
藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2004. Sept. Vol.7

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. Enoxaparin (Clexane [®] , Lovenox [®])相關重要警訊	2
2. AVASTIN [®] (Bevacizumab)相關重要警訊	2
3. PROTONIX [®] (Pantoprazole)相關重要警訊.....	2
4. Geodon [®] (Ziprasidone)相關重要警訊.....	3
ADR 通報新規範正式上路!	3

專題報導

Fenoverine 最新安全性報導	4
以統計方法分析全國藥物不良反應通報資料庫之心臟血管及腎臟用藥的藥物不良反應訊息	11
參加國際藥物流行病學學會第二十屆國際學術研討會心得	19

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. **Enoxaparin (Clexane[®], Lovenox[®])相關重要警訊**

美國食物藥物管理局(FDA)與安萬特藥品公司(Aventis Pharmaceuticals)提醒醫療人員 enoxaparin sodium injection (Clexane[®], Lovenox[®])於2004年六月之仿單內容修改。修改部分包括仿單的『臨床藥理』、『注意事項』、『劑量與給藥』欄，說明在嚴重腎衰竭病患，由於可能身體排除藥品能力減小，須作適當的劑量調整。而輕、中度腎衰竭與體重過輕病患不需要作劑量調整。然而，體重過輕的病患在使用藥品時仍應小心注意是否有任何出血症狀。

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

2. **AVASTIN[®] (Bevacizumab)相關重要警訊**

Genentech 公司日前更新關於 AVASTIN[™] (Bevacizumab)使用之嚴重藥物不良反應資訊。證據顯示，AVASTIN 的使用會增加嚴重動脈血栓栓塞的風險，包括腦血管意外(中風)、心肌梗塞、暫時性腦缺血以及心絞痛。致命性動脈血栓栓塞的風險也增加。在治療期間發生動脈血栓栓塞的病人應永久停用 AVASTIN。在對大腸直腸癌轉移病患進行的隨機控制試驗中，併用 AVASTIN 以及 5-FU 輸液的化療病人發生嚴重動脈血栓栓塞的風險是一般人的兩倍，而估計的發生率最高不超過 5%。發生動脈血栓栓塞的危險因子包括使用 AVASTIN 前發生過動脈血栓栓塞、65 歲以上、以及使用 AVASTIN 治療。這些事件在這些高危險群病人的發生率也較高。

AVASTIN 的仿單正在更新中，以提供更多關於動脈血栓栓塞的資訊。

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

3. **PROTONIX[®] (Pantoprazole)相關重要警訊**

惠氏藥廠(Wyeth)以及美國食物藥物管理局(FDA)提醒醫療人員，近來關於連接 PROTONIX I.V 的玻璃瓶與 IV 系統的接頭(spiked IV system adaptor)時發生玻璃瓶破損的報告。不論採取人工組裝或是使用機器輔助方式，連接 PROTONIX I.V.注射玻璃瓶與 IV 系統接頭對於藥師或護士都可能造成安全性的問題。這並非是產品品質造成的結果。惠氏並未有任何使用這些系統來注射 PROTONIX I.V.的研究，而且並未建議 PROTONIX I.V 與該 IV 系統接頭一同使用。惠氏已主動研究相關議題以瞭解情況。然而若您的服務機構決定使用類似的 IV 接頭，您應該與該接

頭製造廠商聯繫以尋求協助。

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

4. **Geodon® (Ziprasidone)相關重要警訊**

美國 FDA 要求全部的非典型抗精神病藥物(Atypical antipsychotics)之藥商，必須於藥品資訊加註可能發生高血糖(Hyperglycemia)或糖尿病(Diabetes)危險性的警語，該警語提出之警示為：使用非典型抗精神病藥物治療，有少數極端案例會發生嚴重高血糖的現象。

針對 Geodon 之高血糖和相關不良反應所提出之警訊，包括：

高血糖(Hyperglycemia)和糖尿病(Diabetes Mellitus)：

使用非典型抗精神病藥物治療的病人，曾有些與酮酸中毒(ketoacidosis)或高滲透性昏迷(hyperosmolar coma)或死亡相關之高血糖的不良反應報告，其中有極少數是使用 Geodon 的病人發生高血糖和糖尿病的報告。

如新的警語所述，使用非典型抗精神病藥物治療，仍需要審慎地監測病人可能發生糖尿病的徵兆和症狀。有糖尿病危險因子的病人，例如肥胖、家族糖尿病病史，在開始使用非典型抗精神病藥物治療前，應該要先做基礎值篩選，同時在整個治療過程也要有例行性監測，以降低產生嚴重代謝性併發症的危險性。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/GeodonDearDoc.pdf>

ADR 通報新規範正式上路!

by 全國藥物不良反應通報中心

經衛生署公告，「藥物安全監視管理辦法」與「嚴重藥物不良反應通報辦法」已分別於 93.9.9 及 93.8.31 正式上路了!依照「藥物安全監視管理辦法」，衛生署隨即於 93.10.13 公告,最新修正之新藥監視期間之安全性報告的檢送時間間隔。馬上就上 ADR 網站看看吧!

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、及 E-mail）以 E-mail 的方式（主旨請寫：索取藥物安全簡訊）寄到 adr@tdrf.org.tw，您就可以定期收到我們的藥物安全簡訊囉！！

Fenoverine 最新安全性報導

黃鈺玲醫師、陳恆德醫師、邵愛玫藥師、徐麗娟醫師
財團法人醫藥品查驗中心 藥物不良反應工作小組

藥品簡介

Fenoverine (商品名: Spasmopriv; Morfin; Fenorine) 為 phenothiazine 衍生物，屬於非抗膽鹼類 (non-anticholinergic) 平滑肌鬆弛劑，主要用來治療胃腸或生殖泌尿道的肌肉痙攣症。^{1,2} 其治療機轉經動物實驗顯示主要為抑制細胞膜上鈣離子的流通，³⁻⁵ 亦可減少電流刺激所誘發的肌肉收縮，⁴ 被視為具有使平滑肌活動同步化 (synchronize) 的作用。^{3,4} 衛生署所核准的適應症包括「胃腸道痙攣，胃、十二指腸潰瘍，痙攣性痛經，膽管尿路痙攣症狀之緩解」等。建議標準用法用量為每日三次、每次口服一粒 (100 毫克膠囊)、餐間服用；一般每日使用劑量範圍為 300 至 600 毫克。

Fenoverine 在臨床試驗中之副作用報告主要為消化道方面的症狀，例如口乾、便秘、脹氣、噁心、嘔吐等。^{1,2} 上市後安全性資訊則顯示：該藥品在少數患者身上會引發橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，並有嚴重及死亡案例，形成其安全性上之最主要疑慮。

橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)

「橫紋肌溶解症」乃是骨骼肌受某些因素影響而被破壞，引起肌細胞溶解，細胞內含物質釋出、隨著血漿循環至全身的病症，其結果往往造成各種器官功能的損害。^{6,7} 這些釋出物質包括肌紅蛋白 (myoglobin)、電解質、和各種細胞酵素 (如：creatine kinase (CK)、lactate dehydrogenase (LDH)、glutamic oxaloacetic transaminase (GOT))。臨床症狀包括肌肉疼痛 (myalgia)，肌紅蛋白尿 (myoglobinuria)，鉀、鈣、磷等電解質不平衡，和血清中 CK 值升高等表現，嚴重時可造成急性腎衰竭、休克、甚至死亡。其預後主要仰賴早期診斷與盡快給予適當的治療。在診斷上，血清 CK 值 (total serum CK) 是最敏感的指標，有助於早期診斷發現。⁶ 治療方面則主要為支持性療法：包括去除可能造成肌溶解的原因，改善電解質不平衡，補充水分以避免脫水，促進利尿使有毒物質排出，以及對急性腎衰竭的患者進行血液透析等。⁶⁻⁸ 若未能儘速診斷、治

療，則可能造成身體組織無法恢復的病變或導致死亡。

使橫紋肌遭受破壞的原因甚多，可簡單歸類為物理性因素（車禍、外力猛擊、長時間壓迫、激烈運動）、化學性因素（藥物、有毒物質）、和其他原因（感染、缺氧）。在過去最常見造成急性橫紋肌溶解症的原因，乃是戰爭或天災中所發生的撞擊與創傷；近年來則以藥物與酒精為主要因素。⁶⁻⁸ 已知可造成骨骼肌傷害的藥物與有毒物質超過 150 種，其破壞途徑可分兩種：(1) 原發性，即直接破壞肌細胞的構造或功能

藥物經原發性途徑造成肌細胞功能破壞的機制，可能與抑制鈣離子在 sarcoplasmic reticulum 的代謝、抑制 sodium-potassium ATPase 的製造、破壞肌細胞膜、和改變碳水化合物新陳代謝等有關。⁶⁻⁸ (2) 續發性，即間接促使肌細胞易遭受破壞

長時間壓迫、缺氧、創傷等都是常見可能誘發肌細胞受損的因素。舉例而言，鎮靜性藥物可能造成病人昏迷，因而導致局部肌肉長時間受壓迫，破壞肌細胞；反之，某些藥物則經由使病人意識譫妄、躁動，引起撞擊、創傷和組織缺氧，進而引發橫紋肌溶解症。

常見可能引起橫紋肌溶解症的藥物有以下幾類：⁶⁻⁸

1. 降膽固醇藥物，包括 fibric acid

衍生物(clofibrate, gemfibrozil) , HMG-Co A reductase inhibitors (lovastatin, simivastatin, pravastatin) , 和 niacin ;

2. 抗精神病藥物 (antipsychotic agents) : 可能造成 neuroleptic malignant syndrome , 其表現包括發燒、嚴重的肌肉僵硬 , 以及橫紋肌溶解症、自主神經失調、白血球計數升高等症狀 ;
3. 抗憂鬱劑 (antidepressive agents) : 可能造成 serotonin syndrome , 臨床表徵包括橫紋肌溶解症、發燒、自主神經系統失調等症狀 ;
4. 鎮靜安眠藥物 , 例如 barbiturates ;
5. 某些精神作用物質 , 例如 : 酒精、安非他命、海洛因、古柯鹼、天使塵 (phencyclidine) 等 ;
6. 其他種類藥物。

在檢視藥物與橫紋肌溶解症的關係時，有時並不容易釐清其因果關係，因為在同一位患者身上，除了所懷疑的藥物之外，可能合併有其他引發橫紋肌溶解症的因素存在，例如使用酒精、癲癇或痙攣發作、創傷等等。另一方面，若多種可能的危險因子同時存在，則發生橫紋肌溶解症的危險性也相對增加。

Fenoverine-related

rhabdomyolysis : 國內外安全性資訊**一、國外上市後安全性資訊與文獻報告**

Fenoverine 導致橫紋肌溶解症的報告，主要來自原產國法國。⁹⁻¹⁷ 該藥品於法國上市期間（1979-1995年），骨骼肌受損之相關藥物不良反應通報共 68 件，其中有兩例死亡。依據廠商分析，fenoverine 導致橫紋肌溶解症的發生率估計約為每百萬治療人日數中有一例。¹⁰ 該副作用主要發生在老年人口（患者平均年齡 62 歲），時間上通常發生於使用 fenoverine 治療後 11 天內。症狀則大多在停用 fenoverine 並經適當治療後約二到三週方趨穩定或緩解。Fenoverine 引起 rhabdomyolysis 的不良反應案例在該藥品於法國上市後即開始陸續被發現。1992 年，該國共計有四十名左右案例被集中分析，結果發現 rhabdomyolysis 多在服用該藥品數天後突然發生。由於急性橫紋肌溶解症的發生率很低，而該副作用的發生在這些個案身上皆與服用 fenoverine 有關，因此顯示 fenoverine 極有可能就是導致橫紋肌溶解症的原因。^{11,15}

Jouglard 等人從這四十名左右的患者中選取 6 名做進一步研究¹⁵。臨床分析發現：fenoverine 使用劑量皆在 300 至 600 毫克內；症狀出現

的時間從治療第 1 天到第 12 天之間不等；初始症狀包括肌肉疼痛、深茶色尿、全身虛弱等。全部個案的肌肉檢查結果皆有不正常現象，病變的性質在各病患間並不相同，包括：mitochondrial myopathy、lipid storage myopathy、sensitivity to malignant hyperthermia 或 disorder of oxidative metabolism。這些肌肉病變可能是服用 fenoverine 之後才形成的；但也可能是病患本身的基因或體質所造成，即在服用 fenoverine 之前便潛伏性地存在，而當使用 fenoverine 後才誘發出明顯的橫紋肌溶解症臨床症狀。基於後一種假說，因此建議在已知有肌肉病變的人要避免使用 fenoverine 及與其一樣隸屬 phenothiazine 結構的同類藥物。最後，不論哪一種假說，fenoverine 和 rhabdomyolysis 具有因果關係的可能性是相當高。

此外，Chariot 等人¹⁰ 針對兩名服用 fenoverine 後發生 rhabdomyolysis 的個案進行臨床與病理學分析。兩名患者年齡都在 60 歲以上，皆因腹痛而接受 fenoverine 治療，劑量為每日 300 或 600 毫克。他們在服用 fenoverine 後的第 3-4 天出現肌肉無力、全身虛弱的症狀，且後來都在沒有電解質失衡的情形下出現了暫時性的心臟電氣傳導

問題 (left bundle branch block) , 作者推論可能是 fenoverine 在高濃度時會阻礙心臟電氣傳導。其中一名個案併有使用降膽固醇藥物 (ciprofibrate) 的危險因子；她在初始症狀發生後 2 天即停藥，兩週後血中的 CK 值便恢復正常，臨床肌肉症狀也改善。另一名個案則本身有肝硬化和中度肝功能衰竭的問題，他在初始症狀出現後 5 天才停藥，後來發生急性腎衰竭需要洗腎，而且有嚴重的肝功能衰竭；最後在停用 fenoverine 後第 10 天死亡。研究人員採取兩個個案在停藥後 3-6 天的肌肉切片樣本做病理檢查，結果在心肌與骨骼肌中都發現 fenoverine 的存在。前述較嚴重的個案有典型的肌纖維壞死現象，而壞死區域並非全面均勻分佈，乃是散落在數群鄰近的肌纖維上；此表現可能與肌肉缺氧有關。作者推論 fenoverine 造成 rhabdomyolysis 的機制可能同時包括原發性 (即：對肌細胞的直接毒性) 與續發性 (即：造成缺氧而間接促進橫紋肌細胞被破壞) 兩種途徑。作者並建議：有慢性肝病變的患者和併用降膽固醇藥物的患者，應避免使用 fenoverine；且一旦出現肌肉方面的臨床症狀，便應立即停藥以防止病情惡化。

基於這些安全性資料，法國原廠在 1991 年於藥品仿單的「副作用」

欄位中增列 rhabdomyolysis，且在「警語」欄位中說明：若個案發生不明原因之肌肉疼痛，建議停用 fenoverine、並檢查血中 CK 值是否上升。1995 年後 fenoverine 在法國及義大利自動下市，主要原因即為橫紋肌溶解症的副作用問題。¹⁵

Fenoverine 自於法、義等國下市後，全球只有少數國家仍持續使用，其中並不含衛生署所定義之十大先進國。依據廠商所提供在哥倫比亞、墨西哥、新加坡、韓國、台灣、印度、泰國等七國近四年 (2000 年 1 月 1 日至 2003 年 12 月 31 日) 之不良反應通報資料作分析，若以「每人每天平均使用劑量 300 毫克、療程 6 週」來估計，過去四年中約有 634,527 名患者接受 fenoverine 治療。而此期間 rhabdomyolysis 的通報病例共有 4 件，所以 fenoverine-induced rhabdomyolysis 的發生率估計約為每百萬名接受治療的患者中發生 6.3 例。值得注意的是，以上四名案例皆發生在台灣 (其中三名來自廠商提供之上市後安全性資訊與全國不良反應通報資料，另外一名為藥害救濟審議案件)；其餘六國並未有通報案例。

二、台灣上市後安全性資訊

以台灣而言，綜合廠商及全國藥物不良反應通報系統所提供之資

料，此四年中至少有 4 件與使用 fenoverine 相關的 rhabdomyolysis 通報案例，病情經評估皆屬中至重度；其中至少有一名死亡。根據廠商所提供資料，此四年中台灣地區共處方了六百八十八萬顆 fenoverine (每顆以 100 毫克計)。若以「每人每天平均使用 3 顆、療程為 3 天至 6 週」來計算，在台灣每年約有一萬多至十九萬人接受 fenoverine 治療；因此 fenoverine-induced rhabdomyolysis 的發生率平均約為每十萬人中發生 0.5 至 7.3 人 (即百萬分之 5 至 73)。考量實際發生之個案數往往高於通報數，真正的發生率也許更高。

此四名個案皆無證據顯示其有併用他種可能引發 rhabdomyolysis 的藥物或物質，所以由 fenoverine 造成其 rhabdomyolysis 的可能性相當高。分析這些個案的危險因子發現：他們皆屬於老年人口 (年齡範圍：58-77 歲)，且都有肝臟疾患 (肝腫瘤和/或肝硬化)。這些結果符合現有文獻與其他國家的報告。值得注意的是，此四名個案與許多國外案例一樣：其 fenoverine 使用劑量皆在合理治療範圍之內，並無藥物過量的情形。有學者推論在這類個案身上，可能由於肝功能障礙，使 fenoverine 代謝速率減低，在體內累積了較高濃

度，因而增加其引發 rhabdomyolysis 的機率。^{10, 17}

針對其中一名確定死亡的案例深入分析：病人高齡 (77 歲)，患有 C 型肝炎、肝硬化、肝癌、及肝功能衰竭，因右上腹痛而接受 fenoverine 治療。在治療第 6 天出現下背酸痛之症狀，因此更改處方。新開立的藥品中包括非類固醇消炎藥物 (EM voren)，但未含任何已知會造成 rhabdomyolysis 的藥物。雖從此停用 fenoverine，卻仍在三天後 (即開始 fenoverine 治療後的第 9 天) 出現尿量減少、噁心、嘔吐等症狀。住院檢查發現血液中 CK 值高達 48048，creatinine 上升至正常值的五到十倍；診斷為橫紋肌溶解症與急性腎衰竭。雖經血液透析數次及藥物治療，仍於第 16 天死亡，死因為急性肝炎與急性腎衰竭。衛生署藥害救濟審議委員會評估認為：該個案因使用 fenoverine 而導致橫紋肌溶解症與急性腎衰竭的可能性相當高。(其中急性腎衰竭的可能原因除了橫紋肌溶解症之外，還包括使用非類固醇消炎藥物、急性腎小管壞死。) 結論認為：無法排除死亡原因與 fenoverine 無關，因此通過予以藥害救濟。

衛生署藥政處並進一步針對上述藥害案件及不良反應通報資料等安全性警訊深入進行 fenoverine 藥

品安全性之再評估，委託財團法人醫藥品查驗中心協助蒐集及回顧國內外有關 fenoverine-induced rhabdomyolysis 的安全性資訊、提出分析報告；同時亦延請臨床專家進行獨立評估。之後並經藥物審議委員會會議充分討論後，擬定適當的處理策略與行政措施。其結論包括以下幾項要點：

(1) 支持 fenoverine 可能引起 rhabdomyolysis 的證據頗多，包括文獻報告、⁹⁻¹⁷ 廠商提供之國內外上市後不良反應通報資料、全國藥物不良反應通報系統之資料、以及國內藥害案件評估報告等。此外，這些資料亦都顯示肝疾患是發生 fenoverine-induced rhabdomyolysis 的危險因子。而台灣肝疾患盛行率高，整體而言發生 rhabdomyolysis 的機率與其他國家比較起來便相對提昇。

(2) Fenoverine-induced rhabdomyolysis 的發生率依接受治療的病患人數而言，在台灣約為百萬分之 5 至 73；七國平均統計值則在百萬分之 6.3 左右；實際發生率可能比這些數據更大。儘管發生率不高，但個案往往產生嚴重後遺症，國內外皆有死亡案例。

(3) 面臨上述副作用問題，亟需有效而適當的風險管理政策，且需考量本地危險因子流行病學特徵、民眾服藥

與就醫習慣、以及專業人員的醫療行為等。目前所知可能有助於減少產生 fenoverine-induced rhabdomyolysis 的方法，主要是避免使用在高危險群病患（老年人、肝功能疾病患者），以及避免併用其他可能造成 rhabdomyolysis 的藥物與物質，例如：酒精、降膽固醇藥物等。針對上述要點逕行修改仿單內容，載明危險因子、禁忌症、警語、或相關注意事項等，可能有助於提升處方的安全性。然而，fenoverine 在台灣由非腸胃專科醫師使用的機率頗高，這些資訊恐不易被大部分開立處方的醫師所熟知。此外，即使歸納出數項主要的危險因子，亦可能過於繁瑣而使臨床醫師難以知悉遵循，或者過於簡略而遺漏關鍵資訊。尤其台灣肝疾病患者多，包括已知與未診斷之個案；對於如何完整而有效地排除此類具肝功能障礙的患者，在實際臨床執行上將遭遇頗大的困難與挑戰。

衛生署藥政處在綜合 fenoverine 國內外相關安全資訊與完整的安全性再評估結果後認為：「fenoverine 有引起橫紋肌溶解症等不良反應之虞，尤其（是在）患有嚴重肝疾病之病人，且國內 B、C 型肝炎患者眾多，病患使用該藥之危險機率高過效益。」另一方面，fenoverine 之適應症有其他安全性疑慮較低的藥品可供替代使用。基於

上述事由，使用 fenoverine 對台灣地區的患者而言整體風險效益比傾向於不利。衛生署將與廠商溝通、並給予適當緩衝期後註銷其許可證。

因此，未來國內將不再使用 fenoverine。臨床醫師宜與病患說明及溝通後，改用其他合適之替代性藥品。

參考資料：

1. Bader F. Fenoverine: a two-step, double-blind and open clinical assessments of its smooth muscle synchronizing effects. *Pharmatherapeutica* 1986; 4(7): 422-8.
2. Camarri E. Fenoverine: smooth muscle synchronizer for the management of gastro-intestinal conditions. II. A trimebutine-controlled, double-blind, crossover clinical evaluation. *Curr Med Res Opin* 1986; 10(1): 52-7.
3. De Santis D, Marrazzo R, Losasso C, et al. Pharmacodynamic profile of fenoverine, a novel modulator of smooth muscle motility. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(1): 37-42.
4. Gonella J, Lalanne C, Mironneau J. Fenoverine: a novel synchronizer of smooth muscle motility by interference with cellular calcium flow. *Curr Med Res Opin* 1987; 10(7): 427-35.
5. Mironneau J, Arnaudeau S, Mironneau C. Fenoverine inhibition of calcium channel currents in single smooth muscle cells from rat portal vein and myometrium. *Br J Pharmacol* 1991; 104(1): 65-70.
6. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(2): 206-10.
7. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1553-61.
8. Prendergast BD, George CF. Drug-induced rhabdomyolysis--mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993; 69(811): 333-6.
9. Benamouzig R, Chaussade S, Roche H, et al. [Acute rhabdomyolysis and necrotizing enterocolitis after ingestion of fenoverine]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16(8-9): 719-20.
10. Chariot P, Ratiney R, Le Maguet F, Fourestie V, Astier A, Gherardi R. Fenoverine-induced rhabdomyolysis. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(8): 654-6.
11. Chichmanian RM, Fuzibet JG, Mignot G, Dujardin P. [Acute rhabdomyolysis induced by fenoverine. 2 cases]. *Ann Med Interne (Paris)* 1990; 141(5): 490-1.
12. Dutertre JP, Asselin F, Jonville AP, Benhamou C, Autret E. [Rhabdomyolysis with acute renal insufficiency caused by fenoverine]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991; 142(7): 553-4.
13. Hardin JM, Guillebaud JC, Lallement PY, Matta B, Andrejak M. [Rhabdomyolysis associated to fenoverin therapy and complicated by acute renal failure]. *Therapie* 1992; 47(2): 165-6.
14. Hebuterne X, Chichmanian RM, Cohen HL, Rampal P. [Acute rhabdomyolysis due to fenoverine]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15(11): 861-2.
15. Jouglard J, Kozak-Ribbens G, de Haro L, Cozzone PJ. Research into individual predisposition to develop acute rhabdomyolysis attributed to fenoverine. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(10): 815-20.
16. Ouakil H, Pouchot J, Debin ML, Le Bourdelles G, Coste F, Vinceneux P. [Acute rhabdomyolysis caused by fenoverine]. *Rev Med Interne* 1994; 15(10): 695-6.
17. Sultan S, Lesgourgues B, el Attar Y, Fauvelle F, Delas N. [Acute rhabdomyolysis due to fenoverine (Spasmodipr). A case and review of the literature]. *Therapie* 1992; 47(5): 443.

以統計方法分析全國藥物不良反應通報資料庫之心臟血管及腎臟用藥的藥物不良反應訊息

吳培基、鄭珮文、陳本源
台中榮民總醫院藥劑部

審稿：林敏雄¹、賴凌平²(¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²臺大醫學院藥理學科)

前言

隨著國內對藥物不良反應通報的推動，全國的通報件數日漸增加，面對增加的藥物不良反應通報案件，要如何從建立的資料庫中找出有意義的資訊，也成為我們該思考的問題。通報案件的收集受限於主動通報的設計，資訊無法完整呈現，故資料無法以流行病學的方法分析，但對於提供藥品副作用的警示或發現新的藥物不良反應，有其必要。由通報的藥物不良反應資料庫中發現可能有有害的藥物副作用被稱為訊息偵測 (Signals detection)，這種探尋的動作被形容為「在稻草堆中尋找一根針」。¹ 一旦訊息產生了，經由進一步的評估與分析，在有足夠證據下，衛生主管單位可針對該訊息發布降低該藥物可能造成危害的措施及訊息，使藥物不良反應通報發揮功能。發現新的藥物不良反應後，困難的部分是如何確定藥物與不良事件的關聯性。到底需要多少個通報才能構成一個藥物不良反應的訊息？對一個少

見的疾病，以一個序列性的報告，約 3-5 個病例通報就可以產生一個訊息，在這些病例中，需要判斷的部分包括：通報的數量與品質、不良反應本身的特性、藥物的種類與使用的程度等。許多國家或是利用資料探勘 (Data mining)、或是統計的方法、或是機率的理論，在已建立的藥物不良反應的資料庫確認新的訊息。²⁻⁵ 最近的文獻顯示，將流行病學中計算相對危險率 (Relative risk) 及勝算比 (Odds ratio) 的方法，運用藥物不良反應訊息的偵測，已經有相當的證據顯示其可行性。⁶⁻⁹

藥物不良反應訊息探測之主要對象，基本上為在資料庫中尋找新的「藥品-症狀」的配對，該種配對在尋找的過程中，應偏重於發生機率低的且少見的藥物不良反應，而不是在仿單中極為常見的反應；為了避免錯誤，一般都會等這些少見的不良反應被通報過數次後才開始考慮確認其不良反應。接下來的問題是，還有什麼適當的方法可以使用？相對危險性

與勝算比的概念，建立在事件發生的機率與相對的次數上，從這裡面可以告訴我們，某一「藥品-症狀」配對在資料庫中相對其他配對的出現機率比值。由「藥品-症狀」配對的相對出現機率中尋找具有潛力的或危險的藥物不良反應，會比單純從出現頻率中尋找要有意義，轉換成相對危險性與勝算比可以將我們對 ADR 事件的注意力由「次數」的概念轉移至「相對機率」的概念，這種轉變有助於我們找出危險性高的藥物不良反應。因為資料庫屬於主動通報的性質，由其中計算的危險率與勝算比，只能代表通報的資料，無法對發生而未通報的藥物不良反應做同樣的推論，因此以通報相對勝算比 (Proportional Reporting Odds Ratio, PROR) 代表之。

本研究的目的希望於全國藥物不良反應通報系統的資料庫，擬以通報相對勝算比代表「藥品-症狀」配對的實質危險程度，並嘗試由此方法找出具警示性的藥物不良反應。

研究方法

一、研究設計

本研究是以回溯方式，於全國藥物不良反應通報資料庫中，先以統計的方法找出心臟血管與腎臟疾病分

類藥品中，並計算各個藥品與副作用的通報相對勝算比，將檢驗後證實有統計意義的「藥品-症狀」配對的通報案例選出，檢驗由專家評估之個案嚴重度與 PROR 值之相關性，以瞭解 PROR 值是否可作為資料庫中篩選重要不良反應的依據。另一方面，將具有統計意義的「藥品-症狀」配對與仿單資料作比較，以篩檢新的藥物不良反應訊息。

二、資料庫建立與整理

資料庫樣本取自從 87 年 1 月至 92 年 12 月期間，來自全國醫療院所自動通報的藥物不良反應案例。所有的通報表先經過北區、中區、南區與東區藥物不良反應通報中心內資深藥師做初步的評估，可疑的藥物使用 ATC coding (Anatomical Therapeutic Chemical classification)，¹⁰⁻¹¹ 不良反應症狀則使用 Costart coding (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms)¹² 進行分類與編碼。再由資深藥師確認不良反應的型態、嚴重度、是否有資料來源證實、資料完整性及不良反應與藥物的相關性等。合併專家對嚴重度高的案例評估資料一併鍵入資料庫中。選取資料庫中心臟腎臟用藥與症狀配對出現頻率大於 3 次的通報資料計算其

¹² *Drug Safety Newsletter 2004 Sept. Vol.7*

PROR 值。

三、分析與統計

通報相對勝算比

取得的資料依據不同的藥品與症狀以 2 × 2 的表格求得 PROR 值，其定義如下：

	欲分析藥品	資料庫中其他藥品
對應症狀	A	B
其他症狀	C	D

$$PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

$$PROR = \frac{[A/(A+C)]/[C/(A+C)]}{[B/(B+D)]/[D/(B+D)]}$$

$$= \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC}$$

將通報案例中的 ADR 的嚴重性給予正向給分，由 3 至 1 分依順序指定給「重度」、「中度」、「輕度」的嚴重度表現；將通報資料庫中心臟血管及腎臟用藥的通報案例依「藥品-症狀」配對的 PROR 值分成是否有統計意義的兩組，利用 Mann-Whiney U 檢定兩組在 ADR 造成的嚴重度上是否也能顯示一致的結果。

因計算 PROR 值需要計算在資料庫中藥品與症狀配對的發生頻率，如果沒有發生則無法計算，另一方面為減少通報時對藥品與產生的症狀判斷的誤差，只選取「藥品-症狀」發生頻率大於 3 次的配對，2 次以下或無發生頻率的「藥品-症狀」的資料未列入計算。

結果

全國藥物不良反應通報資料庫自 87 年 1 月至 92 年 12 月共收錄 8248 筆通報紀錄，其中心臟血管與腎臟用藥(以下簡稱心臟腎臟用藥)部分之不良反應通報共有 988 筆。表一列出這期間全部資料的統計與心臟腎臟用藥的統計。男性與女性的分布在兩者間並沒有太大的差別，年齡上兩者都在 ADR 發生大於 61 歲的人口分布佔最多(40.1 %與 60.0 %)，由平均年齡看，全部用藥造成 ADR 的通報病例為 53.27 歲，因心臟腎臟用藥造成 ADR 通報的病人為 64.12 歲；依通報年份看，通報的件數成長至 2002 年後開始穩定；就 ADR 的嚴重程度區分，全部用藥造成 ADR 與心臟腎臟用藥的 ADR 都是以嚴重性在中等程度的病人為多，分別為 56.4 %與 46.9 %；懷疑用藥通報的死亡病例為 148 例，其中懷疑藥物為心臟腎臟用藥者有 11 例。

表一、心臟血管與腎臟用藥在通報資料庫中的基本資料

性質	案件數(%)	
	總通報資料	心臟血管-腎臟病用藥
性別		
男性	4292(52.0)	505(51.1)
女性	3888(47.1)	475(48.1)
未填	67(0.8)	8(0.8)
年齡(歲) (Mean±SD)	53.27 ±22.13	64.12 ±17.18
0-20	664(8.1)	24(2.4)
21-40	1367(16.6)	44(4.5)
41-60	1995(24.2)	215(21.8)
>61	7330(88.9)	593(60.0)
未填	918(11.1)	112(11.3)
通報地區		
北區	2730(33.1)	376(38.1)
中區	1725(20.9)	175(17.7)
南區	3350(40.6)	399(40.4)
東區	443(5.4)	38(3.8)
通報年份		
1998	32(0.4)	2(0.2)
1999	284(3.4)	30(3.0)
2000	1524(18.5)	184(18.6)
2001	1831(22.2)	238(24.1)
2002	2325(28.2)	268(27.1)
2003	2252(27.3)	266(26.9)
嚴重度		
輕度	2368(28.7)	337(34.1)
中度	4654(56.4)	463(46.9)
重度	839(10.2)	148(15.0)
未填	387(4.7)	40(4.0)
ADR 後果		
死亡	148(1.8)	11(1.1)
危及生命	374(4.5)	72(7.3)
導致病人住院	1020(12.4)	183(18.5)
造成永久性殘疾	32(0.4)	1(0.1)
延長病人住院時間	647(7.8)	57(5.8)
需作處置以防永久性傷害	1589(19.3)	167(16.9)
天生畸形	12(0.1)	0(0)
其他	4323(52.4)	487(49.3)
未填	103(1.2)	10(1.0)

PROR 值

經計算心臟腎臟用藥中的 PROR 值，結果顯示有 47 對「藥品-症狀」配對具有統計意義(附件一)。表二列出前 10 種 PROR 值最高的藥品-症狀配對。在該表中可以發現，藥品與症狀的配對發生頻率多的如 Digoxin 造成的心跳變慢(53 次)(附件一)，雖然也有統計上的意義，但以相對於資料庫中其他「藥品-症狀」配對的發生的危險性來看，其 PROR 值並不是最高的，故單純由發生的次數來看，其不能代表這項特性。PROR 值在資料庫中代表該種「藥品-症狀」配對有容易發生的傾向。為了進一步瞭解 PROR 值是否適合用來發掘有危險性的「藥品-症狀」配對，我們將通報資料的 ADR 嚴重度，依照嚴重程度的正向給分後，以 Mann-Whiney U 檢驗驗證 PROR 值有意義組與無意義組，兩組的平均等級分別為 438.79 及 483.45，在 ADR 嚴重度上顯示雖然有差別(p=0.028)，但為反向的結果，即沒有統計意義的一組嚴重的程度的平均等級高於有統計意義的一組。這與最初的預測有差異。這個結果顯示 PROR 值是否有統計的意義與嚴重度並不一致。

表二 資料庫中前十種有高潛力造成危險的藥品與症狀

藥品	相關症狀	資料庫中出現頻率(次)	通報相關比率值	通報相關勝算比	費雪確定檢驗 p 值
Sildenafil	心肌梗塞	3	514.75	686.00	p<0.001
Digoxin	毛地黃中毒	9	149.74	158.49	p<0.001
Furosemide	血鉀降低	10	143.04	252.31	p<0.001
Verapamil	便秘	3	141.27	246.48	p<0.001
Amlodipine	週邊組織水腫	4	137.13	171.17	p<0.001
Lisinopril	增加咳嗽	4	95.57	473.86	p<0.001
Spiroonolactone	血鉀增高	13	94.35	337.05	p<0.001
Nifedipine	週邊組織水腫	3	86.29	99.75	p<0.001
Perindopril	增加咳嗽	10	81.67	216.11	p<0.001
Isosorbide dinitrate	頭痛	12	79.15	313.62	p<0.001

討論

由以上的結果顯示了在過去習慣以「藥品-症狀」配對的發生頻率方式認定 ADR 的危險性的方法並不足夠，除發生藥物不良反應的發生頻率外還需要考慮該藥品及症狀在整個資料庫的出現比率的問題，如此有助於利用 PROR 值發現有潛在危險的藥物不良反應。以附件一中列出的相對危險性高的「藥品-症狀」配對來看，47 對不良反應中並沒有發現新的不良反應配對，其副作用在仿單或文獻中均可以找得到，這個分析的意義應偏重在 PROR 值使用上的確定；且國內由於 ADR 資料庫建立的時間有限，資料的整理還在摸索階段，除了無法像國外使用更先進的資料挖掘技術外，^{13, 14} 另一個原因可能是資料庫的規模不夠大，在國外動則有上十萬筆的資料可以進行 ADR 的訊息分析，自不可相提並論。但是以傳統的統計的方式會是一個方便又

好使用的技術的開始。使用 PROR 值尋找新的 ADR 訊息的方法如同任何方法一樣，還是有限制的；在「藥品-症狀」配對數量在資料庫中太少時，無法有效的找出該種配對 ADR，大型的且長時間的 ADR 通報資料的收集，才有可能進行分析，找出該不良反應；這種方法的另一個限制為對單一的通報無法由這種方法發現其相對勝算比，在心臟腎臟用藥的 988 筆資料中出現小於三次紀錄的 447 筆配對，佔了全部心臟腎臟用藥通報的 45.2%，這其中所包含的 ADR 是值得重視的；從另一個角度看，只有再增加資料庫的規模，才能使隱藏在其中的單筆資料變成重複出現的配對時才有可能被發掘出來。另外資料的通報品質，會影響出現的 PROR 值，謹慎整理的資料庫會有更細緻的計算結果，但因受限於自動通報的性質，這些值都只是屬於參考的性質。Heeley 認為，如果以與 PROR 值類似

定義的相對危險值與檢定 2 x2 表的卡方檢定值作圖，出現在右上角象限的配對(相對危險值越大)，越是屬於具有高潛在危險的不良反應配對，其中越有機會找到新的不良反應訊息。⁶ 這次無法由評估表對嚴重度在有統計意義的 PROR 值與無意義的 PROR 值組中檢驗出差別，其代表的意義可能是因為嚴重度與通報相對勝算比不代表同一種性質的結果，但其中的差異還需要進一步進行研究。

結論

使用相對通報勝算比可使我們在藥物不良反應資料庫中以另一種角度找出具有潛在危險的藥物不良反應配對，這些潛在危險的配對可用來發掘新的藥物不良反應訊息。

參考資料：

1. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(6): 483-486.
2. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25(6): 393-397.
3. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13(2): 223-227.
4. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003; 26(3): 159-186.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
6. Heeley E, Wilton LV, Shakir SA. Automated signal generation in prescription-event monitoring. *Drug Saf* 2002; 25(6): 423-432.
7. Moore N, Hall G, Sturkenboom M, Mann R, Lagnaoui R, Begaud B. Biases affecting the proportional reporting ratio (PPR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(4): 271-281.
8. van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003; 26(5): 293-301.
9. 梁容禎、高純琇, Prescription-Event Monitoring-一個藥物安全監視的有效方法. *Drug Safety Newsletter* 2003; 4: 5-10.
10. Anon. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2003. 6th ed. Oslo, Norway: WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2003.
11. Anon. ATC Index with DDDs 2003. Oslo, Norway: WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2003.
12. Anon. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms. 5th ed. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, USA, 1995.
13. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4): 315-321.
14. Lanctot KL, Naranjo CA. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(2): 142-147.

附件一 ADR 資料庫中具有統計意義的 PROR 值

DRUG	COSTART 編碼	發生 頻率	PRR 值	PROR 值	費雪確定 檢定 p 值
Sildenafil	INFARCT MYOCARD	3	514.75	686.00	0.000
Digoxin	DIGITALIS INTOX	9	149.74	158.49	0.000
Furosemide	HYPOKALEM	10	143.04	252.31	0.000
Verapamil	CONSTIP	3	141.27	246.48	0.000
Amlodipine	EDEMA PERIPH	4	137.13	171.17	0.000
Lisinopril	COUGH INC	4	95.57	473.86	0.000
Spironolactone	HYPERKALEM	13	94.35	337.05	0.000
Nifedipine	EDEMA PERIPH	3	86.29	99.75	0.000
Perindopril	COUGH INC	10	81.67	216.11	0.000
Isosorbide dinitrate	HEADACHE	12	79.15	313.62	0.000
Digoxin	AV BLOCK	6	74.87	77.71	0.000
Isosorbide mononitrate	HEADACHE	10	68.61	203.83	0.000
Heparin	BLEED TIME INC	5	66.22	84.34	0.000
Warfarin	BLEED TIME INC	16	66.06	75.79	0.000
Nicorandil	HEADACHE	3	56.85	140.62	0.000
Enalapril	COUGH INC	10	52.21	86.35	0.000
Captopril	COUGH INC	15	45.13	65.81	0.000
Fosinopril	COUGH INC	7	39.66	57.70	0.000
Ticlopidine	AGRANULOCYTOSIS	5	36.57	40.06	0.000
Digoxin	BRADYCARDIA	53	35.94	53.41	0.000
Digoxin	ANOREXIA	5	35.65	36.76	0.000
Valsartan	COUGH INC	6	35.08	48.72	0.000
Warfarin	ECCHYMOSIS	4	33.03	34.11	0.000
Fosinopril	HYPERKALEM	6	32.05	43.69	0.000
Diltiazem	BRADYCARDIA	11	30.11	51.94	0.000
Digoxin	OVERDOSE	8	28.52	29.95	0.000
Warfarin	HEM	14	28.02	31.50	0.000
Betaxolol	BRADYCARDIA	2	25.96	42.60	0.002
Atenolol	BRADYCARDIA	8	24.72	38.28	0.000
Amlodipine	HYPOTENS	3	22.86	26.71	0.000
Carvedilol	BRADYCARDIA	4	21.96	32.44	0.000
Dipyridamole	HEADACHE	5	18.60	22.79	0.000
Propranolol	SYNCOPE	3	16.77	18.52	0.001
Valsartan	HYPERKALEM	3	16.10	18.62	0.001
Captopril	HYPERKALEM	6	14.96	17.00	0.000
Diltiazem	HEADACHE	4	13.65	15.76	0.000
Digoxin	ARRHYTHMIA	4	13.31	13.62	0.000
Methyldigoxin	BRADYCARDIA	3	13.07	16.09	0.001
Nifedipine	HEADACHE	3	12.89	14.77	0.002
Propranolol	BRADYCARDIA	5	11.05	13.05	0.000
Amiodaron	BRADYCARDIA	7	9.80	11.30	0.000
Ticlopidine	THROMBOCYTOPENI	4	7.22	7.70	0.003

Ticlopidine	LEUKOPENIA	12	7.11	8.77	0.000
Digoxin	PAIN CHEST	3	5.99	6.08	0.017
Dipyridamole	DIZZINESS	3	5.78	6.41	0.015
Propranolol	DIZZINESS	3	5.01	5.46	0.022
Amiodarone	LIVER FUNC	5	4.78	5.96	0.002

參加國際藥物流行病學學會 第二十屆國際學術研討會心得

尤耀德¹ 高純琇^{1,2}

¹財團法人藥害救濟基金會 藥物安全組、²臺灣大學醫學院藥學系

學會暨大會介紹

藥物流行病學 (pharmacoepidemiology) 是一個透過流行病學的方法，研究民眾藥物使用情形與效益的學門，其中最常見的是評估藥物不良反應的發生(率)及危險因子與經濟效益等。其發展是為了明瞭大眾藥品的使用現況，將原有的『臨床藥理學』及『流行病學』兩門科學作進一步的整合，應用流行病學方法來探討藥物使用、療效、安全性等議題的學門。早期以研究藥物不良反應及藥物的使用型態等藥物安全議題為主，到近期如藥事經濟學、藥物對生活品質的影響等研究的發展，也皆涵蓋在藥物流行病學的相關領域中。近年來由於資訊科技的發達，藥物流行病學的研究取材也從過去調閱醫療機構之醫療紀錄的研究方法，演變到近期使用大型健康保險電腦資料庫來作分析。

衛生署全國藥物不良反應通報系統計畫為推動，及建立我國藥物不良反應通報系統之藥物評估制度，觀摩國際間的藥物安全的分析方法與政策執行現況，由吾等二人於二〇〇四年八月參加由國際藥物流行病學

學會 (International Society of Pharmacoeconomics, ISPE) 於法國波耳多市舉辦之第二十屆藥物流行病學年會暨國際研討會。

ISPE 是一個以提倡藥物流行病學研究與推動藥物治療風險管理為設立宗旨的國際性非營利學術組織，¹ 其會員來自世界各國之製藥界、學術機構、政府組織、及其他營利或非營利機構，涵蓋流行病學、生物統計學、醫學、護理、藥理學、藥學、法學、健康經濟學、與新聞業等領域。ISPE 透過學會所成立的各類科學性論壇、定期研討會、及新聞季刊與學術期刊 (刊名為：Pharmacoepidemiology and Drug Safety) 的發行等學術性交流平台，對藥品開發、藥品遞送、藥品使用、藥價、藥品的療效等各層面，進行科學性資訊的公開交換與政策形成的討論，並提供各項相關教育課程。

本次第二十屆藥物流行病學年會暨國際研討會，聚集了超過有八百五十位來自世界各國相關領域的參與者，從二〇〇四年八月二十二日至二十五日為期四天的學術研討會

議，包括二十二日上午的基礎藥物流行病學課程與下午的進階藥物流行病學課程，而二十三日至二十五日則為與會人員的論文口頭發表、論文海報展示、多項議題討論會。

大會將論文口頭發表與討論會，依照主題的性質，區分在六個場地同時熱烈地進行。大致來說，口頭論文發表與討論會可分為：(1)藥物流行病學研究方法討論 (2)藥物與心血管疾病議題、(3)NSAIDs 的使用與副作用、(4)藥品處方使用評估、(5)藥物不良反應通報系統、藥物上市後安全性風險管理相關議題 (6)抗感染類藥物、抗精神病藥物流病研究等主題。而論文海報展示方面，共有來自各界近約五百篇的研究論文發表，包括了來自台灣學界發表的六篇論文，而本會工作人員投稿的二篇藥物安全類研究著作：The Hepatotoxicity of TZDs Observed in a Medical Center in Taiwan、The Prescribing Pattern of Carbamazepine of three Medical Centers in Taiwan。

心得報告

1. 藥物流行病學研究的趨向與藥物風險管理

隨著各種醫療相關大型資料庫的整合與建置，研究人員可以在電腦終端機前，經由資料庫的正規化、譯

碼處理，透過數學模擬(simulation)與統計方法，來探尋藥物開方與其相關副作用、疾病的流行病學相關資訊，以進行藥物安全性的評估分析，不僅可了解醫療現況，亦可提供對上市藥物的風險管理與相關醫事政策之制定參考。由許多講者的口頭論文講演，我們可見到學者們運用其智慧建立數學模式，來求證所提出的研究假說、或模擬用藥行為、或評估相關危險因子的強弱。但是同樣的，在研讀或進行一個藥物流行病學研究時，必須要能注意可能影響研究結果信度與效度的因素，例如：confounding by indication。因適應症導致的干擾，也是指在探討研究藥物與治療或副作用的因果關係時，可能會受到在開立藥物時即存在之客觀因素所干擾，這些因素(例如：病患適應症的症狀表現、醫師用藥習慣、原併用藥物種類)原即可能影響開方者之藥品選擇，然而當這些因素和所用藥物之可能副作用表現之症狀相關或相似時，則可能導致『藥品』和『某不良事件的發生』間『有相關的研究結論』之假象。另外也應注意在研究方法設計時，考慮稽核研究信度、效度、合適收納研究案例方法，避免可能的研究偏差(bias)。

2. 藥物不良反應通報案例與訊號偵

測方法

隨著近日衛生署公告的『嚴重藥物不良反應通報辦法』，國內藥物不良反應通報重要使用之一，就是提昇國內醫療機構與藥商對於藥物安全的重視。透過積極收集藥物臨床使用的不良反應，期能及早發掘國人潛在的藥物使用問題。根據一項針對歐洲從未通報 ADR 的醫療從業人員的研究發現，²其從未通報過 ADR 的理由包括：39%懷疑不良反應的因果關係、24%從來未看過 ADR 發生、23%不知道有通報中心設立、23%沒時間通報、18%認為通報表太複雜、1.4%擔心牽涉法律的問題、0.8%則擔心隱私的問題。也顯示，在法規的推動之下，通報率能否增加，很重要的一環來自於不良反應通報制度的宣導與對藥物潛在不良反應的認識。

另外一個在大會上暢談的，對藥物不良反應通報系統極為重要的主題，就是訊號偵測(signal detection)的方法與研究。而隨著藥物不良反應通報案件的增加，自 1998 年國內建制藥物不良反應通報系統，迄 2004 年八月已接獲 9,858 案件(本年度至八月底止通報案件數為 1610 件)，於近六年來在衛生署藥政處大力推動下，年度通報案件數也持續增加。過去透過各通報中心之藥物不良反應評估專家的審查，借重醫療專家的臨床判斷，針對嚴重等級的藥品通報案

件作”相關性評估”。然而，隨著通報案件數目持續成長，有效地由藥物不良反應通報案例資料庫使用資料探勘(data mining)方法，以偵測藥品安全性訊號，將可作為藥品風險管理的重要參考。

自動訊號偵測方法

自 1964 年英國的藥物安全委員會發展出黃卡(Yellow Card Scheme)的自動通報制度開始，迄今已逾四十載，而其間各國為進一步利用通報資料來進行安全性訊號的偵測，已發展出了幾種”自動訊號偵測方法”(spontaneous signaling)，即是對通報資料進行資料探勘(data mining)，從龐大的通報資料庫中，萃取出想要的訊息精華。是以量化(quantitative)方式，於通報資料庫找出潛在而重要的藥物安全訊號，常見的方法包括：英國 MHRA 採用的計算 proportional reporting ratios 方法(通報相對比率法，簡稱 PRR 法)、³美國 FDA 所採用的為 Empirical Bayes Gamma-Poisson Shrinker 方法(經驗性貝氏伽瑪泊松分佈縮減法，簡稱 EBGM 法)、⁴及 WHO – UMC 所採用的 Bayesian Confidence Propagation Neural Network 方法(貝式信心神經網路傳遞法，簡稱 BCPNN 法)。⁵

通報相對比率法(PRR)

計算通報相對比率法(PRR)是進

行藥物安全性自動訊號偵測方法中，最簡便的方法之一。基本中，計算某 A 藥品發生某 B 不良反應症狀的 PRR 值，是將『所有 A 藥品通報案件中之 B 類症狀案件所佔的比率』除以『所有非 A 藥品通報案件中之 B 類症狀案件所佔的比率』。³ 也就是說，PRR 的計算可以衡量 A 藥品發生 B 不良反應的通報數是否高於一般藥品的通報情形。過去英國 MCA (MHRA 前身) 針對英國的通報資料庫，是採用 PRR 值>2、卡方值>4、通報數>2 作為篩選條件，³ 但導致太多訊號同時被篩選出來，目前英國 MHRA 是採 PRR 值>3 作為偵測的閾值。

如同其他的資料探勘方法，為了找出不良反應通報資料庫中潛藏的重要訊息，目前的策略之一是將資料庫進行有效分類(classification)，利用如貝氏分類法(Bayesian classification)、貝氏信心網路法(Bayesian belief network)、神經網路法(neural networks)等理論，建立有效的分類模式，再由這些經分類的次資料庫，分別找出重要資料趨勢與訊息，以便能對資料庫中有意義的訊息作正確的預測。⁶

運用貝氏資料探勘法(Bayesian Data Mining Methods)進行訊息偵測

目前 WHO-UMC 不良反應資料庫的自動訊號是採用 Bate 氏等人於 1998 年所提出的 BCPNN 法⁵ 及美國 FDA 所採用 DuMouchel 氏於 1999 年所提出 EGBM 法，⁴ 均為採用 Bayesian 資料探勘步驟，也就是運用數學法則“Bayes’ Law”衍生的一種資料探勘法，其目的在偵測出那些“比預期來的高”的上市後藥物不良反應事件的通報頻率。而利用資料探勘法時，其優點在於可以分析那些不知總體事件發生的情形(即缺乏背景分母值)，並且能系統性的進行訊號偵測，其探勘藥物不良反應資料庫的統計模式是：(1)將藥品、不良反應症狀作系統性的編碼後，建立一個含 M x N 欄位的試算表，各欄位分別表示第一種到第 N 種懷疑藥品發生的第一種到第 M 種不良反應的案件數；(2)在企圖推翻“該藥品不良事件組合的通報率並沒比其他任何藥相對來的高的虛無假設”下，用貝氏統計公式來計算各欄(藥品-不良事件組合)的“觀察到的”與“期望的(即無法否定假設條件)”通報比率的統計值(含變異度)，以表示任何一個藥品-不良反應組的通報率高或訊號強度；(3)比較“觀察到的”與“期望的”通報比率的統計值是否有信心(confidence)超出“無法否定虛無假設條件”的訊號強度閾值，亦可以從藥品間訊號強度

的比較或在不同年度時間訊息強弱的變動情形，篩選出安全訊號，以作進一步的評估分析。⁷

過去各國在進行訊號偵測時，所採用的傳統策略如個案逐案分析(case-by-case)、通報頻率數分析等方法，其所能處理的資料往往取決於人力多寡。但隨著各種自動訊號偵測方法(資料探勘)的研發、與藥品及不良反應編碼系統的逐漸成熟，整合傳統策略與資料探勘法也許能更有效的挖掘藥品使用之安全性問題，及早處理潛在的風險。

WHO – UMC ADR 資料庫

-世界最大的 ADR 資料庫

世界衛生組織的”International Drug Monitoring”計劃，乃委託瑞典的 Uppsala Monitoring Centre (簡稱 UMC)執行，收集來自全世界 73 個國家的通報資料，目前收錄了約三百萬筆的通報案例，估計每季約有五萬筆的新增案例。UMC 乃是運用 BCPNN 方法進行自動訊號偵測，找出那些較其他藥物通報情形(背景值)為高的訊號。當一個經由運算的藥品-不良反應症狀的通報比率超過一定的閾值時，這些藥品-不良反應組合會被列入追蹤，並至少在未來兩年內每半年進行訊號的持續追蹤，透過專家會議作進一步的評估與文獻回顧比較。而在 UMC，每個器官系統分級(System

Organ Class)大項的藥物不良反應案件，是由至少兩位以上的審查員(reviewer)進行安全資料的收集與評估，旨在能及早發現新的藥物不良反應，並寫成摘要將資訊傳給各個會員國的通報中心。而藥廠也能向 UMC 註冊成會員後，取得其產品相關的不良反應通報資訊。UMC 大約每年接受 275 件來自各國政府單位、藥廠、學者的特殊資料庫搜尋。而其網站(<http://www.who-umc.org>)上亦提供會員國線上查詢資料庫功能的申請。

3.藥物不良反應通報系統與藥物流行病學研究

由這次大會針對藥物不良反應通報制度之相關主題的討論會中，我們可以歸結出：自動性不良反應通報系統是目前各國的最常使用的運作系統，但是從比較嚴謹的角度來看，自動性不良反應通報系統的主要功能，是在挖掘可能潛在的藥物安全議題，而藥物流行病學研究則是常被用來驗證藥物安全性問題的最佳科學方法。筆者於 24 日參與大會的『藥物流行病學研究 vs. 自動性不良反應通報系統資料』的討論會，討論會是以遊戲方式進行，針對一個在美國上市的藥品其發生嚴重肝毒性通報案例較同類藥品的案件數為高的藥品實例進行討論，討論會的參與者被分為兩群，一群扮演政府、一群扮演

該藥品的廠商，針對該藥品的安全性與政府或廠商是否須取採取任何管理措施或行動來討論。會上每一個人都發給該藥與同類藥的通報統計資料、以及後續的流行病學研究報告 (cohort study 與 nested case-control study)，以進行討論。該討論案例之後續的流行病學調查結果，顯然並未找到該藥品有較高發生嚴重肝毒性的證據，因此，在這堂討論會的最後，兩群參與者對於該藥品應採取的風險管理措施，並無一致的結論。但由討論會的討論過程可以了解到，透過不良反應通報系統所顯示的安全性訊號，尚須要進一步的科學性研究來佐證其藥品的安全疑慮是否超出了一般臨床使用的預期風險，而對於藥物安全的把關，尚有許多未知的地方，還有許多仍需努力與學習之處。

參考資料：

1. 國際藥物流行病學學會網址：
<http://www.pharmacoepi.org/>
2. Moore N. Spontaneous Reporting System- the course of Basic Pharmacoepidemiology in 20th International Conference of Pharmacoepidemiology. (Handout) 22/8/2004
3. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepi Drug Saf* 2001; **10**: 483-6.
4. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat* 1999; **53**: 177-90.
5. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**: 315-21.
6. Han J, Kamber M. Classification and prediction in Data Mining Concepts and Techniques. California, Morgan Kaufmann Publishers Express, 2001: 279-334.
7. Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE. Overview – Spontaneous Signalling. In Mann RD, Andrews EB. *Pharmacovigilance*. John Wiley & Sons Press; 2002: 247-71

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：蕭美玲
 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 胡幼圃 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