swissmedic.ch/mep/api/publications/Vk_20200218_02/documents/3

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，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費 (1020 元 / 千字)。

來稿請寄：

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02) 2396-0100 E-mail：adr@tdrf.org.tw

108 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

蔡至穎、郭婉如、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

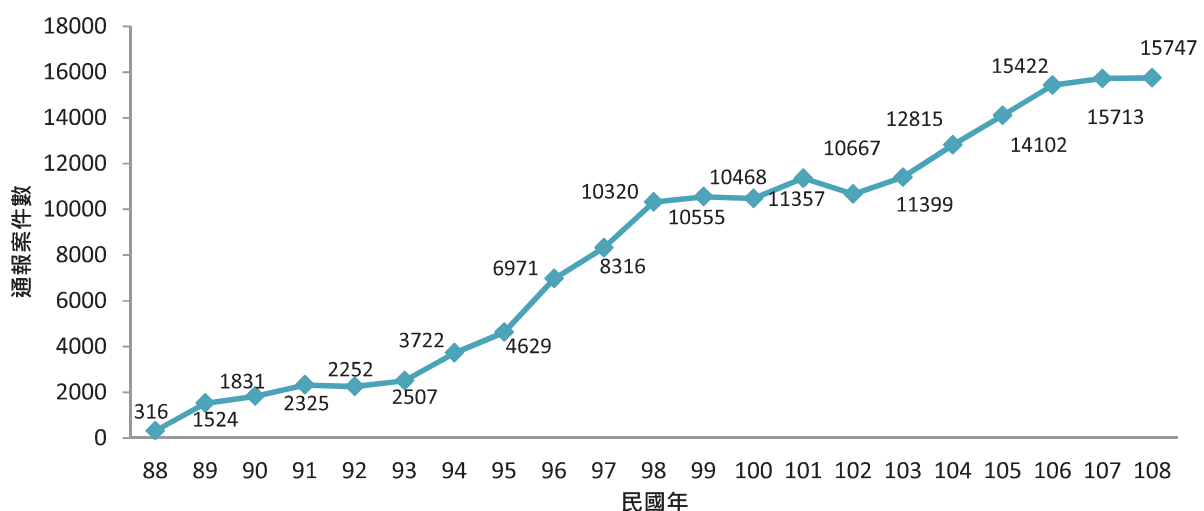
前言

世界衛生組織 (WHO) 定義藥品安全監視 (pharmacovigilance) 為偵測、評估、瞭解及預防藥品不良反應或藥品相關問題的學問與政策。自 1961 年 thalidomide 事件後，WHO 開始重視藥品安全性議題，並制定國際藥物監測計畫，通過提供可信、平衡的資訊來有效評估藥品的風險效益、增強病人用藥安全。

上市前臨床試驗雖經過嚴謹規範與法規單位嚴格的審查，但受限於受試者數量、收納條件、研究設計與觀察時間長度等，仍然有許多未知風險，如：特定族群（如孕婦、老人、幼兒）的用藥安全性、適應症外使用、其他少見或未知的不良反應等資料，須仰賴上市後藥品安全監視來持續監控藥品對於人體的風險，以減少與預防不良反應的發生。

自發性通報是藥品安全監視中最常見的方法之一，透過「不良反應通報系統」以經濟、廣泛且快速的方式收集醫療人員或民眾於使用藥品後發生不良反應之相關資訊，建立龐大的通報資料庫，再經由案例的評估彙整、資料分析以及安全訊號 (signal) 的偵測來發覺未知的、少見但嚴重的不良反應，進一步重新審視藥品在臨床使用上的利益風險，必要時採取風險管控措施以保障民眾的用藥安全。

自民國 87 年起，衛生署（現衛生福利部）委託中華民國臨床藥學會（現社團法人臺灣臨床藥學會）設置全國藥物不良反應通報系統，並於 92 年起委託財團法人藥害救濟基金會負責維運迄今，歷年來已累積超過 17 萬件通報案件，其各年度通報案件數趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內藥品不良反應通報案件數

108 年度通報案件分析

108 年度全國藥物不良反應通報中心（以下簡稱通報中心）共接獲上市後藥品不良反應通報共 15,747 件。不良反應通報來源如同往年以醫療人員為主，占 74.76%；廠商通報案件占 25.09%；來自民眾的通報則有 23 件。藥師仍為醫療機構通報的主要窗口，約占所有通報者的 71.43%。通報個案以女性 54.50% 高於男性的 43.50%；通

報個案的年齡主要為 50~79 歲的中老年病患，共占所有通報案件的 53.61%，小於 10 歲之兒童約占 1.85%，而大於 80 歲的通報個案則占 8.43%，另有 4.45% 的個案無註明年齡或是年齡記載異常。通報之不良反應後果有 52.77% 為非嚴重不良反應，其次為其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）占 28.32%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 5.05%（表一）。

表一 108 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	11773	74.76
藥師	11249	71.43
醫師	123	0.78
護理師	86	0.55
其他醫療人員	311	1.97
未知	4	0.03
廠商	3951	25.09
民眾	23	0.15
個案性別		
女	8582	54.50
男	6850	43.50
未知	315	2.00
個案年齡 (歲)		
0-9	292	1.85
10-17	347	2.20
18-29	891	5.66
30-39	1360	8.64
40-49	2127	13.51
50-59	2768	17.58
60-69	3379	21.46
70-79	2294	14.57
≥80	1328	8.43
未註明 / 數值異常	701	4.45
通報之不良反應後果		
死亡	569	3.61
危及生命	227	1.44
導致病人住院或延長病人住院時間	2162	13.73
造成永久性殘疾	19	0.12
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	4459	28.32
胎兒先天性畸形	2	0.01
非嚴重不良反應	8309	52.77
年度總案件	15747	100.00

通報中心優先評估死亡、危及生命、嚴重不良反應、懷疑藥品為監視中新藥或不良反應為選定醫療事件 (designated medical events, DMEs) 的案件。截至 108 年底止，依優先順序已完成 6,680 件嚴重通報案件

之評估 (表二)。當中懷疑藥品與不良反應症狀的相關性 (依 WHO-UMC 成因相關性評估標準)，以評為「可能」者最多，占 61.87%。然而評估為資料不全或無法評估之通報藥品症狀配對合計占 18.9%。

表二 108 年度上市後藥品嚴重不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果分析

類別	症狀藥品配對數	百分比 (%)
評估相關性		
幾乎確定	28	0.17
極有可能	912	5.53
可能	10196	61.87
存疑	1461	8.86
不相關	770	4.67
資料不全	2468	14.97
無法評估	647	3.93
總計 *	16482	100.00

* 由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析嚴重通報案件的懷疑藥品 (表三)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見，

占 48.53%；抗感染用藥次之，占 16.00%；肌肉骨骼系統用藥第三，占 8.16%。這三類藥品約占所有懷疑藥品的 72.69%。

表三 108 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件經評估後之懷疑藥品分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	7998	48.53
Antiinfectives for systemic use	2637	16.00
Musculo-skeletal system	1345	8.16
Nervous system	979	5.94
Alimentary tract and metabolism	948	5.75
Cardiovascular system	718	4.36
Blood and blood forming organs	658	3.99
Various	532	3.23
Systemic hormonal preparations	234	1.42
Genito urinary system and sex hormones	164	1.00
Respiratory system	150	0.91
Dermatologicals	55	0.33
Sensory organs	46	0.28
Antiparasitic products, insecticides and repellents	18	0.10
總計 *	16482	100.00

* 通報案件之可疑藥品數目可能大於一項，因此總通報可疑藥品數目大於通報案件數。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表四) 分析國內嚴重不良反應通報症狀，皮膚 (18.24%)、腸胃道 (10.42%)、全身及注射部位 (8.99%)、血液及淋巴系統 (8.85%) 相關症狀占總通報症狀數約五成。

表四 108 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3006	18.24
Gastrointestinal disorders	1717	10.42
General disorders and administration site conditions	1481	8.99
Blood and lymphatic system disorders	1459	8.85
Investigations	1164	7.06
Infections and infestations	1083	6.57
Nervous system disorders	981	5.95
Metabolism and nutrition disorders	860	5.22
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	848	5.15
Neoplasms benign, malignant and unspecified	597	3.62
Injury, poisoning and procedural complications	468	2.84
Hepatobiliary disorders	430	2.61
Immune system disorders	380	2.31
Vascular disorders	362	2.20
Cardiac disorders	361	2.19
Renal and urinary disorders	344	2.09
Musculoskeletal and connective tissue disorders	325	1.97
Eye disorders	237	1.44
Psychiatric disorders	111	0.67
Endocrine disorders	60	0.36
Reproductive system and breast disorders	58	0.35
Surgical and medical procedures	54	0.33
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	40	0.24
Congenital, familial and genetic disorders	23	0.14
Ear and labyrinth disorders	16	0.10
Product issues	14	0.08
Social circumstances	3	0.01
總計 *	16482	100.00

* 通報案件之不良反應症狀數目可能大於一項，因此總不良反應症狀數目大於通報案件數。

分析全年度通報案件，前二十大常見之通報不良反應通報症狀及懷疑藥品如表五、表六所示。通報症狀多以皮膚過敏反應、腸

胃道、血液等症狀為主。通報成分藥品以NSAIDs、顯影劑、抗生素、抗腫瘤製劑等藥品為主。

表五 108 年度通報前 20 名不良反應症狀

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	3110	9.76
Pruritus	803	2.52
Diarrhoea	537	1.69
Nausea	499	1.57
Dizziness	461	1.45
Vomiting	444	1.39
Neoplasm malignant	442	1.39
Rash pruritic	396	1.24
Pyrexia	364	1.14
Leukopenia	330	1.04
Dyspnoea	314	0.99
Thrombocytopenia	314	0.99
Fatigue	296	0.93
Neutropenia	293	0.92
Decreased appetite	292	0.92
Anaemia	288	0.90
Pneumonia	259	0.81
Urticaria	253	0.79
Diabetes mellitus inadequate control	248	0.78
Stevens-Johnson syndrome	244	0.77
小計	10187	31.98
總計	31857	100.00

表六 108 年度通報前 20 名懷疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Ketorolac	380	2.03
Diclofenac	358	1.92
Iopromide	319	1.71
Levofloxacin	312	1.67
Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	273	1.46
Acetylsalicylic acid	270	1.44
Iohexol	270	1.44
Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	264	1.41
Denosumab	244	1.31
Insulin glargine	235	1.26
Metoclopramide	217	1.16
Celecoxib	212	1.13
Cefazolin	204	1.09
Vancomycin	202	1.08
Cisplatin	194	1.04
Ciprofloxacin	173	0.93
Fluorouracil	173	0.93
Nivolumab	172	0.92
Ibuprofen	168	0.90
Oxaliplatin	164	0.51
小計	4804	25.34
總計	18694	100.00

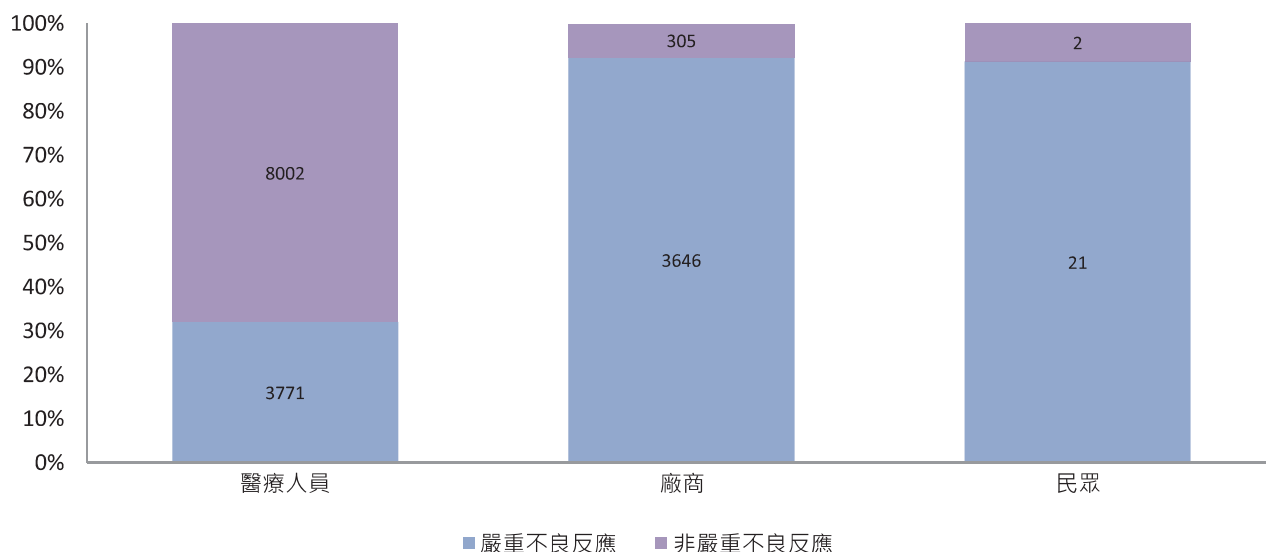
討論

自發性通報系統是國際上最常用來偵測安全訊號的方法之一，此種機制之系統建置與執行成本相對較低，在專業評估者的監督下，能提供相當多有用的分析結果，偵測未

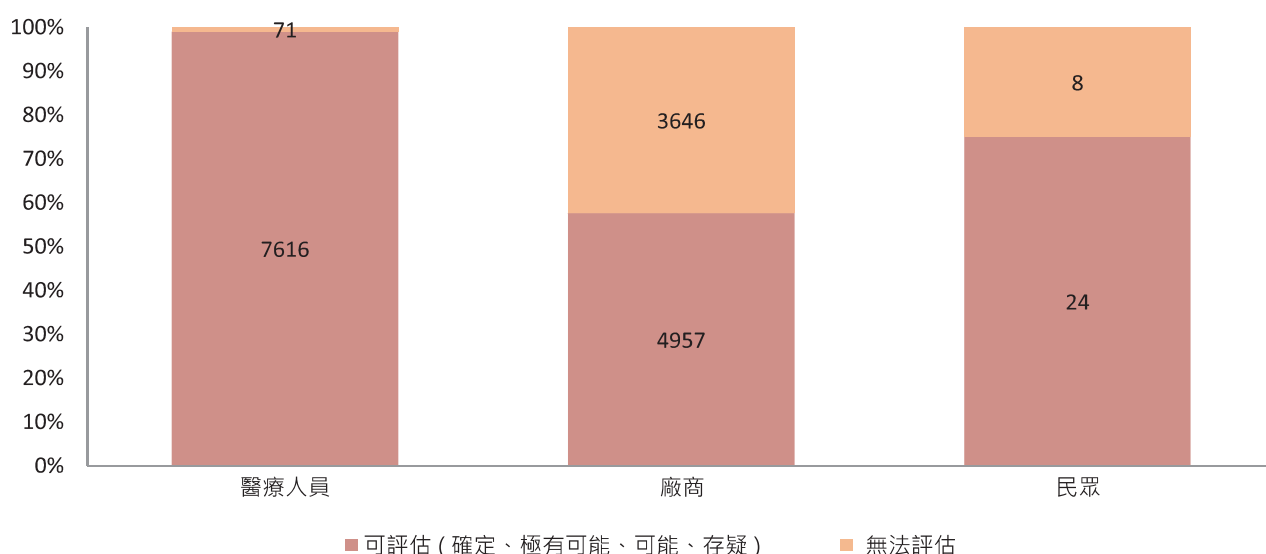
知或罕見嚴重不良反應，找出藥品使用上潛在的安全性問題。目前世界衛生組織、美國、歐盟、日本等各先進國家皆已建立自己的藥品不良反應通報系統與資料庫，自發性通報系統已成為國際上藥品安全監視的必備運作模式。

我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施及全國藥物不良反應通報系統上線以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 108 年度的 15,747 件，近年的通報案件數均維持在一萬件以上且逐年增加，顯示我國在通報數量部分已達相當程度。經分析，我國的不良反應通報來源以醫療院所之醫療人員為主，其中又以藥師占最多數，探其原始通報來源則發現多來自醫師與護理師，此情形可能反映了目前的臨床現狀：第一線醫療人員發現藥物不良反應時會利用院內特定的通報系統通知藥師瞭解不良反應狀況，再由藥師填具通報表格上傳至通報中心。透過院內良好的藥物安全監視體系及專業醫療人員的努力，通常可獲得較完整的資訊。然醫院通報案件近七成為非嚴重不良事件，且多集中於仿單已記載且為醫療人員所熟知的症狀（例：皮膚紅疹、蕁麻疹），這類型的通報資料雖能反映我國的不良反應發生情形，但較無法偵測未知或少見之藥品安全訊號。通報中心這幾年一直積極宣導正確的通報目的，希望能導正各界之觀念，建議通報者優先關注嚴重個案（特別是死亡或危及生命案件）、少見但常出現在藥品引起的特定症狀（如選定醫療事件清單所列之不良反應如嚴重皮膚不良反應、肝衰竭等）、新上市藥品（監視期內藥品）、國產新藥、專案進口藥品等，以期相關資料有助於挖掘國內藥品安全訊號。當醫療人員或藥廠懷疑該不良反應與藥品具相關性，即可通報不良反應案件至全國藥物不良反應通報中心，不需文獻確切記載及完全排除既有疾病等相關因素（即只要無法排除不良反應與藥品之關聯性即可通報）。

在廠商通報部分，每年通報案件數逐年增加至 4,000 件上下，雖以通報嚴重案件（死亡、導致病人住院或延長病人住院時間、其他嚴重不良反應）為主，但評估其症狀藥品配對時則發現以不相關、無法評估、資料不全者占大宗。此結果顯示廠商端逐漸重視自身產品上市後的安全性，積極收集相關資訊並通報藥品不良反應，只是通報案件之質與量尚有增進之空間。近年來，廠商基於市場行銷或加強使用者服藥順從性之考量，針對高貴新藥如抗腫瘤及免疫調節劑等執行相關商業計畫（commercial programs），如病人關懷計畫（patient support programs）、疾病管理計畫（disease management programs）等，主動定期了解病人使用藥品情況；然從病人（親屬）端得知不良反應後，可能因廠商未積極收集相關資料、病人（親屬）不願提供更進一步資訊或提供資訊不完整等，以致廠商通報案件至中心後，大多因資料不足而無法評估，針對前述的情形，如不良反應通報中心評估整體有安全疑慮或資訊未明之處，將進一步請廠商針對其所通報之相關案件系列，進行總體性的分析評估，同時期望廠商能建立此類計畫與藥品安全監視相關之作業機制及標準作業流程，並盡可能收集完整案件之相關資訊。詳細藥品不良反應嚴重程度與相關性分布比例見圖二、三。



圖二、108 年上市後藥品不良反應通報案件後果分布圖



圖三、108 年上市後藥品嚴重不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果分布圖

108 年度的死亡通報案件較去年度略為減少，主要通報來源為廠商 (522 件，占死亡通報案件之 91.7%)，然有五成以上屬於資料不足、無法評估或不相關之個案。通報中心在接獲死亡案件並經初步評估後，會篩選具潛在風險意義之案件進行綜合分析，再提交食品藥物管理署藥物安全評估諮議小組會議討論，予主管機關行政參考建議，並針對議題與醫療人員及使用者進行適當的溝通。108 年度於藥品安全評估諮議小

組委員會討論之死亡再評估案件共有三件，一件為 70 歲男性併用 pembrolizumab 與 ipilimumab 後發生急性心肌炎導致死亡，經藥安會討論後食藥署決議：含 ipilimumab 成分藥品之中文仿單應於「警語與注意事項 - 其他免疫相關不良反應，包括眼部症狀」之「其他臨床經驗」處加刊「心肌炎」相關不良反應之安全資訊。第二件為 52 歲女性使用 terlipressin 治療食道靜脈出血後，於兩天內發生缺氧及 CK 值異

常，診斷為橫紋肌溶解症，食藥署決議：含 terlipressin 成分藥品之中文仿單應於「不良反應」處刊載「上市後經驗：曾有通報引起橫紋肌溶解症之案例」。第三件為長期血液透析病人使用 colchicine 治療 8 天後出現急性中毒症狀與血液相關毒性。

本年度接獲 2 件胎兒先天性畸形案例通報，其中一件為明顯之通報錯誤 (65 歲男性疑似 nivolumab 所造成 colitis 導致住院)，另 1 件為文獻案例報告通報，為 36 歲婦女疑似使用 mycophenolate mofetil 造成胎兒畸胎，目前國內含 mycophenolate mofetil 成分藥品仿單已於「特殊族群之使用」處刊載相關風險。

不良反應通報系統為自發性之通報系統，有許多先天上的限制，故而在解讀資料時應特別注意。

1. 本身缺少整體藥品使用量的資訊 (分母)，故而通報的案件數僅代表分子，無法直接推算發生率。
2. 存在低度通報的問題，即使從其他來源獲得使用量，也僅能估算通報率而非發生率。
3. 可能會有刺激性通報的效應，例如媒體報導會造成某個時間點的通報量急遽攀升。
4. 我國歷年的通報資料多集中於非嚴重或是仿單已記載、醫療人員已熟知之案例，故而會有通報集中於某類藥品或特定症狀之趨勢。

自發性通報系統雖然有諸多限制，但仍是藥品安全訊號偵測的重要資料來源，透過通報個案的蒐集，才能儘早發現藥品未知或罕見的不良反應。儘管無法單以通報資料確

認其因果關係，仍可結合其他進一步研究加以評估，並嘗試歸納個別藥品不良反應的發生模式，並尋找潛在風險因子及風險族群。

結論

藥事法第 45-1 條及「嚴重藥物不良反應通報辦法」，分別於 93 年 4 月 21 日及 8 月 31 日正式公告，不僅提供藥物不良反應通報的執行依據，也為國人用藥安全提供更多保障。上市後藥品安全性監視之精神，乃鼓勵新上市藥品之不良反應通報，藉以發現上市前研究族群使用藥品時未發生之不良反應型態或發生率極低之不良反應；依據法規，只要為國內核准上市之藥品，於使用後發生足以懷疑與藥品有關之嚴重不良反應，醫療機構與藥商皆有通報義務。

全國藥物不良反應通報中心除持續對於藥物安全監視之觀念、方法進行宣導與推廣外，亦積極應用收集的通報資料進行分析、發掘潛在安全疑慮，以提供食品藥物管理署進行藥品管理參考之用，並持續改善通報介面使得通報藥物不良反應能更簡便、收集更多相關資訊作為分析之用。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質提昇，以維護國人用藥安全。

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

專線：(02)2396-0100

傳真：(02)2358-4100

108 年藥害救濟基金徵收作業執行結果

吳峪嫻、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

背景

「藥害救濟法」於 89 年 5 月 31 日經總統公布，自 89 年 6 月 2 日起實施。衛生福利部為辦理藥害救濟業務，依法於 90 年設立藥害救濟基金，之後為落實此制度之公益及永續性，捐助成立藥害救濟基金會成為辦理藥害救濟業務之專責機構。

台灣為世界上少數有藥害救濟制度的國家，該制度為「正當使用合法藥物而受害者」提供及時救濟，其經費來源為藥物製造及輸入業者繳納之徵收金，主要用於救濟因正當使用合法藥物產生藥害之民眾，期使事件受害者，獲得迅速給付，以保障消費者、醫療院所及製藥業者三方之權益。

實施作業流程

藥害救濟基金會接受衛生福利部委託收取徵收金、給付救濟金及其他與藥害救濟業務有關事項，期間代收之廠商徵收金，全數存入衛生福利特別收入基金下之藥害救濟基金專戶中，由食品藥物管理署統籌管理。

食品藥物管理署於年度第一季提供領取有效藥證之徵收廠商初步名單，本會在此基礎上，比對已建置之廠商資料檔，透過查詢相關系統，進行多種資料清查比對進行篩選，以確認並彙整年度應徵收廠商名單，之後於五月逐一發函通知全體應徵收廠商；六月進行徵收金徵收作業，期間提供諮詢、轉知廠商有關徵收金報繳之各項規定、提醒前年度溢繳徵收金的廠商自行辦理扣繳事宜、逐一核對並建立廠商報繳金額及文件、辦理

短繳補足及溢繳抵扣、維運徵收廠商資料庫、並將代收金額批次存入國庫基金專戶，以及協助交寄廠商繳款收據等。七月起針對未完成報繳之廠商，依法進行催繳及追蹤特殊會計年度之廠商徵收金收取進度，後續提供逾期報繳廠商名單，俾利食品藥物管理署執行加徵滯納金作業。

年度第四季配合執行二年一次的藥害救濟徵收會計查核專案計畫，食品藥物管理署委請會計師事務所訂定分類條件選定抽樣廠商，同時列入前次查核有短漏繳之廠商或被認定有必要受查者進行確認，原則以書面審查為主、實地確認為輔，以期進一步確認應徵收廠商報繳正確性。依此原則，本會提供相關年度建置資料及諮詢服務協助承辦人員及受查廠商，待查核結案，依主管機關來函辦理部分廠商報繳金額補足或抵扣作業。

年度徵收作業執行結果

108 年度藥害救濟徵收金徵收情形

徵收家數	673
結案家數	673(含 4 家非曆年制屆期自動報繳)
年度徵收完成率 (%)	100
徵收金額 (新台幣；元)	\$82,727,690

108 年度各項徵收相關作業秉持品質及時效性原則提前準備妥善，期間確實執行所有業務並順利完成。該年度全體應徵收廠商計有 673 家，其中包含已報備採非曆年制會計年度，屆期自動完成報繳者。本會代收繳納金額計新台幣 8,272 萬 7,690 元，經確認

及核算、登錄及彙整資料後，分批報繳食品藥物管理署並存入藥害救濟基金專戶中，由食品藥物管理署統籌管理，徵收達成率為百分之百，詳細如圖一。

之後依據藥害救濟法第八條規定辦理書面催繳，經催繳後仍未依限繳納者，每逾2日加徵百分之一滯納金，加徵之滯納金總額，以應繳納徵收金數額之2倍為限。本會協助主管機關來函辦理滯納金收取作業，108年度計有6家廠商應繳納滯納金，金額計新台幣3,117元亦存入基金專戶管理。

結語

藥害救濟制度之運作已愈趨成熟，在全體廠商的支持及配合下，年度徵收金報繳作業皆順利完成，徵收達成率為百分之百，徵收金收入亦微幅成長，使得近年之基金餘額維持在新台幣4億元以上。

藥害救濟法的重要立意，係為使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟，主管

機關為此設立藥害救濟基金，作為給付受害民眾救濟款項的來源。累計至108年度，給付金額逾新台幣4億8仟萬元。

藥害救濟法第七條訂定藥害救濟基金的徵收比率，其中提及當基金總額未達新台幣三億元時，徵收金比率訂為千分之1，基金總額達新台幣3億元時，由主管機關視實際情形，衡量基金財務收支狀況，於千分之0.2至千分之2範圍內，調整其比率。在收支維持平衡的當前，為兼顧民眾及藥業廠商的權益，維持現行徵收比率為千分之0.5。然為使此救濟制度更臻完善，主管機關同時蒐集相關建議，並邀集各專家學者討論藥害救濟給付金額調整的可行性，以反應目前社會經濟情勢而達到救濟實質意義。本會將持續關注年度收支相抵下之基金水位，視需求試算及提供相關數據供主管機關參考及協助，期在藥害救濟基金運作順暢之前提下，將藥害救濟法的立法善意發揮至最大化，避免累積餘額降至法定金額時依法逕調整比率，造成廠商財務上較重之負擔。



圖一、歷年藥害救濟徵收金徵收金額統計

抗生素相關之藥害救濟審議案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

依據一項 2000 年至 2004 年台灣住院病人抗生素使用之研究，台灣每年約 269 萬人次至 299 萬人次住院病人中，抗生素使用率高達 62%~64.6%[1]。近年雖無抗生素處方率之國內大型研究，惟依據國內一家病床數約 230 床之地區醫院統計，2018 年門診、急診及住院病人之抗生素使用率分別為 3.1%-3.4%、13.4%-19.6% 及 24.6%-30%[2]。另依據財團法人藥害救濟基金會 2015 年至 2019 年藥害救濟審議案例之分析資料 [3-7]，經衛生福利部藥害救濟審議委員會審議而獲救濟之藥害救濟案件中，全身性使用抗生素 (Antibacterials for Systemic Use ; ATC 編碼 : J01) 相關之救濟案件已連續五年占比最高 (20%-35%)。

考量國內抗生素使用率高，且有國外研究顯示藥物不良反應約四成與抗生素有關 [8]，本研究擬進一步分析近五年與抗生素相關之藥害救濟審議案例之案件基本資料、藥物不良反應類型與抗生素種類等，提醒醫療專業人員在處方使用抗生素時，須特別留意可能的藥物不良反應，以維護病人用藥安全。

方法

彙整 2015 年至 2019 年間經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定救濟之藥害救濟申請案，分別依據 MedDRA 譯碼系統 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 及 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic

Chemical Classification) 將案件之「藥品所致之藥物不良反應」及「疑似導致藥害之藥品名稱」進行編碼。進一步篩選「疑似導致藥害之藥品名稱」依 ATC 編碼屬「J01 全身性使用抗生素 (antibacterials for systemic use)」之案件，分析個案基本資料、疑似導致藥害之藥品、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。案件分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行敘述性統計分析。

結果

2015 年至 2019 年與抗生素相關之藥害救濟申請案件，總計有 191 案 (疑似藥物共計 290 筆)，女性占 101 案、男性占 90 案。個案平均年齡為 53.8 ± 23.3 歲 (範圍 4M-93Y)，其中 50 歲以上族群占約 62%。依照救濟案件類別統計，死亡案件為 66 案 (占 35%)、障礙案件 4 案 (占 2%)、嚴重疾病為 121 案 (占 63%)，其餘關於年齡、性別及給付類別之詳細資料如表一。給付總金額約為新台幣 3 千 1 百多萬元，以救濟死亡案件比例最高，占 76%，審定給付類別及金額統計如表二。

表一 2015-2019 年抗生素相關案例基本資料

	女	男	合計	百分比
年齡				
<10	5	5	10	5%
10~19	5	4	9	5%
20~29	9	3	12	6%
30~39	15	9	24	13%
40~49	11	6	17	9%
50~59	17	12	29	15%
60~69	12	22	34	18%
70~79	15	18	33	17%
>80	12	11	23	12%
Mean±SD	51.3±23.5	56.5±22.9	53.8±23.3	
救濟類別				
死亡	34	32	66	35%
障礙 #	3	1	4	2%
嚴重疾病 *	64	57	121	63%
總計	101	90	191	100%

障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

* 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

表二 2015-2019 年抗生素相關案例之類別及救濟金額

給予救濟	案例數	總金額 (百分比 %)
死亡	66	\$23,875,000 (76%)
障礙	4	\$2,600,000 (8%)
嚴重疾病	121	\$5,080,647 (16%)
總計	191	\$31,555,647 (100%)

* 單位：新台幣 (元)

藥物不良反應以 MedDRA 編碼，器官分類代碼 (System Organ Classes, SOC) 屬於「皮膚及皮下組織疾患不良反應」者最多，共計有 167 件次 (82.3 %)，其次為「免疫系統疾患」14 件次 (6.9 %)、「肝膽疾患」10 件次 (4.9 %) 居第三位。進一步分析這三大類不良反應之個別疾病診斷編

碼 (Preferred term, PT)，「皮膚及皮下組織疾患不良反應」中以史蒂文生氏 - 強生症候群最多，共 74 件次 (占 44.3 %)，「免疫系統疾患」以過敏性休克最多，共 8 件次 (占 57.1%)，「肝膽疾患」以 (急性) 肝衰竭最多，共 4 件次 (占 40%)。詳細不良反應型態統計如表三所示。

表三 2015 至 2019 年抗生素相關案例之不良反應型態統計

所涉及器官系統 (SOC)	總計	症狀分類 (PT)	件次	該類別百分比
Skin and subcutaneous tissue disorders	167 (82.3%)	Stevens Johnson Syndrome	74	44.3%
		Toxic Epidermal Necrolysis	46	27.5%
		Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	20	12.0%
		Acute generalised exanthematous pustulosis	5	3.0%
		others	22	13.2%
Immune system disorders	14 (6.9%)	Anaphylactic shock	8	57.1%
		Drug hypersensitivity	5	35.7%
		Hypersensitivity	1	7.1%
Hepatobiliary disorders	10 (4.9%)	(Acute) Hepatic failure	4	40.0%
		(Acute) Hepatitis	3	30.0%
		Hepatic function abnormal	2	20.0%
		Drug-induced liver injury	1	10.0%
Nervous system disorders	4 (2.0%)	Encephalopathy	2	50.0%
		Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1	25.0%
		Neuropathy peripheral	1	25.0%
Blood and lymphatic system disorders	4 (2.0%)	Agranulocytosis	1	25.0%
		Hypereosinophilic syndrome	1	25.0%
		Thrombocytopenia	1	25.0%
		Pancytopenia	1	25.0%
Cardiac disorders	2 (1.0%)	Arrhythmia	1	50.0%
		Cardiopulmonary failure	1	50.0%
Gastrointestinal disorders	1 (0.5%)	Upper gastrointestinal haemorrhage	1	100.0%
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5%)	Acute respiratory failure	1	100.0%
總計	203 *		203	

* 一案件可能涉及 1 種以上之不良反應型態

疑似導致藥害之藥品統計，抗生素類別以 ATC 編碼 J01CR Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors (16.6 %) 排名第一，其次為 J01MA Fluoroquinolones (15.9%)，J01DB First-generation cephalosporins (11%) 排名第三。J01EE Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives (9%) 及 J01XA Glycopeptide antibacterials (9%) 共列第四名，J01DD Third-generation cephalosporins (6.9%) 則列居第六名。其他抗生素藥品類別排名見表四。進一步統計個別抗

生素導致藥害之案件數，案件數最多之抗生素分別為 co-trimoxazole (N=26)、piperacillin/tazobactam (N=24)、levofloxacin (N=22)、vancomycin (N=21)、amoxicillin/clavulanate (N=16)、cefazolin (N=14)、cephalexin (N=14)、amoxicillin (N=12)、ceftriaxone (N=12) 及 ciprofloxacin (N=11)。將前十大抗生素藥品個別導致之不良反應，依所涉及器官系統(SOC)分類，主要仍以「皮膚及皮下組織疾患不良反應」占最多數，且其他類別不良反應案件數不超過 3 件次，詳見表五。

表四 2015 至 2019 年抗生素相關案例之疑似藥物類別

排名	藥物類別	ATC 編碼	筆數	百分比
1	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	J01CR	48	16.6%
2	Fluoroquinolones	J01MA	46	15.9%
3	First-generation cephalosporins	J01DB	32	11.0%
4	Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	J01EE	26	9.0%
4	Glycopeptide antibacterials	J01XA	26	9.0%
6	Third-generation cephalosporins	J01DD	20	6.9%
7	Second-generation cephalosporins	J01DC	16	5.5%
8	Penicillins with extended spectrum	J01CA	15	5.2%
8	Macrolides	J01FA	15	5.2%
10	Carbapenems	J01DH	11	3.8%

表五 2015 至 2019 年抗生素相關案例之疑似藥物排名及不良反應型態統計

排名	藥物名稱	ATC 編碼	筆數	所涉及器官系統 (SOC)	ADR 件次	百分比
1	Co-trimoxazole	J01EE01	26	Skin and subcutaneous tissue disorders	25	93%
				Hepatobiliary disorders	2	7%
2	Piperacillin/Tazobactam	J01CR05	24	Skin and subcutaneous tissue disorders	22	88%
				Cardiac disorders	1	4%
				Hepatobiliary disorders	1	4%
				Immune system disorders	1	4%
3	Levofloxacin	J01MA12	22	Skin and subcutaneous tissue disorders	22	96%
				Immune system disorders	1	4%
4	Vancomycin	J01XA01	21	Skin and subcutaneous tissue disorders	19	90%
				Immune system disorders	2	10%
5	Amoxicillin/Clavulanate	J01CR02	16	Skin and subcutaneous tissue disorders	15	94%
				Immune system disorders	1	6%
6	Cefazolin	J01DB04	14	Skin and subcutaneous tissue disorders	10	67%
				Immune system disorders	3	20%
				Nervous system disorders	1	7%
				Cardiac disorders	1	7%
6	Cephalexin	J01DB01	14	Skin and subcutaneous tissue disorders	13	87%
				Immune system disorders	1	7%
				Hepatobiliary disorders	1	7%
8	Amoxicillin	J01CA04	12	Skin and subcutaneous tissue disorders	13	100%
8	Ceftriaxone	J01DD04	12	Skin and subcutaneous tissue disorders	11	92%
				Immune system disorders	1	8%
10	Ciprofloxacin	J01MA02	11	Skin and subcutaneous tissue disorders	8	73%
				Immune system disorders	1	9%
				Respiratory thoracic and mediastinal disorders	1	9%
				Blood and lymphatic system disorders	1	9%

討論

分析近年與抗生素相關之藥害救濟案件，以嚴重疾病給付案件數最多（63%），救濟金額以死亡給付占比最高（76%），與累計1999年至2020年1月所有通過救濟之藥害救濟案件統計結果相似[9]。然而在藥物不良反應類別方面，與上述累計結果相比，雖都以「皮膚及皮下組織疾患」、「免疫系統疾患」及「肝膽疾患」排名前三位，但「皮膚及皮下組織疾患」之案件占比在本研究比例更高（82.3% vs 67.4%），且「免疫系統疾患」排名在「肝膽疾患」前，與累計結果不同。

依據Tu Anh Duong等人(2017)一項關於藥物嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions) 的研究，發生SJS及TEN之高風險藥物 (high-risk drugs)，在抗生素類別主要是 sulfonamides (例如 co-trimoxazole、sulfadiazine)，其他亦有可能導致SJS或TEN之抗生素則是 aminopenicillins、cephalosporins、fluoroquinolones (例如：ciprofloxacin、levofloxacin) 及 tetracyclines (例如：doxycycline) 等[10]。此外，依據Jason T等人(2016)一項回溯性研究，2004年1月至2014年8月間84位因皮膚相關藥物不良反應 (cutaneous adverse drug reactions, cADR¹) 住院之病人中，與抗生素有關之cADR (antibiotic-associated cADR, AA-cADR) 占48%，且相較於非抗生素相關之cADR (nonantibiotic-associated –cADR, NA-cADR)，AA-cADR住院天數較長且有較高之住院死亡率[11]。綜合上述的文獻資料，再對應本研究之統計結果，顯示藥物相關之

嚴重皮膚不良反應，是使用抗生素時絕對不能輕忽的風險，特別是使用那些相對高風險的抗生素藥品時。

另依據Yow-Shan L等人(2017)一項台灣本土研究，引發過敏性休克的常見藥物主要為抗生素和NSAID兩大類，抗生素又以cephalosporins最為常見，其中cefazolin案例最多[12]，此與分析1999年至2018年通過藥害救濟之過敏性休克申請案件，疑似藥物以cephradine和cefazolin案件最多之結果一致[13]。本研究分析抗生素相關之藥害救濟案件，無論是類別排名或是個別藥物排名皆可見cephalosporins相關藥品，雖然案件仍以皮膚相關之不良反應為多數（表五），但考量「免疫系統疾患」之不良反應（特別是過敏性休克）發病速度相當快速，若沒有立即給予適當的醫療照顧，可能會有致命的風險，醫師在處方這類藥品時，須特別留意相關的不良反應（例如，皮膚發疹、潮紅、搔癢、虛弱無力、呼吸急促、血壓下降、代償性心跳加快等藥物過敏性休克的臨床徵候）。

根據Yi-Shin H等人(2013)一項台灣本土多中心研究，在1,099件藥物導致之肝傷害 (drug induced liver injury, DILI) 案例中，抗生素導致之肝傷害占比為4.4%[14]。另有研究文獻顯示，可能引起肝損害之抗生素藥品有 amoxicillin/clavulanic acid、co-trimoxazole、flucloxacillin 等[15]。有關於抗生素導致之肝膽疾患，在本研究之案例數雖然亦不多（10件次），但因為抗生素造成之肝臟傷害目前無直接診斷工具，且初期臨床症狀不明顯（包括黃疸、無力、腹痛、發燒、搔癢及不明原因的噁心和

¹ 該研究 cutaneous adverse drug reactions 定義為 erythema multiforme, fixed drug eruption, acute generalized erythematous pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), drug-associated linear IgA disease, Stevens-Johnson syndrome, 及 toxic epidermal necrolysis

厭食等) [15]，故在使用高風險抗生素時，仍應留意可能的肝毒性風險，必要時定期追蹤肝臟功能，以避免嚴重肝臟傷害的發生。

結語

抗生素引起之嚴重皮膚不良反應 (SCARs)、藥物過敏性休克、急性肝衰竭或急性肝炎等不良反應，在臨床上一般不常見，但依據藥害救濟審議案件資料的紀錄，這類與抗生素相關之嚴重不良反應，近五年仍造成至少約 200 位的病人受害。由於抗生

素在臨床上處方率高，中老年族群使用機會更大，發生嚴重藥物不良反應時，可能會惡化原本既有疾病，進而造成身體或生命的損害。希望透過分析近五年與抗生素相關之藥害救濟審議案例，提醒醫療專業人員在處方使用抗生素時，應特別留意藥害救濟申請案中，常見的疑似藥物與不良反應類型，注意不良反應的早期徵兆，並在不良反應發生初期盡早介入治療，降低藥物不良反應的嚴重程度，以保障病人用藥安全。

致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝

參考文獻

1. 張上淳、陳宜君、賴美淑等。台灣住院病人 2000-2004 抗生素使用之情形。感染控制雜誌 2006；16(4)：205-218。
2. 衛生福利部澎湖醫院。107 年抗生素使用量暨稽核結果統計，取自 https://www.pngh.mohw.gov.tw/?aid=58&pid=101#294_PDF%E4%B8%8B%E8%BC%89。(取得日期：2020 年 3 月 2 日)。
3. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。
4. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。105 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2017；58：10-16。
5. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。106 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2018；62：14-21。
6. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。107 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2019；67：9-15。
7. 財團法人藥害救濟基金會統計資料。
8. Jung IY, Kim JJ, Lee SJ, et al. Antibiotic-Related Adverse Drug Reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea. Biomed Res Int. 2017;2017:4304973.
9. 財團法人藥害救濟基金會。歷年(88 年至 109 年 1 月)藥害救濟統計資料，取自 <https://www.tdrf.org.tw/apply04/>。(取得日期：2020 年 3 月 2 日)。
10. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017;390:1996-2011.
11. Trubiano JA, Aung AK, Nguyen M, et al. A Comparative Analysis Between Antibiotic- and Nonantibiotic-Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1187-1193.
12. Lee YS, Sun WZ. Epidemiology of anaphylaxis: A retrospective cohort study in Taiwan. Asian J Anesthesiol. 2017 Mar;55(1):9-12.
13. Chien MY, Chao PH, Chen WW. Drug-associated anaphylactic shock: the analysis of drug injury relief applications in Taiwan. Drug Safety. 2019;42:1282.
14. Huang YS, Chang TT, Peng CY, et al. A nationwide study of drug-induced liver injury in Taiwan. Hepatol Int. 2013;7(Suppl 1):S124.
15. 吳信鈴、陳琦華。抗生素引起肝損傷之文獻回顧。藥學雜誌 2012；第 113 冊 第 28 卷第 4 期：p.91-95。

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=4243>



發行人：何啟功
總編輯：陳文雯
編輯顧問：杜培文、林建良、劉明勳、鍾飲文
編輯委員：毛蓓穎、朱家瑜、吳宛倫、沈若楠、林敏雄
林淑文、林瑞宜、高純琇、黃義佑、黃薇伊
楊正昌、蕭斐元、謝右文、簡美夷
執行編輯：翁家明、陳曉梅
設計印刷：柏采實業有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

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
地址：台北市中正區愛國東路22號10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>
<https://adr.fda.gov.tw>