



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2005. Mar. Vol.9

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. atazanvir、ritonavir與omeprazole相關重要警訊	2
2. AVASTIN [®] (Bevacizumab)相關重要警訊	2
3. EPO相關重要警訊.....	2
4. Viramune [®] (Nevirapine) 相關使用警訊.....	3
5. Ritonavir/Saquinavir與Rifampin相關重要警訊.....	3

專題報導

ADR 通報之藥品分析-Cyclosporine	4
九十三年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析	10
藥害救濟與行政救濟	14
九十三年度藥害救濟審議案例分析	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. atazanvir、ritonavir與omeprazole相關重要警訊

歐盟藥物管理機構(European Medicine Agency, EMEA)與所屬科學委員會(CHMP)日前接收到有關同時併用 atazanvir (REYATAZ[®])、ritonavir (RTV[®])、與氫離子幫浦抑制藥品(proton pump inhibitor) omeprazole的藥動學研究結果，發布聲明指出：藥品atazanvir、ritonavir與omeprazole併用會產生藥品動態學特性改變的交互作用，因此建議不應同時服用。一隨機性非盲性多次給藥之藥品交互作用研究發現，在健康受試者同時多次投予REYATAZ[®] / RTV[®] (日劑量 300/100 mg)與omeprazole 日劑量 40 mg 時，其atazanvir血中濃度-時間曲線下面積減少了 76 %、波谷濃度減少了 78 %。對於其機轉仍不明，目前被認為有可能是因為服用omeprazole使胃中的酸鹼值改變，而影響了REYATAZ[®]的吸收情形，或是與cytochrome 相關代謝機轉有關。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20264904en.pdf>

2. AVASTIN[®] (Bevacizumab)相關重要警訊

Genentech 公司日前更新 2004 年 8 月 10 日發布的警訊，公告指出併用 AVASTINTM(Bevacizumab)與化療會提高動脈血栓栓塞的風險，包括腦血管栓塞、暫時性腦缺血、心肌梗塞、心絞痛以及一些其他動脈栓塞事件等，且有些事件因此致命。

Genentech 公司於 AVASTIN 仿單中之警告、注意事項、不良事件、劑量及使用方式等項目中，加註與動脈血栓栓塞相關之重要新知，並建議醫療人員在治療病人時，需參酌與動脈血栓栓塞相關的資訊。AVASTIN 可提昇轉移性大腸直腸癌病人的存活機會(AVASTIN 合併化療和單獨使用化療中數存活時間分別為 20.3 個月：15.6 個月)，但在使用期間仍須注意前項不良事件的風險。病人如在治療中出現嚴重動脈血栓栓塞事件，應立即停用 AVASTIN。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Avastin>

3. EPO相關重要警訊

Amgen 公司依據最近其他同類的紅血球生成素藥品(如 epoetin alfa 及 epoetin beta)的兩個臨床研究中，針對罹患癌症受試病患，採以超過矯治貧血標準的較高的血紅素值為治療目標的研究結果而提出仿單更新。這些研究允許或要求病患治療後的血紅素目標值(Hb)需高於 12 g/dL，但同

時也發現有較高的死亡及栓塞性血管疾病發生率。有關於這些試驗的更詳細的說明，則已列入 Aranesp®新版仿單的警語和注意事項中。

雖然這些研究的使用藥物為其他同類的紅血球生成素藥品，Amgen 公司仍將上述的安全性資訊列載於仿單中。而這項安全性資訊並未改變 Aranesp®仿單中原先的處方劑量和用法。Amgen 公司建議在使用 Aranesp®時，如仿單所載明的，病患血紅素值不宜超過 12g/dL。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_dearhcp.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_PI.pdf

4. **Viramune® (Nevirapine) 相關使用警訊**

美國FDA與Boehringer Ingelheim公司告知醫療人員及病人關於nevirapine (Viramune®) 仿單標示修改安全性資訊，以及含nevirapine之HIV三合一療法的適當使用方式，此為美國現行且漸為全球所採用的療法之一。為了提供更多長期使用nevirapine後肝毒性的訊息，過去兩年間nevirapine的仿單已修改數次。目前Viramune®仿單之適應症與用法建議，除非利益顯著高於可能風險，否則不建議使用於CD4+數>250 cells/mm³的婦女。此項建議是根據在接受本療程前原具高CD4 細胞數病人群中有較高的嚴重肝毒性風險。另外，本次修改仿單標示亦提供一治療指引(Medication Guide)，告知病人關於nevirapine用於治療HIV的相關風險。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#viramune>

5. **Ritonavir/Saquinavir與Rifampin相關重要警訊**

Roche藥廠告知醫療人員使用藥品Ritonavir/Saquinavir與Rifampin的重要藥品交互作用資訊。在一個第一期隨機非盲性多次劑量給予健康受試者的臨床藥理試驗中，28 位受試者同時併用 rifampin 600mg每日一次與 ritonavir 100mg/ saquinavir 1000mg 每日兩次，其中有 11 位(39.3%)在 28 天的試驗期中發生顯著的肝毒性。這 11 位受試者，可以明顯看到其肝基轉移酵素(transaminase)上升超過正常上限參考值的 20 倍，並有一位病患在發生顯著肝基轉移酵素升高後住院。目前INVIRASE®(saquinavir mesylate膠囊與錠劑)與FORTOVASE®(saquinavir軟明膠膠囊)的仿單中，已將併用rifampin與saquinavir列為禁忌症。本禁忌係根據兩藥物同時使用時，saquinavir 的血中濃度下降的交互作用而列載

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Agrylin_DHCP.htm

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Saquinavir-Rifampin_deardoc_Feb05.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/invirase_fortovase_hpc_e.html

ADR 通報之藥品分析-Cyclosporine

陳怡珊、謝維清

臺灣東區藥物不良反應通報中心、慈濟醫院藥劑科

審稿：林慧玲¹、周月卿² (¹臺大臨床藥學研究所 ²台北榮總藥劑部臨床藥事科 主任)

前言

隨著器官移植、骨髓移植個案的增加，免疫抑制劑的使用經驗以及研發也有著極大的進步，從早期的類固醇到現在多種藥物的單一或合併使用，包括：cyclosporine (CSA)、tacrolimus (FK506)、azathioprine、mycophenolate mofetil (MMF) 以及 sirolimus 等。Cyclosporine (CSA) 為一由 11 個氨基酸組成之環型多肽 (cyclic polypeptide)，是從黴菌純化而來的產物，其作用機轉尚未完全了解，可能是藉由與細胞內蛋白質 cyclophylin 結合，進而抑制 helper T 細胞的抗原反應、interleukin-2 的合成而產生免疫抑制的效果。¹ CSA 廣泛應用於臨床上，除了前述的器官移植、骨髓移植排斥反應的預防及治療外，還可用於內因性葡萄膜炎、乾癬、類風濕性關節炎、腎病症候群等自體免疫相關疾病。²

根據全國藥物不良反應通報中心統計，民國九十三年 CSA 的通報個案數排名第十二名，屬高通報率的可疑藥品之一，因此本研究收集所有的通報案例加以分析及整理，以了解 CSA 在國內不良反應之表現型態及相關處置，提供醫療人員參考。

表一 通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	80	100.0
發生年度		
88	3	3.7
89	4	5.0
90	2	2.5
91	11	13.8
92	36	45.0
93	24	30.0
通報來源		
醫學中心	27	33.8
藥廠	46	57.5
未知	7	8.7
通報者		
醫師	3	3.8
藥師	18	22.5
其他醫療人員	12	15.0
藥廠	46	57.5
民眾	1	1.2
通報區域		
北區	56	70.0
中區	3	3.7
南區	13	16.3
東區	8	10.0
性別		
男性	35	43.8
女性	45	56.2
年齡分佈		
<19	10	12.5
20-29	10	12.5
30-39	17	21.3
40-49	16	20.0
50-59	15	18.7
60-69	6	7.5
>70	1	1.3
未知	5	6.2
平均值(範圍)	38.4(0.9-77)	

資料分析

本研究收集自八十八年至九十三年通報案件，通報個案基本資料詳見表一。調查期間全國 CSA 藥物

不良反應通報案件總計 80 例，通報案件近兩年有增加之趨勢，通報案件數分別是：八十八年的 3 例、八十九年的 4 例、九十年的 2 例、九十一年 的 11 例、九十二年的 36 例以及九十三年 的 24 例。通報來源以藥廠 46 例居多，約佔總通報案件的半數以上（57.5%），其次醫學中心 27 例（33.8%），有 7 例（8.7%）的通報來源是未知的。通報者仍是以藥廠的 46 例（57.5%）最多，另外藥師 18 例（22.5%），其他醫療人員為 12 例（15%），醫師通報 3 例（3.8%）。通報案例來自北、中、南、東四區通報中心，其中以北區的 56 例（70%）案例最多，其次為南區的 13 例（16.3%），東區的 8 例（10%），以及中區的 3 例（3.7%）。

表二 不良反應特性

項 目	個數	百分比 (%)
發生 ADR 的結果		
死亡	9	11.2
危及生命	1	1.2
導致病人住院	27	33.8
延長病人住院時間	2	2.5
需作處置以防永久性傷害	13	16.3
其他	28	35.0
嚴重度		
輕度	15	18.8
中度	41	51.2
重度	17	21.2
未知	7	8.8
相關性		
存疑	2	2.5
可能	30	37.5
極有可能	16	20.0
確定	3	3.7
無法評估	19	23.8
未評估	8	10.0
不相關	2	2.5
不良反應型態		
型態 A	17	21.2
型態 B	56	70.0
不知	7	8.8

依不良反應的結果分析：有 9 例

為死亡案例，其中一例為再生不良性貧血 (aplastic anemia) 病患疑似因使用 CSA 導致免疫力低下，使得病患發生黴菌感染引起肝膿瘍，之後因敗血症合併低血壓及呼吸衰竭而死亡，另外兩例則為骨髓移植之案例，其不良反應為發生移植物反宿主疾病 (graft versus host disease, GVHD)，之後均因敗血症及多重器官衰竭死亡，此 3 例之相關性皆評為可能，其餘 6 例則因資料不足而無法評估；危及生命的案例為一 13 歲週邊血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) 之病童，投與 CSA 後出現癲癇，且因意識不清及需使用呼吸器而轉入加護病房照護，於停用可疑藥品及投與 phenytoin 後症狀緩解，與可疑藥品之相關性評為可能；有 27 例導致病人住院；延長病人住院的則有 2 例；需作處置以防永久性傷害的有 13 例；其他類案例最多，共 28 例 (35.0%)。依不良反應的嚴重度分析：中度佔最多共 41 例 (51.25%)，其次為重度計 17 例 (21.25%)，輕度案例為 15 例 (18.75%)，另有 7 例 (8.75%) 其嚴重度未知。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大部份的案例其相關性為可能，共 30 例 (37.5%)，極有可能的有 16 例 (20%)，3 例確定，有 2 例存疑，19 例無法評估，8 例未評估，以及 2 例不相關。不良反應佔 70%，而 A 型佔了 21.25%，其餘 8.75% 為不知。不良反應的症狀依發生率整理於表三，所有通報的不良反

表三 不良反應症狀

不良反應症狀	個數	百分比(%)
腎毒性	13	16.0
膀胱癌	9	11.1
高血壓	5	6.2
感染	5	6.2
移植物反宿主疾病(GVHD)	3	3.7
齒齦增生	3	3.7
肌肉痛	2	2.5
低血鎂	2	2.5
尿道癌	2	2.5
肝毒性	2	2.5
淋巴瘤	2	2.5
發熱感	2	2.5
發燒	2	2.5
視力模糊	2	2.5
腹瀉	2	2.5
過敏	2	2.5
毛髮增生	2	2.5
色素沉著	2	2.5
肌肉無力	1	1.2
血尿	1	1.2
高尿酸血症	1	1.2
高脂血症	1	1.2
淋巴球低下	1	1.2
視網膜炎	1	1.2
腦白質病	1	1.2
噁心、嘔吐	1	1.2
頭痛	1	1.2
癲癇	1	1.2
橫紋肌溶解	1	1.2
栓塞性血小板減少性紫斑症	1	1.2
未註明	7	8.6

應案例中，腎毒性、惡性腫瘤（包括：淋巴瘤、膀胱癌、尿道癌）各 13 例，其次為高血壓（5 例，6.2 %）、感染（5 例，6.2 %）、齒齦增生（3 例，3.7 %），有 3 例為骨髓/週邊血幹細胞移植病患疑似因藥物治療失敗而發生 GVHD，其他還有一些 CSA 常見的不良反應，包括：肌肉痛/肌肉無力、低血鎂、發熱感、發燒、腹瀉、視力模糊、過敏反應、毛髮過度增

生、色素沉著、高脂血症、高尿酸血症、頭痛、胃腸障礙，以及視網膜炎、肝毒性、腦病變、癲癇、血尿、栓塞性血小板減少性紫斑症等少見的不良反應。有一案例發生橫紋肌溶解症，疑似因 CSA 與 atorvastatin 併用，造成 atorvastatin 之代謝減低，使得其毒性增加所致。

討論

腎毒性是 CSA 常見的不良反應之一，發生率大約 25-38 %。其中，腎臟移植病患的發生率約為 25 %、心臟移植病患約為 38 %，而肝臟移植病患約為 37 %。²腎毒性大約在使用後數天至數個月內發生，嚴重的案例甚至導致死亡。³本次分析的案例中亦以腎毒性的案例佔最多數，共計 13 例，其中有 4 例為腎臟移植病患、4 例為心或心肺移植病患、有 5 例為肝移植病患，其中死亡案例有 4 例，然而與可疑藥品之相關性均無法評估。由於腎毒性之發生與 CSA 之投與劑量是有相關性的，因此於減低劑量後不良反應可獲得緩解，³而本次分析案例中有 6 例之血中 CSA 之波谷濃度（trough level）偏高，約 372-958 ng/mL，其中一心臟移植案例疑似因併用 ketoconazole 導致 CSA 之波谷濃度高至 958 ng/mL，而於 CSA 劑量減低後不良反應逐漸緩解。因此，移植後密切監測病患之腎功能及血中 CSA 濃度對腎毒性之預防、早期診斷及處置是必要的。CSA 引起腎毒性的機轉可能和交感神經系統活化造成血管張力改變所致，因此也有文獻指

出使用鈣離子阻斷劑可改善CSA造成的腎毒性。³

高血壓亦是CSA常見之不良反應，發生率大約 11.2 %-50 %，^{2,4}但此不良反應發生之原因有許多，包括：病人本身疾病（例如：腎臟、心臟衰竭）、併用藥物（例如：類固醇）等，因此很難將病患之高血壓歸咎為CSA的單一影響。雖然停用CSA可使病患的血壓回復正常，然而一般而言發生此不良反應時因病情的需要（如：排斥反應之預防）大多仍繼續使用CSA，而以降血壓藥物來控制血壓。鈣離子阻斷劑為常用的降血壓藥物，其中尤以isradipine或nifedipine較為適合，因為此兩種藥物不會影響CSA的血中濃度，而diltiazem、verapamil或amlodipine則會增加血中CSA濃度，⁵亦不建議使用保鉀利尿劑，因其可能惡化CSA所造成的高血鉀症。此次通報案例中有2例分別使用nifedipine、amlodipine來控制血壓，其中一例因急性淋巴性白血病（acute lymphoid leukemia, AML）復發而停用CSA，血壓亦於停藥後回復正常值，其餘3例則未註明處理方式。

器官移植、骨髓移植病患使用高劑量CSA或同時併用一種或多種免疫抑制劑以預防或治療排斥反應，同時也會因免疫抑制的作用而導致病患較易發生細菌、黴菌或病毒感染，常見的感染有：肺囊蟲肺炎（*Pneumocystis carinii pneumonia*, PCP）、巨細胞病毒（*Cytomegalovirus*, CMV）、單純疱疹病毒（*Herpes simplex virus*）等。感染發生的部位

與移植之器官亦有相關性，例如：腎臟移植病患較易發生泌尿道方面感染、心臟移植病患較易發生胸腔感染、肝臟移植病患較易發生腹腔感染、骨髓移植病患則較易發生肺部感染併發GVHD等。⁶本次收集案例中有2例發生CMV感染、1例發生PCP、1例發生黴菌感染，1例疑似葡萄球菌屬引起之肺炎，除了1例黴菌感染導致肝膿瘍之後因敗血症合併低血壓及呼吸衰竭死亡，其餘案例均於投與抗生素治療後獲得緩解。

曾有報告指出使用CSA在不同的臨床用途上可能和某些惡性腫瘤的發生有相關性，例如：用於預防排斥時可能和淋巴瘤（lymphoma）的發生有關、用於牛皮癬治療時則有發生皮膚惡性腫瘤的報告。⁷本次收集的案例中有13例有惡性腫瘤的報告，其中2例為尿道癌，9例為膀胱癌，此11個案例中有10例無法評估其相關性，1例相關性存疑；另有2例發生淋巴瘤，均為為肝臟移植之案例，移植後約兩年診斷出淋巴瘤（lymphoma），其中一病患之組織活體切片檢測出非洲淋巴細胞瘤病毒（Epstein-Barr virus, EBV）DNA（+）。CSA之使用可能造成病患cytotoxic T細胞作用受到抑制，使得EBV有機會感染B細胞且進行增殖，進而發展為淋巴瘤，而免疫抑制劑之使用亦會改變病患對EBV之免疫反應。⁸然而相較於其他免疫抑制劑，使用CSA之淋巴瘤發生率並未比較高。⁹

CSA引起肝毒性之發生率，在腎

移植病患中約 4%、心臟移植病患約 7%、肝移植病患則約 4%，²Moreno 等人於 1990 年的統計指出，腎移植病人中有 19%（106 人中有 20 名）發生慢性肝毒性。¹⁰通常 CSA 引起的肝功能異常會有高膽色素血症（hyperbilirubinemia）、ALT/AST 或 ALP 上昇的情形。然而，移植病患發生肝毒性大多是 CMV 或其他感染所致，與 CSA 本身的關連性較低，本文提及的案例中有一例同時併用 fluconazole，因此併用藥品之影響亦需考慮。

在中樞神經系統相關不良反應方面，有一案例疑似 CSA 所引起之腦白質病（leukoencephalopathy），與其他案例報告相仿，^{11,12}此病患於使用 CSA 後經腦部核磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI）證實其在頂葉（parietal lobe）及枕葉（occipital lobe）均有損傷，並診斷為 CSA 引發之腦白質病，其神經學的異常反應於停用 CSA 後兩天即回復大部份，停藥一個月後再做 MRI 顯示其腦部損傷已回復，追蹤停藥 4 個月後情形僅有下肢較虛弱之情形，與可疑藥品之相關性評為可能。另有一例為發生癲癇之案例，據統計有 1.8% 的腎臟移植案例、5.5% 的骨髓移植案例以及高達 25% 的肝臟移植案例，疑似使用 CSA 後發生癲癇之不良反應，¹³大多數發生癲癇的案例其 CSA 血中濃度（trough level）有偏高之情形，自 533 至 1075 ng/mL 均有文獻記載，¹⁴⁻¹⁶但亦有研究指出低血中 CSA 濃度（134-200 ng/mL）（trough

level）亦可能發生癲癇不良反應。^{17,18}本案例的 CSA 血中濃度（trough level）為 256.92 ng/mL，尚在目標範圍內。有報告指出 CSA 引起之癲癇可能因病患之低血鎂情形而更容易發生，¹⁴本案例在發生癲癇時亦出現低血鎂症（1.7 mg/dL）。此案例於停用 CSA 及投與 phenytoin 後症狀緩解，之後重新投與 CSA 且減低其劑量並逐漸降低 phenytoin 至停用，未再發生癲癇之狀況。

CSA 在臨床使用上常發生內分泌/代謝異常之情形，如通報案例中的低血鎂症、高尿酸血症、高脂血症、發熱感或發燒（已排除感染引起）等於文獻上均有記載，除此之外尚有：高血鉀症、高血糖等亦有報告。²有關發生低血鎂症的其他因子如 aminoglycoside 的併用、營養不良、腹瀉，均可能與之有關。¹⁹以上症狀發生時，臨床上大多針對症狀加以治療，例如補充鎂離子、投與 allopurinol、或者投與降血脂藥物等，大多數病患並不會因此而停用 CSA。

結語

CSA 在臨床上的廣泛應用以及投與劑量的差異，使得發生不良反應之型態也呈現多樣化，一般而言 CSA 用於移植後排斥反應之預防、治療時，劑量較使用於其他適應症為高，因此可能引起不良反應之比率也相對較高。也因為 CSA 的毒性，臨床上建議定期監測病患的血中濃度以作為調整劑量的參考，目前以監測波谷濃度（trough level）較為普遍，^{20,21}理

想濃度則依臨床需要而定。然而除了藥物血中濃度之檢測外，病患之臨床表徵（例如：血壓、電解質、肝/腎功能）等之監測、避免接觸紫外線、抗生素之預防性投與等，均可預防不良反應的發生，乃至能及早介入處置。本報告提出國內近年來疑似因使用CSA所導致之不良反應，並進一步討論其處置，希冀能提高此藥使用上的安全性，為病患提供多一層的保障。

參考資料：

1. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. Macmillan Publishing, Co, New York, NY; 2001: 1466-1467.
2. Product Information Sandimmune®, cyclosporine. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 11/1999) reviewed 02/2001.
3. de Mattos AM, Olyaei AJ & Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**(2): 333-346.
4. Vercauteren SB, Bosmans JL, Elseviers MM et al. A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int* 1998; **54**: 536-545.
5. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M et al. US consensus guidelines for the use of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; **26**(5): 1176-1186.
6. Kim JH & Perfect JR. Infection and cyclosporine. *Rev Infect Dis* 1989; **11**: 677-690.
7. Micromedex® Healthcare Series, 2005; **123**.
8. Crawford DH & Edwards JMB. Immunity to Epstein-Barr virus in cyclosporine A treated renal allograft recipients (letter). *Lancet* 1982; **1**: 1469.
9. Zijlmans JM, van Rijthoven AWAM, Kluijn PM et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with cyclosporine (letter). *N Engl J Med* 1992; **326**(20): 1363-4.
10. Moreno F, Morales JM, Colina F et al. Influence of long-term cyclosporine therapy on chronic liver disease after renal transplantation. *Transplant Proceed* 1990; **22**: 2314-6.
11. Sood A, Midha V & Sood N. Reversible posterior leukoencephalopathy due to oral cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003; **22**: 233-4.
12. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 1987; **317**: 861-6.
13. Cilio MR, Danhaive O, Gadsisieux JF et al. Unusual cyclosporine related neurological complications in recipients of liver transplants. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 405-407.
14. Thompson CB, Sullivan KM, June CH et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984; **2**: 1116-20.
15. Velu TH, Debusscher L & Stryckmans PA. Cyclosporine-associated fatal convulsions (letter). *Lancet* 1985; **1**: 219.
16. Shah D, Rylance PB, Rogerson ME et al. Generalised epileptic fits in renal transplant recipients given cyclosporine A. *Br Med J* 1984; **289**: 1347-8.
17. Vellodi A, Jayatunga R & Hugh-Jones K. Hemiplegia and focal convulsions as a manifestation of cyclosporine A toxicity. *J Clin Pharmacol* 1987; **27**: 914-5.
18. Nordal KP, Talseth T, Dahl E et al. Aluminium overload, a predisposing condition for epileptic seizures in renal-transplant patients treated with cyclosporine? *Lancet* 1985; **2**: 153-4.
19. O'Donnell B & Powell FC. Cyclosporine treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 141-3.
20. Winter, ME. Basic clinical pharmacokinetics, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Co; 2004: 235.
21. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. McGraw-Hill, Co; 2001: 603.

專題報導

九十三年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析

梁容禎¹ 高純琇²

¹全國藥物不良反應通報中心 ²國立台灣大學藥學系 副教授

前言

藥物不良反應通報系統建置的目的，在於收集國內民眾使用藥物產生嚴重不良反應的案例，並經由案例的評估彙整、資料分析以發覺未知的、少見的不良反應，或有已知不良反應發生頻次異常的現象，進而採取必要的措施，如警訊、用藥規範等的發佈，以提昇國人用藥安全。自民國八十七年開始接受上市後藥品不良反應通報以來，至今已邁入第八年。至九十三年底為止，共有 10,755 件通報，分別為八十八年度 316 件、八十九年度 1,524 件、九十年度 1,831 件、九十一年度 2,325 件，九十二年度 2,252 件，以及九十三年度 2,507 件的通報。在此，簡要分析九十三年度上市後藥品 ADR 通報的資訊。

93 度通報案件分析

全國藥物不良反應通報中心 93 年度共收到上市後藥品 ADR 通報 2,507 件，略多於九十二年度之 2,252 件。來自北、中、南、東四區通報中心所收集到的案例數，分別為 955 件、599 件、763 件及 190 件。而 ADR 通報來源仍以醫療人員為主，佔 91.51% 強，廠商通報有 6.66%，來自民眾的通報則只有 44 件，佔 1.76%。

其中，藥師仍為主要進行通報的醫療人員，約佔所有醫療人員通報者的 73.61%。通報個案男、女性別相當，以男性 50.30% 略高於女性的 49.70%；個案之平均年齡為 49.13±23.8 歲（表一），其中小於 10 歲之兒童佔約 3.46%，而大於 60 歲之老年人則佔約 39.17%。

表一 九十三年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

變項名稱	個案數	百分比 (%)
區域		
北區	955	38.09
中區	599	23.89
南區	763	30.43
東區	190	7.58
通報來源		
藥師	1690	67.41
醫師	420	16.75
護士	141	5.62
其他醫療人員	45	1.79
藥商	167	6.66
民眾	44	1.76
個案性別		
女	1246	49.70
男	1261	50.30
個案年齡(歲)		
<10	0	
10~20	106	4.23
20~30	293	11.69
30~40	268	10.69
40~50	316	12.60
50~60	360	14.36
60~70	373	14.88
70~80	410	16.35
>80	199	7.94
Mean±SD		49.13±23.84

以不良反應型態來分類(表二),在通報案件中有 24.01%屬於型態 A, 68.57%屬於型態 B。不良反應的嚴重度多屬於中度(54.41%)與輕度(19.66%)。可疑藥品與不良反應的相關性,以屬於「可能」的為最多,佔 40.85%,「極有可能」次之,佔 39.93%。以通報所提供個案資料內容來分析通報品質,則通報品質為 Fair data 者為 54.93%, Good data 為 27.72%, Poor data 為 9.97%。通報案件的懷疑藥品以藥理分類來分析,則以神經系統用藥最常見,佔 30.12%,抗感染用藥次之,佔 29.24%,心血管用藥第三,佔 10.64%。這三類藥品即佔所有懷疑藥品的 70%強。進一步分析最常被通報的懷疑藥品,前五名的藥品依序為 vancomycin、rifampin、phenytoin、diclofenac、carbamazepine,各藥品常被通報之不良反應則請參考表三。

討論

以通報件數來看,歷年通報件數皆有成長,另一理由也可能是由於通報中心加強對通報品質的要求,期望通報者提供較完整的案例資料,如原始通報資料不足,往往會作退件及補件要求,因此通報件數與 92 年相比雖未有明顯增長,但對通報案件處理程序要求則有顯著提升。歷年各區通報件數皆以南區為首,但九十二年度始以北區為最多。美國食品藥物管理局(FDA)的不良事件通報系統(AERs) 2003 年所收集通報件數為 370,887 件¹,以美國 2.91 億人口計算通報率約

表二 九十三年度上市後藥品之不良反應通報個案分析

變項名稱	個數	百分比(%)
不良反應結果		
死亡	61	2.43
危及生命	73	2.91
導致病人住院	310	12.37
造成永久性殘疾	5	0.20
延長病人住院時間	123	4.91
需作處置以防永久性傷害	527	21.02
先天性畸形	0	0.00
其他	1293	51.58
未填	115	4.59
型態		
A	602	24.01
B	1719	68.57
不知	186	7.42
嚴重度		
輕度	493	19.66
中度	1364	54.41
重度	252	10.05
無法評估	213	8.50
不知	185	7.38
相關性		
確定	51	2.03
極有可能	1001	39.93
可能	1024	40.85
存疑	142	5.66
資料不全	55	2.19
無法評估	49	1.95
不知	185	7.38
各案例所提供資料之通報品質		
Good	695	27.72
Fair	1377	54.93
Poor	250	9.97
不知	185	7.38
懷疑藥品之藥理分類		
神經系統用藥	858	30.12
抗感染用藥	833	29.24
心血管用藥	303	10.64
抗腫瘤藥物	163	5.72
胃腸道用藥	98	3.44
免疫用藥	93	3.26
賀爾蒙類藥物	89	3.12
診斷用藥	88	3.09
呼吸系統用藥	85	2.98

為 0.128%，而以相同方式計算 2004 年台灣通報率為 0.011%。相較之下，以人口為基礎計算美國通報率約為台灣的 11.5 倍。然而與台灣不同的是，美國 ADR 資料有九成以上來自於廠商通報，僅有不到一成為個人通報。

歷年通報案件來源皆以醫療人員為主。93 年度廠商通報案件僅佔 6.66 %。然而與美國相比，台灣廠商通報率過低可能有兩個原因，第一：美國通報案件數包含廠商之定期安全性報告，且此部分佔全年度通報之 57.9%，而 93 年度台灣仍在監視期中的藥品有 549 項，共收到 1048 件定期安全性報告；第二：通報來源以填寫通報者為依據，通報中心常接獲部分通報案件為醫療人員填寫通報表後轉知廠商，再由廠商遞交至通報中心。因此廠商通報率雖無明顯提昇，廠商對藥物安全監視的努力仍然不

容忽視。

93 年度案件的通報品質與往年未有明顯差異。經各區通報中心人員之要求及追蹤，通報者多能補齊病人的性別、年齡等個人資料；但在不良反應結果欄位仍有許多通報者勾選錯誤，或是未填寫。常見通報表填寫問題包括漏填不良反應結果、可疑藥品商品名、其他相關資料，以及不良反應之描述填寫不清等。

結論

93 年 8 月 31 日「嚴重藥物不良反應通報辦法」正式公告上路後，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。另外衛生署於九月初依藥事法第四十五條規定，公告『藥物安全監視管理辦法』，四十五條規定，公告『藥物安全監視管理辦法』，明確訂定藥物監視除新上市藥品外，仍包括醫療器材，前兩年每半年檢送一次，後三

表三 上市後藥品不不良反應通報案例懷疑藥品前十名及其常被通報之不良反應症狀

懷疑藥品	個數	主要症狀
Vancomycin	78	Skin rash, itching, allergy, erythema multiform, red man syndrome, nephrotoxicity, renal dysfunction, fever, etc.
Rifampin	77	Skin rash, jaundice, abnormal liver function, hepatitis, nausea, vomiting, etc.
Phenytoin	71	Skin rash, Stevens Johnson Syndrome, erythema multiform, fever, leucopenia, etc.
Diclofenac	63	Skin rash, edema, urticaria, allergy, etc.
Carbamazepine	61	Stevens Johnson Syndrome, skin rash, etc.
Ketoprofen	60	Face edema, eye edema, skin rash, urticaria, allergy, etc.
Ketorolac	53	Allergy, urticaria, face edema, eyelid edema, diarrhea, rash, dyspnea, etc.
Teicoplanin	40	Rash, face edema, fever, neutropenia, etc.
Gemcitabine	39	Rash, fever, leukopenia, pneumonia, pain chest, etc.
Oxacillin	36	Rash, neutropenia, abnormal liver function, etc.
Allopurinol	33	Rash, Stevens Johnson Syndrome, etc.
Digoxin	31	Bradycardia, digoxin intoxication, vomiting, heart rate reduced, AV block, chest pain, tachycardia, etc.

年每一年檢送一次定期安全性報告。依上述通報辦法之規定，廠商有權向醫院及診所取得相關資訊，醫院及診所也有義務通報藥物不良反應，廠商和醫院診所窗口應建立良好的互動關係，互助合作才能讓台灣的藥物不良反應通報更上軌道。

若發現有藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至本中心。全國藥物不良反應通報系統會持續監測所有藥物不良反應之通報，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！

全國藥物不良反應通報中心

專線：(02)2396-0100

URL：http://adr.doh.gov.tw

參考文獻：

1. US FDA. Center for Drug Evaluation and Research 2003 Report to The Nation-Improving Public Health through Human Drugs. Available at: <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003-3.htm> [May 24, 2004].

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士大方與所有醫療同業人員共同分享。來稿請寄：

100 台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓 藥物安全簡訊 編輯組 收

請洽：(02) 2358-7343 轉 206 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw

藥害救濟與行政救濟

黃育文

行政院衛生署藥政處

審稿：張劍男¹、黃鈺生²(¹臺灣高等法院 庭長、²臺北市政府 消保官)

藥害救濟制度

衛生署為使正當使用合法藥物，引發不良反應導致死亡、障礙或嚴重疾病者，獲得及時救濟，以消費者保護法精神，使民眾免陳情、免訴訟，就可迅速獲得救濟，於是參考先進國家解決藥害事故之立法經驗，配合我國環境現況，研擬「藥害救濟法」。「藥害救濟法」於八十九年五月十九日順利完成三讀程序，並於五月三十一日經總統公布正式施行。過去民眾因使用藥品受害，需舉證、訴訟、求償，證明廠商有過失，才可獲得賠償；在「藥害救濟法」的通過施行後，因正當使用合法藥物而受害之民眾已有法源基礎受到藥害救濟制度之保障。「藥害救濟法」(以下簡稱母法)係強調無過失責任之救濟制度，全文共二十八條，共分六章，分別為「總則」、「藥害救濟基金」、「藥害救濟業務」、「行政救濟」、「罰責」及「附則」，現階段適用藥害救濟法之藥物範圍，限於藥事法第六條規定之製劑，暫不含中藥。至於藥事法第五條規定之試驗用藥品，及第十三條規定之醫療器材亦暫不適用。藥害救

濟制度自八十八年一月十二日實施「藥害救濟要點」，到八十九年五月三十一日經總統公布施行至今歷經六年，累積救濟 171 件個案以上，這些因正當使用合法藥品而導致不良反應之受害民眾，在衛生署委託機構財團法人藥害救濟基金會調查審議後，獲得救濟，而在該基金會持續宣導與教育訓練之下，大眾對於母法的內容普遍已有一定程度的瞭解，筆者不再贅言，民眾若有藥害救濟之疑慮可藉由藥害救濟基金會之服務專線、常見問答集網址或寫信至電子郵件信箱詢問，即可獲得解答^{註1}。本篇僅就常發生混淆之觀念提出說明，並就藥害救濟之申請人對救濟給付之審定有不服時，依法得提起訴願及行政訴訟^{註2、4}之議題再予以說明，以使藥害申請者在提起行政救濟時更能適法，避免浪費無謂的勞力、時間及費用。

行政救濟

憲法第十六條規定：「人民有請願、訴願及訴訟之權。」人民行使請願、訴願及訴訟之權，均需依相關法

律之規定。什麼時候行使請願、訴願及訴訟權呢？人民對國家政策、公共利害或其權益之維護，可以向職權所屬之民意機關或主管行政機關請願^{註3}，依請願法第四條規定，人民對於依法應提起訴訟或訴願之事項，不得請願；亦即人民對於中央或地方機關已確定之行政處分，認為違法或不當，損害其權利或利益者，可依法向處分機關之上級機關或監督機關（稱之為訴願管轄機關）提起訴願^{註4}。而訴訟乃屬司法救濟，係人民經依訴願法提起訴願而不服其決定之救濟行為。因此當事人若認為行政處分有違法或不當，應先行提起訴願，若對訴願決定不服再提起行政訴訟。

正確的藥害救濟觀念

藥害救濟屬無過失責任給付；在醫師、病患及藥商均無人犯錯之下才符合給付條件，故**不以賠償或補償稱之**。因此母法第一條開宗明義規範本法只救濟正當使用合法藥品而受害者。藥害救濟案件之審議僅就不良反應事件之發生與藥物之間是否具有關聯性進行專業之審查，主要以個案之就醫紀錄等文件審查為主，藥害救濟申請案由藥害救濟基金會受理、進而調閱相關就醫紀錄後，彙整成個案卷宗，依衛生署藥害救濟審議委員會審議辦法規定，於審議前經二位專科主治醫師級以上之審查委員提供專

業意見，彙整送交一位藥害救濟審議委員會醫療專家之審議委員審查後，再於審議會中進行討論做成決議。經審議病患遵循正當合理處方服藥，所服用藥物為衛生署核准之領有許可證藥品，且該藥品之品質安全性亦無疑慮情形下，病患仍產生不良反應導致嚴重疾病、死亡或障礙等情形，才予以救濟。藥害救濟審議委員會之審議結果，僅作為判定救濟與否之依據，與醫療過程有無過失之認定無關，不作為醫療糾紛、訴訟等非藥害救濟目的之使用。由於該審議委員會並未對個案之就醫過程及醫療行為進行調查，倘若主管機關給付藥害救濟後，發現有依法應負藥害賠償責任者，依藥害救濟法第十八條規定得於給付金額範圍內，代位請求賠償。若申請者已領取藥害救濟給付金，基於同一原因事實取得其他賠償或補償者，依母法第十七條規定，應於取得賠償或補償之範圍內，歸還其領取之藥害救濟給付。

接下來談談容易導致混淆的觀念：（一）「標示外使用」或稱「非衛生署核准之該藥品適應症之使用；off-labeled use」依據母法第十三條第八款之規定不符合救濟要件^{註2}。很多人以為只要按照醫囑服用藥品就是正當使用合法藥品，若是因此發生不良反應就可以獲得藥害救濟。自藥害救濟制度施行以來，經過衛生署委

託藥害救濟基金會教育宣導及累積經驗後，大家漸漸都知道「標示外使用；off-labeled use」基於母法的規定是不在救濟範圍內。惟經審查標示外使用而不符藥害救濟要件，但亦不等於是醫療行為疏失，因為前面已經說明藥害救濟審議委員會僅作文件資料審查（病歷等），遇有紀錄不明確或疑問時，衛生署則以函文方式請當事人之主治醫師書面解釋或說明，並未對個案之就醫過程及醫療行為進行詳細調查，有時臨床經驗治療雖屬合理，但依本法仍不在藥害救濟範圍內。（二）常見且可預期之藥物不良反應，依據藥害救濟法第十三條第九款之規定，亦不符合救濟要件。^{註2}常見且可預期之藥物不良反應乃依據臨床經驗，同時參考國內外科學文獻記載而為判定，非自我主觀之認定。消費者常認為用藥所產生的不良反應都應該獲得救濟，然而我們以正確的用藥觀念來看，藥是治病之砒石，也是傷身之毒，服用任何藥品都必須承受不同程度的風險，所以每一個人在使用任一藥品時，除了依照藥事專業人員的建議服用外，如有任何疑問，更必須詢問醫師使用此一藥品可能出現的不良反應症狀，並細心的留意自己身體的變化，一有懷疑應即刻停藥，帶著原來的藥品連同藥袋回原處方醫院，詢問醫師，現在各醫療院

所都設有「用藥諮詢窗口」也是相當專業的解惑之處。一般而言，只要服藥之後疑似過敏或有其他不良反應現象即刻停藥，這些不良反應多能很快受到控制不致造成嚴重疾病，除非是忽略副作用持續用藥致使不良反應嚴重化。消費者應學習如何自我管理用藥風險，以降低不良反應之發生率。（三）臨床試驗用藥或專案進口藥品亦不在救濟範圍。理由是藥害救濟基金並非由政府編列預算支應，現階段依母法第五條規定，係由國內所有藥物製造及輸入業者繳納之徵收金、基金之孳息，及其他捐贈收入為來源。而臨床試驗用藥或專案進口等尚未在國內取得藥物許可證之藥品，其代理進口之藥商並未繳納藥害救濟徵收金，故對使用各該藥品而受害者不予救濟。

正確的行政救濟觀念

藥害救濟申請者不服衛生署之處分時得依母法第二十條規定提起訴願^{註2}。當我們瞭解正確藥害救濟觀念後，欲行使行政救濟權利之前，冷靜想想再決定是否仍然要提起訴願或行政訴訟。下面筆者就辦理藥害救濟相關業務所累積經驗，舉例說明讓大家能更有效的運用行政救濟權。（一）「藥品說明書標示外使用」不在藥害救濟範圍內。曾經有一起

「藥品說明書標示外使用」申請案例，因為未獲得藥害救濟，不服處分而提起訴願，衛生署在答辯書裡亦詳細解釋母法的相關規定，當事人仍然不服行政院做出訴願駁回的決定，繼而提起行政訴訟，最後辯論終結：衛生署所做不符藥害救濟之處分並無不當。這起行政救濟案，從當事人提起訴願到行政訴訟辯論終結共花了將近二年的時間，這段期間對當事人與衛生署來說都耗去不少精神、時間與金錢。(二) 縱然當事人沒有被告知「藥品說明書標示外使用」，仍然不符藥害救濟。有一件這類不符救濟案件之當事人提起訴願的理由為，他沒有被告知藥物之使用是說明書標示外，所以認為用藥受害應該得到救濟。因為藥害救濟法第十三條第八款明白規定：『未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用者，不得申請藥害救濟。』，故在藥害救濟審議委員會審議中雖然合理懷疑用藥與不良反應有關聯，依法仍無法給予救濟，至於醫師用藥有無不當並非上開委員會審議範圍。(三) 對於法律條文的解讀參入太多主觀意見也造成不必要的行政救濟程序。例如藥害救濟給付標準第六條「救濟之原因競合時，應選擇其中之較高額者給付；其已給付較低額之救濟者，得補足其差額。」係指同一事件假設符合「輕度障礙給付」亦符合「嚴重疾病

給付」，由於兩種給付裁量不同當然金額也不同，衛生署審議救濟金額時應以較高額者予以給付。又依上開給付標準第四條各款規定之金額係最高給付額，個案究應給付若干，仍應視各種情節而定。曾經有一起重度障礙給付之藥害救濟案，經衛生署藥害救濟審議委員會審議後之救濟金額為 135 萬元（障礙救濟之基本給付 100 萬元，再視其配偶之有無、未成年子女或領有障礙手冊之子女等附加給付予以裁量而定），而當事人以同標準第五條之規定為理由，認為依同標準第四條第二款^{註 5}之規定他應獲得最高救濟金額 150 萬元之給付，於是經由衛生署向行政院提起訴願，經行政院訴願決定駁回後，進而續提起行政訴訟。雖然當事人有權利提起行政救濟，然而衛生署依法在最高給付額以下為處分，顯無違法或不當。(四) 藥害救濟不審理醫療糾紛或醫療過失事件。民眾若認為有醫療疏失之疑慮，應向地方衛生行政機關設立之醫療糾紛調處委員會申請調處，或向司法機關提出告訴或訴訟，於訴訟程序中認有必要再送交衛生署醫事審議委員會審議。

結論

藥害救濟審議委員會審議案件時發現未附解剖報告之案例，經審議後，有時很難判斷是否因使用藥品產

生之不良反應致死，但亦難認定有其他原因致死，於是衛生署於九十二年十二月九日於死亡給付之裁量表中增加其他項給付：「無法排除死亡原因與使用藥品無關者，宜視個案具體情狀暨其死亡與使用藥品產生不良反應之關聯程度，另行酌予給付。」由此可見，衛生署視實際情形不斷修訂給付標準，以使藥害救濟制度更符合其立法精神，照顧更多正當使用藥品而受害之患者。

茲再次強調藥害救濟屬無過失責任給付，其審議以文件審查為主，其結果與醫療過失之判定無關，不作為醫療糾紛、訴訟等非藥害救濟目的之使用。然而法院受理醫療糾紛事件時，倘該案件也另案申請藥害救濟時，仍會要求衛生署提供藥害救濟審議委員會資料。筆者每次在社大授課講到這一章節時都要提醒大家正確觀念，藥物不良反應之發生大致上有兩種，一種是超過合理劑量等外因性引起，此當然不在藥害救濟範圍內；另一種是個人體質對特定藥品過敏所導致。因此讀者一定要謹記自己身體過敏之藥品名稱，並在每一次就醫時都要主動告知醫護人員。不論從哪一個角度切入，大家都不希望有藥害事件之發生，萬一發生時，也期待民眾能夠理性尊重專家之審議與衛生署處分。不過有兩件事情必須在此提

出，其一，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，而且藥害救濟法施行前已發現的藥害也不能申請藥害救濟。其二，當民眾欲提出藥害救濟申請時，即已懷疑因用藥導致不良反應，亦應依「嚴重藥物不良反應通報辦法」通報至衛生署所設置之「全國藥物不良反應通報中心」，協助衛生署建立屬於我國之藥物不良反應資料庫，提升民眾用藥安全。

全國藥物不良反應通報中心

網路通報：<http://adr.doh.gov.tw>

電話：02-23960100

傳真：02-23584100

本篇文章僅代表個人經驗淺見，提供各位讀者參考，不代表衛生署言論。

附註：

1. 藥害救濟基金會之服務專線
02-23584097、常見問答集網址
www.tdrf.org.tw/QA.htm，電子郵件信箱
tdrf@tdrf.org.tw。
2. 與本篇相關之藥害救濟法條文
第五條 為辦理藥害救濟業務，主管機關應設藥害救濟基金，基金之來源如下：
 - 一、藥物製造業者及輸入業者繳納之徵收金。
 - 二、滯納金。
 - 三、代位求償之所得。
 - 四、捐贈收入。

- 五、 本基金之孳息收入。
六、 其他有關收入。
前項基金之收支、保管及運用辦法，由行政院定之。
- 第十三條 有下列各款情事之一者，不得申請藥害救濟：
一、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。
二、本法施行前已發見之藥害。
三、因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。
四、同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內。
五、藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度。
六、因急救使用超量藥物致生損害。
七、因使用試驗用藥物而受害。
八、未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用。
九、常見且可預期之藥物不良反應。
十、其他經主管機關公告之情形。
- 第十七條 已領取藥害救濟給付而基於同一原因事實取得其他賠償或補償者，於取得賠償或補償之範圍內，應返還其領取之藥害救濟給付。
- 第十八條 主管機關給付藥害救濟後，發現有依法應負藥害賠償責任者，得於給付金額範圍內，代位請求賠償。
- 第十九條 申請藥害救濟之權利，不得讓與、抵銷、扣押或供擔保。受領藥害救濟給付，免納所得稅；受領藥害救濟給付之權利，免納遺產稅。
- 第二十條 藥害救濟之申請人對救濟給付之審定如有不服，得依法提起訴願及行政訴訟。
3. 請願法
第二條 人民對國家政策、公共利害或其權益之維護，得向職權所屬之民意機關或主管行政機關請願。
第四條 人民對於依法應提起訴訟或訴願之事項，不得請願。
4. 訴願法
第一條 人民對於中央或地方機關之行政處分，認為違法或不當，致損害其權利或利益者，得依本法提起訴願。但法律另有規定者，從其規定。各級地方自治團體或其他公法人對上級監督機關之行政處分，認為違法或不當，致損害其權利或利益者，亦同。
5. 藥害救濟給付標準（本標準依母法第四條第二項規定訂定之）
第四條 申請藥害救濟案件經審議後，可合理認定係因藥品之不良反應致障礙者，依下述障礙程度給付；經審議後，無法合理認定有其他原因致身體障礙者，亦於最高額度內，酌予給付。
一、極重度障礙者最高給付新臺幣二百萬元。
二、重度障礙者最高給付新臺幣一百五十萬元。
三、中度障礙者最高給付新臺幣一百三十萬元。
四、輕度障礙者最高給付新臺幣一百一十五萬元。
前項障礙等級，依行政院衛生署公告之身心障礙等級認定之。

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、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，您就可以定期收到我們的藥物安全資訊囉！！

九十三年度藥害救濟審議案例分析

林國華¹、高純琇^{1,2}、回德仁¹

¹財團法人藥害救濟基金會 ²國立台灣大學醫學院藥學系

審稿：彭芳谷 教授（台北市醫師公會理事長、前台北榮總院長）

前言

衛生署參考日本、德國對藥害事故之立法經驗，配合台灣之醫療環境，規劃「藥害救濟制度」，採分段方式進行，施行迄今亦已邁入第7年。同時，衛生署呈請行政院同意，依據「藥害救濟法」第6條，以「保護藥物消費者之權益，俾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」（以下簡稱本會），成為藥害救濟業務專責機構，使藥害救濟在政策的擬定及業務的執行上更具一貫性、連續性。¹

為使社會大眾及醫療人員能更了解「藥害救濟制度」及相關施行細則，本會更擬定多項策略：**【1】**於大眾運輸系統、醫院及健康照護中心，張貼海報及發送單張；**【2】**參與各地社區大學及藥師繼續教育之課程講授；**【3】**參與消費者保護系列活動；**【4】**建置藥害救濟業務專屬網站及其他入口網站之宣導訊息露出，期望以多管道及多方向之方式，俾使「藥害救濟制度」更廣為人知。

表一 93年度經審議之申請案例基本資料

(n=105)	案例數	百分比(%)
發生區域		
北區	41*	38.0
中區	41*	38.0
南區	23	21.2
東區	3	2.8
個案性別		
女	56	53.3
男	49	46.7
申請類別		
死亡	30	28.6
障礙 [#]	11	10.5
嚴重疾病 ⁺	64	60.9
個案年齡(歲)		
<10	3	2.9
10~19	7	6.7
20~29	13	12.4
30~39	15	14.3
40~49	10	9.5
50~59	17	16.2
60~69	20	19.0
70~79	14	13.3
>80	6	5.7
Mean±SD	49.4±21.6	—

*2件個案於中區發生2次，其中1件亦於北區發生。

[#]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。

⁺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。

93 年度藥害救濟審議案例結果分析

衛生署藥害救濟審議委員會於 93 年度共舉行 12 次會議，審議 105 件藥害救濟申請案。依照衛生署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 41 件、41 件、23 件及 3 件(其中 2 件個案於中區發生 2 次，其中 1 件亦於北區發生。)，所申請救濟類別中，死亡、障礙及嚴重疾病之案件數，分別為 30 件、11 件及 64 件。而當事人之性別則以女性 56 件高於男性的 49 件；其平均年齡則為 49.4±21.6 歲；其中年齡不到 10 歲之兒童約佔 2.9%，而高於 70 歲之老年人則佔 19.0% (詳見表一)。

表二 93 年度經審議之申請案例類別及結果

(n=105)	案例數	給付總金額(元)
給予救濟 (n=49)		17,882,366
死亡給付	15	14,800,000
障礙給付	2	2,253,277
嚴重疾病給付	32	829,089
不予救濟 (n=56)		
死亡案例	15	—
障礙案例	9	—
嚴重疾病案例	32	—

經審定給予救濟之案例數共 49 件，其類別分別為「死亡給付」15 件、「障礙給付」2 件及「嚴重疾病給付」32 件，給付總金額約為新台幣一仟八百萬元，給付比率為 46.7% (表二)。「死亡給付」申請案件 15 件中，有 9 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)；3 件發生過敏性休克；1 件發生急性肝衰竭；1 件於手術時使用吸入性麻醉劑而發生惡性高熱；1 件則發生橫紋肌溶解之不良反應。「障礙給付」申請案件 2 件中，1 件為病患使用利尿劑後導致聽力喪失之嚴重不良反應，經障礙鑑定為聽障；另 1 件是使用 allopurinol 後導致史蒂文生氏-強生症候群，影響病患之視力已達失明程度，經障礙鑑定為視障而獲得救濟。「嚴重疾病給付」申請案件 32 件中，78% (25 件) 的個案均因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應，其餘則因為使用藥物後發生急性肝炎(3 件)、血球減少(2 件)、急性心臟衰竭(1 件)及高血糖(1 件)等不良反應導致病患住院而獲得救濟。

此外，在 56 件不符藥害救濟要件之個案中(詳見表三)，主要有 25 件為所申請救濟之可疑藥物與臨床疾病並不相關；6 件為常見且可預期之不良反應；2 件為藥害救濟法施行前已發生之藥害；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規定，仍有 2 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 20 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有：病患曾經發生藥物不良反應，而於其他醫療機構就診時未告知醫療人員，同時依相關醫療記錄所載，醫療院所亦未詢問病患相關藥物過敏史；使用之藥物符合臨床醫療經驗，但該藥物之藥品許可證並未收載該治療疾病為適應症等。

表三 93 年度經審議之申請案例不予救濟之原因分類*

類別 (n=56)	案例數	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	2	3.6
藥害救濟法施行前已發見之藥害	2	3.6
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	1	1.8
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	20	35.7
常見且可預期之藥物不良反應	6	10.7
與使用藥物無關	25	44.6

*參考藥害救濟法第 13 條規定分類之。

討論

「藥害救濟制度」自 88 年施行以來，截至 92 年底受理藥害救濟申請案件共計 369 件，其中符合申請要件者有 356 件；完成病歷調查之申請案計 345 件，完成藥害救濟審議有 313 件，符合藥害救濟並獲得藥害救濟給付者共計 123 件，給付率達 39.3%。其中 35 件為死亡救濟給付、5 件為障礙救濟給付及 83 件為嚴重疾病救濟給付，救濟總金額總計達四仟七佰餘萬元。

將 93 年度執行結果與之前 (88 至 92 年度) 作一比較，分別列於表四及表五。結果顯示 93 年度以因使用降尿酸類藥物 (如：allopurinol)、抗痙攣類藥物 (如：phenytoin、carbamazepine)、非類固醇抗發炎類藥物 (如：sulindac、mefenamic acid 及 naproxen)、抗結核病類藥物 (如：rifampin、isoniazid 及 pyrazinamide) 等藥物而導致不良反應達 35 件為最多，佔總救濟件數的 71.4 %。而 88 至 92 年度同類藥物引起不良反應而獲得救濟給付者共 93 件，佔總救濟件數的 75.6 %。

表四 經審議給予救濟案例之使用藥物統計表

88 至 92 年度 (n=123)		93 年度 (n=49)	
使用藥物	案例數 (%)	使用藥物	案例數 (%) (%)
Carbamazepine	36 (29.3)	Allopurinol	11 (22.4)
Phenytoin	22 (17.9)	Carbamazepine	6 (12.2)
NSAIDs	13 (10.6)	Phenytoin	4 (8.2)
Allopurinol	11 (8.9)	Anti-TB drugs	4 (8.2)
Anti-TB drugs	7 (5.7)	NSAIDs	4 (8.2)

表五 經審議給予救濟案件之不良反應種類

88 至 92 年度 (n=123)		93 年度 (n=49)	
不良反應種類	案例數	不良反應種類	案例數
Skin and subcutaneous tissue disorders	93	Skin and subcutaneous tissue disorders	35
Immune system disorders	14	Immune system disorders	4
Hepato-biliary disorders	6	Hepato-biliary disorders	4
Blood and lymphatic system disorders	4	Blood and lymphatic system disorders	1
General disorders and administration site conditions	2	General disorders and administration site conditions	1
Nervous system disorders	2	Cardiac disorders	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	Ear and Labyrinth disorders	1
Renal and urinary disorders	1	Metabolism and nutrition disorders	1
—	—	Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	1

而將 93 年度不符合藥害救濟要件之 56 件申請案例進一步分析時，則發現與 92 年度之統計結果²近似，其中有 34 件案例（佔 60.7%）所使用藥物與不良反應之發生是有合理的相關性的。資料顯示可疑藥物以抗癲癇類藥物（如：phenytoin、carbamazepine 及 lamotrigine）佔 17 件為最多，降尿酸類藥物（如：allopurinol）佔 6 件次之；而所發生之嚴重不良反應亦是皮膚及皮下組織病變（如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及多型性紅斑等）達 21 件為最多，佔 61.8%（詳見表六及表七）。而當事人未獲救濟的主要原因均為使用之藥物符合臨床醫療經驗，但該藥物之藥品許可證並未收載該治療疾病為適應症等，依據藥害救濟法第十三條第八款，不得申請藥害救濟。

結語

經由 93 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 83 件，佔總案件數的 79.0%；其中病患因使用藥物而發生嚴重皮膚不良反應者亦達 56 件，佔總發生件數的 67.5%。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（如：carbamazepine 用於周邊神經性疼痛；allopurinol 用於無症狀之高尿酸血症；misoprostol 用於催生或流產手術；避孕藥用於子宮內膜異位、...等），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。而病患亦應隨時注意全身皮膚、黏膜是否出現紅疹、水泡、潰瘍或其他異常症狀，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。

為減少藥物不良反應之發生，提升民眾用藥安全。本會亦與國立中央研究院生物醫學科學研究所—國家基因型鑑定中心共同合作，建立台灣藥物副作用之遺傳基因感受性資料庫、進行基因變異性之分析，期望未來能預測並避免藥物過敏或副作用之發生，並於臨床治療應用時，作為

選擇藥物或其劑量之重要參考依據，以降低對人體生命造成之傷害。

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。

表六 93年度申請案例之可疑藥物與不良反應之發生具相關性之藥物名稱

給予救濟 (n=49)		不予救濟 (n=34)	
可疑藥物	案例數 (%)	可疑藥物	案例數 (%)
Allopurinol	11 (22.4)	Carbamazepine	14.5* (42.6)
Carbamazepine	6 (12.2)	Allopurinol	6 (17.6)
Phenytoin	4 (8.2)	Asparaginase	2 (5.9)
Anti-TB drugs	4 (8.2)	Lamotrigine	1.5* (4.4)
NSAIDs [#]	4 (8.2)	NSAIDs [#]	1.5* (4.4)

*若該案例之可疑藥物不止一種時，則以相同比例均分計算。

[#]NSAIDs為Non-steroidal anti-inflammatory drugs。

表七 93年度申請案例之可疑藥物與不良反應之發生具相關性之藥物類別

給予救濟 (n=49)		不予救濟 (n=34)	
可疑藥物	案例數 (%)	可疑藥物	案例數 (%)
Anticonvulsants	11.5* (23.5)	Anticonvulsants	17 (50.0)
Allopurinol [#]	11 (22.4)	Allopurinol [#]	6 (17.6)
Antibiotics	7.5* (15.3)	Antineoplastics	4 (11.8)
Anti-TB drugs	4 (8.2)	NSAIDs ⁺	1.5* (4.4)
NSAIDs ⁺	4 (8.2)	—	—

*若該案例之可疑藥物不止一種時，則以相同比例均分計算。

[#]該藥物目前並未進行歸類。

⁺NSAIDs為Non-steroidal anti-inflammatory drugs。

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 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：冠順印刷事業有限公司
 中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄