



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter



2004. June Vol.6

### 本期內容

#### 最新消息

藥物安全資訊 .....	2
1. Desyrel® (Trazodone)相關重要警訊 .....	2
2. Zyprexa® (Olanzapine)相關重要警訊 .....	2
3. 說明使用 VIRAMUNE® (nevirapine)導致嚴重、危及生命及致命肝毒性的危險因子 .....	2
4. 公告含 cisapride 成分藥品之安全性再評估結果 .....	3
5. 公告含 benzbromarone 成分藥品之安全性再評估結果 .....	3
即將施行的 ADR 通報新規範! .....	3

#### 專題報導

Zelmac® (Tegaserod Maleate)最新安全性報導 .....	4
ADR 通報之藥品分析-含碘顯影劑 .....	7
抗憂鬱劑之藥物不良反應 .....	11
九十二年度藥害救濟審議案例分析 .....	16
國際上藥品再評估制度與風險管理機制介紹 .....	20

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

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

**藥物安全資訊**

by 全國藥物不良反應通報中心

**1. Desyrel® (Trazodone)相關重要警訊：**

美國食物藥物管理局(FDA)與必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)提醒醫療人員，針對藥品 trazodone(Desyrel®)與具 CYP3A4 酵素有抑制或誘導能力的藥品間潛在的交互作用，於仿單的『臨床藥理』欄及『注意事項』欄，提出修正資訊。

Trazodone 為一種治療憂鬱症藥物，經藥物代謝的研究顯示，與 CYP3A4 抑制藥物如 ketoconazole、ritonavir、indinavir 等同時投與時，很可能因藥品交互作用造成 trazodone 的血中濃度升高而引起不良反應。在併用 trazodone 與具 CYP3A4 抑制能力的藥物時，須考慮減低 trazodone 的使用劑量。另一方面，在併用 carbamazepine 時，則可能導致 trazodone 的血中濃度下降，故在併用時，須密切監控病患是否有增加 trazodone 使用劑量的需求。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Desyrel>

**2. Zyprexa® (Olanzapine)相關重要警訊：**

Eli Lilly 公司提出 Zyprexa® (Olanzapine)仿單修改的通知。美國藥物食品管理局(FDA)要求包括 Lilly 在內的所有非典型抗精神病用藥製造商於藥品仿單增加警語，以提醒病人使用 Zyprexa 等藥物在發生高血糖及糖尿病等不良反應的風險。對於開始使用非典型抗精神病藥品的糖尿病確定患者，應常規性監測其血糖控制狀況是否有惡化現象。在某些案例中，停止使用非典型抗精神病藥品可緩解其高血糖症狀；然而部分病人在停用懷疑的非典型抗精神病藥品之外，還需給予糖尿病治療藥品。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zyprexa>

**3. 說明使用 VIRAMUNE® (nevirapine) 導致嚴重、危及生命及致命肝毒性的危險因子：**

VIRAMUNE 為一種與其他抗反轉錄病毒製劑併用，以治療 HIV-1 感染的非核苷反轉錄酶抑制劑。Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc. (BIPI) 日前於 VIRAMUNE 之藥品仿單之加框警訊 (Boxed Warning) 中，加入重要的安全資料：1. HIV 感染婦女併有 CD4+數 > 250 cells/mm<sup>3</sup>，包含接受慢性治療的孕婦，都被視為發生肝毒性的高危險群 (12 倍)，且有些肝毒性事件是會致命的。2. 發生嚴重且潛在致命性的肝毒性事件 (通常合併皮疹的發生) 的最危險時期，是在使用 VIRAMUNE 的前六週。3. 由一些案例顯示，儘管中止 VIRAMUNE 的治療，病患之肝臟傷害仍會持

續進展。

應告知病人當有任何肝炎的徵兆或症狀，嚴重的皮膚反應或過敏反應出現時，病人應該停止 VIRAMUNE 的治療，並立刻尋求專業人員醫療上的評估。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune\\_deardoc\\_Feb04.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf)

4. **公告含 cisapride 成分藥品之安全性再評估結果：**

行政院衛生署針對含 cisapride 成分藥品之安全性進行再評估，評估結果因 cisapride 成分極易與其他藥品或食品產生交互作用導致心律不整之危險，且危險因子不易被立即診斷出來，病患使用該藥之危險機率高過其療效，該成分之安全性再評估未通過。前項藥品許可證將由本署於六個月內另案公告註銷。

<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/35.pdf>

5. **公告含 benzbromarone 成分藥品之安全性再評估結果：**

行政院衛生署針對含 benzbromarone 成分藥品之安全性進行再評估，評估結果為適應症統一修訂為：痛風、高尿酸血症；仿單之注意事項應增加「腎功能異常之患者，建議酌予減量」或「重度肝功能異常之患者應小心使用」等事項之標示。持有該成分藥品許可證者應於九十三年十一月二十日前辦理適應症及仿單變更。

<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/30.pdf>

## 即將施行的 ADR 通報新規範!

by 全國藥物不良反應通報中心

日前衛生署公告「藥物安全監視管理辦法」與「嚴重藥物不良反應通報辦法」草案。「藥物安全監視管理辦法」明確規定新藥安全監視期，首度將醫療器材納入安全監視範圍；「嚴重藥物不良反應通報辦法」則訂定 ADR 通報的內容、責任歸屬及通報時限。馬上就上網去看看吧!

藥物安全監視管理辦法 <http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/35.pdf>

嚴重藥物不良反應通報辦法 <http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/33.pdf>

如果您想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊，請將您的基本資料（姓名、身份證字號、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、欲寄送之 E-mail，主旨請寫：索取藥物安全資訊，）以 E-mail 的方式寄到 [adr@tdrf.org.tw](mailto:adr@tdrf.org.tw)，您就可以定期收到我們的藥物安全資訊囉！！

## Zelmac<sup>®</sup> (Tegaserod Maleate) 最新安全性報導

邵愛玫藥師、徐麗娟醫師、韓志平醫師、張燕惠醫師  
財團法人醫藥品查驗中心 藥物不良反應工作小組  
審稿：陳恆德醫師（財團法人醫藥品查驗中心 副執行長）

### 前言

Zelmac<sup>®</sup> (Tegaserod maleate, 暢能錠, 6 毫克/錠) 為治療大腸躁鬱症疾病藥品, 大腸躁鬱症 (Irritable Bowel Syndrome, IBS) 病患其腸道雖構造正常, 但蠕動功能異常, 因而常出現三種不同形態之臨床症狀: 以腹瀉為主、便秘為主或兩者交替出現者。臨床上常有腹痛 (尤其下腹部)、腹部不適, 伴隨排便異常、排便習慣改變。而 Zelmac<sup>®</sup> 具創新藥理機轉, 為 5-HT-4 部分促進劑, 即對於 5-HT-4 接受器具高親和力, 能快速有效地緩解因 IBS 所引起的下腹部疼痛、不適、腹脹及便秘等多項症狀。<sup>1,5</sup>

國內核准適應症為『女性便秘型大腸躁鬱症(constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome, 簡稱 C-IBS) 之短期治療』, 緩解因大腸躁鬱症所引起的下腹部疼痛、不適、腹脹及便秘等多項症狀。一般建議治療劑量為 6 毫克, 一天二次, 餐前服用, 持續治療四至六週。

### Zelmac 上市情況

#### 一、國外：

2000 年 9 月 Tegaserod 首先於阿

根廷上市。目前, 全球已有多個國家上市, 包括美國、澳洲、瑞士、加拿大、巴西及其他拉丁美洲國家。目前美國、加拿大、南非地區的商品名為 Zelnorm<sup>®</sup>, 其他地區則使用 Zelmac<sup>®</sup>。

在 2001 年, 由於歐盟藥政管理部門 (EMEA) 對 Zelmac<sup>®</sup> 的臨床反應以及部分試驗方法有疑慮, 廠商主動撤銷新藥查驗之申請, 待備齊更多療效試驗資料後重新提出申請。<sup>2</sup> 除瑞士以外, 目前 Zelmac<sup>®</sup> 在歐洲其他各國均未上市。

美國於 2002 年 7 月 24 日核准上市, 為第一個用於治療女性便秘型大腸躁鬱症的藥物。但由於該藥品之臨床試驗中, 發現患者接受膽囊及其他腹部、骨盆等手術及處置之頻率, 明顯高於對照組, 故 FDA 經藥品風險及利益 (risk/benefit) 審慎評估後, 雖核准該藥品上市, 但另行要求廠商執行第四期的安全性試驗 (試驗名稱為: Zelnorm<sup>®</sup> Epidemiological Study; ZEST), 為一前瞻性世代研究上市後監測試驗, 該試驗於 2002 年第三季開始執行, 預計於 2005 年第三季完成臨床試驗報告, 主要觀察指

標為：病患接受腹部、膽囊、骨盆等手術之發生率。<sup>3</sup>

## 二、國內：

國內於 2003 年 7 月 2 日核准上市，但藥政處基於安全性考量要求藥廠於領證後一年內，需與國內外合作執行上市後安全性臨床研究計畫，並送署審查，限於三年內完成該試驗報告，否則不准其藥品許可證展延之要求。

廠商於 2003 年 11 月已向衛生署申請一項亞太地區大型上市後安全性調查計畫，為一前瞻觀察性研究 (prospective, observational study)，該臨床試驗名稱為：『評估暢能錠於亞太之安全性、耐受性及療效性』 (Zelmac in Asia-Pacific-Major Assessment of Safety, Tolerability & Effectiveness results)，共十二個國家參與該試驗，預計總試驗樣本數高達二萬名患者，在台灣則預計收納 500 名女性便秘型大腸躁鬱患者，分別進行為期四至六週的療程，若患者治療有效，可再加一個四至六週的療程。其試驗目的為：『評估便秘型大腸躁鬱症之女性患者，使用每日二次，每次 6mg 之暢能錠治療的安全性與耐受性，次要：評估患者對於暢能錠治療的醫囑順服性及治療期間的滿意度以及未來使用暢能錠治療之意願』。期待此試驗能提供更多國人用

藥安全之資料。

Zelmac<sup>®</sup> 國內目前尚未獲健保給付，需自費使用。

## 藥品最新安全性資訊

### 一、美國：

美國於上市至 2004 年 3 月為止，已接獲多起該藥物不良反應通報，有 21 例因嚴重腹瀉而導致脫水、低血壓、頭昏眼花、昏暈、甚至住院，20 位使用病患曾發生缺血性結腸炎之不良反應，而 3 例被診斷為其他型態之腸部缺血，其中少數病患因而導致住院、需做進一步手術治療，甚至導致死亡。雖然其相關性尚未確定，但 FDA 於 2004 年 4 月 28 日已要求 Zelnorm 仿單中需做下列修正，以提醒醫師及病患使用應謹慎小心。

於注意事項 (Precautions) 方面，增加『缺血性結腸炎』之描述，於藥品上市後，曾有缺血性結腸炎或其他腸部缺血現象之藥物不良反應報導。但目前用藥與不良反應之因果關係尚未確立。於一項七千名病患為期三個月之臨床試驗中並未發現相關案例，表示其發生率不高。若發生缺血性結腸炎之症狀，例如，直腸出血、血絲腹瀉或新發生或惡化之腹部疼痛則需立即停用 Zelnorm，且需立即評估並做相關臨床處置。並增加藥物警訊 (Warnings) 部分：『於臨床試驗及上市後資料顯示嚴重腹瀉導

致之血液容積不足、低血壓、昏厥。若此上述症狀發生，則需立即停藥。Zelnorm 不可使用於目前正經歷或時常發生腹瀉之患者。』

於提供病患的衛教資訊 (Information for the patient)，應增加『若發生胃(腹)痛或腹痛惡化時，需立即停止使用 Zelnorm，並且告知醫師，以便醫師做進一步評估檢查。Zelnorm 有時可能會引起腹瀉，但若同時伴隨頭昏眼花、昏暈時，則需立即停藥，並且告知醫師』。<sup>4</sup>

## 二、國內 ADR 中心資料庫資料

### 臨床試驗案件資料庫：

國內自 2000 年 12 月核准 Zelnorm® 臨床試驗執行至今，共接獲五件由藥廠通報之嚴重不良反應，其中三例為使用 Zelmac 者，但經試驗主持人初步評估認為與該藥物使用無關聯性。

### 上市後安全性資料庫：

自 2003 年 7 月核准上市至今，並無主動通報之案例。

### 病患衛教

病患於治療期間可能會出現腹瀉。多數使用者，腹瀉為單一事件。多數腹瀉症狀出現於治療第一週，通常持續治療後其腹瀉情況會消失。病患若出現嚴重的腹瀉或腹瀉伴隨有嚴重絞痛、腹痛或暈眩時必須徵詢其醫師。<sup>5,6</sup>

目前或曾經頻繁腹瀉的病人不應開始使用 Zelmac®。且下列病患應禁用 Zelmac®：<sup>5</sup>

1. 病人若產生新的腹痛或腹痛突發性惡化，Zelmac® 必須立刻停藥。
2. 嚴重腎功能不全。
3. 中度到重度肝功能不全。
4. 有腸阻塞病史，有症狀的膽囊疾病，懷疑 Oddi 括約肌功能障礙，或腹部沾黏。

### 參考資料：

1. Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 2003; 63(11): 1101-20.
2. Ann I. Graul. A historical and research perspective on the 36 new products that reached their first markets in 2001. *The Year's New Drugs Drug News Perspect* 2002; 15(1): 29-43.
3. Zelnorm® approval letter (dated July 24 /2004) Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drgs/fda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
4. 2004 Safety Alerts for Drugs Zelnorm (tegaserod maleate) FDA MedWatch. Available from: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zelnorm>
5. Zelmac® Package insert, Chinese version.
6. Zelmac®, 2004 PDR (Physician's Desk Reference, USA).

## ADR 通報之藥品分析- 含碘顯影劑

周華<sup>1</sup> 連恆榮<sup>1</sup> 陳燕惠<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>臺大醫院藥劑部 藥師、<sup>2</sup>臺大醫院藥劑部 主任 <sup>3</sup>臺灣大學臨床藥學所 所長  
審稿：李瑤華<sup>1</sup>、林敏雄<sup>2</sup>(<sup>1</sup>臺大醫院影像醫學部 教授、<sup>2</sup>國泰綜合醫院家醫科 主任)

### 前言

使用顯影劑的目的在加強病灶的對比度 (contrast)，含有高原子量的物質可以阻斷 X 光的穿透。靜脈注射的含碘顯影劑為 X 光攝影如腎盂攝影、子宮輸卵管攝影、脊髓造影、電腦斷層常用的藥物，一般而言耐受度良好，但少數人會發生溫熱感覺、噁心、嘔吐、頭暈、打噴嚏，通常在短時間內會消退。具過敏性體質者，可能引起較嚴重的反應，如全身性蕁麻疹、寒顫、呼吸困難等症狀。對具特異體質者，可能發生極罕見之喉頭水腫、氣喘、血壓降低、心肺衰竭休克及猝死。

含碘顯影劑可依其滲透壓（高或低）、結構（單體或雙體）及離子性（離子或非離子）來分類，高滲透壓的顯影劑為離子性的單體，滲透壓在 1200~2400 mOSm/kg H<sub>2</sub>O。低滲透壓的顯影劑有離子性雙體、非離子性單體及非離子性雙體，滲透壓在 290~860 mOSm/kg H<sub>2</sub>O。含碘顯影劑的毒性和它的化學性、離子性、滲透壓有關。化學毒性隨顯影劑的厭水性

增加而增加，會造成血管活性物質的釋放，補體和纖維蛋白溶解系統的活化，阻斷血小板的凝集，直接對腎造成毒性，降低心臟的收縮及傳導；因此水溶性較佳的顯影劑不良反應較少。離子性顯影劑所造成的毒性是離子化合物直接對細胞膜或細胞功能造成傷害，因此非離子性的顯影劑不良反應較少。滲透壓高的毒性會造成注射部位疼痛，血腦障壁受損，刺激迷走及嘔吐中樞，減少心臟收縮力，降低心肌纖維性顫動的閾值，腎臟血管收縮，紅血球細胞失去彈性，增加肺動脈壓，降低周邊血管阻力和血管擴張，因此滲透壓較低的顯影劑副作用較少。

本分析目的在了解國人對含碘顯影劑副作用表現型態，作為該類藥品使用的安全性參考。

### 資料來源及方法

本分析收集民國 87 年至 92 年間，通報至全國藥物不良反應通報中心之含碘顯影劑相關的不良反應通報案例共 91 件。依照衛生署之藥物

不良反應評估記錄表，分析通報個案之不良反應症狀、型態、特性、處置、嚴重度及相關性。不良反應與藥物相關性之評估根據 WHO causality 之定義，將不良反應與藥物之相關性分為存疑、可能、極有可能和確定。不良反應症狀依 COSTART [註一] 系統來編碼。

表一 通報個案基本資料

變項名稱	個案數	百分比(%)
通報者		
護士	36	39.6
藥師	30	33.0
其他醫療人員	23	25.3
醫師	2	2.2
通報區域		
北區	51	56.0
中區	10	11.0
南區	30	33.0
通報個案年齡分佈		
≤ 20	6	6.6
21 ~ 40	23	25.3
41 ~ 60	39	42.9
61 ~ 80	18	19.8
> 80	1	1.1
平均年齡		46歲
發生ADR之結果		
死亡	2	2.2
危及生命	2	2.2
導致病人住院	6	6.6
需作處置以防永久性傷害	66	72.5
其他	15	16.5

## 結果

收集共 91 件的案例，其基本資料如表一所示。其中有 56 位男性 (61.5%)，35 位女性 (38.5%)，平

均年齡為 46 歲。所有案件的通報者皆為醫療人員，其中主要通報者為護理人員 36 件 (39.6%)，其次為藥師 30 件 (33.0%)，醫師 2 件 (2.2%)，其他醫療人員 23 件 (25.3%)。不良反應的結果有 2 例疑似造成死亡，危及生命 1 例，導致病人住院 6 例，需作處置以防永久傷害 34 例，其他 48 例。

藥物不良反應型態只有 1 例為 A 型 (一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的現象)，其他 90 例為 B 型 (在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用) (98.9%)。依照通報和評估資料分析不良反應嚴重度顯示，大部分為中度 (需治療、導致住院或延長住院時間至少一天之個案) 71 件 (78.0%)，其次為輕度 (無需治療和不用解藥之個案) 15 件 (16.5%)，重度 (即導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形) 有 4 件 (4.4%)；相關性根據 WHO causality 之定義為確定的有 24 件 (26.4%)，極有可能 24 件 (26.4%)，可能 42 件 (46.2%)，存疑 1 件 (1.1%) (表二)。不良反應症狀依 COSTART 編碼，有 64 件發生皮膚方面的不良反應，消化系統有 22 件，呼吸系統 11 件，其他系統共 18 件 (表三)。

**表二 藥品不良反應嚴重度**

嚴重度	個案數	百分比(%)
輕度	15	16.5
中度	71	78.0
重度	5	5.5
相關性		
確定	24	26.4
極有可能	24	26.4
可能	42	46.2
存疑	1	1.1

**表三 藥品不良反應症狀**

藥品不良反應症狀	個案數	百分比 (%)
<b>皮膚</b>	<b>65</b>	<b>58.0</b>
皮膚疹	52	46.4
搔癢	7	6.3
蕁麻疹	4	3.6
多型性紅斑	1	0.9
出汗	1	0.9
<b>消化系統</b>	<b>20</b>	<b>17.9</b>
嘔吐	15	13.4
噁心	4	3.6
吞嚥困難	1	0.9
<b>全身性反應</b>	<b>17</b>	<b>15.2</b>
過敏反應	4	3.6
過敏性休克	4	3.6
臉部水腫	3	2.7
寒顫	2	1.8
腹痛	1	0.9
肌酸酐上升	1	0.9
喉頭水腫	1	0.9
體重增加	1	0.9
<b>呼吸系統</b>	<b>9</b>	<b>8.0</b>
呼吸困難	6	2.7
胸痛	2	1.8
氣喘	1	0.9
<b>神經系統</b>	<b>1</b>	<b>0.9</b>
皮膚感覺異常	1	0.9

### 討論

由通報者身份來看，可以發現護理人員是主要的通報者，而且以北區

護理人員通報最多，而藥師在北區之通報相對較少，而是集中於南區，這可能與南北醫療模式與人員配置差異有相關。因此，針對此類特殊藥品之不良反應通報，應加強第一線接觸病患之醫療人員之訓練。

本分析中發現發生不良反應的可疑藥品皆為離子性含碘顯影劑。離子性顯影劑由研究可知，輕度不良反應的發生率約為十三到三十分之一，中度的發生率約為五十七到一百三十分之一，重度發生率為一千到三千分之一。<sup>2</sup>本通報資料中，以藥物不良反應型態來看，98.9%是在一般劑量之下所產生的非已知藥理作用之副作用，在使用此類顯影劑時，對於可能發生之任何副作用應提高警覺。此外，由發生之不良反應的嚴重度的數據可知，發生中度者佔64.8%，相關性判斷之數據呈現，確定及極有可能的比例佔52.8%，且曾有死亡與危及生命之案例發生，更令醫療人員馬虎不得。佔多數的為中度的不良反應，需要進一步治療。通常在給予靜脈注射的類固醇或/及H<sub>1</sub>抗組織胺製劑後症狀都可以緩解，而通報為重度不良的反應有五件，四件為過敏性休克，一件喉頭水腫，其中有二件急救無效死亡，應以此相關案例作為警戒。

含碘顯影劑發生的過敏反應的機率和其分類有關，低滲透壓性的顯影劑發生嚴重的不良反應的危險性較低，但死亡率並未較高滲透壓性的

顯影劑低。Katayama等人在一個大型研究中發現，非離子性的顯影劑嚴重不良反應的發生率約為0.04%，離子性顯影劑為0.22%，使用離子性顯影劑的169,284位病患中，有一個死亡案例，使用非離子性的168,363位病患中也有一個死亡案例，但都無法確認是否與使用顯影劑相關。<sup>4</sup>雖然非離子性的顯影劑發生嚴重不良反應的機率較低，但價格較高限制其使用。目前健保的顯影劑給付含於相關費用中，大部分醫院建議有危險因子的病人（如有心臟病史、氣喘病史，曾對顯影劑發生不良反應，腎功能不良者）負擔差額使用非離子性顯影劑。

通報資料中，皮膚方面的不良反應最常見，症狀以皮疹最多。其中嚴重度為輕度的佔12.1%，中度佔87.9%。整體而言，過敏現象是最容易發生的不良反應，此外發生嘔吐之狀況也佔此通報不良反應資料中之13.4%，為除了皮疹以外之主要副作用，因此，醫療專業人員應有責任告知病患在攝影之前應空腹，以避免嘔吐而造成吸入性肺炎或檢查中斷，及告知病患其他注意事項。此外，不良反應中有一件是血漿中肌酸酐的濃度上升；在美國有報告指出顯影劑所造成的腎毒性是因腎功能不全而住院的第三大主因。<sup>5</sup>使用含碘顯影劑造成腎毒性的危險因子有：腎功能不全、糖尿病併有腎病變、心衰竭、脫水、大劑量的顯影劑、併用腎毒性的藥品。對血漿肌酸酐的濃度大於1.5

mg/dL的病人，在整個檢驗過程給予適當的水分是很重要的，此外需儘可能用最小的顯影劑劑量。

為避免過敏現象之發生，利用測試劑量來偵測是沒有意義的，研究發現病人可能對小劑量的顯影劑沒有反應，但在較大劑量下卻發生死亡，甚至有些病人在測試劑量下就會造成死亡，<sup>2</sup>因此瞭解病患之病史、目前病情及密切注意病患使用顯影劑之狀況，及有完善緊急狀況處理流程，是減少過敏現象發生及降低發生後之危險性的主要方法。

[註一] COSTART: Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms 5<sup>th</sup>

#### 參考資料：

1. Robert BH. Intravascular Radiographic Contrast Media: Issues for Family Physicians. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12(1): 32-42.
2. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions, 5<sup>th</sup> ed. 1998; 834-856.
3. Meyler's Side Effects of Drug, 14<sup>th</sup> ed. 2000; 1596-1630.
4. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
5. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.

## 抗憂鬱劑之藥物不良反應

黃育文

行政院衛生署藥政處

審稿：吳如琇<sup>1</sup>、張景瑞<sup>2</sup>（<sup>1</sup>臺大醫院藥劑部 組長、<sup>2</sup>國泰綜合醫院精神科 主任）

### 前言

情緒障礙不僅干擾心情，伴隨而來的行為、能力、食慾、睡眠、和體重的改變更是深深的影響到人們作息。憂鬱症發生的真正原因仍未明，其中較被接受的理論之一為中樞正腎上腺素(norepinephrine, NE)和血清素(serotonin)系統的活性降低所致。<sup>1</sup>治療憂鬱症的藥物通稱為抗憂鬱劑(antidepressants)。

抗憂鬱劑之作用機轉被瞭解的並不多，大多數抗憂鬱劑為抑制正腎上腺素或血清素的回收，但仍有少數藥物具有抗憂鬱作用但對於正腎上腺素或血清素的腦中濃度影響較小。其中 NE 回收抑制劑以三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants)為主，雖然臨床證明有效，但常伴有鎮靜或自主神經系統的副作用，包括：視覺模糊、口乾、便秘、小便困難、姿勢性低血壓或心博過速，尤其在超過規定劑量時更增加對心臟的毒性。對於 serotonin 回收具有選擇性抑制作用的藥物，簡稱 SSRI，是較三環抗憂鬱劑新的抗憂鬱劑，也是比較被廣泛接受的第一線使用藥物，特別是心臟疾病患者。<sup>2</sup>

### 選擇性血清素再吸收抑制劑的不良反應

選擇性血清素再吸收抑制劑

(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)類藥品包含五項：citalopram、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine 及 sertraline 等。根據 Edwards JG 等人之研究，<sup>3</sup>這五種抗憂鬱劑的療效並無明顯差異，最常見的副作用發生於腸道(如：噁心、嘔吐、腹瀉和便秘)和神經精神方面(如：頭痛、顫抖)。報告指出使用 fluoxetine 藥物相較於其他 SSRI 抗憂鬱劑比較容易引起焦躁不安、體重降低和皮膚方面的不良反應，並沒有出現較高的自殺傾向。因其療效較慢故不建議使用此藥物於需要快速產生作用之病人或焦躁不安的病人，但對於曾有斷藥症候群或順從性較低的患者仍為首選藥物。使用 paroxetine 藥物來治療的患者，於治療期間則較其他 SSRI 抗憂鬱劑容易出現鎮靜、顫抖、盜汗、性功能障礙和斷藥症候群；以 fluvoxamine 來治療的患者，於治療期間較容易出現腸道不適症候群、心神不寧、鎮靜、顫抖等不良反應。曾經有使用 citalopram 過量而導致意外死亡的案例報告，因此使用該成分藥物時應避免超過建議劑量。英國最新研究報告指出，SSRI 抗憂鬱劑容易引起腸胃道出血，特別是八十歲以上患者，若是這類藥物與止痛藥阿司匹靈(aspirin)合併使用，將比其他抗憂鬱劑高出 50% 的腸道出血危險性，所

以英國衛生部決定所有 SSRIs 類抗憂鬱劑均需加註「可能導致出血之危險，包括腸胃道出血，尤其與非類固醇消炎劑 (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs) 併用時應特別注意此一不良反應」。<sup>4</sup> 此外經過風險效益 (risks/benefits) 評估，禁止 paroxetine 及其他 SSRIs 抗憂鬱劑用於治療 18 歲以下之兒童青少年之憂鬱症。根據衛生署藥物不良反應通報中心資料顯示，國內並未有此類不良反應通報案例。另外 venlafaxine 和 nefazodone 為這類抗憂鬱藥中的新藥，比較不會產生性功能障礙的不良反應。但使用 nefazodone 成分藥物治療時，應謹慎監視患者之肝功能指數，製造該成分藥品之 Bristol-Myers Squibb 加拿大藥廠認為使用該藥品有導致肝毒性發生之虞(包括：黃疸、肝炎與肝細胞壞死)，已於 2003 年 10 月正式停止販售所有 nefazodone 成分製劑，並於 2003 年 11 月 27 日止回收所有產品。美國 FDA 則考量其療效利益高於副作用之發生，因而僅作了仿單修定(詳見下節 FDA 仿單修訂第 4 項)。

### 美國 FDA 對於抗憂鬱藥的監視與措施

科技時代的來臨，大部分的人生活於一種緊張、壓力與高度競爭的社會型態中，因此憂鬱症成了新文明病之一。美國藥物食品管理局 (MedWatch, FDA) 曾要求幾種易引起不良反應或易與其他藥物產生交互作用之抗憂鬱藥的仿單標示變更：<sup>5</sup>

1. 含 fluoxetine HCl 成分藥品(1996 年 4 月 21 日與 2002 年 7 月 7 日: Eli Lilly, labeling change): 在仿單「注意事項」乙節增加內容，與抗癲癇藥 (phenytoin or carbamazepine)、benzodiazepines: diazepam, alprazolam、精神病治療藥物(haloperidol, clozapine, pimozide)、抗凝血藥 (warfarin)併用時會出現之不良反應(如：心博徐緩等)或影響其藥效之注意事項。
2. 含 citalopram 成分藥品(2002 年 11 月 19 日, Forest Lab., labeling change): 增加「可能導致胃腸出血、出血性貧血、凝血酶原低下、QT prolonged、血栓等多項不良反應」之標示。
3. 含 sertraline HCl 成分藥品(2002 年 9 月 18 日及 20 日, Pfizer, labeling change): 為預防妄想症、強迫症、恐懼症患者經長期治療後復發，修訂仿單，於「禁忌」乙節增加「禁止與 pimozide、單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)併用」之標示，於「注意事項」中加註「與 cisapride 併用導致 cisapride 之藥效降低 35%」。
4. 含 nefazodone 成分藥品(2002 年 12 月 9 日, Bristol-Myers Squibb, labeling change): nefazodone 之商品名 Serzone 與 Seroquel(精神分裂症治療藥物)類似，曾有調配錯誤之報告 (dispensing error)，故在仿單中以粗體字標示該兩種製劑之英文名稱以提醒醫療人員在調配時不要看錯或拿錯藥品，其他可能引起肝功能問題標示於警語。雖然加拿大政府 (Health Canada) 因為該類藥品有導

致肝功能受損之虞，於 2003 年回收並停止販售該成分藥品，然而美國 FDA 考量該類抗憂鬱劑所引起之肝功能問題，可藉由監視肝功能指數而降低其不良反應，並未將該類藥品下市。

5. 含 paroxetine 成分藥品(2003 年 6 月 19 日, GlaxoSmithKline, labeling change): 基於 paroxetine 用於 18 歲以下兒童及青少年的臨床試驗結果，發現兒童使用該類藥品有提高自殺傾向之危險，但不確定是因為藥物所導致之自殺傾向或因為原有疾病之自殘行為所導致。<sup>6</sup> FDA Talk Paper 要求 paroxetine 之廠商在仿單中增加「處方用藥須知」，並增加新附註：禁止用於治療 18 歲以下兒童

或青少年之憂鬱症 (Major Depressive Disorder, MDD)，於同年 10 月 27 日以 Public Health Advisory 提出警訊：服用抗憂鬱藥應嚴密監視自殺傾向。<sup>5</sup>

2004 年 3 月 22 日 FDA 要求 10 種抗憂鬱藥品(bupropion、citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine)之藥廠應於仿單中特別加註「嚴密監視患者，以防其發生自殺行為」之警語，以提醒醫療人員、患者及健康照護者，不論對於小孩或大人使用抗憂鬱劑時，尤其在用藥初期或改變劑量期間，應嚴密監控病情變化。

**表一 衛生署核准之抗憂鬱藥與使用時應小心監視之併用藥物(特別是老年人)**

藥品學名	禁止併用藥物	應小心監視之併用藥物
三環類抗憂鬱藥 (TCAs)	單胺氧化酶(MAOIs)或其他 TCAs	降血壓藥(如:guanethidine monosulfate)、甲狀腺治療藥物、鎮靜/安眠劑、仿交感神經藥物(如:epinephrine)
Fluoxetine HCl	MAOIs	warfarin sodium, haloperidol, clozapine, alprazolam, triazolam, carbamazepine, beta blockers, cyclobenzaprine HCl, lithium, serotonergic drugs
Sertraline HCl	MAOIs	TCAs, warfarin sodium, haloperidol, cimetidine, diazepam, tolbutamide, lithium, serotonergic drugs
Paroxetine HCl	MAOIs	warfarin sodium, haloperidol, lithium, digoxin, procyclidine, phenobarbital, cimetidine, theophylline, phenytoin, serotonergic drugs
Citalopram HBr	MAOIs	TCAs, metoprolol, cimetidine, lithium, serotonergic drugs
Fluvoxamine maleate	MAOIs, cisapride	warfarin, alprazolam, midazolam HCl, triazolam, theophylline, lithium, serotonergic drugs
Bupropion HCl	MAOIs, 其他含 bupropion 藥品(如: zyban)	levodopa
Venlafaxine	MAOIs	cimetidine, serotonergic drugs
Nefazodone HCl	MAOIs, cisapride	digoxin, haloperidol, propranolol, serotonergic drugs
Mirtazapine	MAOIs	serotonergic drugs, 抗組織胺類藥物, alpha1-adrenergic antagonists(如: doxazosin mesylate), 酒精

參考自 Roger JC. Antidepressant drug interactions in elderly.<sup>7</sup>

## 台灣抗憂鬱藥物之使用情形與不良反應

有關 FDA 要求仿單修訂的 bupropion 等 10 種抗憂鬱劑成分，目前行政院衛生署亦曾核准該 10 種成分，總計有 77 張許可證，所核准之適應症及其使用藥物期間應謹慎監視的不良反應詳列如表一。<sup>7</sup> 國內臨床上用得最多的為含 fluoxetine 成分製劑，如百憂解(Prozac<sup>®</sup>)。其中 bupropion (至 2009.05.06 監視期滿)、mirtazapine (至 2008.09.13 監視期滿)、nefazodone (至 2008.03.19 監視期滿)、venlafaxine (至 2005.11.04 監視期滿) 和 escitalopram (至 2011.04.13 監視期滿) 仍屬監視中新藥。此外，含 nefazodone 成分抗憂鬱劑雖已經衛生署核准，但迄今仍未輸入台灣。依據衛生署藥物不良反應通報中心之資料(自 1998 年至 2004.03 止)顯示如表二，<sup>8</sup> 大部分的通報資料多屬可預期之不良反應且相關注意事項亦已刊載於所核准仿單中。由於「自殺傾向」的定義並沒有統一，與病情發展所引發的「意外性傷害 (accident injury)」或「自殘行為」常混淆不清。國內曾有疑似因使用 venlafaxine 而自殺通報案例，經專家評估後，認為應是病情發展所導致之自殺行為，無法確認係因使用藥物產生之不良反應。雖然國內尚無確切

「蓄意自殺」之不良反應通報案例，也不能排除患者使用抗憂鬱藥時沒有此危險性，衛生署特別發布新聞，並公告，抗憂鬱劑仿單加刊注意事項。提醒醫師或患者，於使用此類藥物時，尤其是使用藥物初期或長期治療之患者，應提高注意，並且應於停藥前告知醫師，以免產生禁斷現象之不良反應。

## 結語

衛生署為保障國人用藥安全，除對藥品進行上市前審查外，對已上市藥品亦持續監視其安全及療效，並進行再評估機制。經衛生署參考各醫藥先進國家之處理情形，並就國內實際使用該藥品所引發之不良反應情形，以及國內現有治療藥物之狀況，將相關資料送交藥物審議委員會討論評估後辦理相關事宜。衛生署亦隨時追蹤國內外藥物不良反應資訊，並監督國內藥廠是否配合政府採取藥物安全相關處理措施。對於 FDA 要求仿單變更的 10 種抗憂鬱劑成分，衛生署藥物審議委員會評估後，認為應於上市抗憂鬱劑仿單注意事項中加註「服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為」，以避免發生服藥後產生憂鬱症惡化之情事，衛生署並於 93.05.10 以衛署藥字第○九三○三一七○五四號公告相關措施。

表二 1998 至 2004/3 期間，藥物不良反應通報中心通報案例資料

懷疑藥品成分/ 許可證張數	主要不良反應	件數	備註	主要輸入國家
Fluoxetine/28	失眠、噁心、嘔吐、皮膚紅疹或盜汗、無力或疲倦、顫抖、嗜睡、視力模糊、尿液滯留	26	無腸胃出血或出血之不良反應報告，亦無與 Aspirin 併用導致不良反應之通報資料。	西班牙
Citalopram/10	噁心、嘔吐、眩暈、鎮靜作用、低血壓及心博徐緩	5		丹麥
Fluvoxamine/4	蕁麻疹(urticaria)	1		荷蘭
Mirtazapine/4	頻尿、腹脹、頭痛、暈眩、緊張、舌炎等	5	監視中新藥(2008.09.13)	荷蘭
Paroxetine/5	視力模糊、昏睡、PT prolong(凝血時間延長)、皮膚炎、心神不寧或夢遊等	8		英國
Sertraline/5	失眠、鎮靜作用、暈眩、焦躁不安、盜汗、噁心、嘔吐、顫抖、皮膚紅疹或蕁麻疹、白血球低下	21		澳洲
Venlafaxine/10	乾渴、頭痛、失眠、暈眩、噁心、嘔吐、皮膚紅疹、全身無力、心悸、血壓上升或下降、顏面神經不協調	19	監視中新藥(2005.11.04)	愛爾蘭
Bupropion/3		0	監視中新藥(2009.05.06)	澳洲
Nefazodone/4		0	1.Bristol-Myers Squibb Canada 正式停止販售所有含 nefazodone 成分製劑，並自 2003 年 11 月 27 日止，回收所有產品。 2.FDA 加註肝功能監視等注意事項，並未撤離市場	自核准日起並未輸入台灣
Escitalopram/4			監視中新藥(2011.04.13)	丹麥 2004/4/13 發證
總計/77				

參考資料：

1. 陳志堯、薛又仁、顏宗賢：抗憂鬱藥，最新圖解藥理學，合記圖書出版社 1999:119-65.
2. 周先樂：治療情緒性精神違常的藥物，藥理學(上)，藝軒圖書公司 2003: 365~374.
3. Edwards JG, Anderson I, Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. University of Southampton, Faculty of Medicine, Health and Biological Sciences, Department of Psychiatry, Royal South Hants Hospital, England. Drugs. 1999; 57 (4): 507-33.
4. BBC news, Health, 3 March, 2004, available from URL: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3526703.stm>  
<http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframetwork/csm/csmhomemain.htm>
5. MedWatch, FDA, U.S.A.,safety information, available from URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/mdd.htm>
6. Paxil-Seroxat News, available from URL: [http://www.prozactruth.com/clinical\\_trials.htm](http://www.prozactruth.com/clinical_trials.htm)  
<http://www.prozactruth.com/paxilnews.htm>  
<http://www.ahrp.org/risks/PaxilWarning2a.jpg>  
<http://www.ahrp.org/risks/PaxilWarning2b.jpg>  
<http://www.number-10.gov.uk/output/Page3851.asp>
7. Roger JC. Antidepressant drug interactions in elderly. Postgraduate Medicine on line. 1999; 106 (6).
8. 行政院衛生署全國藥物不良反應通報中心 available from URL: <http://adr.doh.gov.tw>
9. 行政院衛生署核准之 bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine 藥品仿單。

## 九十二年度藥害救濟審議案例分析

林國華<sup>1</sup> 高純琇<sup>1,2</sup> 回德仁<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會、<sup>2</sup>臺灣大學醫學院藥學系  
審稿：彭芳谷（前台北榮民總醫院院長）

### 前言

藥物科技之發展有其極限，人類亦無法預知藥物可能發生之所有危險。為保護藥物消費者權益，健全醫藥產業發展，俾使正當使用合法藥物，卻因其不良反應導致死亡、殘障或嚴重疾病者，能獲得迅速救濟，衛生署乃參考日本、德國解決藥害事故之立法經驗，並配合我國之環境現況，規劃藥害救濟制度並採分段方式進行。同時，衛生署呈請行政院同意，以「保護用藥者的權益，使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟」為宗旨，捐助成立「財團法人藥害救濟基金會」，成為藥害救濟專責機構，使藥害救濟無論在政策的擬定及業務的執行上更具一貫性、連續性。<sup>1</sup>

而「藥害救濟制度」施行迄今亦已邁入第五年，藥害救濟申請案件之辦理情形及相關成果，亦是主管機關及社會大眾所關注之焦點，為使案件辦理能更具時效性、案例分析能更具即時性，本會乃於九十二年度下半年完成藥害救濟資訊管理系統建置，將所有申請案件相關資料導入資料庫

管理模式，進行多維度因素（如：使用藥物、處方醫院、發生地區等因素）綜合分析，期能藉由先進之資訊分析技術，提供醫藥界對於提升用藥安全更多的資訊與協助。

### 九十二年度藥害救濟審議案例結果與分析

衛生署藥害救濟審議委員會於九十二年度共審定 95 件藥害救濟申請案。依照現行全國藥物不良反應通報中心之權責地區劃分，來自北、中、南及東區之申請案件數，分別有 39 件、25 件、26 件及 6 件（其中 1 件申請案例之發生地區，同時包括北區及南區）。其所申請救濟類別中，死亡、障礙及嚴重疾病之案件數，分別為 32 件、10 件及 53 件。而當事人之性別則以女性 52 件高於男性的 43 件；其平均年齡則為 49.6±22.1 歲；其中年齡不到 10 歲之兒童約佔 6.3%，而高於 70 歲之老年人則佔 20.0%（詳見表一）。

經審定給予救濟之案例數共 34 件，其類別包括「死亡」10 件、「障礙」1 件及「嚴重疾病」23 件，給付總金額達一仟五百餘萬元，給付比率為 36%（表二）。「死亡」10 件中，

有7件係因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應(如:史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症),2件發生急性肝衰竭,1件發生過敏性休克,最後造成病患死亡。「障礙」1件則是病患接受手術而於麻醉過程中,發生過敏性休克之不良反應而獲得救濟。「嚴重疾病」23件中,高達92%(21件)的個案均因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應,其餘則因為發生橫紋肌溶解(1件)及急性腎衰竭(1件)等不良反應而獲得救濟。

此外,在61件不符藥害救濟要件之個案中(詳見表三),20件為所申請救濟之可疑藥物與臨床疾病並不相關,3件為藥害救濟法施行前已發生之藥害,5件為常見且可預期之不良反應,1件則因藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度等而審定不予救濟。值得特別注意的是依現行藥害救濟法相關內容,有13件為「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」及19件為「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」。檢討其不予救濟原因則為未經醫師診療逕自購買並服用處方藥物而發生不良反應,使用中草药疑似產生不良反應而中草药目前尚未納入藥害救濟制度,使用之藥物符合臨床醫療經驗但該藥物之許可證尚未收載所治療之適應症等。

表一 九十二年度藥害救濟審議案件基本資料

變項名稱	個案數	百分比(%)
發生區域		
北區	39*	40.5
中區	25	26.3
南區	26*	26.9
東區	6	6.3
個案性別		
女	52	54.7
男	43	45.3
申請救濟類別		
死亡	32	33.7
障礙 <sup>#</sup>	10	10.5
嚴重疾病 <sup>+</sup>	53	55.8
個案年齡(歲)		
<10	6	6.3
10~19	5	5.3
20~29	5	5.3
30~39	12	12.6
40~49	19	20.0
50~59	11	11.6
60~69	18	18.9
70~79	12	12.6
>80	7	7.4
Mean ± SD	49.6±22.1	—

\*有一個案發生地區同時包括北區及南區。

<sup>#</sup>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。

<sup>+</sup>適用藥害救濟法之嚴重疾病,限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、需作處置以防止永久性傷害者。

表二 九十二年度藥害救濟申請案件類別

變項名稱	個案數	給付總金額(元)
給予救濟(n=34)		
死亡給付	10	12,900,000
障礙給付	1	1,800,000
嚴重疾病給付	23	567,492
不予救濟(n=61)		
死亡案例	22	—
障礙案例	9	—
嚴重疾病案例	30	—

**表三 申請案件不予救濟之原因**

分類	個案數	百分比(%)
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	13	21.3
本法施行前已發見之藥害	3	4.9
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	1	1.6
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	19	31.2
常見且可預期之藥物不良反應	5	8.2
與使用藥物無關	20	32.8

**討論**

「藥害救濟制度」自八十八年施行以來，截至九十一年底受理藥害救濟申請案件共計 278 件，其中符合申請要件者有 265 件；完成病歷調查之申請案計 244 件，完成藥害救濟審議有 223 件，符合藥害救濟並獲得藥害救濟給付者共計 89 件，給付率達 40%。獲得給付者中有 25 人獲死亡給付、4 人獲殘障給付及 60 人獲嚴重疾病給付，給付金額總計達三千二百餘萬元。將九十二年度執行結果與之前（八十八至九十一年度）作一比較，分別列於表四及表五。結果顯示九十二年度以因使用抗癲癇類（如：phenytoin、carbamazepine）、非類固醇抗發炎類（如：sulindac、mefenamic acid 及 naproxen）、抗微生物感染類（如：cephalexin、tetracycline 及 sulfamethoxazole + trimethoprim）等

藥物而導致嚴重皮膚不良反應（如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、多型性紅斑）達 28 件為最多，佔總救濟件數的 82.4%。在八十八至九十一年度案件中，亦有類似的現象，共 65 件發生嚴重皮膚不良反應，佔總救濟件數的 73.0%，排名第一。這些可疑藥物及其發生之不良反應皆可參考已出版的藥物安全簡訊。<sup>2,6</sup>

**表四 獲救濟給付案例之可疑藥物分析比較**

可疑藥物	案例數(%)
八十八至九十一年度 (n=89)	
Carbamazepine	29 (32.6)
Phenytoin	10 (11.2)
Allopurinol	9 (10.1)
Anti-TB drugs	4 (4.5)
Cefazolin	3 (3.4)
九十二年度 (n=34)	
Phenytoin	12 (35.3)
Carbamazepine	7 (20.6)
NSAIDs	5 (14.7)
Anti-TB drugs	3 (8.8)
Allopurinol	2 (5.9)

而將九十二年度不符合藥害救濟要件之 61 件申請案例進一步分析時，則發現有 38 件案例（佔 62.3%）所使用藥物與不良反應之發生是具有相關性的。資料顯示以可疑藥物為 carbamazepine 佔 13 件為最多，allopurinol 佔 8 件次之；而所發生之不良反應亦是嚴重皮膚不良反應（如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、多型性紅斑）達 27 件為最多，佔 44.3%（詳見表六）。而當事人未獲救濟的主要原因則為

使用之藥物符合臨床醫療經驗但該藥物之許可證尚未收載所治療之適應症，依據藥害救濟法第十三條第八款，不得申請藥害救濟。

**表五 經審定給予救濟案例之不良反應種類**

不良反應種類	案例數
<b>至九十一年底</b>	
Skin and subcutaneous disorders	65
Immune system disorders	11
Hepato-biliary disorders	4
Blood and lymphatic system disorders	4
Nervous system disorders	2
General disorders and administration site conditions	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1
<b>九十二年度</b>	
Skin and subcutaneous disorders	28
Immune system disorders	3
Hepato-biliary disorders	2
Renal disorders	1

**表六 九十二年度申請案例與不良反應可能相關案件之可疑藥物**

可疑藥物	案例數(%)
<b>給予救濟 (n=34)</b>	
Phenytoin	12 (35.3)
Carbamazepine	7 (20.6)
NSAIDs	5 (14.7)
Anti-TB drugs	3 (8.8)
Allopurinol	2 (5.9)
<b>不予救濟 (n=38)</b>	
Carbamazepine*	13 (34.2)
Allopurinol*	8 (21.1)
NSAIDs	4 (10.5)
Anti-TB drugs	1 (2.6)
Phenytoin	1 (2.6)

\*有一個案同時使用 allopurinol 和 carbamazepine

## 討論

經由九十二年度之藥害救濟申請案例之綜合分析後，可知使用藥物與發生不良反應具相關性者達 72 件，佔總案件數的 75.8%；其中病患因使用藥物而發生嚴重皮膚不良反應者亦達 55 件，佔總發生件數的 76.4%。故在此特別提醒臨床醫療人員務必謹慎使用藥物，尤其當使用於非衛生署核定該藥物之藥物許可證所載之適應症或效能時，除應確實告知病患及服藥後相關注意事項外，亦需謹慎評估使用之必要性。而病患使用藥物時亦應隨時注意全身皮膚、黏膜是否出現紅疹、水泡、潰瘍等症狀，如有前述症狀發生時應立即停止服藥並儘速就醫，以保障自身之健康。

## 參考文獻

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. 鄭美貴。藥害救濟案例分析－Allopurinol，藥物安全簡訊 2003；創刊號:16-18.
3. 于怡文。藥害救濟案例分析－Phenytoin，藥物安全簡訊 2003;1:16-20.
4. 徐尚為：急性藥物肝炎，藥物安全簡訊 2003;2:16-21.
5. 高純琇、戴瓊芳：藥害救濟案例分析－Carbamazepine，藥物安全簡訊 2003;3:16-20.
6. 黃瓊嬋：藥害救濟案例分析－Antimicrobial Agents，藥物安全簡訊 2003;5:18-28.

## 國際上藥品再評估制度與風險管理機制介紹

尤耀德<sup>1</sup> 高純琇<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會 藥物安全組、<sup>2</sup>臺灣大學醫學院藥學系

### 前言

我國藥事法第四十八條明訂「藥物製造、輸入許可證在有效期間內，基於維護健康及確保藥物安全與醫療效能之原因，中央衛生主管機關得重新評估，必要時並得撤銷之，以維國內安全用藥的環境」。闡明政府除了應對藥物上市核准嚴格把關外，也應透過「藥品再評估」機制檢討上市後藥物使用的安全性現況，以即時採取適當行動，減低國人使用藥物潛在的安全性疑慮。全國藥物不良反應通報中心期透過計畫的執行，配合衛生署建立與辦理「藥品再評估」及「風險管理機制」。因此，藉由本文審視國際上先進各國藥物上市後安全監視(pharmacovigilance)制度，以提供國內在藥物安全監視應採行制度的參考。

有鑑於全面性藥品再評估耗費相當大的人力資源且不易執行，同時國內也普遍存在著藥品廠商對於藥品上市後使用所應負責任與角色認知不足的現象，政府執行監督的機制仍有許多推展空間，因此與衛生署研議，以重點式篩選上市年代久遠而具安全使用疑慮的老藥及監視中新藥，進行安全性再評估，以建立完善

的風險管理機制，使國人擁有安全用藥環境。

### 藥物上市後安全監視機制與風險管理介紹

藥物上市後安全監視(pharmacovigilance)，是指上市後藥品在大規模廣泛臨床使用下的「藥品安全性」監視機制。也就是說，使藥品上市後之用藥的安全性疑慮減到最低的機制。

近年來藥物流行病學學者與各個國家的政府部門，針對藥物上市後藥品安全監視提出的策略，概括可以分為三部分，第一部分是找出藥品使用潛在的安全性問題(hypothesis generating step)，最常使用的策略是透過建立自動性藥品不良反應通報系統，以偵測出潛在的藥品安全議題。第二部分是利用科學方法來驗證前述潛在的藥品安全性問題(hypothesis testing step)，最常使用的研究策略如：案例對照研究(case-control studies)、世代研究(cohort studies)、隨機性控制試驗(randomized controlled trials)、登記性研究(registries)、調查報告(surveys)等。<sup>1</sup>第三部分則為藥品安全性問題的處理機制，包括透過用藥教育、仿單修

改、限制藥品開方與使用等。

而到底政府、藥商、醫療人員、民眾在藥物上市後監視機制中應該扮演什麼角色、負起何種責任？如何彼此溝通？透過適當機制減輕超出預期風險的用藥疑慮，使不良事件的發生能減到最低，誠為先進國家近年來積極規劃的重大藥事政策。

### 從藥品不良反應通報到藥品風險管理行動

從西元 1968 年世界衛生組織設立跨國性藥品上市後監視系統後，藥品不良反應通報系統的建制，是各國與國際藥品安全的運作模式接軌必備的制度，<sup>2</sup> 也是最常用來收集藥品使用潛在安全性問題的機制之一。此種機制其系統的建制與執行成本並不高，且透過有經驗的評估者的參與監督下，能提供相當多有用的分析結果。<sup>3</sup>

現行美國 FDA 的 MedWatch 系統，為一個自動性通報系統，收集的通報案件經過編碼建成電子資料庫後，由約 20 位以上以臨床藥師背景為主的安全評估人員，依藥品大類分組進行例行性分析。評估重點是放在辨視出新類型的嚴重 ADR 案例訊號 (signal)，再連同與該藥品同類型的通報案例一併分析。此時為求內容完整性，必要時會聯絡通報者 (通常是醫療人員) 進一步取得重要案例的臨床資料，這個步驟往往相當耗時但卻很重要，接下來再進行藥品相關性分析。另一方面，同時進行文獻回顧以

及向相關單位取得全國性的藥品使用資料，收集該藥品造成的副作用發生率、危險因子等資訊。由評估人員整合所有資訊進行評估。一般來說，在評估時相當倚重臨床觀點的判斷，所完成的安全性訊息評估報告，通常包含通報完整且不具干擾因素的案例部分，與其他較不完整或含有其他干擾因子案例部分，以利後續決策形成。之後，必要時應與藥品廠商展開對話，以進行風險管理機制。<sup>4</sup>

在歐盟各國除以法律規定藥品廠商的產品需負起產品安全責任外，多各自成立其 ADR 通報系統，澳、法、葡、西、瑞典等國以法律強制醫事人員的 ADR 通報責任，其他各國則為自願性通報，<sup>5</sup> 各國受理通報案件與評估的方式整理如表一所列。各國對接受 ADR 通報的單位架構與後續的流程略有不同，不過皆是依據歐盟所訂的共識來建構，包括收集在合理使用下的藥品不良反應、藥品使用資料，蒐羅誤用與濫用藥品訊息，以科學方法評估及確保藥品上市後安全性。各歐盟國家的藥品上市後監視系統會將所收集之資訊皆彙整於 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (簡稱 EMEA)，藉由此平台機制整合歐盟國家藥品安全性資料，形成風險管理的決策與共識。各歐盟國家對 ADR 通報資料都將之鍵入資料庫進行編碼分類，不過英國則僅將通報表圖像拷貝留存。藉由鍵入資料前人工分析、鍵入

表一 歐洲各國藥物上市後監視系統整理 5,9

國名/成立年度	通報模式	ADR 通報步驟/相關網頁	案件評估與後續決策形成方式	提供大眾/醫療人員藥品安全資訊方式
德國/1978	自願	醫療人員→醫事機構委員會→全國性中心 任何資訊→藥廠↗	全國性中心專家(有時為諮詢性委員會)案件評估；委員會至少每兩個月召開提出措施建議	例行性發表新聞稿，並於專業期刊登出相關資訊
希臘/1986	強制	任何資訊→全國性中心	全國性中心專家及諮詢性委員會案件評估；另成立藥物安全監視委員會至少每兩個月召開提出措施建議	新聞稿，並於科學期刊登出相關資訊
愛爾蘭/1969	自願	任何資訊→全國性中心	全國性中心進行案件評估與訊號偵測；另成立藥物使用與副作用委員會每兩個月召開，做進一步評估及提出措施建議	對醫療人員發佈藥品通訊 (drug bulletin)
義大利/1980	強制	核心醫院與大學進行 ADR 監視系統↘ 任何資訊→全國性中心	全國性中心專家案件評估；成立全國性藥品委員會每週召開、以及高層衛生政務會議每個月召開，做進一步評估並提出措施建議	對醫療人員發佈藥品通訊 (drug bulletin)
荷蘭/1963	自願	任何資訊→5 個設立於醫院的區中心→全國總中心	區中心與全國中心協同進行案件評估；成立諮詢性委員會做進一步評估、提出建議給醫療評估理事會	新聞稿與醫訊出版
葡萄牙/1992	強制	任何資訊→全國性中心，正擬成立區中心	不定期召開諮詢性委員會議進行案件評估與訊號評估；再由藥物安全監視委員會提出建議	出版季刊、新聞稿
西班牙/1983	強制	任何資訊→18 區中心→全國總中心	成立諮詢性委員會進行案件評估；再由藥物安全監視委員會每年召開四次以提出建議	每年出版 2-4 刊藥品安全通訊、新聞稿
英國/1964	自願	任何資訊→4 區中心、全國總中心	由全國性中心進行案例評估；由藥物安全監視次級委員會議每次召開五次以提出建議；由每月召開兩次的安全顧問委員會對藥品規範提出建議。	出版藥品季刊
芬蘭/1966	自願	核心醫院 ADR 監視系統→全國性中心 任何資訊→全國性中心	全國性中心聘專家進行案件評估並就非重大問題提出相關規範建議；成立安全與療效評估委員會就重大問題提出相關建議。	新聞稿、出版雙月刊
法國/1975	強制	醫療人員→31 個醫院區中心→全國總中心 任何資訊→藥品廠商→全國總中心	區中心進行案例評估、總中心進行進一步評估與訊號偵測、每兩個月召開顧問委員會議評估訊號證據強度、並經科技委員會確認之下，交由全國性委員會參考其意見與提出藥品規範建議。	新聞稿

後定期的自動偵測，篩選新的藥品不良反應型態、嚴重死亡不良反應，訊號偵測條件通常沒有一定的篩選閾值，有的採用當同藥物同類型通報達三個案例、或該藥品某副作用超過其他藥物的通報率一定的比率等。<sup>6, 7</sup> 而訊號偵測通常是由中央機關來進行，再經由設置的委員會議（例如法國的 Pharmacovigilance Technical Committee）討論決定是否要進行警訊的確認與分析後，再交由一諮詢性委員會（advisory committee，如法國 Pharmacovigilance Commission）匯集相關領域專家意見，先透過 EMEA 與各國交換意見，再由各國最高衛生行政機構與藥品廠商進行風險管理政策的制定與執行。<sup>8</sup>

日本是由厚生勞動省來主持 ADR 通報系統，並於 1997 年立法修訂通報流程，稱為 Reporting System of Safety Information on Drugs etc.。明訂醫師、牙醫師、藥師、及藥品業者有責任通報 ADR。另外，藥品業者有義務通報任何用藥後發生的相關感染事件，在 30 天完成通報任何已知與未知的嚴重 ADR、15 天完成通報任何死亡案件以及仿單上未列載的嚴重 ADR，並由厚生勞動省的 Central Pharmaceutical Affairs Council 成立的 ADR Investigation Committee 審查，討論進一步規範藥品業者的行動。<sup>10</sup>

## 政府與藥品業者在藥品風險管理的角色

### 一、FDA 與藥品業者

美國於 1960 年代初國會規定所有藥品不良反應須通報至 FDA，80 年代進一步規定藥商須於新藥上市的前三年中每季向政府報告該藥品的不良反應資料，也就是醫療人員自發性通報 ADR 之外，藥業界須將所有收集到的 ADR 通報至 FDA，而 FDA 利用這些通報資訊著手進行藥品仿單的更新，在少數的情形下，會對藥品是否繼續上市進行評估。

西元 1999 年，美國 FDA 成立的藥物風險管理現況評估工作小組<sup>11</sup> 的報告中指出，FDA 過去主要著力在偵測新的、藥品上市前未發覺、在一般的醫療使用方式下產生不可預期的 ADR。對於一個藥品安全性議題，FDA 除了透過評估藥品在特定使用狀況下，不良反應的發生情形（發生率、嚴重度等），並邀集相關人士成立諮詢性委員會對特定議題公開討論、並與各界（如醫療人員、消費者、病患團體、工業界、學界）交換意見，以了解藥品使用風險是否超出可接受的限度。而在建立整個藥物風險管理中，藥品研發至臨床使用的各個環節的參與者，都扮演著重要的角色，FDA 的角色則在致力於藥品上市後的風險審查(risk assessment)，透過管理藥品上市核准與否進行風險管理。該工作小組建議 FDA 針對上市

後藥品的各種管理措施應作進一步整合，與政府相關機關、醫療人員、以及利害關係者共同合作降低藥品風險，一同審視風險管理的執行架構，提出改善與檢討。

FDA 依 PUDFA III 要求成立之風險管理工作小組(由 FDA 的 CDER 與 CBER 部門的官員組成)，目的在建立藥品或生物製劑風險管理的行動指引，於 2004 年五月發表了三份指引草稿(draft guidance)，包括(1)藥品上市前風險評估 (Premarketing Risk Assessment)、(2)藥品優良安全監視規範與藥物流行病學評估(Good Pharmacovigilance Practice & Pharmacoepidemiologic Assessment)、(3)建立與執行風險消弭行動方案 (Development and Use of Risk Minimization Action Plans)，並公開邀請各界對該草稿提供建議與評論。以下針對(2)、(3)進行介紹。

### 藥品優良安全監視規範與藥物流行病學評估草稿<sup>12</sup>

這部分包括經由自動性通報系統的運行，建立一個有效能可偵測出安全疑慮訊號的系統。FDA 建議藥商能積極地依優良通報規範 (Good Reporting Practice) 執行通報，在通報及追蹤不良反應案件時取得最完整資訊，並鼓勵藥商能訓練具醫事背景人員來詢問案件通報者。並建議在完整的通報資訊下，針對嚴重的、過去仿單上未標示的事件，偵測藥品安全

性訊號(safety signals)，並蒐集各類資料庫與文獻回顧，完成案例系列(case series)分析。也可依資料探勘(data mining)方法搜尋藥品安全性問題。

常被偵測出的安全性訊號型態包括新的、仿單未標示的嚴重不良事件、已知的不良事件其嚴重度或發生案例顯著增加、新的藥品交互作用、特定族群使用的安全性問題、藥品名稱標示易混淆問題、不同開方行為導致的問題等。FDA 建議藥商應從現有資料中粗估通報率與發生率，以便能將這些問題列於藥品資訊中。將偵測到的安全性訊號，能彙整臨床前、藥品上市前後相關資料，進行分析與風險-利益評估 (benefit-risk assessment)，提出研究計畫或風險消弭行動方案等，並以書面予 FDA。

探討藥品安全性問題的研究分析方法，常被考慮的如流行病學研究、登記性研究、調查報告等，在規劃與進行過程中，廠商應與政府單位保持互動，必要時能適當修正計畫的執行。FDA 認為，例行的自動性通報系統足以用來進行藥品上市後監視，但在(1)上市前後發現安全性訊號時、(2)高危險群的使用尚未有適當的研究時、(3)有其他重大的安全性疑慮時，建議廠商能透過藥物上市後安全監視計畫(pharmacovigilance plan)，以消弭藥品安全性問題的發生。

### 建立與執行風險消弭行動方案草稿<sup>13</sup>

這部分提供藥品廠商如何建

立、執行及評估藥品風險消弭行動計畫，以減低藥品風險，發揮最大治療效益。目前 FDA 採取各種減少藥品風險方法，包括藥品仿單內容審查、及時要求更新藥品資訊、要求仿單標示更清楚精確內容，也顯示 FDA 相信仿單標示內容是減低藥品使用風險的基石，而僅有少部分的藥品執行風險消弭方案。

FDA 建議，根據上市前後已知的藥品風險，以明確的健康指標的改善為目標來訂定方案。所訂定的目標儘量能明確務實、易量測與遵循。因此，方案目標可簡單如“如果病患有用甲藥時，不得同時開方乙藥”。要衡量藥品的治療利益與風險間的關係是相當複雜且需要多方面的考量，總是需要依實際的狀況(case by case)來建構方案，而影響決策的重要考量包括：(1)風險比上利益的發生比率與型態、(2)風險可預防程度、(3)治療效益的可達成程度。達成方案目標的工具具有哪些？這裡所謂的“工具”是指用來減低藥品安全性風險的程序或制度，通常是透過藥品開方、調劑、治療指引，將最適合的藥品使用方式與各界溝通。因此推動方案的“工具”大致可分為三種方式：(1)教育相關醫療人員、消費者，如公告信函、廣告、舉辦教育訓練程、藥品使用手冊單張等方式；(2)建立幫助提醒機制，如填寫使用同意書、開方者核可制度、限制開方量、設計藥品安全裝置等；(3)執行效能聯結藥品使用

系統(performance-linked access systems)，如建立藥品療效監測方法；實驗室檢驗值監測；限制開方者、調劑者身份。另外，也應針對風險消弭方案的執行情形建立成效評估機制，了解方案執行前、後目標的預計及達成情形。FDA 建議廠商應將方案執行內容、與評估稽核的結果(包括所有的基本資料、分析、稽核結果、方案的修改資訊)，提供 FDA 作進一步的評估。

## 二、歐盟 European Union, EU

EU 依據 ICH 所訂 guideline 的精神，制訂藥物上市後監視法源，明訂政府機關與藥品許可證持有者應建立藥物上市後監視制度，以收集、檢視、評估可疑的藥物不良反應訊息，且政府機關與藥品廠商應共同分擔所有的訊息，使得各方都能積極參與承擔起維護用藥安全的責任與義務。<sup>14</sup>

### 藥商的角色與責任

藥品廠商在盟區應常設至少一位具上市藥物安全監視經驗且具醫事背景的人力，並向主管機關報備，以負責法律上明定的義務。其責任包括：對所有通報至藥商任何疑似藥品不良反應資料的建立與維護、向主管機關呈報資料(ADR reports、PSUR、PMS)的準備、負責藥品上市監視期的持續評估，提供藥品上市前後任何評估藥品風險/益處的相關資訊。

### 主管機關的角色

各歐盟國家的政府機關須監視藥品安全狀況、監督藥品廠商執行情況，必要時對藥品使用採取適當措施；原則上，由藥品上市前審議人員主導上市後安全監視且提供具時效性的評估與報告；對有安全性疑慮藥物利用相關資料庫進行評估；歐盟 EMEA 的藥品安全監視工作團體 (the Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) 所召集的 the Agency's scientific committee (又稱為 CPMP)，須根據審議人員的評估報告對安全議題進行證據評估，彙整意見以取得與共識，並與藥品廠商進行溝通與監督。

### 三、日本

日本是亞洲第一個以法律明定藥品上市後監視制度的國家。日本於 1980 年代，建立藥品再審查制度 (reexamination) 與再評估 (reevaluation) 制度，如圖一。而自 1993，日本發佈具法定效力之 Good Post-marketing Surveillance Practice (GPMSP，於 1997 年通過為成文法 MHW Ordinance No. 10)，期間並作過幾次修訂，內容主是規範製造、輸入、行銷藥品業者執行上市後藥品監視與臨床研究的法定責任與相關資料收集原則，以便有效地執行藥品使用風險管理。而除了前述的 ADR 通報之外，PSUR 執行辦法目前也明定於法

律之中。依此，日本 post-market surveillance (PMS) 制度之廠商責任的法源依據即告完備。於 2000 及 2001 年時，又進一步公佈“監視中新藥早期監視”執行辦法、以及藥品再審查制度中的藥品監視辦法。<sup>15</sup>

#### 1. 再審查制度 (the reexamination system) 與定期安全性報告制度

日本的新藥上市監視期，是透過藥品再審查制度，審查藥商於監視期中是否依照 GMPSP 成立一建立標準作業程序進行藥品使用風險管理，包括(1)進行上市藥品監視(post-market surveillance)：積極採取適當的評估方式，審視其產品製造品質、藥效、安全性的相關資訊；(2)監視中新藥早期監視：為新藥上市後半年內，廠商之“醫藥代表”必須極積提供醫療人員藥品安全資訊、蒐集任何嚴重不良反應與感染事件以及早發現問題；(3)用藥結果調查(use-results surveillance)：為調查藥品臨床使用時不良反應的發生率、以及藥品使用之合理性；(4)特殊調查(special surveillance)：為調查特殊族群(如孩童、老人、孕婦、肝腎功能不全者)之用藥合理性的相關資訊。必要時，需進行(5)藥品上市後臨床研究( Post-marketing clinical studies)，如藥物流行病學、藥動學的研究；並在一定期限內(如孤兒藥、延壽、增加生活品質、疾病預防藥品需作流行病學研究的藥品於發證後 10 年間；在新劑型、新複方、新成份藥品於發證後 6 年間；新用法、新劑

量藥品於登記後 4 年間)，藥商必須定期(前兩年每 6 個月，其後每年一次)整理安全性報告，並擬訂未來安全性措施，予厚生勞動省進行審查，並於到期日 3 個月內，向勞動厚生省提出再審查，以確認其藥品是否可以繼續上市或需變更原先核准的內容。

而厚生勞動省對藥商送審報告則委託醫藥品副作用被害救濟・研究振興調查機構(簡稱 OPSR)審查，針對藥商遵守 GPMSP 的執行情形及對報告中原始資料的可信度進行稽核，並交由國立醫藥品食品衛生研究所設立的醫藥品醫療器材審查中心(Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center)評估藥品的安全及療效。今年四月一日起，前述已整合由新成立的獨立行政法人醫藥品醫療器材總合機構執行，而審查結果再經厚生勞動省召開藥事・食品衛生審議會(PAFSC)討論決議後公告。

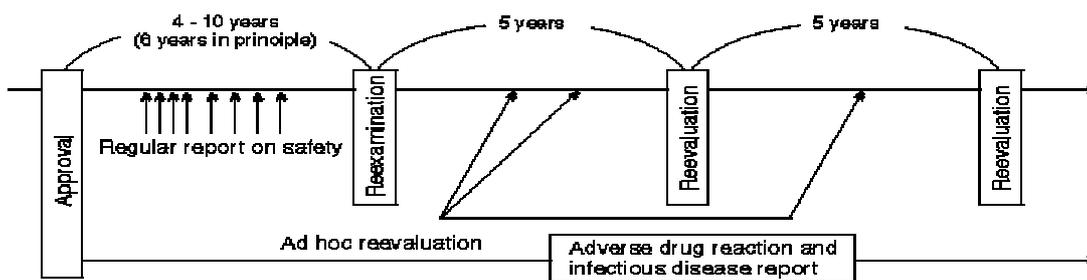
## 2.再評估制度

對已過監視期的藥品，厚生勞動省每五年透過文獻審視再評估藥品

是否發生療效、安全性、製造的問題，或是對臨床治療使用指引已大幅變更、急迫的藥品問題，依藥事法必要時可要求廠商配合進行相關的調查研究之外，還包括學名藥製劑的品質的評估系統。

## 結語

我國日前新修訂之藥事法，已將藥商應於藥品上市後執行安全監視，明列於藥事法第四十五條中，並正研議是否要求藥廠在新藥上市前幾年，廠商對其藥品執行之調查研究也應列於 PSUR，以檢送政府機關進行審議。藉此可規範藥商，改善目前廠商提供之 PSUR 內容，多以國外通報案例報告為主，而國內通報案例報告大多闕如的現象。另外，在各界交換意見形成共識下，今年六月衛生署已先後公告「嚴重藥物不良反應通報辦法草案」、「藥物安全監視管理辦法草案」，期能從藥品安全性風險管理機制的建立，進一步為國人用藥安全把關。



圖一 日本藥品上市後安全監視制度<sup>16</sup>

## 參考文獻

1. Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE, eds. Overview-Spontaneous Signalling. In Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. John Wiley & Sons Press;2002: 247-271.
2. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, National Pharmacovigilance Systems, 1997.
3. Bégaud B, Moride Y, Haramburu F. Quality improvement and statistical calculations made on spontaneous reports. *Drug Inf J* 1994; **28**: 1187-95.
4. Graham DJ, Ahmad SR, Piazza-hepp T, eds. Spontaneous Reporting – USA. In: Mann RD and Andrews EB. Pharmacovigilance. John Wiley & Sons Press; 2002: 219-228.
5. Moore N, Bégaud B, eds. Pharmacovigilance Centres. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA. Detection of New Adverse Drug Reactions. 4<sup>th</sup> edition. Macmillan Reference Press, London: 1999; 319-28.
6. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; **336**: 156-8.
7. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; **16**: 355-65.
8. Edward IR. Drug safety monitoring: an international perspective. *Ann Acad Med Singapore* 1993; **22**: 107-10.
9. Olsson S, ed. National Pharmacovigilance Systems. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 1999.
10. Pricing and Reimbursement for Pharmaceuticals, Japan. Available from: <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/Japan.pdf>
11. Managing the Risks From Medical Product Use & Creating a Risk Management Framework May 1999. Food and Drug Administration, US. Available from: <http://www.fda.gov/oc/tfrm/1999report.html>
12. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Food And Drug Administration, US. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5767dft.pdf>
13. Development & Use of Risk Minimization Action Plans. Food And Drug Administration, US. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5766dft.pdf>
14. Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations (Adopted November 2001) Available form: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/161801en.pdf>
15. Pharmaceutical Administration and Regulation in Japan 2004. Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association. Available from: <http://www.jpma.or.jp/12english/parj/index.htm>
16. Annual Reports on Health and Welfare 1998-1999 Social Security and National Life. Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw/vol2/p2c5.html>

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心  
 指導單位：行政院衛生署藥政處  
 發行人：楊漢濂  
 總編輯：回德仁  
 編輯委員：史明偉 回德仁 李炳鈺 林慧玲 高純琇 張上淳 陳本源 陳燕惠 許蓓文 謝維清  
 執行編輯：高純琇  
 顧問：王惠珀 朱夢麟 林敏雄 胡幼圓 廖繼洲  
 地址：台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓  
 電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)  
 傳真：(02) 2358-4100  
 網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>  
 印刷者：大光華印務部  
 中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄