

2023 September vol.83



# 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、含terlipressin成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、含rituximab成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三、Caprelsa® (vandetanib)藥品安全資訊風險溝通表.....p.5

### 藥學新知

- 藥物引發之肝毒性反應：台灣藥害救濟案件分析.....p.7

### 專題文章

- 111 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析.....p.10



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

# 含 terlipressin 成分藥品安全資訊 風險溝通表

2022/11/11 歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布使用含 terlipressin 成分藥品於第一型肝腎症候群 ( type 1 hepatorenal syndrome · type 1 HRS ) 病人，可能具發生嚴重呼吸衰竭及敗血症風險之安全資訊，並建議醫療人員改以連續輸注之方式給藥，及於仿單加刊相關警語。

1. 根據一項納入第一型肝腎症候群病人的臨床試驗結果顯示，使用含 terlipressin 成分藥品治療的病人於第一次劑量給藥後 90 天內，發生並死於呼吸疾患之機率高於安慰劑組，且於研究中觀察到呼吸衰竭發生的頻率 ( 11% ) 高於仿單所記載的發生頻率。此外，研究結果亦顯示，terlipressin 用藥組中有 7% 的病人發生敗血症，而於安慰劑組中則未有病人發生敗血症。
2. 經歐洲醫藥管理局藥品安全監視與風險評估委員會 ( EMA-PRAC ) 評估現有證據，並諮詢相關領域專家的意見後，建議需採取新的風險管控措施以確保使用 terlipressin 之臨床效益仍大於其風險。
3. 新的風險管控措施包括於含 terlipressin 成分藥品之仿單加刊警語如下：
  - (1) 該成分藥品應避免用於晚期慢性肝病急性惡化 ( advanced acute-on-chronic liver disease ) 或晚期腎衰竭 ( advanced kidney failure ) 之病人。
  - (2) 患有呼吸相關疾病的病人，在開始使用 terlipressin 前應先接受治療以控制病情。
  - (3) 於用藥期間及治療後，皆應監測病人是否出現呼吸衰竭、感染的徵候及症狀。
4. 建議醫療人員考慮採用靜脈連續輸注或滴注的給藥方式，取代一次性全劑量給藥之快速靜脈注射 ( bolus injection ) 方式，以降低發生嚴重不良反應的風險。

## 食品藥物管理署說明

1. 我國目前核准含 terlipressin 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單於「用法用量」段刊載「第一型肝腎症候群：每 24 小時，3 到 4 毫克 terlipressin acetate 分成 3 或 4 次注射」，並於「警告及注意事項」段刊載「為了避免注射部位局部壞死，一定要靜脈注射。高血壓、已知有心臟病冠狀動脈功能不全、腎功能不全、腦血管或周圍血管疾病、**呼吸衰竭的病人治療時要特別小心**」，**惟未提及避免用於晚期慢性肝病急性惡化與晚期腎衰竭之病人、嚴重呼吸衰竭 ( 可能致命 )、敗血症風險，及建議連續輸注方式以降低相關嚴重不良反應等安全性資訊。**
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. 臨床研究中觀察到含 terlipressin 成分藥品用於治療第一型肝腎症候群時，發生呼吸衰竭風險高於先前已知的風險程度；此外，敗血症亦為使用 terlipressin 於治療上述族群之風險。
2. 含 terlipressin 成分藥品應避免用於晚期腎功能不全（血清肌酸酐 SCr  $\geq$  442  $\mu$ mol/l (5.0 mg/dl)）、慢性肝衰竭急性惡化（acute-on-chronic liver failure, ACLF）達第三級及 / 或末期肝病評分模型（model for end-stage liver disease, MELD）分數  $\geq$  39 分之病人，除非其臨床效益大於風險，方可考慮使用 terlipressin 於上述族群。
3. 若病人有呼吸困難狀況，或自身呼吸相關疾病有惡化之情形時，在開始使用 terlipressin 前應先穩定相關病情，並於 terlipressin 治療期間密切監控。如果病人出現呼吸相關症狀，可考量降低白蛋白劑量；若症狀嚴重或未有改善，應停用含 terlipressin 成分藥品。
4. 此外，應密切監測病人是否出現感染相關症狀。
5. 建議可考慮以靜脈連續輸注方式取代快速靜脈注射（bolus injection）之方式給藥，以降低發生嚴重不良反應的風險。

### 病人應注意事項

1. 含 terlipressin 成分藥品用於治療第一型肝腎症候群治療時，可能會發生呼吸衰竭及敗血症等風險。
2. 若非必要，晚期腎衰竭及晚期慢性肝病急性惡化的病人，應避免使用含 terlipressin 成分藥品來治療第一型肝腎症候群。
3. 患有呼吸相關疾病的病人，在開始使用 terlipressin 前應接受治療以控制病情。
4. 接受 terlipressin 治療前及治療期間，應接受醫療人員密切監測呼吸衰竭、感染的徵兆及症狀，並視需要接受適當的治療。
5. 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://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome>

# 含 rituximab 成分藥品安全資訊 風險溝通表

Rituximab 因其抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原而導致 B 細胞凋亡之藥理作用，可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程；全國藥物不良反應通報中心已接獲數例相關嚴重不良反應通報，其中包含有死亡案例。

1. 全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 rituximab 藥品後，發生 COVID-19 重症之嚴重不良反應通報，其中包含死亡案例。該等通報案件為用於治療病人類風濕性關節炎或濾泡性淋巴瘤等，部分案件之個案有同時併用其他免疫調節藥物，如 methotrexate、sulfasalazine 或類固醇等製劑。
2. Rituximab 經由抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原，導致 B 細胞凋亡。B 細胞快速耗盡易導致繼發性免疫球蛋白過低，無法針對抗原產生足夠抗體，易造成病人感染及其併發症之發生。
3. 國外案例報告及觀察性研究等文獻資料皆曾觀察到在血液腫瘤、風濕免疫疾病（如：類風濕性關節炎、多發性硬化症）病人使用 rituximab 時，可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程。

## 食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 rituximab 成分藥品許可證共 6 張，其中生物相似性藥品共 4 張，核准之適應症主要用於癌症及風濕免疫相關疾病治療，其中文仿單於「警語與注意事項 - 感染」及「不良反應」段落刊載病毒感染相關敘述，惟並未特別提及 SARS-CoV-2 感染相關安全性資訊。
2. 考量 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程一事，可能非為臨床醫療人員所熟知之風險，且該不良反應可能造成嚴重或死亡之後果，為保障民眾用藥安全，本署特發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險，並持續追蹤相關安全性訊號。

## 醫療人員應注意事項

1. Rituximab 之藥理作用為抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原而導致 B 細胞凋亡，該機轉可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程；全國藥物不良反應通報中心已接獲數例相關嚴重不良反應通報，其中包含有死亡案例。
2. 醫療人員於處方 rituximab 時，請評估病人之感染風險並謹慎用藥，並提醒病人使用

rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險，如有感染相關之症狀或徵候，務必立即就醫。

3. 鼓勵病人接種 COVID-19 疫苗，並依臨床狀況評估合適之接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 之使用時機與劑量。

### 病人應注意事項

1. 使用 rituximab 藥品可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程。
2. 在您使用 rituximab 藥品期間或使用後，若有發生疑似感染症相關症狀，如發燒、流鼻水、咽喉炎、咳嗽、疲倦、全身痠痛、頭痛等症狀，請立即就醫或告知醫療人員。
3. 尚未接種 COVID-19 疫苗或尚未完成接種系列之病人，請與您的醫師討論適合您的接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 合適的使用時機與劑量。

# Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 藥品安全 資訊風險溝通表

歐洲醫藥管理局 ( EMA ) 發布致醫療人員函 ( DHPC )，由於臨床試驗和觀察性研究之數據顯示在轉染重排 ( RET ) 突變陰性的病人使用 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 之療效不足，故限縮該藥適應症為僅適用於具有 RET 突變的病人，包含成人及五歲以上的孩童和青少年等族群。

1. EMA 依據一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 Study D4200C00058 ( 以下簡稱 Study 58 ) 之研究結果，授予 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 條件式上市許可 ( conditional marketing authorization, CMA )，核准其用於症狀性及疾病侵襲性且無法手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人的治療。由於該項試驗中不具有 RET 突變的病人數相當少，因此無法評估 RET 突變狀態和臨床療效間的關聯性。
2. 為進一步了解 RET 突變陰性病人使用 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 的風險效益比，許可證持有商後續執行一項觀察性研究 D4200C00104 ( study OBS14778 )，並針對 Study 58 的 RET 突變狀態數據以近期新發展的方法重新再分析：
  - Study 58 的 RET 突變狀態再分析：以新的檢測技術重新分類 Study 58 病人 RET 突變狀態，並再次分析整體反應率 ( overall response rate, ORR )。在具有 RET 突變之病人組別，Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 用藥組和安慰劑組的 ORR 分別為 51.7% 和 14.9%；在 RET 突變陰性之病人組別，Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 用藥組和安慰劑組的 ORR 分別為 18.2% 和 0%，而對於 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 治療有反應的 RET 突變陰性病人皆帶有 RAS 基因突變。
  - Study OBS14778 的 RET 突變狀態分析：Study OBS14778 共納入 79 位病人進行 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 療效分析，研究結果顯示具有 RET 突變之病人組別的整體反應率 ( ORR ) 為 41.8%，RET 突變陰性之病人組別的 ORR 為 5.0%。
3. 基於前述研究數據結果，EMA 認為在 RET 突變陰性的病人使用 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 的治療效益不足以大於其用藥風險，因此決議限縮 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 適應症為僅適用於具有 RET 突變的病人族群。EMA 仿單「適應症」段修訂如下：「Caprelsa<sup>®</sup> 核准用於症狀性及疾病侵襲性之具 RET 突變且無法手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人。Caprelsa<sup>®</sup> 核准用於成人、5 歲以上的孩童和青少年」。

## 食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 藥品許可證共 2 張，商品名為「佳瑞莎膜衣

錠 100 毫克 ( 衛部藥輸字第 026645 號 ) 」及「佳瑞莎膜衣錠 300 毫克 ( 衛部藥輸字第 026646 號 ) 」，其核准適應症為「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者 ( aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer ( MTC ) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease ) 」。惟未刊載在 RET 突變陰性的病人使用 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 之療效不足等相關安全訊息。

2. 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項

1. 臨床試驗和觀察性研究之數據顯示，Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 用於未確認具有轉染重排 ( RET ) 突變的病人可能療效不足。
2. 對於 RET 突變狀態不明或為陰性的病人，不建議給予 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 治療。在開始 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 治療前，建議透過經驗證的檢查確認病人是否具有 RET 突變。
3. 對於目前正接受 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 治療但 RET 突變狀態不明或為陰性的病人，在考量病人的臨床治療反應和其他可行的最佳治療方案下，建議停止 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 治療。

### 病人應注意事項

若您對使用 Caprelsa<sup>®</sup> ( vandetanib ) 藥品治療有疑問或疑慮請諮詢醫療人員，醫師將審慎評估使用該藥品的風險與效益。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-caprelsa-vandetanib-restriction-indication\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-caprelsa-vandetanib-restriction-indication_en.pdf)

## 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 ( 1100 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

# 藥物引發之肝毒性反應：台灣藥害救濟案件分析

編輯部整理

## 前言

藥物引發之肝毒性反應 ( Drug-Induced Hepatotoxicity ) 是一種不可預期的藥物不良反應，且具有潛在危及生命的風險。藥物引發之肝毒性常以非特異性的表徵作為最初的臨床表現，且症狀在個體間差異性極大，從輕微的無症狀肝指數上升，至嚴重的猛爆性肝臟衰竭都有可能發生，使其診斷之困難性增加。因此，瞭解藥物性肝毒性臨床表現的多樣性，同時掌握臨床上常見的致害藥物，對快速診斷並給予適當治療有很大的幫助。

台灣的藥害救濟制度自 1999 年實施以來，已累積救濟超過 2,000 件藥害案件。在這些獲得救濟的案例之中，藥物不良反應型態以皮膚及皮下組織疾患 ( 約占 68% ) 為主，其次即為肝膽疾患 ( 約占 9% )。藥害救濟基金會針對過去 20 年 ( 1999 年至 2019 年 ) 獲得救濟的案例進行分析，以 MedDRA 編碼 ( Medical Dictionary for Regulatory Activities ) 篩選出屬於肝膽疾患 ( hepatobiliary disorders ) 的案例，再以 ATC 編碼系統 ( Anatomical Therapeutic Chemical Classification System ) 將疑似造成肝毒性的致害藥物進行分類，探討藥物引發之肝毒性案件的類型及特色。這篇研究摘要已發表於 2021 年的亞洲藥物流行病學研討會 ( Asian conference on pharmacoepidemiology · ACPE )。

## 藥物引發之肝毒性的案件類型與臨床表現

這篇研究共納入 175 件與藥物引發之肝毒性相關的藥害救濟案件，其中申請嚴重疾病給付的案例為 89 件，約占 51%，申請死亡給付的案例則為 85 件，約占 48%。納入的案例再依照臨床診斷做區分，可以發現藥物引發之肝毒性的臨床表現變異性很大 ( 如圖一所示 )，其中急性肝炎的案例數最多 ( 67 件，38% )，其次為肝衰竭 ( 28 件，16% )、藥物引起之肝損傷 ( 22 件，13% )、猛爆性肝炎 ( 19 件，11% )、急性肝臟衰竭 ( 14 件，8% )、肝指數異常 ( 9 件，5% )，以及膽汁淤積性肝炎 ( 7 件，4% ) 等。

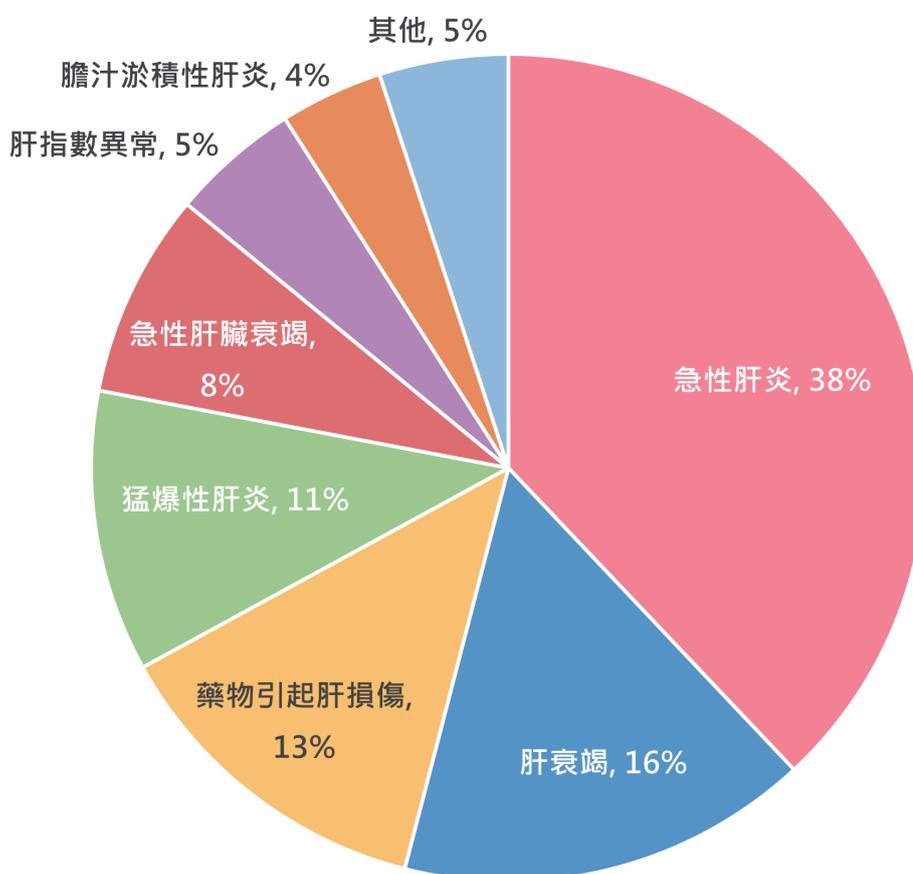
## 藥物引發之肝毒性的致害藥物排名

這篇研究以 ATC 編碼將疑似造成肝毒性的致害藥品分類後，觀察到排名第一的致害藥物類別為抗結核病藥物 ( 203 筆，62.1% )，其次依序為全身性使用之抗黴菌藥物 ( 16 筆，4.9% )、血脂調節藥物 ( 15 筆，4.6% )、抗癲癇藥物 ( 12 筆，3.7% ) 及非類固醇抗

發炎藥物 ( 11 筆, 3.4% )。抗結核病藥物中, 又以 isoniazid ( 61 筆 ) 佔比最高, 其次為 rifampin ( 53 筆 ) 及 pyrazinamide ( 52 筆 )。致害藥物類別排行榜及致害藥物列表參見表一及表二。

## 結論

在台灣藥害救濟案例資料中, 藥物引發之肝毒性案件多以急性肝炎的形式表現, 且抗結核病藥物是最大宗的疑似致害藥品。考量藥物性肝毒性反應嚴重時可能危及病人生命, 醫師在處方使用可能的致害藥品前, 應先審慎評估, 並依仿單或相關診治指引建議, 適當安排追蹤檢查, 以減少藥物性肝毒性的發生。



圖一 藥物引發之肝毒性的臨床表現統計

表一 藥物引發之肝毒性常見致害藥物種類排行榜

致害藥品種類排行榜	n	%
第一名 抗結核病藥物 ( Anti-tuberculosis agents )	203	62.1
第二名 全身性使用之抗黴菌藥物 ( Antifungals for systemic use )	16	4.9
第三名 血脂調節藥物 ( Lipid modifying agents )	15	4.6
第四名 抗癲癇藥物 ( Antiepileptics )	12	3.7
第五名 非類固醇抗發炎藥 ( NSAID )	11	3.4

表二 藥物引發之肝毒性致害藥物列表

致害藥物名稱 *	n	%
Isoniazid	61	18.7
Rifampin	53	16.2
Pyrazinamide	52	15.9
Ethambutol	16	4.9
Terbinafine	15	4.6
Rifampin/Isoniazid/Pyrazinamide	11	3.4
Co-trimoxazole	6	1.8
Valproate	5	1.5
Atorvastatin	4	1.2
Fenofibrate	4	1.2
Allopurinol	3	0.9
Dasabuvir	3	0.9
Etoricoxib	3	0.9
Itraconazole	3	0.9
Ketoconazole	3	0.9
Methimazole	3	0.9
Phenytoin	3	0.9
Propylthiouracil	3	0.9
Rifampin/Isoniazid	3	0.9
Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir	3	0.9

\* 本表僅列出統計件次≥ 3 之致害藥物

◎ 參考資料：

Chien MY, Hung CH, Chiou MH, Chen WW. Drug-Induced Hepatotoxicity : An Analysis of Drug Injury Relief Applications in Taiwan. Asian Conference on Pharmacoepidemiology 2021 Oct 13-15.

# 111 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

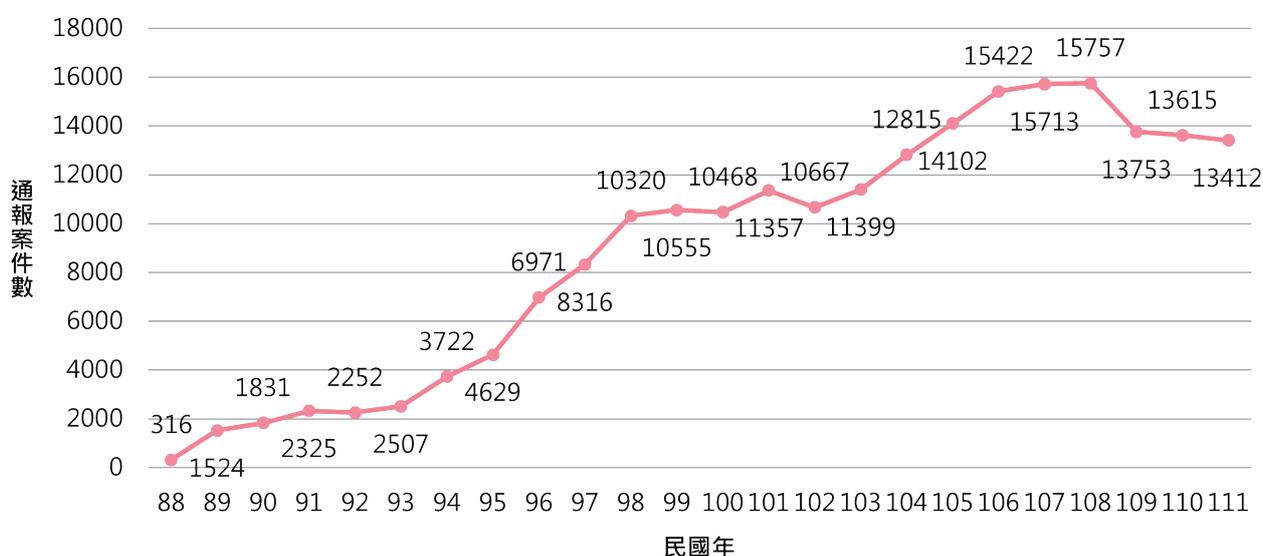
施維宜、黃薇伊、陳文雯  
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 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（spontaneous report）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

## 111 年度通報案件分析

111 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 13,412 件。不良反應通報來源以醫療人員為主，占 69.08%，廠商通報案件占 28.90%，來自民眾的通報則有 21 件。藥師為醫療機構通報的主要窗口，占有所有通報者的 63.83%。不良反應通報個案以女性占 53.09%，略高於男性；於明確提供年齡的部分，個案年齡主要為 40~79 歲的中老年病患，共占有所有通報案件的 57.47%，小於 10 歲之兒童個案占 1.32%，而大於 80 歲的通報個案則占 9.91%，另有 8.08% 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 52.55% 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 28.25%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 6.58%（表一）。

表一 111 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 (%)
<b>通報者身分</b>		
醫療人員	9,265	69.08
藥師	8,561	63.83
醫師	592	4.41
其他醫療人員	112	0.84
廠商	3,876	28.90
民眾	21	0.16
其他	250	1.86
<b>個案性別</b>		
女	7,120	53.09
男	5,690	42.42
未知	602	4.49
<b>個案年齡</b>		
<b>提供明確年齡 (歲)</b>		
0-9	177	1.32
10-19	230	1.71
20-29	575	4.29
30-39	808	6.02
40-49	1,335	9.95
50-59	1,990	14.84
60-69	2,496	18.61

表一 111 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料 (續)

	案件數	百分比 (%)
70-79	1,887	14.07
80-89	1,071	7.99
大於等於 90	257	1.92
異常值	20	0.15
<b>提供年齡級距</b>		
胎兒：尚未出生	1	0.01
新生兒：小於 1 個月	2	0.01
嬰兒：1 個月至 1 歲	7	0.05
兒童：1 歲至 12 歲	32	0.24
青少年：12 歲至 18 歲	20	0.15
成人：18 歲至 64 歲	920	6.86
老年人：大於 65 歲	521	3.88
未知	1,063	7.93
<b>通報之不良反應嚴重性</b>		
死亡	680	5.07
危及生命	202	1.51
導致病人住院或延長病人住院時間	1,678	12.51
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)	3,789	28.25
胎兒先天性畸形	3	0.02
非嚴重不良反應	7,048	52.55
<b>年度總案件</b>	<b>13,412</b>	<b>100.00</b>

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。以抗腫瘤製劑、眼科用藥、顯影劑、抗生素、非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)、全身性荷爾蒙製劑 (非性激素與胰島素) 等藥品為主，其中又以 bevacizumab、ranibizumab、iopromide、piperacillin/tazobactam、iohexol 為前 5 名通報之可疑藥品。

表二 111 年度案件中前 20 名通報之可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
bevacizumab	360	2.14
ranibizumab	295	1.75
iopromide	279	1.66
piperacillin/tazobactam	279	1.66
iohexol	253	1.50
diclofenac	206	1.22
teriparatide	204	1.21
celecoxib	203	1.20
cisplatin	187	1.11
pembrolizumab	174	1.03
vancomycin	170	1.01
levofloxacin	169	1.00
rituximab	164	0.97
ciprofloxacin	162	0.96
docetaxel	156	0.93
nivolumab	156	0.93
ceftriaxone	152	0.90
rivaroxaban	148	0.88
oxaliplatin	146	0.87
paclitaxel	145	0.86
小計	4,008	23.78
總計 *	16,858	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 111 年底止，嚴重案件中依優先順序已完成 4,005 件通報案件之評估 ( 表三 )。當中可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 59.74%。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 27.90%。

表三 111 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 (%)
<b>相關性評估</b>		
幾乎確定	4	0.04
極有可能	337	3.53
可能	5,702	59.74
存疑	743	7.78
不相關	96	1.01
資料不全	1,571	16.46
無法評估 *	1,092	11.44
<b>總計 **</b>	<b>9,545</b>	<b>100.00</b>

\* 無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對。

\*\* 由於評估係針對通報案件中之所有藥品與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的相關性評估結果。

另以 Anatomical Therapeutic Chemical ( ATC ) 分類分析嚴重不良反應案件中的通報可疑藥品 ( 表四 )，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見 ( 占 41.08% )，抗感染用藥次之 ( 占 17.27% )，神經系統用藥第三 ( 占 7.02% )，這三類藥品約占所有嚴重通報案件可疑藥品的 65.37%。

表四 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件之可疑藥品 ATC 分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	3,580	41.08
Antiinfectives for systemic use	1,505	17.27
Nervous system	612	7.02
Musculo-skeletal system	499	5.72
Blood and blood forming organs	445	5.11
Alimentary tract and metabolism	419	4.81
Systemic hormonal preparations	370	4.25
Sensory organs	360	4.13
Cardiovascular system	350	4.02
Various	318	3.65
Genito urinary system and sex hormones	87	1.00

表四 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件之可疑藥品 ATC 分類 ( 續 )

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Respiratory system	84	0.96
Dermatologicals	46	0.53
Antiparasitic products, insecticides and repellents	39	0.45
總計 *	8,714	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。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities ( MedDRA ) 器官系統分類分析已評估之嚴重不良反應案件之通報症狀 ( 表五 )，以皮膚及皮下組織 ( 23.36% )、全身及注射部位 ( 12.56% )、血液及淋巴系統 ( 10.98% )、腸胃道 ( 7.77% ) 相關症狀居多。

表五 111 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	2,230	23.36
General disorders and administration site conditions	1,199	12.56
Blood and lymphatic system disorders	1,048	10.98
Gastrointestinal disorders	742	7.77
Nervous system disorders	664	6.96
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	509	5.33
Infections and infestations	385	4.03
Investigations	352	3.69
Immune system disorders	315	3.30
Injury, poisoning and procedural complications	297	3.11
Metabolism and nutrition disorders	276	2.89
Hepatobiliary disorders	260	2.72
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	224	2.35
Vascular disorders	209	2.19
Renal and urinary disorders	190	1.99
Cardiac disorders	188	1.97
Musculoskeletal and connective tissue disorders	148	1.55
Eye disorders	147	1.54

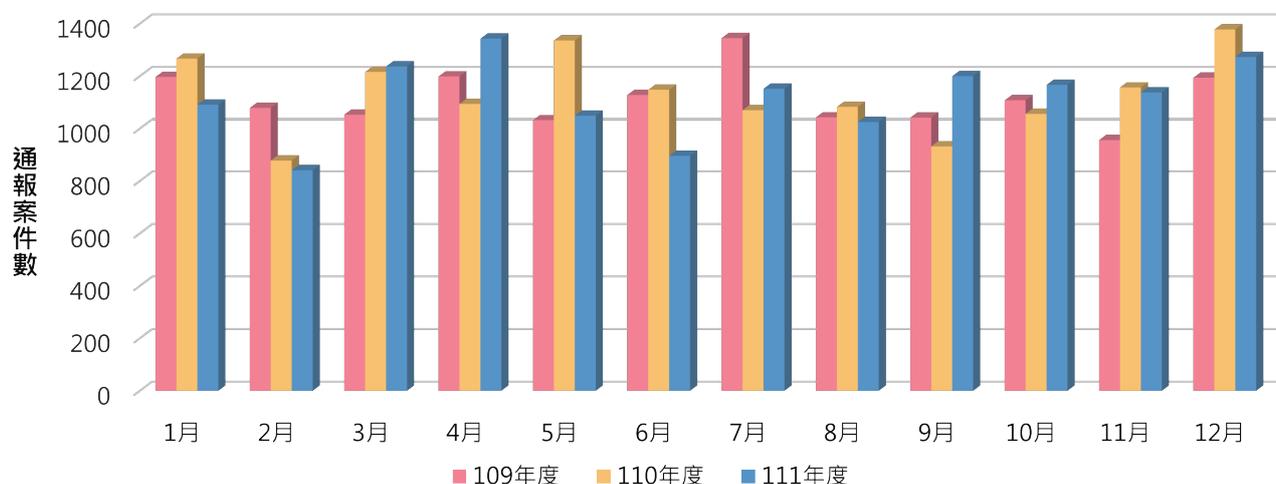
表五 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類 (續)

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Psychiatric disorders	52	0.54
Endocrine disorders	39	0.41
Reproductive system and breast disorders	27	0.28
Surgical and medical procedures	20	0.21
Congenital, familial and genetic disorders	9	0.09
Ear and labyrinth disorders	8	0.08
Social circumstances	4	0.04
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2	0.02
Product issues	1	0.01
<b>總計 *</b>	<b>9,545</b>	<b>100.00</b>

\* 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

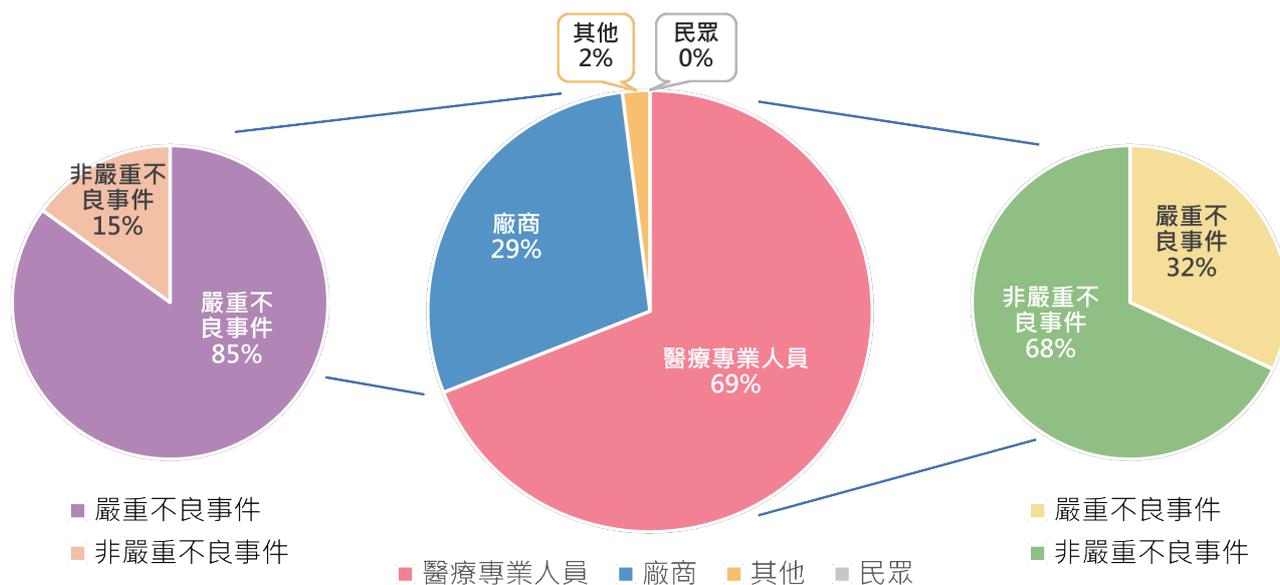
我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 111 年度的 13,412 件，顯示我國在通報數量部分已達相當程度，近年的通報案件數均維持在 1 萬件以上。然而 111 年度的通報量相較於去年減少近 200 件，可能與嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 疫情期間，民眾避免前往醫療院所，導致醫療利用率下降、處方量減少、不良反應發生情形減少有關。除醫院端外，廠商通報之不良反應案件大多仰賴一線醫療人員告知，疫情期間實施醫療院所人員管制亦影響相關資料之蒐集。近三年通報案件數比較可參考圖二。



圖二 109-111 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 69.08%，其中又以藥師占最多數（63.83%）。然而探其原始通報來源則發現多來自醫師（42.22%）與其他醫療人員（21.72%），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品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；在醫師通報方面，與 108 年度（0.72%）、109 年度（2.70%）、110 年度（3.34%）相比，111 年度醫師通報率（4.41%）仍呈上升趨勢，顯示藥品不良反應通報逐漸受醫師們重視，通報意願也逐漸升高。然醫院通報案件近七成（67.71%）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、腹瀉等），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（如上市 5 年內藥品）、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。

在廠商通報部分，通報案件數逐年增加，111 年度廠商通報案件數達 3,876 件，占總通報案件之 28.90%，雖以通報嚴重案件（死亡、危及生命、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資料不全、無法評估或不適用相關性評估者占大宗。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 111 年度醫療專業人員及廠商通報之不良反應與案件嚴重度分析

通報案件的個案年齡分布與以往相同，其中屬老年者 (年齡 >65 歲) 共占 36.44%，分析此年齡層案件通報的可疑藥品，以全身性荷爾蒙製劑 (非性激素與胰島素) 占最多數 (表六)，前 5 名通報之可疑藥品分別為 teriparatide、ranibizumab、piperacillin/tazobactam、bevacizumab 與 rivaroxaban。其中 teriparatide 用於骨質疏鬆治療、ranibizumab 為黃斑部病變與視網膜病變之治療藥物，此類疾病皆好發於老年族群。

表六 111 年度個案年齡大於 65 歲之案件通報可疑藥品前 10 名

藥品	通報數	百分比 (%)
teriparatide	198	1.17
ranibizumab	188	1.12
piperacillin/tazobactam	159	0.94
bevacizumab	134	0.79
rivaroxaban	127	0.75
celecoxib	81	0.48
nivolumab	81	0.48
pembrolizumab	68	0.40
rituximab	67	0.40
vancomycin	66	0.39
小計	1,169	6.93

111 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 ( 633/680 件 )，然有 85.94% 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。111 年度於藥品安全評估諮議小組委員會討論之死亡再評估案件共有 4 件，經食品藥物管理署決議，公告 4 件仿單變更與發布 1 則風險溝通表。詳細內容可參考表七。

表七 111 年度死亡再評估案件與風險管控措施決議

藥品	不良反應	風險管控措施決議
midostaurin	drug interaction	<p>含 midostaurin 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「警語及注意事項」段落加刊 midostaurin 併用強效 CYP3A4 誘導劑相關安全性資訊。</li> <li>「交互作用」段落刊載可能影響 midostaurin 血中濃度之 CYP3A4 誘導劑 / 抑制劑藥品，及修訂相關藥動學資料內容。</li> </ul>
azathioprine	bone marrow suppression	<p>含 azathioprine 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「警語及注意事項」段落刊載 TPMT 缺乏、NUDT15 基因變異可能增加骨髓抑制風險，以及用藥期間應密切監測全血球之相關安全性資訊。</li> <li>發布風險溝通表提醒臨床醫療人員及民眾注意先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性之病人對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感，此類病人使用 azathioprine 治療時，可能會增加嚴重的骨髓抑制風險，並可能導致病人危及生命或死亡之後果，在使用 azathioprine 時須密切監測病人之血球計數等安全資訊。</li> </ul>
torasemide	Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis	<p>含 torasemide 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「副作用 / 不良反應 - 上市後經驗」段落加刊「曾發生嚴重皮膚不良反應，包含史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome，SJS)、毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis，TEN)」之安全性資訊。</li> </ul>

表七 111 年度死亡再評估案件與風險管控措施決議 (續)

藥品	不良反應	風險管控措施決議
methotrexate	neutropenia, thrombocytopenia, and oral ulcer	<p>含 methotrexate 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 「禁忌」處：統一系列入「嚴重腎功能不全 (CrCl 小於 10 mL/min)。」</li> <li>• 「用法及用量」處：修訂腎功能不全病人之劑量調整內容，並加刊腎功能不全者 (CrCl 小於 60 mL/min 均應嚴密監控毒性反應的發生等相關敘述。</li> <li>• 「警語及注意事項」處：統一新增高劑量之 leucovorin 救援療法及腫瘤 / 非腫瘤疾病是否補充葉酸或 leucovorin 之使用建議等相關安全資訊。</li> <li>• 「過量」處：使用過量後預期發生毒性反應，建議所使用之 calcium folinate 劑量應相等於或高於 methotrexate 之施用劑量，且應儘速給予等相關安全資訊。</li> </ul>

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。

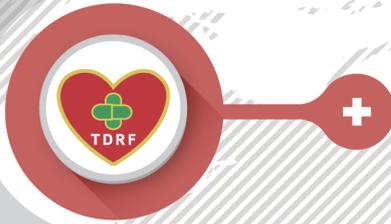
自發性通報系統雖然尚有不少方法學上的限制，目前仍是藥品安全訊號偵測的重要資料來源，透過通報個案的蒐集，才能儘早發現藥品未知或罕見的不良反應。儘管無法單以通報資料確認其因果關係，仍可結合其他進一步研究加以評估，並嘗試歸納個別藥品不良反應的發生模式，並尋找潛在風險因子及風險族群。

## 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。通報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。

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

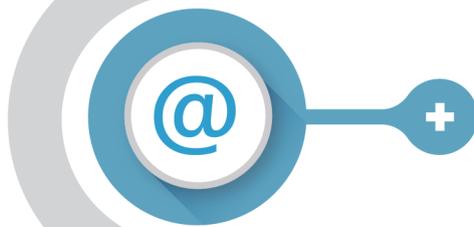
<http://www.tdrf.org.tw>

FB/IG粉絲專頁：聰明用藥醫點通



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：王必勝

總編輯：陳文雯

編輯顧問：毛蓓穎、朱家瑜、林敏雄、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>

ISSN 2959-0248



9 772959 024000