



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2009.Sept. Vol.27

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

Statins 類藥物不良反應通報案例分析.....	9
Methimazole 與 propylthiouracil 之安全性探討.....	17

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

全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. 衛生署說明含 Dextropropoxyphene 成分藥品之安全資訊（2009 年 07 月 01 日刊於 ADR 網站）

歐盟 European Medicines Agency 評估止痛藥中 dextropropoxyphene (DXP) 成分藥品之風險效益，於 2009 年 6 月 25 日發布評估結果，依據現有資料分析，顯示含有 DXP 成分之止痛製劑並沒有比其他止痛劑（例如 paracetamol 或 ibuprofen）更安全有效，但是過量使用卻有危及病人生命之風險，因此建議歐盟各會員國將 DXP 藥品撤離市場。

經查，衛生署核准含 propoxyphene 成分藥品許可證共計 5 張，所核適應症「輕度到中度疼痛之緩解」，其中 1 張為 propoxyphene 單方止痛劑屬於第二級管制藥品，其餘 4 張為與 paracetamol 組合之複方製劑屬於第四級管制藥品。再查，全國藥物不良反應通報中心資料，並無過量使用 propoxyphene 成分藥品導致死亡之不良反應通報案例。

衛生署核准之含 propoxyphene 成分藥品均屬管制藥品，相對於國外同類藥品之管理比較嚴格，但為確保病人用藥安全仍函文相關醫療專業團體，為病人處方含 propoxyphene 成分藥品時應審慎評估其治療劑量，切勿超過仿單記載之治療劑量，以防危及病人生命安全。

摘自：<http://www.emea.europa.eu/>

2. 衛生署再次呼籲：病患服用輔助戒菸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（2009 年 07 月 03 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2009 年 7 月 1 日發布藥品安全資訊，說明輔助戒菸藥品 varenicline（美國商品名：Chantix ®；臺灣商品名：Champix ®，戒必適）及 bupropion（商品名 Zyban ®）會導致病人出現精神方面之不良反應，包括行為改變、心情低落、敵意和自殺意念。吸煙會導致很多致命性的疾病，該些藥品雖然可以輔助吸煙族群戒菸，但是醫師在處方該些戒菸藥品予想要戒菸的民眾時應該要審慎評估風險與效益，除了要求藥商應於仿單中加強標示（boxed warning）有關精神方面警語，同時醫師應告知服藥者注意是否出現行為改變，倘若發現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。

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」；核准 Zyban ® 藥品之適應症為「治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助」，均屬需醫師處方之藥品，仿單中亦已刊載前述精神方面之警語/注意事

項。衛生署亦曾於 97 年 2 月 5 日、97 年 5 月 30 日、97 年 11 月 10 日發布新聞呼籲醫師為病患處方戒菸輔助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://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm>

3. 衛生署再次提醒，使用控制體重藥品 orlistat 應謹慎監視肝功能（2009 年 08 月 27 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 接獲 32 件不良反應通報案例，疑似使用控制體重藥品 orlistat（藥品商品名 Xenical®）導致肝臟功能受損。經過 FDA 初步評估認為 orlistat 減輕體重之作用機轉係可逆性抑制脂肪酶，藉而抑制脂肪的吸收，因此也可能增加病人產生膽結石之風險，但與嚴重肝傷害之關聯性尚未確立。FDA 將進一步蒐集並分析其他相關資料，目前不建議醫師為病人改變處方，但正在使用 orlistat 藥品之病人應謹慎遵循醫師處方及藥品仿單指示使用。在美國，orlistat (120mg) 歸屬於需醫師處方藥品，而 60 mg 則歸屬於 over-the-counter (OTC) 藥品，因此 FDA 提醒醫師及病人倘若用藥期間出現虛弱、疲倦、發燒、黃膽或棕色尿液等症狀，應立即回診開立處方醫師。

經查，衛生署核准含 orlistat 成分藥品之許可證共 7 張，其中 orlistat 120 mg（中文藥品名稱：羅氏鮮）及其學名藥適應症為：「成人：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。青少年：對於肥胖青少年，只有當 6 個月以上療程的治療方法（包括適合病患年齡的均衡飲食及矯正病患行為的運動計畫）失敗時才可使用 orlistat 治療」，另外衛署藥製字第 050134 號之 orlistat 60 mg 適應症為「配合低卡路里飲食，適合肥胖病患的治療，包括有與肥胖相關危險因子之病患」，均屬需醫師處方藥品，所核准該藥品仿單之「上市後經驗」載明「...有極少數病人出現轉胺酶升高、鹼性磷酸酶升高及特殊嚴重肝炎病例報告...」。肝炎與 orlistat 治療之間的因果關係或生理病理學機制都尚未確立。

衛生署曾於 96 年 4 月 30 日發布新聞提醒醫師及病人使用「羅氏鮮」應小心膽結石之不良反應，衛生署將加強監控 orlistat 藥品之安全性，亦會密切注意 FDA 之分析結果，必要時進行再評估。同時呼籲醫師為病人處方含 orlistat 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益。

摘自：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm179166.htm>

4. 衛生署說明含 allopurinol 藥品仿單應加刊與藥物基因學相關之注意事項（2009 年 08 月 28 日刊於 ADR 網站）

史蒂文生氏-強症候群/毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis，SJS/TEN）是極為嚴重、可威脅生命的皮膚型不良反應，一旦發生 SJS/TEN，可能造成健康人的死亡或重度殘障，因此衛生署向來非常重視，又依據歷年藥害資料顯示，103 件疑似使用 allopurinol 藥品之藥害救濟申請案件中，經審議，共有 62 件因使用該藥品發生 SJS/TEN 而獲得救濟之案件。經查本署核准 allopurinol 成分之藥品許可證共 63 張，適應症為「痛風、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症」。

基於 allopurinol 與 SJS/TEN 藥害的回溯性研究，衛生署審慎評估後，於 98 年 7 月 7 日衛署藥字第 0980361467 號公告 allopurinol 藥品仿單應加刊與藥物基因學（HLA-B*5801）相關之注意事項，加註內容包含「從回溯性研究報告得知，使用 allopurinol 引起史蒂文生氏強症候群/毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis，SJS/TEN）之嚴重皮膚反應，與人類白血球抗原（Human Leukocyte Antigen，HLA-B*5801）基因有統計學上明顯相關性。史蒂文生氏強症候群在某些亞洲國家（例如臺灣、馬來西亞、及菲律賓）有較高的發生率（罕見而非極罕見）。台灣族群帶有 HLA-B*5801 基因的盛行率比歐洲族群及日本族群較高。在使用 allopurinol 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*5801 基因。長期使用沒有不良反應的病人不建議基因篩檢，無論是否帶有 HLA-B*5801 基因，發生史蒂文生氏強症候群的危險在治療開始之後幾個月最大，基因篩檢並不能取代適當的臨床安全監視及病患處置。許多帶有 HLA-B*5801 基因的病患以 allopurinol 治療時，並未發生 SJS/TEN 的副作用，如 135 位以 allopurinol 治療六個月並未發生 SJS/TEN 或其他皮膚過敏反應副作用的台灣病

人中，約有 15%帶有 HLA-B*5801 基因，而未帶有 HLA-B*5801 基因的病患，無論人種，仍可能發生 SJS/TEN 的副作用，...等」，來提醒國人使用 allopurinol 藥品應嚴密監視其不良反應之發生。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=700

5. 衛生署呼籲醫療人員及病人注意，長期使用含可待因成分藥品有導致成癮的疑慮（2009 年 09 月 08 日刊於 ADR 網站）

英國衛生部（MHRA）於 98 年 9 月 3 日公布將含可待因（codeine）成分藥品的適應症修訂為「短期使用於 paracetamol, ibuprofen 或 aspirin 治療無效之急性、中度疼痛」，並加刊長期使用會導致成癮之風險等警語。此外還要求在病人須知中必須明顯標示「不可長期或不可超過 3 天使用可待因藥品」等字樣。

可待因成分藥品一般用於緩解感冒之咳嗽症狀，長期使用除了可能導致成癮外，對於肝、腎功能不全的病人也要特別謹慎使用。基於可待因成分主要由肝臟代謝，尤其是嬰、幼兒的肝臟系統尚未發育完全，使用該成分藥品比較容易引起噁心、嘔吐、嗜睡等不良反應。衛生署為確保病人用藥安全，曾於 95 年評估該成分藥品之風險效益，並在同年 9 月 29 日公告所有含可待因成分藥品應加刊早產兒、嬰幼兒、兒童或肝腎功能不全之患者應該小心減量使用。

衛生署再次提醒醫師為病患處方或病人使用含可待因成分藥品時除避免長期使用外，要特別注意肝、腎功能不全者應減量使用，對於早產兒、1 歲以下之嬰兒及 1-2 歲之幼兒不建議使用該成分藥品。

摘自：<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON057115>

6. 衛生署提醒：使用含 promethazine HCl 成分藥品應小心注射部位滲漏導致組織損傷（2009 年 09 月 24 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2009 年 9 月 16 日發布藥品使用安全資訊，要求含 promethazine HCl 成分藥品之仿單應加刊該藥品之使用警語。因為上市後使用發現，有病人在使用該成分藥品時產生血管外滲漏、神經內或神經周圍浸潤，致使組織損傷。因此 FDA 提醒醫療人員該成分藥品最好採用深部肌肉內注射，而且皮下注射為該藥品之禁忌。同時注射 promethazine 成分藥品時應注意血管外滲漏情形，小心避免導致注射部位周圍的組織損傷。經查，衛生署核准含 promethazine 成分之注射劑型藥品許可證為衛署藥製字第 049736 號，於 97 年 10 月才核准製造販售，所核適應症為「震顫麻痹、巴金生徵候群、麻醉

前投藥、人工（藥物）冬眠、伴有感冒等上氣道炎之噴嚏、流鼻水、咳嗽、過敏性鼻炎、枯草熱、血管運動性浮腫、伴有皮膚疾患之搔癢（濕疹、皮膚炎、皮膚搔癢症、藥疹、中毒疹）、蕁麻疹、動暈病」。目前國內並未開始販售該藥品，衛生署將加強宣導並教育該藥品正確使用方式，以提升病人用藥安全。

摘自：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm182169.htm>

7. 衛生署再次呼籲醫療人員及婦女使用避孕藥使用小心監測血栓形成之風險（2009年09月29日刊於ADR網站）

國外曾有婦女疑似使用 Yaz®（藥品成分為 estradiol ethinyl, drospirenone）及 Yasmin®（藥品成分為 drospirenone, ethinylestradiol）口服避孕藥而發生嚴重肺栓塞而導致病人障礙之案例，病人障礙與服用避孕藥之關聯性尚待釐清。

經查衛生署核准 Yaz®之適應症為「1.避孕。2.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」，核准 Yasmin®之適應症為「口服避孕藥」，所核准藥品仿單中刊載使用荷爾蒙類藥品避孕可能增加栓塞及血栓疾病之風險，避孕中婦女應經醫師診斷後，依個別病患情形處方給藥，用藥期間亦須作詳細觀察等內容。另外衛生署曾於98年6月針對 Yaz®與 Yasmin®藥品進行整性評估，國內尚無接獲不良反應通報案件，血栓之風險也已刊載於藥品仿單中。

衛生署一再提醒婦女如有血栓、栓塞及其他血管疾病、高血壓、肝臟贅瘤、生殖器官癌症及乳癌、有先兆之偏頭痛、黃褐斑之婦女不宜使用。也不斷發布新聞呼籲婦女使用荷爾蒙類藥品作為避孕時，需注意血栓之風險，醫師處方該類藥品時需注意病患是否有前述疾病史，並小心偵測其可能發生栓塞、血栓及其它血管疾病之不良反應。衛生署將加強口服避孕藥品之安全監視。

摘自：<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01095/index.html?lang=en>

8. 衛生署提醒醫療人員及病人，含 sitagliptin 成分藥品可能引起急性胰臟炎之不良反應（2009年09月29日刊於ADR網站）

美國FDA於2009年9月25日發布藥品安全資訊，要求第二型糖尿病治療藥品sitagliptin成分藥品（英文品名：Januvia®及含 sitagliptin 與 metformin 之 Janumet®）仿單應加列上市後不良反應報告急性胰臟炎（acute pancreatitis），包括嚴重的出血性（hemorrag-

gic) 和壞死性 (necrotizing) 胰臟炎。FDA 建議醫師為病人處方該藥品時，宜同步監視其可能發生胰臟炎，尤其是在開始或增加劑量時，倘若懷疑病人發生胰臟炎時，應立即停藥。

經查衛生署核准含 sitagliptin 成分藥品許可證共 3 張，所核適應症為「第二型糖尿病」，核准含 sitagliptin/metformin 成分藥品許可證共 3 張，所核適應症為「適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 sitagliptin 和 metformin 合併治療者，或僅適用 sitagliptin 或 metformin 但控制不佳者。」該些藥品分別於 96 年 7 月 13 日，98 年 6 月 9 日才核准其許可證，屬於新藥安全監視藥品，藥商於安全監視期間必須依「藥物安全監視管理辦法」之規定，定期檢送最新國內外使用安全訊息至衛生署。臺灣尚未有因使用 sitagliptin 成分藥品而發生胰臟炎之不良反應通報案件，衛生署將加強該藥品上市後之安全監視，並要求藥商儘速辦理藥品仿單更新作業，將前述之不良反應刊載於仿單中。

摘自：<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSN2550919420090925>
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>

二、醫材安全資訊

1. 波士頓引流導管安全警訊（2009 年 08 月 22 日刊於 ADR 網站）

受影響醫材：Flexima™ and Percuflex™ drainage catheter family

受影響型號：All

警訊摘要：波士頓科技公司於 2009 年 3 月公佈一則強調修訂使用說明之安全通告。此修訂與引流導管移除有關，內容包括注意事項指示方法一適用於所有狀況，使用者必須確認同時移除縫線以及導管本身，方法之內文有些改變。

相關移除之說明如下：導管移除有兩種方式

注意事項：方法一適用於所有狀況，方法二僅能用於方法一無法使用時。

方法一：

由活塞部分取下引流導管，抓緊外露之縫線。使用 "key" 或是適合塞入活塞插槽之任一物品，逆時針旋轉 180 度至 "unlocked" 處。如果引流管進入空腔內之過程可以持續，則將 0.038 in. (0.97mm) 軟式尖端引導線置入導管內，且通過導管末端，慢慢拉回導管。

注意事項：放置過程中順時針方向旋轉活塞 180 度鎖住豬尾巴後，在移除導管前，必須逆時針方向旋轉活塞 180 度以鬆開豬尾巴。

方法二：

由活塞部分取下引流導管，如果引流管進入空腔內之過程持續，則將 0.038 in. (0.97mm) 軟式尖端引導線置入導管內，且通過導管末端。慢慢拉回導管。小心地將導管在管身末端和導管套管處全部切除，且確認縫線縫合時沒有傷到引導線。移除活塞，需注意縫線已不再牢固連接於引流導管。慢慢的移除導管，小心並同時移除縫線與導管。

注意事項：必須確認同時移除縫線與導管。若上述過程錯誤可能導致縫線流在病患體內。縫線材質為不可吸收性之單絲耐綸。

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商已通知受影響之代理商及醫療院所。
- (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.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON051829>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. "磊士"雙正壓呼吸系統一級回收事件（2009 年 08 月 04 日刊於 ADR 網站）

受影響型號：Model Numbers: 8-400169-00, 7-400076-00, 8-400179-00, 8-400258-00, 8-400259-00, 8-400260-00, 8-400261-00 and 8-400216-00.

受影響批號：無特定批號

警訊摘要：部分呼吸器可能發生電源供應器失效的情形。電源線扣與電源線不合，可能使得電源線在電源供應器上鬆動。在使用或充電中，電源線的鬆脫或間斷性的連接，可能導致電力突波，因而使電力轉換盒損壞。電力突波可能超出電源供應器的容量，造成電源供應器失去電力。已在例行的產品監視系統中發現這樣的失效的情形。

FDA 建議：於 2008 年 9 月 22 日，製造商（Respironics California, Inc）已發出通知函給所有的客戶與經銷商。通知函的內容包含受影響而需下線、更換與退回的零件與儀器。

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商已通知客戶，提供產品更換。
- (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/res.cfm?ID=81912>

專題報導

Statins 類藥物不良反應通報案例分析

王嘉珍、李炳鈺

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 藥劑科

審稿：林敏雄¹、洪乙仁²（¹國泰綜合醫院家醫科 醫師、²三軍總醫院新陳代謝科 醫師）

前言

Statins 類藥物經競爭性抑制 HMG CoA (3-hydroxy-3-methyl coenzyme A) 還原酶，導致體內 HMG CoA 無法轉換成脂質前趨物 mevalonic acid，進而降低 LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol)、總膽固醇和增加 HDL-C (high density lipoprotein-cholesterol)，目前國內上市的 statins 類藥物有 simvastatin、atorvastatin、rosuvastatin、fluvastatin、lovastatin 和 pravastatin 等 6 種藥品。在許多大型研究結果都證實 statins 類藥物能夠減少心血管疾病發生，例如 WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 研究指出，服用 statins 類藥物下降 26%LDL-C，可以減少 31% 心臟病造成的死亡或非致命性心肌梗塞的發生率。¹ 2002 年的 PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk of Vascular Disease) 研究亦證實下降 34% 之 LDL-C 時，可以減少 19% 冠狀動脈心臟病的發生率。² 此外，ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trials) 研究顯示合併三項以上心血管疾病致病危險因子的高血壓患者，使用 statins 類藥物三年後，腦中風發生率相對減少 27%。³ 美國 NCEP-ATP-III 指引建議 statin 類藥物是降低 LDL-C 的首選藥物，針對高危險病人治療目標是 LDL-C <100 mg/dl，對於極度高危險者其 LDL 應降至 70 mg/dl 以下，此類藥物降低 LDL-C 的療效隨著劑量增加而增加，然而副作用也相對增加。⁴

資料分析

本研究分析從 2005~2008 年期間，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因 statins 類藥物（包括 atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin、simvastatin、pravastatin 和 lovastatin 等）引起之不良反應案例，通報個案總計有 434 例，男性案例數為 206 例，女性為 228 例；大部分為藥師所通報，總計 230 例（53%），其次是醫師 87 例（20%）、藥廠 76 例（17.5%）和護理人員 12 例（2.8%）等。因 statins 類藥物引起的藥物不良反應病患年齡主要分佈於 50-79 歲，約佔總通報案例 70%（表一）。

不良反應型態分析顯示多數是屬於型態 A（通常與藥物劑量及其藥理作用有關），總計有 88.2%，型態 B（與病人體質特異性有關，和劑量的關連性較低，為較罕見而不可預期之不良反應）佔 11.8%。依不良反應的結果分析發現有 3 例「死亡」案例，其中 1 例評為與藥物不相關，另外 2 例相關性是「可能」（atorvastatin 和 rosuvastatin），引起的不良反應都是

橫紋肌溶解症。「危及生命」案例共有 4 例，其中 1 例評定為與藥物不相關，2 例評定為「可能」，分別導致

表一 通報個案基本資料

項目	個數	百分比 (%)
通報總數	434	100
通報者		
藥師	230	53
醫師	87	20
廠商	76	17.5
護理人員	12	2.8
未註明	29	6.7
性別		
男性	206	47.5
女性	228	52.5
年齡分佈		
< 20	0	0
20-29	2	0.5
30-39	17	3.9
40-49	63	14.5
50-59	120	27.6
60-69	104	24
70-79	80	18.4
80-89	21	4.8
≥90	1	0.2
未知	26	6

表二 通報個案不良反應的特性

項目	個數	百分比	項目	個數	百分比			
發生 ADR 的結果								
死亡	3	0.77	無法評估	42	9.7			
危及生命	4	0.9	與藥物相關性					
導致病人住院	53	12.2	無法評估	9	2.1			
造成永久性殘廢	1	0.2	資料不全	8	1.8			
延長病人住院時間	10	2.3	不相關	12	2.8			
需作處置以防永久性傷害	102	23.5	存疑	12	2.8			
非嚴重不良反應	55	12.7	可能	219	50.5			
其他	206	47.5	極有可能	169	38.9			
不良反應型態								
A	383	88.2	確定	5	1.2			
B	51	11.8	肝臟毒性（使用 rosuvastatin）和史蒂文生氏-強生症候群（使用 simvastatin）；1例評定為「極有可能」，導致肝臟毒性（使用 atorvastatin）。53例「導致病人住院」之案例中，「極有可能」有21例，不良反應症狀分別為肝臟指數上升、黃疸、肌炎和橫紋肌溶解症等；「可能」有16例，其餘分別評為不相關（n=9）、存疑（n=3）、無法評估（n=4）。不良反應的處置以「停藥」（n=274；63.1%）佔最大數，其次是「停藥且改變藥物治療」（n=92；21.2%）和「停藥且投與解藥」（n=48；11%）。依不良反應的嚴重度分析，「輕度」（無須治療）、					
藥物不良反應之處置								
停藥	274	63.1						
停藥，並投與解藥	48	11						
停藥，改變藥物治療	92	21.2						
投與解藥，並改變藥物治療	4	0.9						
未停藥，但投與解藥	2	0.5						
減輕藥物劑量	6	1.4						
未處理，密切觀察情況	4	0.9						
急救	1	0.2						
未註明	3	0.7						
不良反應之嚴重度								
輕度	248	57.1						
中度	131	30.2						
重度	13	3						

不用解藥)的案例最多($n=248$;
57.1%)；其次為「中度」($n=131$;
30.2%)；「重度」案例有 13 例，其
中 8 例是導致橫紋肌溶解症，相關性
是「極有可能」6 例，「可能」2 例；
2 例是肝臟毒性，相關性分別是「可
能」和「極有可能」；1 例導致史蒂
文生氏-強生症候群，相關性為「可
能」，另外 2 例評定與藥物不相關。
依可疑藥品與不良反應的相關性分
析，與可疑藥品有關的案例佔大多
數，共計有 393 例，佔總分析案件
90.6%，其中「可能」案例有 219 例
(50.5%)、「極有可能」169 例
(38.9%)、「確定」有 5 例(1.2%)
(表二)。不良反應的臨床症狀以肌
肉毒性最多共 242 例(55.8%)、肝臟
毒性 63 例(14.5%)、皮膚過敏反應
43 例(9.9%)、腸胃道症狀 25 例
(5.8%)、暈眩 17 例(3.9%)、其他
44 例(10.1%) (表三)。

討論

由全國不良反應通報系統的分析
案例結果顯示 statins 類藥物最常引起

肌肉相關不良反應，而且是導致重度
不良反應的主要原因，其次分別是肝
臟毒性、皮膚過敏、腸胃道症狀(噁
心、嘔吐、腹瀉和腹痛)和暈眩等症
狀。在我們的分析結果發現共有 8 例
「極有可能」或「可能」的案例造成
嚴重的橫紋肌溶解症，其中有 2 例導
致死亡。目前針對肌肉毒性症狀的描
述有不同的定義，ACC/AHA (Ameri-
can College of Cardiology / American
Heart Association) 將 statins 類藥物引
起的肌肉毒性依據症狀分為 4 種類
型：(1) 肌病變 (myopathy)：泛
指所有的肌肉疾病或不適。(2) 肌肉
疼痛 (myalgia)：肌肉疼痛或無力，
肌酸激酵素正常(3) 肌炎 (myos-
itis)：出現肌肉不適相關症狀，合併
肌酸激酵素上升。(4) 橫紋肌溶解症
(rhabdomyolysis)：出現肌肉相關症
狀，合併肌酸激酵素(大於正常上限
10 倍以上)和肌酸酐增加(尿液會呈
現棕色並含有肌原蛋白)。對於 statins
類藥物造成的肌肉毒性症狀從輕微的
肌肉疼痛到嚴重的橫紋肌溶解症，發
生率約 1%~7%，多數病人只有輕微的

肌肉酸痛或無力等症狀。少數病人出現肌酸激酵素大於正常上限 10 倍以上的肌炎，此類病人症狀在停用藥物後未獲改善者，可能導致橫紋肌溶解症、肌球蛋白尿或急性腎臟壞死。⁵ Joy 等人指出在 PRIMO 研究中顯示不同 statins 類藥物出現肌肉毒性症狀比率分別是 fluvastatin (5.1%)、pravastatin (10.9%)、atorvastatin (14.9%) 和 simvastatin (18.2%)，藥物劑量與發生率呈現正向關係；研究中亦指出肌肉毒性症狀出現的時間差異性很大，平均是 statins 類藥物使用後的一個月，然而也有在使用後的 12 個月後才出現。另外，在一篇小型回溯性文章中指出，肌肉毒性症狀發生於藥物開始治療的 6.3 個月後，症狀可能持續到停藥後的 2.3 個月；使用 statins 類藥物出現肌肉毒性的時間尚未有定論。導致肌肉毒性的原因可能是骨骼細胞膜的膽固醇量降低、isoprenoids (farnesyl pyrophosphate 和 geranyl pyrophosphate) 和輔酶 Q10 排空和粒腺體功能失常等。許多因素將增加肌肉毒性發生，包括：

(1) 病患

本身條件：如老年人、女性、肝臟（或腎臟）衰竭、甲狀腺機能低下、酗酒者和肌肉病變家族史者。

(2) 併用的藥品或食物：lovastatin、simvastatin 和 atorvastatin 主要經由肝臟 CYP450 3A4 酵素代謝，如果併用肝臟 CYP450 3A4 酵素抑制劑（如 macrolide 類抗生素、cyclosporin、azole 類抗黴菌劑、verapamil、nefazodone、protease inhibitors 和葡萄柚汁等）增加藥物毒性。如果病人必須同時接受 cyclosporin 和 statins 類藥物，建議 statins 類藥物的劑量不超過以下的建議劑量 (rosuvastatin 5 mg/day、simvastatin 10mg/day、lovastatin 20 mg/day)。當併用 amiodarone 時，simvastatin 和 lovastatin 劑量分別不要超過 20 mg/day 和 40 mg/day。Gemfibrozil 和 fenofibrate 都是 fibrate 類藥品，其中併用 gemfibrozil 發生肌肉毒性症狀的機率大於 fenofibrate。此外，pravastatin (經由腎臟代謝)、fluvastatin 和 rosuvastatin (主要由肝臟 CYP450 2C9 代謝) 與其他藥物併用時，有較低的肌肉毒性症狀發生率。⁶

病人出現肌肉毒性的處理原則為：（1）當病人出現肌肉毒性症狀時，應監測肌酸激酵素（並與之前的數值作比較），甲狀腺功能低下易導致肌肉病變，因此建議監測 thyroid-stimulating hormone 濃度（2）病人確定或高度疑似肌炎症狀時，應立即停藥。（3）病人出現肌肉疼痛等症狀合併肌酸激酵素大於正常上限 10 倍以上，建議停藥；（4）病人出現肌肉疼痛合併肌酸激酵素介於正常上限 3-10 倍（或肌酸激酵素沒有上升），應持續追蹤病人臨床症狀和每週監測肌酸激酵素，如果症狀持續惡化且肌酸激酵素大於正常上限 10 倍以上，建議先停藥。（5）如果病人出現肌肉不適和（或）肌肉無力症狀合併持續惡化增加的肌酸激酵素，建議降低 statins 類藥物劑量或短暫的停用 statins 類藥物。（6）無症狀合併肌酸激酵素大於正常上限 10 倍以上的病人，應考慮暫時停藥，當肌酸激酵素回復正常時再給予低劑量藥物。⁷

此外，statins 類藥物引起的肝臟毒性（包括肝臟指數上升或黃疸）造

成 2 例「危及生命」的重度案例，statins 類藥物發生肝臟指數上升機率約是 0.5%~2%，與藥物劑量成正向關係，病人發生嚴重肝臟衰竭的案例非常罕見，當降低劑量或更改其他 statins 類藥物後，肝臟指數可望回復正常；FDA 建議 statins 類藥物使用之初、使用後第 12 週和增加劑量時應監測肝臟功能指數；ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory 建議在治療初期和治療後 12 週監測肝臟功能指數，必要時每年檢測一次。⁷除此之外，衛生署對於國人使用 statins 類藥物的建議為：病人開始藥物治療後，應每三至六個月抽血檢查血脂，同時注意副作用產生，如肝功能異常或橫紋肌溶解症等，如已達治療目標得考慮減量至最低有效劑量，並持續追蹤治療。⁸

結論

Statins 類藥物具有良好耐受性和安全性，使用於高危險群病人應注意調整劑量與監測相關不良反應症狀，尤其是病人必須併用肝臟 CYP450 3A4 酵素抑制劑時，應特別注意橫紋肌溶

表三 statins 類藥物通報案例之不良反應分析（總案例數 N=434）

	atorvastatin N(%) (N=134; 30.9%)	fluvastatin (N=77; 17.7%)	rosuvastatin (N=116; 26.7%)	simvastatin (N=71; 16.3%)	pravastatin (N=22; 5.1%)	lovastatin (N=14; 3.2%)
眩晕	17(3.9%)	2(12%)	3(18%)	3(18%)	7(40%)	1(6%)
皮膚過敏	43(9.9%)	20(47%)	3(7%)	8(19%)	3(7%)	5(11%)
腸胃道	25(5.8%)	8(32%)	10(40%)	5(20%)	1(4%)	0
噁心、嘔吐	3	1	1	0	0	0
腹瀉	4	1	2	1	0	0
便秘	1	0	0	0	0	1
腹痛	0	8	2	0	0	0
肝毒性	63	20(32%)	23(36%)	13(21%)	3(5%)	2(3%)
肌肉毒性	242	74(31%)	29(12%)	74(31%)	48(19%)	12(5%)
無症狀 CK 升高	12	4	18	6	2	1
肌肉疼痛無力	51	17	52	31	8	4
肌炎	2	1	3	2	1	0
橫紋肌溶解症	9	7	1	9	1	0
其他	44	10(23%)	9(20%)	13(30%)	9(20%)	2(5%)

解症發生；當病患具有相關危險因子存在下，從小劑量開始使用，同時密切監測相關不良反應，避免使用有交互作用藥品，同時給予病患適當藥物衛教，將可以減少 statins 類藥物不良反應發生率。

參考文獻

1. Shepherd J, Cobbs SM. et al. prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. N Engl J Med. 1995; 333:1301-1307
2. Shepherd J, Blauw GJ. et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk of vascular disease(PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet. 2002;360 (9346):1623-30.
3. Sever PS, Poulter NR. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-ALL): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-1158.
4. Grundy SM, Cleeman JI. Et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004 ; 10 : 227-239.
5. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med. 2004; 116: 408-416.
6. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009; 150:858-868.
7. Pasternak RC, Smith SC et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. Circulation 2002;106: 1024-28.
8. 中央健康保險局（藥品給付規定）<http://www.nhi.gov.tw>.

專題報導

Methimazole 與 propylthiouracil 之安全性探討

柯韋名¹

盧玲娟¹ 謝右文^{1,2} 顏秀瓊¹

¹ 全國藥物不良反應通報中心 財團法人藥害救濟基金會 ² 中國醫藥大學附設醫院藥劑部
審稿：林敏雄¹、洪乙仁²（¹國泰綜合醫院家醫科 醫師、²三軍總醫院新陳代謝科 醫師）

前言

甲狀腺機能亢進症（hyperthyroidism）是一種常見的內分泌疾病，過高的甲狀腺素引起症狀時，稱為甲狀腺毒血症（thyrotoxicosis）。這類疾病80%來自於自體免疫引起之葛瑞夫氏症（Graves' disease），其他如因毒性甲狀腺結節、甲狀腺炎、含碘藥物使用等，都會造成甲狀腺素上升。未受控制的高甲狀腺素會造成許多症狀，如心悸、體重減輕、顫抖、脖子腫大、眼睛突出、月經異常、躁動不安。長時間未接受治療高甲狀腺素症，會提高罹病者的死亡率¹與提高心臟疾病機率²等問題。在台灣高甲狀腺素症於女性好發於51-60歲，男性則是31-40歲與71-80歲兩高峰，女性發生率約為男性的3.5倍；³約80%的小兒案例發生於10-18歲的區間，據估

計在美國約有38,000名的小兒有葛瑞夫氏症的問題。^{4,5}

對於此疾病目前有三種方式可進行治療：手術、放射碘、藥物治療，目前以為藥物治療為主。藥物治療以thionamide類藥品為主，如methimazole（MMI）、propylthiouracil（PTU）與carbimazole（CBM）。治療高甲狀腺素血症的藥品於成人之常見不良反應如表一，以皮膚疹與關節疼痛常見的輕微副作用為主，在重大副作用部分則以顆粒球減少症、肝炎、黃疸為主。⁶

2009年4月，Scott Rivkees醫師於在New England Journal of Medicine發表一封致期刊編輯者之信件，⁷提出因近年來累積許多因為PTU在小兒身上引起的肝臟衰竭導致需進行肝臟移植

植或死亡案例，但相較之下 MMI 却未曾有相關報導的提出，提出不再使用 PTU 做為小兒甲狀腺疾病的第一線用藥之建議。此信根據於 2008 年 10 月所舉行之「Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting」中所報告之研究結果，⁸其中一則分析 1970-1997 間 MedWatch 中所接獲成年人使用 PTU 與 MMI 之重大不良反應分佈狀況資料，亦顯示於成人也有相同趨勢。綜合會議中其他學者回顧文獻、案例報告之結果皆顯示 PTU 引起肝臟衰竭之嚴重藥物不良反應之問題。因此，2009 年 6 月 3 日美國 FDA 針對 PTU 引起之肝臟毒性發布一則致醫療人員之建議，⁹提醒醫療人員應避免使用 PTU 做為小兒治療甲狀腺亢進之藥品，我國衛生署亦於 6 月 8 日發佈新聞稿建議醫療人員在小兒族群使用 PTU 時應注意肝臟毒性之產生 (<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/482.pdf>)。

有鑑於老藥之安全性疑慮，衛生署為瞭解國內使用情況，決定再評估 PTU 與 MMI 兩種藥品之風險議題，且基於國內為肝炎性病毒帶原盛行

區，此類藥品肝臟毒性相關之議題極受重視，故除原本小兒族群外，同時回顧成人之臨床使用風險效益，因此委託全國藥物不良反應通報中心回顧國內通報案例，進行藥品之不良反應分析以提供參考。

方法及結果

經搜尋全國藥物不良反應資料庫，自 1998 年至 2009 年 5 月 4 日止，，疑似因 MMI 或 PTU 所引起之不良反應分別有 79 及 49 件案例。

將無法評估、資料不全、存疑的案件排除（MMI 共 2 件，PTU 共 3 件，如表二）。在評估過程中發現 MMI 與 PTU 共有 4 件案件為重複通報故排除。最後得 MMI 案件 74 件，PTU 案件 45 件進行分析。

MMI 與 PTU 不良反應描述

排除案例

相關性不足排除的 5 例當中，半數是因為通報描述不清楚，無法釐清因果關係，另外 2 例則是評估判定與疾病本身的惡化相關而予以排除。

表一 抗甲狀腺素藥品常見不良反應

不良反應	概估頻率		
	PTU	MMI	CBM
輕微			
皮膚症狀	5-6% ^a	5-6% ^a	-
關節疼痛	1-5% ^b	1-5% ^b	-
重大			
肝炎	0.1-0.2% ^b	0.1-0.2% ^b	-
黃疸	-	-	-
血管炎	ANCA+ ^a	N ^a	-
顆粒球減少症	0.3-1% ^a	0.3-1% ^a	0.3-1% ^a

^a:Micromedex, 2009, ^b:Cooper 2005[6], -:無頻率資料, N:無相關不良反應資料

表二 排除與納入之案例分布

不良反應相關性之評估		MMI	PTU	總計
排除分析	無法評估	2		2
	資料不全		1	1
	存疑		2	2
納入分析	可能	34	29	63
	極有可能	39	16	55
	確定	1		1
小計		76	48	124
重複案例		3	1	4
總計		79	49	128

描述性資訊

在納入分析的族群，MMI 的使用者當中男性佔 24.3 %，男女平均年齡 42.7 ± 13.2 歲 (mean \pm SD) (19-78 歲)，平均使用藥品 37 天後發生不良反應 (1-405 天)；PTU 使用者中男性佔 19.6 %，男女平均年齡 45.3 ± 19.8 歲 (8-81 歲)，平均使用藥品 73 天後發生不良反應 (1-766 天)，以上各項參數於兩藥品間均沒有統計上差異。

小兒案例 (18 歲以下) 佔所有案例中 3 例，皆為使用 PTU 之患者，有 1 例造成白血球減少症 (8 歲)，其他 2 例則為皮膚疹、搔癢 (9、15 歲)，但並無造成死亡或造成需肝臟移植之案例發生。

MMI 與 PTU 依不良反應發生部位分組之分佈如圖一，皮膚 (49 % vs. 44 %)、血液 (24 % vs. 20 %)、一般症狀 (7 % vs. 7 %)、肝臟 (11 % vs 18%)，不良反應頻率的分佈在 MMI 與 PTU 之間沒有明顯的差異。詳細不良反應分佈內容詳見表三。

輕度不良反應分析

半數左右的案例為輕微的皮膚搔癢、皮膚疹、蕁麻疹案件，同時有少

數的發熱 (pyrexia) 與肌肉疼痛的通報，兩者藥品之間的通報案件相差不多。

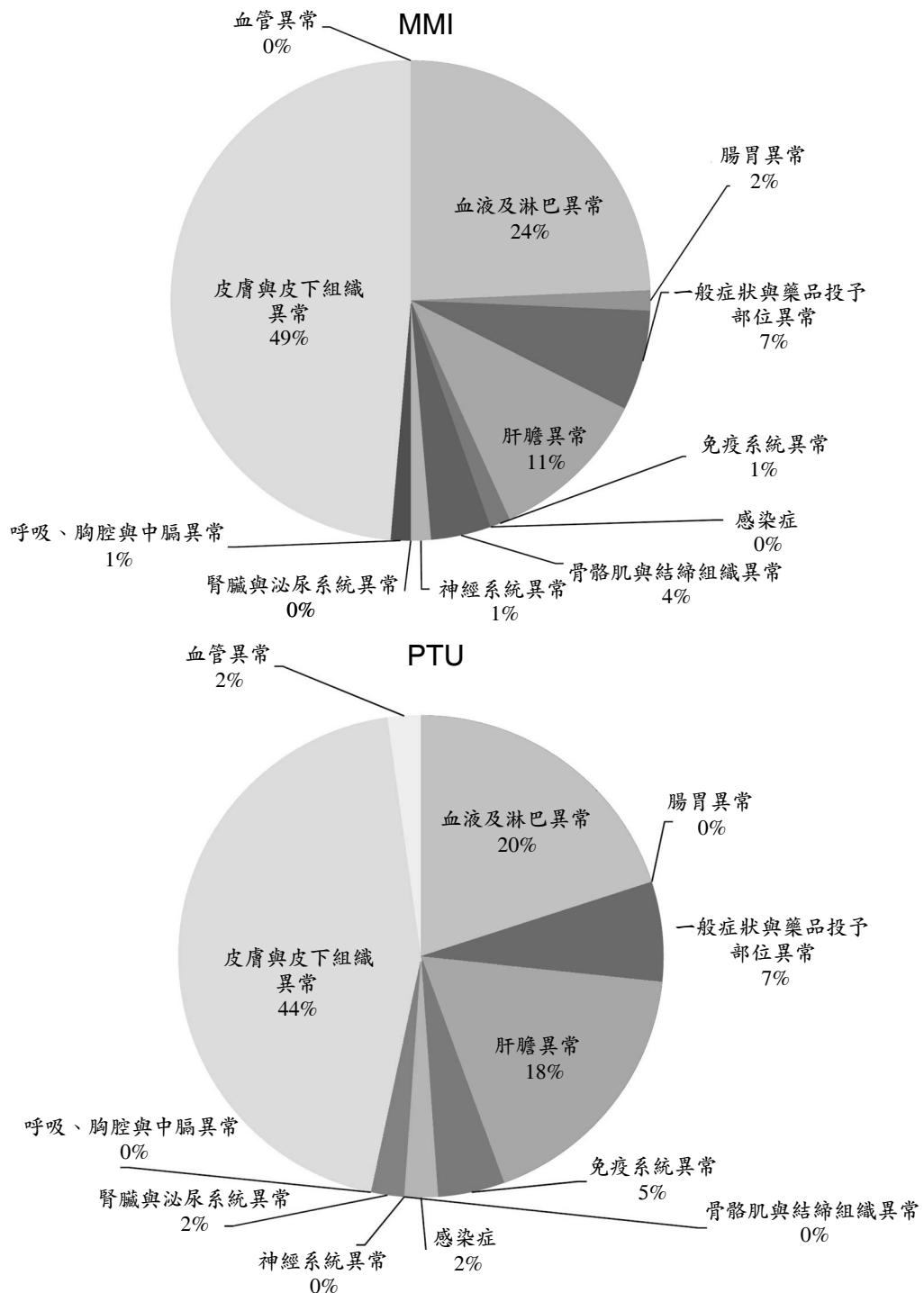
重大不良反應分析

肝臟毒性

分析肝臟為主的不良反應 (見表四)，主要以肝炎 (hepatitis) 與黃疸 (jaundice) 為通報案例的兩大宗。在 MMI 或 PTU 組當中各有評為高度相關之案例各 8 件。MMI 組中明顯的總膽紅素上升 (2.85-25.1 mg/dL) 佔其中 6 個案例，且大都伴隨有肝臟酵素的上升 (ALT : 62-629 IU/L)，案例大多在服藥後 4-8 週內發生且有半數病人於 2-8 週內回復正常，8 個案例中有 6 例皆有黃疸或膽紅素過高的問題。其中 3 例在檢驗時，都有排除病毒、自體免疫、其他會引起肝臟酵素異常的疾病或藥品存在、血行動力學上的變化等影響因子，且在停止 MMI 投藥後幾乎都有回復正常的表現，因此可確定是由 MMI 所引起之肝臟毒性。

PTU 組則以肝臟酵素的上升 (ALT : 283-1900 IU/L) 為主要的表現，且不良反應的發生時間並沒有統

圖一 MMI 與 PTU 依不良反應發生部位分組之分佈圖



表三 MMI, PTU 不良反應分佈表

不良反應器官	不良反應特徵	MMI	PTU	總計
血液及淋巴異常	顆粒球減少	7	2	9
	貧血		1	1
	再生不良性貧血	1		1
	嗜中性球減少性發熱	6		6
	白血球減少	2	1	3
	嗜中性球減少		1	1
	嗜中性球增多	1		1
	全血球減少		2	2
腸胃異常	血小板減少	1	2	3
	噁心	1		1
一般症狀與藥品投予部位異常	水腫	1		1
	周邊水腫	1		1
	發熱	3	3	6
肝膽異常	肝炎	4	7	11
	黃疸	4	1	5
免疫系統異常	過敏症	1	1	2
	多發性肌炎		1	1
感染症	急性扁桃腺炎		1	1
	關節疼痛	1		1
骨骼肌與結締組織異常	肌肉無力	1		1
	肌肉疼痛	1		1
神經系統異常	感覺遲鈍	1		1
腎臟與泌尿系統異常	寡尿		1	1
呼吸、胸腔與中膈異常	咽喉痛	1		1
皮膚與皮下組織異常	禿頭	1		1
	藥物疹	1		1
	搔癢	3	4	7

不良反應器官	不良反應特徵	MMI	PTU	總計
	發疹	20	8	28
	紅斑性皮膚疹	1	1	2
	全身性皮膚疹	3	2	5
	搔癢性皮膚疹	2	1	3
	皮膚疹		1	1
	臉部腫脹		1	1
	尋麻疹	5	2	7
血管異常	ANCA(+) 血管炎		1	1
總計		74	45	119

計上差異 (Mann-Whitney U test, $p=0.277$)，此組病人回復正常的時間大部份都沒有清楚紀錄，但約於 2-7 週左右回復正常。

以上案例皆沒有造成病人死亡或造成病人需要肝臟移植的紀錄。

血液毒性

在血液學上，免疫球低下 (agranulocytosis, neutropenia, leukopenia, pan-cytopenia) 為重大的不良反應 (見表五)。兩組中絕大部分的案例皆造成病患因此住院或感染，MMI 組中有 4 位、PTU 組中有 2 位各接受 G-CSF 治療，病人多在使用藥品的 4-8 週間發生發燒、喉嚨痛、疲倦等症狀而求

醫。

其中 1 例因同時併用 azathioprine 治療自體免疫疾病 (Evans syndrome)，使用約一年後發生全血球減少合併菌血症，最後死於敗血症合併免疫疾病突發，此案例中 PTU 對於免疫及敗血症死亡之影響無法完全排除。

血管毒性

在資料庫當中有一則與 PTU 相關之 Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive vasculitis 案例。

國內藥品許可證藥品仿單檢視

國內 MMI 的藥品許可證有 11 張，PTU 則有 2 張，就可取得之仿單

進行資料分析。

審閱 MMI 仿單內容，大部分的仿單都有提及「皮膚疹」、「顆粒球減少症」的警示刊載於「注意事項」或者是「副作用」等項目當中。只有 3 張仿單有在注意事項中提醒使用者注意「發燒」、「喉嚨痛」的症狀發生時即刻就醫（此為顆粒球減少時感染最常見的表現），且有 2 張仿單內容完全沒有提及副作用。此外僅有 2 張仿單當中有記載肝臟方面毒性的警示，有 2 張仿單中有建議須定期監測血液生化檢測值。

PTU 的仿單中，並沒有針對「注意」或「副作用」特別提出警示，僅有以簡短內文描述有顆粒球減少症的問題存在且建議發生時暫時停藥，然並無提及肝臟方面毒性之存在與警示。

結論

本中心收集的 PTU 與 MMI 之藥品不良反應通報，小兒案例佔極少數（3/145, 2%），故對主要之小兒使用 PTU 造成肝臟毒性評估部分，因案件數過少而無法做出結論，成人部分亦無死亡或需肝臟移植案例通報，故僅

能得知國內目前尚無相關極嚴重案例通報。PTU 與 MMI 相關之不良反應大致上與已知文獻結果相似，⁶在肝臟毒性方面，MMI 以膽汁鬱積型肝炎為主，PTU 則以單純肝臟細胞損傷型肝炎為主，血液毒性之型態於 MMI 與 PTU 間沒有差異，皆有引起嗜中性球缺乏的副作用，更為少見的 PTU 相關血管毒性也於本資料庫當中有相關之通報。雖通報大部分皆屬輕度不良反應，但仍有收集到較具特色、指標性之反應，顯示國內藥品不良反應資料庫於藥品安全管理重要角色之扮演。在此也鼓勵醫療人員可通報嚴重程度較高、需要高度注意的不良反應，以提供資料庫於藥品安全性議題分析時重要參考之依據。

仿單資訊為藥品使用者與處方者獲得有關藥品資訊之管道，應完整記載使用藥品時可能產生之不良反應與指示如何應對處置之資訊。依據現有文獻及資料分析，已瞭解 PTU 與 MMI 兩種藥品可能導致嚴重的肝臟傷害，而仿單中肝臟毒性與血液毒性之記載卻多有不足，例如：顆粒球減少症，於一般內科學教課書當中皆已明確記載「使用此類藥品時需讓病患瞭解到

表四 與肝臟高相關性之不良反應特性分析

性別	年齡	身高 (cm)	體重 (kg)	每日劑量 (mg)	累積 用量 (mg)	不良反應 症狀	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-Bil (mg/dL)	D-Bil (mg/dL)	ALP (IU/L)	其他 症狀	其他影響因子		回復正常時間(Day)	
													可能	極有可能	排除其他 肝炎可能 因素*	AST/ ALT
Methimazole																
男	44	57	15	79	Hepatitis/ Jaundice	101	118	2.85	0.7	165	Edema	Nephritis			38	113
男	26	175	60	15	30	Hepatitis	83	11.3	6.9	490	Jaudice,N/V, weakness, anorexia, brown urine, pruritis	Y			>42	>42
男	61	179	64	30	28	Jaundice	135	226	4.3	1.9	388	Brown urine, anorexia	Y		23	>23
女	54		23	Jaundice	679	588					Malaise, dyspea	Y			UNK	UNK
可能																
女	32	167	60	15	32	Hepatitis	598	337	0.82	0.36	N/V,anorexia, insomnia, palpitation		Alcoholism	Flupentixol,meli- tracen	24	8
女	54	159	52	10	22	Jaundice	53	62	25.1	20.2	331	itching	Y	Propylthiouraci, carbamazole	>101	>101
女	45		42	2.5-5	~30	Hepatitis	123	629	8.3			ARF,AF,MR, VHD, UGI bleeding		ARF,AF,MR, VHD, UGI bleeding	>5	>5
女	78	44	10	40	Jaundice	81	14.52	7.48						UNK	UNK	
Propylthiouracil																
女	65		150	49	Hepatitis	411	441	1.59				Y	Weakness, SOB		UNK	UNK
女	80	151	40	150	145	Hepatitis	429	283					Fever		15	
女	52	157	50	150	12	Hepatitis	437	734							43	
女	34	153	46	300	30	Jaundice									UNK	UNK
可能																
男	52	168	75	300	48	Hepatitis	371						O b e s i t y, HTN, dyslipi- demia		43	
女	19		42	800	20	Hepatitis	542	377	13.4	12.8	841	Jaundice, itching Malaise, dizziness	Y	Acetaminophen	>31	>31
女	81		50	54	Hepatitis	859	1026				Anorexia, brown urine, clay stool		Amiodarone		>11	
女	48	46	152	300	67	Hepatitis	980	1900	6.9					UNK	UNK	

UNK:Unknown

*: 病毒感染、自體免疫、其他會引起肝臟酵素異常的疾病或藥品存在、血行動力學上的變化

表五 與血液高相關性之不良反應特性分析

性別	年齡	身高 (cm)	體重 (kg)	每日劑量 (mg)	累積使 用日數	不良反應症狀	其他症狀	後果		WBC (cell/ mm ³)	ANC (cell/ mm ³)	其他相關藥品
								住院	感染			
Methimazole												
極有可能												
女	20	51				Agranulocytosis		Y				
男	30	160	69	30	63	Agranulocytosis	Fever, chills	Y		390	0	
女	30	47	20	69	69	Agranulocytosis	Fever, sore throat	Y	N	Y	860	
男	31		20	23	23	Agranulocytosis	Fever, sore throat	Y		2600	26	
男	38		30	30	30	Agranulocytosis	Dysphagia, sore throat, fever	Y	Y	680	0	
男	42		30	38	38	Agranulocytosis	Dysphagia, sore throat, fever	Y		1300	240	
女	55		5	31	31	Agranulocytosis	Dysphagia, sore throat, fever	Y		900	2	
女	34					Febrile neutropenia	Fever			2200		
女	48		20	137	137	Febrile neutropenia	Fever, perianal pain	Y	Y		5	
男	65		30	49	49	Febrile neutropenia	Fever, sore throat	Y			2400	
女	32	160	54	15	25	Leukopenia	Fever, sore throat, cough, chills	Y	Y	Y	460	
女	49		20	31	31	Leukopenia	Fever, nausea, weakness	Y	Y		1100	
可能												
女	30		15	77	77	Febrile neutropenia	Fever, sore throat, headache	Y	Y	900	45	
女	51	143	54	15	76	Febrile neutropenia	Fever, sore throat	Y		800	32	
女	72	158	68	20	37	Febrile neutropenia	Fever, sore throat, vomiting, chills	Y		1330	0	Spironolactone
Propylthiouracil												
可能												
女	64		600	3	3	Agranulocytosis				1310		
女	81			26	26	Agranulocytosis				3000	894	
女	8			2-3yr	Leukopenia	Rash						
女	27		300	28	Neutropenia							
Death	女	35	48.4	150	~1yr	Pancytopenia	Fever, cough	Y	Y	950	76	Azathioprine, pre-dnisolone
男	79			7	Pancytopenia			Y	Y			

喉嚨痛、發燒等症狀為可能的症狀表現，¹⁰一旦發生需立刻停藥就醫」之資訊，但檢視國內仿單僅少數標註此警語。為確保民眾用藥安全，衛生署已針對這 2 種藥品之再評估結果進行仿單修訂作業，希望使用者與處方者能藉此更瞭解此類藥物之臨床使用風險與效益。

總結以上資訊，目前累計文獻中發現 PTU 相較於 MMI 於小兒與成人族群使用有較高的肝臟毒性問題，但於本國之藥物不良反應通報資料中並無觀察到相關事件。除鼓勵相關醫療人員通報此類不良反應或其他相關嚴重不良反應，目前已穩定使用 PTU 治療之病人不應貿然停止使用，應與醫師討論相關風險之可能與應對方式後再採取行動，全國藥物不良反應通報中心也將持續追蹤此議題以確保民眾用藥之安全。

參考資料

1. Iribarren, C., et al., Causes and demographic, medical, lifestyle and psychosocial predictors of premature mortality: the CARDIA study. Soc Sci Med, 2005. 60(3): p. 471-82.
2. Wustmann, K., et al., Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(6): p. 2104-8.
3. Lee, T.-C. and R.-S. Lin, A Study on Hyperthyroidism Treatment Patterns in Taiwan, in 預防醫學研究所. 2009, 國立台灣大學. p. 94.
4. Rivkees, S.A., Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. 20 (9): p. 953-5.
5. Rivkees, S.A., C. Sklar, and M. Freemark, Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(11): p. 3767-76.
6. Cooper, D.S., Antithyroid Drugs. N Engl J Med, 2005. 352(9): p. 905-917.
7. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, Ending Propylthiouracil-Induced Liver Failure in Children. N Engl J Med, 2009. 360(15): p. 1574-a-1575.
8. Shriver, E.K. Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting. in National Institute of Child Health and Human Development. 2008.
9. FDA. Propylthiouracil (PTU)-Induced Liver Failure. 2009 [2009/06/04]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket/DrugsafetyInformationandMedicationGuide/ucm083632.htm>

- tmarketDrugSafetyInformationforPatients and Providers / Drug SafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm.
10. Harrison, T.R., HARRISON'S PRINCIPLES OF Internal Medicine. 16th ed, ed. M. J. LARRY JAMESON, PHD. 2005: McGraw-Hill.

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：晉富印刷股份有限公司
臺灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄