



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

2008.Dec. Vol.24

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.....	9
國內藥物不良品回收事件.....	9
醫材回收事件.....	9

專題報導

藥物不良反應通報分析－Warfarin.....	11
雙磷酸鹽類藥物－臺灣 ADR 案例分析.....	19

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. 衛生署再次提醒：慢性阻塞性肺疾治療藥物 **tiotropium bromide** 藥物安全資訊 (2008 年 09 月 25 日刊於 ADR 網站)

根據最新出刊的美國 JAMA 期刊 (Journal of the American Medical Association) 所刊載之研究論文，研究者比較過去曾經發表的 17 個與 Spiriva® (藥品學名：tiotropium bromide) 有關的研究，包括 14783 個病人，發現病患服用 Spiriva® 較服用其他藥品 (如 salmeterol 或 albuterol) 或安慰劑組承受較高的心臟風險或中風。

含 tiotropium bromide 成分藥品於臺灣已經核准上市作為輔助氣喘、慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎和肺氣腫) 患者呼吸順暢之藥物，正確之使用方式是需藉由一醫療器材幫助患者將這些粉末吸入肺部。衛生署核准該成分藥品名稱為「適喘樂吸入膠囊或適喘樂易得噴吸入劑」藥品許可證 2 張，所核適應症為「慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎和肺氣腫) 維持治療」，該藥品屬於監視中藥品，藥商需依規定定期檢送上市後之藥品安全性資料，衛生署隨時監視該藥品上市後使用情形。美國 FDA 對於含 tiotropium bromide 成分藥品之安全性正積極評估，目前尚未有結論，衛生署將密切注意該成分藥品之國內外安全資訊，隨時進行再評估。

衛生署曾於 97 年 3 月 4 日及 3 月 21 日時發布新聞，提醒醫療人員及病患應正確使用氣喘及慢性阻塞性肺疾吸入性治療藥物，及注意可能引起中風之不良反應，衛生署繼續嚴密監視藥品上市後之使用安全性，此外也會密切注意 FDA 針對該藥品之評估結果。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=491

2. 衛生署提醒：使用癌症治療藥品 **erlotinib** 應嚴密監視肝功能 (2008 年 09 月 25 日刊於 ADR 網站)

美國 OSI Pharmaceuticals 和 Genetech 依據 erlotinib (藥品名為 Tarceva®)

之一項藥物動力學研究，發現有癌症患者使用該藥品治療期間出現肝功能衰竭或肝腎症候群，甚至有致命危險，美國 FDA 於 2008 年 9 月發布藥品安全資訊，提醒醫師為病患處方 erlotinib 藥品時，宜嚴密監視患者之肝功能，尤其對於原已罹患肝臟功能不全之患者（包括：總膽色素值高於正常或肝硬化指數 Child-Pugh A, B 和 C），並要求藥廠更新仿單之肝毒性與肝腎症候群相關內容。

衛生署核准含 erlotinib 成分藥品之許可證共 3 張（衛署藥輸字第 024406、024407、024410），適應症為「適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥」，所核准之仿單中載明肝毒性及定期監測肝功能相關內容，有關國外肝臟毒性及肝腎症候群不良反應報告，衛生署已請藥商儘速辦理仿單更新作業。另外 erlotinib 藥品仍在監視期間內，藥商需定期檢送國內外藥品安全相關資訊，提供衛生署隨時監視其安全性。

衛生署呼籲醫師為病患處方 erlotinib 藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其肝腎功能。倘若病患服藥期間總膽色素值及肝臟轉胺酶酵素值升高時宜考慮停藥。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=492

3. 衛生署提醒：麻醉劑 propofol 成分藥品之用藥安全資訊（2008 年 10 月 30 日刊於 ADR 網站）

根據路透社（Reuters）2008 年 10 月 28 日報導，美國 Mayo Clinics 醫師於 American College Chest Physicians 在費城舉行之學術會議中發表其研究結果，研究數據顯示臨床上使用 propofol 治療頑固型癲癇（refractory status epilepticus）患者之癲癇發作可能增加心臟停止跳動之風險。

衛生署核准含 propofol 成分藥品許可證共 14 張，所核適應症為：「靜脈注射麻醉劑，已住在加護病房中使用人工呼吸器之成人病人作為鎮靜之用。手術和侵襲性檢查時鎮靜用」，所核准藥品仿單之警語注意事項載明「...曾

有心跳徐緩甚至心跳停止之報導...當本藥品用於癲癇的病人可能會有痙攣之風險...」等內容，衛生署並未核准該藥品做為預防或治療頑固型癲癇病人發作，提醒醫師為病患處方該藥品時宜謹慎評估病患之用藥風險與效益，並監視其用藥後之不良反應發生情形。

摘自：

<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSN2839964920081028>

4. 衛生署再次呼籲：病患服用輔助戒菸之 varenicline 藥品宜小心神經精神症狀之不良反應，並避免駕車或操作機械（2008 年 11 月 10 日刊於 ADR 網站）

英國每日郵報 2008 年 11 月 8 日報導，英國出現疑似因使用輔助戒菸之「Varenicline（美國商品名：Chantix®；臺灣商品名：Champix®，戒必適）」導致自殺之案例，目前尚無證據顯示「Champix®」與自殺之關聯性。美國藥物食品管理局（以下簡稱 FDA）於 2008 年 2 月發布消息，指出曾有消費者疑似因使用該藥品而引起自殺意念、古怪或侵略性行為等不良反應，因此 FDA 評估所有疑似使用 varenicline 成分藥品而引起不良反應的通報案例，發現消費者在使用該藥品之初期（幾天到幾星期）或是停止用藥期間可能出現神經精神病學症狀（neuropsychiatric symptoms）之不良反應，症狀包括焦慮、緊張、情緒低落、不尋常行為或自殺的想法等，故要求廠商應於仿單中加註相關警語，倘發現病患服用該藥品後出現行為改變情形應立即回診並通報開立處方之醫師。美國聯邦航空管理局（Federal Aviation Administration）更因此而禁止飛行員於服用輔助戒菸藥品 varenicline 之 72 小時內從事飛行任務。

經查，衛生署核准含 varenicline 成分藥品（商品名：Champix® film coated tablet 0.5 mg 及 1.0 mg）之適應症為「戒菸輔助劑」，仿單中亦已加註刊載前述之警語/注意事項。衛生署亦曾於 97 年 2 月 5 日、97 年 5 月 30 日發布新聞呼籲醫師為病患處方含 varenicline 成分藥品進行戒菸計畫時，宜仔細瞭解病患是否有精神方面疾病之病史，評估其臨床效益與風險。

衛生署鑑於吸菸有害健康，為降低國人吸菸率，除了預防開始吸菸以外，以提高戒菸率，協助吸菸者改變意願，並提供其有效之臨床戒菸方法，克服成癮性，達成戒菸目的，以為全民營造一個無菸生活環境，衛生署提醒消費者進行戒菸時，宜洽詢戒菸門診，擬定適宜之戒菸計畫。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=513

5. 衛生署說明藥品 bisphosphonate 類藥品之安全性(2008 年 11 月 17 日刊於 ADR 網站)

美國FDA於2008年11月12日發布bisphosphonate類藥品之用藥安全資訊，根據新英格蘭醫學期刊（The New England Journal of Medicine）於2007年5月發表的論文，發現病患接受bisphosphonate類藥品治療比接受安慰劑的病患，有較高的嚴重型心房顫動（atrial fibrillation）發生率。基於此，美國FDA進一步彙整 bisphosphonate 類藥品之 alendronate、ibandronate、risedronate、zoledronic acid等所有上市後及研究資料進一步分析，結果並未明確顯示，病患接受 bisphosphonate類藥品治療有增加嚴重型心房顫動的危險。

經查全國藥物不良反應資料庫，尚無疑似因使用 bisphosphonate類藥品導致心房顫動之不良反應報告，衛生署曾於96年10月4日、97年1月9日發布該藥品之安全資訊，同時加強監視該類藥品之安全性。衛生署提醒，正在接受該類藥品治療之病患，隨時注意自己服藥後的反應，倘有任何非預期的不良反應出現時，隨時與開立處方之醫師聯繫。

摘自：

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm

<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSN1228734520081112>

6. 衛生署提醒醫療人員及病患使用腸灌洗液應補充足量水分(2008 年 12 月 16 日刊於 ADR 網站)

據媒體報導，美國 FDA 將要求藥廠於 bowel-cleansing drugs 通常是口服磷酸鹽類藥品 (oral phosphate products) 加強標示腎衰竭之相關警語，以提醒醫療人員及病患，使用該類藥品應補充至少半加侖以上的水分，幫助藥品代謝並且補充流失的水分，減少腎功能衰竭之風險。另外醫師為病患處方這類藥品時，也應特別注意大於 55 歲的病患、脫水和腎臟疾病、正服用會影響腎臟功能之藥品的病患。

衛生署核准 Fleet Phospho-soda oral saline laxative ("佛利特" 護舒達口服液) 之適應症為：「緩解偶發性便秘、手術前、X 光或內視鏡檢查前之腸灌洗」，屬於醫師處方使用藥品，所核准仿單中已載明病患服用該藥品後，應額外補充水分至少 240 毫升。衛生署提醒醫師為病患處方該藥品時，應提醒病患多補充水分，另外倘若病患正使用其他藥品也應告訴醫師，以利醫師評估病患之用藥安全。

摘自：http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/OSP_solution/default.htm

7. 衛生署提醒氣喘用藥之安全性 (2008 年 12 月 16 日刊於 ADR 網站)

據媒體報導，氣喘治療藥物只含 Long-acting beta-agonists (LABAs) 成分者，可能增加氣喘患者之死亡率，尤其不應該用於治療兒童氣喘。美國 FDA 評估該類藥品之風險效益後，雖然認為 LABAs 藥品提供氣喘患者很重要的臨床效益，但少數患者必須謹慎使用否則可能有嚴重風險。FDA 進一步諮詢委員 (Advisory panel) 意見，諮詢委員於 2008 年 12 月 11 日以投票方式，建議 Advair® 及 Symbicort® (與類固醇合併使用) 可以繼續用於治療成人或兒童氣喘患者，另外諮詢委員認為 Foradil® 及 Serevent® (僅含有 LABA) 的風險高於效益。FDA 尚未做出最後的決定，但是提醒氣喘患者，不論使用任何藥品都不應自行停藥，有任何疑問應諮詢醫療人員。

衛生署核准使立穩 (Serevent Diskus®, salmeterol xinafoate inhalation powder) 之適應症為：「治療可逆性呼吸道阻塞 (包括夜間型氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣)、特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的

患者、這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑（如皮質類固醇以及用於兒童的 sodium cromoglycate）或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病（COPD）；核准使肺泰（Seretide®，fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder）之適應症為：「Seretide®適用於可逆性呼吸道阻塞疾病（ROAD）之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療法的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑（ β -agonist）及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者。正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者」；核准都保定量粉狀吸入劑（Symbicort® turbuhaler）之適應症為「適合使用類固醇及長效 β_2 作用劑（ β_2 -agonist）合併治療的支氣管氣喘（bronchial asthma）」，以上 3 種藥品均屬於 β_2 腎上腺素接受作用劑（ β_2 -adrenergic agonists 之 LABAs），可能會增加氣喘相關死亡風險，所以治療氣喘病患時，只有當其他氣喘控制藥物（如：低/中劑量的吸入性皮質類固醇）無效時，才能加入該類藥品做為治療。不適用於那些使用吸入性短效型支氣管擴張劑、吸入性皮質類固醇或是以其他控制藥物間歇併用短效型支氣管擴張劑即能控制良好的病患。

衛生署曾於 94、95、96 年發布新聞說明氣喘用藥之安全性提醒醫療人員及病患注意，衛生署再次提醒氣喘患者切勿自行停藥，任何疑問均應立即回診開立處方醫師。

摘自：<http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSTRE4BA4UZ20081211>

8. 衛生署提醒醫師為病患處方抗癲癇藥物時應謹慎監視嚴重皮膚不良反應（2008 年 11 月 26 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2008 年 12 月 24 日發布藥品安全資訊，癲癇治療藥物 phenytoin 或 fosphenytoin 可能導致史蒂文生氏強生症候群/中毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrosis；SJS/TEN）之嚴重皮膚過敏不良反應，這可能與病患帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因

型有關，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，包括中國漢民族、菲律賓人、馬來西亞人、南亞洲印度人和泰國人。雖然以目前的資料分析，尚未確定是否 HLA-B*1502 基因型與 phenytoin 或 fosphenytoin 藥品引起之嚴重皮膚不良反應 SJS/TEN 有關，仍然提醒醫療人員為病患處方抗癲癇藥品（包括 carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin 等成分製劑）時應特別監視其皮膚之不良反應，如果病患帶有 HLA-B*1502 基因型，盡可能避免使用該些藥品治療。

基於 phenytoin 與 carbamazepine 成分藥品一直是藥害救濟案件中導致藥害發生相對較多的藥品，衛生署過去針對該些藥品進行再評估並公告評估結果統一適應症及藥品仿單，發布藥物安全資訊之外，更於 96 年針對抗癲癇藥品之 carbamazepine 引起嚴重皮膚不良反應與 HLA-B*1502 基因型之關聯性進行評估，於 96 年 9 月公告 carbamazepine 成分製劑之仿單應加刊相關注意事項。目前衛生署核准 carbamazepine 或 phenytoin 成分製劑之藥品仿單中均以載明該藥品可能導致致命之 SJS 或 TEN，通常在服藥初期的 7-21 天出現皮膚疹，儘早停藥後可以緩解。衛生署基於該藥品之臨床效益仍高於其風險，因此嚴密監視其安全性，不定期發布藥品安全資訊（例如 95 年 5 月 24 日衛署藥字第 0950320774 號公告 phenytoin 成分之口服單方藥品統一適應症及仿單標準化相關事宜；藥物安全簡訊等），以其提醒醫療人員與病患之注意，降低嚴重不良反應之發生。

衛生署核准含 phenytoin 成分藥品核適應症為：「大發作及局部發作型癲癇，預防及治療神經外科手術所引起之癲癇發作」，有關其導致 SJS/TEN 之嚴重皮膚不良反應與對偶基因 HLA-B*1502 是否有關，衛生署將進一步彙集國內外相關資訊進行再評估，在未有評估結果以前呼籲醫師為病患處方含 phenytoin 成分之藥品時，宜謹慎評估其用藥之風險與效益。衛生署已建立藥物安全主動監控機制與評估，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全。

摘自：

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/phenytoin_fosphenytoinHCP.htm

二、醫材安全資訊

1. 衛生署提醒醫療人員及民眾注意所使用之血糖檢測儀限制項目(2008年12月29日刊於ADR網站)

加拿大衛生單位日前發布血糖機產品警訊，說明器材如為 non-glucose-specific 血糖試紙（如利用 glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) 技術進行血糖檢測），當病患於治療過程中使用某些藥物時，會干擾器材檢測結果，造成血糖檢測值偏高的風險。這些藥物包括：靜脈注射免疫球蛋白、用於治療腎衰竭的 Extraneal peritoneal dialysis solution，含 maltose, xylose 或 galactose 之治療藥物，或經代謝會產生 maltose, xylose 或 galactose 之藥物等。故提醒使用者注意各藥物之使用限制。

衛生署提醒國內醫療人員及使用居家測試血糖器材之民眾，注意所使用之器材是否受上述干擾物影響，民眾如有疑問，請詢問相關醫療人員，以避免因器材使用不當，造成血糖值之誤判。另提醒國內使用者注意，使用各類器材前，皆應詳讀器材之仿單（使用說明），以確保符合該器材之使用規定及限制項目。並應僅使用特定血糖試紙供特定血糖儀使用，以避免導致不正確的血糖讀值。

摘自：

http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=70071

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. 亞培臨床生化二苯妥因檢驗試劑組回收事件(2008年12月09日刊於ADR網站)

警訊摘要：亞培原廠研究發現 phenytoin reagent 的穩定性無法維持在如產品說明書記載的 28 天，此外，14 天校正間隔結果亦未達標準。原廠須有進一步的研究以了解真正導致問題的原因。

國外原廠消息：亞培原廠已於 2008 年 2 月 15 日寄出產品更正信函及其附件，給所有購買上述型號產品之客戶，所有在美國的客戶其文件內附有客戶回覆信函。信件內容為對於有問題之試劑之相關須採取的動作與指示 (Attachment A: ARCHITECT cSYSTEM, Attachment B: AEROSSET)，客戶也被建議將此原廠信件備分寄給其他有使用此問題試劑之實驗室。

- (1) 廠商回覆雖有該許可證，但並未進口包含 phenytoin 在內的 clinical chemistry 相關產品。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=70930>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

專題報導

藥物不良反應通報分析－Warfarin

林政玲³ 黃靖雅³ 吳錫金⁴ 謝右文¹⁻³

¹財團法人藥害救濟基金會、²全國藥物不良反應通報中心、³中國醫藥大學附設醫院藥劑部、
⁴中國醫藥大學醫學系暨附設醫院泌尿部

審稿：賴凌平¹、陳雲亮²（¹台大醫院心臟內科 醫師、²台北榮民總醫院心臟內科 醫師）

前言

Warfarin 是臨床上常用之抗凝血藥物，在過去五十年，抗凝血藥物的用藥指引也跟著發生變革，它可以預防各種栓塞相關的疾病，例如，抗凝血藥物可預防因心房性纖維顫動所導致的中風、深部靜脈血栓和肺部栓塞的復發、以及機械性心臟瓣膜的血塊形成。¹ 尤其抗凝血藥物其治療指數的範圍較狹窄，出血是其最主要的副作用，出血可能發生在任何部位，其危險性的嚴重程度依據抗凝血的強度和病人的敏感性會有所不同。² 我國衛生署及美國 FDA 核准之適應症為(1)預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞；(2)預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓

症。Warfarin 於其他臨床上的應用還包括可降低心肌梗塞的罹病率與死亡率，美國 FDA 非核准適應症尚有經皮穿腔的冠狀動脈血管成形術（percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA）。³ 針對伴隨有非風濕性心房纖維顫動的病人，預防其中風的併發症效果明顯的比 acetylsalicylic acid 好。^{4,5} Warfarin 嚴重的副作用有膽固醇栓子症候群（cholesterol embolus syndrome）、出血、肝炎、過敏反應、眼內出血、組織壞死。⁴ 另外常見的副作用有倦怠、頭痛、皮疹、癢疹、食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、腸胃出血、血尿、白血球減少、肝損傷、黃疸、肝功能指數增加、骨質疏鬆、咳血等。²

回溯全國藥物不良反應通報中心統計，歷年來 ADR 最常通報之可疑藥品前 10 名，warfarin 分別於民國 90 年、92 年位居第九、十名的不良反應可疑藥品。因此本研究報告收集了近 7 年所有的 warfarin 通報案例加以分析、整理，進一步瞭解國內 warfarin 不良反應之發生概況，以提供臨床醫療人員之參考。

資料分析

由全國藥物不良反應通報資料庫（2001-2008 年 6 月 30 日）中，擷取出 warfarin 相關之不良反應通報案件共 226 件。⁶ 通報個案基本資料詳見表一。

Warfarin 藥物不良反應通報案件數，其通報案例依性別分析：男性計 112 例（49.56%），女性計 114 例（50.44%）。發生不良反應其病患的年齡分佈於各年齡層，隨年齡的增加，其分佈比例似乎亦隨之增加，60 歲以上的病患約有 73.45% 的不良反應發生率，大部分發生於 40 歲以上的病人。

表一、通報個案的基本資料

項目	個數	百分比
通報總數	226	100.00
性別		
男性	112	49.56
女性	114	50.44
年齡分佈		
<20	1	0.44
20-29	2	0.88
30-39	6	2.65
40-49	10	4.42
50-59	9	3.98
60-69	47	20.80
70-79	81	35.84
>80	38	16.81
未告知	32	14.16

依不良反應的結果分析（詳見表二）：通報案例中，1 例為死亡案例，年齡為 72 歲的女性患者，每天服用 5mg，其不良反應是出血，屬於型態 A 的不良反應，死亡原因是劑量過高所引起。在危及生命的 4 個案例中，其中 1 例的臨床症狀是誘發顱內出血，1 例為 72 歲的老年患者，每天服用 7.5mg，連續服用 22 天後，她感覺到間歇性、擴散性的腹部鈍痛，且伴隨有血便的產生，也是劑量過高所引

表二、不良反應的特性

項目	個數	百分比
發生 ADR 的結果		
危及生命	4	1.77
死亡	1	0.44
其他	58	25.66
延長病人住院時間	11	4.87
非嚴重不良反應	3	1.33
造成永久殘廢	1	0.44
需作處置以防永久性傷害	72	31.86
導致病人住院	71	31.42
未告知	5	2.21
嚴重程度		
輕度	28	12.39
中度	176	77.88
重度	18	7.96
無法評估	4	1.77
與藥物相關性		
極有可能	165	73.01
可能	42	18.58
確定	14	6.19
存疑	3	1.33
不相關	1	0.44
資料不全	1	0.44
不良反應型態		
型態 A	201	88.94
型態 B	25	11.06
藥物不良反應之處置		
停藥	50	22.12
停藥，並投與解藥	89	39.38
停藥、改變藥物治療	4	1.77
投與解藥，並改變藥物治療	2	0.88

項目	個數	百分比
未停藥，但投與解藥	3	1.33
減輕藥物劑量	24	10.62
減輕藥物劑量，並投與解藥	23	10.18
未處理，密切觀察情況	1	0.44
急救	4	1.77
其他	23	10.18
無法估計	3	1.33

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。

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。

起的不良反應。另一例為 79 歲的充血性心衰竭患者，連續服用約 14 個月，服藥期間只監測過一次 INR (International Normalized Ratio; 國際標準化血凝原時間比)，INR 數值高達 5.59，主要臨床症狀是血凝困難 (coagulopathy)。最後一例為 65 歲的心房纖維顫動患者，同時併用 amiodarone，因為 amiodarone 會抑制 warfarin 的肝臟代謝，促進 warfarin 的抗凝血作用，反之，warfarin 會增加 CYP2C8/9 substrates (如 amiodarone) 的血中濃度與作用。此

外，還有 1 例造成永久性殘廢、導致病人住院的有 71 例 (31.42%)、延長病人住院時間的有 11 例、需作處置以防永久性傷害的有 72 例 (31.86%)、其他類案例則有 58 例、非嚴重不良反應只有 3 例、未告知者有 5 例。

依不良反應的嚴重程度分析：中度佔最多，共 176 例 (77.88%)，其次為輕度共 28 例 (12.39%)，重度的有 18 例 (7.96%)，另有 4 例 (1.77%) 其嚴重程度無法評估。

依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大部份的案例其相關性為極有可能，共 165 例 (73.01%)，可能的有 42 例 (18.58%)，確定的有 14 例 (6.19%)，存疑的有 3 例，1 例不相關，以及 1 例通報資料不全。

依據藥物不良反應的原因分析 (詳見表三)：不希望產生的藥理作用佔大部分，共 169 例 (51.52%)，劑量過高的有 89 例 (27.13%)，嚴重藥物交互作用有 45 例 (13.72%)，過敏反應的有 10 例，生理功能障礙有 7 例，特異體質與服藥錯誤的各有 2 例，其他類只有 1 例。

表三、產生藥物不良反應的原因

項目	個數	百分比
不希望的藥理作用	169	51.52
過敏反應	10	3.05
特異體質	2	0.61
劑量過高	89	27.13
生理功能障礙	7	2.13
服藥錯誤	2	0.61
嚴重藥物交互作用	45	13.72
其他	1	0.30
未告知	3	0.91

討論

在產生藥物不良反應的原因中，與劑量過高的相關案例有 89 例。臨床上 warfarin 於成人的口服初始劑量必須個別化處理，考慮的因素應包括病人的肝功能、心臟功能、年齡、營養狀況、合併療法、出血的危險性以及病人的臨床情況等等。剛開始的劑量每天服用 5-10 mg，連續給予 2 天，之後依據 INR 的檢測結果調整劑量；一般維持劑量範圍是每天 2-10 mg。特別注意的是肝功能不全、營養不佳、充血性心衰竭、老年人或出血的高危險性病人需要給予低的初始

劑量。³ 通報案例中，有一位 56 歲病患長時間都有服用抗凝血劑，於出院帶藥開立 warfarin 10mg qhs x 7day，給予病患回家自行服用，病患在家剔牙時，不慎被牙籤刺傷牙齦，血流不止，送往醫院急診，給予 vit. K₁ 與 tranexamic acid 各一支立即注射，再用 epinephrine 外用加壓止血，此時 PT (prothrombin time)、INR 均已延長，症狀緩解後，會診牙科處理牙周問題。病患出院後 warfarin 改為 2.5 mg hs x 5day，病患於減低劑量之後未再出現上述之不良反應；門診追蹤其凝血時間數值均在正常範圍，病患也未再抱怨有異常出血之現象。

Warfarin 引起的不良反應中，不希望的副作用報告有：增加過敏反應、凝血時間延長、輕度與嚴重出血、嗜伊紅血球增多和貧血，因此小心監測血色素、凝血時間、國際敏感度指數是有必要的。³ 文獻記載 warfarin 引起致命性出血的危險因素包括高的初始 INR、大於或等於 65 歲老人、以及腸胃出血、高血壓、腦血管疾病、嚴重的心臟病、貧血、惡

性瘤、外傷、腎功能不全、合併藥物、以及長期使用 warfarin 治療者。⁷ 其他的危險因素尚包括心房纖維顫動、和剛開始持續 90 天的 warfarin 治療。因此所有使用 warfarin 治療的病人都應常規性監測 INR。⁸⁻¹⁰

在所擷集的 warfarin 通報的不良反應案例中，血液系統之不良反應佔最多，共計 141 例，臨床症狀包括腸胃道出血、解血便、黑便、顱內出血、肺出血、凝血時間延長、牙齦出血、月經週期延長、瘀斑，其中 89 例經停藥並投與拮抗劑後緩解；24 例減輕藥物劑量後緩解；23 例減輕藥物劑量並投與拮抗劑後緩解。Warfarin 對於帶有 VKORC1 和 CYP2C9 某些基因型之病患最易引起嚴重的不良反應，針對此類病人可能需給予較低的使用劑量，以降低其不良反應的發生。^{7,11}

Warfarin 引起的皮膚反應可能有禿頭、皮疹、紫趾症候群 (purple toe syndrome)、組織壞死和壞疽的結果。³ 本研究報告，皮膚系統之不良反應共計 9 例。其中一位 51 歲的女

性患者因深部靜脈栓塞而服用 acetylsalicylic acid (100mg/tab), 1tab qd, warfarin (5mg/tab), 1.25tab qd, 約3天後臉部、頸部及四肢出現皮疹會癢，且臉部有水腫情形，而入急診求治，經醫師診視後疑似藥物引起的不良反應，並立即給予 antihistamine 與 steroid 針劑注射後，隔日癢疹、水腫漸消失，情況穩定出院。在產生藥物不良反應的原因中，與藥物交互作用相關案例有45例，臨床上，warfarin 與 Aspirin® 交互作用的結果是會增加出血的危險性，屬於延遲型的藥物不良反應，如果需要併用時更應小心監測其凝血時間、INR 與出血相關的徵候與症狀。另一例為病人長期使用 warfarin 一年以上，最近一個月使用 fenofibrate 之後，手臂有瘀血以及出血情況，病人到醫院急診求診，其 INR 為 16.42 及 PT 為 116.6 秒，經停藥後及住院治療，其 INR 降為 1.17 及 PT 縮短為 14.8 秒；因為 fenofibrate 會促使 warfarin 的抗凝血效果，增加 INR 的數值與出血的危險性，所以兩種藥物併用期間應比一般沒有併用的患

者更要密切監測 PT 與 INR、以及出血副作用，以調整病人適合的最低有效劑量。

一位 65 歲男性病患，因男性生殖器官之惡性腫瘤而入院接受手術，後因再度復發而持續以化療、放療治療。五年後於住院期間發現右側股骨有血栓形成 (right femoral thrombus) 而開始使用 warfarin。同日因肛門及陰囊間腫痛持續 2 天而入院，當日即給予 metronidazole，此時 INR 為 2.6，六天後 INR 上升至 30 且有解黑便，即停用 warfarin 並給予藥物治療。疑似為併用 warfarin 和 metronidazole 導致 INR 值上升之不良反應。因為 metronidazole 會抑制 warfarin 的肝臟代謝，使 PT 與 INR 延長，增加出血的危險性，同樣的須密切監測 PT 與 INR、以及出血副作用，調整適合病人的最低有效劑量。¹²

結語

由全國藥物不良反應通報資料庫擷取出 warfarin 相關之不良反應

通報案件中，反應出國內 warfarin 的不良反應主要表現在血液系統方面，尤其是出血相關的症狀。因此，醫療人員於處方 warfarin 時，衛教病患於服藥期間應隨時注意以下症狀：(1)過敏反應：皮膚癢疹、臉部或手部的腫脹、喉嚨腫脹、胸悶、呼吸困難；(2)牙齦或鼻出血、容易瘀青、咳血；(3)吞嚥困難；(4)眩暈或頭昏腦脹；(5)發燒、畏寒、喉嚨痛、或咳嗽；(6)月經週期延長、經血量突然增加；(7)解血尿、血便、黑便；(8)吐血或咖啡色胃內容物；(9)皮膚變黃或下眼瞼蒼白。如有上述症狀發生時需儘速尋求醫療協助。由目前通報案例中汲取經驗，及早發現相關不良反應的發生並給予適當的緊急處置外，醫師於開立處方時也要依據文獻之資料思考用藥之合理性、小心監測病人可能發生之不良反應。

參考文獻

1. Michael Gulseth: Managing anticoagulation patients in the hospital (The inpatient anticoagulation service). 2007; 3-5.
2. Charles F. Lacy: Drug information handbook international 12th ed. 2004-2005; 1593-1596.
3. DrugDex under the title of warfarin, Micromedex Healthcare Series Vol.138, 2008
4. Peterson GM, McLean S, Jupe DML, et al: A model which predicts maintenance warfarin dosage requirements from the response to a single dose (letter). Br J Clin Pharmacol 1985; 20:177-178.
5. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, et al: The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: the BAATAF study. Am Heart J 1992; 124:1567-1573.
6. 全國藥物不良反應通報資料庫 (2001-2008 年) 中，擷取於 2001 年至 2008 年之 Warfarin ADR 通報案例。
7. Product Information: COUMADIN(R) oral tablets, IV injection, warfarin sodium oral tablets, IV injection. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2007.

8. Anon: Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Arch Intern Med 1996; 156(4):409-416.
9. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al: Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115(21):2689-2696.
10. Landefeld CS & Goldman L: Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989; 87:144-152.
11. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al: Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002; 287(13):1690-1698.
12. Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB, et al: Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction. Am J Geriatr Pharmacother 2008; 6(1):33-36.

勘誤訊息:

1. 藥物安全簡訊第 13 期 (Drug Safety Newsletter Vol.14) , 專題報導『國際臨床試驗嚴重不良事件通報管理機制』第 24 頁內容: 試驗委託者皆須快速通報至衛生主管機關或其委託機構 (亦即醫院人體試驗委員會)。更正為: 試驗委託者皆須快速通報至衛生主管機關或其委託機構 (亦即全國藥物不良反應通報中心)。
2. 由於作業疏失, 藥物安全簡訊第 23 期 (Drug Safety Newsletter Vol.23) , 專題報導『藥品不良反應通報系統之案件分析』誤植為『藥品不良反應通報系統之案件分析』, 特此更正。造成大家的不便, 編輯組在此致歉。

雙磷酸鹽類藥物－臺灣 ADR 案例分析

陳怡珊²、謝維清^{1,2}

¹全國藥物不良反應通報中心、²佛教慈濟綜合醫院 藥劑部

審稿：林敏雄¹、蔡世澤²（¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²台北榮民總醫院新陳代謝科 醫師）

前言

雙磷酸鹽類 (Bisphosphonates) 藥物自上市後被視為是降低多發性骨髓瘤及發生骨轉移癌症病患骨相關事件之有效且安全的藥物，然而在 2003 年雙磷酸鹽類藥物有關之顎骨壞死 (Osteonecrosis of the jaws, ONJ) 不良反應被提出後其安全性開始倍受矚目，至今已有 600 例以上與雙磷酸鹽類藥物相關之顎骨壞死案例被報告。¹⁻³ 有鑑於此，衛生署於 2007 年 12 月 14 日發佈新聞稿提醒「骨質疏鬆治療藥物可能引起下顎骨壞死不良反應」，於 2008 年 7 月 22 日發佈新聞稿再次提醒「骨質疏鬆治療藥物可能引起顎骨壞死不良反應」，而文中所提及之「骨質疏鬆治療藥物」指的即是雙磷酸鹽類藥物。^{4,5}

雙磷酸鹽類藥物藉由與骨骼中

之氫氧基磷灰石 (hydroxyapatite) 結合，專一性的抑制破骨細胞 (osteoclast) 的活性，以抑制骨骼之溶蝕 (bone resorption) 或是惡性腫瘤骨轉移病患因腫瘤細胞分泌之細胞激素 (cytokines) 而導致的破骨細胞過度活化。^{3,6} 目前衛生署核准之雙磷酸鹽類藥物有以下成份：(一)口服劑型-alendronate、alendronate+cholecalciferol、clodronate、ibandronate；(二)注射劑型-ibandronate、pamidronate、zoledronic acid；核可之適應症為：「惡性高血鈣症」、「停經婦女骨質疏鬆症之治療」、「男性骨質疏鬆症之治療」、「Paget's disease 之症狀治療劑」、「異位性骨化症之預防與治療」、「惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移」等。

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與雙磷酸鹽類藥物相

關案例的蒐集與分析，以了解國人因雙磷酸鹽類藥物引起藥物不良反應之型態表現及相關資料統計，提供醫療人員及民眾參考。

資料分析

本研究收集了截至 2008 年 7 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因雙磷酸鹽類藥物引起之不良反應案例，個案基本資料詳見表一。調查期間全國疑似因雙磷酸鹽類藥物引起之不良反應通報案件總計 291 例。大部份為藥廠通報，總計 249 例 (85.6%)，醫療人員通報僅 36 例 (12.3%)，分別為藥師 25 例、醫師 8 例及護理人員 3 例。依性別分析，男性計 95 例 (32.6%)，女性計 196 例 (67.4%)，女性案例約為男性之 2 倍。因雙磷酸鹽類藥物引起藥物不良反應病患的年齡主要分佈於 40-90 歲，約佔總通報案例的 76.6%，有 55 例年齡未知(18.9%)。

不良反應之特性整理於表二，依不良反應的結果分析：有 70 例為「死亡」案例，其中僅 7 例評為與藥品相

關，相關性評為「可能」，個案皆為癌症併有骨轉移之病患，接受注射劑型之雙磷酸鹽類藥物治療，所通報之不良反應（低血鈣、低血磷、敗血性休克）與可疑藥品之相關性雖評為可能，然而死亡原因則為末期癌症。危及生命總計有 10 例，其中 5 例與可疑藥品有關，相關性評為「可能」，亦是接受注射劑型之雙磷酸鹽類藥物以治療惡性腫瘤發生骨轉移之個案，其中一例發生消化道潰瘍導致住院治療、一例出現嚴重貧血、兩例出現呼吸困難、一例則為肺部浸潤。119 例「導致病人住院」之個案中：「極有可能」有 3 例，不良反應症狀分別為，呼吸困難、肌肉緊張以及食道炎，均服用口服雙磷酸鹽類藥物，其中發生食道炎之個案為服藥後立即躺下所致；「可能」有 42 例；其餘則分別評為不相關 (n=36)、存疑 (n=31)、無法評估 (n=6)、資料不全 (n=1)。以不良反應型態來分析：有 26.8% 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)，73.2% 為型態 B (通常

表一、通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	291	100.0
通報者		
醫師	8	2.7
藥師	25	8.6
護理人員	3	1.0
廠商	249	85.6
未註明	6	2.1
性別		
男性	95	32.6
女性	196	67.4
年齡分佈		0.0
0-9	1	0.3
10-19	0	0.0
20-29	1	0.3
30-39	9	3.1
40-49	38	13.1
50-59	51	17.5
60-69	45	15.5
70-79	51	17.5
80-89	38	13.1
≥90	2	0.7
未知	55	18.9

與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低，為較罕見而不可預知之不良反應)。不良反應之處置以「其他」(n=172, 59.1%)佔最大數，其中有 72 例未說明，其餘則為症狀治療；其次則以「停藥」(n=57, 19.6%)、「停

藥且投與解藥」(n=17, 5.8%)、「停藥且改變藥物治療」(n=8, 2.7%)佔多數，「未停藥但投與解藥」則有 12 例(4.1%)，僅一例以「減輕劑量」處理，各有 10 例分別以「急救」、「未處理但密切觀察情況」來處置。其中 10 例急救之個案僅一例因導致慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)惡化及肺部浸潤被評可能，其餘 9 例則與可疑藥品無關。依不良反應的嚴重度分析：一半以上的個案為「中度」(需治療、導致住院或延長住院時間至少一天)(n=165, 56.7%)；「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)雖有 74 例，但僅 11 例評為可能；29 例「輕度」(無需治療、不用解藥)，23 例「無法評估」。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：與可疑藥品有關之件數僅 109 例，佔總分析案件 37.5%，比例相對較低，其中「可能」的案例有 96 例(33.0%)、「極有可能」11 例(3.8%)、「確定」2 例(0.7%)。2 個「確定」

的案例，一為口服雙磷酸鹽類藥物後病患未保持上半身直立，出現食道刺激感，另一例則為服藥錯誤，該個案一次服用 2 錠 alendronate 70mg/tab，但無不良反應發生。

表二、通報個案不良反應特性

項目	個數	百分比(%)
發生 ADR 的結果		
死亡	70	24.1
危及生命	10	3.4
導致病人住院	119	40.9
造成永久性殘廢	4	1.4
延長病人住院時間	2	0.7
需作處置以防永久性傷害	17	5.8
其他	63	21.6
非嚴重不良反應	6	2.1
型態		
A	78	26.8
B	213	73.2
藥物不良反應之處置		
停藥	57	19.6
停藥，並投與解藥	17	5.8
停藥、改變藥物治療	8	2.7
未停藥，但投與解藥	12	4.1
減輕藥物劑量	1	0.3
未處理，密切觀察情況	10	3.4
急救	10	3.4
其他	172	59.1

項目	個數	百分比(%)
未註明	4	1.4
嚴重度		
輕度	29	10.0
中度	165	56.7
重度	74	25.4
無法評估	23	7.9
相關性		
無法評估	24	8.2
資料不全	5	1.7
存疑	71	24.4
可能	92	31.6
極有可能	11	3.8
確定	2	0.7
不相關	86	29.6

依不良反應之症狀整理於表三。所有案例中，與可疑藥品評為相關之件數總計為 109 例，包括注射劑型 75 例、口服劑型 34 例。不良反應主要以骨骼肌肉系統表現，總計有 31 例，分別為背痛/肌肉痛/全身痛 20 例、顎骨壞死 9 例、骨折及骨髓炎各 1 例。其次為胃腸道相關之不良反應，包括：腹部疼痛 8 例，噁心/嘔吐 7 例、食道刺激 5 例、消化潰瘍 2 例及口腔黏膜炎 2 例等。其他方面：發燒 12 例、皮膚紅疹 9 例、呼吸困難 7 例、肺部浸潤 5 例、腎衰竭 5 例、

敗血症 5 例，以及水腫、眩暈、肺炎、類流感症狀、低鈣血症及頭痛等。

討論

關於顎骨壞死，Wilkinson 等人分析了自 1986 年 1 月 1 日至 2002 年 12 月 31 日 16 年期間被診斷為癌症之病患 16,073 名，收案之病人於 1995 年 1 月 1 日至 2003 年 12 月 31 日期間以靜脈注射方式投與 pamidronate 或 zoledronic acid。與未使用雙磷酸鹽類藥物之病患相比較，使用雙磷酸鹽類藥物之組別有明顯較高接受顎骨或顏面骨頭手術之危險 (hazard ratio[HR]=3.15, 95% confidence interval[CI]=1.86~5.32) 及較高的顎骨發炎情形 (HR=11.48, 95% CI=6.49~20.33)。6 年後使用雙磷酸鹽類藥物的病患每 100 人有 5.48 顎骨毒性事件，而未使用雙磷酸鹽類藥物的病患則僅有 0.3 人發生。此篇報告同時指出，雙磷酸鹽類藥物的顎骨毒性與投與之累積劑量有正相關，注射次數 4~8 次之病患其顎骨或顏面骨頭手術之 HR 為 3.63

(95%CI=0.77~17.08)，而注射次數 21 次以上病患之 HR 則高達 9.18 (95%CI=1.74~48.53)，這可能與雙磷酸鹽類藥物之半衰期長且在骨組織不易排出有關。^{9,10} Ruggiero 等人亦分析了自 2001 年 2 月至 2003 年 11 月期間 63 例使用磷酸鹽類發生顎骨壞死之病患，其中 56 例為癌症病患，分別為：多發性骨髓瘤 (44%)、乳癌 (32%)、前列腺癌 (5%)，其餘 7 例為骨質疏鬆長期服用口服雙磷酸鹽類藥物之非癌症病患。³ 顯然的，雙磷酸鹽類藥物相關的顎骨壞死案例與該類藥物之臨床用途、使用劑量及劑型是有相關的，有文獻指出大約 94% 使用雙磷酸鹽類藥物發生顎骨壞死的案例是接受效價較強之注射劑型癌症病患。⁶ 此次國內案例分析報告中有 9 例顎骨壞死的不良反應通報，均為使用靜脈注射劑型之癌症骨轉移病患，其處置皆為「停用可疑藥品」，而其中有 3 例接受牙科手術治療，其他案例則未詳述後續處置。而 Ruggiero 等人分析之個案中，有部份病患雖已停用雙磷酸鹽類藥物，然其

表三、雙磷酸鹽類藥物之不良反應症狀

不良反應症狀	
骨骼肌肉系統	背痛/肌肉痛/全身痛 (n=20)、顎骨壞死 (n=9)、骨折 (n=1)、骨髓炎 (n=1)
胃腸道刺激與不適	腹痛 (n=8)、噁心/嘔吐 (n=7)、食道炎/食道潰瘍/心窩灼熱感 (n=5)、腹瀉 (n=3)、口腔黏膜炎 (n=2)、消化道潰瘍 (n=2)、食慾不佳 (n=2)、便秘 (n=1)、腸阻塞 (n=1)
其他	發燒 (n=12)、皮膚紅疹 (n=9)、呼吸困難 (n=7)、肺部浸潤 (n=5)、腎衰竭 (n=5)、敗血症 (n=5)、水腫 (n=4)、眩暈 (n=4)、肺炎 (n=3)、類流感症狀 (n=3)、低鈣血症 (n=2)、頭痛 (n=3) 等

顎骨壞死之情況卻仍持續惡化，作者推測與雙磷酸鹽類藥物在骨組織的半衰期較長是有關聯的，而大多數的個案需接受牙科手術介入治療。³ 顎骨壞死的危險因子包括：癌症、接受化療、使用類固醇、感染、接受口腔手術、口腔衛生不佳等，因此有以上危險因子之病人在接受雙磷酸鹽類藥物治療建議考慮採取預防性的牙科檢查。雙磷酸鹽類藥物治療中應儘可能避免侵入性牙科治療。⁷

胃食道刺激與「顎骨壞死」不同，胃食道刺激主要是口服劑型雙磷酸鹽類藥物較常發生的不良反應。由於雙磷酸鹽類藥物對上消化道黏膜

的局部刺激，口服雙磷酸鹽類藥物時務必遵照以下指示 1)與一整杯白開水伴服；2)服藥後至少半個小時內不可躺下，這亦是使用此類藥品時務必衛教病患的項目。^{7,8} 本次通報的口服劑型不良反應案例仍是以胃腸道刺激之件數最多，7 例為腹部疼痛、5 例為食道刺激，其中有 3 例註明為「服藥錯誤」，有一例雖依指示於服藥時伴服一整杯白開水，但因其服藥後立即躺下，於服藥 5 天後出現食道炎且導致病患住院接受治療，另 2 例則未詳述。其他案例雖未註明是否為服藥錯誤所致，但通報者於接獲此類案例，均主動詢問病患服藥方式是否正

確以及是否有胃腸道潰瘍之病史，並再次衛教病患服用此類藥之注意事項。除了遵循藥品之服用指示以減少胃食道刺激之副作用之外，病患本身是否有吞嚥困難、食道疾病、胃腸道潰瘍亦是此類不良反應之危險因子，需於給藥前先行評估。^{7,8} 也有案例報告病患雖依仿單指示服藥，但於服藥後出現胃食道潰瘍，經停藥且以 ranitidine 治療 2 週，於 4 週後再度以胃鏡檢查，潰瘍癒合。¹¹ 注射劑型的案例中亦有 16 例是與胃食道刺激有關的不良反應，然主要以噁心/嘔吐、腹瀉來表現。

肌肉、骨骼疼痛 骨骼、肌肉疼痛是此次分析中通報次數最多之不良反應，美國食品藥物管理局曾針對此類不良反應於 2008 年 1 月 7 日曾發佈警訊提醒醫療專業人員注意使用雙磷酸鹽類藥物與骨骼、肌肉疼痛之相關性。嚴重的骨骼、肌肉疼痛可能發生於服用雙磷酸鹽類藥物 1 天至 52 個月後發生 (平均=91 天; 中位數=14 天)，部份病人甚至可能因此而無法正常活動。雖然初次使用雙磷酸鹽

類藥物亦可能有急性骨骼、肌肉疼痛之情況，但主要以伴隨發燒、寒顫、骨骼、肌肉、關節疼痛表現，且繼續投藥後可耐受，與此處所提之骨骼、肌肉疼痛型態是不同的。大部份病患於停用後疼痛均可緩解，然緩解速度則不一，部份病患可能立即緩解，部份則較緩甚或僅獲得部份緩解。¹²⁻¹⁴ 本次分析之病患發生骨骼、肌肉疼痛之案件於口服與注射劑型件數相近，但處置方式則不同：使用口服劑型之病患皆以停藥、改變藥物治療處理；而使用注射劑型之病患則多未停止原藥物治療，而以症狀治療來緩解此不良反應。依美國食品藥物管理局建議，由於造成此不良反應之危險因子目前尚未知，因此若病患使用雙磷酸鹽類藥物出現嚴重的骨骼、肌肉疼痛且無法排除藥物之相關性時，則建議可暫時或永久停用此類藥品。¹²

其他此次分析案例中通報數較多之不良反應症狀尚有發燒、類流感症狀、腎衰竭、皮疹等。由於雙磷酸鹽類藥物之腎毒性，各國衛生主管機關也要求該類藥品於仿單中加註腎

功能不全病患之使用注意事項，尤其是針對癌症病患，腎毒性更是選擇藥物治療時必需慎重考量的因子。¹⁵ 雙磷酸鹽類藥物相關之腎毒性危險因子包括：脫水、病患原有腎損害、雙磷酸鹽類藥物的重覆療程、併用腎毒性藥品、輸注時間低於建議時間等。依據病患之肌酸酐清除率，亦有建議雙磷酸鹽類藥物之調整劑量。⁷ 此次通報案例中有 5 例為腎毒性，其中一例疑似 NSAID-related 腎毒性，一例為使用雙磷酸鹽類藥物後腎衰竭惡化，另三例則未詳述，各通報案例未註明投藥前之腎功能指數，此 5 例均停用可疑藥品並接受相關處置以緩解症狀。

結語

雙磷酸鹽類藥物因臨床用途不同而有劑量、劑型、給藥間隔、療程及病人群的差異。注射劑型一般用於癌症病患之骨轉移或高血鈣症，口服劑型則多用於骨質疏鬆症之治療，近來則有藥廠研發將注射劑型應用於骨質疏鬆症之治療，但給藥期間延長

至一季甚或一年，以減少口服雙磷酸鹽類藥物的不良反應發生及減少投藥次數。可預期的是，雙磷酸鹽類藥物的臨床使用將更加廣泛，使用對象也將更普及，而對雙磷酸鹽類藥物的藥物不良反應特性的宣導及教育相形之下也就更重要。就如同所有藥物之給藥評估一樣，醫療人員在投藥前需審慎評估治療的效益是否勝過藥物的危險性及相關危險因子的考量，方決定投藥與否，加上確實衛教病患正確服藥方式，如此才能發揮藥物的功能而又能免受其害。

參考文獻

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115.
2. Woo SB, Solomon DH. Bisphosphonate therapy for cancer and prevalence of inflammatory jaw conditions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(13): 986-7.
3. Ruggiero SL, Mebrotra B, Rosenberg TJ and Engroff SL.

- Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
4. http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/D_M2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=52042&keyword=.
 5. http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/D_M2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=58944&keyword=
 6. Hess LM, Jeter JM, RN M BH, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J of Med* 2008; 121(6): 475-83.
 7. UpToDate® Online 16.3. (cited: 20/01/2009r)
 8. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 20/01/2009r).
 9. Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL and Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(13): 1016-24.
 10. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
 11. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, et al: A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 704-6.
 12. US Food and Drug Administration: Information for Healthcare Professionals Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). US Food and Drug Administration. Rockville, MD. 2008. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm>.
 13. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with

- osteoporosis and ways for their prevention. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7: 144-8.
14. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. Arch Intern Med 2005; 165: 346-7.
15. Moos RV. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. Oncologist 2005; 10(Suppl. 1): 19-24.

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：謝右文
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 吳瑞美 林美淑 黃小文 陳本源 張峰義 盧玲娟 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 郭壽雄 廖繼洲 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：承印實業股份有限公司
台灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄