



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2005. Dec. Vol.12

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. Accutance® (isotretinoin) 相關重要警訊	2
2. Herceptin® (trastuzumab) 相關重要警訊	2
3. Paxil® (paroxetine) 相關重要警訊	3

專題報導

藥物不良反應通報之過敏反應相關分析	4
藥害救濟案例分析--Allopurinol	12
減肥藥相關藥物不良反應通報分析	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 Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

1. Accutance® (isotretinoin) 相關重要警訊

美國食品藥物管理局 (FDA) 2005 年 8 月 12 日公佈對 Accutane® (isotretinoin, 俗稱“羅可坦”) 之加強管制計劃。此項計劃稱為 iPLEDGE, 要求經手該藥的批發商、開立該藥處方的醫師、藥師與接受治療的患者, 都須加入 iPLEDGE 的全國性電腦登錄系統, 並承諾遵守該藥的嚴格使用限制。Isotretinoin 對嚴重性囊狀粉刺 (nodular acne) 有很大的療效, 這種粉刺若處理不當, 可能導致永久疤痕。但使用 isotretinoin 有時會導致一些嚴重的不良反應, 尤其是婦女若在使用 isotretinoin 期間懷孕, 極有可能生下畸形兒。醫師開方時或藥師給藥時, 應清楚告知服用者服藥時必須嚴格執行避孕, 如果要懷孕也一定要在停止使用此藥物一個月之後, 以確保體內之 isotretinoin 皆已排出體外。因 isotretinoin 可能會引發憂鬱、自殺與其它精神疾病問題, FDA 也要求改變 isotretinoin 現行警告標示, 要求醫療人員需嚴密觀察服用 isotretinoin 的病患, 是否有憂鬱或自殺的傾向。對於發生這些情況的病患, 並不是只有直接中斷其 isotretinoin 的治療, 必須會診精神科醫師作進一步的評估。研究資料顯示, isotretinoin 會影響老鼠的行為、損害海馬神經分割 (neuronal division) 功能、降低人類腦部眼窩額面的代謝速率 (reductions in orbitofrontal brain metabolic rates in human)。這些狀況與 isotretinoin 可能會引起精神疾病問題有關。在美國, 自從 isotretinoin 在 1982 年上市以來至 2004 年 8 月, 共有 4,992 個精神障礙的案例通報; 自 1982 年至 2002 年則有 165 個自殺案例通報。

FDA 公告之規定指出, 自 2005 年十一月一日起, 批發商須向製藥廠登記方能取得該藥販售, 且須遵守相關行銷規定; 並自十二月三十一日開始使用 isotretinoin 之醫師、藥師與患者均應向 iPLEDGE 系統作登錄。

摘自: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Accutane>

2. Herceptin® (trastuzumab) 相關重要警訊

美國 FDA 與 Genentech 藥廠日前通知醫療專業人員關於使用 Herceptin® (trastuzumab) 而產生心毒性的最新相關資訊。此訊息來自於 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) – 以 2043 位患有可動手術、HER2 過度表現的乳癌女性病患為對象所做的隨機、第三階段臨床試驗 (B-31)。這個試驗證明隨機分配於使用含 Herceptin® 進行化療的病人, 相較於使用未包含 Herceptin® 只接受化療的病人, 其心毒性明顯提高。

NSABP B-31 臨床試驗為評估附加 Herceptin® 於標準化學療程之價值。其化學療程包括四

週期的 doxorubicin 與 cyclophosphamide (AC)，接著每三週一次為期四週的 paclitaxel；病人隨機分配接受在完成 paclitaxel 週期治療後期為期一年的 Herceptin®治療，或是只接受 paclitaxel。包括 NSABP B-31 及 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study (N9831) 試驗之安全性資料，經統計分析發現，接受含 Herceptin®治療組之三年累積發生紐約心臟協會分級三和四級之充血性心臟衰竭及心因性死亡率，遠高於控制組 (4.1% vs 0.8%)。然而，Herceptin®治療組未發生心因性死亡，而唯一心因性死亡案例發生於控制組。最終，關於 NSABP B-31 試驗之安全性資料分析仍在持續進行。

Herceptin®適用於已轉移之乳癌病患，其腫瘤過度表現 HER2 蛋白質，並且接受過至少一種以上的化學治療療程。Herceptin®必須使用於癌症病人其腫瘤已被分析預測確認為 HER2 蛋白質過度表現。Herceptin®不適用於任何其他病人，包括初始診斷、可動手術之乳癌。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/Safety/2005/safety05.htm#Herceptin>

3. Paxil® (paroxetine) 相關重要警訊

荷商葛蘭素史克 (GSK) 藥廠日前通知醫療專業人員關於 paroxetine HCL 仿單注意事項中「懷孕」部分之修改注意事項。

Paroxetine 目前之懷孕分級列為 C 級，意即尚無周全、適當的人體臨床試驗確定其對胎兒的影響。仿單中強調，患者在懷孕期間藥品使用需在利益大於潛在的危險的情況下使用。仿單中有關懷孕注意事項的敘述，並包含可能的非致畸胎性，包括新生兒在妊娠末三個月暴露於 paroxetine 下所產生的症狀與併發症。

GSK 最近執行的一項回溯性流行病學研究，收集 3581 位於妊娠初期三個月暴露於 paroxetine 或其他抗憂鬱藥物的懷孕婦女之醫療資料，進行分析。結果顯示，體胎兒先天發展不全之危險性，paroxetine 組相較高於其他抗憂鬱藥品 (OR 2.20; 95% confidence interval 1.34-3.63)。在心血管發育不全之危險性，paroxetine 組也相較高於其他抗憂鬱藥品 (OR 2.08; 95% confidence interval 1.03-4.23)；14 位心血管發育不全的嬰兒中，有 10 位發生心室中隔缺損。另一個依據瑞士醫學出生註冊 (Swedish Medical Birth Registry) 的試驗，評估 4291 位在母親懷孕初期暴露於 SSRIs 的嬰兒，研究結果顯示，708 位懷孕早期曾暴露於 paroxetine 的婦女產下的嬰兒，其總體主要發育畸形並無增加的情形。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/Safety/2005/safety05.htm#Paxil2>

藥物不良反應通報之過敏反應相關分析

溫軒琳、李炳鈺、戴慶玲

高雄長庚醫院藥劑科

審稿：林瑞宜¹、高純琇²（¹台北市立聯合醫院和平院區皮膚科 顧問醫師

² 國立台灣大學藥學系 副教授）

前言

人體內的免疫系統是個很有用的保護屏障，若是遇到外來不同於本身的物質，基於保護身體的功能，免疫系統會有一連串的动作，目的是要排除這些有害外來的物質，然而在身體對抗異己的過程裡，有可能無法精確辨認是否有害而發生非預期的反應或產生異於平常的症狀出現，這些症狀或輕或重，且因人因外來物質如藥物而異，這就是所謂的過敏症狀。藥品引起的過敏反應包含了多種不同的型態，症狀輕微時可能只是皮膚的搔癢或紅疹，但嚴重時卻可能發生休克也可能形成急性肝、腎發炎或衰竭，造血不良或引發大量皮膚破損的「史蒂文生氏-強生症候群」及「毒性表皮壞死溶解症」等。一般而言可將過敏反應分為四種型態，如表一所述。¹

在本簡訊第八期中，曾討論到全身型過敏性反應及其通報情形，有許多的過敏通報案件並未包含在其中。為實際了解國人過敏反應之表現

型態等，因此進行此項分析，亦希望藉由此項分析，提供醫療從業人員於臨床工作時之參考。²

資料來源及方法

本分析收集民國 93 年 1 月至 12 月間，通報至全國藥物不良反應中心之不良反應個案，藥物不良反應特性為過敏反應者，共有 1,104 件。依照衛生署不良反應通報記錄及評估記錄，分析通報案件之不良反應症狀、型態、特性、處置等，並依據 WHO causality 之定義，將不良反應與藥物之相關性分為存疑、可能、極有可能和確定。

結果

共收集 1,104 件的案件，佔 93 年總通報案件數的 44%（93 年共通報 2507 件），比例相當高，基本資料見表二。其中有 540 位女性（48.9%），564 位男性（51.1%），平均年齡為 47.2 歲（1-98 歲），其中 65 歲以上之通報

表一 過敏反應的類型^{3, 4}

型態 (Type)	抗體 (Antibody)	機轉 (Mechanism)	範例/造成藥物 (Examples/Causative agents)
Type 1 Ig-E 誘發型	IgE	1.Anaphylactic 2.Antigen-antibody reaction on mast cells leading to histamine, leukotriene, platelet-activating factor release	1.True systemic anaphylactic reaction 2.Penicillin and cephalosporins 3.Classic example of the hapten hypothesis
Type 2 抗體誘發型	IgG、IgM	1.Cytotoxic 2.Antigen-specific antibodies directed against antigens on cell surface	1.Hemolytic anemia 2.Penicillin and quinine are examples of causative agents
Type 3 免疫複合物 誘發型	IgG、IgM	1.Complex mediated 2.Immune complexes interact with antibodies	1.Serum sickness 2.Penicillin, cephalosporins, isoniazid, phenytoin etc
Type 4 遲發性過敏	T cells	1.Delayed hypersensitivity 2.Generally takes more than 12hr to develop 3.Antigen interacts directly with sensitized T cells 4.Secondary induce over production of cytokinin etc.	1.Typically seen with topical therapies rather than systemic 2.Characterized clinically by rash that worsens on subsequent or repetitive administration 3.Subclassification of type IV reaction-- (1)Type IVa : T helper type 1 cells, eg. tuberculin reaction and contact dermatitis (2)Type IVb : T helper type 2 cells, eg. maculopapular exanthem with eosinophilia (3)Type IVc : cytotoxic T cells, eg. contact dermatitis, maculopapular and bullous exanthem (4)Type IVd : CXCL-8/granulocyte-macrophage colony stimulating factor-producing T cells and neutrophil attraction, eg. pustular exanthems

案例最多，共 248 例（佔 22.5%），通報者以醫療人員佔絕大多數（95.8%）。疑似藥物不良反應造成之結果為死亡者有 12 例，有危及生命 40 例，導致病人住院 87 例，延長病人住院時間 45 例，需作處置以防永久性傷害有 227 例。

將死亡案例中，存疑及無法評估案例（4 例）排除，發現 8 件案例中 COSTART 症狀記載為 Stevens-Johnson syndrome（4 例；以下簡稱 SJS），anaphylactic reaction（2 例）、rash（1 例）、rash 及 convulsion（1 例），而可疑藥物為：allopurinol（1 例）、cefazolin（1 例）、clopidogrel（1 例）、colchicine（1 例）、furosemide（1 例）、lamotrigine（1 例）、phenytoin（1 例）、rifater（1 例）、tienam（1 例）、vancomycin（1 例）及顯影劑（2 例）。而將危及生命案例中，存疑、無法評估及資料不全案例排除（3 例），所得 37 件案例中 COSTART 症狀記載最多的是 SJS（10 例），anaphylactic reaction（7 例）、rash（4 例）、asthma（3 例）及 syncope（3 例）等，而可疑藥物為：carbamazepine（4 例）、angiographin（3 例）、allopurinol（2 例）、cephalexin（2 例）、diclofenac（2 例）、ketoprofen（2 例）、lysine acetylsalicylate（2 例）、ofloxacin（2 例）及 iopromide（2 例）等。

表二 通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 n=1,104	百分比 (%)
通報者		
醫療人員 ^a	1,058	95.8
非醫療人員 ^b	40	3.6
未註明	6	0.6
年齡（歲）		
平均年齡	47.4±21.8	
年齡層		
≤17	82	7.4
18~25	122	11.1
26~35	133	12.0
36~45	113	10.2
46~55	164	14.9
56~65	141	12.8
>65	248	22.5
未註明	101	9.1
性別		
男性	564	51.1
女性	540	48.9
發生 ADR 之結果		
死亡	12	1.1
危及生命	40	3.6
導致病人住院	87	7.9
延長病人住院時間	45	4.1
需作處置以防永久性傷害	227	20.5
其他	693	62.8

a：醫療人員包含醫師、藥師及護理人員

b：其他醫療人員包含廠商及民眾

將通報案例中疑似造成過敏之藥品依藥理分類及不同病人年齡層分析後（如表三），可知通報案例中以神經系統類藥品（drugs acting on the nervous system）發生過敏的案件最多，共 524 例，其次為抗感染藥品

(antiinfective agents) 438 例、檢查診斷用藥 (agents for diagnostic) 有 81 例，這三類藥品共佔了通報案件的 77%。而在依年齡層分組的分析 (如表三)，則發現除年齡>65 歲組以外，皆為使用神經系統類藥品發生過敏的案件數最多，其次為使用抗感染類藥品者；反之，年齡>65 歲組則為使用抗感染藥品發生過敏的案件數最多，其次為使用神經系統類藥品者。所收集的通報案件中，其懷疑藥品共含蓋了 288 種不同成分的藥品，通報件數超過 (包含) 20 件以上之藥品共有 17 種，其中通報最多的藥品是 ketoprofen 72 件，其次依序為 diclofenac 53 件、vancomycin 52 件、ketorolac 45 件、carbamazepine 41 件、phenytoin 39 件、sulfamethoxazole+ trimethoprim 33 件、ibuprofen 30 件、allopurinol 28 件、aspirin 27 件、angiographin 27 件、teicoplanin 26 件、cephalexin 22 件、cefazolin 21 件、amoxicillin 20 件、mefenamic acid 20 件及 meglumine diatrizoate 20 件，以上全包含在三大類的藥品 (drugs acting on the nervous system、antiinfective agents 及 agents for diagnostic) 中。通報案件之評估結果見表四，不良反應嚴重度中大部分為中度，其次為輕度、無法評估及重度，所佔之比例分別為 66.1%、16.2%、9.5%及 8.2%。相關性評估中

以極有可能的案例佔大多數，其次為可能案例，分別佔 47.8%及 42.8%；另通報案例中有 64.3%的不良反應是說明書中有記載的，但有 24.2%為“不知”是否於說明書中記載者。而發生藥物不良反應後之處理方式則以停藥並投予解藥為主，分別有 67.6%與 53.0%；另有 26 件案例需施以急救處置 (表四)。

討論

93 年度通報的案例中，屬於過敏反應者佔了很大的比例，有四成以上，在分析中同時發現，有 53.0%的案例需投予解藥治療，可看出過敏引起的藥物不良反應，耗費了相當多的醫療成本。

對疑似造成病患死亡、危及生命案例，並排除評估為存疑、無法評估及資料不全加以討論分析，其中以造成 SJS 或 anaphylactic reaction 的案例佔大多數。

文獻指出，SJS 的發生率很低，從流行病學的統計資料顯示，美國或歐洲等國家平均每年每百萬人中約有 2~3 個案例。SJS 並無明顯種族差異性，但女性發生率卻高於男性⁴。一般會引起 SJS 的原因包括藥物、感染、疾病、食物等，但以藥物引起佔多數(>50%)⁵。而引發 SJS 的潛在危險因子包括：年齡較大、多次住出院、服用多種藥物、併有免疫功能不

表三 藥物不良反應通報案件可疑藥品依藥理分類及在各年齡層發生數之統計分析^a

藥理分類 \ 年齡層	≤17 歲	18-25 歲	26-35 歲	36-45 歲	46-55 歲	56-65 歲	>65 歲	未知	合計	百分比 (%)
Agents for diagnostic	3	8	13	13	14	19	9	2	81	6.0
Antiallergic agents and antihistamines	1	2	3	1	0	1	2	2	12	0.9
Antiinfective agents	21	22	39	47	59	47	167	36	438	32.6
Antineoplastic agents	1	0	0	1	8	6	11	1	28	2.1
Cardiovascular-renal drugs	0	0	0	1	7	10	29	3	50	3.7
Dental, dermatological, ENT and ophthalmic preparations	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0.1
Drugs acting on the nervous system	46	88	77	55	72	64	66	56	524	39.0
Enzymes	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.1
Gastrointestinal agents	3	6	6	6	4	2	4	2	33	2.5
Hematological agents	0	0	0	3	2	2	5	1	13	1.0
Hormones and agents affecting hormonal mechanism	0	1	7	0	5	3	9	3	28	2.1
Immunologic agents	8	2	4	0	8	4	2	2	30	2.2
Metabolic and nutrient	1	0	2	1	6	5	25	2	42	3.1
Respiratory tract drugs	8	0	1	4	4	2	3	8	30	2.2
Unclassified agents	2	4	3	4	3	5	5	3	29	2.2
未註明	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.1
合計	94	134	155	136	193	171	337	121	1,341	100

^a 因部份通報案例之可疑藥品為一個以上，因此依可疑藥品計算之總數大於收集之通報案例數

全的疾病。對於藥物引發的 SJS 的嚴重度，與藥物本身代謝時間長短有關，一旦藥物代謝期很長時，造成 SJS 會相對較嚴重，而死亡率也偏高。統計資料顯示，SJS 的死亡率約 5%⁶；可能導致 SJS 的藥物有 100 多種；以抗發炎藥與 allopurinol 最為常

見，一般病患不良反應發生前，在四週內曾使用過的藥物最為可疑。表五列出文獻中曾報導可能導致 SJS 之可疑藥品及其相對危險值⁸⁻¹⁰，而由所收集個案的分析發現，造成 SJS 或 TEN 且為重度案件之懷疑藥品共有 11 種藥品，包括抗生素類的 sulfame-

表四 藥物不良反應評估結果分析

變項名稱	通報件數	百分比 (%)
不良反應嚴重度		
重度	91	8.2
中度	729	66.1
輕度	179	16.2
無法評估	105	9.5
相關性		
確定	23	2.1
極有可能	528	47.8
可能	472	42.8
存疑	43	3.9
資料不全	25	2.3
無法評估	13	1.1
說明書記載		
是	710	64.3
否	29	2.6
不知	267	24.2
未註明	98	8.9
藥物不良反應之處置		
停藥，並投與解藥	471	42.7
停藥	145	13.1
停藥、改變藥物治療	130	11.8
投與解藥，並改變藥物治療	87	7.9
未停藥，但投與解藥	26	2.3
急救	26	2.3
未處理，密切觀察情況	13	1.2
減輕藥物劑量	4	0.4
減輕藥物劑量，並投與解藥	1	0.1
其他	191	17.3
未註明	10	0.9

thoxazole + trimethoprim、rifampicin、rifater、ampicillin+sulbactam 及 vancomycin；抗痙攣藥物 lamotrigine、carbamazepine、phenytoin；非類固醇類抗發炎藥 ketoprofen；抗癌藥物 gemcitabine、carboplatin，與文獻記載之情形類似。

臨床上治療 SJS 不外乎三大原則：停止可疑藥物、積極治療及給予支持性療法。SJS 的藥物治療包括給予抗發炎與免疫抑制劑為主，一般常使用為類固醇類藥物，但目前仍對此有所爭議；因為 SJS 會造成死亡原因通常是感染所引起，而使用類固醇藥物會抑制病人免疫反應而掩蓋住病人可能之感染症狀，造成醫師的疏忽而使死亡率增高。但仍有學者建議在 SJS 的發生初期即使用類固醇藥物，可以降低 SJS 的死亡率⁶。另外，可以給予免疫球蛋白 (IVIG)，來阻斷疾病的進展，然而在腎功能衰竭病患則須注意其造成腎病變的危險。其他藥物如 cyclophosphamide、cyclosporine、acetylcysteine、thalidomide，均有研究指出其治療 SJS 的原理與益處^{7,11}。

藥物引起全身型過敏性反應 (anaphylactic reaction)，以抗微生物製劑(如 penicillin 和 cephalosporin 類，而常導致此類不良反應的藥物為含 β -lactam 環的抗生素，其中又以 penicillin 類最常見¹¹)、非固醇類抗發

炎藥、和放射性造影劑最為常見。其藥物治療包括給予類固醇、H₁ 接受器阻斷劑、H₂ 接受器阻斷劑、腎上腺素等^{2,13,14}。在本簡訊第八期中，已曾討論到全身型過敏性反應及其通報情形，這裡不再贅述。本次分析發現造成 anaphylactic reaction 且為重度案件之懷疑藥品共有 5 種，包含抗微生物製劑 cefazolin、cefmetazole、cephalexin 及診斷用藥 angiographin、ultravist，亦與文獻記載之情形類似。

結論

藥品引起的過敏反應包含了多種不同的型態，症狀可能很輕微，但嚴重時可能會致命。而通報案例中造成過敏之可疑藥品大多數包含在三大類的藥品中（drugs acting on the nervous system、antiinfective agents、agents for diagnostic），而此三類藥品亦為常見引起全身性過敏的藥品。另發現通報最多的前 2 名藥品皆為 NSAIDs 類藥品，因此在臨床上使用該類藥品時應要多小心注意。在實際的狀況中，多數的病人對自己是否為過敏體質、是否對某些藥物會產生過敏，大都不是很清楚，應藉由病患教育使其有足夠認知，並能主動告知醫、藥、護人員過敏藥物，以避免再接觸到致敏藥物和與其有交叉反應的藥物。希望藉由此統計研究，提供

醫療人員臨床上之參考，提供病患更安全的用藥環境。

表五 可能引起 Stevens-Johnson syndrome 或 Toxic epidermal necrolysis 發生之藥物的相對危險值⁸

Drugs	Crude relative Risk (95% CI ^a)	Multivariate relative risk (95% CI ^a)
Sulfonamide	1	N
Phenobarbital	1	8
Carbamazepine	1	1
Phenytoin	1	8
Valproic acid	1	8
Cephalosporins	2	1
Quinolones	1	1
Aminopenicillins	6	6
Tetracyclines	6	8
Macrolides	5	1
Imidazole	2	N
Oxicam NSAIDs	1	2
Allopurinol	5	5

^a CI: confidence interval; N: not calculated;

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

參考文獻

1. 曾雅聘。藥物過敏反應，高醫醫訊 2002;22(3)。
2. 賴怡如、回德仁。藥物引起的全身型過敏反應。藥物安全簡訊 2004；8:17-24.

3. Joseph A. Barone and Evelyn R. Adverse Drug Reactions and Drug-Induced Diseases. Textbook of Therapeutics. Drug and Disease Management. 7th ed. Lippincott Williams & Willkins: USA, 2000: 21-34.
4. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. American Journal of Clinical Dermatology. 1(6):349-60, 2000 Nov-Dec.
5. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Tutorial Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 94(4):419-36; quiz 436-8, 456, 2005 Apr.
6. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. Drug Safety. 13(1):56-68, 1995 Jul.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. New England Journal of Medicine. 331(19):1272-85, 1994 Nov 10.
8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. New England Journal of Medicine. 333(24):1600-7, 1995 Dec 14.
9. 陳一伶。藥品相關 Stevens-Johnson syndrome 案例報告。Chang Gung Journal of Pharmacy 2004;11(2):4-8.
10. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. Archives of Dermatology. 139(1):33-6, 2003 Jan.
11. Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974~1994) and review of the literature. Clin Exp Allergy 1996; 26(12): 1355-1363.
12. Phil Liberman. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 313-318.
13. Mclean Tooke. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327(7427): 1332-1335.

藥害救濟案例分析

--Allopurinol

遲蘭慧¹、高純琇^{1,2}、回德仁¹

¹ 財團法人藥害救濟基金會 ² 國立台灣大學藥學系

審稿：林敏雄¹、林慧玲² (¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²國立台灣大學藥學系 副教授)

前言

藥物所引起之不良反應相當複雜且棘手，據估計，約有 5% 的病人會因藥物不良反應住院治療，且其中多數與皮膚問題相關，約占 2-3%¹，主要原因為皮膚是人體最大的器官，相對的，也較易被監測及報告。依據文獻記載，皮膚的不良反應事件中約有 90% 是與藥物過敏相關²，藥物過敏最常以皮膚出紅疹或丘疹來表現，但嚴重時可能導致急性肝、腎功能衰竭，亦可能會引起休克，或發展至會危及生命之史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 或毒性表皮壞死溶解症 (Toxic epidermal necrolysis, TEN)。回顧國外文獻報導顯示，發生 SJS 的比率約為每年每百萬人中有 1.2-6 個案例，致死率約 5%，而 TEN 的發生比率為每百萬人中有 0.4-1.2 個案例，致死率約 25-30%^{1,3}。經文獻統計發現，在西印度族群中，因藥物所導致之過敏反應案例裡，「carbamazepine, allopurinol

及 minocycline」三者就占有所有案件數的三分之二⁴。同時依臨床資料統計，最易引起國人發生嚴重過敏反應的藥物中，就包含降尿酸藥物 -Allopurinol⁵。

Allopurinol 為一臨床上經常使用於降低血液中尿酸濃度之藥物，同時亦可降低痛風發生及預防腎臟尿酸鹽結石復發，約有 10% 服用過此藥的人會發生輕微的不良反應⁶。該藥品自 1963 年上市以來，已有相當多的不良反應被報告，主要常見的有白血球增多、嗜伊紅血球增多、肝、腎功能損害以及過敏反應⁷，其中有 2% 是屬於皮膚方面的報告，症狀如：搔癢、紅疹等⁸；然而有少數人卻會進一步發生嚴重的藥物過敏反應，如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症。有研究提出，在所有嚴重的皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 報告中，約有 5% 是與 allopurinol 相關的³。

Allopurinol 主要為抑制黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) 以減少尿酸形成，在體內主要代謝產物為 oxipurinol，研究發現 oxipurinol 才是引發過敏反應的原兇⁹，由於其半衰期可達 18-30 小時，且會因腎功能不全程度而延長，而導致在腎功能不全患者體內蓄積，引發一連串免疫系統 (cell-mediated) 反應¹⁰及可能的延遲型態過敏反應 (delayed-type hypersensitivity)¹¹，因此建議 allopurinol 的使用須依腎功能調整劑量¹²。一般而言，服藥後至發生過敏反應的時間可從 2 週至 6 週，甚至可以更長^{12,13}，臨床表徵包括發燒、嗜伊紅血球增多、肝、腎功能異常及皮膚紅疹(嚴重可能為 SJS 或 TEN)，嚴重過敏反應之致死率可高達 20% 以上⁶。除此之外，藥物-藥物間之交互作用也會增加過敏反應的機率，最顯著的例子包括：若併用 thiazide 類利尿劑，會造成尿酸滯留及 oxipurinol 的清除率下降，增加過敏反應之可能⁶，另有研究發現 allopurinol 與 ampicillin 合併使用時，發生過敏反應之機率較單獨使用 ampicillin 高 2.3 倍¹⁴。有文獻指出，整理挪威不良反應通報系統自 1973 至 2003 年間與 allopurinol 相關之不良反應案例中發現，腎功能不全或併用 ampicillin、thiazide 類利尿劑，為增加嚴重過敏反應之危險因子¹⁵。此外，其他藥物如：captopril、azathioprine

等使用時也應特別注意交互作用的問題。因此本研究將針對疑似因使用 allopurinol 導致不良反應而申請藥害救濟案例加以分析及整理，以了解國人 allopurinol 使用情形及不良反應之型態。

資料分析

一、疑似因使用 allopurinol 導致不良反應而申請救濟概況

自 88 年 1 月至 94 年 7 月底止，衛生署藥害救濟審議委員會審議的 571 例藥害救濟申請案中，有 53 例 (9.3%) 是疑似因使用 allopurinol 導致不良反應而申請藥害救濟。綜觀所有案例，皆發生皮膚黏膜方面的不良反應。表一為此 53 例申請案之不良反應臨床表徵整理。依據病歷記載之診斷，於皮膚黏膜之不良反應中，史蒂文生氏-強生症候群共 36 例 (67.9%)，毒性表皮壞死溶解症共 8 例 (15.1%)，多型性紅斑共 2 例 (3.8%)；在所有案例中，有一人出現蕁麻疹伴隨肝指數上升及白血球下降的現象；另一例則出現史蒂文生氏-強生症候群併急性腎衰竭與急性肝炎等病症。

二、救濟申請案例之審議結果及基本資料

表二為申請藥害救濟案例之給付情形，在 53 例申請案中，獲得救濟的共有 28 例 (52.8%)，其中嚴重疾

表一 因使用 Allopurinol 導致不良反應申請藥害救濟案例之不良反應病徵

不良反應病徵	件數	百分比 (%)
皮膚黏膜不良反應	53	100
多型性紅斑(erythema multiforme)	2	3.8
史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)	36	67.9
毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)	8	15.1
藥物疹 ^a	4	7.5
其他 ^b	3	5.7

^a 包括 skin rash, skin eruption. ^b Allopurinol hypersensitivity syndrome, exfoliative dermatitis

病給付有 17 例，障礙給付有 10 例，死亡給付有 1 例。另有 25 例未獲得救濟給付，其中因有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者、醫師或其他人負責而未獲救濟者共 13 例，占未獲給付案例的 52% (13/25)，其次則是未依藥物許可證所載之適應症或效能使用藥物者，共有 8 例 (32%)。

此 53 例申請案之基本資料分析整理於表三，男性有 29 人，女性有 24 人，平均年齡為 60.3 歲，範圍從 19 歲到 62 歲。這些案例之 allopurinol 每日平均使用劑量為 211 毫克，最高

使用劑量有一例為每日 600 毫克，超過一般建議劑量(300 毫克)。從開始用藥至藥害發生期間平均為 25.5 天，最快是在用藥後第 2 日即發生不良反應，最久則是在服藥 60 日後才發生。在藥品使用目的方面，因痛風及痛風性關節炎使用者分別為 21 例 (39.6%)及 14 例 (26.4%)，而有 18 例 (34.0%) 則是用於治療高尿酸血症。另在腎功能檢測方面，於服用 allopurinol 前即有腎功能異常者占 26 例(49.1%)，包括慢性腎衰竭、腎病症候群及腎結石等。

在所有申請案例中，同時使用 thiazide 類利尿劑，有 6 例(11.3%)；與血管收縮素轉化抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)併用的，有 5 例 (9.4%)；另有 7 例 (13.2%) 為與 ampicillin/ amoxicillin 類抗生素同時使用。此外，因皮膚相關之不良反應而投予全身性類固醇治療之案例，占 79.2% (42/53)(表四)。

討論

藥害救濟制度自 88 年實施以來，因皮膚黏膜方面的不良反應而申請救濟之案例數始終高居榜首。從藥害救濟申請案例之資料分析得知，導致嚴重過敏反應之疑似藥物，以 allopurinol 與抗痙攣類藥物 (如：

phenytoin、carbamazepine)¹⁶之案例最多，且此類不良反應發生率似乎較國外文獻中之比例高。查閱藥害救濟申請案例，發現有將近五成疑似因allopurinol導致不良反應的申請案未獲救濟，主要原因可分成兩方面來探討。

表二 因使用 Allopurinol 導致不良反應申請藥害救濟案例之給付情形

給付情形	人數	百分比 (%)
總人數	53	100
救濟給付	28	52.8
嚴重疾病	17	
障礙	10	
死亡	1	
不予救濟	25	47.2
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他人負及責任	13	
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	8	
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	1	
常見且可預期之藥物不良反應	1	
與使用藥品無關	1	
本法實施前所發現之藥害	1	

表三 個案基本資料分析及 Allopurinol 使用情形

基本資料 (人數=53人)	平均值±標準差(範圍)/人數(%)
性別	
男性	29(54.7)
女性	24(45.3)
平均年齡(歲)	60.3±16.2 (19~92)
平均使用劑量 (mg/day)	211±100 (50~600)
服藥至 ADR 發生之平均時間(天)	25.5±13.4 (2~60)
基礎腎功能異常*	26(49.1)
使用目的	
痛風	21(39.6)
痛風性關節炎	14(26.4)
高尿酸血症	18(34.0)

* 指使用藥品前病人之腎功能，主要是依據病歷資料中之檢驗值作判定。

表四 個案併用藥品及治療

基本資料 (人數=53人)	人數	百分比 (%)
併用藥品		
Diuretics/ thiazides	6	11.3
Ampicillin/ amoxicillin	7	13.2
ACEI [¶] (captopril, enalapril, lisinopril)	5	9.4
使用全身性類固醇治療	42	79.2

[¶]血管收縮素轉化抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)

1. 因有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他人負及責任而未獲救濟者，占 13 例(52%)。其中有 3 個案例，是明確未依病人之腎功能調整藥品劑量者。有回顧文獻指出，在患有慢性腎功能不全的病人中，估計有超過 80% 的病人因未減量使用 allopurinol 而導致過敏反應發生¹³。雖有回溯性研究分析發現，腎功能不全患者使用 allopurinol 時無論有無減量，其發生皮膚不良反應之機率並無明顯差異¹⁷。另 Hung SI 等人¹⁸指出，腎功能不全患者，服用 allopurinol 後，本身發生 SCARs 之機率較正常人高 4.7 倍。仍建議需依患者之腎功能調整 allopurinol 之使用劑量。在所收集的 53 例申請救濟案例中，有 26 例 (49.1%) 為服用藥品前已有腎功能異常之情形，但有 11.5% 並未依病人之腎功能調整 allopurinol 使用劑量。藉此提醒處方醫療人員應注意病人之肝、腎功能情形，適時調整劑量並定期監測相關檢驗數值。其次，有案例因醫師或病人皆未注意病人先前之用藥過敏史而再度用藥，或已有紅疹發生，卻未立即停藥，以致發生嚴重過敏反應而未獲救濟。

2. 「因未依藥物許可證所載之適應症或效能而使用」的原因而未獲救濟的

申請案例中，因無症狀之高尿酸血症或無明顯痛風症狀即使用藥品者共有 9 例，占 36%。有回顧研究報告指出，使用 allopurinol 治療無症狀之高尿酸血症有 56% 的病人發生過敏症候群¹⁹，且一般認為無症狀之高尿酸血症是不需治療，僅須嚴密監控即可，同時 allopurinol 也不具保護腎臟功能的作用⁶，因此呼籲醫療人員應依照適應症處方藥品。

預防不良反應事件發生方面，因有鑒於相同成分藥品，卻有不同適應症之窘境，行政院衛生署於 94 年 4 月 1 日公告：「含 allopurinol 成分藥品，統一適應症及仿單標準化」，其適應症統一為：「痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療後產生之高尿酸血症」，其中單純高尿酸血症已不在適應症範圍內，應特別注意。另公告仿單標準化內容，針對腎功能不全病人應依其肌胺酸酐清除率(creatinine clearance)調整劑量(如表五)。在此，再次提醒醫療人員，在處方使用 allopurinol 前，應仔細評估其適應症及病人本身疾病情形。

藥物間之交互作用也是過敏反應案例增加的因素之一^{6,14,15,20}，建立正確的用藥觀念及藥品查詢系統是必要的措施。經查閱申請藥害救濟案例之資料後發現，有許多案例發生史

表五 腎功能不全病人使用
Allopurinol 之建議劑量

肌胺酸酐清除率 (Creatinine clearance) mL/min	劑量
10 至 20	每日 200 毫克
3 至 10	每日不超過 100 毫克
<3	100 毫克，超過 24 小 的給藥時間，可能 是必須的

有些腎功能不全的病人，可能需要甚至更低的劑量，或是更長的劑量間隔時間。某些情況下，300 毫克每週兩次或更少，可能就足夠。

蒂文生氏-強生症候群之初期症狀與感冒類似，如：喉嚨痛、發燒、眼睛紅腫等，所以常被診斷為急性呼吸道感染或急性結膜炎，惟其處方藥物中，卻常見有抗生素（如：ampicillin、amoxicillin 等）涵蓋在內，經此併用下，可能會加速或加重嚴重過敏反應發生。病人就醫時應詳細告知本身疾病史及用藥史，同時醫療人員亦應對易導致不良反應的藥品提高警覺。

中研院生物醫學科學研究所於 2004 年在「藥物基因學」上有重大突破，研究發現服用 allopurinol 後會發生嚴重皮膚過敏反應者，全都帶有 HLA-B*5801 基因（人類白血球抗原基因型，主要的生理功能與免疫細胞辨識抗原有關）。若帶有此種危險基因標記，發生 SCARs 之風險比一般人

高 580 倍¹⁸。因此，若有家族相關病史者，於開藥前先作基因型篩檢，應可大大減低嚴重藥物不良反應之發生，且此種過敏性反應可能與家族遺傳有關²¹。另有研究發現，某些病人因服用 allopurinol 曾發生皮膚疹但在無其他藥物可供治療情形下，小量漸進式使用藥品可達到去敏化之目的。Allopurinol 之劑量從每人每日 0.05 毫克緩慢遞增，至服藥 25 日後增加到每人每日 50 毫克，研究中有 78% 的人可成功長期使用 allopurinol 而未出現先前之不良反應^{22,23}。

醫療人員於處方 allopurinol 時，應衛教病人於服藥期間若發現早期過敏症狀，如：搔癢、起小疹子時，就應主動回診並告知醫師；而病人也應隨時注意服藥後之變化，如出現發燒、皮疹、眼睛不適、口腔或嘴唇紅腫破皮或有血尿、排尿有刺痛感時，應立即停藥並回診，若能早期發現，適時投予藥物治療，對疾病之控制將會有極大幫助。同時也應建立民眾隨身攜帶「用藥過敏卡」或「記錄卡」之觀念，並於就醫時主動告知醫師所使用藥品，醫病之間若能建立良好溝通管道並善盡告知之權利義務之責任，則可避免因重複用藥所導致的悲劇。

展望

臨床上應用 allopurinol 於高尿酸

血症的治療仍相當廣泛，如何減少不良反應發生與權衡用藥得失，儼然成為重要的課題。藥害救濟制度之建立，除俾使正當使用合法藥物，卻因其不良反應導致傷患者，能獲得救濟外，尚盼透過彙整之分析資料提醒醫療從業人員及民眾注意用藥安全，並小心監測可能發生之不良反應，防患於未然。建立「用藥安全・安全用藥」的優質環境。

參考文獻

1. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 1995; 13: 56-68.
2. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123-9.
3. Roujeau JC et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *NEJM*. 1995; 333: 1600-7.
4. Muller P, Dubreil P, Mahe A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 478-81.
5. 陳桓崇 將尿酸藥引發的嚴重過敏：基因標記的發現. 中央研究院週報; 2005; 1028: 1-3.
6. Kumar A, Edward N, White MI, Johnson PW, Catto GRD. *BMJ*. 1996; 312: 173-4.
7. Khoo BP, Leow YH. A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol. *Singapore Med J*. 2000; 41: 156-60.
8. Russmann S, Lauterburg B. Life-threatening adverse effects of pharmacologic antihyperuricemic therapy. *Therapeutische Umschau*. 2004; 61: 575-7.
9. Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, Shimizu Y, Shimizu M. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23: 32-4.
10. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 70: 145-51.
11. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 436-40.
12. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76:

- 47-56.
13. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Phar.* 1993; 27: 337-43.
14. Jick H, Porter JB. Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia. *J Clin Phar.* 1981; 21: 456-8.
15. Rodevand E, Sletvold O, Kvande KT. Side effect of allopurinol. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004; 124: 2618-9.
16. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟案例分析。藥物安全簡訊 2005; 9: 20-4.
17. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 981-3.
18. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reaction caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 4134-9.
19. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 82-7.
20. DrugDex under the title of allopurinol. *Micromedex Inc.* 2005; Vol. 126.
21. Melsom RD. Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: 1301.
22. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 231-8.
23. Gillott TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: 85-6.

專題報導

減肥藥相關藥物不良反應通報分析

陳怡珊^{1,2}、謝維清^{1,2}

¹臺灣東區藥物不良反應通報中心、²慈濟醫院藥劑科

審稿：祝年豐¹、林慧玲²（¹三軍總醫院家醫科 醫師 ²國立台灣大學藥學系 副教授）

前言

肥胖症是現代社會，特別是已開發國家常見的一種疾病，也是多種慢性病的危險因子，包括：冠狀動脈疾病、高血壓、高脂血症、糖尿病、腦血管疾病、關節炎等¹。世界衛生組織於西元 2003 年發布新聞表示：肥胖症已成為日益嚴重的全球性問題，全世界體重過重人口已經超過十億，其中有至少三億的肥胖人口²。衛生署於 91 年彙整專家意見，將人體體重過重之切點訂在身體質量指數（body mass index, BMI）= 24 kg/m²，肥胖之切點訂在 BMI = 27 kg/m²，亦即：27 kg/m² > BMI ≥ 24 kg/m² 者定義為過重（overweight），BMI ≥ 27 kg/m² 定義為肥胖（obesity）³。根據 82-85 年第一次國民營養健康狀況變遷調查所得的資料推算，台灣男性和女性過重的人口分別為：23% 和 20%，肥胖的人口分別為：11% 和 13%⁴。

市面上減重產品五花八門，從各式各樣的減肥茶、減肥餐，到坊間極

為盛行的雞尾酒療法，因此因使用減肥產品導致之不良事件也時有耳聞，不勝枚舉，其中以 PPA（phenylpropanolamine）相關不良事件最為典型。PPA 為一種擬交感神經作用之胺類，臨床上 PPA 具有使血管收縮的作用，可解除鼻充血及腫脹，在高劑量也具有抑制食慾之作用。由於 PPA 可能引發高血壓之不良反應產生，因此造成出血性腦中風⁵，為此衛生署於 92 年 11 月 20 日註銷該成分使用於治療肥胖症之適應症，亦修訂「指示藥品審查基準綜合感冒劑」，要求綜合感冒藥將不再含有 PPA，改以其他同類成分取代。目前經衛生署核准使用之減肥藥僅有兩種，為 orlistat（Xenical®，羅氏鮮®）以及 sibutramine（Reductil®，諾美婷®），二者皆為處方用藥。Orlistat（Xenical®，羅氏鮮®），89 年 11 月 24 日取得衛生署許可，其核准之適應症為：配合低卡洛里飲食，適合肥胖病患的治療，包括有與肥胖相關

危險因子之病患。Orlistat 是一胃腸道脂肪分解酵素抑制劑，在胃腔及小腸腔中，藉由與胃和胰臟分泌的脂肪分解酵素在其活化的絲氨酸（serine）位置上形成共價鍵，使得已去活性的酵素無法將飲食中的脂肪（以三酸甘油的型式存在）水解成為可供吸收的游離脂肪酸及單酸甘油酯。因未經消化的三酸甘油酯是無法被體內吸收的，因此可以減少脂肪的攝取，達到體重控制的效果⁶。Sibutramine（Reductil®，諾美婷®）於 91 年 1 月 14 日獲衛生署許可，其適應症為：體重控制計劃之支持療法—BMI 大於或等於 30 kg/m² 的營養型肥胖病人、BMI 大於或等於 27 kg/m² 併有第二型糖尿病、高血脂等危險因子的營養型體重過重病人。Sibutramine 及其活性代謝物（M₁, M₂）可抑制正腎上腺素（noradrenaline）、血清素（serotonin, 5-HT）及多巴胺（dopamine）的再回收（reuptake）⁷。由動物及人體試驗之結果顯示：sibutramine 具有雙重的作用，包括：減少食物的攝取及增加能量的消耗，進而達減重的效果⁸。有鑑於國人龐大的減重人口，及層出不窮的減重不良事件發生，特就國內 orlistat 及 sibutramine 之藥物不良反應通報案例進行分析。

資料分析

本研究收集自九十年至九十四年十月的通報案件，通報個案基本資料詳見表一。調查期間相關藥物不良反應通報案件總計 50 例，其中 orlistat 有 2 件，sibutramine 有 48 件。通報案件大多集中於九十四年度，各年度之通報情形分別為：九十年 2 例、九十一年 3 例、九十二年 5 例、九十三年 8 例以及九十四年(1-10 月)32 例。通報來源以藥廠 43 例為最多，約佔總通報案件的 86%；醫院、診所通報件數僅佔 14%。通報者以藥廠 43 例最多，藥師 2 例（4%），醫師 2 例（4%），其他醫療人員 2 例（4%）。通報案例依性別分析，女性計 48 例（96%），男性計 2 例（4%）。不良反應主要發生於 20-49 歲間，約佔 80%。通報案例之 BMI 值小於 24 kg/m² 計 19 例（38%），其中有一例 BMI 值小於 18.5 kg/m²，為體重過輕之個案；BMI 介於 24 - 27 kg/m²，即過重者，計 12 例（24%）；BMI 介於 27 - 30 kg/m²，即輕度肥胖者，計 6 例（12%）；BMI 介於 30-35 kg/m²，即中度肥胖者，僅 2 例（4%）。

不良反應案件的特性彙整於表二。依不良反應的結果分析：危及生命的案例為一 34 歲男性病患，其 BMI 值為 26.1 kg/m²，疑似因服用 sibutramine 導致呼吸困能，嚴重度則評為重度。有 3 例為導致病人住院，其中兩例為服藥後肌肉僵直，於就醫

表一、通報個案來源及基本資料

項 目	個 數	百分比(%)
通報總數	50	100
orlistat	2	4
sibutramine	48	96
發生年度		
90	2	4
91	3	6
92	5	10
93	8	16
94 (1-10 月)	32	64
通報來源		
醫學中心	2	4
區域醫院	1	2
地區醫院	3	6
診所	1	2
藥廠	43	86
通報者		
醫師	2	4
藥師	2	4
其他醫療人員	2	4
藥廠	43	86
未知	1	2
個案基本資料		
性別		
男性	2	4
女性	48	96
年齡分佈		
20-29	8	16
30-39	18	36
40-49	14	28
50-59	4	8
60-69	2	4
未知	4	8
平均值(範圍) 38.1(21-65)		
身體質量指數 (BMI, kg/m ²)		
30-35	2	4
27-30	6	12
24-27	12	24

項 目	個 數	百分比(%)
18.5-24	18	36
<18.5	1	2
未知	11	22

後症狀緩解，另一例則為病患自行服用兩倍劑量，病患出現痙攣、失去意識而住院治療，與可疑藥品之相關性評為可能。需作處置以防永久性傷害的有 4 例，其中 2 例為疑似服用 sibutramine 而導致視力模糊及白內障，1 例為疑似 sibutramine 引起便秘及腹管，以上 3 例均評為可能，另有 1 例為疑似服用 sibutramine 導致流產，然此案例之相關性無法評估；其他類案例最多，共 41 例（82%）。依不良反應的嚴重度分析：輕度佔最多，共 20 例（40%）；其次為中度，計 15 例（30%）；重度案例為 3 例（6%），其中一例為前述的危及生命案例，一例為淚管阻塞且需手術處置，一例病患反覆性的出現皮膚紅疹、皮膚炎症狀，相關性均評為有可能；有 4 例（8%）其嚴重度未知，另有 8 例（16%）其嚴重度無法評估。不良反應之處置主要以停藥佔大部份，計 27 例（54%）；停藥並投與解藥者計 6 例（12%）；1 例減輕劑量。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 22 例（44%）；極有可能的有 12 例（24%）；有 6 例確定，有 1 例存疑，

表二、不良反應通報案件之特性

項 目	個數	百分比
不良反應結果		
危及生命	1	2
導致病人住院	3	6
需作處置以防永久	4	8
其他	41	82
未知	1	2
嚴重度		
輕度	20	40
中度	15	30
重度	3	6
無法評估	8	16
未知	4	8
藥物不良反應處置		
停藥	27	54
停藥，並投與解藥	6	12
減輕藥物劑量	1	2
其他	7	14
未註明	9	18
與可疑藥品相關性		
存疑	1	2
可能	22	44
極有可能	12	24
確定	6	12
無法評估	4	8
未評估	5	10
不良反應型態		
型態 A	20	40
型態 B	25	50
未評估	5	10
通報資料完整性分級		
Good data	5	10
Fair data	28	56
Poor data	13	26
未評估	4	8

4 例無法評估，5 例未評估。不良反應的型態 B 型，佔 50%，而 A 型佔了 40%，其餘 10% 未評估。通報資料之完整性，有 56% 屬 fair data，僅有 10% 為 good data。所有通報之不良反應症狀依發生率詳列於表三，其中 sibutramine 之通報案例中，以心悸佔最多件，共 13 例 (15.1%)，其次為紅疹 (8 例，9.3%)、呼吸困難 (8 例，9.3%)、失眠 (5 例，5.8%) 及子宮出血 (4 例，4.7%)。其他還有一些 sibutramine 常見的不良反應，包括：口乾、暈眩、心跳快速、便秘、噁心/嘔吐、水腫、中樞神經興奮、肌肉僵直、流產及視覺異常等不良反應。有一案例通報之不良反應為白血球低下，並無病患服藥前之白血球檢驗值，通報記錄中亦未註明其服藥後之白血球值，更無後續之追蹤，因此相關性無法評估。Orlistat 的兩個通報案例之不良反應則為：大便失禁及肝功能異常。

討論

Sibutramine

在心血管方面，sibutramine 之不良反應主要以心悸、心搏過速的案例較多⁷。本次分析之案例亦呈現類似趨勢。Hanotin 等報告顯示，每天服用 sibutramine 10mg 或 15mg 連續 12 週之病患，其心搏速度平均每分鐘約增加 4 次，此差異與安慰劑組比較具統計

上意義 ($p < 0.001$)⁹。Ryan 等則指出，sibutramine 引起的心搏過速與服用之劑量有相關性¹⁰。在血壓方面，由臨床試驗結果得知，每天服用 5-20mg sibutramine 會導致血壓正常病患或以藥物控制高血壓患者其休息時收縮壓及舒張壓平均增加 1~3 mmHg¹¹。然而，也有文獻指出與服用安慰劑組相較，服用 sibutramine 個案其血壓並無明顯升高¹²。由於上述不良反應，因此 sibutramine 不建議用於有心律不整、難治型高血壓等病史的病患，且建議於處方 sibutramine 2-4 週內需監測病患之心搏速度及血壓變化，若病患出現高血壓或其心跳 > 100 次/分鐘，則需考慮停藥¹³。此次通報案例中有一例疑似使用 sibutramine 導致心絞痛，病患於服用一週後明顯心絞痛發生，約停藥一週後緩解，所以懷疑是因服用 sibutramine 所引起之心臟不適。文獻檢索並未發現有類似報告，且病患同時併有高血壓、缺血性心臟病之病史，且持續於心臟內科追蹤治療，因此疾病之影響無法排除。不同於其他血清素釋放劑 dexfenfluramine 及 fenfluramine，sibutramine 尚未有導致肺動脈高血壓及心瓣膜疾病之報告¹⁴。然而因為此二種不良反應之發生率極低，因此仍需持續觀察 sibutramine 上市後安全性報告。

在中樞神經系統的不良反應中

以失眠佔大多數，發生率約 10.7%，其他如頭痛 (30.3%)、眩暈 (7.0%)、神經質 (5.2%)、焦慮 (4.5%) 等都十分常見⁷。服用 sibutramine 有 0.1% 的病患出現癲癇，雖然極為罕見，但仍於其藥品說明書中加註警語，建議小心用於癲癇患者^{7,13,15}。由於 sibutramine 會抑制血清素之再回收，因此與單胺酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI)、選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 及其他可能導致腦內血清素增加的藥物併用，可能會造成血清素症狀 (serotonin syndrome)。仿單建議開始 sibutramine 治療前，單胺酶抑制劑必須至少停藥兩個星期以上¹³。儘管 sibutramine 與精神異常等不良反應的相關尚未被確定，但一些零星的案例報告仍指出，當病患於服藥後出現焦慮等症狀時仍建議停藥，且病患於停用 sibutramine 後其症狀均獲得緩解^{16,17}。

Sibutramine 的懷孕分級為 C 級，雖然動物生殖試驗顯示其並無致畸胎性，但對人類懷孕的安全性尚未確立，因此懷孕期間不建議使用¹³。懷孕期間亦不建議進行減重計畫，因可能會干擾胎兒營養的攝取，進而影響胎兒發育。本報告有兩例通報為流產，一例為自然流產，另一例為人工流產，然兩例均因資料不足而無法評

估。至於子宮出血報告，雖然 sibutramine 引起出血原因不明，但若病人本身有出血傾向或併用已知會影響血液凝固作用藥物，則在服用 sibutramine 時需小心⁷。

西元2002年3月義大利政府因疑似 sibutramine 所導致的死亡的案例（50例不良反應通報中有2例死亡案例）而暫停 sibutramine 在該國之販售，並進行 sibutramine 再評估。此2例死亡案例其死亡原因與可疑藥品、病患本身疾病、或併用藥品之相關性，並無定論。EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)再評估 sibutramine 之效益性及危險性，於同年6月認為 sibutramine 之臨床的效益性仍勝過危險性，且死亡案例與 sibutramine 之相關性無法確立，但 sibutramine 用於特殊病患如同時併有心血管疾病的肥胖病人、同時併用多種藥物之族群者必須特別評估其禁忌症、注意事項以及藥物交互作用^{18,19}。

其他 sibutramine 常見的不良反應，尚有口乾(17.2%)、便秘(11.5%)、背痛(8.2%)、噁心(5.9%)，皮膚紅疹(3.8%)、肌肉痛(1.9%)、呼吸困難、周邊水腫等之發生率則較低⁷。

Orlistat

由於 orlistat 全身性吸收之量極少，因此系統性的不良反應較少見

²⁰。其不良反應報告以發生於胃腸道佔多數，主要是因其抑制脂肪的吸收所引起之相關不良反應，包括：油便、腹痛、大便失禁、噁心及胃脹氣等，上述不良反應在服藥第二年有大幅減少，例如：油便的發生率在服藥第一年和第二年分別為 20.0% 及 5.5%。一般而言，胃腸道不良反應大約發生在服藥後3個月內發生，大約50%的胃腸道不良反應於發生後一週內會緩解⁶。飲食中脂肪量愈高上述不良反應發生率愈高，因此病患在服用 orlistat 時需被告知以上之情形並建議控制飲食²¹。

曾有 orlistat 引起肝衰竭的案例報告，病患為 35 歲女性，在服用 orlistat 120 mg/day，三週後進行例行性的生化值檢測發現 AST 853 U/L、ALT 1016 U/L、GGT 215 U/L 但 bilirubin 是正常的。病人的意識是清楚的也無其他症狀。隨後病人肝炎病毒及自體免疫的檢測皆無異常的發現。而在服用 orlistat 的同時，也無其他的併用藥品。因此懷疑是 orlistat 所造成的肝臟損害，停用 orlistat。停藥約二週後，病人因肝臟衰竭而住院（AST/ALT：1094/1400 U/L）並在入院後 28 天進行肝臟移植²²。本次雖有一例通報疑似 orlistat 引起 AST、ALT 上升，分別為 186 U/L、460 U/L，於停藥後 3 週恢復，然而因其服藥前沒有相關檢驗可供參考，因此相關性難以評估。

表三、不良反應症狀

不良反應症狀	個數	百分比(%)
心悸	13	15.1
紅疹	8	9.3
呼吸困難	8	9.3
失眠	5	5.8
子宮出血	4	4.7
口乾	3	3.5
暈眩	3	3.5
心跳快速	2	2.3
心絞痛	2	2.3
便秘	2	2.3
噁心/嘔吐	2	2.3
週邊水腫	2	2.3
中樞神經興奮	2	2.3
肌肉僵直	2	2.3
流產	2	2.3
視覺異常	2	2.3
過敏反應	1	1.2
無力	1	1.2
心跳緩慢	1	1.2
高血壓	1	1.2
週邊血管疾病	1	1.2
肝功能異常	1	1.2
齒齦炎	1	1.2
痔瘡	1	1.2
口腔潰瘍	1	1.2
大便失禁	1	1.2
白血球低下	1	1.2
發紺	1	1.2
肌肉痛	1	1.2
健忘	1	1.2
焦慮	1	1.2
昏迷	1	1.2
痙攣	1	1.2
惡夢	1	1.2
敵意	1	1.2
神經病變	1	1.2
嗜睡	1	1.2

不良反應症狀	個數	百分比(%)
顫抖	1	1.2
白內障	1	1.2
乾眼	1	1.2

在一為期兩年的研究發現，服用 orlistat 的病人中，有 41 位病人的脂溶性維生素偏低，而在安慰組則只有 18 位有偏低的現象²³。雖然長期服用 orlistat 是否需補充脂溶性維生素仍未成定論，然而均衡的飲食仍是最適當的選擇，且定期監測血中維生素 A、D 及 E 是有需要的。

結語

與一般處方藥不同的是，許多民眾會在沒有醫師診斷、處方的情況下自行使用減肥藥物，甚至還有可能因此而買到假貨，本次分析案例中即有一例為此情形。在 orlistat 及 sibutramine 正式取得衛生署許可前，坊間早已聲名大噪，其非經醫師處方取得的用量實難想像。因此，當發生相關不良反應時是否能有適當、及時的處置及通報實在令人擔憂。此次分析案例雖僅佔國人減重人口的一小部份，但由其 BMI 值之分佈可觀察到，使用減重藥物的人口並不僅僅侷限於過重、肥胖的個案。正確減重本身是一種健康促進的行為，而正確減重的第一步仍是建議按部就班，先從飲食控制著手及適當運動，特殊病患

如合併糖尿病或高脂血症之患者或個案 BMI 值 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，則可在醫師之評估、處方下使用合法的減重藥，為求快速減重而逕自服用藥物或不明藥品，反而會導致難以收拾的不良後果值得吾人警惕與小心。

參考文獻

- Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; **119**:655-660.
- Available URL:
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>
- Available URL:
http://www.doh.gov.tw/cht/content.aspx?dept=R&class_no=25&now_fod_list_no=3942&array_fod_list_no=&level_no=2&doc_no=32&show=
- Available URL:
[http://www.doh.gov.tw/ufile/Doc/200511_侯署長衛教週報\(8\).doc](http://www.doh.gov.tw/ufile/Doc/200511_侯署長衛教週報(8).doc)
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000; **343**:1826-1832.
- PDR® entry for Xenical Capsules. Micromedex Inc. 2005; **126**.
- PDR® entry for Meridia Capsules (Abbott). Micromedex Inc. 2005; **126**.
- Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel antiobesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; **21**: S25-29.
- Hanotin C, Thomas F, Jones SP, et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patient: a dose-ranging study. *Int J Obes* 1998; **22**:32-38.
- Ryan DH, Kaiser P, Bray GA. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obes Res*. 1995; **3** Suppl 4: 553S-559S.
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; **7**:189-198.
- Finer N, Bloom SR, Frost GS, et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab* 2000; **2**:105-112.
- “亞培”諾美婷膠囊仿單。 Available URL :
<http://www.abbott.com.tw/pharma/pharma.htm>
- Gardin JM, Schumacher D, Constantine G, et al. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA*. 2000; **283**(13):1703-1709.
- Bray GA, Ryan DH, Gordon D, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obesity Research* 1996; **4**(3):263-270.
- Talbinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(12):2057-2058.

17. Binkley K, Knowles S. Sibutramine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2002; **159**(10):1793-1794.
18. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products Meeting of 25 to 27 June 2002 [press release]. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/306502en.pdf>.
19. Leung WYS, Thomas GN, Chan JCN et al. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003; **25**(1) :58-80.
20. Zhi J, Melia AT, Eggers H et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995; **35**:1103-1108.
21. DrugDex under the title of orlistat. Micromedex Inc. 2005; **126**.
22. Montero JL, Muntane J, Fraga E, et al. Orlistat associated subacute hepatic failure (letter). *J Hepatol* 2001; **34**:173.
23. Sjostrom L, Rissanen A, Andersent T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; **352**:167-172.

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：回德仁 高純琇
編輯委員：史明偉 回德仁 李炳鈺 林慧玲 高純琇 張上淳 陳本源 陳燕惠 許蓓文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：王惠珀 林敏雄 胡幼圃 廖繼洲
地址：100 台北市中正區金華街 19-1 號 1 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：冠順印刷事業有限公司
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄