

2021 March vol.73



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

刺激型瀉劑類藥品安全資訊風險溝通表.....	p.1
Amiodarone成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表.....	p.3
Cyclosporine成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表.....	p.4
含codeine成分藥品安全資訊風險溝通表.....	p.5
Baricitinib成分藥品安全資訊風險溝通表.....	p.8
Isotretinoin成分藥品安全資訊風險溝通表.....	p.9
Fentanyl成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表.....	p.12
Pirfenidone成分藥品安全資訊風險溝通表.....	p.13
胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表.....	p.16

專題報導

Fingolimod成分藥品與胎兒致畸胎風險之安全性探討.....	p.18
-----------------------------------	------



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

刺激型瀉劑類藥品安全資訊風險溝通表

2020/8/18 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency · MHRA) 考量刺激型瀉劑可能會造成誤用或濫用，擬針對刺激型瀉劑之非處方 (over-the-counter) 藥品採取相關措施，包括限制包裝尺寸、修訂建議使用年齡及加刊相關警語。

1. 刺激型瀉劑被用於治療便秘，英國核准刺激型瀉劑之非處方藥品成分包含 bisacodyl (如 Dulcolax[®])、senna、sennosides (如 Senokot[®])、sodium picosulfate (如 Dulcolax Pico[®])。因考量刺激型瀉劑可能衍生誤用或濫用之情形，英國 MHRA 多年來持續密切評估其安全性，過去採取的風險管控措施為於部分產品中加刊警語，提醒醫療人員及民眾注意此類藥品不利於減重及長期服用可能對人體有害等。
2. 英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines · CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，目前刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用且已被廣泛使用多年。然 CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能被低度通報。
3. 目前臨床指引建議不應將刺激型瀉劑作為治療短期便秘的第一線用藥，MHRA 建議應以改變飲食或生活習慣作為緩解短期偶發性便秘的第一線療法，刺激型瀉劑只在其他方法或其他瀉劑 (膨脹性及滲透壓瀉劑) 無效時才可使用。
4. MHRA 將針對刺激型瀉劑採取以下措施：
 - 限制包裝尺寸
一般市售場所 (general sale) 將繼續銷售較小包裝的非處方刺激型瀉劑，並且僅可用於治療成人的短期偶發性便秘。而此類供一般銷售之產品包裝將限制為兩個短期療程 (內含最多 20 個標準劑量錠劑或 10 個最大劑量錠劑或 100 ml 之溶液劑 / 糖漿)，此限制是為了反映此類藥品應僅用於短期偶發性便秘。另外，藥局將可繼續持有此類藥品具 100 顆錠劑以上之大包裝。
 - 修改建議使用年齡
於一般市售場所 (商店及超市) 販售的刺激型瀉劑將建議僅能用於 18 歲以上病人。未經處方者建議，不應將刺激型瀉劑用於未滿 12 歲兒童；而在藥師的監督下可提供此類藥品予 12 至 17 歲青少年。
 - 統一適應症及新增安全性警語

所有含刺激型瀉劑成分之非處方藥品的適應症將一致化，並刪除任何不適合於自我照護的用途。若是在需被長期使用於治療慢性便秘，或者用於不適合自我照護場合的適應症（例如手術前的清腸），則刺激型瀉劑將被以處方藥品的形式供應。

此外，此類藥品之病人用藥單張上的相關警語會刊載一致，告知病人若過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及可能破壞腸道功能。相關警語亦會被刊載於包裝上以協助警示。仿單亦將刊載有關使用年齡之新建議。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准之刺激性瀉藥共有 4 種成分，包含 bisacodyl、senna、sennosides 及 sodium picosulfate。其中含 bisacodyl 成分藥品許可證共 68 張（醫師處方藥品 12 張、醫師藥師指示藥品 56 張）；含 senna 成分藥品許可證共 9 張（均為醫師藥師指示藥品）；含 sennosides 成分藥品許可證共 8 張（均為醫師藥師指示藥品）；含 sodium picosulfate 成分藥品許可證共 6 張（醫師處方藥品 1 張、醫師藥師指示藥品 5 張），其非處方藥品核准之適應症為「緩解便秘」、「便秘，因便秘而引起諸症狀（頭暈、皮膚粗糙、發疹、頭重、食慾不振、腹部膨滿感、腸內異常發酵、痔瘡）之緩解」等。
2. 次查，我國含刺激型瀉劑成分之非處方藥品之中文仿單於「注意事項」處刊載「**本藥不應長期使用**，一旦排便正常，即應停藥。應儘量以含纖維飲食，充分攝取水份及運動來改善便秘」、「**長期使用會造成電解質不平衡與水分缺乏**」、「三歲以下使用前請洽醫師診治」等相關安全資訊。
3. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 治療具便秘症狀之病人時，應先了解其可能潛在的原因或建議成年病人第一線使用改變飲食或生活方式的合適療法，例如：增加纖維飲食、水分攝取及增加活動量。
2. 刺激型瀉劑應僅能用於對其他瀉劑（膨脹性及滲透壓瀉劑）無效之病人。
3. 醫療人員於處方或指示病人使用刺激型瀉劑前，應審慎評估病人年齡或其疾病史等，並提醒病人此類藥品不應長期使用，一旦排便正常，即應停藥。

病人應注意事項

1. 若您有便秘問題，請諮詢醫師及藥師相關治療方式，切勿自行長時間使用刺激型瀉劑。
2. 若您於改變飲食及生活方式，或經醫師/藥師指示使用短期刺激型瀉劑後依然有便秘症狀或持續發生腹痛或流血，請尋求醫療協助。
3. 若兒童出現便秘症狀，父母及照護者應諮詢專業醫療人員尋求醫療建議，切勿於諮詢醫療人員前自行用藥。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/stimulant-laxatives-bisacodyl-senna-and-sennosides-sodium-picosulfate-available-over-the-counter-new-measures-to-support-safe-use>

Amiodarone 成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品後發生肝毒性之不良反應通報案例。

1. 我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 12 例疑似長期 (>3 個月) 使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起肝毒性 (包含：肝指數上升、急性肝炎等症狀) 之不良反應通報案例，其中 2 例使用該成分口服劑型藥品後發生肝硬化之情形。
2. 上述通報案例中，部分個案在使用藥物數個月後即出現肝損傷症狀，但亦有使用數年後才出現相關症狀之案例，且有少數個案之肝臟相關症狀並不明顯。
3. 使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限 (如肝生化值僅輕中度上升)，然可能會進展為肝衰竭或肝硬化。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 amiodarone 成分口服劑型之藥品許可證共 4 張，其中文仿單已刊載慢性肝損傷風險相關安全資訊，其刊載情形如下：
 - (1) 「警語及注意事項」處刊載：「肝臟症狀：在開始以 amiodarone 治療時，建議定期監測肝功能，持續治療期間，仍應定期檢測。」、「若肝指數超過正常範圍的三倍以上，應降低 amiodarone 的劑量或停藥。口服 amiodarone 所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限，且在停止治療後可能是可恢復的，然而仍有致死的病例被報告過。」
 - (2) 「不良反應」處刊載：「肝膽異常：轉胺基酵素單獨中度性升高、急性肝病個案伴隨著轉胺基酵素升高及 / 或黃疸、慢性肝病 (偽酒精性肝炎、肝硬化) 等相關不良反應。」
2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員及民眾注意長期使用 amiodarone 口服劑型成分藥品具有潛在慢性肝損傷風險，其肝損傷之潛伏期可能長達數月至數年，故應注意相關臨床症狀及定期監測肝功能。

醫療人員應注意事項

1. 長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品具有潛在的慢性肝損傷風險，而病人可能在用藥數月甚至長達數年後才出現肝毒性。

2. 口服 amiodarone 所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），且在停藥後可能是可恢復的，但仍有致死的案例報告。
3. 於 amiodarone 起始治療時及治療期間，應定期監測肝功能，當肝生化值超過正常值的三倍以上時宜降低劑量或考慮停藥，必要時可考慮影像學檢查（如腹部超音波或上腹電腦斷層）。
4. Amiodarone 之使用劑量、併用可能發生交互作用的藥品 / 食物（如 CYP3A4 抑制劑、葡萄柚汁等）、肝臟疾病病史及肝臟相關疾患之共病症等皆為增加 amiodarone 引起肝毒性的危險因子。使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品於高風險族群時，應更謹慎評估其使用劑量及治療時程，建議採用最低有效劑量，並提醒病人應定期回診進行肝功能檢查。
5. 應留意病人於用藥期間是否出現肝損傷之相關症狀或徵兆，若有任何異常應考慮降低劑量或停藥，並告知病人若出現肝損傷相關症狀應立即回診。

病人應注意事項

1. 曾有長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品後發生肝損傷的通報案例。使用該成分口服劑型藥品前，若您有肝膽方面的問題，或正在使用其他藥品，請主動告知處方醫師。
2. 若您於用藥期間出現任何肝損傷相關症狀，如噁心嘔吐、皮膚變黃、食慾不佳、上腹不適、茶色尿等，應儘速就醫；若有任何其他不適症狀，請諮詢醫療人員。
3. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

Cyclosporine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

我國全國藥物不良反應通報中心近期接獲疑似使用 cyclosporine 成分注射劑型藥品後發生過敏性休克（anaphylactic shock）導致死亡之不良反應通報案例。

1. 我國全國藥物不良反應通報中心近期接獲罕見之疑似使用靜脈滴注 cyclosporine 藥品約 20 分鐘後引發過敏性休克而導致死亡之通報案例。
2. Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑 polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，曾有報告指出使用靜脈投予該成分藥品時導致過敏性現象，包括臉潮紅、上胸潮紅、非心因性肺水腫和伴有呼吸困難及氣喘現象的急性呼吸道窘迫、血壓改變及心搏過速。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 cyclosporine 成分注射劑型之藥品許可證共 2 張，其中文仿單於「禁忌症」、「警語及注意事項」、「劑量和用法」及「不良反應」處皆刊載過敏性反應之相關安全資訊，並提及嚴重性過敏反應可能之症狀及相關處置內容。
2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員及民眾注意使用 cyclosporine 成分注射劑型藥品具有潛在危及生命之嚴重過敏性反應風險，並應監測病人臨床情況及備妥相關急救措施。

醫療人員應注意事項

1. 使用 cyclosporine 注射劑型藥品可能具有危及生命之嚴重過敏性反應風險，於輸注期間及輸注完成後至少 30 分鐘內應持續監測病人是否有相關症狀或徵候，並備妥相關急救設備與藥品以備不時之需。如果發生過敏性反應，必須立即終止輸注，並給予適當處置。
2. Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑 polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，用藥前應詢問病人是否對含 polyethoxylated castor oil 製劑（例如 Cremophor® EL）具有過敏史。使用該成分注射劑型藥品於有過敏傾向的病人時應特別小心。
3. Cyclosporine 注射劑型藥品應保留至無法使用口服劑型（如剛完成手術後不久）或因併有胃腸道疾病而可能導致口服劑型之吸收效果減弱的病人，並建議盡可能及早改成口服投藥。

病人應注意事項

1. 曾有使用 cyclosporine 成分注射劑型藥品後發生嚴重過敏性反應的通報案例，若您有任何相關過敏史，請務必於開始藥品治療前告知醫療人員。
2. 若您於注射 cyclosporine 成分藥品之輸注期間或注射完畢後出現任何不適，如皮膚潮紅、紅疹、呼吸困難、氣喘、全身無力、暈眩、心悸等，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。
3. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/7/31 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布安全性資訊，建議用於止痛之含 codeine 成分非處方藥品不應用於 18 歲以下病人。2020/8/24 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布安全性資訊，警示用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分之處方藥品，不應用於 18

歲以下孩童和青少年，以減少可能導致鴉片類物質使用疾患 (opioid use disorder) 的風險。

1. 經 Health Canada 評估現有資訊後，認為在年幼時使用鴉片類藥品可能與未來發展成為物質不當使用問題有關 (problematic substance use)，因此建議用於止痛之含 codeine 成分非處方藥品不應用於 18 歲以下病人。Health Canada 將要求許可證持有商更新產品安全資訊以包含上述建議。
2. Health Canada 另針對用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分藥品啟動安全性評估，結果雖未發現強而有力的證據支持該類藥品與 18 歲以下孩童和青少年的鴉片類物質使用疾患 (opioid use disorder) 及相關傷害之關聯性，但卻發現在年幼時使用鴉片類藥品可能是未來發展成為物質不當使用問題 (problematic substance use) 的風險因子。此外，此次評估亦發現目前支持該類藥品用於 18 歲以下孩童和青少年的有效性證據十分有限。文獻指出青少年有較高鴉片類物質不當使用問題及過量的風險，而較小的孩童則有較高發生意外中毒的風險。
3. 作為預防性措施，Health Canada 決議限縮用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分處方藥品僅能用於 18 歲 (含) 以上成人，其考量如下：
 - 代謝情形多變且無法預測可能導致鴉片毒性之風險；
 - 用於緩解 18 歲以下孩童和青少年之過敏或感冒所引起的咳嗽症狀，其風險大於臨床效益。
4. Health Canada 要求用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分處方藥品之許可證持有商應更新仿單資訊，包含限縮 18 歲 (含) 以上成人才能使用該類產品及加強產品風險資訊的刊載等，以增加民眾對於鴉片類藥品的警覺性並減少相關傷害。而非處方之含低劑量 codeine 成分之咳嗽和感冒藥品的仿單同樣應更新以包含上述安全性資訊。

食品藥物管理署說明

1. 經查，本署已於 105 年 11 月針對含 codeine 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險進行再評估作業，並於 106 年 8 月公告含 codeine 成分藥品之評估結果如下：

含 codeine 成分 處方藥品	(1) 用於未滿 12 歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用 (2) 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用
含 codeine 成分 非處方藥品	(1) 禁止使用於未滿 12 歲兒童 (2) 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應經醫師診治後處方使用

2. 次查，我國核准 codeine 成分之處方藥品之許可證共 95 張，其中文仿單已依 106 年評估結果刊載該成分藥品使用於兒童之相關安全性資訊，**惟與本次 Health Canada 發布之警訊限縮之年齡範圍不同。**
3. 另查，目前僅美國 FDA 及加拿大 Health Canada 限縮含 codeine 成分之咳嗽及感冒處方藥品不應用於 18 歲以下的兒童和青少年。
4. 再查，我國核准含 codeine 成分之非處方藥品之許可證共 87 張，其核准之適應症多為「感冒諸症狀」而非用於緩解疼痛，其中文仿單於「使用上注意事項」刊載「有下列情形者，請勿使用：未滿 12 歲、兒童扁桃腺及腺樣體切除術後止痛」、「有下列情形者，使用前請洽醫師診治：6 歲以下、12 至 18 歲，並有下列情形的人(呼吸功能不全、神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染、多重創傷或近期曾進行大範圍外科手術)」等安全資訊。
5. 為確保民眾用藥安全，本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 含 codeine 成分處方藥品，用於未滿 12 歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用；用於 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用。
2. 含 codeine 成分非處方藥品，禁止使用於未滿 12 歲兒童；用於 12 至 18 歲呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應經醫師診治後處方使用。
3. 醫療人員於處方或指示病人使用含鴉片類成分藥品(包含 codeine)時，應確認使用者年齡，並提醒病人、家長及照護者應遵照仿單(藥品說明書)、醫囑或藥師指導使用。
4. 指導病人、家長及照護者由感冒或上呼吸道感染所引起的咳嗽屬自限性，通常不需要治療也可痊癒，而當孩童或青少年病人需要咳嗽治療時，建議先選擇非鴉片類藥品；若非鴉片類藥品的療效不佳而需使用鴉片類藥品時，應告知病人、家長及照護者相關風險，並盡可能採用最低有效劑量及最短的治療期。

病人應注意事項

1. 未經醫療專業人員的建議及監督，18 歲以下青少年和兒童勿自行使用含 codeine 成分藥品。
2. 使用含鴉片類成分藥品(包含 codeine)時，應遵循仿單(藥品說明書)、醫囑或藥師指導使用。
3. 請將任何藥品(包含處方和非處方藥品)儲放於孩童無法觸及處以避免孩童誤食，並請謹慎使用藥品。

4. 若服藥後出現任何不適，請尋求醫療協助。
5. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

1. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73635a-eng.php>
2. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73741a-eng.php>

Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/8/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全性資訊，baricitinib (Olmiant®) 可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。

1. 歐盟評估報告回顧臨床試驗及各國上市後使用經驗中疑似使用 baricitinib 後發生憩室炎的案例，結果顯示 baricitinib (Olmiant®) 可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。
2. 在使用 baricitinib 治療類風濕性關節炎的臨床試驗中，共有 21 名發生憩室炎的個案（發生率為 0.16/100 人年 [95% 信賴區間：0.10-0.24]），其中包含 3 名個案合併有腸胃道穿孔之症狀。統計 21 名個案中有 7 名有憩室病 (diverticulosis) 或憩室炎病史；而併用藥品部分，21 名個案中有 13 名接受長期皮質類固醇治療、9 名長期使用非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs) 以及 4 名使用 aspirin 成分藥品。此外，在 baricitinib 用於其他非於英國核准之適應症的臨床試驗中亦有憩室炎的通報案例。整體而言，於臨床試驗中觀察到使用 baricitinib 後發生憩室炎的頻率為 0.43%（不常見）。
3. 在臨床試驗以外的上市後使用經驗中，截至 2019 年 12 月 31 日止，各國共接獲 35 件疑似使用 baricitinib 後發生憩室炎之不良反應通報案例報告（無死亡案例），其中有 25 個案例有憩室炎的病史和 / 或長期使用 NSAIDs、皮質類固醇或鴉片類藥品，上述皆為憩室炎已知的重要風險因子。然而，當中仍有 10 名個案未具有憩室炎相關病史或使用其他併用藥品等可能的干擾因素。另有 5 名個案併發腸胃道穿孔之症狀。
4. 根據這些臨床試驗和藥品上市後使用經驗中的個案報告，使用 baricitinib 後發生憩室炎的時間範圍約為 6 天至 6 年，而多數的個案發生憩室炎是在用藥超過 90 天之後。
5. 歐盟經評估後已建議將憩室炎風險（頻率為不常見）新增至產品仿單，並建議醫療人員應審慎使用該成分藥品於發生憩室炎的高風險族群。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准之含 baricitinib 成分藥品許可證共 2 張，**其中文仿單未刊載憩室炎和腸胃道穿孔風險之相關安全資訊。**
2. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 曾有使用 baricitinib (Olumiant®) 後發生憩室炎和腸胃道穿孔的個案報告，多數（但非全部）個案同時併用可能增加發生憩室炎風險的藥品，故應審慎使用 baricitinib (Olumiant®) 於發生憩室炎的高風險族群，例如先前曾有憩室相關疾病的病人及長期使用可能增加發生憩室炎風險的藥品（NSAIDs、皮質類固醇、鴉片類藥品）的病人。
2. 應告知病人使用 baricitinib (Olumiant®) 之風險，並告知病人若用藥期間出現嚴重腹痛並伴隨有發燒、噁心、嘔吐或其他可能的憩室炎症狀時，應立即尋求醫療協助。
3. 若使用 baricitinib (Olumiant®) 的病人出現新的腹部徵候或症狀，醫療人員應確保能即時評估病人之臨床情況以盡早發現憩室炎或腸胃道穿孔並給予適當處置。

病人應注意事項

1. 曾有使用 baricitinib (Olumiant®) 後發生憩室炎和腸胃道穿孔的個案報告，就醫時應主動告知醫療人員自身病史及用藥，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若您服藥後出現任何新的腹部徵候或症狀，例如嚴重腹痛並伴隨有發燒、噁心、嘔吐等症狀時，請立即尋求醫療協助。
3. 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.gov.uk/drug-safety-update/baricitinib-olumiant-increased-risk-of-diverticulitis-particularly-in-patients-with-risk-factors>

Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/8/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，提醒專業醫療人員含 isotretinoin 成分藥品之致畸胎作用、精神疾病與性功能障礙等風險。

1. Isotretinoin 成分藥品在英國被核准用於對全身性抗生素和局部外用藥品之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡。Isotretinoin 雖可有效治療痤瘡，但因具顯著風險（包括孕期

暴露可能具致畸胎作用及潛在發生精神病症與性功能障礙之風險)，使用時需要專業醫療人員進行監測。另外，isotretinoin 應僅限由皮膚科醫師進行處方。

2. 英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 在病人及其代表對 isotretinoin 部分不良反應特性及嚴重性提出顧慮後，成立 isotretinoin 專家工作小組針對現有證據進行獨立評估。此次評估目標旨在審查關於精神不良反應及性功能障礙潛在風險之現有證據 (如停藥後不良反應是否會持續一段時間)，並建議是否需針對 isotretinoin 採取進一步風險最小化措施或對上述風險提高警示。
3. 於評估期間，MHRA 提醒醫療人員於處方或調劑 isotretinoin 成分藥品時應注意以下重要風險及相關注意事項：

- **精神疾病不良反應**

曾有使用 isotretinoin 的病人發生憂鬱、焦慮及精神病症狀 (psychotic symptoms) 的案例被報導，並曾有自殺想法或企圖自殺及自殺的案例，惟其被報導頻率極為罕見。

應告知被處方 isotretinoin 的病人，當他們認為心理健康受到影響或正在惡化時應如何應對，亦應建議其家人及朋友協助注意病人是否出現精神疾病的潛在症狀。

處方者應監測所有使用 isotretinoin 的病人是否出現憂鬱徵兆，並於必要時將病人轉介予適當的治療。有憂鬱症病史或家族史之病人應採取額外的照護。若病人有任何可能與精神疾病症狀有關的顧慮都應與處方者討論且可能須停用 isotretinoin。然而，精神疾病症狀可能不會在停用 isotretinoin 後完全緩減，病人可能需進一步進行精神或心理評估。

- **性功能障礙**

Isotretinoin 與性功能障礙具關聯性，主要涉及勃起功能障礙、性慾降低及陰道乾燥。此類不良反應的發生率仍未知，但目前被認為是罕見的。

- **致畸胎**

Isotretinoin 跟所有口服 retinoid 類藥品同樣為強效的致畸胎成分，若於子宮中暴露會與高發生頻率之嚴重且危及生命的胎兒先天性畸形具關聯性。因此，isotretinoin 禁用於育齡婦女，除非其符合避孕計畫 (Pregnancy Prevention Programme) 的所有條件。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國曾於 95 年 8 月發布新聞稿提醒患者服用 isotretinoin 應嚴格進行避孕措施，並於 108 年 11 月完成與致畸胎及精神相關疾病相關風險之再評估作業。
2. 次查，我國核准含 isotretinoin 成分藥品許可證共 3 張 (2 張口服膠囊及 1 張外用凝膠)，其仿單刊載情形如下：
 - (1) 口服膠囊劑型：於「禁忌症」、「警告及注意事項」、「特殊族群的使用」處刊載「禁

用於懷孕或餵哺母乳的婦女」、「具致畸胎性。當口服羅可坦[®]時不論任何用量甚至短時間，如果發生懷孕，有極高危險性產下畸形兒，所有曾曝露於羅可坦[®]的胎兒有可能受影響」、「禁用於具生育能力的婦女，除非該女性患者符合下列避孕計劃的所有條件」等致畸胎風險相關安全資訊。此外，精神相關風險亦已刊載於「警告及注意事項」及「不良反應」處，惟未刊載性功能障礙之風險。

(2) 外用凝膠劑型：本署於 108 年 12 月要求該藥品許可證持有商於仿單起始處加刊「懷孕」相關敘述之加框警語 (Boxed warning)，惟未要求加刊精神相關疾病及性功能障礙等警語。

3. 本署現正評估是否針對該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. 口服 isotretinoin 適用於對全身性抗生素及局部外用藥物之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡（例如：小結節或囊泡型痤瘡），建議應由確實瞭解其風險的皮膚科醫師處方此類藥品，並執行監測病人狀況之義務。
2. Isotretinoin 具嚴重致畸胎風險，禁用育齡婦女，除非符合避孕計劃中的所有條件。處方此成分藥品時應告知病人此類藥品會有嚴重致畸胎風險及須確實採取避孕措施。
3. 應充分告知病人 isotretinoin 的潛在風險，包括：若病人感覺心理健康受影響或惡化時應尋求醫療協助。
4. 應警覺 isotretinoin 之嚴重不良反應，例如：使用此類藥品的病人出現性功能障礙。

病人應注意事項

1. 育齡婦女於使用 isotretinoin 期間必須確實採用避孕措施。
2. 若您於使用 isotretinoin 期間懷孕，請立即通知醫師。醫師將會進一步評估您的用藥並進行額外檢查以監測您的妊娠狀況。
3. 若有任何精神疾病相關病史及家族史，請於開始藥品治療前告知醫療人員。若於服藥後感覺心理健康受影響或惡化應尋求醫療協助。
4. 若您於服藥後出現性功能障礙，請諮詢醫療人員。
5. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutane-reminder-of-important-risks-and-precautions>

Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表

2020/9/23 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，針對鴉片類藥品用於治療非癌痛病人之風險進行評估後，建議將 fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品禁用於未曾使用過鴉片類藥品 (opioid-naive) 的病人。

1. 由於鴉片類藥品之處方於英國引起極大關注，因此英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 於 2019 年召集專家工作小組，針對鴉片類藥品用於緩解非癌疼痛之效益與風險進行評估。於此次評估中顯示，在未曾使用過及使用過鴉片類藥品的病人中，皆曾有與使用 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品具關聯性之嚴重傷害案例，其中包含死亡案例。截至 2020 年 5 月，英國接獲 13 件未曾使用過鴉片類藥品的病人，使用 fentanyl 藥品後發生呼吸抑制之通報案例，另有從其他鴉片類藥品轉換成使用不適當之高劑量 fentanyl 藥品後，出現呼吸抑制的通報案例。
2. 使用 fentanyl 藥品具有相當程度呼吸抑制風險，尤其是對於未曾使用過鴉片類藥品的病人。即使為長期使用鴉片類藥品的病人，若 fentanyl 藥品劑量增加過快也存在顯著風險。
3. Fentanyl 為一種強效鴉片類止痛藥，fentanyl 貼片劑型藥品 12µg/hr 之劑量相當於每日高達 45mg 之口服嗎啡劑量。
4. 由於 fentanyl 藥品具有顯著呼吸抑制之風險，fentanyl 穿皮貼片劑型藥品只能用於已對鴉片類藥品具耐受性之非癌症病人。英國人體藥物委員會建議加強現有警語，且將未曾使用過鴉片類藥品的非癌症病人，列為 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品之禁忌症。
5. Fentanyl 的初始劑量應基於病人鴉片類藥品之用藥史，並參採各藥品仿單以獲知起始劑量及劑量轉換之相關資訊。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品許可證共 12 張，其中文仿單於「警語及注意事項」處刊載：未使用過及未有類鴉片耐受性的情形 - 未使用過類鴉片藥物的病人，使用吩坦尼穿皮貼片劑當作起始類鴉片藥物治療曾與極罕見的顯著呼吸抑制和 / 或死亡案例有關。即使未使用過類鴉片藥物的病人，使用最低劑量的吩坦尼穿皮貼片劑當作起始治療，仍有發生嚴重或危及生命的換氣不足之可能性。**建議將吩坦尼穿皮貼片劑用於已有類鴉片藥物耐受性的病人**。惟未將「未曾使用過鴉片類藥品的非癌症病人」列為禁忌症。
2. 本署現正評估是否針對該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 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品前，應先審慎評估病人病史及用藥資訊 (例如：是否對鴉片類藥品具耐受性)。
2. 處方 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品時，請提醒病人以下重要資訊：
 - 勿使用超過仿單建議之處方劑量。
 - 遵照貼片之正確使用頻率，避免觸碰到貼片的黏著面並於完成黏貼後用清水洗手。
 - 勿裁剪貼片及避免貼片暴露於高溫處，包括：熱水 (泡澡及淋浴)。
 - 使用新貼片前應確保舊貼片已移除。
 - 遵循仿單之使用說明，安全地貯存及適當的處理已使用過或不需之貼片。
 - 特別重要的是將貼片置於遠離兒童視線及置於兒童無法觸及之處。
3. 讓病人及照護者了解 fentanyl 過量之症狀及徵兆，並建議若病人疑似有 fentanyl 過量之情形應盡快尋求醫療協助。
4. 提醒病人即使在治療劑量下，長期使用鴉片類藥品治療非癌疼痛 (超過 3 個月) 也會增加依賴性及成癮性之風險。

病人應注意事項

1. 就醫時請主動告知醫療人員自身疾病史、用藥史 (包含是否使用過鴉片類藥品) 及是否具藥品不良反應相關病史，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 使用 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品時，應遵循仿單、藥品說明書、醫囑或藥師指導使用。若於使用 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品期間出現呼吸窘迫、換氣不足、呼吸緩慢等症狀，請立即尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問，請諮詢專業醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/transdermal-fentanyl-patches-for-non-cancer-pain-do-not-use-in-opioid-naive-patients>

Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/9/14 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布含 pirfenidone 成分藥品與其藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 風險之相關安全性資訊。

1. 使用含 pirfenidone 成分藥品的病人發生之 DILI 不良反應常以暫時性且臨床上無徵兆的肝臟轉胺酶上升形式被通報，但也有罕見的案例可能涉及嚴重的臨床後果，其中包

括死亡的個案。

2. 近期接獲用於治療特發性肺纖維化病人之含 pirfenidone 成分藥品發生嚴重肝臟不良事件 (含死亡個案) 的通報案例。多數被通報的肝臟不良事件發生在開始治療的 6 個月內。由於這些案例並沒有發現其他可能的病因或干擾因子，因此被視為與 DILI 相關的臨床個案，惟缺乏合理的藥效學機轉，發生 DILI 可能起因於對 pirfenidone 產生特異體質反應 (idiosyncratic reaction)。
3. 加拿大已完成含 pirfenidone 成分藥品產品仿單安全性資訊的更新以包含 DILI 風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准之含 pirfenidone 成分藥品許可證共 1 張，其中文仿單刊載與 DILI 之相關警語如下：
 - (1) 於「使用注意事項」處刊載「**慎重投與：肝功能不全患者 (有可能會使肝功能惡化)**」及「**肝轉胺酶升高：接受 Pirespa[®] 治療的患者曾通報 ALT 或 AST 升高大於正常值 3 倍，罕見合併膽紅素升高。在 Pirespa[®] 開始治療前，應執行肝功能檢查 (ALT、AST 與膽紅素)，在起初 6 個月，每月檢查一次，以後每 3 個月檢查一次。若肝功能指數明顯升高，應調整劑量或停止治療**」。
 - (2) 於「副作用」處刊載「**重大副作用：肝功能不全、黃疸 (0.1~<1%)**，因可能出現有 AST (GOT)、ALT (GPT) 等升高之肝功能不全、黃疸，而導致肝臟功能衰竭，所以需定期做檢查並注意觀察，如發現異常請立即中止投藥並做適當處置」。
 - (3) **未將「嚴重肝功能受損及末期肝臟疾病的病人」列為使用禁忌。**
2. 本署現正評估是否針對該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. 曾有病人使用 pirfenidone 後發生嚴重肝臟不良事件 (含死亡個案) 的案例報告。
2. 於開始使用 pirfenidone 治療前應執行肝功能檢查 (ALT、AST 及 bilirubin)；療程開始後的前 6 個月應每個月進行一次檢查，之後為每 3 個月檢查一次。
3. 對於出現可能為肝損傷相關症狀 (如疲累、厭食、右上腹不適、深色尿液或黃疸) 的病人，應即時進行肝功能檢查。
4. 使用 pirfenidone 的病人若發生肝臟酵素 (ALT、AST 或 bilirubin) 上升時，應考量停藥或調整劑量 (詳見下表)。

檢驗數值 / 肝損傷相關徵候或症狀	處置
ALT 及 / 或 AST 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN), 且未伴隨高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia)	<ul style="list-style-type: none"> • 停止給予其他可能造成干擾的藥物, 排除其他因素, 並且密切監測病人狀態 • 視病人臨床狀況調整 pirfenidone 使用, 可考慮維持建議劑量、降低劑量或暫停用藥 • 當肝功能指數回復正常, 可依病人的耐受程度, 重新遞增至每日建議劑量, 並且密切監測病人狀態
ALT 及 / 或 AST 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限, 且伴隨可能為肝損傷的臨床徵候 / 症狀或高膽紅素血症 (排除有已知顯著的未接合型高膽紅素血症, 如 Gilbert's syndrome 之病人)	<ul style="list-style-type: none"> • 立即停用 pirfenidone • 密切監測病人狀態直到肝功能指數 (AST、ALT 及 bilirubin) 回復正常及症狀緩解 • 不可再次使用 pirfenidone
ALT 及 / 或 AST 大於等於 5 倍正常值上限 (不論膽紅素數值為何)	<ul style="list-style-type: none"> • 立即停用 pirfenidone • 密切監測病人狀態直到肝功能指數 (AST、ALT 及 bilirubin) 回復正常 • 不可再次使用 pirfenidone

5. 不建議使用含 pirfenidone 成分藥品於嚴重肝功能損傷或末期肝臟疾病的病人; 應審慎用於先前已有輕至中度肝功能損傷 (Child-Pugh Class A 和 B) 的病人, 並應密切監測其肝功能。
6. 應告知病人使用含 pirfenidone 成分藥品之風險, 以及若用藥期間出現可能為肝損傷之相關症狀時應停藥並立即尋求醫療協助。

病人應注意事項

1. Pirfenidone 成分藥品可能導致肝臟問題或其他異常的血液檢查結果。若您曾經或是現在有肝臟相關病史, 就醫時應主動告知醫療人員, 醫師將審慎評估您使用該成分藥品的風險效益。
2. 使用含 pirfenidone 成分藥品前和治療期間應定期回診進行血液檢查以監測肝功能。若您於用藥後出現任何可能為肝損傷之相關徵候或症狀, 例如疲累、皮膚或眼睛變黃、深色尿液、腹痛、噁心、嘔吐、食慾降低等症狀時, 請停藥並立即尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址:
<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73905a-eng.php>

胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/9/23 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，使用胰島素的病人可能於注射部位出現皮膚澱粉樣變性症 (cutaneous amyloidosis) 而影響血糖控制。

1. 胰島素被用於治療所有類型的糖尿病 (包括第 1 型、第 2 型及妊娠糖尿病)。自行注射胰島素的病人須於身體同一區域內輪流注射，每周或每兩周應徹底地更換注射部位 (例如：從腹部更換到大腿)，且需注意不同的注射部位可能會影響血糖數值。
2. 近期一份歐洲之評估報告中回顧胰島素注射點發生胰島素衍生之皮膚澱粉樣變性症案例，認為皮膚澱粉樣變性症與所有胰島素及含胰島素藥品之間具有明確之因果關係。
3. 胰島素衍生之澱粉樣變性症是一種由胰島素小纖維 (insulin fibrils) 組成的特定局部皮膚澱粉樣變性症形式，可能是由於胰島素累積在注射部位所導致，尤其是重複皮下注射胰島素之部位。
4. 歐洲評估了使用所有類型胰島素藥品引起胰島素衍生之澱粉樣變性症之案例，並透過免疫組織化學分析法及進一步使用質譜儀分析法確認胰島素存在於類澱粉蛋白中。案例分析顯示皮膚澱粉樣變性症會導致血糖控制不佳 (造成高血糖及低血糖)。許多案例中顯示，病人將胰島素重複注射於相同注射點，而非輪替注射。在有提供血糖控制結果之案例中，多數病人於開始正確輪流更換注射點後，其血糖控制恢復正常。
5. 評估報告指出，無法從現有數據估計使用胰島素之病人發生皮膚澱粉樣變性症之頻率，但極少收到此類通報案例。文獻中指出，皮膚澱粉樣變性症的病例可能被低度通報或被誤診為脂肪組織增生 (一種由胰島素的生長因子作用而導致的脂肪細胞普遍增生)。脂肪組織增生及澱粉樣變性症兩者之特性皆為皮膚腫塊。然而，脂肪組織增生的病灶屬小葉型，並會在停止注射胰島素後消退，類澱粉蛋白病灶則較結實堅硬且不會快速消退，通常需要手術切除治療。
6. 將胰島素注射於類澱粉蛋白病灶上可能會延遲胰島素的吸收而影響血糖控制，然而這種皮膚變化被認為是局部性的。儘管有些皮膚澱粉樣變性症被通報為嚴重的情況，但大多數是由於病人住院切除類澱粉蛋白病灶而被通報為嚴重案件。澱粉樣變性症除了會影響血糖控制外，尚未發現具其他併發症。
7. 目前英國正在更新所有含胰島素藥品的仿單及病人用藥說明，以包含皮膚澱粉樣變性症之風險，MHRA 並提出以下建議以減少此風險：
 - 固定將胰島素注射於同一注射點之病人會增加在注射點發生皮膚澱粉樣變性的風險，而類澱粉蛋白腫塊會使胰島素吸收不足進而導致糖尿病控制不佳。為預防或降低此情況，應建議病人在同一區域內輪替注射。
 - 突然將注射點從患有皮膚澱粉樣變性症的位置更換為非病灶處 (例如：將注射部位

從軀幹更改為腿部) 的病人可能有低血糖風險。因此，病人應於更換注射部位後仔細監測血糖，或考量是否調整胰島素或糖尿病藥品劑量，以避免發生低血糖。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含胰島素成分藥品許可證共 25 張，其中文仿單刊載情形如下：
 - (1) 「劑量及用法處」刊載：每次注射應在指定之幾個注射部位，以輪流之方式轉換不同的注射部位。
 - (2) 「皮膚及皮下組織異常處」刊載：注射部位有可能出現脂肪代謝障礙 (lipodystrophy)，因而延緩胰島素的局部吸收結果。經常更換注射區域內的注射部位有助於降低或避免這些反應。
 - (3) 未刊載皮膚澱粉樣變性症相關安全性資訊。
2. 本署現正評估是否針對該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. 注射所有類型的胰島素都可能會導致類澱粉蛋白沉積於注射部位 (皮膚澱粉樣變性症)。皮膚澱粉樣變性症會干擾胰島素吸收，若將胰島素注射於病灶處會影響血糖控制。
2. 提醒病人於同一注射區域內輪流更換不同的注射點，以減少或預防皮膚澱粉樣變性症及其他皮膚反應 (例如：脂肪代謝異常 (lipodystrophy)) 的風險。
3. 當病人的胰島素注射點出現皮下腫塊時，應考慮將皮膚澱粉樣變性症作為脂肪代謝異常的鑑別診斷。

病人應注意事項

1. 請務必遵從胰島素仿單 (藥品說明書) 之使用方法及注意事項，包含：在同一區域內輪替注射，並定期更換注射部位等。
2. 若您發現胰島素注射點出現皮下腫塊，請尋求醫療協助。
3. 當改變胰島素注射部位後需仔細監測血糖，若出現血糖控制不佳之情形，請諮詢醫療人員，評估是否需調整胰島素或其他糖尿病藥品劑量。
4. 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.gov.uk/drug-safety-update/insulins-all-types-risk-of-cutaneous-amyloidosis-at-injection-site>

Fingolimod 成分藥品與胎兒致畸胎 風險之安全性探討

許勻馨、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Fingolimod 是神經胺醇 (sphingosine) 的結構類似物，在人體中由鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase) 快速磷酸化形成 fingolimod-phosphate，由於與人體天然生成之鞘氨醇 1-磷酸鹽 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 結構相似，故可調節鞘氨醇 1-磷酸鹽受體 (sphingosine 1-phosphate, S1P receptor)。S1P 受體總共有 5 種亞型，其中 S1P₁ 對從淋巴組織移出到循環的淋巴球細胞有重要影響力，而 fingolimod-phosphate 結合並活化 S1P₁ 後會阻斷淋巴球細胞移出淋巴結與進入神經細胞的能力，降低致病性淋巴球細胞滲透至中樞神經系統，進而減少中樞神經發炎與組織損傷，藉此免疫調節方式減少多發性硬化症的復發次數。目前我國經衛生福利部食品藥物管理署核准之 fingolimod 藥品許可證共 1 張，為罕藥，核准適應症為「成人與 10 歲及以上兒童病人之復發型多發性硬化症（前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者）」¹。

2019 年 7 月，歐洲醫藥管理局 (EMA) 評估用於治療多發性硬化症之藥品 fingolimod (Gilenya®) 可能造成胎兒先天性缺陷，故針對此風險發布使用限制警訊並核訂更新版本藥品仿單，將孕婦與未使

用有效避孕措施之育齡婦女列為使用禁忌，並建議育齡婦女在接受 fingolimod 治療前，必須進行妊娠試驗確保沒有懷孕，且必須在治療期間和停藥後兩個月內使用有效避孕措施，以降低可能對胎兒的傷害²。有鑑於 fingolimod 成分藥品具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻，以了解國內使用 fingolimod 成分藥品之相關風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2019 年 8 月 7 日止，通報中心接獲 fingolimod 不良反應通報案例共 90 件，依不良反應後果分析如表一。其中死亡與危及生命各有 2 件 (2.2%)、導致病人住院或延長住院時間有 43 件 (47.8%)、其他具重要臨床意義之嚴重不良反應有 42 件 (46.7%)，其餘則為非嚴重不良反應案件。死亡案件分別為通報懷疑 33 歲男性使用 fingolimod 後發生隱球菌腦膜炎死亡，與通報懷疑 26 歲男性因使用 fingolimod 導致免疫抑制而感染腦膜炎死亡；2 件危及生命案件，分別為通報懷疑 44 歲與 46 歲女性，在使用 fingolimod 後，淋巴球數量降低。

表一、Fingolimod 相關不良反應通報案件個案基本資料

項目	N(%)
性別	
女性	48 (53.4)
育齡婦女 (15-49 歲)	30 (占女性案件 62.5%)
男性	22 (24.4)
不知	20 (22.2)
年齡 (歲 , 中位數 , 範圍) 不良反應後果	41.7, 20—59
死亡	2 (2.2)
危及生命	2 (2.2)
導致病人住院或延長病人住院時間	43 (47.8)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	42 (46.7)
非嚴重不良事件 (非上述選項者)	1 (1.1)
總計	90

將 fingolimod 使用於育齡婦女之通報案件不良反應症狀，依 MedDRA® 器官系統分類進行分析，以 Nervous system disorders 通報 29 筆症狀最多，其次為 Infections and infestations 通報 11 筆，完整器官系統症狀詳列於表二；其中並無接獲確認為孕婦使用 fingolimod 成分藥品之通報案例。

表二、Fingolimod 使用在育齡婦女族群之通報案件不良反應症狀分析

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Cardiac disorders	4	Musculoskeletal and connective tissue disorders	8
Atrial fibrillation	1	Back pain	1
Atrioventricular block	1	Muscular weakness	2
Bradyarrhythmia	1	Musculoskeletal pain	1
Palpitations	1	Musculoskeletal stiffness	2
Eye disorders	3	Sjogren's syndrome	1
Cystoid macular oedema	1	Spinal pain	1
Vision blurred	2	Nervous system disorders	29
Gastrointestinal disorders	1	Burning sensation	2
Vomiting	1	Central nervous system lesion	1
General disorders and administration site conditions	9	Cerebral haemorrhage	1
Asthenia	1	Diplopia	1
Drug ineffective	1	Dizziness	5
Fatigue	1	Drug withdrawal headache	1
Impaired healing	1	Dysarthria	1
Malaise	1	Headache	1

表二、Fingolimod 使用在育齡婦女族群之通報案件不良反應症狀分析 (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Pain	2	Hypoaesthesia	5
Pyrexia	2	Movement disorder	1
Infections and infestations	11	Multiple sclerosis relapse	5
Folliculitis	1	Pleocytosis	1
Herpes virus infection	1	Seizure	1
Infection	1	Speech disorder	1
Influenza	1	Status epilepticus	1
Nasopharyngitis	1	Syncope	1
Pneumonia	1	Psychiatric disorders	1
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1	Abnormal behaviour	1
Urinary tract infection	3	Renal and urinary disorders	4
Wound infection	1	Pollakiuria	1
Injury, poisoning and procedural complications	4	Urinary incontinence	1
Intentional overdose	1	Urinary retention	1
Prescribed underdose	2	Vesicoureteric reflux	1
Underdose	1	Reproductive system and breast disorders	1
Investigations	8	Dysmenorrhoea	1
Blood pressure decreased	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2
Computerised tomogram abnormal	1	Dyspnoea	2
Heart rate decreased	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	1
Liver function test abnormal	1	Pain of skin	1
Lymphocyte count decreased	3	Vascular disorders	1
White blood cell count decreased	1	Hypertension	1
總計			87

* 單一案件可能同時通報多筆不良反應症狀

藥品安全性資訊

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 為一非外傷性中樞神經系統疾病，發病原因不明，目前已知是人體自身免疫系統攻擊中樞神經纖維表面髓鞘後遺留的疤痕造成。女性罹患多發性硬化症的機率約為男

性的 2 倍，初次症狀常出現於 20–30 歲，也是女性想嘗試懷孕的年齡。研究指出，患有多發性硬化症的孕婦與一般孕婦相比，發生死胎的機率同為 1%，另有統計患有多發性硬化症女性懷孕結果出現胎兒異常的機率为 1%、未患多發性硬化症者則為 2%，

可知多發性硬化症應不會增加孕婦早產或產下先天異常胎兒的機率³。

關於 fingolimod 可能影響胎兒發展的機轉目前仍不清楚。考量 fingolimod 主要藥理機轉來自調節 S1P receptors，S1P 不同亞型受體會影響胎兒成長期間內皮細胞與血管平滑肌發展，S1P₁ 的 mRNA 也表現在發展中胚胎的中樞神經系統裡，可見其對胎兒神經系統發展的重要性⁴。根據仿單動物試驗資料，孕期曾暴露於 fingolimod 的大鼠中，最常見的胚胎內臟畸形為共同動脈幹和心室中膈缺損，而給懷孕大鼠口服低於或高於人體療效等價劑量的 fingolimod 後，

都觀察到胎兒畸形或胚胎死亡率增加，且高劑量組之後代幼鼠有神經行為缺陷的情況。在懷孕兔子身上口服給藥也觀察到胎兒生長遲緩與胚胎死亡率增加的結果。

文獻資料方面，Karlsson 等人發表之臨床研究報告中，分析 66 件胎兒在母體中曾暴露於 fingolimod 的懷孕結果如表三（此處之「暴露」定義為懷孕婦女曾在受孕前 6 星期或受孕時接受 fingolimod 治療，而受孕日期則推測為最後一次月經的兩星期後），發現 5 例胎兒發展異常，比例為 7.6%（95% CI 3%–17%）⁵，高於 WHO 估計的 3%⁶。

表三、66 件胎兒在母體中曾暴露於 fingolimod 之懷孕結果分析⁵

懷孕結果 (總件數)	結果	胎兒異常分析
Live birth (28)	正常 26	
	異常 2	1. 母親得知懷孕前已服用 fingolimod 0.5mg 約 7 個月，發現懷孕後 17 天停用，估計暴露時間為 8.6 週。於懷孕第 35 週早產生下 1 女嬰，右腳出現脛骨彎曲 (tibia bowing)。 2. 母親得知懷孕前已服用 fingolimod 0.5mg 約 3 年，發現懷孕後 3 週停用，估計暴露時間為 9 週。於懷孕 7 個月後早產生下 1 無顱 (acrania) 嬰兒，嬰兒於出生後 2 天死亡。
Elective abortion (24)	正常 20	
	異常 4	1. 暴露 5 週，胎死腹中 (intrauterine death) 2. 暴露 5.7 週，子宮外孕 (不列入胎兒異常) 3. 暴露 10.4 週，法洛四聯症 (tetralogy of Fallot) 4. 暴露 11.1 週，胎兒於孕期中發展異常
Spontaneous abortion (9)		
Ongoing (4)*		
Unknown (1)*		

* 查無後續追蹤文獻，因此無法獲得 Ongoing 及 Unknown 案例之相關結論

Geissbühler 等人另分析了由 Gilenya® pregnancy exposure registry、Pregnancy outcomes Intensive

Monitoring、其他臨床研究和主動通報彙整之 Norvatis safety database(NSDB)⁷。此資料庫截至 2017 年 2 月底共蒐集了

1246 件懷孕案例，其中 75% 的病人曾於最後月經日期前 8 週或在第一孕期暴露在

fingolimod 中，比較此資料庫與其他資料來源之嬰兒重大先天性畸形盛行率如表四：

表四、嬰兒重大先天性畸形盛行率之比較⁷

資料庫 懷孕結	NSDB*	General population		
		EUROCAT ⁸	NY Registry ⁹	Unexposed MS population ¹⁰
LB	3.9%	2.0%	4.5%	1.4%
LB+SB+TOPFA	4.5%	2.6%	6.9%	

LB: live births 活產；SB: stillbirths 死產；

TOPFA: terminations of pregnancy due to fetal anomaly 因胎兒異常終止懷孕。

* 懷孕結果為 LB 者共 482 件、懷孕結果為 LB+SB+TOPFA 者共 490 件。另統計主要先天性畸形之嬰兒的器官系統症狀，心血管異常者佔 10 例、骨骼肌肉異常者佔 9 例、腎臟異常者則佔 7 例。

經查 fingolimod 成分藥品各國仿單，美國 FDA 之仿單內容在「警語與注意事項處－胎兒風險」中刊載「根據動物試驗顯示可能造成胎兒傷害」，並建議育齡婦女，應使用有效避孕措施，並避免在停藥後兩個月間懷孕；另在「特殊族群－孕婦」部分說明動物試驗結果顯示孕期暴露在 fingolimod 中、無論使用劑量高低，皆可能增加胚胎發展遲緩與胎兒死亡的風險。歐洲醫藥管理局評估各方文獻及不良反應通報資料後，要求

廠商增列「孕婦與未使用有效避孕措施之育齡婦女」為使用禁忌，並加註「育齡婦女應使用有效避孕措施」之警語，以加強警示 fingolimod 可能對胎兒造成傷害之風險。日本 fingolimod 藥品仿單，同樣已將孕婦或可能懷孕的婦女列為禁忌，並在「重要注意事項」處刊載「不可給孕婦或可能懷孕的婦女使用」及「在動物實驗中，發現胎兒死亡率增加，並觀察到突變等情形」。

討論

患有多發性硬化症的女性，懷孕期間，體內因雌激素與黃體固酮增加，而會對母體進行免疫調節，除保護胎兒外，也可能具有保護神經、促進正常認知發展的效果。而到懷孕後期，雌激素等分泌達到巔峰，甚至可能降低疾病復發率達 70%¹¹。

而迄今對於孕婦使用改善病程進展治療 (disease-modifying therapy) 藥品，是否會導致胎兒先天性畸形，仍無明確之研究結果。綜合評估 fingolimod 藥品動物實

驗、國外上市後通報案例與文獻分析後發現，懷孕期間母體暴露於 fingolimod 中，可能導致胎兒先天性缺陷的機率高於一般族群，且因 fingolimod 排出體外約需 2 個月，對胎兒的潛在風險可能持續到治療結束後。考量此風險之嚴重度，臨床治療育齡婦女時，除需儘早討論、擬訂生育相關計畫外，也建議在病人欲嘗試懷孕時，就停藥直到產後再回復用藥。唯在孕前有嚴重或高度活動性多發性硬化症症狀的婦女，在懷孕時使用藥物治療之效益，可能大於對胎兒的風險；

即便如此，臨床治療也建議將藥品轉換成 FDA 懷孕分級 B 的 glatiramer¹²。

我國雖屬多發性硬化症低盛行率地區，且目前國內未接獲使用 fingolimod 藥品導致胎兒先天性畸形之案例，但根據國內蔡等人研究指出，2010 年被診斷出多發性硬化症者超過千人，疾病盛行率從 2002 年的 10 萬分之 1.9，上升至 10 萬分之 4.34¹³。檢視國民健康署近兩年罕見疾病統計資料，截至 2018 年 7 月國內多發性硬化症個案數共 1712 件，到 2019 年 7 月則有 1864 件，顯示我國罹患多發性硬化症病人有逐年增加的趨勢¹⁴。

(註：個案數係指自 2000 年 2 月公布施行罕見疾病防治及藥物法後，該罕見疾病累計所通報之個案數，無扣除死亡者)

考量孕婦及育齡婦女使用 fingolimod

可能造成胎兒先天性畸形之風險與其治療多發性硬化症之效益，衛生福利部食品藥物管理署已於 2020 年 2 月 18 日發函，要求 fingolimod 成分藥品許可證持有商修訂中文仿單，須於禁忌症增列「懷孕婦女與未履行避孕措施之育齡婦女」，並於「警語及注意事項」、「使用於特殊族群－懷孕」與「臨床考量－分娩」處，加刊 fingolimod 可能造成胎兒先天性畸形之資訊，以提醒醫療人員與病人注意相關風險。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質之提升，以維護國人用藥安全。

參考資料：

1. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
2. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy. European Medicine Agency. 26 July 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>. Accessed on 29 July 2019.
3. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):446-452.
4. Kono M, Allende ML, Proia RL. Sphingosine-1-phosphate regulation of mammalian development. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1781(9):435-441.
5. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(8):674-680.
6. Congenital anomalies. World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>. Accessed on 29 July 2019.
7. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418804760. Published 2018 Nov 3.
8. Prevalence charts and tables. European Surveillance of Congenital Anomalies, 2018.
<http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Accessed on 30 July 2019.

9. Congenital Malformations Registry Summary Report: Statistical Summary of Children Born in 2002–2004 and Diagnosed Through 2006 New York. New York State Department of Health, 2007. https://www.health.ny.gov/diseases/congenital_malformations/. Accessed on 30 July 2019.
10. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015;21(2):198-205.
11. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-291.
12. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-1168.
13. 多發性硬化症疾病介紹。台灣多發性硬化症協會全球資訊網。
http://www.ms.org.tw/ap/news_view.aspx?bid=57&sn=f7221a45-603f-455c-ad14-9254ece31aef
14. 罕見疾病通報個案統計表。衛生福利部國民健康署。修改日：2018-06-29。發布日：2018-06-29。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>

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 臺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

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

<http://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=9097>



醫療器材不良反應通報系統

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



發行人：薛瑞元
總編輯：陳文雯
編輯顧問：杜培文、林建良
編輯委員：毛蓓穎、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
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>