2022 June vol.78

藥品安全簡訊
Drug Safety Newsletter

本刊物全文電子檔請至
https://www.tdrf.org.tw/safety05/

藥政新訊

一、Aminoglycoside類藥品安全資訊風險溝通表.....p.2
二、含pentosan polysulfate sodium成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.4

專題報導

一、110年度藥害救濟審議案例分析.....p.6
二、110年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析.....p.17

藥學新知

從藥害救濟案例觀察台灣嚴重皮膚不良反應SCARs發生類型.....p.26

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

Aminoglycoside 類藥品安全資訊風險溝通表

2021/1/7 英國醫藥品管理局 (MHRA) 發布安全資訊，說明具粒線體基因突變之病人使用含 aminoglycoside 類藥品（包括 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分）可能導致耳毒性風險增加。

1. Aminoglycoside 為廣效性抗生素，包含 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分。此類藥品之治療濃度區間 (therapeutic window) 狹窄且有導致毒性之風險，包括腎毒性及可能導致永久性聽力喪失之耳毒性；此毒性與使用藥品劑量及治療持續時間有關，且會因腎臟或肝臟功能障礙（或兩者）而加劇，較常發生於老年人及新生兒。
2. 數篇已發表的流行病學研究顯示，具粒線體基因 m.1555A>G 突變的病人使用含 aminoglycoside 類藥品會增加耳聾風險，即便該基因突變之病人血中 aminoglycoside 藥品濃度在建議範圍內，仍有發生耳聾之案例。部分案例與母系耳聾家族史或與粒線體基因突變相關，亦可能與上述兩者相關。此外，醫學文獻中統計 10 例此類之毒性報告，其生化實驗結果顯示，突變的粒線體核醣體與細菌的核醣體較類似，可能提供結合位置予 aminoglycoside，進一步支持該突變導致毒性風險之可能機轉。
3. 目前雖未有 neomycin 或局部使用 gentamicin、amikacin 或 tobramycin 等製劑之相關耳毒性不良反應案例，然基於該類藥品具共同之作用機轉，故 neomycin 及用於毒性部位（耳朵）之其他含 aminoglycoside 類藥品可能亦有相似之作用。
4. 基於粒線體基因突變之罕見性，致使許多流行病學研究的統計效力較低，惟 MHRA 認為現有證據已足以更新全身作用性或用於毒性部位（耳朵）之 aminoglycoside 類藥品仿單，故將於仿單及病人用藥資訊中，加刊具粒線體基因突變之病人使用此類藥品，可能會增加耳毒性風險等資訊，並考量需反覆使用或長期使用含 aminoglycoside 類藥品之病人發生耳毒性風險較高，建議執行粒線體突變之基因篩檢於該類病人中。但勿為了執行基因篩檢而延誤治療。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 aminoglycoside 類藥品成分包含 gentamicin、amikacin、neomycin、streptomycin、kanamycin、tobramycin、netilmicin 及 sisomicin 等，共 406 張藥品許可證，其中文仿單**皆未刊載「具粒線體突變病人與耳毒性風險」之相關安全性資訊。**

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. 使用含 aminoglycoside 類藥品可能導致罕見之耳毒性風險，部分證據指出粒線體基因突變（特別是 m.1555A>G 突變）與耳毒性風險增加具相關性，且部分粒線體基因突變病人發生耳毒性之案例，其血中 aminoglycoside 濃度在建議範圍內的情況下。
2. 建議於需反覆使用或長期使用 aminoglycoside 類藥品之病人中，執行粒線體突變的基因篩檢，但勿為了執行基因篩檢而延誤治療。
3. 處方含 aminoglycoside 類藥品予疑似具粒線體基因突變之病人，應考量其治療的必要性與是否具其他替代療法。
4. 建議於病人使用含 aminoglycoside 類藥品期間，持續監測腎臟、肝臟及聽力功能、藥品血中濃度與相關生化數值，以降低不良反應風險（包括耳毒性）。

病人應注意事項

1. 就醫時，請主動告知自身疾病史（包含是否具粒線體基因突變）或是否具耳聾家族史，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若您於使用含 aminoglycoside 類藥品期間出現任何耳朵不適之症狀及癥兆（例如：耳鳴、聽力下降或聽力發生任何變化），請盡速尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療專業人員。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：
https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations

含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品安全資訊風險溝通表

2021/10/11 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品可能具有色素性黃斑部病變（pigmentary maculopathy）之風險，尤其在長期使用該成分藥品後，可能導致病人發生視力改變。

1. 在澳洲，含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品被核准用於治療間質性膀胱炎（亦稱膀胱疼痛症候群，bladder pain syndrome），病人可能會長期使用該藥品以持續緩解間質性膀胱炎的相關症狀。
2. 國際間有數篇有關含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品與罕見色素性黃斑部病變的文獻報告，尤其在長期使用該成分藥品後，可能導致病人發生視力改變。
3. 目前澳洲 TGA 尚未接獲有關病人使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品後發生黃斑部病變或視力病變（visual disorders）的不良反應報告。
4. 澳洲含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品許可證持有商已更新藥品仿單及病人用藥須知以包含罕見的色素性黃斑部病變或眼睛視網膜變化之警語。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品許可證共 2 張，部分中文仿單已於「警告事項」處刊載：
   (1)「**文獻顯示長期使用本品可能發生色素性黃斑病變**。儘管這些案例大多數為於使用 3 年或更長時間後發生，但也有使用時間較短的案例發生。雖然病因尚不清楚，劑量蓄積似乎是一個危險因子。案例報告中的視覺障礙，包括：閱讀困難、對低光或弱光環境的調節緩慢以及視力模糊。因其他原因引起視網膜色素改變的患者，應注意檢查結果可能會混淆適當的診斷、隨訪和治療。**在開始使用本品治療之前，應取得所有患者的詳細眼科病史**。具遺傳性失養症家族病史者，應考慮基因檢測。**對於已有眼科疾病的患者，建議在開始治療前進行全面的視網膜檢查（包括彩色眼鏡攝影、眼部相關斷層掃描 (OCT) 和自發螢光成像）**。建議所有患者在開始治療後 6 個月內進行視網膜檢查（包括 OCT 和自體熒光成像），並在繼續治療期間定期進行檢查。如果視網膜出現色素變化，則應重新評估繼續治療的風險和益處，因為這些變化可能是不可逆的。中止治療後，視網膜及視覺的變化可能持續進行，所以視網膜檢查後續追蹤仍需進行」。
   (2) 於「病患資訊」處刊載「本品可能導致色素性黃斑病變，若出現下列症狀 (包括閱讀困難，您的視力需要更長的時間來適應低光或弱光，視力模糊)，請立即告知您

的醫師。定期眼睛檢查是有必要的」。

(3) 於「不良反應」處刊載「特殊感覺：結膜炎、視神經炎、弱視、視網膜出血」。

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. 開立含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益及風險，並盡可能取得所有患者的詳細眼科病史。
2. 用藥期間應提醒病人如出現閱讀困難、辨色力異常、視力模糊或視覺影像扭曲、眼睛適應昏暗燈光的反應變慢等情形，立即回診就醫。
3. 建議於病人使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品期間定期進行眼科檢查，以便及早檢測出色素性黃斑部病變。倘檢測出有色素性黃斑部病變的跡象，應重新評估使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品之臨床效益及風險。

病人應注意事項

1. 若您正在使用、或將要使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品治療時，應告知醫療人員您是否具眼科相關病史或家族史，因長期使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品可能有色素性黃斑部病變風險。
2. 用藥期間若視力有任何變化，例如：閱讀困難、辨色力異常、視力模糊或視覺影像扭曲或眼睛適應昏暗燈光的反應變慢等，請盡速尋求醫療協助。
3. 若有任何疑問或疑慮，請諮詢醫師或其他醫療專業人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：
https://www.tga.gov.au/alert/pentosan-polysulfate-sodium-elmiron

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品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　藥品安全簡訊　編輯組收
電話：(02)2396-0100
E-mail：adr@tdrf.org.tw

110 年度藥害救濟審議案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

為了使正當使用合法藥品而受害的民眾獲得即時的救助，減少醫療訴訟紛爭，以保障消費者、醫療院所及製藥業者之權益，健全醫藥產業之發展，我國於民國 87 年著手規劃藥害救濟制度，自 88 年起試行「藥害救濟要點」，89 年 5 月 31 日經總統公布施行「藥害救濟法」，90 年成立財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）協助主管機關執行藥害救濟相關業務 [1]。本文統計與分析 110 年度藥害救濟申請案例和審議結果，以期讓大眾更加認識藥害救濟之申請案件類型，並提醒醫療專業人員留意可能的用藥風險，以維護民眾用藥安全。

方法

本文彙整 110 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案例。分析資料包含個案基本資料、藥品所致之不良反應、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案例審議結果等。其中藥品所致之不良反應以及疑似導致藥害之藥品名稱，係以藥害救濟審議委員會就各案例之審定結果為依據，並依 MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）以及 ATC 編碼系統（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）進行分類。案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

110 年度藥害救濟申請案例資料及審議結果

110 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會完成審定之案例計有 178 件，受害人之平均年齡為 57 歲（範圍 11 個月 ~97 歲）。依申請之類別統計，申請死亡、障礙及嚴重疾病給付之案例數分別為 54 件（占 30.3 %）、13 件（占 7.3%）及 108 件（占 60.7 %），另有 2 件（占 1.1%）同時申請嚴重疾病及障礙給付類別，1 件（占 0.6%）同時申請嚴重疾病及死亡給付類別。其餘關於年齡、性別之詳細資料，詳見表一。

分析案件申請人獲知藥害救濟訊息之資訊來源顯示，民眾大多是藉由醫療專業人員告知申請資訊或協助申請為主，占 58.0 %，其餘獲知藥害救濟之資訊來源及占比，詳見圖一所示。

表一 110 年度經審定案件基本資料

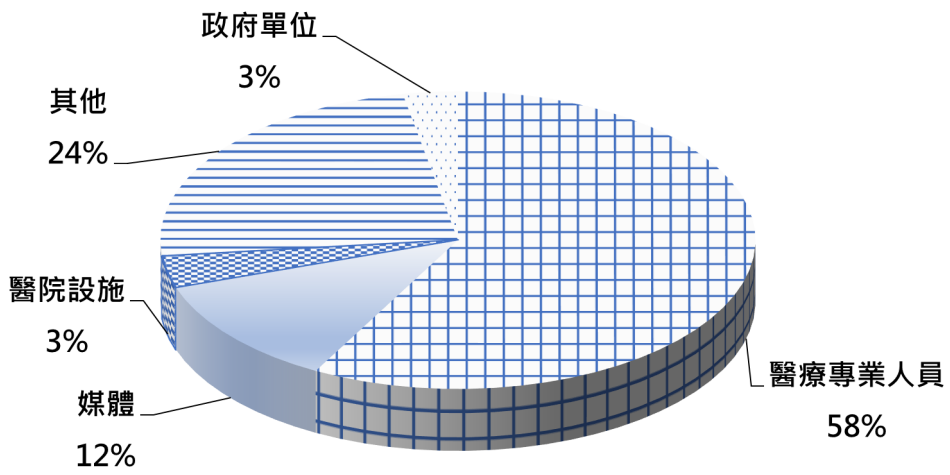
（共 178 件）	案例數			百分比（%）
	女	男	合計	
申請類別				
死亡	20	34	54	30.3
障礙 [a]	6	7	13	7.3
嚴重疾病 [b]	65	43	108	60.7
嚴重疾病 / 障礙 [c]	2	0	2	1.1
嚴重疾病 / 死亡 [d]	0	1	1	0.6
年齡（歲）				
<10	0	4	4	2.2
10-19	4	1	5	2.7
20-29	7	1	8	4.3
30-39	13	11	24	12.9
40-49	9	11	20	10.8
50-59	20	10	30	16.1
60-69	14	17	31	16.7
70-79	10	18	28	15.1
>80	16	12	28	15.1
Mean±SD	55.7±20.7	58.4±21.4	57.0±21.0	-

[a] 障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

[b] 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥品不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

[c] 申請案兼具障礙及嚴重疾病之申請類別。

[d] 申請案兼具死亡及嚴重疾病之申請類別。



圖一 110 年度藥害救濟申請案件之資訊來源統計

註：其他包括：親友告知、申請者本人或其家屬已知或其他來源如律師 / 醫改會、調解委員、藥商等

本年度經審議給予藥害救濟給付之申請案共 113 件，依據給付類別統計，分別為死亡給付 32 件、障礙給付 9 件及嚴重疾病給付 72 件，給付總金額約為新台幣 2,255 萬元，給付比率為 63.5 %，審定給付類別及金額統計如表二；此外，經審定不予救濟之案例數為 65 件，占審定案例之 36.5 %，其審定不予救濟之理由，以所申訴之藥害屬常見且可預期之藥物不良反應為最多，共 26 件；其次為申訴之藥害與藥品無相關，共 25 件，詳見表三。

表二 110 年度經審定給予救濟之案件給付類別及金額

給予救濟（113 件）	案例數 （%）	總金額 *	（%）
死亡給付	32 （28.3）	14,942,500	（66.3）
障礙給付	9 （8.0）	4,910,000	（21.8）
嚴重疾病給付	72 （63.7）	2,701,749	（12.0）
總計	**113（100.0）**	**22,554,249**	**（100.0）**

* 單位：新台幣（元）

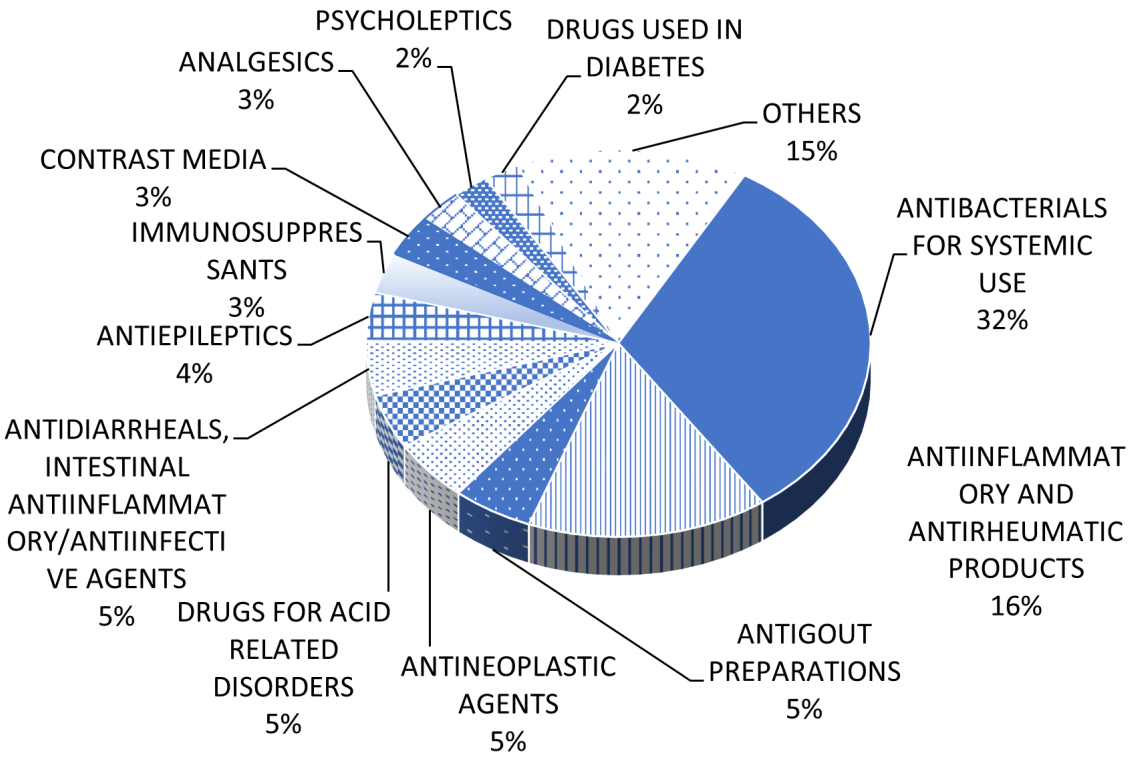
表三 110 年度經審定案件不予救濟之理由統計 *

不予救濟之理由	案例數	百分比（%）
常見且可預期之藥物不良反應	26	40.0
與藥品無相關	25	38.5
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	5	7.7
同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內	3	4.6
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	3	4.6
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任	1	1.5
藥害救濟之請求權，自請求權人知有藥害時起，因三年間不行使而消滅	1	1.5
其他經主管機關公告之情形	1	1.5
總計	**65**	**100.0**

* 參考藥害救濟法第 3 條、第 13 條各款及其他行政法規規定

經審議符合救濟案例中，疑似導致藥害的藥品類別以全身性使用之抗生素（antibacterials for systemic use）占第一位（32%），其次為抗發炎和抗風濕藥（antiinflammatory and antirheumatic products）占 16%，其餘分類為抗痛風製劑（antigout preparations）、抗腫瘤藥（antineoplastic agent）、治療與胃酸分泌相關疾病藥（drugs for acid related disorders）及止瀉藥、腸道抗發炎 / 抗感染藥（antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents）則分別約占 5%，

如圖二所示。若依個別藥品品項分析，110 年度則以 celecoxib 案件數為最多，其次為 diclofenac、amoxicillin/clavulanate 及 sulfasalazine，如表四所示。另將藥品不良反應以器官系統分類代碼（System Organ Classes，SOC）分類，以皮膚及皮下組織疾患（Skin and subcutaneous tissue disorders）共 79 件次為最多（64.2%），肝膽疾患（Hepatobiliary disorders）、免疫系統疾患（Immune system disorders）及神經系統疾患（Nervous system disorders）皆為 6 件次（4.9%）次之，詳細不良反應型態統計，如表五所示。



圖二 110 年度獲救濟給付案件之藥品類別（ATC）統計

表四 106-110 年度經審定給予救濟案件之疑似藥品排名

排名	106 年度	107 年度	108 年度	109 年度	110 年度
1	Allopurinol	Allopurinol	Co-trimoxazole	Rifampin/Isoniazid/ Pyrazinamide (單方或複方)	Celecoxib
2	Rifampicin / Isoniazid/Pyrazinamide (單方或複方)	Diclofenac、Vancomycin	Ibuprofen、Sulfasalazine	Celecoxib	Diclofenac、 Sulfasalazine、 Amoxicillin/Clavulanate
3	Piperacillin/Tazobactam	Lamotrigine、 Levofloxacin、 Piperacillin/Tazobactam	Allopurinol、 Piperacillin/Tazobactam	Allopurinol、 Amoxicillin、 Diclofenac、 Mefenamic acid	Allopurinol、 Ciprofloxacin、 Cephalexin
4	Co-trimoxazole、 Diclofenac、 Levofloxacin	Carbamazepine、 Ibuprofen、 Mefenamic acid、 Rifampin/Isoniazid /Pyrazinamide (單方或複方)	Amoxicillin/ Clavulanate、Rifampin/ Isoniazid /Pyrazinamide (單方或複方)	Carbamazepine、 Cephalexin、 Co-trimoxazole、 Ethambutol、 Levetiracetam、 Meropenem、 Oxcarbazepine、 Sulfasalazine、 Vancomycin	Rifampin/Isoniazid/ Pyrazinamide (單方或複方)、 Ethambutol、 Levofloxacin、 Ibuprofen、 Ampicillin/Sulbactam
5	Esomeprazole、 Ibuprofen、Phenytoin、 Sulfasalazine、 Vancomycin		Acetaminophen、 Ceftriaxone、 Diclofenac、 Levofloxacin		Esomeprazole、 Iopromide、 Lamotrigine、 Etoricoxib、 Nivolumab、 Piperacillin/tazobactam

表五 110 年度經審定給予救濟給付案件之不良反應型態統計（件次）

所涉及器官系統	性別		次數
	男	女	
Skin and subcutaneous tissue disorders	36	43	79
Hepatobiliary disorders	2	4	6
Immune system disorders	2	4	6
Nervous system disorders	3	3	6
Blood and lymphatic system disorders	0	5	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	2	5
Gastrointestinal disorders	1	1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	2	3
Vascular disorders	1	3	4
Eye disorders	1	1	2
Injury, poisoning and procedural complications	0	1	1
Metabolism and nutrition disorders	1	0	1
Cardiac disorders	1	0	1
General disorders and administration site conditions	1	0	1
Renal and urinary disorders	0	1	1
總計	**53***	**70***	**123***

* 一案例可能涉及 1 種以上之不良反應型態

本年度 32 件死亡給付之案例中，有 20 件係因使用藥品後發生嚴重皮膚不良反應，如：史蒂文生氏 - 強生症候群（SJS）、毒性表皮壞死溶解症（TEN）、SJS/TEN 重疊症候群、藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀（DRESS）等，其他案例包含 2 件肝臟疾患（例如：猛爆性肝炎、藥物性肝損傷）、2 件肌肉和結締組織疾患（例如：神經肌肉病變、橫紋肌溶解症）、2 件神經系統疾患（例如：顱內出血、癲癇重積狀態）、1 件免疫系統疾患（例如：過敏性休克）等。進一步分析這 32 例獲藥害救濟死亡給付之案例中，1 件案例經審議認為個案本身無其他相關已知危險因子，其死亡原因合理認定應與所使用藥品有關聯，符合死亡給付救濟之要件，給付死亡給付救濟金 160 萬元。其他 31 例死亡給付的案例，經審議認為個案死因與自身既有疾病（underlying disease）之病程延續、高齡相關之器官功能老化或於治療期間出現其他併發症（complicated syndrome）等因素較有關聯性，縱然無法排除與藥品無關聯，但藥害事件並非導致個案死亡之主因。故藥害救濟審議委員會秉持從寬救濟之精神，視個案死亡與藥害之因果關聯程度酌予救濟給付，每件死亡給付金額為 10 萬至 80 萬元之間。

110 年 9 件障礙給付之案例中，2 件因使用抗結核藥品引起視神經病變，1 件因使用精神安定劑引起心臟疾患致缺氧性腦病變，1 件因使用精神安定劑引起遲發性運動障礙，

1 件因使用雙磷酸鹽藥物引起下顎骨壞死，1 件因使用抗生素引起肌腱炎及周邊感覺神經多發性神經病變，1 件因使用局部麻醉劑引起脊神經蜘蛛膜炎， 1 件因使用麥角類生物鹼引起缺血性神經病變，1 件因使用免疫球蛋白靜脈注射液引起栓塞。前述案例均依照「身心障礙者鑑定作業辦法」之規定，經鑑定為不同等級之障礙情形。上述申請障礙類別之案件經審議，認為障礙的原因係與個案自身既有疾病之病程延續較有關聯，但考量個案具體情狀暨障礙與用藥及所發生不良反應之關聯性，依其障礙等級，於最高額度範圍內酌予救濟，每件障礙給付為 15 萬至 100 萬元之間。

至於 72 件嚴重疾病給付案例中，以使用藥品後發生皮膚及皮下組織疾患不良反應（例如：史蒂文生氏 - 強生症候群、毒性表皮壞死溶解症等）者占大多數，有 55 件（占 76.4%）；另因使用抗生素、顯影劑等發生免疫疾患（例如：過敏性休克）有 5 件；因使用抗生素、抗結核藥物發生肝膽疾患（例如：藥物性肝傷害）有 3 件；因使用甲狀腺治療藥、抗凝血劑發生血液和淋巴系統疾患（例如：顆粒性白血球缺乏症等）有 2 件；因使用抗風濕藥物、抗痛風藥物而發生血管疾患（例如：血管炎）有 2 件；其餘案例為使用抗糖尿病藥發生胃腸道疾患、使用甲狀腺治療藥發生腎臟及泌尿道疾患等不良反應，導致有住院、延長住院時間且需接受緊急處置以防止永久性損害等具體情狀，符合嚴重疾病之給付要件而獲得救濟，依個案至醫療機構診療所支出並具有正式收據之必要醫療費用給予救濟，每件給付金額為 1 萬至 36 萬元之間。

討論

自 88 年至 110 年，經藥害救濟審議委員會完成審議者計 3,634 件 [2-19]，符合藥害救濟給付要件者共計 2,153 件，平均給付率為 59.3%。其中獲得死亡、障礙及嚴重疾病救濟給付之案件分別為 624 例（29.0%）、102 例（4.7%）、1,427 例（66.3%），救濟金額共新台幣 5 億 5 仟餘萬元。

分析近年藥害救濟申請案件審議情形，平均救濟比率達六成以上，此與藥害救濟審議委員會在審查案件時，係就申請人主張之藥害事件與藥品使用狀況進行整體評估及審議，若認為有無法排除不良反應與所使用藥品無關聯者，亦基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨，給予從寬認定，並視個案具體情狀暨其與使用藥品產生不良反應之關聯程度酌予救濟。此外，分析近年申請案件之資訊來源，多數申請人係由醫療專業人員獲知藥害救濟之管道，該比例於 110 年高達 58%，顯示近幾年有更多醫療人員協助民眾申請藥害救濟，因醫療人員已初步評估和釐清所發生之不良事件與藥品的相關性，且亦先行與民眾溝通解釋，此與近年通過救濟的案件比例維持在六成以上有重要關聯性。

110 年度獲救濟案例之不良反應型態，依 SOC 分類仍以皮膚及皮下組織疾患（Skin and subcutaneous tissue disorders）占比最高（占 64.2%），第 2 位為肝膽疾患

（Hepatobiliary disorders）、免疫系統疾患（Immune system disorders）及神經系統疾患（Nervous system disorders）（各占 4.9%），與近年救濟情況相似 [20]。疑似導致藥害的藥品，依 ATC 編碼系統分類後，以全身性使用之抗生素（antibacterials for systemic use）占比最高，其次為抗發炎和抗風濕藥（antiinflammatory and antirheumatic products），亦與近年的統計資料類似。

分析 110 年個別疑似藥品排名及近年個別疑似藥品排名（見表四），除抗痛風製劑 allopurinol 外，仍以全身性使用之抗生素（如：piperacillin/tazobactam、co-trimoxazole、levofloxacin 等）、非類固醇抗發炎藥 NSAIDs（如：celecoxib、diclofenac 等）、抗結核藥物（rifampin/isoniazid/pyrazinamide、ethambutol）、抗風濕藥物（sulfasalazine）、抗癲癇藥（carbamazepine、phenytoin、lamotrigine）等藥品之案件數最多。此外，近年持續有氫離子幫浦阻斷劑（如 esomeprazole）引發 SCARs 之藥害救濟申請案，以及癌症免疫檢查點抑制劑療法（Immune checkpoint inhibitor，如 nivolumab）誘發免疫相關的不良事件（Immune-related adverse events，irAE）之藥害救濟申請案件，是臨床上須關注的新藥害類型。

另值得注意的是，本年度共有 6 件顯影劑相關藥害救濟案件（包括 1 件 iobitridol 引發過敏性休克導致死亡之案件），另顯影劑 iopromide 亦為本年度個別疑似藥品排名的第五名。查 88 年至 110 年因顯影劑導致過敏性休克獲得藥害救濟之案件，累計共 44 案，其中導致個案死亡或障礙之藥害救濟案件共有 30 案（佔 68%），疑似藥品有 diatrizoate、iohexol、iopamidol、iopromide 等。由於過敏性休克可能導致病人缺氧性腦損傷致障礙，甚至造成病人死亡，臨床使用顯影劑進行檢查時需特別留意此可能風險。此外，於審議顯影劑引起過敏性休克之藥害救濟申請案過程中，曾發現有醫院病歷內容未載明顯影劑之詳細使用情形（包括給藥時間、劑量、速率等），或未提及給予顯影劑後發生過敏性休克之臨床症狀。有鑑於此，為維護病人用藥安全及藥害救濟權利，臨床上使用顯影劑執行影像學檢查時，除特別注意病人給藥後情況外，應詳細記載相關用藥及不良反應發生情形於病歷中，以避免可能爭議。

分析本年度經審議後不予救濟之原因，以不良反應屬常見且可預期之藥物不良反應占比最高。分析相關案例以抗腫瘤藥品的案例為最多（例如：L-asparaginase 引起急性胰臟炎、oxaliplatin 引起嗜中性球低下）。藥害救濟案件審議結果，是由衛生福利部藥害救濟審議委員詳細檢視病歷及病程，綜合參考相關臨床文獻實證資料，且依據藥害救濟法相關規定，審慎作出的決定。若申請案例經審議後，因其不良反應為常見且可預期（藥害救濟法第 13 條第 9 款、前行政院衛生署 100 年 10 月 7 日署授食字第 1001404505 號函參照），未能獲得藥害救濟之給付時，可能因為結果與申請人之期望和認知不符合，或認為其權益受到影響而衍生醫療糾紛。臨床上，醫療人員應與病人或家屬充分溝通處方用藥的

目的和可能發生的不良反應，以及處方後應持續監測病人的情況，以減少不良反應發生的風險或減輕嚴重性。又近幾年經由醫療專業人員協助民眾申請藥害救濟的案件有逐漸增加的趨勢，基金會將繼續規劃對於醫療專業人員宣導有關藥害救濟制度及相關法規規範，尤其是有關常見可預期之藥物不良反應之定義及相關案例，透過醫療專業人員傳遞正確的藥害救濟申請資訊，以保障民眾申請權益，同時提高藥害救濟案件的給付率。

本年度藥害救濟案件審議過程中，針對潛在用藥風險並建請主管機關會提醒醫療院所留意相關用藥情形，其中包括（一）須留意藥物交互作用，如：ergotamine（CYP3A4 受質）和 darunavir（CYP3A4 抑制劑）併用[1、2]、ergotamine（CYP3A4 受質）和 erythromycin（CYP3A4 抑制劑）併用[3]，均可能造成 ergotamine 濃度上升，提高麥角鹼毒性之風險（噁心、嘔吐、周邊血管痙攣、四肢缺血）；而併用 domperidone（CYP3A4 受質）和 clarithromycin（CYP3A4 抑制劑）可能增加 domperidone 血中濃度，導致 QT interval 延長或心律不整[4、5]。（二）處方藥品時須注意病人肝、腎功能，如：zolpidem 主要經由肝臟代謝，於肝功能不良者使用會延長其排除半衰期，故禁用於重度肝功能不全患者[6]、levocetirizine 主要由腎臟排泄，故禁用於嚴重腎功能障礙患者（creatinine clearance < 10 ml/min）[7]、colchicine 有 40-65% 以原型態由尿液排除，且末期腎疾病患者的清除率較正常腎功能患者降低 75%，又 colchicine 無法以透析移除，故須謹慎使用於腎功能不全患者[8、9]。（三）注意藥品交叉過敏反應，如：Curam®（amoxicillin/clavulanate）禁用於對β-lactams（penicillins、cephalosporins）有過敏病史之病人，以避免交叉過敏反應[10]。

結語

分析 110 年度經審議給予藥害救濟之案例，以發生嚴重的皮膚不良反應占最多數，其次為肝膽疾患、免疫疾患、神經系統疾患。疑似藥品分類則以全身性使用之抗生素最多，其次為抗發炎和抗風濕藥，其餘分類為抗痛風製劑、抗腫瘤藥、治療與胃酸分泌相關疾病的藥及止瀉藥等。希望藉由本年度分析資料，提醒臨床醫療人員處方相關藥品時，應依照仿單或指引審慎評估其用藥合理性與風險，處方後亦需追蹤檢查是否有不良反應發生。此外，須讓病人或其家屬了解藥品相關不良反應之先兆症狀，方能在不良反應發生初期及早就醫治療，避免嚴重藥害之發生，若不幸發生嚴重藥害，也能及時提供管道給予協助，保障病患權益。本會將持續根據多年經驗與分享，進行各種藥害救濟宣導，運用多元管道來協助民眾申請藥害救濟，並藉此提供醫療人員及民眾正確訊息，降低醫療糾紛及爭議，共同維護用藥安全。

[1] 依 darunavir 之仿單（衛署藥輸字第 025192 號）所載禁忌症為「禁用於下列併用藥物的病人：麥角衍生物：如 ergotamine」；交互作用記載「併用麥角衍生物：如 ergotamine，會造成麥角衍生物濃度上升。臨床建議：禁止併用因為可能發生嚴重和 / 或危及生命的反應，如急性麥角中毒，其特徵為周邊血管痙攣和四肢與其他組織局部缺血。」取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02025192，瀏覽日期 2022/3/14。

[2] 依 IBM Micromedex® Drug Interactions：嚴重性：Contraindicated；Concurrent use of darunavir and ergotamine may result in an increased risk of acute ergot toxicity (peripheral vasospasm, ischemia of the extremities). 取自：https://www.micromedexsolutions.com/，瀏覽日期：2022/3/14。

[3] 依 IBM Micromedex® Drug Interactions：嚴重性：Contraindicated；Concurrent use of ergot derivatives and macrolide antibiotics may result in an increased risk of acute ergotism (nausea, vomiting, vasospastic ischemia). 取自：https://www.micromedexsolutions.com/，瀏覽日期：2022/3/14。

[4] 依 domperidone 之仿單（衛署藥製字第 029987 號）於「禁忌症」處刊載「併用強力 CYP3A4 抑制劑」；於「交互作用」處刊載「併用下列藥品為禁忌：強力 CYP3A4 抑制劑（包含 clarithromycin）」。取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=01029987，瀏覽日期 2022/3/14。

[5] 依 clarithromycin 之仿單（衛署藥輸字第 023078 號）於「禁忌症」、「警語及注意事項」及「藥物交互作用」處刊載禁止併用 domperidone，因為可能會造成 QT 延長及心律不整，包括心室心搏過速、心室纖維顫動及 Torsade de pointes。取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02023078，瀏覽日期 2022/3/14。

[6] 依 zolpidem 之仿單（衛署藥輸字第 021531 號）於「禁忌」處記載「嚴重肝功能不全」，於「警語」之「肝功能不全」處記載「zolpidem 不可用於重度肝功能不全的病人」，以及於「藥理性質」之「代謝與排除」處記載「zolpidem 血漿排除半衰期為 2.4 小時（0.7 至 3.5 小時）...。肝功能不全的病人，zolpidem 的生體可用率增加，廓清率降低，排除半衰期延長（約 10 小時）。」取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02021531，瀏覽日期 2022/3/14。

[7] 依 levocetirizine 之仿單（衛署藥輸字第 023792 號）於「禁忌症」記載「Levocetirizine 禁用於：嚴重腎功能障礙患者（creatinine clearance < 10 ml/min）」及於「劑量及用法」記載：「腎疾末期 - 透析病人：禁用」。取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02023792，瀏覽日期 2022/3/14。

[8] 依 colchicine 之仿單（內衛藥製字第 006271 號）於「用法用量」處記載「用於透析患者預防痛風發作，起始劑量應為每周兩次給予 0.25mg，並進行密切監測；用於治療透析患者的痛風發作，建議劑量為單次投予 0.5mg，且重複療程需至少間隔 2 週。在腎功能不全病人已使用 colchicine 作為預防痛風發作使用，則不建議再使用 colchicine 作為痛風發作治療之使用。」取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=12006271，瀏覽日期 2022/3/14。

[9] 依 colchicine 之英文仿單：Colchicine is significantly excreted in urine in healthy subjects. Clearance of colchicine is decreased in patients with impaired renal function. Total body clearance of colchicine was reduced by 75% in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. ...Colchicine is not removed by hemodialysis. 取自：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf，瀏覽日期 2022/3/14。

[10] 依 Curam®（amoxicillin/clavulanate）之仿單（衛署藥輸字第 024808 號）於「禁忌症與警語」之「禁忌症」處刊載：「對 β-lactams（penicillins, cephalosporins）有過敏病史之病人」。取自：https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02024808，瀏覽日期 2022/3/14。

致謝

本會受衛生福利部委託辦理「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並承蒙食品藥物管理署指導，謹此致謝。

◎ 參考資料：

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003；1：8-11。
2. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004；6：16-19。
3. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2005；9：20-24。
4. 林國華、高純琇、回德仁。94 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2006；13：22-28。
5. 林國華、高純琇、回德仁。95 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2007；17：21-28。
6. 林國華、遲蘭慧、顏秀瓊。96 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2008；21：20-28。
7. 遲蘭慧、林國華、顏秀瓊。97 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2009；25：17-28。
8. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。98 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2010；29：17-28。
9. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。99 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2011；33：18-28。
10. 巫蕙宜、林國華、翁菀菲。100 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2012；37：20-28。
11. 巫蕙宜、遲蘭慧、翁菀菲。101 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2013；37：20-28。
12. 朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏。102 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2014；46：9-16。
13. 朱美蓓、沈若楠、陳文雯、蔡翠敏。103 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2015；49：17-24。
14. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。
15. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。105 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2017；58：10-16。
16. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。106 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2018；62：14-21。
17. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。107 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2019；67：9-15。
18. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。108 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2020；71：4-11。
19. 邱睦涵、簡美夷、陳文雯。109 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2021；74：18-27。
20. 財團法人藥害救濟基金會歷年藥害救濟統計資料。取自 https://www.tdrf.org.tw/apply04/，瀏覽日期：2022/2/10。

110 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析

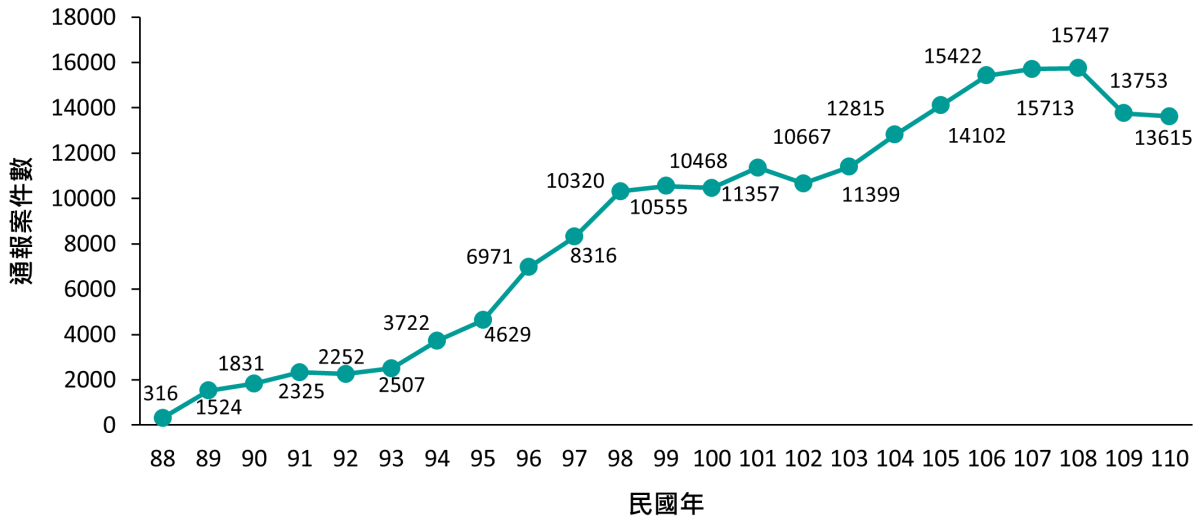
洪儷瑜、蔡至穎、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會、全國藥物不良反應通報中心

前言

藥品於上市前之臨床試驗雖有嚴謹規範與法規單位嚴格的審查，但受限於受試者數量、收納條件、研究設計與觀察時間長度等，仍然有許多未知風險，如：特定族群（如孕婦、老人、幼兒）的用藥安全性、適應症外使用、其他少見或未知的不良反應資料等，須仰賴上市後藥品安全監視來持續監控藥品對於人體的風險，以減少與預防不良反應的發生。

自發性通報是藥品安全監視中最常見的方法之一，透過「不良反應通報系統」以經濟、廣泛且快速的方式收集醫療人員或民眾於使用藥品後發生不良反應之相關資訊，建立龐大的通報資料庫，再經由案例的評估彙整、資料分析以及安全訊號（signal）的偵測來發覺未知的、少見但嚴重的不良反應，進一步重新審視藥品在臨床使用上的利益風險，必要時採取風險管控措施以保障民眾的用藥安全。

自民國 87 年起，衛生署（現衛生福利部）委託中華民國臨床藥學會（現社團法人臺灣臨床藥學會）設置全國藥物不良反應通報系統，並於 92 年起委託財團法人藥害救濟基金會負責維運迄今，歷年來已累積超過 20 萬件通報案件，其各年度通報案件數趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內藥品不良反應通報案件數

110 年度通報案件分析

110 年度全國藥物不良反應通報中心（以下簡稱通報中心）共接獲上市後藥品不良反應通報共 13,615 件。不良反應通報來源以醫療人員為主，占 71.20%，廠商通報案件占 26.87%，來自民眾的通報則有 31 件。藥師為醫療機構通報的主要窗口，占所有通報者的 67.12%。不良反應通報個案以女性占 52.89% 略高於男性；個案年齡主要為 40~79 歲的中老年病患，共占所有通報案件的 54.71%，小於 10 歲之兒童占 1.43%，而大於 80 歲的通報個案則占 8.91%，另有 8.96% 的個案無註明年齡或是通報之年齡數值異常。案件通報之不良反應嚴重性有 56.00% 為非嚴重不良反應，其次為其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件），占 25.24%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 5.94%（表一）。

表一 110 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	**9,694**	**71.20**
藥師	9,139	67.12
醫師	455	3.34
其他醫療人員	100	0.73
廠商	**3,658**	**26.87**
民眾	**31**	**0.23**
其他	**232**	**1.70**
個案性別		
女	7,201	52.89
男	5,756	42.28
未知	658	4.83
個案年齡（歲）		
提供明確年齡		
0-9	195	1.43
10-19	225	1.65
20-29	558	4.10
30-39	868	6.38
40-49	1,310	9.62
50-59	1,973	14.49
60-69	2,400	17.63
70-79	1,766	12.97
80-89	991	7.28
大於等於 90	222	1.63
異常值 (999)	58	0.43
提供年齡級距		

表一 110 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料（續）

類別	案件數	百分比 (%)
胎兒：尚未出生	17	0.12
新生兒：小於 1 個月	3	0.02
嬰兒：1 個月至 1 歲	8	0.06
兒童：1 歲至 12 歲	36	0.26
青少年：12 歲至 18 歲	15	0.11
成人：18 歲至 64 歲	1,169	8.59
老年人：大於 65 歲	639	4.69
未知	1,162	8.53
通報之不良反應嚴重性		
死亡	588	4.32
危及生命	221	1.62
導致病人住院或延長病人住院時間	1,725	12.67
造成永久性殘疾	12	0.09
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	3,436	25.24
胎兒先天性畸形	8	0.06
非嚴重不良反應	7,625	56.00
年度總案件	**13,615**	**100.00**

分析全年度案件所通報的可疑藥品，前二十大常見可疑藥品如表二所示。以顯影劑、抗腫瘤製劑、NSAIDs、抗生素等藥品為主，其中又以 iopromide、bevacizumab、ketorolac、diclofenac、acetaminophen 為前 5 名通報之可疑藥品。

表二 110 年度案件中前 20 名通報之可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
iopromide	345	2.04
bevacizumab	305	1.81
ketorolac	259	1.53
diclofenac	255	1.51
acetaminophen	247	1.46
piperacillin and tazobactam	239	1.41
iohexol	232	1.37
levofloxacin	227	1.34
ranibizumab	214	1.27
vancomycin	191	1.13
celecoxib	185	1.10

表二 110 年度案件中前 20 位通報之可疑藥品 (續)

藥品	通報數	百分比 (%)
cisplatin	183	1.08
fluorouracil	175	1.04
oxaliplatin	169	1.00
teriparatide	157	0.93
pembrolizumab	154	0.91
ciprofloxacin	150	0.89
gemcitabine	148	0.88
docetaxel	142	0.84
atezolizumab	140	0.83
小計	4,117	24.37
總計 *	**16,893**	**100.00**

* 通報案件之可疑藥品數目可能大於一項，因此總通報可疑藥品數目可能大於通報案件數。

通報中心優先評估死亡、危及生命、嚴重不良反應、可疑藥品為監視中新藥或不良反應為選定醫療事件 (designated medical events, DMEs) 的案件。截至 110 年底止，嚴重案件中依優先順序已完成 2,076 件通報案件之評估 (表三)。當中懷疑藥品與不良反應症狀的相關性 (依 WHO-UMC 成因相關性評估標準)，以評為「可能」者最多，占 56.68%。然而評估為資料不全或無法評估之通報藥品症狀配對 (drug-symptom pair) 合計占 27.81%。

表三 110 年度上市後藥品嚴重不良反應通報案件之藥品症狀配對評估結果分析

類別	藥品症狀配對數	百分比 (%)
評估相關性		
幾乎確定	3	0.07
極有可能	154	3.72
可能	2,346	56.68
存疑	389	9.40
不相關	96	2.32
資料不全	1,060	25.61
無法評估 #	91	2.20
總計 *	**4,139**	**100.00**

* 由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。
# 無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）器官系統分類（表四）分析嚴重不良反應案件之通報症狀，皮膚及皮下組織（21.33%）、全身及注射部位（14.83%）、血液及淋巴系統（6.60%）、腸胃道（6.33%）相關症狀占總通報症狀數近五成。

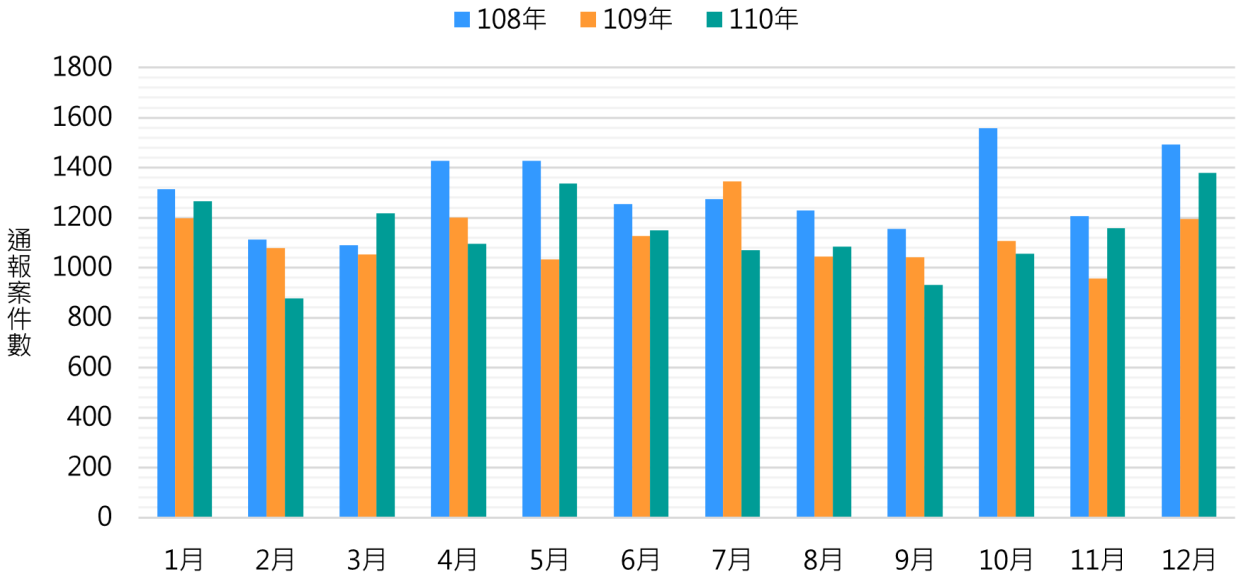
表四 110 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	883	21.33
General disorders and administration site conditions	614	14.83
Blood and lymphatic system disorders	273	6.60
Gastrointestinal disorders	262	6.33
Nervous system disorders	252	6.09
Infections and infestations	247	5.97
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	238	5.75
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	221	5.34
Investigations	176	4.25
Hepatobiliary disorders	160	3.87
Immune system disorders	147	3.55
Vascular disorders	118	2.85
Metabolism and nutrition disorders	104	2.51
Renal and urinary disorders	103	2.49
Cardiac disorders	100	2.42
Eye disorders	76	1.84
Musculoskeletal and connective tissue disorders	64	1.55
Injury, poisoning and procedural complications	52	1.26
Psychiatric disorders	25	0.60
Reproductive system and breast disorders	9	0.22
Endocrine disorders	8	0.19
Ear and labyrinth disorders	4	0.10
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	0.07
總計 *	**4,139**	**100.00**

* 通報案件之不良反應症狀數目可能大於一項，因此總不良反應症狀數目可能大於通報案件數。

討論

我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 110 年度的 13,615 件，顯示我國在通報數量部分已達相當程度，近年的通報案件數均維持在一萬件以上。然而 109 年度與 110 年度之通報量相較於 108 年度皆減少近 2,000 件，推論可能與持續受嚴重特殊傳染性肺炎（covid-19）疫情影響，民眾避免前往醫療院所，而使醫療利用率下降、處方量減少、不良反應發生情形減少有關。除醫院端外，廠商通報之不良反應案件大多仰賴一線醫療人員所告知，疫情期間實施醫療院所人員管制亦影響相關資料之蒐集。近三年通報案件數比較可參考圖二。

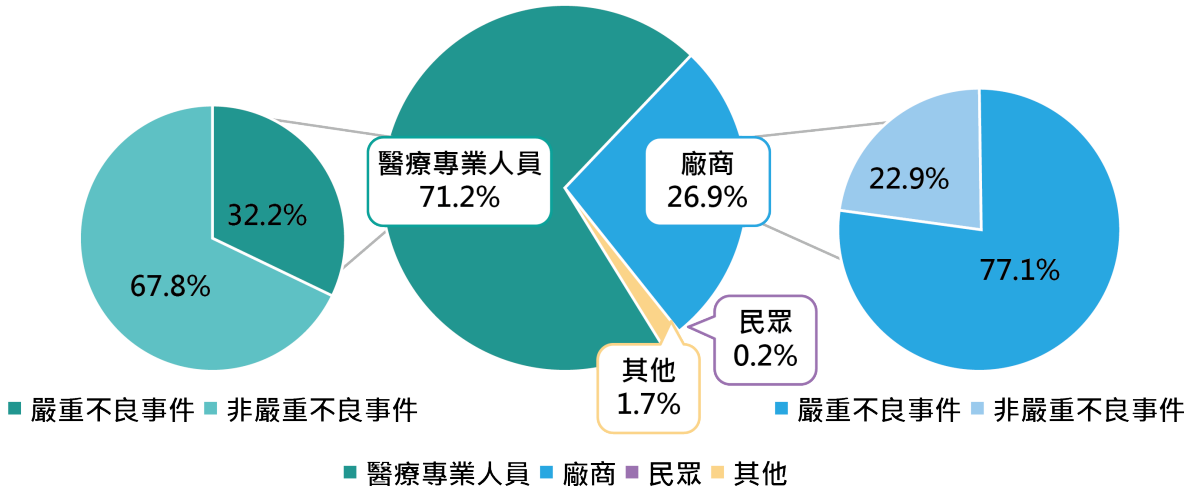


圖二 108-110 年上市後藥品不良反應通報案件數分布圖

經分析，我國的不良反應通報來源以醫療院所的醫療人員為主，占總通報案件之 71.2%，其中又以藥師占最多數（67.12%）。然而探其原始通報來源則發現多來自醫師與護理師，此情形可能反映了目前的臨床現狀：第一線醫療人員發現藥物不良反應時會利用院內特定的通報系統通知藥師瞭解不良反應狀況，再由藥師填具通報表格上傳至通報中心。然醫院通報案件近七成為非嚴重不良事件（圖三），且多集中於仿單已記載且為醫療人員所熟知的症狀（例：皮膚紅疹、蕁麻疹等），這類型的通報資料雖能反映我國的不良反應發生情形，但較無法偵測未知或少見之藥品安全訊號。近年來，通報中心積極宣導正確的通報目的，建議通報者可優先通報嚴重個案（如導致死亡或危及生命案件）、少見但常出現在藥品引起的特定症狀（如選定醫療事件清單所列之不良反應如嚴重皮膚不良反應、肝衰竭等）、新上市藥品（監視期內藥品）、國產新藥、專案進口藥品等，以期相關資料有助於挖掘國內藥品安全訊號。當醫療人員或廠商懷疑該不良反應與藥品具相關性，即可通報不良反應案件至全國藥物不良反應通報中心，不需文獻確切記載或完全排除既有

疾病等相關因素（即只要無法排除不良反應與藥品之關聯性即可通報）。

在廠商通報部分，通報案件數逐年增加，110 年度廠商通報案件數達 3,658 件，占總通報案件之 26.87%，雖以通報嚴重案件（死亡、危及死亡、導致病人住院或延長病人住院時間、其他嚴重不良反應）為主（圖三），然評估其通報之藥品症狀配對時則發現以不相關、無法評估、資料不全者占大宗。此結果顯示廠商端逐漸重視自身產品上市後的安全性，積極收集相關資訊並通報藥品不良反應，然仍可積極增進通報案件之質與量。近年來，廠商基於市場行銷或加強使用者服藥順從性之考量，針對高貴新藥如抗腫瘤及免疫調節劑等執行相關商業計畫（commercial programs）：如病人關懷計畫（patient support programs）、疾病管理計畫（disease management programs）等，主動定期了解病人使用藥品情況；然從病人（親屬）端得知不良反應後，可能因廠商未積極收集相關資料、病人（親屬）不願提供更進一步資訊或提供資訊不完整等，以致相關案件通報後，大多因資料不足而無法評估。針對前述的情形，倘經評估有整體安全疑慮或資訊未明之處，將進一步請廠商針對其所通報之相關案件系列，進行總體性的分析評估，同時期望廠商能建立此類計畫與藥品安全監視相關之作業機制及標準作業流程，並盡可能收集完整案件之相關資訊。



圖三 110 年度不良反應通報來源與案件嚴重度分析

通報案件的個案年齡分布與以往相同，主要集中於 50 至 80 歲之中老年病患，共占 45.09%，推論可能與此年齡層有較多共病或併用藥品相關。分析此年齡層案件通報的可疑藥品，以抗腫瘤製劑占最多數（表五），前 5 名通報之可疑藥品分別為 bevacizumab、ranibizumab、iopromide、atezolizumab 與 oxaliplatin。其中抗腫瘤製劑如 bevacizumab、atezolizumab 與 oxaliplatin 之適應症多為大腸直腸癌、肺癌與婦癌，該適應症癌別之好發年齡多為中老年，另 ranibizumab 為治療黃斑部病變與視網膜病變之藥物，此類眼部疾病亦好發於中老年人。

表五 110 年度案件中個案年齡介於 50-80 歲之前 10 名通報可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Bevacizumab	199	2.56
Ranibizumab	150	1.93
Iopromide	115	1.48
Atezolizumab	95	1.22
Oxaliplatin	83	1.07
Piperacillin (Sodium);Tazobactam (As Sodium)	82	1.05
Gemcitabine	80	1.03
Folinic Acid	78	1.00
Celecoxib	72	0.93
Iohexol	69	0.89
小計	1,023	13.15

110 年度接獲的死亡通報案件較去年度略為增加，主要通報來源為廠商（525/588 件），然有七成屬於資料不足、無法評估或不相關之案件。通報中心在接獲死亡案件並經初步評估後，會篩選具潛在安全訊號意義之案件進行綜合分析，再提交食品藥物管理署藥品安全評估諮議小組委員會議討論，提供主管機關行政參考建議，並針對議題與醫療人員及使用者進行適當的溝通。

不良反應通報系統為自發性之通報系統，有許多方法學上先天的限制，故而在解讀資料時應特別注意。

1. 本身缺少整體藥品使用量的資訊（分母），故而通報的案件數僅代表分子，無法直接推算發生率。
2. 存在低度通報或偏差通報的情形，即使從其他來源獲得使用量，也僅能估算通報率而非發生率。
3. 可能會有刺激性通報的效應，例如媒體報導會造成某個時間點的通報量急遽攀升。
4. 我國歷年的通報資料多集中於非嚴重或是仿單已記載、醫療人員已熟知之案例，故而會有通報集中於某類藥品或特定症狀之趨勢。

自發性通報系統雖然尚有不少方法學上的限制，目前仍是藥品安全訊號偵測的重要資料來源，透過通報個案的蒐集，才能儘早發現藥品未知或罕見的不良反應。儘管無法單以通報資料確認其因果關係，仍可結合其他進一步研究加以評估，並嘗試歸納個別藥品不良反應的發生模式，並尋找潛在風險因子及風險族群。

結論

藥事法第 45-1 條及「嚴重藥物不良反應通報辦法」，分別於 93 年 4 月 21 日及 8 月 31 日正式公告，不僅提供藥物不良反應通報的執行依據，也為國人用藥安全提供更多保障。上市後藥品安全性監視之精神，乃鼓勵新上市藥品之不良反應通報，藉以發現上市前研究族群使用藥品時未發生之不良反應型態或發生率極低之不良反應；依據法規，只要為國內核准上市之藥品，於使用後發生足以懷疑與藥品有關之嚴重不良反應，醫療機構與藥商皆有通報義務。

全國藥物不良反應通報中心除持續對於藥物安全監視之觀念、方法進行宣導與推廣外，亦積極應用收集的通報資料進行分析、發掘潛在安全訊號，以提供食品藥物管理署進行藥品管理參考之用。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，並促進通報品質提昇，以維護國人用藥安全。

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
專線：(02)2396-0100
傳真：(02)2358-4100

從藥害救濟案例觀察台灣嚴重皮膚不良反應 SCARs 發生類型

編輯部整理

嚴重皮膚不良反應 (Severe Cutaneous Adverse Reactions，SCARs) 是一種罕見、致命的藥物不良反應，過往醫學文獻多以病例報告為主，有關病例系列 (case-series) 的研究，卻付之闕如。藥害救濟基金會與台大醫學院皮膚科朱家瑜教授、台大醫院皮膚部黃柏瑋醫師，共同研究分析台灣歷年 SCARs 的藥害救濟案例，企圖找出本土 SCARs 案件的類型特色，這項研究已於 2021 年發表在《Journal of the Formosan Medical Association》。

台灣是世界少數有藥害救濟制度的國家，自 1999 年實施以來，已累積超過 1,500 件案例，其中有六成以上與 SCARs 相關，這些案例提供了本土真實世界的資料。

這篇研究回顧分析過去 18 年 (1999-2016) 的藥害救濟案例，發現 SCARs 相關案例有 952 件，若再細分不同診斷類型，過半數為史蒂文生氏 - 強生症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)，高達 455 件，排名第一；藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 與毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 的案例數，約莫只有 SJS 的一半，分別是 228 和 206 件。而廣泛性大水泡固定性藥物疹 (generalized bullous fixed drug eruption, GBFDE)34 件、急性廣泛性膿皰症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)18 件，僅占少數。

不同種類的 SCARs，致害藥品不一樣

這篇研究也歸納這五類 SCARs 的常見致害藥品：SJS/TEN 和 DRESS 致害的前五名藥品相似，都有 allopurinol、phenytoin、carbamazepine，排名順序不盡相同，且抗痛風藥 allopurinol 皆高居榜首；其他還有包含 diclofenac、lamotrigine、co-trimoxazole 及 phenobarbital 等；GBFDE 及 AGEP 主要致害藥品為 mefenamic acid(詳見表 1)。整體而言，SCARs 致害藥品種類以抗癲癇藥、抗生素、抗痛風藥及抗發炎藥為主。

平均潛伏天數 DRESS 最長

就潛伏天數 (latent period) 而言，DRESS 平均潛伏天數最長，約一個月 (29.2 天)，

SJS/TEN 次之，約 3 周 (21.8 天)；GBFDE 和 AGEP 則不到一周，分別為 3.3 和 6.7 天，與其他文獻報告結果相似。

比較各 SCARs 類型的死亡案例占比發現，DRESS(36%) 最高，SJS/TEN(28.9%) 次之，再來是 GBFDE(11.8%)，最後才是 AGEP(5.6%)。研究發現近年 SCARs 死亡案例占比有下降的趨勢，尤其是 DRESS 特別明顯。研究人員認為，這可能與臨床醫療人員警覺性提高，以及相關診斷與治療的進步有關。

留意 mefenamic acid 可能引起 GBFDE

這項研究也提醒，使用 mefenamic acid 需特別謹慎，因為在 GBFDE 的致害藥品中，mefenamic acid 就占三成以上。儘管 GBFDE 藥害救濟申請案件數量不若 SJS/TEN 和 DRESS，但仍占所有死亡案例的一成，尤其 mefenamic acid 在臨床使用廣泛，因此不可不慎。

鑑於 SCARs 的高致死率，研究人員建議處方 SCARs 常見的致藥害藥品時，應提醒民眾留心早期藥害症狀，特別是高齡病人，儘速回診治療，才能有效提升 SCARs 的預後，減少藥害死亡的發生。

表一 不同類型 SCARs，常見致藥害藥品排行榜

致藥害排行榜藥品	SJS/TEN	DRESS	GBFDE	AGEP*
第一名	Allopurinol	Allopurinol	Mefenamic acid	Mefenamic acid
第二名	Carbamazepine	Phenytoin	Co-trimoxazole	
第三名	Phenytoin	Co-trimoxazole	Chlormezanone Diclofenac Ibuprofen Ketoprofen Meloxicam	
第四名	Diclofenac	Carbamazepine		
第五名	Lamotrigine	Phenobarbital		

* 導致 AGEP 的藥品中，僅 mefenamic acid 出現超過 1 次以上，可能無法代表排名。其他致害藥品種類以非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 及抗生素為主。

◎ **參考資料：**
Huang PW, Chiou MH, Chien MY, Chen WW, Chu CY. Analysis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Taiwan drug-injury relief system: 18-year results. J Formos Med Assoc. 2021 Oct 18:S0929-6646(21)00471-X. Available: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.09.025

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

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：毛蓓領、朱家瑜、林敬雄、林淑文、林瑞宜
編輯委員：祁若鳳、吳宛倫、沈若楠、林建良、黃薇伊
蕭斐元、謝右文、簡美夷
執行編輯：周珮瑜、翁家明
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