



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2011.Dec. Vol 36

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.....	7
國內藥物不良品回收事件.....	8
醫材回收事件.....	8

專題報導

南區某教學醫院 99 年藥物不良反應通報分析報告.....	9
藥品引起之低血糖案例分析.....	15
全國藥物不良反應通報系統「藥物引起之肝毒性」通報資料分析.....	22

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

一、藥品安全資訊

1. 食品藥物管理局提醒使用 topiramate 成分藥品應注意事項（2011 年 10 月 6 日刊於 ADR 網站）

澳洲 TGA 近期提醒大眾注意，TGA 核准含 topiramate 成分藥品之適應症為癲癇治療和成人偏頭痛之預防，並未核准用於協助控制體重。TGA 曾接獲病人因適應症外使用 topiramate 作為控制體重而發生 acute closed angle glaucoma（急性隅角閉鎖青光眼）之嚴重不良反應，特別提醒醫療人員及病人，該成分藥品之適應症以及服用此藥可能發生嚴重腎臟及眼球的不良反應、降低賀爾蒙避孕藥之療效、孕婦服用將可能中斷胎兒生長或造成先天性缺陷等風險，因此鼓勵醫師通報不良反應，並且提醒病人「控制體重」並非 TGA 核准之適應症，風險更高。

經查，衛生署未曾核准含topiramate成分作為輔助控制體重之用途，所核准之該成分藥品製劑許可證共有18張，核准之適應症為「用於成人及二歲以上兒童局部癲癇或併有Lennox-Gastaut症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於partial onset seizure病患之單一藥物治療、預防偏頭痛」。該藥品屬於醫師處方用藥，醫師需依病人之病情詳予診斷後開立處方，病人亦應遵循醫師指示服用藥品，另外孕婦為該藥品之禁忌症，其他服藥後可能發生之不良反應包括急性近視及次發性隅角閉鎖青光眼、肝功能降低、腎結石、自殺傾向、代謝性酸中毒等，均已詳載於藥品仿單中。

基於服用抗癲癇藥品可能引起自殺傾向，衛生署陸續於97年、98年、99年提醒醫師為病患處方抗癲癇藥品時應告知病患或其家屬，服藥後可能出

現自殺意念或行為，宜嚴密監視病患用藥安全。且於 100 年 2 月行文予臺灣醫學會、臺灣肥胖醫學會等相關醫藥公（學）會，請其轉知會員，衛生署未曾核准 topiramate 成分藥品用於控制體重，美國曾有 23 案例，疑似服用 topiramate 藥品引起「急性近視及次發性隅角閉鎖青光眼」之不良反應報告案例，因此再次呼籲衛生署核准之適應症為癲癇症與偏頭痛之預防，病人切勿自行購買服用，醫師處方該藥品時亦應審慎評估臨床效益與風險，以避免嚴重不良反應之發生。

摘自：<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-topiramate-111004.htm>

2. 食品藥物管理局說明禮來公司主動下市 drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) 藥品 (2011 年 10 月 26 日刊於 ADR 網站)

禮來公司根據一項新的臨床試驗結果顯示，Xigris® [中文商品名：除栓素注射劑，成分 drotrecogin alfa (activated)] 雖然於安全性方面無新的發現，但卻無法增加嚴重敗血症及敗血性休克等高死亡危險群病人之存活率，因而對該產品之整體風險效益產生疑慮，該公司於 100 年 10 月 25 日決定自主性將該產品自全球市場撤離，並呼籲不應使用 Xigris® 治療於新病人，而正在使用 Xigris® 治療之病人應停止治療，同時聲明該產品會立即下架，且儘速主動將該產品撤離市場。

經查，衛生署核准含 drotrecogin alfa (activated) 成分藥品，為衛署菌疫輸字第 000786 號除栓素注射劑 (Xigris® powder for solution for infusion) 5 公絲、20 公絲，作為成人重度敗血症伴隨急性器官功能異常且病患為高死亡危險族群，該品主要被使用於大型醫療院所之重症急診科。根據最近完成的一項臨床試驗結果顯示，Xigris® 組的病人 (N=846)，用藥後 28 天死亡率為 26.4%；而安慰劑組的病人 (N=834)，則為 24.2%，該試驗未顯示 Xigris® 之療效，基於療效疑慮，禮來公司決定將該產品自主性地自全球市場撤

離，臺灣禮來公司表示尊重原廠決定，該產品亦將自臺灣市場撤離。為保護病人用藥安全，食品藥物管理局將督促台灣禮來公司儘速完成該產品之下架與回收。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm277143.htm>

3. 食品藥物管理局提醒使用 bevacizumab 成分藥品須注意卵巢衰竭之不良反應 (2011 年 11 月 18 日刊於 ADR 網站)

加拿大近期發布 bevacizumab 成分藥品 (國內藥品名稱癌思停, Avastin®) 之用藥安全資訊, 依據一項以含該成分藥品作為第二期和第三期結腸癌輔助治療之臨床試驗發現, 女性病人於停經前使用含該成分藥品輔助治療時, 發生卵巢衰竭之風險較對照組為高, 因此發布警訊提醒醫師注意。經查, 國內該藥品之許可證持有廠商已向衛生署表示, 擬將該臨床試驗結果刊載於中文仿單, 以提醒醫療人員注意, 將於擬訂中文仿單內容後, 儘速向衛生署提出仿單更新之申請。食品藥物管理局同時將發布風險溝通表, 提醒醫師注意, 並持續監測該藥品之安全性。

經查, 衛生署核准含有 bevacizumab 成分之藥品, 中文藥品名稱為癌思停注射劑, 作為癌症治療使用。另查, 全國藥物不良反應通報資料, 尚無疑似使用該成分藥品導致卵巢衰竭之通報案件。

食品藥物管理局提醒醫師為病患處方含該成分藥品時, 宜審慎評估其風險與效益, 並嚴密監控病人不良反應之發生。同時提醒病人, 如有任何身體不適或疑問, 應儘速回診原開立處方醫師。

摘自：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/avastin_6_

hpc-cps-eng.php

4. 食品藥物管理局提醒使用 dabigatran 成分藥品須注意嚴重出血之風險 (2011 年 12 月 13 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 針對 dabigatran (商品名稱普栓達, Pradaxa®) 上市後發生之嚴重出血事件報告進行評估。雖然出血事件為抗凝血劑已知之不良反應, 且其藥品仿單均已載明, 現階段認為: 依據藥品仿單資訊使用 dabigatran 成分藥品仍具有其重要之臨床效益, 美國 FDA 將進一步評估使用 dabigatran 是否有高出預期的出血風險。

經查, 衛生署於 100 年 7 月 13 日核准含 dabigatran 成分藥品, 所核適應症為「預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞」, 仿單之「警語與注意事項」章節已刊載「Pradaxa® 會增加出血風險, 而引發嚴重且有時可能致命的出血...」。該成分藥品為監視中新藥, 監視期自 100 年 7 月 13 日至 105 年 7 月 13 日, 藥商於此期間需積極蒐集國內外臨床使用之安全資訊, 定期檢送至衛生署食品藥物管理局, 食品藥物管理局將持續嚴密監測該藥品之安全性。

食品藥物管理局提醒醫師為病患處方含該成分藥品時, 宜審慎評估其風險與效益, 並嚴密監控病人服藥後是否有出血症狀之發生。同時提醒病人, 如有身體出現不正常瘀青或紅斑、出血不止、解黑便或紅棕色尿液...等情形, 應儘速回診原開立處方醫師, 不可擅自停藥。

摘自:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm282820.htm>

5. 食品藥物管理局說明使用含 drospirenone 成分藥品之再評估結果 (2011 年 12 月 19 日刊於 ADR 網站)

因國外近期有文獻報告新一代避孕藥 drospirenone 成分藥品可能增加深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis) 或肺栓塞之風險，食品藥物管理局為確保病人用藥安全，彙整國內、外相關安全性資料及研究報告，於 100 年 12 月 7 日召開藥品安全評估諮議小組會議，重新評估該成分藥品之風險與臨床效益，評估結果摘要如下：

- (1) 依目前各國文獻及相關研究報告，尚沒有一致性的結論，且無確實證據支持 drospirenone 成分藥品較其他荷爾蒙避孕藥具較高導致栓塞的風險。
- (2) 目前該成分藥品用於避孕之臨床效益仍大於風險，深部靜脈栓塞或肺栓塞屬罕見之不良反應，且其仿單已載明血栓及肺栓塞等相關風險。
- (3) 除非有更明確之新證據支持使用該成分藥品有較高導致栓塞疾病的風險，目前暫時維持現況。

經查，衛生署核准含有 drospirenone 成分之製劑許可證共有 3 張，包括「悅姿錠 (Yaz®)」，核准適應症為：「避孕及治療有避孕需求且選擇使用口服避孕藥的婦女之中度痤瘡」；「悅己膜衣錠 (Yasmin®)」，核准適應症為：「口服避孕藥」；「安吉麗 (Angeliq®)」，核准適應症為：「治療停經一年以上婦女之更年期症候群」。均屬於醫師處方藥品，民眾不可在無醫師處方箋之情形下自行購買。

食品藥物管理局自 93 年起已多次發布公告及新聞稿，提醒醫療人員及婦女需注意血栓形成之風險，該成分藥品之仿單也均已載明可能增加血栓形成風險等警語。食品藥物管理局再次提醒醫師，處方該類藥品前應謹慎評估，病人如有可能發生栓塞之危險因子應更加小心使用。醫療人員於病人服藥期間應注意可能發生栓塞、血栓及其他血管疾病之不良反應；病人服藥期間如有任何身體不適或疑問，應儘速回診原處方醫師，不可擅自停藥。此外，該類藥品應經醫師診斷後，依病患個別情形處方給藥，切勿自行購買使用。

摘自：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/multaq_3_hpc-cps-eng.php

二、醫材安全資訊

1. Central Vascular Access Devices 安全警訊(2011年10月27日刊於ADR網站)

醫材名稱： Central Vascular Access Devices

警訊摘要：儘管中央靜脈插管（central vascular access devices，也稱作 central venous catheters 或是 implantable ports）被認為是安全，也被認為是在提供需要靜脈內醫療病人的一項方便工具，Health Canada 認為導管由於壓力和碎裂而造成的導管脫落，會導致之後接連的遠端部件損壞。這類醫材通常使用於提供可方便的對血管系統重複進行藥物、液體、營養液和常見的血液傳輸。導管脫落的問題可視作無法從導管線或注射口抽取血液，或是被視作在進行灌流過程時，偶爾發生的胸痛或心律不整。導管脫落問題而產生的表現很多樣化，某些有碎裂導管的病人甚至毫無症狀發生。大多數的報導案例是有關於碎裂導管移位至肺動脈或是心臟。

為了減少上述併發症的風險，加拿大衛生部提出如下建議：

- (1) 重新檢查相關設備的標示，特別是關於警告和植入物。
- (2) 對於該導管夾斷問題的早期跡象保持警戒。當血液不能從導管通過等問題，停止使用導管線，並依據需要執行胸部 X 光檢查。
- (3) 考慮照胸部 X 光，以追蹤患者長期使用中央靜脈插管。

摘自：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/central_vascular-veineux_nth-aah-eng.pdf

國內藥物不良品回收事件 醫材回收事件

1. “柯惠”單次使用性釘匣回收警訊（2011年12月05日刊於ADR網站）

醫材名稱：Duet TRS

製造商：Covidien 公司

受影響規格：DUET4535A，DUET4548A，DUET6035A，DUET6048A

警訊摘要：從海外的製造商得知此類產品的在滅菌過程中，包裝有產生裂縫的狀況，可能無法保證無菌和水分的確效，基於產品的功效和無菌的影響，故收到的報告與確認後執行部分批號的召回。

國內情形：經查，台灣泰科醫藥股份有限公司表示：目前相關產品皆已回收完成並存放於倉儲，其中台灣泰科醫藥股份有限公司進口之樣品有101件已於8/10寄回新加坡亞洲營運總部；另72件則於9/8寄回。經銷商佳醫健康事業股份有限公司【註】之2,860件亦已於9/20全數寄回新加坡亞洲營運總部。

註：佳醫健康事業股份有限公司為台灣泰科公司登記衛署醫器輸字第021754號許可證授權進口之唯一經銷商。

摘自：<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-4514>

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享。來稿請寄：100 台北市中正區羅斯福路一段32號2樓 藥物安全簡訊 編輯組收。請洽：(02) 2396-0100 分機208 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw

專題報導

南區某教學醫院 99 年藥物不良反應通報 分析報告

大林慈濟綜合醫院藥劑科 黃舒純、莊美華

審稿：陳昭姿（醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 醫學進階教育中心主任）

前言

藥物不良反應的發生會造成醫療成本的浪費，特別是嚴重且可預防之藥物不良反應，可預防之藥物不良反應可視同為『用藥疏失』，如何避免可預防藥物不良反應之發生應是我們所探討之重點。各醫療機構應積極鼓勵第一線醫療人員(如醫師、藥師、護士和其他醫事人員)發現及通報藥物不良反應，且促進病患用藥安全的最終目標就是在於避免病患受到傷害。

藥物不良反應通報流程

衛生署於民國 87 年成立「藥物不良反應通報系統」，其用意在於建立國內的藥物用藥安全資料庫，並經由案例的資料分析進一步發覺未知的、少見的藥物不良反應，並進而採取必要的預防措施，以提升民眾的用

藥安全^{1,2}。醫院秉持相同的理念，制定出藥物不良反應通報流程(如圖一)，收集各部門醫療人員發現的藥物不良反應，再經由藥事部門專責藥師進一步加以統整、評估、分析及通報。

通報成果

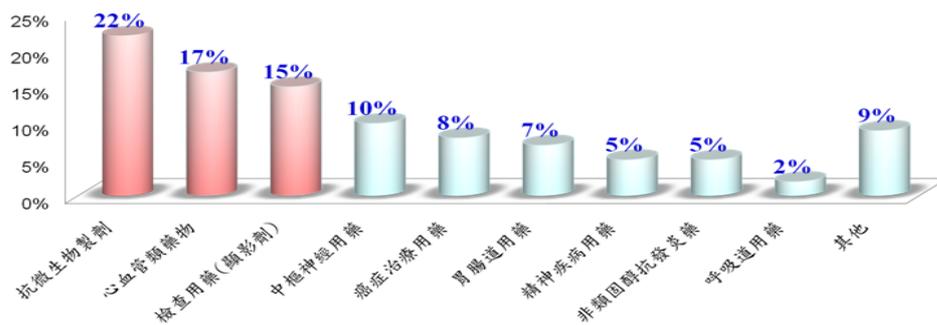
以回顧性的方式，對某區域教學醫院 99 年度 240 例藥物引起不良反應的報告進行分析評估，目的在了解不良反應的藥物及症狀，為臨床安全合理用藥提供警示與參考。藥物不良反應案件的藥物種類中，以抗微生物製劑最高，有 53 例，佔 22%，其次為心血管類藥物，有 41 例，佔 17%，檢查用藥(顯影劑)，有 35 例，佔 15%(如圖二)。

藥物不良反應的症狀以皮疹最為常見，有 86 例，佔 36%，經過相

圖一 藥物不良反應通報流程



圖二 藥物不良反應案件之藥物種類



應的治療均恢復正常。其他症狀還包含血小板減少症，有 10 例，佔 4%；肝臟酵素異常增高，有 7 例，佔 3%。經評估分析後，藥物不良反應的可能原因以藥理作用占大多數，有 108 例，佔 45%；其次為特異體質，有 105 例，佔 44% (如圖三)。對於藥物不良反應的處理方式以停藥且需另一藥物矯治最多，有 88 例，佔 37%；其次為停藥有 46 例，佔 19% (如圖四)。藥物不良反應的嚴重度以非嚴重不良反應為主，有 139 例，佔 60%，其中要特別注意的是在危及生命的案例 (如圖五)。危及生命的案例有 2 件，分別為 furosemide 引起的毒性表皮壞死溶解症以及 chlorzoxazone、acetaminophen 與 aceclofenac 引起的過敏性休克。

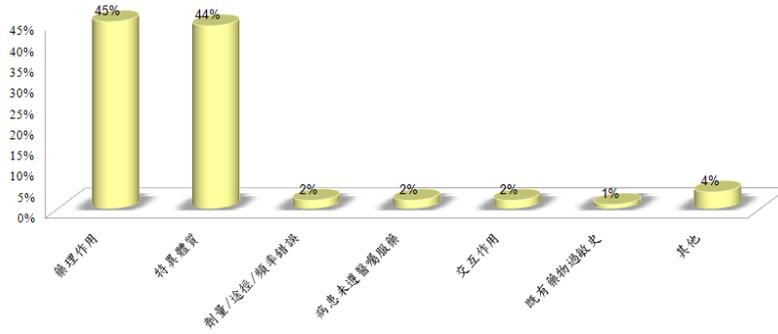
可預防的藥物不良反應又可視同為用藥疏失，舉例來說：因醫師未確實建立藥物過敏史，而導致病患再次發生相同的藥物過敏情形，或者是 vancomycin 輸注速率過快導致的紅人症候群 (red man syndrome) 等，此類用藥疏失是藥事人員應積極介入探

討的重點。99 年度某區域教學醫院通報的藥物不良反應案件中，共有 53 件歸納為可預防的藥物不良反應。評估是否為可預防的藥物不良反應，主要是根據藥物使用的合理性進行評估，評估條件包括：劑量、頻率、途徑與適應症 (含過敏史評估)。根據某區域教學醫院制定的「藥物不良反應通報作業標準」記載，當藥師發現或接獲藥物不良反應案件時，需至線上填寫藥物不良反應通報表，並且逐一評估藥物使用劑量、頻率、途徑與適應症的合理性，藉此釐清導致藥物不良反應發生的原因，當上述的任何一項評估結果為「否」時，就歸納為可預防的藥物不良反應，然後再藉由案例的分析進一步發覺待改善之處，並進而採取必要的預防措施。以下案例為可預防之藥物過敏事件，藉由此事件進行系統性分析，檢視及加強過敏史控管機制，以避免同類型不良事件再次發生。

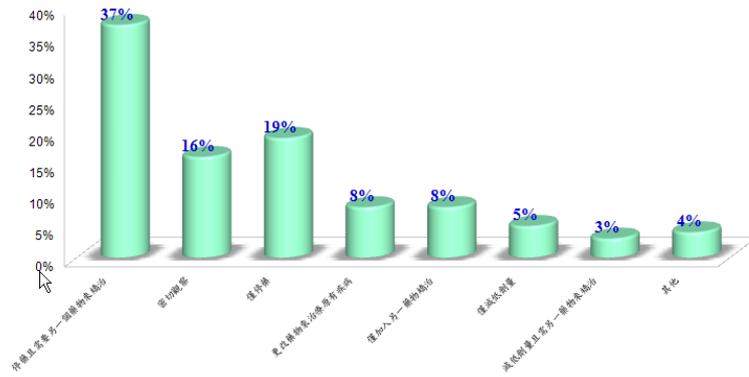
可預防藥物不良反應之個案描述

黃先生，41 歲，罹患肺癌多年。99 年 1 月 18 日至胸腔內科門診就

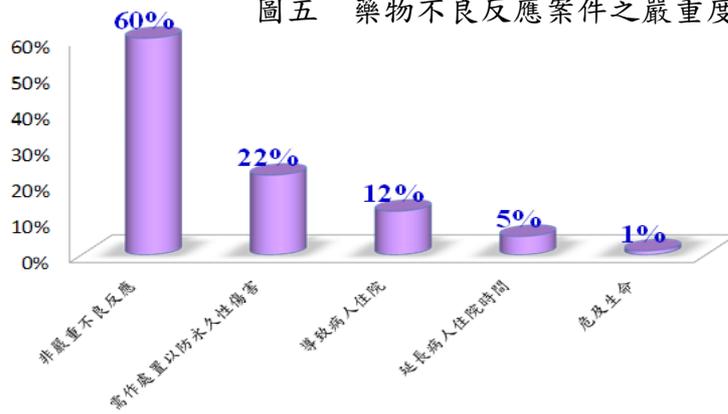
圖三 藥物不良反應案件之可能原因



圖四 藥物不良反應案件之處理



圖五 藥物不良反應案件之嚴重度



醫，當日醫師安排其進一步接受 chest lungs/pleura CT 檢查。1 月 23 日，黃先生因檢查之需求而使用 iohexol 70 ml IV。在做完檢查後，黃先生的右小腿及背部出現紅疹，經醫師初步的診察懷疑是 iohexol 引起的藥物不良反應，故請黃先生多喝水和休息，並且填寫藥物不良反應通報單。而黃先生在經過多喝水和休息後，紅疹的情形已消退。

藥師在評估此藥物不良反應案件時，發現黃先生曾經於 98 年 2 月 23 日接受 chest lungs/pleura CT 檢查使用 iohexol，當時也出現紅疹的情形，但醫師僅將黃先生過敏的情形記載於電子病歷的 SOAP 中，而非記載於藥物過敏史的欄位，所以才會造成本次用藥疏失的發生。於是，藉由此案件進行下列預防措施的擬定與實施。

藥物不良反應事件之改善措施探討

99 年 3 月，藉由用藥安全暨藥物不良反應工作小組的檢視—1~2 月顯影劑過敏通報件數共 5 件，其中未登錄電子病歷件數為 5 件(100%)。評估

後發現當病患因顯影劑導致過敏症狀時，醫師其實只有在紙本病歷中記錄病患過敏史，此做法並無法達到程式控管效果，對病患的用藥安全確實是重大的隱憂，因此，透過用藥安全暨藥物不良反應工作小組與放射科跨團隊的合作提出下列的改善措施：(1)當病患因藥物導致過敏症狀發生時，醫師需在電子病歷建立過敏史，藥師一週後追蹤確認過敏史輸入紀錄；(2)藥物不良反應負責藥師需提供用藥紀錄卡及衛教病患；(3)電話聯繫三次，一個月內未完成過敏史紀錄醫師建議訊息並回饋予科主任與醫師。

藥物不良反應的原因可分類為可預防和不可預防兩大類，針對不可預防的藥物不良反應(例如：個案特異體質原因所引發之過敏症狀)，經藥事管理委員會討論與決議進行下列過敏程式控管機制：(1)強制控管：penicillin 類藥物過敏、與過敏藥物同成分之藥物(含複方品項)；(2)警示提醒：與過敏藥物同藥理分類藥物，例如：sulfa drugs、NSAIDs 或

cephalosporin 類抗生素。此外，為確保病人用藥安全，當確認病人有或無藥物過敏史時，醫師需於系統中輸入過敏記錄，如此程式才能進行過敏警示與控管，進而避免不良反應再次發生。

結論

藥物不良反應除了可能會導致患者的疾病惡化，甚至延長住院時間及增高死亡率，增加醫療花費³⁻⁵。本報告希望藉由藥物不良反應通報案件的分析、檢視，來監測、警示藥物不良反應，並進一步預防藥物不良反應的發生。

參考文獻

1. 高純琇, 回德仁, 陳本源, 李炳鈺, 謝維清, 陳燕惠, 王惠珀。全國藥物不良反應通報系統。台灣醫學 2005;9(1):54-62。
2. 廖芬芬, 陳啓佑, 黃耀斌, 楊紫麟。某醫學中心藥品不良反應的案例分析。台灣臨床藥學雜誌 2008;16(4):54-74。
3. Pedros C, Vallano A, Cereza G, et al: An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. Drug Saf 2009;32:72-83.
4. Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, et al: Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. Ann Pharmacother 2008;42:1491-1496.
5. 全國藥物不良反應通報中心 <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>

藥品引起之低血糖案例分析

陳信宏、翁益基、陳綺華

佛教慈濟綜合醫院台中分院藥劑科

審稿：陳昭姿¹、黃婉翠²（¹醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 醫學進階教育中心主任、²國泰綜合醫院藥劑科主任）

前言

低血糖對於健康的成年人來說並不常見，卻有可能發生在有糖尿病或其他疾病的病人身上，其造成的原因可能是年齡、飲食習慣、疾病或藥品，當中最常見的原因是藥品所引起的¹。低血糖出現的症狀大多為饑餓、頭暈、發抖、冒冷汗，較嚴重可能出現情緒或行為模式改變、意識模糊甚至昏迷的情形，雖然低血糖很少出現致命的案例，但對於疾病病程變化、病人住院天數、醫療資源花費仍有一定的影響，所以需有緊急處置以免產生嚴重的後遺症。根據一篇系統性回顧性文章顯示，因藥品不良反應導致病患住院中有 23% 為藥品引起低血糖；而此原因佔所有住院人數之 4.4%²。本次研究針對全國藥物不良

反通報系統中，使用藥品導致低血糖之案例，統計並分析其可能發生原因與相關可疑藥物，供醫療人員及民眾參考。

資料分析

本研究收集了 1998 年 7 月 1 日至 2011 年 7 月 15 日止所有全國藥品不良反應通報中與低血糖相關之案件，共計 132 例。通報個案基本資料分析詳見表一。通報案件依性別分析，男性 59 例（44.7%），女性 73 例（55.3%）。發生低血糖的年齡以 50-89 歲居多，約佔總通報案件之 68.2%，有 25 例未註明（18.9%）。不良反應結果分析詳見表二，針對不良反應後果而言，有 2 例為死亡案例；其中一例為藥品臨床試驗（SAE）通報案件—肝癌患者，使用 sunitinib 後

表一、通報個案基本資料分析

項目	個案數	百分比
性別		
男	59	44.7%
女	73	55.3%
年齡		
0-9	5	3.8%
10-19	3	2.3%
20-29	2	1.5%
30-39	1	0.8%
40-49	2	1.5%
50-59	17	12.9%
60-69	23	17.4%
70-79	31	23.5%
80-89	19	14.4%
≥90	4	3.0%
未知	25	18.9%
總計	132	100.00%

發生低血糖導致意識不清，最後病患因本身疾病惡化而死亡。另一例為安養院病患，有高血壓及糖尿病病史，因腎盂性腎炎（pyelonephritis）開立 levofloxacin 500mg daily，投與藥品後發生低血糖且意識喪失等症狀，緊急轉院檢查後醫師診斷為 hypoglycemic encephalopathy，並停止繼續投與 levofloxacin，最後病患因其它相關併發症導致死亡，經評估後此案例與藥品相關性評為可能。另以藥

物不良反應型態而言，有 79.5% 為型態 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）；20.5% 為型態 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）。藥物不良反應之處置方式中以停藥並投與解藥（34.8%）佔大多數，其次為未停藥但投與解藥（8.3%），有 5.3% 需以急救處置，而減輕藥品劑量並投與解藥及未處理但密切觀察之比率皆佔 2.3%。依不良反應之嚴重度分析，七成以上的個案為中度（需治療、導致住院或延長住院時間至少一天）（75.8%），重度（導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形）與輕度（無需治療、不用解藥）的比例分別為 11.4% 及 9.1%，另外有 5 例無法評估。

依不良反應與藥物相關性分析：多數案例為極有可能與可能，分別為 54 例（40.9%）與 51 例（38.6%），僅有 1 例為確定，有 11 例存疑，3 例無法評估，4 例資料不全，8 例不相關。

表二、不良反應結果分析

項目	個案數	百分比
不良反應後果		
危及生命	8	6.1%
死亡	2	1.5%
延長病人住院時間	5	3.8%
非嚴重不良反應	27	20.5%
需作處置以防永久性傷害	41	31.1%
導致病人住院	49	37.1%
藥物不良反應型態		
A	105	79.5%
B	27	20.5%
藥物不良反應之處置		
停藥	10	7.6%
停藥，並投與解藥	46	34.8%
停藥、改變藥物治療	5	3.8%
投與解藥，並改變藥物治療	10	7.6%
未停藥，但投與解藥	11	8.3%
減輕藥物劑量	7	5.3%
減輕藥物劑量，並投與解藥	3	2.3%
未處理，密切觀察情況	3	2.3%
急救	7	5.3%
其他	29	22.0%
未說明	1	0.8%
不良反應之嚴重度		
輕度	12	9.1%
中度	100	75.8%
重度	15	11.4%
無法評估	5	3.8%
相關性		

項目	個案數	百分比
無法評估	3	2.3%
資料不全	4	3.0%
存疑	11	8.3%
可能	51	38.6%
極有可能	54	40.9%
確定	1	0.8%
不相關	8	6.1%

表三、可疑藥品分類整理§

藥理分類	個案數	百分比
Antidiabetic	84	79.2%
Sulfonylurea	38	35.8%
Insulin	32	30.2%
Meglitinide	7	6.6%
Biguanide	5	4.7%
Thiazolidinedione	1	0.9%
Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor	1	0.9%
Analgesic	6	5.7%
Antibiotics	5	4.7%
Neurological agent	4	3.8%
Antineoplastic	3	2.8%
Cardiovascular agent	1	0.9%
Antihyperlipidemic	1	0.9%
代謝、營養製劑	2	1.9%

§.僅包含藥品相關性為可能、極有可能、確定之案例

表四、可疑藥品通報數量前十名統計§

藥名	個案數	百分比
Insulin	32	30%
Glibenclamide	17	16%
Glimepiride	11	10%
Indometacin	6	6%
Glipizide	5	5%
Repaglinide	5	5%
Metformin	4	4%
Gliclazide	2	2%
Nateglinide	2	2%
Sunitinib	2	2%

§. 僅包含藥品相關性為可能、極有可能、確定之案例

取相關性分析包含“可能”、“極有可能”與“確定”之可疑藥品做藥理分類分析(詳見表三),共計106例,其中降血糖用藥之比例最高,共計84例(79.2%),其中以sulfonylurea類數量最多佔35.8%,insulin類亦有30.2%;其餘藥理分類依序為解熱鎮痛用藥(5.7%)、抗生素(4.7%)、神經科用藥(3.8%)、抗腫瘤用藥(2.8%)、代謝及營養製劑(1.9%)、心血管及降血脂藥品各僅有1例(0.9%)。

通報之可疑藥品前十名中降血糖藥品佔8項,其中注射型insulin通報件數最多,共計32例,其次為

glibenclamide(16%)及glimepiride(10%);而非降血糖藥部分以indomethacin被通報件數最多,共有6例,其次為sunitinib有2例。

討論

降血糖藥品

以藥品藥理分類而言,降血糖藥品的使用無疑是藥物引起低血糖的主要類別,而糖尿病病友也一直是此種副作用的高危險族群,特別對於老年人或同時合併肝、腎功能不全、嚴重大、小血管併發症時,低血糖是一個具有潛在致命性的症狀;而低血糖副作用也一直是近年來藥廠研發新型降血糖藥品極力克服的方向之一。依統計資料顯示最常發生的藥品項為胰島素(insulin),市面上胰島素的產品相當多樣,均以注射方式給藥,具有快速達到降低血糖的效果,因此,其發生低血糖的危險性較口服方式高;目前多數是以基因重組技術生產的人類胰島素類似物,與人類胰島素不同的地方在於結構位置之取代物差異,而各種胰島素也因其結構取代基不同造成作用時間長短差

異，分為長、中、短效型，大致比較上，在使用適當劑量情況下長、中效與短效胰島素與血糖控制的效果相似，而在安全性比較上，使用長、中效胰島素的病人其夜間或整體發生低血糖的危險較短效型的病人少³；32例通報案件中，僅13例有確實通報品項，其中短效型insulin aspart佔有7例，insulin detemir與insulin glargine各有3例，但未能以此數據看出各類型胰島素間發生幾率的差異性，期盼未來通報資料的完整性會有助於整體結果之分析。

口服降血糖藥品之比較，依據作用機轉分類，目前主要的口服降血糖藥品大致可分為 sulfonylureas、meglitinides、thiazolidinediones、biguanides、alpha-glucosidase inhibitors、dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors，根據Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)表示 sulfonylureas及meglitinides發生低血糖的機率均較thiazolidinediones及biguanides來的高，其中如使用 sulfonylureas或meglitinides加入合併

治療使用，其發生的可能性會更高⁴；通報案件整理結果顯示 sulfonylurea類佔所有降血糖藥品通報數量之45.2%，仍高居第一。

Indomethacin

本次整理結果indomethacin通報件數共計9例，5例為可能，1例為極有可能，另外3例資料不全，其中評為可能的5件案例於藥物安全簡訊 vol.28中，有以專題報導“疑似注射 indomethacin引起低血糖之案例報告”整理，這5例連同後來1例新通報“極有可能”的案件均與新生兒開放性動脈導管(ductus arteriosus)相關，indomethacin是最主要用於治療開放性動脈導管的藥物，利用其抑制前列腺素合成酶COX的特性達到幫助導管閉合的目的，indomethacin為目前治療的第一線用藥，雖然目前資料統計未能證實和低血糖是否直接的關聯，但副作用對於早產兒也是滿大的威脅，於是近年來已有以其他NSAIDs類的藥品來取代它作為治療開放性動脈導管的選擇。

Sunitinib

Sunitinib通報件數共計3例，經評估相關性後2例為可能、1例為不相關。Sunitinib是一種以多種酪氨酸激酶接受體(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)為標靶的口服激酶抑制劑，可以抑制多種RTK，其中有些RTK與腫瘤生長、病理性血管新生、癌細胞轉移有關；然而，近年來有多篇國外案例討論提及，無論病人是否有血糖相關疾病⁵或是屬第一、二型糖尿病患者^{6,7}，使用tyrosine kinase inhibitors (如 sunitinib, sorafenib, dasatinib, 和 imatinib)對於血糖均會有降低的作用發生，甚至也有研究指出此類藥品於降血糖作用的潛力可作為第一型糖尿病之後線用藥⁸，然而，其發生機轉至今仍然未知，且對於藥品本身所帶來的益處(降血糖作用)是否大於壞處，仍是我們優先需考量的，因此學者建議對於糖尿病人，如欲使用 tyrosine kinase inhibitors 藥品時，醫療團隊應適時對其降血糖藥品做重新評估，以減少此類藥品所產生之血糖相關不良反應⁵。

結論

低血糖症狀受患者本身疾病狀況、飲食習慣、生活作息影響因素甚大，且於藥品衛教時，通常會告知患者低血糖之處理方式，如遇到疑似低血糖之症狀時，應立即服用含糖分之糖果或餅乾等，除非病人產生較嚴重之症狀，否則較容易被忽略而未通報，推測此為降血糖症狀較少被通報之原因，因此本篇研究僅收集到132筆相關案例，期許各位醫療同仁與民眾如遇相關藥品不良反應，應多多利用藥物不良反應通報系統，且可於通報系統中詳述藥品之學名及規格，將更有助於未來相關案例的探討與分享，讓我們共同來為國民的身心健康把關。

參考文獻

1. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2011.
2. M. Hassan Murad, Fernando Coto-Yglesias, Amy T. Wang,

- Nasim Sheidaee, Rebecca J. Mullan, Mohamed B. Elamin, Patricia J. Erwin, and Victor M. Montori. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2009, 94(3):741–745.
3. Jennifer D Goldman-Levine and Karen W Lee. Insulin Detemir—A New Basal Insulin Analog. *Ann Pharmacother*, 2005 ; 39 : 502-7.
4. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes: Clinician's Guide .Eisenberg Center at Oregon Health & Science University. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2007 Dec 5.
5. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, Drabick JJ. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 Sep;17(3):197-202. Epub 2010 Aug 4.
6. A. Templeton, M. Brøndle, T. Cerny and S. Gillessen. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* , 19 (2008), pp. 824-825.
7. B. Billefont, J. Medioni, L. Taillade, D. Helley, J.B. Meric and O. Rixe. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer*, 99 9(2008),pp. 1380-1382.
8. Mokhtari D, Welsh N. Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Nov 9;118(4):241-7.

專題報導

全國藥物不良反應通報系統「藥物引起之肝毒性」通報資料分析

黃靖雅^{1,2} 謝右文^{1,2}

¹ 中國醫藥大學附設醫院 ² 中國醫藥大學

審稿：黃婉翠（國泰綜合醫院藥劑科主任）

前言

藥物引起肝毒性雖然發生率不高但卻是重要的健康照護議題^{1,2}，通常發生在用藥後的 5-90 天，臨床上輕則可見肝臟酵素上升，而嚴重者可因猛爆性肝衰竭導致死亡，此猛爆性肝衰竭之案例在 DILI (Drug induce liver injury) 中高達 13-30% 的發生率，是嚴重且不容忽視的藥物副作用³⁻⁵。Meier Y 等人在 2005 年的研究指出，DILI 發生率約為 1-10/100,000，但若為住院患者其發生率為 1/100⁶。在 2009 年發表一以法國人為研究族群的流行病學報告指出，每年 DILI 發生率為每 100,000 人有 13.9±2.4 個案²，其結果與 Meier Y 等人的研究相仿，但有些為增加。

對於罕見之藥物副作用，自主性

通報資料庫雖有其無法克服之缺點及侷限性，卻為目前執行趨勢分析、早期偵測不良反應訊息的有效工具⁷。本研究以全國不良反應通報中心 88-99 年間通報有關肝毒性之案例進行分析，以資料探勘之方式，了解國人藥物導致肝毒性的型態、可疑藥物分類、嚴重程度以及肝毒性之發生與性別、年齡的相關性分析。

資料分析

此次分析收集了截至 2010 年 12 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因藥物引起肝毒性之案例共 2680 例。依性別分析男性 1543 例（57.6%），女性 1135 例（42.4%），未註明 2 例（0.07%）。依發生年齡來看，55-75 歲為發生率最高之族群，另有 22.8% 的個案未登錄

表一 通報個案基本資料

項目	個數	百分比
通報總數	2680	100.00%
性別		
男性	1543	57.57%
女性	1135	42.35%
未註明	2	0.07%
年齡		
≤12	58	2.16%
13-18	43	1.60%
19-30	154	5.75%
31-54	570	21.27%
55-75	767	28.62%
>75	476	17.76%
未知	612	22.84%

表二 不良反應特性

項目	個數	百分比
不良反應後果		
先天性畸形	1	0.04%
危及生命	64	2.39%
死亡	90	3.36%
需做處置以防永久性傷害	714	26.64%
非嚴重不良反應	1014	37.84%
導致病人住院	556	20.75%
造成永久性殘廢	5	0.19%
延長病人住院時間	212	7.91%
未註明	18	0.67%
未評估	6	0.22%

藥物不良反應之處置

停藥	916	34.18%
停藥，並投與解藥	498	18.69%
停藥、改變藥物治療	399	14.99%
投與解藥，並改變藥物治療	99	3.66%
未停藥，但投與解藥	32	1.18%
減輕藥物劑量	65	2.48%
減輕藥物劑量，並投與解藥	19	0.72%
未處理，密切觀察情況	78	2.86%
急救	22	0.82%
其他	527	19.66%
未註明	19	0.71%
未評估	6	0.22%
嚴重度		
輕度	741	27.65%
中度	1571	58.62%
重度	240	8.96%
無法評估	104	4.31%
未註明	18	0.67%
未評估	6	0.22%
相關性		
無法評估	43	1.60%
資料不全	35	1.31%
存疑	94	3.51%
可能	1348	50.30%
極有可能	1032	38.51%
確定	36	1.34%
不相關	86	3.21%
未評估	6	0.22%

表三 可疑藥物藥理分類

藥理分類	個數	百分比(%)
抗感染劑	1739	49.36%
呼吸系統用藥	19	0.54%
腸胃道用藥	58	1.65%
心血管用藥	458	13.00%
抗腫瘤藥	326	9.25%
新陳代謝	88	2.50%
血液免疫製劑	217	6.16%
營養補充劑	25	0.71%
荷爾蒙製劑	30	0.85%
神經系統用藥	494	14.02%
其他	69	1.96%

年齡(表一)。

在不良反應後果的評估方面，因肝毒性導致之死亡者有 90 例個案，危及生命 64 例，兩者佔全部通報個案的 5.7%。相較於其他副作用，因肝毒性不良反應導致住院有 556 人(佔 20.8%)及延長住院者有 212 人(佔 7.7%)，發生率明顯偏高，另有近 24% 的個案在其他未歸類之選項。大部分個案(67.9%)在副作用發生後做停藥處置，有 22 人進行急救處理。再以副作用之嚴重程度來看，輕度者佔 27.7%、中度 58.6%、重度 9.0%，而不良反應與藥物之相關性有接近

90%的評估為可能、極有可能和確定(表二)。

以 ATC Code 進行可疑藥品分類，排名最高者為抗感染劑佔 49.4%，其次為神經系統及心血管系統用藥，各佔了 14.0%及 13.0%。(表三) 另外依可疑藥物排序，在排除 warfarin 造成凝血異常之個案後，總數為 4451 筆，其前十名導致肝毒性之藥品佔全部通報藥品的 41.1%，其中前三名皆為抗結核病用藥(表四)。再依藥理分類分析發生肝毒性之藥物，50%以上抗感染劑之發生時間在 2 星期內，37.3%心血管用藥、53.2%抗腫瘤藥在使用 42 天後出現副作用，而約有 46%之神經系統用藥其副作用在 7 天內出現(表五)。

以 MedDra Code 進行肝毒性症狀分類(表六)，超過 50% 之症狀為肝臟指數增加及肝功能異常(Liver related investigations, signs and symptoms)、18% 肝炎(Hepatitis, non-infectious)、12% 膽汁鬱滯/黃疸(Cholestasis and jaundice of hepatic

表四 導致肝毒性之可疑藥物排名

可疑藥品	個數	排名
Isoniazid+pyrazinamide+rifampicin	362	1
Rifampicin	348	2
Isoniazid	218	3
Phenytoin	200	4
Ethambutol	161	5
Peginterferon	137	6
Pyrazinamide	126	7
Protionamide	119	8
Oxacillin	88	9
Rifampicin + isoniazid	70	10

表五 藥物開始使用至出現肝毒性不良反應發生時間

發生時間(天)	<=7	%	8~14	%	15~42	%	>42	%
抗感染劑	198	24.4%	255	31.4%	228	28.0%	132	16.2%
呼吸系統用藥	3	50.0%	3	50.0%	0	0.0%	0	0.0%
腸胃道用藥	5	26.3%	3	15.8%	9	47.4%	2	10.5%
心血管用藥	56	25.8%	26	12.0%	54	24.9%	81	37.3%
抗腫瘤藥	24	25.5%	9	9.6%	11	11.7%	50	53.2%
新陳代謝	3	8.1%	2	5.4%	15	40.5%	17	45.9%
血液免疫用藥	8	16.0%	6	12.0%	11	22.0%	25	50.0%
營養補充劑	2	16.7%	6	50.0%	3	25.0%	1	8.3%
荷爾蒙製劑	2	33.3%	2	33.3%	0	0.0%	2	33.3%
神經系統用藥	110	45.5%	68	28.1%	51	21.1%	13	5.4%
其他	10	71.4%	1	7.1%	0	0.0%	3	21.4%

表六 肝毒性不良反應症狀分類

肝毒性分類	個數	百分比
Liver related investigations, signs and symptoms	1312	51.59%
Biliary system related investigations, sign and symptoms	1	0.04%
Gallbladder related disorders	18	0.71%
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions	257	10.11%
Hepatitis, non-infectious	448	17.62%
Bile duct related disorders	14	0.55%
Liver-related coagulation and bleeding disturbances	182	7.16%
Cholestasis and jaundice of hepatic origin	308	12.11%
Gallstone related disorders	3	0.12%

origin)、10% 肝衰竭/肝損傷(Hepatitis failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions)。另外需特別提到的是藥物導致之凝血異常，如 warfarin 為影響肝臟合成凝血因子所致，依 MedDra code 進行分類時雖被歸類於肝毒性之不良反應症狀，但並未導致肝損傷之副作用，非屬 DILI。

討論

本研究經由自主性通報資料分析，期得知藥物導致肝毒性之藥理分類排序、藥品種類與發生時間相關性、肝毒性不良反應類別、嚴重程度及結果之分佈情形。88-99 年間自主

性通報個案肝毒性副作用通報個案共 2680 件，佔全國通報個案(55268 件)之 4.9%。嚴重不良反應(含死亡、危及生命及造成永久性殘廢)之發生率約 5.8%，因而導致住院或延長住院之個案亦有 28.7%，相較於目前可取得之 94-99 年藥物不良反應中心的年度通報個案分析⁸⁻¹³，嚴重不良反應 4.8%及導致住院或延長住院 19.6% 明顯較高。我國藥物導致肝毒性之通報案件每年平均為 233 件，發生率約為總人口數之 1/100,000，與其他國家之研究相仿。

在通報品質方面，通報內容中不良反應之處置有近五分之一的比例

(19.7%)是無法被明確歸類的「其他」，另外案件中「年齡」欄位未有資料的部分有 22.8%皆明顯偏高，呼籲通報者務必完整填寫通報表，以便未來有更佳品質之藥物不良反應通報資料庫提供醫療人員及政府在病人用藥安全評估上之參考。

參考文獻

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
2. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29(4):337-47
3. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:673-684.
4. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:287-297.
5. Carey EJ, Vargas HE, Douglas DD, Balan V, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J. Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1977-1982.
6. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:135-1.
7. Ahmed I, Thiessard F, Miremont-Salamé G, et al. Pharmacovigilance data mining with methods based on false discovery rates: a comparative simulation study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(4):492-8.
8. 柯韋名等。九十九年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分

- 析。藥物安全簡訊 2011;33:10-17。
9. 柯韋名等。九十八年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2010;29:10-16。
10. 蘇純慧。九十七年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2009;25:11-16。
11. 蘇純慧。九十六年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2008;21:14-19。
12. 蘇純慧、高純琇。九十五年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2007;17:11-15。
13. 李宏冠、高純琇。九十四年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2006;13:9-12。

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署食品藥物管理局
發行人：蕭美玲
總編輯：翁菟菲
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 翁菟菲 陳文雯 陳本源 黃義侑 鄒政君 劉麗玲 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 康照州 郭壽雄 顏秀瓊
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02) 2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：撰思文創事業有限公司