

2016
September
vol. 55

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter

本期內容

+ 最新消息

藥品安全資訊

P.1

- 一、Fluoroquinolones 類抗生素藥品安全資訊 P.1
- 二、Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊 P.2
- 三、Sodium fusidate 成分藥品安全資訊 P.4

醫材安全資訊

P.7

- 一、「曲克」託銨血管攝影導管等8張許可證回收警訊 P.7
- 二、「愛爾康」穩復明白內障晶體乳化儀－液流管理系統耗材包回收警訊... P.8

+ 專題報導

101 年至104 年健康食品及膠囊錠狀食品 非預期反應通報案件分析

P.11

Codeine 用於兒童感冒和咳嗽之呼吸抑制風險探討

P.17

※本刊物全文電子檔請至 <http://ppt.cc/03wyT>



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、

Fluoroquinolones 類抗生素藥品安全資訊

2016 年 5 月 12 日美國 FDA 發布建議限縮全身性 fluoroquinolones 類藥品（ciprofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, ofloxacin）在部分非複雜性感染症的使用及可能造成肢體障礙之安全性資訊。

1. 美國 FDA 於 2008 年 7 月及 2013 年 8 月曾先後發布全身性 fluoroquinolones 類抗生素可能引起肌腱炎、肌腱斷裂和永久性的神經損傷之安全性資訊。
2. 美國 FDA 評估後發現投予全身性 fluoroquinolones 類抗生素與肢體障礙及潛在永久性之嚴重不良反應的發生有關，這些嚴重不良反應可能發生在肌腱、肌肉、關節、神經及中樞神經系統，且可能同時發生。對於罹患鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染且有其它治療選擇的患者，使用全身性 fluoroquinolones 類抗生素治療之風險大於其臨床效益。
3. 美國 FDA 建議，治療鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染時，應將全身性 fluoroquinolones 類抗生素保留至無其他替代治療選擇時使用；同時將更新仿單內容。



食品藥物管理署說明：

經查，我國曾於 97 年 7 月、100 年 9 月及 102 年 9 月發布新聞稿、公告及風險溝通表提醒醫療人員注意「使用 fluoroquinolones 類抗生素可能發生肌腱炎及肌腱斷裂之不良反應」及「本品具有重症肌無力惡化之風險」，其中文仿單皆已加註相關警語。本署將收集國內外相關資料，評估是否修訂我國中文仿單內容。

 醫療人員應注意事項：

1. 應注意病人使用全身性 fluoroquinolones 類藥品，可能出現肌腱炎、肌腱斷裂和永久性的神經損傷等嚴重不良反應。
2. 病人若發生嚴重不良反應時，應立即停止投予全身性 fluoroquinolones 類抗生素，並換成其他非 fluoroquinolones 類抗生素。

 病人應注意事項：

使用全身性 fluoroquinolones 類藥品時，若出現任何嚴重副作用（包括肌腱、關節或肌肉疼痛、讓人坐立不安的刺痛或發麻感覺、意識混亂及幻覺等），應立即聯絡您的醫療人員。若仍有任何疑問或疑慮亦請諮詢您的醫療人員。

 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm500665.htm>

二、Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊

2016 年 6 月 14 日美國 FDA 發布，針對第二型糖尿病藥物含 canagliflozin 成分及含 dapagliflozin 成分藥品與急性腎損傷相關風險，已加強仿單原有警語標示之安全性資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫（FAERS）中發現 101 件與使用含 canagliflozin 成分（73 件）及含 dapagliflozin 成分（28 件）藥品具時序相關性之急性腎損傷確診的通報案例，部分案例需住院治療及透析。
2. 通報案例中，約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於停藥後症狀改善；部分案例發生於小於 65 歲之病人；部分病人有慢性腎病或急性腎損傷病史、脫水、低血壓，或於用藥期間併用血管張力素轉換酶抑制劑（ACEIs）、利尿劑或非類固醇抗發炎藥（NSAIDs）。

3. 美國 FDA 已根據最新通報資料，修訂含 canagliflozin 成分及含 dapagliflozin 成分藥品仿單之警語，以包含急性腎損傷之風險並新增建議事項來降低該風險。



食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 dapagliflozin 成分藥品之原廠為臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（Forxiga®），其中文仿單於「警語和注意事項」處已刊載「5.3 腎功能不全：Forxiga® 增加血清肌酸酐並減少 eGFR。老年患者和腎功能不全患者可能對這些變化更敏感。開始 Forxiga® 後可能發生與腎功能有關的不良反應【見不良反應（6.1）】。開始 Forxiga® 前和治療期間應定期評估腎功能。」，惟尚未提及「急性腎損傷」。有關是否將急性腎損傷之風險新增於該藥品之中文仿單，本署現正評估中。
2. 另查，我國並無核准含 canagliflozin 成分之藥品許可證。



醫療人員應注意事項：

1. 國外曾有使用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品發生急性腎損傷之上市後通報案例，部分案例需住院治療及透析。約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於停藥後症狀改善。
2. 處方含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品前，應考量可能引起急性腎損傷之危險因子，包括：低血容、慢性腎功能不全、鬱血性心衰竭，及併用藥物，例如：利尿劑、血管張力素轉換酶抑制劑（ACEIs）、血管張力素受體阻斷劑（ARBs）或非類固醇抗發炎藥（NSAIDs）等。
3. 處方含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品前，應評估病人之腎功能，並於用藥期間定期監測病人之腎功能。
4. 當病人進食減少（例如：急症或禁食等）或體液流失（例如：腸胃道疾病或處於高溫環境過久等）時，應考慮暫時停用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品。
5. 應監測病人是否出現急性腎損傷之症狀。若病人發生急性腎損傷，應立即停藥並積極治療。

 病人應注意事項：

1. 國外曾有病人接受含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品治療，發生急性腎損傷之通報案例，部分案例需住院治療及透析。約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於停藥後症狀改善。
2. 開始使用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品前，請告知醫療人員您是否正在使用其他可能影響腎臟功能的藥物，例如：利尿劑、降血壓藥，或非類固醇消炎止痛藥（如：aspirin、ibuprofen 或 naproxen 等）。
3. 若服藥期間出現尿量減少、腿部或足部浮腫等症狀，應立即就醫。
4. 若服藥期間因疾病或禁食而減少飲食，或因嘔吐、腹瀉或處於高溫環境過久而流失體液，應立即諮詢醫療人員，醫療人員會判斷您的情況是否適合暫時停用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品。
5. 切勿於諮詢醫療人員前自行停用或改變您的糖尿病用藥，擅自改變用藥會造成血糖控制不佳，進而可能導致嚴重的問題，包括：失明、神經及腎臟損傷與心臟疾病。若有任何疑問請諮詢醫療人員。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>

三、

Sodium fusidate 成分藥品安全資訊

我國全國藥物不良反應通報中心近年接獲數例疑似使用含 sodium fusidate 成分藥品後發生肝膽疾病相關或橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）之不良反應通報案例。

1. 我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 31 例使用含 sodium fusidate 成分藥品後發生肝膽疾病相關不良反應（包含：肝炎、高膽紅素血症、黃疸或肝功能指數上升…等症狀）及 2 例使用含該成分藥品後發生橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）之通報案例。

2. 上述通報案例中，部分個案原先即患有肝癌、肝纖維化或急性肝衰竭；部分個案服用含 sodium fusidate 成分藥品之治療時程較長（用藥時間長達 1 個月至 1 年），另有少數個案同時併用具交互作用的藥品（如：warfarin 或同為 CYP3A4 受質的 amiodarone）、具潛在肝毒性的藥品（如：clindamycin 或 rifampin）、或禁忌藥品（如：statin 類）。



食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 sodium fusidate 成分藥品之中文仿單已刊載相關風險，仿單刊載情形如下：
 - (1) 「注意事項」處已刊載：「對於肝功能不全、膽道不正常或同時使用其他經由膽汁排泄的抗生素如 lincomycin 及 rifampicin 之病人，當投予高劑量長期治療，應定期做肝功能檢查」。
 - (2) 「副作用」處已刊載：可逆性的氨酸轉氨酵素增加、可逆性黃疸、膽汁鬱滯、橫紋肌溶解…等相關不良反應。
 - (3) 「禁忌症」處已刊載：「禁忌與 statin 類藥物合併用藥」。
 - (4) 「藥品交互作用」處已刊載：「調整口服抗凝血劑的劑量是必要的。以 CYP-3A4 生物轉化藥物治療之病人應避免使用 sodium fusidate。」
2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員含 sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，針對肝功能不全或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎選擇用藥、治療時程及使用劑量，並提醒病人定期回診做肝功能檢查。



醫療人員應注意事項：

1. 含 sodium fusidate 成分藥品仿單刊載之用法用量為：「成人與超過 12 歲之兒童：每日三次，每次二錠。皮膚與軟組織感染：建議劑量為每日二次，每次一錠，症狀嚴重者，劑量可以加倍。」，平均療程為 7 ~ 14 天；治療骨髓炎或較嚴重感染時，可能需較高劑量或較長之治療時程。
2. 由於 fusidic acid 經由肝臟代謝，排泄途徑主要經由膽汁，因此對於肝功能不全、膽道不正常、同時使用其他經由相同排泄路徑的抗生素，如：lincomycin 及 rifampicin 之病人或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎評估使用含該成分藥品之風險效益、治療時程及使用劑量，當投予高劑量長期治

療時，應提醒病人定期回診做肝功能檢查。

3. 含 sodium fusidate 成分藥品與 statin 類藥品併用可能會增加橫紋肌溶解症發生之風險，此交互作用已列為使用禁忌。
4. 含 sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，應避免併用具潛在交互作用的藥品，如：warfarin、CYP3A4 受質（如：itraconazole、amiodarone…等）或具潛在肝毒性的藥品（如：clindamycin、rifampin…等）。



病人應注意事項：

1. Sodium fusidate 為類固醇類抗生素，用於治療皮膚及軟組織等感染症。
2. 使用含 sodium fusidate 成分藥品前，若您有肝膽方面的問題，或正在使用其他藥品，請主動告知處方醫師。
3. 服藥期間如出現肝膽損傷相關症狀，如：皮膚變黃、食慾不佳、茶色尿或持續且不明原因的疲倦感，應儘速就醫，若有任何其他不適症狀，請諮詢醫療人員。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

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



醫材安全資訊

一、「曲克」託鏗血管攝影導管等 8 張許可證 回收警訊

受影響許可證字號 / 規格 / 型號 (所有批號) :

許可證字號	產品中文 / 英文名稱	型號
衛署醫器輸字第 009437 號	“曲克” 託鏗血管攝影導管 “COOK” TORCON NB ANGIOGRAPHIC CATHETER	HNBR5.0, HNBR6.0
衛署醫器輸字第 010905 號	“曲克” 皇家血管攝影導管 “COOK” ROYAL FLUSH PLUS ANGIOGRAPHIC CATHETER	HNR5.0
衛署醫器輸字第 014425 號	“曲克” 血管測量導管 “ “COOK” VESSEL SIZING CATHETERS	NR5.0
衛署醫器輸字第 017394 號	“曲克” 史利普血管攝影導管 “COOK” SLIP-CATH ANGIOGRAPHIC SELECTIVE CATHETERS	SCBR5.5/-SHTL, SCBR6.5/-SHTL, SCBR5.0, SCBR5.5, SCBR6.5
衛署醫器輸字第 019553 號	“曲克” 史利普導引導管 “COOK” Slip-Cath guiding Catheters	SCBR5.5/-SHTL, SCBR6.5/-SHTL, SCBR5.0, SCBR5.5, SCBR6.5
衛署醫器輸字第 017498 號	“曲克” 肝組織取樣組 “COOK” Liver Access and Biopsy Set	LABS
衛署醫器輸字第 017503 號	“曲克” 涅夫經皮引導組 “COOK” Neff percutaneous access sets	NPAS-100-D’AGO STINO-B-050393
衛署醫器輸字第 019807 號	“曲克” 諾斯達盧馬福雷司和懷特盧馬導引導管 “COOK” Northstar Lumax Flex and White Lumax guiding catheters	LMGRF-7.0C-80- MPA-PULM

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：

由於原廠發現導管尖端的聚合物分解，造成尖端斷裂及（或）分離的通報件數增加，故主動回收受影響產品。原廠對此類事件初步調查後，得知儲存溫度、濕度及醫療機構使用汽化過氧化氫 (Vaporized Hydrogen Peroxide, VHP) 進行全室消毒等環境條件可能為其肇因，亦發現有其他可能造成此類問題的未定因素，目前仍持續調查中。

導管尖端的聚合物分解可能造成之潛在不良事件，包括器材功能喪失、器材斷片分離導致醫療介入、或分離之斷片引起併發症，此類併發症包括器材斷片留存於血管系統中，造成心臟或肺臟栓塞，或者阻塞供應末端器官之血流。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型 / 批號數量共 67,197 個，其中 1,552 件為庫存品，65,645 件已銷售至使用端，台灣曲克股份有限公司已於 105 年 4 月 20 日通知受貨者停止使用本次回收型號產品，並確認尚未使用之產品數量後進行產品回收。前述回收行動已於 105 年 6 月 1 日完成。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=4275&id=21664&chk=b79ac8f0-580f-4bad-aae1-66b0bd83e679¶m=pn%3d1%26sid%3d4275#.V8zrYdJ95D8>

二、

「愛爾康」穩復明白內障晶體乳化儀 - 液流管理系統耗材包回收警訊

許可證字號：衛部醫器輸字第 025827 號

產品英文名稱：“Alcon” Centurion Vision System –CENTURION® FMS Pack

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號	批號
CENTURION® FMS Pack	8065752180	1802253H, 1799232H
(液流管理系統) 耗材包	8065752200	1804670H

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：

原廠針對「愛爾康」穩復明白內障晶體乳化儀（CENTURION® Vision System）特定型號之液流管理系統耗材包（CENTURION® FMS Pack）進行自發性回收行動。因耗材包中抽吸接頭（aspiration luer）之成型不一致，使抽吸管線的真空效果下降，可能造成去除玻璃體替代物（Ophthalmic Viscosurgical Device, OVD）及晶體碎片的效率降低，導致手術延遲及病人傷害。



國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型 / 批號數量共 48 個，瑞士商愛爾康大藥廠股份有限公司台灣分公司已於 105 年 5 月 17 日通知受影響客戶並提供建議事項，及進行自發性回收。前述回收行動已於 105 年 6 月 23 日完成。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-6911>

《藥物安全簡訊》季刊訂閱問卷調查

親愛的讀者，您好：

感謝您閱讀本期《藥物安全簡訊》。為響應節能減碳環保行動，本會將於明年(2017年)起推行《藥物安全簡訊》無紙化，邀請您填寫以下問卷，以做為未來寄送《藥物安全簡訊》之依據。

謝謝您與我們共同為環境永續發展盡一份心力！

《藥物安全簡訊》編輯組 謹啟

一、您最希望以何種方式取得《藥物安全簡訊》？(單選)

☐ 自行至本會 /ADR 網站下載電子版《藥物安全簡訊》

☐ 免費訂閱電子版《藥物安全簡訊》

☐ 訂閱紙本《藥物安全簡訊》(全年四期優惠價 150 元)

二、免費訂閱電子版《藥物安全簡訊》，請留下清晰可辨識之 e-mail：

三、訂閱紙本《藥物安全簡訊》請填寫下列資料：(全年四期優惠價 150 元)

收件者姓名(機構名稱)：_____

郵寄地址：□□□□□ _____

連絡電話：_____ e-mail：_____

您可以採以下方式將問卷回覆至《藥物安全簡訊》編輯組：

1. <http://goo.gl/04XHvR>

2. email：adr@tdrf.org.tw

3. 傳真：02-23584100



■ 本會 /ADR 網站下載電子版藥物安全簡訊，請連結下列網址：

http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp

<https://adr.fda.gov.tw/Manager/Pages/PB010018.aspx>



101 年至 104 年健康食品及膠囊錠狀食品 非預期反應通報案件分析

魏吟玲¹、賴子瑜¹、沈若楠¹、謝右文^{1,3}、陳文雯¹

¹財團法人藥害救濟基金會 ²中國醫藥大學藥學院藥學系 ³中國醫藥大學附設醫院藥劑部

前言

近年隨著出生率逐年下滑，人口結構分布日趨老齡化，加上國人注重養生風氣日盛，坊間出現許多以天然或健康為主要訴求之保健類食品，來搶攻這塊市場大餅；雖然與藥品相較，食品相對安全，但市售保健類食品已由食品原型，改以濃縮、萃取、加工等方式製成，並不適用一般所認知的 GRAS (Generally Recognized as Safe) 定義，因此保健類食品上市後，可能因食用者體質、錯誤食用方式（如：攝取過量）、或與其他食品或藥品發生交互作用，而產生食用安全之疑慮。

因此，衛生福利部食品藥物管理署（以下稱食藥署）基於維護民眾食用之安全性，於 96 年 10 月起委託財團法人藥害救濟基金會（以下稱本會），參考美國、加拿大、日本等國經驗，籌劃建置「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通

報系統」（以下簡稱本系統），目的在蒐集健康食品及膠囊錠狀食品上市後的安全性資料，並建立我國本土食品安全監視機制。民眾食用健康食品或是一般膠囊錠狀食品後，若發生任何不適症狀，或產品未達到宣稱的功效，都屬於「非預期反應」，可向本系統通報。通報案件經評估後，將彙整食品與藥品、食品與疾病間可能之交互作用及相關風險訊息等，提供主管機關作為及時處置之參考，以減少潛在可能發生之食品安全危害。

非預期反應通報案件之收案及評估

本系統受理來自民眾、醫事人員、廠商、經銷商、消費通路、消費者保護團體與各縣市衛生主管機關等，對健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應之通報案件。通報方式包括線上通報及紙本通報；通報者可直接至通報系統網頁 <http://hf.fda.gov.tw> 申請帳號並進行線上通報，或下載通

報表填寫後，以傳真、郵寄或 e-mail 方式進行通報。本會受理通報案件後，先檢視通報資料是否齊全，視需要電話聯繫通報者，必要時請主管機關協助調閱病歷。通報資料完備後，將蒐集臨床參考書、電子醫學資料庫等相關文獻資料進行初步評估，釐清非預期反應與產品之關聯性；初評完成後將由食藥署核定之 1 至 2 位專家委員進行審查及複評，最後彙整案件資料提送食藥署設置之「健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應諮議小組」會議討論。諮議小組綜覽個案之通報資料、相關文獻、初/複評結果，逐案討論產品與非預期反應相關性、證據性及嚴重程度等，最後作出評估結論並提出行政處置建議，供主管機關參酌。

現行非預期反應案件相關性及因果關係判定之評估標準，係參酌世界衛生組織（WHO）對藥品不良反應的評估指引（Safety Monitoring of Medicinal Products：Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Center），考量時序性、藥理作用、停用後反應、個案疾病史及用藥史等面向，訂出相關性評估結果分類（causality categories），包括：確定相關（certain）、很可能相關（probable/

likely）、可能相關（possible）、不太可能相關（unlikely）與資料不全/無法評估（unassessable/unclassified）等 5 個層級。諮議小組會議再依此相關性評估結果，綜合非預期反應之嚴重程度與累積案件數等事實，作出「警告/禁止」、「監視」及「存查」等行政處置建議。

我國自 96 年起建置此通報系統，為世界少數針對保健類食品主動進行安全性資料收集及評估之國家，現行通報資料收集方式及評估標準等歷經數次精進修正，俾以符合國際標準及我國現況；現行之評估標準乃自 101 年起實施，本文茲就 101 年至 104 年之通報案件進行初步分析。

通報案件基本資料分析

101 年至 104 年所受理之通報案件共計 96 案。從通報者基本資料分析：通報者所處縣市別以都會區為主，其中台北市約占 40.6%，新北市約占 15.6%，六都（台北市、新北市、桃園市、台中市、台南市及高雄市）合計 73 件占約 76.0%，而通報者身分以民眾為最大宗約占 47.9%，其次為醫事人員約占 20.8%，地方縣市衛生局約占 18.8%，另廠商通報則僅占 12.5%（請見表一）。

表一 101 年至 104 年健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報者基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者性質		
台北市	39	40.6
新北市	15	15.6
新竹市	9	9.4
台中市	7	7.3
高雄市	5	5.2
桃園市	4	4.2
台南市	3	3.1
雲林縣	3	3.1
屏東縣	2	2.1
基隆市	1	1.0
宜蘭縣	1	1.0
新竹縣	1	1.0
嘉義市	1	1.0
未知	5	5.2
通報者身分別		
民眾	46	47.9
醫事人員	20	20.8
衛生局	18	18.8
廠商	12	12.5
總案件	96	100.0

分析通報案件之食用者性別，其中女性占 71.9%，遠高於男性的 27.1%；若從食用者年齡層來看，以 41～50 歲為最多，占 21.9%，其次 31～40 歲占 17.7%，而 31～70 歲共占約七成，大致以中壯年族群為主（請見表二）。

表二 101 年至 104 年健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報案件分析

類別	案件數	百分比 (%)
通報案食用者性別		
男	26	27.1
女	69	71.9
未知	1	1.0
通報案食用者年齡層		
0～10	3	3.1
11～20	4	4.1
21～30	10	10.4
31～40	17	17.7
41～50	21	21.9
51～60	14	14.6
61～70	16	16.7
≥ 71	5	5.2
未知	6	6.3
總案件	96	100.0

若從通報案件所牽涉之食品項數分析，其中案件屬於「單一產品」有 38 件，占 39.6%，同時食用「多項產品」有 32 件，占 33.3%，而「未提供相關資訊」則有 26 件，占 27.1%（請見表三）。

通報資料中，食用者是否併用藥品（包含中、西藥）亦是評估之重要依據；統計通報案件中「無併用藥品」案件共 47 件，占 48.9%，「有併用藥品」共 28 件，占 29.2%，而「未提供相關資訊」則有 21 件，占 21.9%（請見表四）。

表三 通報案件所牽涉品項數分析

類別	案件數	百分比(%)
通報案件所牽涉 產品項數分類		
單一產品	38	39.6
併用多項產品	32	33.3
未提供相關資訊	26	27.1
總案件	96	100.0

表四 食用者有無併用藥品分析

類別	案件數	百分比(%)
食用者有無併用 藥品分類		
無併用藥品	47	48.9
有併用藥品	28	29.2
未提供相關資訊	21	21.9
總案件	96	100.0

通報案件評估結果

101 年至 104 年所受理之通報案件共 96 件已於「健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應諮議小組」會議討論，彙整專家對產品與非預期反應間之相關性結果意見，決議為確定相關（certain）有 1 件（1.1%）；很可能相關（probable/likely）與可能相關（possible）各有 22 件分別占 22.9%；而不太可能相關（unlikely）則有 19 件，占 20.8%；另有 31 件為資料不全 / 無法評估（unassessable/unclassified），占 32.3%（請見表五）。

表五 通報案件產品與非預期反應間之相關性分析

類別	案件數	百分比(%)
確定相關 (certain)	1	1.1
很可能相關 (probable/likely)	22	22.9
可能相關 (possible)	22	22.9
不太可能相關 (unlikely)	20	20.8
資料不全／無法 評估 (unassessable/ unclassified)	31	32.3
總案件	96	100.0

排除「資料不全／無法評估」的 31 件後，計有 65 件通報案件經諮議小組會議針對通報的非預期反應之嚴重程度予以分級，包括：死亡或危及生命、嚴重疾病住院、全身症狀、局部症狀、其他。其中，非預期反應之嚴重程度為「局部症狀」者最多，計有 31 件，占比近 5 成；其次為「全身症狀」，計有 19 件，占比約近 3 成；再者是「嚴重疾病住院」，有 12 件（18.5%）；至於嚴重程度為「死亡或危及生命」與「其它」（因症狀描述不足，以至於無法進行嚴重程度之判定）者，則各僅有 1 件。（詳見表六）。

表六 可評估案件非預期反應之嚴重程度分級

類別	案件數	百分比 (%)
死亡或危及生命 (1 級)	1	1.5
嚴重疾病住院 (2 級)	12	18.5
全身症狀 (3 級)	19	29.3
局部症狀 (4 級)	32	49.2
其它 (5 級)	1	1.5
累計案件數	65	100.0

從表五得知，101 年至 104 年所受理之通報案件中，經諮議小組會議討論列為「資料不全／無法評估」者共有 31 件，歸納分析其可能原因大致可區分為 3 大類：關鍵通報資料不全（17 件，占 54.7%）、非屬本通報系統之業務範圍（8 件，占 26%）、缺乏進一步評估所必須之個人疾病史等（6 件，占 19.3%），詳如表七。

表七 通報案件「資料不全 / 無法評估」之可能原因分析

類別	案件數	百分比 (%)
關鍵通報資料不全	17	54.7
食用方式不明	6	19.3
產品名稱或成份不明	2	6.5
非預期反應不明確*	9	28.9
非屬本通報系統之業務範圍	8	26.0
食物原型	2	6.5
藥品（領有藥證者）	2	6.5
產品變質	2	6.5
國外臨床試驗通報案例	2	6.5
非預期反應可能與個人疾病有關，但缺乏進一步評估所必需之個人疾病史相關資料	6	19.3
總案件	31	100.0

*非預期反應不明確包含：未發生非預期反應、缺乏非預期反應發生時間與經過之描述、缺乏停用後反應或處置情形不明等。



結論與建議

「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」之設立及運作，旨在促進民眾食用安全性。透過通報案件之蒐集、分析、評估及彙整，建立食品安全疑慮評估研究之機制，期能發現潛在可能引發健康危害之產品或可能之藥食交互作用，並建立我國本土之食品安全資料庫。

我國自 96 年起建置本系統，參酌美國、加拿大、日本等國家受理膳食補充品非預期反應之做法，以 WHO 對於「藥品不良反應」之評估原則與通報內容為藍本，並透過經驗累積，持續改善通報內容和項目及評估流程與標準。然食品與藥品仍有差異，舉例而言，藥品是政府高度管制之產品，其成分、含量、作用及上市前後之安全性資料等，相對於食品皆屬嚴謹而完整；而市售保健類食品的種類繁多，除健康食品外，仍可能發生產品資訊不完整、無法確認主成分及含量，甚至連廠商資訊都難以取得之情形，對評估過程是一大挑戰。在非預期反應的描述上，藥品不良反應通常有較為明確的時程、診斷及客觀證據，但食品之非預期反應常為主觀感受，部分通報案件雖有就醫，但因無法源依據，必須在食用者主動提供或授權調閱的情況下才能取得相關醫療資料，因此食品非預期反應通報之資料不完整或描述不全，影

響最終評估結果之證據性甚鉅。

綜觀 101 年至 104 年受理並完成評估之案件中，即有 31 件屬資料不完整而導致評估困難，其中「關鍵通報資料不全」是導致無法評估之主要原因，包括食用方式不明、產品名稱或成分不明、非預期反應不明確等。未來除作業面持續改善通報資料之蒐集方式，並加強宣導教育，以提升通報品質，政策面亦建議強化相關法規，健全食品標示及安全性之管理，將有助於食品上市後安全資訊之蒐集與風險管理。

另就通報案件數及通報者身分而言，目前案件多為民眾自行通報之案件為主，且較集中於大都會區；顯示在系統認知度的推廣上，仍有努力空間，且亟需加強醫事人員及廠商對通報系統之認知與認同，並評估是否輔以適當獎勵措施，以提升其通報意願，遇到疑似因食品非預期反應而就醫的病人，能提高警覺，主動蒐集相關資訊進行通報。有鑒於目前食用保健類產品發生非預期反應仍無強制通報相關法規，以致案件之數量和通報率仍有侷限，恐無法反應真實狀況，為完整掌握健康食品及膠囊錠狀食品上市後之安全性資訊，落實食品之風險管理，仍建議主管機關能評估將相關作業予以法制化，並賦予廠商相關通報責任，共同為健康食品及膠囊錠狀食品的安全性把關，以提升民眾對食品安全之信心。

Codeine 用於兒童感冒和咳嗽之 呼吸抑制風險探討

王靖寰¹、林芝琬^{1,3}、蕭斐元^{2,3,4}、柯韋名¹、趙必暉¹、黃薇伊¹、陳文雯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臺灣大學醫學院藥學系
³臺灣大學醫學院臨床藥學研究所 ⁴臺灣大學醫學院附設醫院藥劑部



前言

鑑於曾有孩童使用 codeine 而死亡或發生嚴重不良事件通報，加拿大衛生當局 Health Canada 於 2013 年 6 月建議¹，未滿 12 歲的孩童不應使用 codeine 止痛或止咳。而 2015 年 4 月，歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）考量 codeine 於未滿 12 歲的兒童體內代謝成 morphine 的狀況多變而難以預測，加上 codeine 治療兒童咳嗽的證據有限，且有引發呼吸困難的風險，故同意將「codeine 用於未滿 12 歲之兒童治療咳嗽或感冒」列為禁忌症²；針對 12 歲以上未滿 18 歲之青少年，若本身有呼吸問題，亦不建議以 codeine 治療咳嗽或感冒。US FDA 於同年 7 月發布相同風險溝通表³，除了提醒病人及醫療人員留意 codeine 使用於孩童發生呼吸困難、呼吸淺、呼吸聲大、意識混亂或困倦等症狀外，亦表示

將調查評估相關安全議題，然迄今尚未公布調查結果。同年 10 月，澳洲藥品管理當局（TGA）參考歐盟、美國、加拿大和紐西蘭的行政措施，將未滿 12 歲兒童均納入 codeine 之禁忌症⁴。

因應 EMA 的警訊，我國亦曾於 2015 年 4 月發布 codeine 成分藥品安全資訊溝通表，提醒醫療人員及民眾相關風險。全國藥物不良反應通報中心亦針對此風險，分析國內相關不良反應通報案件及 codeine 之處方型態，以期瞭解國內用藥風險的現況，並作為國內藥物安全風險評估參考。



方法

本研究利用全國藥物不良反應通報系統資料庫，分析至民國 104 年 4 月 8 日前，使用含 codeine 成分藥品後發生不良反應之通報案例；資料庫中，懷疑藥品以 WHO

ATC 分類系統編碼，而不良反應則採用英文版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 編碼系統。另外，本研究以全民健康保險研究資料庫分析國內 codeine 之處方型態，疾病診斷碼採用 ICD-9-CM 之編碼。

國內不良反應通報案件分析

全國藥物不良反應中心共接獲 216 件疑似因使用 codeine 成分藥品而發生藥物不良反應之通報案例，

其中適應症為咳嗽、感冒或其他呼吸道疾病的案例共計 38 件，男、女各占 19 件（表一），其他 178 件通報案例其用藥原因則為其他適應症。針對前述 38 件不良反應結果分析，有 2 件為危及生命、3 件為導致病人住院或延長住院時間、12 件為其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件），其餘 21 件為非嚴重不良反應；而針對年齡分析，則發現未滿 18 歲之案例共 2 件，皆非嚴重不良反應（表二）。

表一 以 codeine 治療呼吸系統疾病之不良反應通報案例分析

項目	案件數 (%)
性別	
男性	19 (50)
女性	19 (50)
年齡	
未滿 18 歲	2 (5)
18 歲以上	35 (92)
不明	1 (3)
不良反應後果	
死亡	0 (0)
危及生命	2 (5)
造成永久性殘疾	0 (0)
胎嬰兒先天性畸形	0 (0)
導致病人住院或延長病人住院時間	3 (8)
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	12 (32)
非嚴重不良反應	21 (55)

表二 未滿 18 歲病人治療呼吸道疾病發生不良反應之通報案例

	案例一	案例二
年齡 / 性別	12/ 女	16/ 男
用藥原因	Bronchiastasis	Nasopharyngitis
懷疑藥品	Codeine	Codeine
用法用量	15 mg Inj. Q8H	15 mg IM Stat
不良反應症狀	Rash pruritic	Dizziness Dyspnea
不良反應後果	非嚴重不良反應	非嚴重不良反應
相關性 *	可能	可能

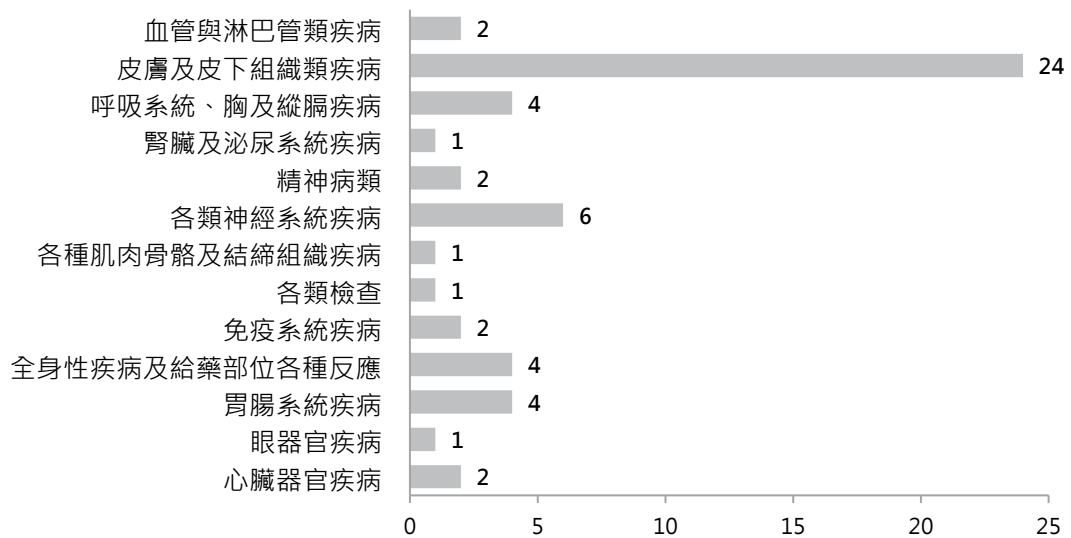
* 依 WHO-UMC 相關性評估標準。

進一步分析此 38 件案例所通報之 54 件不良反應症狀（圖一），發現不良反應大多數為「皮膚及皮下組織類疾病」，共 24 起，占 44.4%；其次是「神經系統疾病」，共 6 起，占 11.1%；而「呼吸系統、胸及縱膈疾病」、「胃腸系統疾病」和「全身性疾病及給藥部位各種反應」則並列第三，各 4 起，分別占 7.4%。

未滿 18 歲之案例年齡分別為 12 歲及 16 歲，兩個案之基本資料整理如表二。該女病童以 codeine 針劑治療 bronchiastasis，皮膚起紅疹發癢，經投予 diphenhydramine 後症狀緩解，為非嚴重不良反應；該男童為了治療上呼吸道感染而接受 codeine 針劑治療，注射過程因感到

頭暈及呼吸困難而中斷給藥，休息半小時後症狀自行緩解，為非嚴重不良反應。

整體而言，若不論用藥原因為何，單就國內因使用含 codeine 成分製劑而發生「呼吸系統、胸及縱膈疾病」之不良反應通報案件整體而言，目前共接獲 17 件通報案件。其中不良反應症狀為呼吸窘迫（respiratory distress）或呼吸抑制（respiratory depression）者共 3 件，用藥途徑、劑量、頻次不一，不良反應後果分別為死亡、危及生命和其他嚴重不良反應（表三），三案例之相關性皆評為「可能」，且併用藥品均包括其他 opioid 類止痛藥，無法排除呼吸窘迫或呼吸抑制可能與併用藥品有關。



圖一 以 codeine 治療呼吸道疾病發生不良反應之器官系統分類

表三 使用 codeine 發生呼吸窘迫或呼吸抑制之通報案例

	案例一	案例二	案例三
年齡 / 性別	47/ 男	62/ 男	71/ 男
用藥原因	Pain	Cough	Pain
用法用量	30 mg PO Q12H	30 mg PO Q6H	30 mg PO HS
不良反應症狀	Respiratory distress Coma	Respiratory distress Depressed level of consciousness Hypotension	Respiratory depression Somnolence
不良反應後果	死亡	危及生命	其他嚴重不良反應
相關性 *	可能	可能	可能
其他可疑藥品	Morphine Fentanyl	Morphine	Morphine

* 依 WHO-UMC 相關性評估標準。



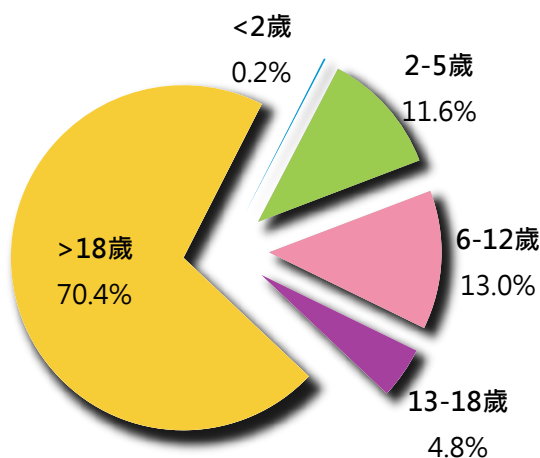
全民健康保險資料庫分析

2010 年百萬承保抽樣歸人檔之門診處方當中，自 2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日止，codeine 製劑之處方共 172,031 筆。如圖二所示，用於 18 歲（含）以下族群有 50,840 筆（占 29.6%）。18 歲以下族群中，未滿 2 歲者有 270 筆（0.2%），2 至 5 歲者有 19,877 筆（11.6%），6 至 12 歲者有 22,382 筆（13.0%），13 至 18 歲者有 8,311 筆（4.8%）。

進一步分析 2010 年開立予 18 歲以下族群之 50,840 筆門急診處方其 codeine 製劑之劑型分布，可知絕大部分處方為 codeine 之複方，共 50,750 筆（99.8%），其中固態劑型（錠劑、膠囊、顆粒劑、散劑）有 16,554 筆（32.6%），液態劑型（糖漿

劑、液劑）有 34,196 筆（67.3%）；而 codeine 之單方處方僅有 90 筆（0.2%），其中 79 筆為錠劑（0.2%），11 筆為注射劑（0.0%）。

針對 18 歲以下、主診斷為急性呼吸道感染（ICD9 診斷碼 460–466）之門急診處方，分析開立 codeine 製劑之處方比例，結果如表四顯示，急性呼吸道感染絕大多數於基層院所確診，且基層院所針對急性呼吸道感染患者所開立 codeine 處方之比例為 3.6%，高於其他層級的醫療機構。將 codeine 處方使用者歸入後（表五），18 歲以下診斷為急性呼吸道感染之病人每百萬人共 164,670 人，其中曾處方 codeine 製劑的病人共 17,655 人，占 10.7%，尤以 2 至 5 歲及 6 至 12 歲患者處方 codeine 的比例最高。



圖二 門急診 codeine 製劑處方之年齡層分布

表四 各級醫療機構 18 歲以下急性呼吸道感染患者之 codeine 處方分布

	診斷為急性呼吸道感染之門急診次數 (每百萬人)	開立 codeine 處方之門急診次數 (每百萬人)	處方 codeine 比例 (%)
醫學中心	14,895	39	0.3
區域醫院	34,956	168	0.5
地區醫院	30,810	737	2.4
基層院所	1,118,291	40,157	3.6
合計	1,198,952	41,404	3.4

表五 Codeine 製劑門急診處方人數之年齡層分布

	診斷為急性呼吸道感染之病人數 (每百萬人)	處方 codeine 製劑之病人數 (每百萬人)	處方 codeine 比例 (%)
0-1 歲	13,499	145	1.1
2-5 歲	33,583	4,858	14.5
6-12 歲	65,708	8,408	12.8
13-18 歲	51,880	4,244	8.2
合計	164,670	17,655	10.7



討 論

1. 臨床療效

目前僅有四篇文獻針對未滿 18 歲的族群，研究含 codeine 藥品用於治療咳嗽或感冒的效果或不良事件。Kelly (1963)⁵ 及 Jaffé et al. (1983)⁶ 比較病童使用 codeine

和 pholcodine 的治療效果，Kelly 發現 codeine 藥效持續的時間較 pholcodine 短，Jaffé 等人則發現 codeine 和 pholcodine 皆能改善咳嗽及喉嚨痛；然而，兩研究均未設置安慰劑組，而且皆發現使用 codeine 治療咳嗽者，發生不良事件的頻率較使用 pholcodine 者高。

另外，Taylor et al. (1993) 的研究指出，以 dextromethorphan、codeine 或安慰劑治療，三者均能有效降低病童的平均咳嗽綜合症狀指數 (mean cough composite symptom score)；然而在緩和夜間症狀 (night time symptoms) 上，不論是 dextromethorphan 或是 codeine，療效皆未優於安慰劑組。

而 de Blasio et al. (2012)⁸ 的研究則觀察病人使用中樞性止咳藥物 cloperastine (n = 51) 或 codeine (n = 9)、非中樞性止咳藥物 levodropropizine 或未接受治療 (n = 80) 其咳嗽症狀變化，將改善情形分成：症狀解除、改善、不變、症狀惡化四組。結果發現，使用 levodropropizine 的病人中，咳嗽症狀解除者占 47%；但使用中樞性止咳藥物的病人卻僅有 28% 症狀解除 (p = 0.0012)。此外，各藥物治療組及未治療組病人咳嗽症狀在統計學上皆有顯著改善。

上述現有的國外研究顯示，以 codeine 治療未滿 18 歲族群之急性咳嗽，效果並未優於其他非鴉片類藥品 (non-opioids)、安慰劑或未用藥而自行緩解者，且咳嗽和感冒為病人能自行緩解之病症。關於慢性咳嗽，治療指引則主張應治療引起咳嗽之疾病，而非單就咳嗽症狀處置⁹。

2. 臨床風險

Codeine 為鴉片類止痛劑，用於止痛、鎮咳。一般認為，codeine 藉由刺激腦部咳嗽中樞的 μ -opioid 受器而達到止咳效果，因僅約 5–15% 的 codeine 由肝臟酵素 CYP2D6 經 O-methylation 途徑代謝為 morphine¹⁰，而 morphine 對 μ -opioid 受器的親和力為 codeine 的 200 倍¹¹，故 codeine 的止咳效果認和臨床風險可能取決於 codeine 代謝為 morphine 的程度。因此，儘管目前尚無文獻釐清 CYP2D6 基因多型性和止咳效果的關係，然而由機轉看來，CYP2D6 表現型為緩慢代謝型 (poor metabolizer, PM) 的病人，因體內較少 codeine 代謝成 morphine，止咳效果不彰；反之，快速代謝型 (extensive metabolizer, EM) 和超快速代謝型 (ultra-rapid metabolizer, UM) 病人即使僅施予低劑量 codeine 治療咳嗽或感冒，仍可能達 morphine 的毒性濃度。東北亞人種帶有 CYP2D6 基因表現型為 UM 型之盛行率約為 1% 至 2%¹²⁻¹⁴。

關於 codeine 引起呼吸抑制或死亡的風險，目前中心接獲未滿 18 歲族群因使用 codeine 治療咳嗽、感冒或其他呼吸道疾病而發生不良反應之案件僅 2 件，且皆為非嚴重不良反應。由於國內不良反應通報案

件主要來自於區域級以上醫院和藥廠，而民眾若感冒、咳嗽卻經常至通報情況較不理想的診所或社區藥局取得含 codeine 成分之藥品，推估可能有低通報（under-reporting）之情形進而低估國內實際發生不良反應之案件數量。

根據全民健康保險資料庫 2010 年之門急診處方統計，國內 codeine 製劑處方約有四分之一開立予 2 至 12 歲之兒童。而且，單以百萬歸人檔中醫藥機構所處方之人數推估，2010 年全國至少有 408,927 名 18 歲以下族群使用 codeine 製劑，若計入自行購得含 codeine 成分止咳糖漿之民眾，應不只於此數。雖然東亞人種其 CYP2D6 基因為 UM 表現型之盛行率大致較其他人種低，但以推估之使用人口計算，仍有一定數量之 UM 而為風險族群。尤其 codeine 代謝情形難以預測之 12 歲以下族群²，占國內未成年人接受 codeine 處方之大宗。

此外，儘管根據國內各止咳糖漿仿單標示之用法用量，codeine 劑量皆在每日 18 毫克以下，遠低於一般用於止痛的劑量，然而民眾未必有詳閱仿單、遵照仿單指示服藥之習慣，故仍有飲用過量之虞。

關於未成年族群使用 codeine 治療咳嗽或感冒之國內外風險管控措施，EMA² 及 TGA⁴ 將未滿 12 歲兒

童列為禁忌症，且 EMA 亦不建議 codeine 用於 12 至 18 歲呼吸系統有問題的病人²；Health Canada 於 2016 年 7 月發布安全性資訊¹⁵，決議維持 2013 年「codeine 成分製劑用於未滿 12 歲兒童」之建議；US FDA 則尚在評估相關風險³。我國曾於民國 95 年發布公告¹⁶，不建議 codeine 成分製劑用於未滿 2 歲嬰幼兒，2 至 12 歲兒童則依年齡減量使用；然而，對於應如何減量，國內各 codeine 成分製劑仿單刊載之建議劑量分歧，尚無統一標準。目前我國衛生主管機關依據國內用藥情形，並參酌國外相關文獻，正針對 codeine 用於未成年族群治療咳嗽或感冒之效益及風險進行評估作業。

現行國內核准之 codeine 成分製劑，逾九成為複方成分劑型；單方成分的劑型包括錠劑和注射劑，複方成分的劑型則有錠劑、膠囊劑、顆粒劑、糖漿劑，其中以糖漿劑為最大宗。依照 codeine 成分含量不同，我國 codeine 成分製劑之管制藥品分級概況如表六。另有發現，部分藥品之 codeine 含量雖介於非管制藥品範圍，卻歸為醫師處方用藥；亦有藥品其 codeine 含量屬於第四級管制藥品範圍，卻歸為非管制藥品之醫師處方用藥，故提醒醫療人員及民眾於處方或取得 codeine 成分製劑時，應特別留意。

表六 Codeine 成分藥品之管制藥品分級現況

分級	Codeine 含量及說明
第二級管制藥品 ¹⁷	Codeine 及其製劑含量每 100 毫升（或 100 公克）5.0 公克以上
第三級管制藥品 ¹⁷	Codeine 製劑含量每 100 毫升（或 100 公克）1.0 公克以上，未滿 5.0 公克
第四級管制藥品 ¹⁷	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升未滿 1.0 公克之醫師處方用藥
非管制藥品*	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升 0.1 公克以上，未滿 1.0 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥
非管制藥品† ^{18,19}	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升未滿 0.1 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥
非管制藥品† ^{18,19}	Codeine 固型製劑含量每 100 公克未滿 1.0 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥

* 須依管制藥品管理條例第 11 條規定。

† 不適用管制藥品管理條例第 11 條規定。



結 論

雖然從臺灣的人口組成看來，CYP2D6 之表現型為 UM 型的比例不高，且全國藥物不良反應通報中心目前尚未接獲孩童因使用 codeine 而發生呼吸窘迫或呼吸抑制之嚴重藥物不良反應通報；但考量國內暴露於 codeine 風險之未成年族群人數眾多，加上根據國內通報資料，不同用法、用量下使用 codeine 均可能引發呼吸窘迫或呼吸抑制，故中心建議醫療人員及藥商留意相關不良反應，並於發現疑似嚴重不良反應時依規定辦理通報。



參考文獻

1. Healthy Canadian. Health Canada's review recommends codeine only be used in patients aged 12 and over. 2013; <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>. Accessed July 22, 2016.
2. European Medicines Agency. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. 2015; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. Accessed July 19, 2016.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the potential risks of using codeine cough-and-cold medicines in children. 2015; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm453125.htm>. Accessed July 21, 2016.
4. Therapeutic Goods Administration. Safety review: Codeine use in children and ultra-rapid metabolisers. 2015; <http://www.tga.gov.au/alert/safety-review-codeine-use-children-and-ultra-rapid-metabolisers>. Accessed July 21, 2016.

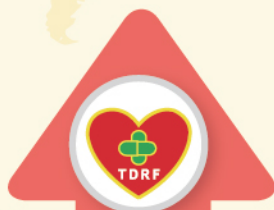
5. Kelly DF. A comparative clinical test of pholcodine with codeine as control. *Northwest medicine*. 1963; 62: 871-874.
6. Jaffe G, Grimshaw JJ. Randomized single-blind trial in general practice comparing the efficacy and palatability of two cough linctus preparations, 'Pholcolix' and 'Actifed' Compound, in children with acute cough. *Current medical research and opinion*. 1983; 8(8): 594-599.
7. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *The Journal of pediatrics*. 1993; 122 (5 Pt 1): 799-802.
8. De Blasio F, Dicipinigaitis PV, Rubin BK, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough* (London, England). 2012; 8(1): 1.
9. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 260s-283s.
10. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British journal of anaesthesia*. 2001; 86(3): 413-421.
11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012; 91(2): 321-326.
12. Ji L, Pan S, Marti-Jaun J, Hanseler E, Rentsch K, Hersberger M. Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians: allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese. *Clinical chemistry*. 2002; 48(7): 983-988.
13. Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Molecular pharmacology*. 1994; 46(3): 452-459.
14. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Therapeutic drug monitoring*. 2006; 28(3): 382-387.
15. Health Canada. Summary Safety Review - Codeine-containing products - Further Assessing the Risk of Serious Breathing Problems in Children and Adolescents. 2016; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/codeine2-eng.php>. Accessed Aug 2, 2016.
16. 衛署藥字第0950328606號公告含codeine成分藥品應加註警語相關事宜。民 95; <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=1088&chk=335e5937-2e70-4ddc-8ae2-31b6b9ff775f¶m=pn%3D323%26cid%3D3%26cchk%3D46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633>. Accessed Aug 2, 2016.
17. 管制藥品管理條例附檔：管制藥品分級及品項。民 105; <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawContent.aspx?PCODE=L0030010>. Accessed Aug 3, 2016.
18. 管制藥品管理條例施行細則第 5 條。民 102; <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030011>. Accessed Aug 3, 2016.
19. 部授食字第 1021850437 號公告含管制藥品成分屬醫師、藥師、藥劑生指示藥品不適用「管制藥品管理條例」第十一條規定之管制藥品成分濃度限量標準。民 102; <https://www.google.com/url?q=http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx%3Fid%3D1734%26chk%3D13c139ea-9fa6-4b96-b157-67f261e8fae8%26mid%3D46%26name%3DfdContent&sa=U&ved=0ahUKEwih-eD4rKTOAhVH2IMKHAd-AFwQFggEMAA&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNEcWsgikp58qIHbA6y01xnNQ8kMw>. Accessed Aug 3, 2016.

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

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：

食不相瞞有保障・即時通報保健康



醫療器材不良反應通報系統

<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4211>



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：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：許銘能

總編輯：陳文雯

編輯顧問：王兆儀、毛蓓蓓、杜培文、林瑞宜、高純琇

編輯委員：朱美蓓、朱家瑜、沈若楠、林淑文、林敏雄、黃義佑、黃薇伊、楊正昌、蕭斐元、謝右文

執行編輯：吳宛倫、鄧艷屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

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>