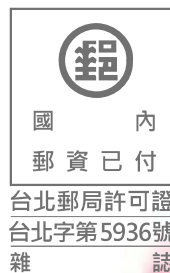


2019 December vol.68

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、Fluoroquinolone與quinolone類抗生素藥品安全資訊風險溝通表
- 二、Fluorouracil及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表
- 三、Carbimazole及methimazole成分藥品安全資訊風險溝通表
- 四、Eszopiclone、zaleplon及zolpidem成分藥品安全資訊風險溝通表
- 五、Tocilizumab成分藥品安全資訊風險溝通表
- 六、Gentian violet成分藥品安全資訊風險溝通表

醫材安全資訊

- 一、愛惜康彎型和直線型管腔吻合器回收警訊
- 二、娜琦麗矽膠乳房植入物等3張許可證回收警訊

專題報導

- 一、Anti-PD-1藥物不良反應通報資料之安全性訊號分析



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



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

藥品安全資訊

一、Fluoroquinolone 與 quinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

近年來，美國 FDA 及歐盟 EMA 陸續發布有關 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能潛在有「肢體障礙，包括肌腱炎、肌腱斷裂等」、「中樞神經系統不良反應，包括精神相關不良反應、癲癇等」及「低血糖」等嚴重不良反應的風險。

1. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能具有發生肢體障礙及永久性嚴重不良反應之風險，這些嚴重不良反應主要涉及肌肉、肌腱、骨頭及神經系統。肌腱炎及肌腱斷裂可能發生於使用藥品後 48 小時內，也可能在停藥後數個月才發生。老年人、腎功能不良、曾進行器官移植或同時併用皮質類固醇的病人會增加肌腱炎及肌腱斷裂的風險。
2. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能發生精神相關不良反應，包括中毒性精神病、自殺意念 / 想法、幻覺或妄想、憂鬱或自殘行為、注意力無法集中、失去方向感、躁動或緊張、精神混亂、譫妄及失眠等。
3. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能與增加癲癇 (痙攣) 風險、增加顱內壓 (假性腦腫瘤)、頭暈和顫抖有關。
4. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能與血糖異常有關，包括有症狀的高血糖和低血糖，通常發生於同時使用口服降血糖藥物或胰島素之糖尿病病人。

食品藥物管理署說明：

有關 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品之肌腱炎、肌腱斷裂、精神相關不良反應、中樞神經系統不良反應及低血糖等風險，本署經評估將限縮該類藥品用於治療急性鼻竇炎、慢性支氣管炎急性惡化、急性非複雜性膀胱炎及非複雜性泌尿道感染等適應症時，應保留於沒有其他替代治療選擇時，並於該類藥品之中文仿單加刊相關警語及注意事項，以包含上述安全性資訊。

醫療人員應注意事項：

1. 於治療急性鼻竇炎、慢性支氣管炎急性惡化、非複雜性泌尿道感染及急性非複雜性膀胱炎時，fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品應保留於無其他治療選擇時使用。

2. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能發生肢體障礙或潛在永久性傷害的風險，主要涉及骨骼肌肉系統和神經系統（症狀如肌腱炎、肌腱斷裂、肌肉疼痛、肌肉無力、關節疼痛、關節腫脹、周邊神經病變、精神或意識改變等），應告知病人若於用藥後發生相關症狀需儘快告知醫療人員。
3. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品應避免與皮質類固醇合併使用，因可能增加肌腱傷害之風險。另老年人、具腎臟疾病或曾進行器官移植者亦為發生相關傷害的高風險族群，處方本類藥品前應審慎評估其臨床效益與風險。
4. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能發生嚴重低血糖甚至造成昏迷之風險，尤其是同時服用降血糖藥或施打胰島素的糖尿病患者。應密切監控病人的血糖，並告知低血糖可能的症狀及處置方式。倘發生低血糖，應停用本類藥品並立即開始適當的治療。
5. 應避免處方 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品於使用該類抗生素後曾發生嚴重不良反應者。倘出現嚴重不良反應症狀時，應立即停藥。

病人應注意事項：

1. 若您曾於使用 fluoroquinolone 與 quinolone 類抗生素藥品後發生嚴重不良反應，請告知醫療人員。
2. 使用 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品（口服、注射劑型）時，如出現不適症狀（如肌腱、關節或肌肉疼痛、刺痛感、麻痺感、精神或行為改變、失眠、意識混亂、幻覺、記憶問題等），應立即告知醫療人員，若有任何疑問或疑慮亦請諮詢醫療人員。
3. 年紀大於 60 歲、腎臟功能不良、曾經接受器官移植或是同時使用類固醇藥品者可能較容易在使用本類藥品後發生關節疼痛腫脹或肌腱傷害，若出現上述情況請告知醫療人員。
4. Fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用藥品可能造成高血糖或低血糖，若您正在使用降血糖藥品，或用藥期間曾發生血糖異常現象，請告知醫療人員。治療期間應依照醫療人員指示密切監測血糖，若出現嚴重血糖異常請緊急處理並立即就醫。

二、Fluorouracil 及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/3/15 歐盟 EMA 發布含 Fluorouracil 及 fluorouracil 相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 使用於體內缺乏 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 酵素之病人，可能會導致 fluorouracil 血中濃度上升而增加發生嚴重或危及生命副作用之風險。為此，EMA 將針對目前用於判別 DPD 缺乏之基因檢測或相關檢測方法，用於偵測此類高風險病人的效益進行評估。

1. 目前已知含 fluorouracil 或其相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 使用於體內缺乏代謝 fluorouracil 之酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 的病人，可能因無法代謝 fluorouracil 導致其血中濃度上升，而體內累積高濃度的 fluorouracil，可能導致嚴重副作用，如：嗜中性白血球低下、神經毒性、嚴重腹瀉和口腔炎等，故含 fluorouracil 或其相關成分藥品不應用於 DPD 完全缺乏的病人。
2. 目前 EMA 建議在用藥前進行 DPD 缺乏之基因檢測，但未強制規範用藥前全面進行 DPD 缺乏之檢測。另鑑於近期有新的基因檢測和其他 DPD 檢測方法相關資訊發表，EMA 將針對目前偵測 DPD 缺乏的相關檢測方式進行評估，並考量是否修訂含 fluorouracil 或其相關成分藥品的使用建議，以保障病人用藥安全。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含該類成分藥品之部分中文仿單已於「副作用」處或「特殊警語與注意事項」處刊載「有報告指出，極少數的病人缺乏代謝 fluorouracil 的酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)，當 fluorouracil 系藥劑投與初期，可能會產生嚴重的副作用 (如口內炎、腹瀉、血液障害和神經病變)。」、「二氫嘧啶去氫酶 (Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 缺乏症：少數和 5-FU 相關的非預期嚴重毒性 (例如：口腔炎、腹瀉、黏膜發炎、嗜中性白血球減少症和神經毒性)，被歸因於與 DPD 活性缺乏有關」等相關警語。
2. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：

1. 處方含 fluorouracil 或其相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 予病人前，建議可先進行基因檢測了解病人是否為 DPD 酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。
2. 應密切注意使用含 fluorouracil 或其相關成分藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

病人應注意事項：

1. 使用含 fluorouracil 或其相關成分藥品治療期間，若出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。
2. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>

三、Carbimazole 及 methimazole 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/4/17 瑞士醫藥管理局發布含 carbimazole 與 methimazole 成分藥品與「急性胰臟炎」及「胎兒先天性畸形」等風險相關的安全性資訊。

1. 曾有使用含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後發生急性胰臟炎的不良反應通報案例。若治療期間出現任何急性胰臟炎相關症狀，應立即停藥。
2. 曾於服用含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後發生急性胰臟炎的病人，不應再使用含該等成分藥品，因再次投予可能導致急性胰臟炎復發。
3. 近期研究報告進一步指出，懷孕期間使用含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品可能有導致胎兒先天性畸形的風險，特別是在第一孕期和使用高劑量的情況下。
4. 育齡婦女在接受含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品治療期間應採取有效的避孕措施。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 carbimazole 成分藥品製劑許可證共 2 張，其中文仿單已於「注意事項」刊載「懷孕期間可使用本劑，唯劑量須儘可能降低。在生產前 3 個月，請停止用藥」，惟未提及可能造成「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」的相關警語。
2. 次查，我國核准含 methimazole 成分藥品製劑許可證共 12 張，其中文仿單已於「警語」及「注意事項」刊載「Methimazole 使用於妊娠婦女會引起胎兒傷害，因本藥易於通過胎盤膜及能使發育中的胎兒發生甲狀腺腫 (Goiter) 或甚至矮呆症 (Cretinism)。另外，懷孕時服用 Methimazole 的母親，其嬰兒出生後，有皮膚缺損的病例，如頭皮缺損的罕見病例」及「懷孕期間使用最小的有效劑量，且儘可能於分娩前 2~3 週停藥」等相關警語，惟未提及可能造成「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」的相關警語。
3. 本署現正評估是否針對該等成分藥品採取相關風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 若病人於治療期間出現任何急性胰臟炎相關症狀或徵候，應立即停藥，且不應再次處方含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品於曾於服用此兩種藥品後發生急性胰臟炎的病人，避免急性胰臟炎復發。
2. 懷孕婦女使用含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品可能有導致胎兒先天性畸形的風險，特別是在第一孕期和使用高劑量的情況下。
3. 處方含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品於懷孕婦女前應審慎評估其臨床效益與風險，且應於沒有額外給予其他甲狀腺賀爾蒙的情況下以最低有效劑量進行治療，並密切監測母體、胎兒以及新生兒的身體狀況。

4. 應告知具生育能力的婦女含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品可能有致畸胎的風險，並提醒病人在藥物治療期間應採取有效的避孕措施。
5. 應提醒病人服藥後若出現任何不適症狀應立即回診。

病人應注意事項：

1. 若您有使用含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後發生急性胰臟炎的相關病史，請告知醫療人員。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
3. 患有甲狀腺機能亢進之懷孕婦女應接受充分治療以避免母體或胎兒發生嚴重的併發症。懷孕婦女請與醫師詳細討論您的疾病治療方針，且在醫師審慎評估藥物治療的臨床效益與風險後積極接受治療，並請於治療期間密切接受身體狀況的監測。
4. 患有甲狀腺機能亢進之育齡婦女在接受含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品治療期間應採取有效的避孕措施。
5. 對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

相關訊息與連結請參考下列網址

https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-neo-mercazole_carbimazol.html

四、Eszopiclone、zaleplon 及 zolpidem 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/4/30 美國 FDA 發布，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後可能有發生複雜性睡眠行為 (complex sleep behaviors) 而導致嚴重傷害或死亡的風險之安全資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻中發現 66 件使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重不良反應的案例，其中有 20 件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷和顯著的自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。目前上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。
2. 從接獲的案例中發現，無論病人有無複雜性睡眠行為的病史，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後，皆可能發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡，即使是在使用藥品最低建議劑量或僅使用一次劑量的情況下。

3. 用藥時不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑（如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥），皆有可能發生複雜性睡眠行為。
4. 此外，思睡（drowsiness）為含該等成分藥品常見的不良反應之一。使用含該等成分藥品後次日早晨可能因感覺昏昏欲睡導致影響駕駛能力及從事需警覺性活動的能力。即使病人在次日早晨已感覺完全清醒，仍可能出現精神警覺性降低之現象。
5. 美國 FDA 考量上述風險之嚴重性，擬於含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品仿單中新增加框警語以警示該風險，並擬將曾於使用上述藥品後發生複雜性睡眠行為之病人列為使用禁忌。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國業於 97 年、98 年及 103 年發布新聞稿提醒醫療人員及民眾注意服用含 zolpidem 成分藥品可能會出現警覺性減弱、思睡之不良反應，於 101 年發函要求醫療院所應於含 zolpidem 成分藥品之藥袋上加刊：「服用後請立即就寢，若有夢遊現象，應立即回診就醫」、「可能有頭痛、昏昏欲睡及暈眩、記憶障礙、夢遊等副作用。若有任何疑問，或服藥後發生任何異常反應，務必洽詢您的醫師或藥師」，並於 102 年以部授食字第 1021452225A 號公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜，要求於仿單「警語及注意事項」處刊載「使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能有思睡之風險，在服藥後需有 7-8 小時的睡眠時間」。
2. 次查，我國核准含該等成分藥品之中文仿單皆已刊載「夢遊」等相關風險，惟未將複雜性睡眠行為列於「加框警語」亦未將曾於使用含該等成分藥品後發生複雜性睡眠行為的患者列為禁忌。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品於新使用的病人時應遵循仿單的用藥建議劑量，並以最低有效劑量作為起始劑量。
2. 不應處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品予曾於服用上述藥品後發生複雜性睡眠行為的病人。
3. 應提醒病人含該等成分藥品不論是長期使用或是僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的可能。若出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving）等，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。
4. 應提醒病人在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品時請勿併服其他安眠藥、酒精或中樞神經抑制劑。

病人應注意事項：

1. 若您在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品期間出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕 (sleep driving) 等，或無法記得自己從事過的活動，應停藥並儘速回診。
2. 請遵循醫師指示使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品，切勿使用超出醫師處方的劑量或用藥頻次，以降低不良反應發生的風險。
3. 使用含該等成分藥品後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，為降低該等風險發生，應確保服用含 eszopiclone 及 zolpidem 成分藥品後有 7-8 小時的睡眠時間；服用含 zaleplon 成分藥品後至少有 4 小時以上不被中斷的睡眠。
4. 若您正在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品，請勿在未經醫師指示下併服其他幫助入眠的藥品。另使用上述藥品前請勿飲酒，因其可能增加不良反應發生的風險。
5. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
6. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

五、Tocilizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/5/21 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布有關 tocilizumab (ACTEMRA®) 之肝毒性風險之安全性資訊。

1. Health Canada 接獲數例使用含 tocilizumab 成分藥品治療後發生嚴重藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 案件，當中包含須進行肝臟移植之急性肝衰竭案例。
2. 含 tocilizumab 成分藥品會造成肝臟轉胺酶短暫或間歇性輕至中度升高。且與具潛在肝毒性藥品 (例如：methotrexate) 併用時，此風險會增加。
3. 含 tocilizumab 成分藥品許可證持有商依 Health Canada 要求提供關於該成分藥品與嚴重肝損傷 (包括肝衰竭) 之臨床及上市後評估資料，其來源包含美國 FDA 不良事件通報資料庫 (FAERS)、歐洲不良反應資料庫 (Eudravigilance) 與文獻。資料中識別出 8 例與 ACTEMRA® 相關之中至重度 DILI 案件，該等案例發生於開始使用含該成分藥品後 2 週至大於 5 年之間 (中位數為 98 天)，而 8 例中有 2 例須進行肝臟移植。
4. Health Canada 擬更新此成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 tocilizumab 成分藥品許可證共 2 張，其中文仿單「注意事項」處已刊載「對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 1.5 倍的病人，不建議開始使用 Actemra® 治療。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 5 倍之病人建議停藥。應該每 4~8 週監測一次 ALT 及 AST 數值。臨床上其他肝功能指數如膽紅素等檢驗數值亦應予適當考慮」，惟未提及「可能導致急性肝衰竭 (可能需要進行移植) 」。
2. 本署現正評估是否針對含 tocilizumab 成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 對活動性肝臟疾病或肝功能損害之病人，不建議給予含 tocilizumab 成分藥品。
2. 針對類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎病人，應每 4 至 8 週監測一次肝功能。對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN)1.5 倍的病人，不建議開始使用該成分藥品。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 5 倍之病人建議停藥。
3. 針對多關節性幼年型原發性關節炎 (PJIA) 及全身性幼年型原發性關節炎 (SJIA) 之病人，在第二次輸注時，應監測嗜中性白血球、血小板、ALT 及 AST，之後，PJIA 病人應每 4 至 8 週監測一次，SJIA 病人應每 2 至 4 週監測一次。
4. 應告知病人使用含 tocilizumab 成分藥品後，若發生肝損傷之癥兆 (如：食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及 / 或右上腹疼痛) 應通知醫療人員。
5. 病人肝功能檢測值上升後之劑量調整 (降低、中斷或停藥) 相關建議，請參閱藥品仿單。

病人應注意事項：

1. 若您有肝臟相關疾病，應主動告知醫療人員，另如於用藥期間發生任何不良反應亦請告知醫療人員。
2. 若您有食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及 / 或右上腹疼痛等症狀，應通知醫療人員。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php>

六、Gentian violet 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/6/12 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布含 gentian violet (龍膽紫) 成分藥品可能具有潛在致癌風險之安全性資訊。

1. 加拿大衛生部近期完成針對含 gentian violet 成分人用藥品、動物用藥以及醫療器材之安全性評估，發現接觸 gentian violet 成分可能增加致癌風險，且目前並沒有確切的安全使用量，故任何的接觸都具有潛在致癌的可能。
2. Gentian violet 為一種可用於真菌感染的染料性抗菌劑，使用範圍包括皮膚、黏膜 (鼻腔、口腔與陰道)、開放性傷口或是塗抹於哺乳婦女的乳頭以治療嬰幼兒之鵝口瘡等。
3. 考量該風險之嚴重性，加拿大衛生部建議停止使用任何含 gentian violet 成分之藥品，並決議撤銷含該成分的藥品許可證。

食品藥物管理署說明：

經查，我國核准含 gentian violet 成分藥品製劑許可證共 6 張，其中文仿單並未刊載可能致癌之風險，本署現正評估是否針對含 gentian violet 成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

建議暫時停止處方或交付含 gentian violet 成分藥品予病人進行傷口或黏膜的消毒、殺菌。

病人應注意事項：

1. 建議停止使用含 gentian violet 成分藥品 (俗稱紫藥水) 進行傷口或黏膜的消毒、殺菌。
2. 若您對於使用藥品有任何疑問，請諮詢醫療人員。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70179a-eng.php>

醫材安全資訊

一、愛惜康彎型和直線型管腔吻合器回收警訊

許可證字號：衛署醫器輸第 022168 號

產品英文名稱：Ethicon Endo-Surgery Curved and Straight Intraluminal Staplers (ILS)

受影響規格 / 型號 / 批號：

發布對象：醫療從業人員
/ 醫療器材專業人員

型號	批號
CDH21A	效期介於 2022-Dec 至 2024-Mar 者
CDH25A	
CDH29A	
CDH33A	
SDH21A	效期介於 2023-Mar 至 2024-Mar 者
SDH25A	
SDH29A	
SDH33A	

警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

Johnson & Johnson 旗下 Ethicon 公司於 2019 年 3 月通知客戶，受影響型號 / 批號產品有未被切開的墊圈及畸形成釘的情事，如未及時發現或妥善處理吻合處不完整的縫釘線，恐有術後吻合處滲漏、腸胃道損傷、出血或出血性休克等風險。由於當時吻合器全球供應短缺，可能無其他替代產品，總公司建議如要使用受影響產品，應遵守使用安全警語並確實檢查吻合情形；但如果已有替代產品可使用，則應退回受影響產品。

目前總公司已實施矯正措施以解決問題，自 2019 年 6 月分階段依生產進度恢復供貨，並決定回收市場上所有剩餘受影響批號產品，提醒醫療院所若已重新接獲管腔吻合器 (ILS) 供應，請按照當地廠商指示退回受影響庫存產品。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型號 / 批號產品共 6,264 支，受影響客戶共 44 家。壯生醫療器材股份有限公司已於 108 年 6 月 25 日通知客戶，現階段若無其他替代產品時請遵循原廠指示使用受影響產品，並回傳確認函；已重新接獲供應之醫療院所，請依指示退回受影響庫存產品。前述回收行動預計於 108 年 12 月 31 日前完成。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：壯生醫療器材股份有限公司

聯絡電話：(02) 2593-9888

相關警訊來源 (網址)

瑞士 Swissmedic：https://fsca.swissmedic.ch/mep/api/publications/Vk_20190328_16/documents/4

二、娜琦麗矽膠乳房植入物等 3 張許可證回收警訊

許可證字號：衛署醫器輸字第 019946 號、衛部醫器輸字第 026658 號、衛署醫器輸字第 022374 號

產品英文名稱：NATRELLE Silicone-Filled Breast Implants
 “Allergan” Natrelle Silicone-Filled Breast Implants
 “Allergan” Natrelle 133 Tissue Expanders and accessories

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號
乳房植入物	N-27-FF100-185、N-27-FF105-220、N-27-FF110-255、N-27-FF115-290、N-27-FF120-335、N-27-FF125-375、N-27-FF130-425、N-27-FF135-475、N-27-FF140-535、N-27-FM100-180、N-27-FM105-205、N-27-FM110-235、N-27-FM115-270、N-27-FM120-310、N-27-FM125-350、N-27-FM130-395、N-27-FM135-440、N-27-FM140-500、N-27-MF105-195、N-27-MF110-225、N-27-MF115-255、N-27-MF120-295、N-27-MF125-335、N-27-MF130-375、N-27-MF135-420、N-27-MF140-470、N-27-MF145-525、N-27-MF150-580、N-27-MM105-185、N-27-MM110-215、N-27-MM115-245、N-27-MM120-280、N-27-MM125-320、N-27-MM130-360、N-27-MM135-400、N-27-MM140-450、110-120、110-150、110-180、110-210、110-240、110-270、110-300、110-330、110-360、110-390、110-420、110-450、110-480、110-510、115-150、115-167、115-185、115-203、115-222、115-253、115-272、115-290、115-322、115-354、115-378、115-401、115-435、115-469、115-507、115-547、115-586、115-627、115-666、120-180、120-220、120-260、120-300、120-340、120-400、120-440、120-500、120-550、120-600、120-650
組織擴張器及附件	N-67-133MV12、N-67-133MV13、N-67-133MV14

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2019 年 7 月更新之全球安全性資訊顯示，紋理面乳房植入物與日趨升高的間變性大細胞淋巴瘤 (Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma，以下稱 BIA-ALCL) 有關，要求愛力根公司 (Allergan) 自主回收 BIOCELL 紋理乳房植入物，愛力根公司已同意回收該國境內受影響型號產品，並同步進行全球自主回收計畫。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型號數量約 3,664 個，台灣愛力根藥品股份有限公司已於 108 年 7 月 31 日啟動預防性回收並通知受影響客戶。前述回收行動預計於 108 年 8 月 31 日完成。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：台灣愛力根藥品股份有限公司

聯絡電話：02-23669888

聯絡人電子郵件：yao_alice@allergan.com

相關警訊來源 (網址)

美 國 FDA：<https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-takes-action-protect-patients-risk-certain-textured-breast-implants-requests-allergan>

日本 PMDA：<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-8974>

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費 (1020 元 / 千字)。

來稿請寄

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓

藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02) 2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

Anti-PD-1 藥物不良反應通報資料之安全性訊號分析

Adverse drug events of anti-PD-1 drugs: signal detection based on adverse drug reaction reporting data

陳和駿¹、徐嘉駿¹、邱賢宗²、黃薇伊²

¹ 國立臺灣大學藥學系

² 財團法人藥害救濟基金會 / 全國藥物不良反應通報中心

一、前言

抗細胞程序性死亡蛋白-1 (anti-programmed cell death protein-1, anti-PD-1) 藥物為免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors) 的一種，屬於新一代癌症治療藥物，其藥理機轉為透過阻斷腫瘤細胞 PD-L1 與 T 細胞 PD-1 受體結合，抑制腫瘤躲避身體免疫系統之作用，使 T 細胞能夠辨識腫瘤細胞，將其清除¹。目前我國已上市之 anti-PD-1 藥物包含 pembrolizumab 與 nivolumab，衛生福利部核准之 pembrolizumab 成分製劑藥品許可證共兩張，均為注射製劑，核准之適應症包含黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤及頭頸部鱗狀細胞癌等；nivolumab 成分製劑藥品許可證共兩張，均為注射製劑，核准之適應症包含黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌及腎細胞癌等，如表一。

自此兩個藥物被核准上市以來，除了一般及免疫相關的副作用以外，文獻中發現在腫瘤病人使用免疫檢查點抑制劑時，部分病人在使用藥物初期，出現腫瘤體積增加，甚至有新癌症病灶產生，但後續追蹤，腫瘤有縮小之情形，稱之為「假性進展 (pseudoprogression)」²，然國外亦有臨床試驗分析資料與觀察性研究，發現 anti-PD-1 藥物的使用可能與腫瘤快速進展 (hyperprogression) 有關^{3,4}。全國

藥物不良反應通報中心也在藥物於台灣上市後陸續接獲關於使用 anti-PD-1 藥物期間，發生免疫相關不良事件及疾病進展之通報案例。因此，本研究之目的為分析 pembrolizumab 及 nivolumab 上市至今不良反應通報情形，以期能進一步偵測重要的安全性訊號。

二、材料與方法

本研究利用「全國藥物不良反應通報系統資料庫」，分析至 2018 年 6 月 30 日為止，通報懷疑藥品為 pembrolizumab 或 nivolumab 之不良反應通報案例，依據 MedDRA (The Medical Dictionary for Regulatory Activities) 譯碼系統，依器官系統分類 (system organ classes, SOC) 將通報之不良反應症狀分類。另進一步分析疾病進展相關之不良反應通報案例，納入通報之不良反應症狀依 MedDRA 譯碼系統的標準醫學用辭 (preferred term, PT) 編譯為 disease progression、malignant neoplasm progression、neoplasm malignant 及 neoplasm progression 之案例，且排除重複案例後進行分析。

本研究的分析方法採用描述性統計，針對所有及與疾病進展相關之不良反應通報個案進行評估，分析個案之性別、年齡、不良反應後果及其通報症狀，並調查

pembrolizumab 及 nivolumab 使用於不同適應症時，用藥至疾病進展之天數。

三、結果

全國藥物不良反應通報中心至 2018 年 6 月 30 日為止，分別接獲 123 件及 189 件疑似使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良反應通報案例。懷疑藥品為 pembrolizumab 之不良反應通報案例中，男性佔 67.5%，女性佔 29.3%，年齡為 60.8 ± 13.2 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡之通報案例最多 (48.8%)，其他依次為其他嚴重不良反應 (23.6%) 及導致病人住院或延長病人住院時間 (22.8%)。懷疑藥品為 nivolumab 之不良反應通報案例中，男性佔 70.9%，女性佔 29.1%，年齡為 59.7 ± 11.3 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例最多 (43.9%)，其他依次為死亡 (23.3%) 及其他嚴重不良反應 (16.9%)，如表二。

依器官系統分類分析不良事件通報症狀，共計 258 筆及 555 筆疑似因使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良事件症狀。Pembrolizumab 以全身性和投藥部位為多數 (24.8%)，其他依次為呼吸道、胸部和縱膈 (10.9%)、腸胃道 (9.7%) 及感染 (9.7%) 等。Nivolumab 以全身性和投藥部位為多數 (13.5%)，其他依次為腸胃道 (11.2%)、良性腫瘤、惡性腫瘤和囊腫、息肉等 (9.9%)。疑似免疫相關不良事件通報症狀如表三。

選取疾病進展相關之不良反應通報案例，並排除重複案例後，共計 17 件及 52 件分別疑似使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良反應通報案例。懷

疑藥品為 pembrolizumab 之不良反應通報案例中，男性佔 70.6%，女性佔 23.5%，年齡為 61.6 ± 10.8 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡及其他嚴重不良反應之通報案例最多 (均為 47.1%)，其他依次為導致病人住院或延長病人住院時間 (5.9%)。懷疑藥品為 nivolumab 之不良反應通報案例中，男性佔 57.7%，女性佔 42.3%，年齡為 60.0 ± 10.3 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡之通報案例最多 (40.4%)，其他依次為危及生命 (34.6%) 及其他嚴重不良反應 (19.2%)，如表四。

Pembrolizumab 用藥至疾病進展天數分析中，其用藥至疾病進展平均天數為 190.9 天，範圍為 34-486 天；用於黑色素細胞瘤之通報次數為 2 件，頭頸部鱗狀細胞癌為 3 件，乳癌為 1 件，另有 10 件不知用於何種適應症，且無通報 off label use 之不良反應通報案例。Nivolumab 用藥至疾病進展天數分析中，其用藥至疾病進展平均天數為 96.2 天，範圍為 8-390 天，用於肺腺癌之通報次數最多，達 14 件，依次為腎細胞癌 6 件、肺癌 4 件及肝細胞癌 4 件等，52 件疑似因使用 nivolumab 引起之不良反應通報案例有 21 件通報 off label use。如表五及表六。

四、討論

免疫檢查點抑制劑除了可增強 T 細胞對腫瘤細胞的辨識能力外，還被發現可能引起免疫相關不良事件 (immune-related adverse event, irAE)。這些免疫相關不良事件常發生於腸胃道、呼吸道及皮膚器官系統，亦曾發生於血液、心血管、內分泌、眼睛、肝臟、肌肉骨骼、神經、腎臟等器官系統；與全國藥物不良反應通報系

統資料庫中疑似因使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良事件症狀樣態類似。Weber J 等人 (2012) 統計 325 位病人每三週使用一次 ipilimumab (anti-CTLA-4) 10 mg/kg 四個療程後，發現開始用藥後 2 至 3 週首先發生皮膚相關不良反應，6 至 7 週發生腸胃道及肝臟相關不良反應，9 週後才會出現內分泌相關不良反應⁵。關於發生不良反應後的評估及處置，Brahmer J 等人已於 2018 年發表一篇美國臨床腫瘤學會處置免疫相關不良事件之臨床實務指引，指引建議可根據 PICO (population, intervention, comparator, and outcome) 方法，對符合診斷條件之不良反應進行分級，再根據其分級對應建議的處置方式，以及評估是否能繼續使用該藥品。原則上，一級 (grade 1) 不良反應以觀察及症狀治療為主，二級 (grade 2) 以上可能需要停藥並使用免疫抑制劑治療直至不良反應回到一級以下⁶。

投藥後發生疾病進展，過去一般認為是藥物無效，但卻發現使用某些 anti-PD-1 新藥的病人於疾病進展之後又出現腫瘤縮小的情形，被認為是假性進展。這類反應一開始在腦癌的 temozolomide 治療被發現⁷，而後免疫檢查點抑制劑則在使用 ipilimumab 治療黑色素瘤被發現⁸，之後的 pembrolizumab 與 nivolumab 也被陸續發現有此情形⁹。假性進展中初始用藥發生腫瘤變大的原因，被認為僅因為組織學上腫瘤細胞發生胞殺性 T 細胞的浸潤、水腫或腫瘤細胞壞死，導致影像測量時，發現腫瘤的直徑變長或是乘積變大的情形，另外也有可能是治療後免疫反應的延遲⁹。Wang Q 等人 (2018) 統計各免疫檢查點抑制劑的研究發現，假性進展最常發生在黑

色素瘤的治療，發生率為 2.8-15.8%，其他依次為腎臟細胞癌 5.7-8.8%、泌尿道上皮癌 1.5-7.1%、非小細胞肺癌 0.6-5.8%、頭頸部鱗狀細胞癌 1.8%；統計初始腫瘤變大程度為 20-163%²。

根據傳統的固體腫瘤反應評估標準 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)，假性進展之病人會被歸類為疾病惡化 (progressive disease, PD)，因此可能停止現行治療，改用其他療法。進一步分析這類病人的長期存活資料卻發現和疾病明顯惡化的病人不同，反而比較接近經 RECIST 評估認定為有反應或疾病穩定 (stable disease, SD) 的病人。Wolchok J 等人 (2009) 提出的免疫相關反應評估標準 (immune-related response criteria, irRC) 指出有四種反應的型態：腫瘤縮小、腫瘤大小長期穩定或緩慢縮小、腫瘤一開始變大後縮小、產生新的病灶後腫瘤再縮小，並加入了須間隔至少 4 週重複腫瘤影像評估為判定免疫相關 (immune-related) 疾病惡化的條件¹⁰。統計過去使用 RECIST 作為評估免疫檢查點抑制劑對腫瘤反應的臨床試驗，約有 4% 不符合 RECIST 有反應的定義但符合 irRC 有反應的定義⁹。

Hodi F 等人 (2016) 使用 irRC 檢視原來使用 RECIST 1.1 版的研究，327 位使用 pembrolizumab 治療黑色素癌且有影像學追蹤檢查的病人，24 人 (7%) 發生非典型的反應。若將假性進展定義為治療後根據 irRC 評估，腫瘤負荷增加 $\geq 25\%$ ，但下次追蹤腫瘤負荷增加 $< 25\%$ ；12 週內腫瘤負荷增加為早期，12 週後腫瘤負荷增加為晚期；結果發現 15 人 (5%) 有早期假性進展，9 人 (3%) 有晚期假性進展。存活大於 12 週的 592 位病人，有 84 人 (14%) 若

根據 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化，但使用 irRC 則否。兩年的整體存活率，使用 RECIST 1.1 版及 irRC 評估均無疾病惡化的病人為 77.6%，經 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化但經 irRC 評估為非疾病惡化的病人為 37.5%，經兩者評估均為疾病惡化的病人為 17.3%¹¹。Kim HK 等人 (2017) 納入了 41 位使用免疫檢查點抑制劑治療轉移性或復發性非小細胞肺癌的病人，同樣發現 2 位 (4.9%) 經 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化但經 irRC 評估為非疾病惡化的病人¹²。Queirolo P 等人 (2017) 的統合分析則納入了 2400 位病人，發現有 151 位 (6%) 的病人發生非典型反應¹³。更有研究指出假性進展可能與較佳的整體存活期 (overall survival, OS) 相關¹⁴。

美國食品藥物管理局 (FDA) 也於 2018 年發表一篇觀察性研究，在被診斷根據 RECIST 1.1 版定義之疾病進展後，衡量繼續使用 anti-PD-1 藥物的利弊與相關的風險因子，以及哪些族群有繼續治療的效益。從 2017 年 1 月 1 日以前所有 anti-PD-1 藥物治療無法切除或轉移性黑色素瘤的臨床試驗資料中，納入了治療後發生疾病進展的病人，比較後續觀察繼續使用 anti-PD-1 藥物治療與停用藥物治療兩組在初始用藥與發生疾病進展之狀態、RECIST 定義治療有效、治療至有效時間、整體存活期與不良反應之差異。發現在 692 位繼續使用藥物治療的病人中，有 95 人 (14%) 對於後續治療有反應，而在 2624 位接受至少一次 anti-PD-1 藥物治療的病人中佔 4%。繼續使用藥物治療組別整體存活期中位數為 24.4 (95% CI: 21.2-26.3) 個月，而停止使用藥物治療組別整體存活期中位數為 11.2 (95% CI: 10.1-12.9) 個月；繼續使用藥物

治療組別有 11% (692 人中 78 人) 發生不良反應，而停止使用藥物治療組別有 16% (669 人中 106 人) 發生不良反應¹⁵。

除了 RECIST 及 irRC 外，近年來亦有其他腫瘤反應評估標準可供參考，如表七。Tazdait M 等人 (2018) 納入了 160 位使用 anti-PD-1 及 anti-PD-L1 藥物的病人，發現有 20 位 (13%) 的病人發生非典型反應，其中有 8 人 (5%) 為假性進展，在 20 人當中，有 13 人繼續治療仍有臨床效益，且這類病人整體存活期也較疾病惡化的病人長。使用 irRECIST 或 iRECIST 評估疾病惡化的病人僅有 3.8% 結果不一致，但使用 RECIST 1.1 版會低估這類藥物用於 11% 病人的臨床效益¹⁶。Katz S 等人 (2018) 的研究同樣指出相較於 RECIST 1.1 版，irRECIST 或 iRECIST 更能避免將假性進展歸類於疾病惡化而影響臨床判斷¹⁷。

使用免疫檢查點抑制劑發生腫瘤快速進展最早是在一篇 2016 年的案例報告中被發現¹⁸，後續有數篇研究也有發現類似的情形，其發生率為 3.9-29.4%^{3, 4, 19}。Kato S 等人 (2017) 納入了 155 位使用免疫治療的病人，發現有 6 人 (3.9%) 發生腫瘤快速進展，其對腫瘤快速進展的定義為用藥至治療失敗小於 2 個月、治療前後腫瘤負荷成長大於 50% 及腫瘤負荷成長速度大於 2 倍¹⁹。另一篇研究分析 2011 年 12 月至 2014 年 1 月於古斯塔夫魯西研究所 (Gustave Roussy) 接受 anti-PD-1 或 anti-PD-L1 藥物第一期臨床試驗受試者的醫療紀錄，定義腫瘤快速進展為接受試驗用藥後之腫瘤生長動力學數值 (tumor growth kinetics, TGK) 與接受試驗用藥前之腫瘤生長動力學數值比值 ≥ 2 ，共納入了 131 名可供分析之研究對象，其中 12 人 (9%) 發

生腫瘤快速進展，且治療後、前腫瘤生長動力學數值比值 (TGK ratio, ratio of the slope of tumor growth before treatment and the slope of tumor growth on treatment) 為 20.7 (範圍 2.0-141.3)，相較於完全反應及部分反應的病人，疾病穩定、疾病惡化及腫瘤快速進展的病人死亡風險分別為 4.94 倍、16.54 倍及 25.94 倍³。

Saâda-Bouzid E 等人 (2017) 則納入了 2012 年 9 月至 2015 年 9 月四間法國醫學中心 (Antoine Lacassagne Center, Nice、Le'on Be'rrard Center, Lyon、Curie Institute, Paris 與 Gustave Roussy, Villejuif)，有復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，並接受 anti-PD-1 或 anti-PD-L1 藥物治療之病人，評估其治療前後之腫瘤生長動力學數值，並將治療後、前腫瘤生長動力學數值比值 ≥ 2 定義為腫瘤快速進展，共納入了 34 位符合條件之研究對象，其中 10 人 (29.4%) 發生腫瘤快速進展，且發生腫瘤快速進展之病人的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 顯著縮短，但在整體存活期則無統計上顯著差異⁴。

由於不同種類癌症腫瘤進展的速度差異性很大，且癌症發展的變化不太相同，部分研究以線性成長做測量，部分研究則定義腫瘤以指數成長，因此對於腫瘤快速進展的定義難有完全一致的標準。不過，目前研究中的採認方法大致相同，認為應在用藥前、開始用藥及用藥後各有一個影像測量的大小，來計算並獲得用藥前腫瘤成長速度與用藥後腫瘤成長速度，將兩者相除以獲得腫瘤成長速度比值，當比值大於 2 時，即用藥後腫瘤成長速度大於用藥前腫瘤成長速度的兩倍，採認為腫瘤快速進展²。而根據過去的研究，腫瘤快速進展

與初始腫瘤負荷、過去曾使用過幾線藥物、腫瘤多寡或 PD-L1 表現，以及腫瘤型態無關^{3, 4}；僅發現可能與年齡較大、放射部位局部復發及基因可能相關^{3, 4, 19, 20}。

由於目前文獻無共同且明確的假性進展及腫瘤快速進展定義，對於其機轉也尚未充分的了解，而透過全國藥物不良反應通報系統資料庫，僅能得知自 pembrolizumab 及 nivolumab 上市後，已分別接獲 17 件 pembrolizumab 及 52 件 nivolumab 與疾病進展相關之不良反應，然受限於通報資料不全，也未有影像測量結果，不足以辨別案例是否為假性進展或腫瘤快速進展，僅能得知各適應症均有疾病進展之通報案例，而通報之用藥至疾病進展時間不盡相同，另發現上市後不良反應通報案例中有大量 off label use 之不良反應通報案例，顯示臨床上適應症外使用這類免疫檢查點抑制劑之情形不在少數。

五、結論與建議

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，疑似與 anti-PD-1 藥物相關之不良事件通報症狀與過去文獻提及之免疫相關不良事件樣態類似，常見之不良事件通報症狀屬於腸胃道、呼吸道或皮膚器官系統之異常，此外，亦有部分通報症狀屬於內分泌、眼睛、肝臟、免疫、腎臟等器官系統之異常。經查詢我國 pembrolizumab 及 nivolumab 之中文仿單，此類不良反應及其處置方式均已刊載於警語及注意事項處。

另目前文獻仍無法確知 anti-PD-1 藥物與腫瘤快速進展之相關性，從本研究之結果也僅能得知自 pembrolizumab 及 nivolumab 上市後，已接獲數十件疾病進展相關之不良反應，然因通報資料不全不

足以辨別案例是否為假性進展或腫瘤快速進展，僅能得知各適應症均有疾病進展之通報案例，而通報之用藥至疾病進展時間不盡相同。建議未來可進行大規模臨床試

驗後續追蹤，或採用醫院資料庫以對這類藥物腫瘤快速進展之風險做進一步的研究。

參考文獻

1. Alsaab, Hashem O., et al. "PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome." *Frontiers in pharmacology* 8 (2017): 561.
2. Wang, Qiaohong, Jingze Gao, and Xia Wu. "Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade." *International immunopharmacology* 58 (2018): 125-135.
3. Champiat, Stéphane, et al. "Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1." *Clinical Cancer Research* (2016).
4. Saâda-Bouزيد, E., et al. "Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma." *Annals of Oncology* 28.7 (2017): 1605-1611.
5. Weber, Jeffrey S., Katharina C. Kähler, and Axel Hauschild. "Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab." *Journal of Clinical Oncology* 30.21 (2012): 2691-2697.
6. Brahmer, Julie R., Christina Lacchetti, and John A. Thompson. "Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary." *Journal of oncology practice* 14.4 (2018): 247-249.
7. Tsien, Christina, et al. "Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma." *Journal of Clinical Oncology* 28.13 (2010): 2293.
8. Di Giacomo, Anna Maria, et al. "Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases." *Cancer immunology, immunotherapy* 58.8 (2009): 1297-1306.
9. Chiou, Victoria L., and Mauricio Burotto. "Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors." *Journal of Clinical Oncology* 33.31 (2015): 3541.
10. Wolchok, Jedd D., et al. "Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria." *Clinical cancer research* 15.23 (2009): 7412-7420.
11. Hodi, F. Stephen, et al. "Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab." *Journal of Clinical Oncology* 34.13 (2016): 1510.
12. Kim, Hee Kyung, et al. "Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 80.3 (2017): 591-598.
13. Queirolo, Paola, and Francesco Spagnolo. "Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: a systematic review." *Cancer treatment reviews* 59 (2017): 71-78.
14. Kurra, Vikram, et al. "Pseudoprogression in cancer immunotherapy: Rates, time course and patient outcomes." (2016): 6580-6580.
15. Beaver, Julia A., et al. "Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis." *The Lancet Oncology* (2018).
16. Tazdait, M., et al. "Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria." *European Journal of Cancer* 88 (2018): 38-47.
17. Katz, Sharyn I., et al. "Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology* (2018).
18. Chubachi, Shotaro, et al. "A Case of Non-Small Cell Lung Cancer with Possible "Disease Flare" on Nivolumab Treatment." *Case reports in oncological medicine* 2016 (2016).
19. Kato, Shumei, et al. "Hyper-progressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate." *Clinical Cancer Research* (2017): clincanres-3133.
20. Gainor, Justin F., et al. "EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective analysis." *Clinical cancer research* (2016): clincanres-3101.

六、附表

表一、衛生福利部核准之 anti-PD-1 藥物適應症 *

	Pembrolizumab 吉舒達 (Keytruda®)	Nivolumab 保疾伏 (Opdivo®)
黑色素細胞瘤	✓	✓
非小細胞肺癌	✓	✓
典型何杰金氏淋巴瘤	✓	✓
頭頸部鱗狀細胞癌	✓	✓
泌尿道上皮癌	✓	✓
腎細胞癌		✓
胃癌		✓
肝細胞癌		✓

* 統計至 2018 年 6 月 30 日

表二、不良反應通報個案基本資料

	Pembrolizumab (%) N=123	Nivolumab (%) N=189
性別		
男性	83 (67.5)	134 (70.9)
女性	36 (29.3)	55 (29.1)
不知	4 (3.3)	0 (0.0)
年齡 (歲)		
平均值 ± 標準差	60.8±13.2	59.7±11.3
不知	11 (8.9)	4 (2.1)
不良反應後果		
死亡	60 (48.8)	44 (23.3)
危及生命	2 (1.6)	24 (12.7)
造成永久性殘疾	1 (0.8)	1 (0.5)
導致病人住院或延長病人住院時間	28 (22.8)	83 (43.9)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	29 (23.6)	32 (16.9)
非嚴重不良事件	3 (2.4)	5 (2.6)

表三、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Endocrine disorders	Adrenal insufficiency	1	Adrenal insufficiency	1
	Hypothyroidism	3	Autoimmune thyroiditis	1
	Thyroid dysfunction in pregnancy	2	Hypothyroidism	5
Eye disorders	Corneal erosion	4	Diplopia	1
	Uveitis	1	Vision blurred	2
	Vision blurred	1		
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	4	Abdominal distension	4
	Ascites	2	Abdominal pain	5
	Colitis	4	Abdominal pain upper	2
	Diarrhoea	2	Ascites	3
	Duodenal obstruction	1	Colitis	1
	Ileus	3	Constipation	4
	Intestinal dilatation	1	Diarrhoea	9
	Nausea	3	Dry mouth	1
	Pneumoperitoneum	1	Dyspepsia	1
	Vomiting	4	Dysphagia	3
			Gastrointestinal perforation	1
			Haematochezia	3
			Lip swelling	1
			Mouth ulceration	1
			Nausea	7
			Oesophageal varices haemorrhage	1
			Pancreatitis	1
			Stomatitis	4
			Upper gastrointestinal haemorrhage	1
			Vomiting	9

表三 (續) 、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Hepatobiliary disorders	Hepatic cyst	1	Acute hepatic failure	1
	Hepatic failure	1	Hepatic encephalopathy	1
	Hepatic steatosis	1	Hepatic failure	4
	Hepatitis	2	Hepatitis	1
			Jaundice	3
Immune system disorders	Graft versus host disease	2	Autoimmune colitis	1
	Immune system disorder	1	Psoriasis	1
	Type 1 diabetes mellitus	1		
	Type I hypersensitivity	1		
Infections and infestations	Bacteraemia	1	Anal abscess	1
	Breast abscess	2	Biliary tract infection	1
	Catheter site infection	1	Cellulitis	2
	Cellulitis	1	Encephalitis	3
	Central nervous system infection	1	Enterocolitis infectious	1
	Central nervous system inflammation	1	Gingivitis	1
	Fungaemia	1	Influenza	1
	Mastoiditis	1	Klebsiella infection	1
	Pneumonia	11	Lobar pneumonia	1
	Sepsis	3	Pericarditis tuberculous	2
	Sinusitis	1	Pneumonia	22
	Urinary tract infection	1	Sepsis	2
			Septic encephalopathy	1
			Septic shock	4
			Tuberculosis	2
			Wound infection	3

表三 (續) 、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Investigations	Alanine aminotransferase increased	5	Alanine aminotransferase increased	3
	Aspartate aminotransferase increased	5	Aspartate aminotransferase increased	4
	Blood bilirubin increased	5	Blood bilirubin increased	1
	C-reactive protein increased	1	Blood thyroid stimulating hormone increased	1
	Liver function test abnormal	1	C-reactive protein increased	1
	Myocardial necrosis marker increased	1	Haemoglobin decreased	1
	Transaminases increased	1	Lipase abnormal	1
			Liver function test abnormal	5
			White blood cell count decreased	3
			White blood cell count increased	1
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	1	Adrenal insufficiency	1
	Malnutrition	1	Decreased appetite	8
			Diabetic ketoacidosis	1
			Hypercalcaemia	3
			Hyperglycaemia	1
			Hyperkalaemia	1
			Hyperosmolar hyperglycaemic state	1
			Type 1 diabetes mellitus	1

表三 (續) 、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Renal and urinary disorders	Acute prerenal failure	1	Acute kidney injury	2
	Glomerulonephritis	1	Haematuria	3
	Glomerulonephritis membranous	1	Nephritis	1
	Renal failure	1	Renal failure	1
			Renal impairment	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Chest discomfort	1	Chest pain	1
	Cough	1	Cough	3
	Dyspnoea	2	Dyspnoea	5
	Emphysema	1	Dyspnoea exertional	1
	Interstitial lung disease	1	Haemoptysis	2
	Pleural effusion	3	Interstitial lung disease	5
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	Lung infiltration	1
	Pneumonia	1	Pleural effusion	5
	Pneumonitis	12	Pneumonia aspiration	2
	Pneumothorax	2	Pneumonitis	9
	Respiratory failure	1	Respiratory failure	8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Wheezing	2	Rhinorrhoea	1
	Alopecia	1	Alopecia	1
	Autoimmune dermatitis	1	Blister	1
	Pruritus	1	Dermatitis acneiform	2
	Pruritus generalised	1	Drug eruption	1
	Rash	4	Generalised erythema	1
	Rash maculo-papular	2	Pruritus	3
	Stevens-Johnson syndrome	1	Psoriasis	1
			Rash	10
			Rash erythematous	3
			Rash pruritic	1
			Stevens-Johnson syndrome	1
			Xeroderma	1

表四、疾病進展相關之不良反應通報個案基本資料

	Pembrolizumab (%) N=17	Nivolumab (%) N=52
性別		
男性	12 (70.6)	30 (57.7)
女性	4 (23.5)	22 (42.3)
不知	1 (5.9)	0 (0.0)
年齡 (歲)		
平均值 ± 標準差	61.6±10.8	60.0±10.3
不知	2 (11.8)	3 (5.8)
不良反應後果		
死亡	8 (47.1)	21 (40.4)
危及生命	0 (0.0)	18 (34.6)
造成永久性殘疾	0 (0.0)	0 (0.0)
導致病人住院或延長病人住院時間	1 (5.9)	3 (5.8)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	8 (47.1)	10 (19.2)
非嚴重不良事件	0 (0.0)	0 (0.0)

^[1]. 已排除重複案例。

^[2]. 疾病進展定義為標準醫學用辭 (preferred term, PT) 包含 disease progression、malignant neoplasm progression、neoplasm malignant 及 neoplasm progression。

表五、Pembrolizumab 用藥至疾病進展天數分析

癌症種類	通報次數	用藥至疾病進展平均天數 (範圍、中位數)
黑色素細胞瘤	2	311.5 (137-486、311.5)
頭頸部鱗狀細胞癌	3	455 ^[1]
乳癌	1	34
未知腺癌	1	84
未知種類之癌症	10	156.4 (57-289、83) ^[2]
總計	17	190.9 (34-486、110.5)

^[1]. 有 2 筆資料無法得知。

^[2]. 有 3 筆資料無法得知。

表六、Nivolumab 用藥至疾病進展天數分析

癌症種類		通報次數 [Off-label use 通報次數]	用藥至疾病進展平均天數 (範圍、中位數)
黑色素細胞瘤		1	5
肺癌	肺癌	4 [1]	212 (177-257、202) ^[1]
	非小細胞肺癌	1	64
	小細胞肺癌	1 [1]	無法得知
	肺腺癌	14 [8]	96.4 (26-390、56.5) ^[2]
	鱗狀細胞肺癌	3	82 (18-146、82) ^[3]
黑色素細胞瘤 / 非小細胞肺癌		5	22 ^[4]
頭頸部鱗狀 細胞癌	鼻咽癌	3 [1]	72 (12-160、56)
	喉癌	1	63
腎細胞癌		6 [1]	127.5 (8-247、127.5) ^[5]
肝細胞癌		4 [3]	144 (15-335、82) ^[6]
脈絡叢腫瘤		1	95
食道癌		2 [2]	74.5 (51-98、74.5)
大腸癌		1 [1]	69
膽管癌		1 [1]	13
子宮內膜癌		1	79
卵巢癌		1 [1]	119
膀胱癌		1	10
黏液樣軟骨肉瘤		1 [1]	無法得知
總計		52 [21]	96.2 (8-390、64)

[1]. 有 1 筆資料無法得知。

[2]. 有 2 筆資料無法得知。

[3]. 有 1 筆資料無法得知。

[4]. 有 4 筆資料無法得知。

[5]. 有 4 筆資料無法得知。

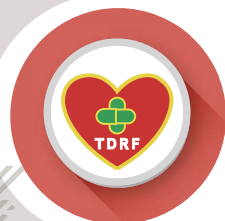
[6]. 有 1 筆資料無法得知。

表七、腫瘤反應評估標準^{10, 16}

	RECIST v1.1	irRC	irRECIST	iRECIST
腫瘤負荷評估	一維測量， 長度	二維測量， 面積	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
初始病灶	≥ 10 mm，共 5 個，各器官 2 個	5 mm × 5 mm，共 10 個，各器官 5 個	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
新病灶	視為疾病惡化	合併計算腫 瘤負荷	最大直徑合併 計算腫瘤負荷	視為疾病惡化 (iUPD) ^[5]
完全反應 (CR) ^[1]	所有病灶消失， 淋 巴 結 短 徑 <10 mm，無新 病灶，並持續 四週以上	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
部分反應 (PR) ^[2]	腫瘤負荷的最 大 直 徑 減 少 ≥ 30%，並持續 四週以上	腫瘤負荷減 少 ≥ 50%， 並持續四週 以上	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
疾病穩定 (SD) ^[3]	不符合部分反 應或疾病惡化 的條件	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
疾病惡化 (PD) ^[4]	腫瘤負荷的最 大 直 徑 增 加 ≥ 20%+5 mm， 或有新病灶出 現	腫瘤負荷增 加 ≥ 25%， 至少四週後 再次確認	腫瘤負荷的最 大 直 徑 增 加 ≥ 20%+5 mm， 至少四週後再 次確認	iUPD：腫瘤負荷 的最大直徑增加 ≥ 20%+5 mm，或 有新病灶出現，至 少四週後再次確認 iCPD ^[6] ：當最後 一次評估時出現 iUPD，且新病灶 的最大直徑增加 5 mm，或有新病灶 出現

^[1] CR: complete response^[2] PR: partial response^[3] SD: stable disease^[4] PD: progressive disease^[5] iUPD: unconfirmed progressive disease^[6] iCPD: confirmed progressive disease

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障 不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=4243>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：毛蓓領、杜培文、高純琇、劉明勳、鍾飲文
編輯委員：朱家瑜、吳宛倫、沈若楠、林敏雄、林淑文、
林瑞宜、黃義侑、黃薇伊、楊正昌、蕭斐元、
謝右文、簡美夷
執行編輯：翁家明、陳曉梅
設計印刷：漢翼創意有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

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
地址：台北市中正區愛國東路22號10樓
電話：(02)2358-7343
(02)2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02)2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw>
<https://adr.fda.gov.tw>