



國內
郵資已付

台北郵局許可證
台北字第5936號
雜誌

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、全身性麻醉劑及鎮靜劑成分藥品安全資訊.....p.1
- 二、Asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir藥品安全資訊.....p.2
- 三、Nicorandil成分藥品安全資訊.....p.3

醫材安全資訊

- 一、「邁柯唯」連續式呼吸器安全警訊.....p.6
- 二、「瑞思邁」亞治妥呼吸器系統安全警訊.....p.7

專題報導

- 財團法人藥害救濟基金會15周年論壇—「從藥害救濟到藥品安全」研討會專題.....p.8
- 韓國藥害救濟制度之經驗交換分享.....p.14
- 105年度上市後藥品不良反應通報案例分析.....p.19



藥品安全資訊

一、 全身性麻醉劑及鎮靜劑成分藥品安全資訊

美國 FDA 發布藥品安全溝通訊息指出，第三孕期的孕婦和未滿三歲的幼童若長時間或反覆使用全身性麻醉劑及鎮靜劑，可能影響胎兒或幼兒腦部發育。

1. 動物實驗發現，使用阻斷 NMDA 受器和促進 GABA 活性的麻醉劑及鎮靜劑超過三小時，會增加腦部神經凋亡 (neuronal apoptosis)，而導致長期認知缺損 (cognitive deficits)；推估最有可能影響第三孕期胎兒及三歲以下幼兒。
2. 近期人類研究指出，單次、短時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑不太會對嬰幼兒的行為和學習造成負面影響。
3. 但部分臨床研究顯示，長時間或反覆使用麻醉藥品可能與神經發育遲緩 (neurodevelopmental delay)、學習障礙 (learning disability)、注意力不足過動症 (ADHD) 等認知及行為問題有關，但尚無法釐清係因麻醉藥品或諸如手術本身、病人既有疾病等其他因素所致。
4. 病人在危及生命的情況下，不應延誤必要手術的進行，病人家屬和照護者應與醫療人員充分討論手術的效益及風險。

醫療人員應注意事項

1. 對於任何需麻醉的非緊急處置 (elective procedure)，應謹慎評估其臨床效益與風險以決定適當的手術時機。
2. 醫療人員應與孕婦或病人家屬及照護者充分討論麻醉手術的效益、風險、適當的手術時機、手術時間長短，以及疾病未治療的健康風險。

病人應注意事項

1. 對於須接受手術或其他高疼痛、高壓力醫療處置的兒童、嬰兒及孕婦，麻醉劑及鎮靜劑為治療所需。疼痛若未處理可能對兒童及其發育中的神經系統有害。
2. 病人家屬及照護者應向醫療人員詢問有關病人的手術計畫，如手術時間長短、後續是否需反覆進行手術，並與醫療人員討論麻醉對病人腦部發育可能造成的不良影響，以及是否宜將手術延後至適當時機而不危及病人健康。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533195.htm>

一、Asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 藥品安全資訊

根據上市前臨床試驗及上市後通報資料發現，asunaprevir、dasabuvir 和 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 有潛在肝臟毒性風險。

Asunaprevir、dasabuvir 及 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir 有潛在肝毒性及導致肝臟衰竭風險，禁止用於中度或重度肝功能不全的病人。用藥期間應定期監測肝功能。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 等成分藥品之中文仿單已刊載相關風險，仿單刊載情形如下：

1.1 Asunaprevir

- 1.1.1 禁用於中度或重度肝功能不全 (Child Pugh 分級為 B 或 C) 和失代償性 (decompensated) 肝病的病人。
- 1.1.2 治療期間最初四個月應至少每二週監測一次病人的肝功能指數 (AST、ALT) 及總膽紅素 (total bilirubin)，之後亦應每四週監測一次至療程結束為止。
- 1.1.3 治療期間若病人的 ALT 濃度達正常值上限 10 倍以上，或 ALT 濃度達正常值上限 5 倍以上合併總膽紅素高於正常值上限 2 倍或出現肝毒性之臨床症狀，應立即停藥且不可再使用。

1.2 Dasabuvir 及 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir

- 1.2.1 禁用於中度或重度肝功能不全 (Child Pugh 分級為 B 或 C) 的病人。
- 1.2.2 肝硬化的病人有發生失代償性肝病及肝衰竭的風險，應監測其直接膽紅素，以及腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血等臨床表現。病人若出現失代償性肝病，應立即停藥。
- 1.2.3 應於起始治療前、及展開治療後的前四週、以及臨床上有需要時監測肝臟相關的實驗室生化檢驗值。

2. 為保障病人用藥安全，本署提醒醫療人員含 asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 等成分藥品具有引起肝臟毒性相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，針對肝功能不全族群者，應更謹慎選擇用藥，並提醒病人定期回診做肝功能檢查。

醫療人員應注意事項

1. 藥品仿單皆已明確記載相關肝毒性（包含肝臟衰竭），請依照仿單密切注意相關不良反應，並採取因應措施。
2. 用藥前應確認病人肝功能情形以及 Child Pugh 分級，中度或重度肝功能不全的病人屬該類藥品之使用禁忌。
3. 用藥期間應定期監測其肝臟相關生化檢驗數值，如出現異常時應停藥。
4. 含 asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 等成分藥品具有引起肝臟毒性及藥品交互作用之潛在風險，與其他藥品併用時，應注意是否有使用禁忌之情形。

病人應注意事項

1. 用藥期間若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼白變黃（黃疸）、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀，請立即告知醫療人員。
2. 應按照醫師的建議，定期接受肝功能監測和血液檢驗。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

三、 Nicorandil 成分藥品安全資訊

2016 年 3 月 31 日瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布 nicorandil 成分藥品可能引起皮膚、黏膜和眼部潰瘍風險並修改適應症和禁忌症之安全性資訊。

1. 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 因 nicorandil 之藥品定期安全性報告中通報多件潰瘍相關不良反應，與歐洲醫藥管理局 (EMA) 責成廠商加註消化道潰瘍、皮膚與黏膜潰瘍相關風險訊息於 nicorandil 仿單警語及注意事項處。並參考歐洲心臟醫學會 (European Society of Cardiology) 之建議與其他相關文獻，做出下列建議：

- 1.1 將 nicorandil 列為心絞痛治療的第二線用藥，病人使用第一線的 calcium channel blockers 和 / 或 beta-blockers 療效不佳或無法耐受後才考慮使用 nicorandil。
- 1.2 Nicorandil 禁用於：
 - 1.2.1 對 nicorandil 或賦形劑過敏者。
 - 1.2.2 休克（包含心因性休克）、嚴重低血壓、低填充壓力（filling pressure）或心臟代償失調之左心室功能不全者。
 - 1.2.3 已使用 PDE5（phosphodiesterase type 5）抑制劑及 / 或 GC（guanylate cyclase）激活劑者。
 - 1.2.4 低血容者。
 - 1.2.5 急性肺水腫患者。
- 1.3 Nicorandil 仿單警語及注意事項處需加註：應謹慎用於 NYHA III 及 IV 之心臟衰竭患者、G6PD（glucose-6-phosphate-dehydrogenase）缺乏者、併服有增加血鉀濃度或降血壓藥品者。
2. Nicorandil 引起的潰瘍可能發生在同一病人的不同部位，發生時間從開始用藥後不久至用藥後數年皆有可能出現症狀，通常需停藥才可能復原，且若出現潰瘍症狀應永久停用 nicorandil。
3. 併服有 aspirin、非固醇類消炎止痛藥或類固醇者，會增加消化道出血或穿孔的風險，而患有腸憩室者特別有可能在使用 nicorandil 期間發生瘻管或腸穿孔。

食品藥物管理署說明

本署將詳審是否將比照瑞士醫藥管理局（Swissmedic）修訂我國中文仿單內容。

醫療人員應注意事項

1. Nicorandil 可能引起非常罕見的結膜炎、結膜潰瘍及角膜潰瘍，醫師於處方 nicorandil 前，應瞭解病人相關病史及目前服用之藥品情形等，並謹慎評估使用該藥品之臨床效益與風險。
2. 醫療人員應告知病人服用 nicorandil 可能發生的不良反應及相關注意事項。
3. 含 nicorandil 成分藥品具有引起潰瘍及藥品交互作用之潛在風險，與其他藥品併用時，應注意是否有使用禁忌之情形。

病人應注意事項

1. 就診時，應主動告知身體不適情形、潰瘍及其他相關病史、過敏史及目前服用之藥品等，以利醫療人員評估。
2. 用藥期間若出現潰瘍症狀，如口內潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍及消化道潰瘍等或出現不適症狀，應儘速回診就醫。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03318/index.html?lang=en>

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、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費 (1,020 元 / 千字)。

來稿請寄：

地址：10092 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

勘誤更正：本刊物第 56 期第 10 頁「105 年度國內醫療器材上市後不良反應通報案例分析」一文，表一之總案件正確為 324，特此更正。

醫材安全資訊

一、「邁柯唯」連續式呼吸器安全警訊

許可證字號：衛署醫器輸字第 018721 號

產品英文名稱：“Maquet” Continuous ventilator

受影響規格 / 型號 / 批號：

型號	軟體
SERVO i	V6.01

發布對象：醫療院所 / 醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明

105 年接獲醫院通知“邁柯唯”連續式呼吸器無法正常運作，導致病患血氧濃度下降，進而危及生命之事件。經台灣悅廷和有限公司調查評估，認為該連續式呼吸器因維修後或使用自行重新下載時使用舊版 V6.01 系統（目前版本為 V7.0 以上）軟體，造成無法預期之錯誤，使電路板內軟體資料毀損，進而導致電路板記憶體嚴重錯誤，造成呼吸器異常執行而重新啟動。又因重新啟動失敗後，導致呼吸器進入“安全模式”（預設安全模式為小兒模式，壓力控制通氣），惟上述問題將同時觸發機器產生技術性錯誤（Technical Error, TE）警報。

國內矯正措施

經查，國內進口可能之受影響型 / 批號數量共 727 台，台灣悅廷和有限公司已通知使用機構不要自己調降系統軟體版本。當呼吸器警報發生時，應立即卸機並替換備用呼吸機，將故障呼吸器重新啟動並執行使用前測試（Pre-use check）；若無重複發生警報，各醫療院所應自行使用測試肺進行通氣測試後觀察數天，再啟用。如仍有疑慮，請連絡廠商代表。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=4275&id=22432&chk=dae01b66-25ba-4ff5-a2b0-2459e331e932¶m=pn%3d1%26sid%3d4275#.WJg4jNJ96po>

二、「瑞思邁」亞治妥呼吸器系統安全警訊

許可證字號：衛部醫器輸第 027236 號

產品英文名稱：「ResMed」 Astral System

受影響規格 / 型號 / 批號：

型號	批號
Astral 100 and Astral 150	22161332346
Astral external batteries	20160748193

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明

原廠收到部分有關呼吸器內建電池效能異常之通報。當因內部電力問題而造成呼吸器停止運作時，電池電量不足之警報或電池電量嚴重不足之警報卻未啟動，但會發出「電力全面中斷」之警報。這類風險會隨內建電池多次充電而增加。原廠建議儘可能將呼吸器接至 AC 電源，並於必要時使用外接電池，以降低前述問題之發生率。

國內矯正措施

經查，國內之受影響型號產品數量共 127 台，台灣瑞思邁股份有限公司已於 105 年 8 月 15 日通知受影響客戶，並進行呼吸器內建電池的更換，該矯正措施已於 105 年 11 月 25 日完成。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.tga.gov.au/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2016-RN-01074-1>

財團法人藥害救濟基金會 15 周年論壇— 「從藥害救濟到藥品安全」研討會專題



財團法人藥害救濟基金會民國 105 年成立屆滿 15 周年，特於同年 10 月 28 日舉辦 15 周年論壇「從藥害救濟到藥品安全」。本次論壇邀請產官學界重量級專家發表演講，回顧我國藥害救濟及藥品安全制度的發展過程，並針對當前藥害預防措施的臨床實證，基因與個人化醫療應用、藥物流行病學及法規科學等面向，分享目前成果與未來發展方向。本次論壇吸引醫藥產業界逾 200 人到場參加。

台灣藥害救濟制度之回顧與啟示

主講：國防醫學院 胡幼圃教授

本次論壇以回顧與展望為主軸，特別邀請藥害救濟制度的催生者胡幼圃教授擔任引言人，娓娓道出當年推動藥害救濟制度與成立藥害救濟基金會的艱辛故事。自 87 年 4 月 7 日起，行政院衛生署藥政處著手規劃藥害救濟制度，以兩階段方式進行。第一階段為民國 87 年 10 月 12 日公告，自民國 88 年 1 月 12 日實施「藥害救濟要點」，歷經不斷的宣導、溝通，終促使國內、外藥物製造



及輸入業者自願捐款，自此其所屬藥品即受藥害救濟制度保護，可於藥品包裝上註記藥害救濟之標誌。第二階段完成「藥害救濟法」之立法，於民國 89 年 5 月 31 日公布，同年 6 月 2 日開始施行。民國 90 年 9

月 24 日行政院衛生署依法捐助成立財團法人藥害救濟基金會，同年 12 月 25 日掛牌揭幕，辦理藥害救濟業務及進行相關研究調查，使正當使用合法藥物的受害者，獲得及時且迅速救濟，以保障消費者、醫療院所及製藥業者之權益，健全醫藥產業發展。

未來希望能藉由執行及宣導藥害救濟，發掘藥害，進而探討藥害成因，預防藥害事件的發生。此外，對於藥害救濟制度，應擴大救濟範圍，由西藥延伸至中藥、醫療器材。同時以藥害救濟制度的成效，協助成立醫療救濟制度，支持合理的醫療糾紛處理及醫療事故補償，應以救濟為名，而非用醫糾、補償，給予救濟的同時也給予真相。救濟金來源，可考慮以健保總額支付。醫療與藥害實為一體兩面，兩者互相影響，誰也無法獨善其身。

藥害救濟到藥害預防 - 臨床實證與應用

主講：長庚醫院藥物過敏中心 鐘文宏主任



長庚醫院鐘文宏主任結合 T-SCAR 聯盟 (Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reactions Consortium) 與藥害救濟審議案資料庫，分析近年來特定藥品導致嚴重皮膚

不良反應的發生情形與嚴重度，發現有明顯下降趨勢，成果令人振奮。

常見藥物過敏不良反應包括輕微皮膚疹到嚴重的史蒂文生氏 - 強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及藥物過敏綜合症候群，臨床表現有發高燒、肝腎功能異常、嗜伊紅性白血球增加等症狀，目前尚無最佳的治療方法，約有 24% 會造成與眼睛相關的後遺症，若臨床症狀嚴重甚至可能引起敗血症、多重器官衰竭，導致死亡。而常見引起嚴重皮膚不良反應之抗癲癇藥物包括 carbamazepine、phenytoin、lamotrigine 等。為避免嚴重藥物不良反應的發生，民國 93 年衛生署統一修訂含 carbamazepine 成分製劑之適應症為：「癲癇症 (Epilepsy)」、「三叉神經痛 (Trigeminal neuralgia)」、「腎原性尿崩症 (Diabetes insipidus, nephrogenic)」及「雙極性疾患 (Bipolar disorder)」。

民國 99 年健保署亦發布：若處方 carbamazepine 屬適應症外之使用 (off-label use)，需依全民健康保險藥價基準之規定申請事前審查，並經核准後予以支付。民國 100 年起，健保署更將 carbamazepine 新使用者進行之基因檢測項目 (HLA-B1502)，納入健保給付。自民國 99 年起，因用藥前的基因篩檢、風險管理措施之執行及對於適應症外使用藥品之限制，使用 carbamazepine 引起藥害之案例大幅減少。

有關用藥安全，除了合理用藥，藥物的處方使用，須符合仿單所刊載之適應症

外，也應參酌藥品仿單所載之用法用量、藥品間的交互作用等，正確使用藥品。例如 lamotrigine 的起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮膚不良反應的發生率，若同時併用 valproate 等醛糖酸化抑制劑 (Inhibitors of glucuronidation)，會降低 lamotrigine 代謝而延長其半衰期，此時應遵照仿單建議，調整 lamotrigine 之使用劑量，以避免不良反應發生。Methotrexate 屬免疫抑制劑，不應使用於腎功能不良患者，第一週起始劑量為 5-10 mg，此後每週逐漸增加 5-10 mg，同時在使用期間應定期追蹤全血計數、肝腎功能等，以避免發生白血球低下等藥物不良反應。

引起藥物過敏不良反應的原因，與使用者的自身疾病、基因息息相關。以 allopurinol 為例，allopurinol 代謝產物為 oxypurinol，於停藥三天後，正常人體內 oxypurinol 的血中濃度小於 1 mg/L，但在慢性腎臟疾病的患者，停藥後一星期，體內 oxypurinol 的血中濃度仍超過 1 mg/L。且若患者的腎絲球過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m²，當使用 allopurinol 發生過敏反應時，死亡率將大幅增加。目前有關 allopurinol 的基因篩檢項目未有健保給付，為降低 allopurinol 引起嚴重過敏反應的風險，我國於民國 94 年統一 allopurinol 成分藥品之適應症為「痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症」，以確保該成分藥品之醫療效益大於風險的適用範圍，並數次增修仿單

注意事項等內容，提醒醫療人員注意、強化風險溝通，再加上健保署放寬 febuxostat 之藥品給付規定，開放中重度的慢性腎臟病痛風病人可優先使用 febuxostat，使 allopurinol 相關的藥害發生率已逐年下降。

Phenytoin 為術後預防癲癇發作之首選藥物，但尚未有基因檢測，目前僅已知可能與其代謝酵素 (CYP2C9) 之基因相關，因此 phenytoin 引起不良反應的風險仍持續存在。再考慮使用 phenytoin 患者本身的年齡、原有疾病，如腦部受傷、腦部手術、顱內出血等，一旦發生藥物過敏，更增加患者的死亡率。

使用藥品前進行基因篩檢，預防藥害發生；使用藥品時，注意相關不良反應症狀；使用藥品後，若出現不良反應，也可利用 Naranjo's scale、ALDEN 等評分系統或經由實驗室檢驗、免疫試驗等，準確判定與鑑別過敏藥物，及時停藥且避免再次使用，以減少藥害事件之發生。透過精準醫療，提供個人最正確的治療，由事後的救濟補償邁向事前的預先防制。

個人化醫療應用於藥害防制之展望

主講：中央研究院生物醫學科學研究所

沈志陽研究員

中研院沈志陽研究員除了分享回顧多個指標性藥害基因的研究歷程，並點出台灣生物基因資料庫在推動精準醫療的趨勢上，將扮演重要角色。



美國前副總統拜登 (Joe Biden) 於民國 105 年 9 月 19 日發表重大政策「癌症登月計畫 National Cancer Moonshot」，將與台灣 (中研院)、加拿大、中國、德國、瑞士、日本與南韓等國建立合作關係，進行阿波羅計畫 (Applied Proteogenomics Organizational Learning and Outcomes, APOLLO)，運用蛋白基因體進行癌症研究及治療，啟動精準醫療計畫。台灣擁有世界領先的蛋白質體學技術，加上中研院接受政府委託建置的『台灣人體生物資料庫』 (Taiwan Biobank)，具長期追蹤、資料全面等優勢，是受邀執行癌症登月計畫的重要優勢及原因。

「台灣人體生物資料庫」 (Taiwan Biobank)：自民國 101 年起，建立大型研究樣本，廣泛且標準化的資訊蒐集以及樣本採集，計畫於 12 年內長期追蹤，其資料全面且完整，可與各領域不同機構與計畫共享研究資源及分享研究報告，未來以期能與健保資料庫、癌症登記中心等結合，即時更新臨床動態資訊。

在藥物基因學 (pharmacogenomics) 之應用：2011 年，台灣於新英格蘭醫學期刊 (NEJM) 發表針對 HLA-B*1502 進行

基因篩檢以預防 carbamazepine 造成之藥物不良反應的相關研究。2015 年，台灣亦於英國醫學期刊 (BMJ) 發表大型前瞻性研究，探討 HLA-B*5801 基因篩檢用以預防 allopurinol 造成之嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions ; SCAR)。

台灣一系列藥害研究的成果促使台灣在國際個人化醫療及精準醫療的領域佔有一席之地，此一成果成為啟動建立國家生物資料庫的基礎，而 Taiwan Biobank 所產生的資訊，將以完整的視野將個人化醫療的理念應用於提升國民的健康，包括藥害防制。

台灣藥品安全監視之發展與前瞻

主講：衛生福利部食品藥物管理署藥品組

王兆儀組長

為維護藥品安全及品質，政府設有藥事法、藥品安全監視管理辦法、嚴重藥物不良反應通報辦法、藥品優良安全監視規範及藥害救濟法等，近年更開始推動藥品風險管理計畫，來維護民眾用藥安全。藥品安全監視機制分為外界通報及政府主動監控兩部分，外界通報包含全國藥品不良反應的通報、新藥在監視期內繳交的定期安全性報告，以及藥害救濟資料庫；政府主動監控部分則包含利用健保資料庫的分析與監控國內外安全警訊。

國內藥品不良反應的通報量在嚴重藥物不良反應通報辦法的公布及納入醫院評鑑

項目後有增加；但相比於其他國家來說仍是偏低，不過因國內的不良反應多為醫療人員直接通報，所以台灣的通報品質相對來說是好的。新藥（包括新成分、新療效複方、新使用途徑）則是在監視期間（5年）內需定期交付安全性報告，食藥署會在監視期滿後進行整體評估。



食藥署針對監視期滿藥品、國外藥品安全警訊、死亡通報案件及經訊號偵測具安全疑慮藥品會進行藥品安全資訊的分析評估。對於藥品臨床效益風險的判斷，也並非只考慮一個面向，而是綜合考量上市前後的安全性資料、上市後的臨床試驗資料、醫學文獻記載、流行病學相關研究、國內使用情形等。評估完成後，依風險高低進行不同的管控策略，包括發布警訊（傳遞藥品安全訊息，如發布風險溝通表）、加強藥袋標示、修改仿單（如加框警語或注意事項）、限縮使用（如加列禁忌、限縮適應症等）、執行藥品風險管理計畫及下市（廢止藥品許可證）等。

食藥署未來的目標是加強藥品風險管理、完善藥品仿單安全資訊、智慧風險雙向溝通、輔導藥商建立藥物安全監視系統。目前藥品風險管理計畫已納入藥品安全監視

管理辦法，未來希望能制定一致且合理之審核標準，建立適合我國醫療環境之執行方式，並輔導培育藥商具有藥品上市後相關安全監視能力。

藥物流行病學與藥品安全 - 現況與展望

主講：台大醫院醫學研究部 陳建煒教授

台大醫院陳建煒教授以藥物流行病學角度，深入分析藥物安全監視中的大數據概念，並分享嶄新的分析方法，期待未來能透過即時的資料反饋，建立以病人為中心的藥品安全管理與照護。



藥品在醫學上很多時候是扮演很正面的角色，希望能找出足夠的數據提供給評估者做為安全效益評估的參考。只靠不良反應的通報資訊是不夠的，同時需要考量疾病的背景發生率，有些藥品引起的不良反應在特定年齡的發生率本來就不低，在此情況下要評估藥品造成的影響，就會是種挑戰，COX-2 inhibitors 及 rosiglitazone 就是如此；很高興現在已有分子與分母的完整評估。新藥上市後應有主動且嚴謹監控的觀念早在 40 年前 Dr. Jick 就已提出。

民國 86 年的療黴舒事件其實突顯了很多台灣當年的公共衛生問題，如未經醫師處方使用處方藥等，台灣的藥品安全也是起因於此事件而做出改變。另外，因為討論抗憂鬱劑是否增加自殺的風險及 COX-2 inhibitors 與心肌梗塞的關係，進而促使美國國會給予 USFDA 更多經費和權力進行藥品安全監控，推動「Science of Safety」的觀念。Science of Safety 就是從一連串資料中偵測、釐清及評估藥品安全資訊，以辨認是否有潛在的風險與是否需進行後

續研究等。

有三個值得進一步探討的議題：風險管理、效益風險評估與病人觀點。風險管理需考量是否過度注重風險，而忽略一併考量效益。最後是台灣目前缺少但逐漸受國際重視的，就是從病人的觀點考量，而非僅從醫療專業人員的立場去判斷藥品的效益或風險。期望未來台灣的健康照護系統是個不斷學習進步的系統，能提供更有用的資訊。

本次論壇相關資料及影音連結，請參閱以下連結
15 週年論壇影音連結 <https://goo.gl/osCh6U>



台灣藥事論壇 106 年度線上藥事人員繼續教育免費課程
課程開放時間：106 年 3 月 16 日至 106 年 5 月 15 日止
藥事論壇線上影音課程公告 <https://goo.gl/j9vwF4>



韓國藥害救濟制度之經驗交換分享

柯韋名^{1、2}、朱美蓓¹、沈若楠¹、趙必暉^{1、2}、陳文雯^{1、2}

¹財團法人藥害救濟基金會 ²全國藥物不良反應通報中心

韓國於 2014 年起開始實行藥害救濟制度，但初期將給付範圍限縮在給付因藥害死亡之個案，並預定於 2017 年起開始給付嚴重疾病個案。台灣在藥害救濟制度已累積 16 年之實務經驗，韓國在實施藥害救濟制度後遭遇到許多實際上執行的困難之處，並預期在將來會造成更嚴峻的挑戰，因此於 2016 年 8 月來訪台灣藥害救濟基金會，期待能自台灣經驗找出韓國未來推行藥害救濟上可行的解決方案。

台灣藥害救濟制度簡述

我國藥害救濟制度主要始因於民國 86 年間數起因抗黴菌藥物引起肝臟毒性死亡案例，由於當時民眾權利意識已逐漸抬頭，對於公眾事件相當關注，政府順應潮流及為保障民眾福祉，即參照瑞典、德國及日本等先進國相關經驗與我國國情，自民國 87 年 4 月起著手規劃藥害救濟制度，同年 10 月公告「藥害救濟要點」且在民國 88 年 1 月 12 日實施，後續更於民國 89 年 5 月訂立「藥害救濟法」並於同年 6 月 2 日正式實施，本法實行後至民國 100 年 5 月方進行第一次修正，修改第 13 條第八款有關適應症外使用之排除事項（有條件放寬適應症外用藥可適用藥害救濟），使得藥害救濟可以涵蓋更大範圍的藥物使用者。

財團法人藥害救濟基金會（簡稱 TDRF）於民國 90 年 12 月依法成立，協助主管機關基金徵收、救濟金給付、民眾諮詢及案件受理、宣導推廣藥害救濟與用藥安全觀念、個案醫療資訊收集彙整等業務，為政府執行藥害救濟與管理藥物安全的主要幕僚單位。

依法，國內藥品（西藥）許可證持有廠商（包含製造與輸入）須依前一年度之營業額按浮動式比率繳交徵收金，目前此徵收比率为百分之 0.5，每年收入約 6,700 萬元，徵收率達 100%¹。徵收金由 TDRF 代收後繳交至衛生福利部設立之藥害救濟基金帳戶管理，藥害救濟之行政、人事與給付相關業務產生之費用由該基金支應。

藥害救濟審議委員會為衛生福利部召集之專設委員會，由醫學、藥學、法學專家與社會公正人士共 11-17 人擔任委員，且法學及社會公正人士人數不得少於 1/3，目前每月約召開 1-2 次審議會，近年度每年審議案達 250 件上下，通過給付個案約占申請案之 65-70% 左右，總給付金額每年約在 2,500-3,000 萬間，截至目前為止共累積給付 4 億 2,000 餘萬元。

藥害事件發生時，受害人或受害人之法定繼承人（當受害者死亡時）應於「獲知」有藥害三年內行使請求權向 TDRF² 提出申請。導致藥害的「藥物」與「傷害」於法皆有明確的定義，「藥物」需為依法輸入製造販賣領有許可證且依醫藥專業人員指示或藥物

標示使用者；「傷害」依嚴重程度分為三級：死亡、障礙、嚴重疾病，障礙係指符合「身心障礙者保護法」所定之障礙類別等級者，但不包含心理因素所致之障礙，嚴重疾病則須符合全民健康保險中所定之重大傷病或依「嚴重藥物不良反應通報辦法」所稱之嚴重疾病，通常為需要醫療處置或住院等級以上的嚴重藥物不良反應。

救濟金額根據傷害嚴重程度有法定額度，死亡者上限額為新台幣 200 萬元、障礙者為新台幣 95 萬至 200 萬元（依障礙鑑定等級有各級距範圍），嚴重疾病者上限額為新台幣 60 萬元³。

藥害之審查係專家委員根據申請個案是否符合藥害救濟之條件，且非藥害救濟法 13 條之排除狀況時，於法定額度範圍內依病程與既有疾病等相關因素進行藥害救濟金金額斟酌，由委員會合議裁定最終救濟金額。從申請者提出申請到委員會做成決議通知申請者結果約需時 6-8 個月，申請者在接獲結果後若有疑義或不服者可於 30 日內提出訴願。相關申請案件逐年之通過率、救濟額、不救濟原因、肇因藥物與不良反應之統計請參閱 TDRF 網站報告⁴。

韓國藥害救濟制度介紹

韓國於 2007 年 10 月通過在藥事法下增訂「因藥物不良反應傷害之救濟」條文，但並無實際執行。爾後於 2012 年因有民眾因使用一般感冒用藥而導致 Stevens-Johnson syndrome 而提起申訴，韓國政府

便於 2013 年 7 月建立工作小組草擬執行架構，並於 2014 年 12 月開始施行。韓國執行藥害救濟之機構為韓國藥物安全與風險管理機構 (Korea Institute of Drug Safety & Risk Management)，簡稱 KIDS，除藥害救濟相關業務，亦負責藥物流行病學、藥物安全監視及藥物使用評估等業務，與 TDRF 相似。

救濟金徵收，韓國的作業方式與台灣有相當大的不同。韓國救濟金的徵收對象同為許可證持有廠商，但每年分別於 1 月及 7 月各徵收一次，所需繳交之金額根據商品銷售額而定，但根據產品屬性（處方藥或非處方藥）有不同比重，收繳銷售額之比率並無法定範圍，乃由 KIDS 下所設立由包含律師、會計師、藥廠代表及非營利組織代表等 10 人組成之財務運營委員會 (Financial Operation Committee) 決定之，目前定為 0.3%。2015 年應繳廠商數量為 378 家，共收入 25 億韓圓（折合台幣約 7,140 萬元）；2016 年應繳廠商為 379 家，共收入 40 億韓圓（折合台幣約 1 億 1,430 萬元）。除上述常規徵收金外，韓國針對給付案件之肇因產品廠商課有額外救濟金的制度⁵，針對肇因產品廠商加徵支出救濟金額的 25%，但總額以該產品年度銷售額的 1% 為上限；若廠商應繳納之徵收金額為一萬韓圓以下者，得以免繳。

在申請方面，申請者須出具醫師證明、病歷資料（不良反應的發生）及藥品處方箋三者後方能申請，死亡案件須加附死亡證明，障礙須加附醫院所開具之證明。案件受理

後，KIDS 人員會針對申請個案進行排除條件篩選，將符合排除條件的申請案直接排除，排除條件包含：1. 在法律施行前發生者，2. 由疫苗所導致者，3. 個案已由民法或其他法規獲得補償者，4. 醫院 / 藥局自行製備之製劑，5. HIV 藥物、免疫抑制劑及罕見疾病用藥。

救濟金額部分，由於目前韓國僅有給付死亡及障礙案件，給付方法為「全有或全無」法，只要認定為藥物導致死亡個案則全額救濟。救濟金的組成成分遺族 / 障礙權利總和、喪葬支出及醫療支出 (醫療支出為 2017 年起施行)，權利總和部分為以最低工資 (約 6,030 韓圓每小時，2016 年) 計算的 5 年收入 (約 7,500 萬韓圓，折合台幣約 200 萬元)，障礙者則為前開基數的 25%-100% (分四等級)；喪葬支出部分則以 3 個月平均工資計算 (約 650 萬韓圓，折合台幣約 17 萬元)，僅死亡個案得以領取；醫療支出則以藥物不良反應治療上，未受醫療保險覆蓋部分所產生費用實支實銷。2017 年即將執行的嚴重疾病給付原則是針對醫療支出，根據與藥品不良反應的相關性高低給予救濟，但實際上的執行方法尚未建立。

案件受理後即送到深入調查部門進行初步評估並擬定後續向醫療機構調閱相關資料與完整病歷的策略，深入調查部門隸屬於專家委員會 (Expert Committee) 所管理，目前 KIDS 的專家委員會共有 250 名成員，平均每個案例指派的專家委員約為 4-5 位，平均每個案討論 1.4 次，除了將病歷資料進行匯整外，亦會視需求訪問醫師、藥師、護理人

員、藥廠及申請人家屬，以實地調查了解整體案件，並查閱相關文獻作為佐證資料，根據所有收集之資料進行相關性評估，針對適應症、用法 (劑量路徑等)、时序相關性、藥物交互作用、非藥物責任 (如自身疾病或醫療疏失)、嚴重程度 (受害程度是否達到死亡、住院或障礙) 等因素逐一分析判斷，上述調查資料皆有相關表格須填具完整。

調查資料整理完成後，交由專家委員審議給出評估意見 (Evaluation opinion)，之後提交至韓國食品藥物安全署 (Ministry Of Food And Drug Safety, MFDS) 藥物不良反應審議委員會 (ADR Deliberative Committee) 審議。案件自申請起 90 天內需完成調查並提交評估意見至 MFDS。審議委員會由非營利組織代表、律師與醫療人員共 15 人組成，根據調查資料與評估意見決議是否給予給付，每次會議審議 4-6 件案件。

MFDS 於審查完畢後將判斷結果通知書 (Judgment Result Notification) 送往 KIDS，KIDS 再把決議通知書 (Decision Notification) 轉送給申請人，申請人須於收到通知書後 30 天內領取救濟金，若有對於結果無法接受者得於 90 天內提出告訴。

2015 年 KIDS 共接受 20 件申請案件，其中 12 件 (60%) 通過審查給予給付，審查時間花費 73 天。通過救濟個案中有 6 件為 allopurinol 所引起嚴重皮膚反應 (包含 DRESS, SJS/TEN)，carbamazepine, lamotrigine, diclofenac, meloxicam, cefotetan, tramadol 成分藥品皆各有 1 件；

不予救濟個案中 5 例來自於非藥物所致死亡，2 例為未知原因之死亡及 1 例為病患自身原因（自殺）所致；2016 年開放障礙救濟，接受申請共 40 件，其中 2 件為障礙申請，審查結果尚無法分析。

討論

韓國藥害救濟制度雖多參考我國與日本，但由於民情與醫療環境的不同，仍有許多在執行上相異之處且互有長短利弊，透過交流可收互取有無、相互精進之效，TDRF 在了解韓國執行現況後，對於實務上差異之處總結比較如下。

我國徵收金依法內明定執行比率範圍，廠商得以有所遵循及預期，且 TDRF 為執行單位，收取基金後全數繳往衛生福利部統一管理，且基金的使用除救濟金給付外，亦用於營運藥害救濟所需的人事、行政與宣導，並得以根據政府施政目標擬定執行策略彈性進行調整利用資源；而韓國 KIDS 身兼訂定費率、收取、管理廠商報繳之徵收金，且未定有可預期的徵收比率範圍，廠商需於每年度 KIDS 公布方可得知，使廠商對於徵收金的負擔較無法預期，且徵收金僅使用於藥害給付，其他 KIDS 運營及藥害救濟執行之相關經費則由國家負擔，在經費的使用上雖較為單純，卻也因此造成 KIDS 在宣導藥害救濟方面的資源較為捉襟見肘，僅能搭配該機構下的其他宣導業務進行，在制度推廣方面的力度較為不足，反觀台灣於 TDRF 內建宣導組織，持續且有目標的針對醫療人員與民眾

傳達藥害救濟制度及安全用藥之觀念，並教育民眾如何及早偵測與防治藥物傷害產生的相關知識，使藥害救濟業務得以與藥物安全的業務結合，防範藥物傷害於未然並遏止無法挽回之藥害發生。

救濟金額的計算方式兩國亦有截然不同之處，韓國於法並無明定各種程度藥物傷害之救濟金額上下限額，且死亡與障礙救濟金額計算根據國家公布最低薪資水準而定，在金額上較能隨著通貨膨脹而有所適應，因此隨時間推移而能持續符合民眾期待；加上採取「全有或全無」的救濟原則，可進而降低同類別個案間救濟金額差異所可能造成的爭議，但此一救濟原則在進行嚴重疾病個案的給付時卻可能會受到挑戰，因為嚴重疾病個案的救濟金額只來自於個案之醫療支出覆蓋，且須依據相關性給予折扣，同一個制度下有兩種給付原則，可能造成大眾在理解上的困難，但相較於我國救濟金額範圍依法而定，實際救濟金額則由委員會依審議的方式決定，韓國的計算方法的確亦有值得學習之處。但由於藥害個案多具有相當程度的複雜性，病患所遭遇的傷害程度與使用藥物本身、劑量、方式、固有疾病、傷害發生後處置方式有程度不一的關係，「全有或全無」之給付方式可能有公平性及面臨執行面之困難，然而訂定得以整體適用的單一評斷標準將具挑戰性。我國審議委員會依據多年經驗發展出在核定救濟金時的一致性標準，在核定金額時多會參考既有相似個案之審定額度斟酌救濟金額，此方式亦可作為補全「全有或全無」所具有的公平性之用，亦是我國提

供韓國未來進行嚴重疾病救濟金計算的方法建議。

審查過程兩國作業流程的精神一致，但在實行細節重視的部分確有所不同。我國案件調查較著重於病歷資料與申請者所提供之相關資料(如陳述書)，該資料由 TDRF 彙整，若在彙整過程中有顯見缺少或矛盾之紀錄時，TDRF 人員會以電子郵件或行文之方式向資料提供者(病歷提供者)進行釐清，審查委員不直接致電關係者或藥廠，若案件有需進一步釐清之處，通常於審議委員會中提出相關問題後由 TDRF 行文詢問，待收到正式回覆後再行討論決議。審議過程中病歷由 TDRF 人員進行彙整成病歷摘要，案件於審議前視案情複雜程度，會先送請 2-4 位臨床專家進行初審，並由案件主任審查委員審閱完整病歷及初審意見後進行判斷，審議意見以論述形式撰寫，內容包含案件適法性、相關性及是否給付等部分進行論述，必要時亦會針對其論點提供佐證文獻，審議會議中主審委員各自向大會報告個案及意見，由全體委員討論後進行決定是否給付及給付金額；而韓國的做法較為精細，對於每個審查個案皆有一個標準資料表格需要填寫，無論藥物不良反應為何相關文獻的蒐查皆須完

備，且除客觀病歷資料外仍須納入相關人員的個人意見，因此 KIDS 的人員在製作提供專家委員審查用文件時據悉需要花費相當大的心力，這做法上與本國作法有相當差別，KIDS 也預期在未來擴大救濟範圍後申請案件數上升時，可能無法在時程內完成調查。韓國在針對明確不符條件者得以在申請階段剔除的做法也許值得台灣借鏡，目前台灣申請案中約有 14%(400/2,808, 截至 2016 年 5 月) 為與藥品無關之申請案，若可及早將該類案件剔除也許對於目前日漸上升的案件處理壓力有所緩解，但仍須考慮到程序上的合法性與民眾權益的保障。

結語

台灣在施行藥害救濟的 16 年間累積了將近 3,000 例的處理經驗，對於其他後進國家而言，台灣長久以來累積經驗可提供良好的指引，使其在摸索符合該國文化之施行方向時能預見可能的困難並提早應對；而新起的藥害救濟施行國家，其處事方式也可提供台灣在制度、作業方法以及未來發展方向上的創新刺激，使 TDRF 與衛生福利部能攜手為國人提供更好、更完整的藥物安全保障。

參考資料：

1. 統計數據請參照藥物安全簡訊第 56 期
2. 可以電子或紙本方式申請，申請所需填具表格、繳交資料與申請平台請參考 http://www.tdrf.org.tw/ch/04_apply/app_01a_list.asp
3. 請參照「藥害救濟給付計算裁量表」：http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_02_main.asp?bull_id=4641
4. http://www.tdrf.org.tw/files/files/1_until%20may.pdf
5. 本國藥害救濟法第 7 條第 4 項亦有類似加徵救濟金之授權，於施行初期亦有執行，但於 2008 年度起，因基金規模已達穩定，且考慮臨床個案藥害肇因藥物歸咎不易，無法完全分割肇因比率，已停止此項徵收。

105 年度上市後藥品不良反應通報案例分析

王靖寰、趙必暉、陳文雯

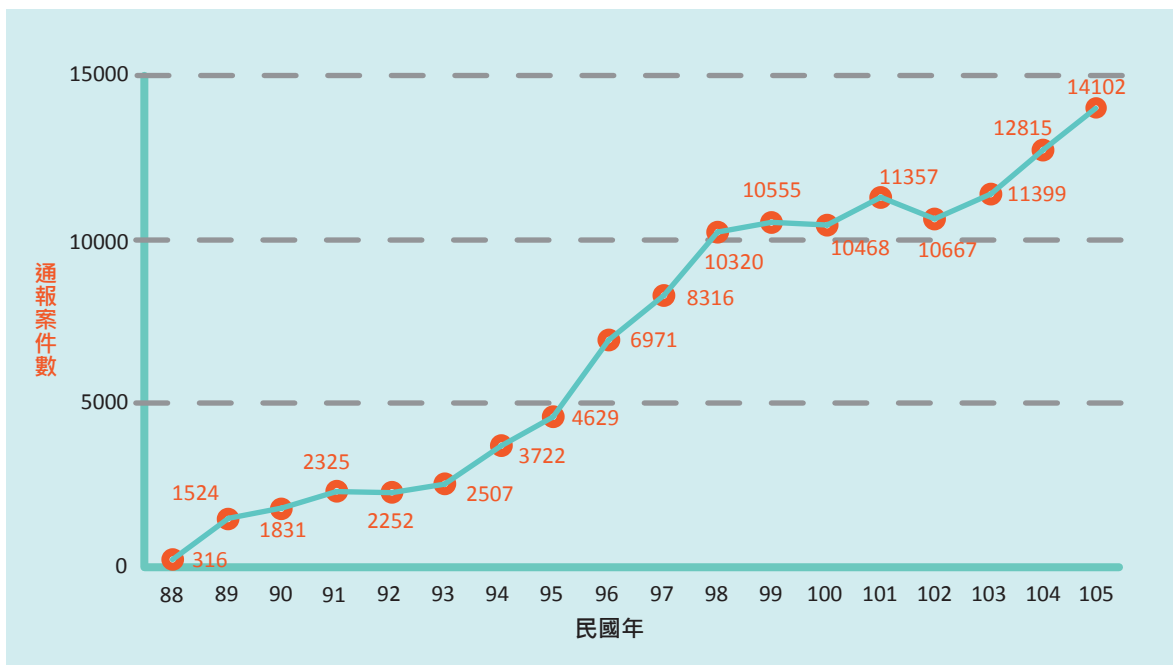
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

藥品研發與新藥審查制度歷經數十年的發展日趨成熟，新藥上市前均須執行嚴謹的臨床試驗，並接受法規單位的嚴格審查，以確保其適應症的療效與用藥的安全性。然而，受限於臨床試驗的規模和研究設計等，對於特定族群的用藥安全性，以及發生率極低之不良反應，瞭解仍十分有限，故須仰賴上市後的藥品安全監視 (pharmacovigilance) 持續監測藥物的安全性。

上市後藥品不良反應通報是藥品安全監視的重要方法之一，目的在於強化用藥安全，透過自發性通報系統，以較經濟、廣泛且快速的方式收集我國發生藥品不良反應發生個案。

自民國 87 年起，衛生署 (現衛生福利部) 委託中華民國臨床藥學會 (現社團法人臺灣臨床藥學會) 設置全國藥物不良反應通報系統，並於 92 年起委託財團法人藥害救濟基金會負責辦理迄今，歷年來已累積超過 12 萬件通報案件，其各年度通報案件數趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內藥品不良反應通報案件數

105 年度通報案件分析

105 年度全國藥物不良反應通報中心 (以下簡稱通報中心) 共收到上市後藥品不良反應通報 14,102 件。通報來源如同往年以醫療人員為主，占 80.85%；廠商通報案件占 19.12%，來自民眾的通報則有 4 件。藥師仍為醫療機構通報的主要窗口，約占所有通報者的 76.30%。通報個案以女性 52.48%

略高於男性的 46.38%；通報個案的年齡主要為 50~79 歲的中老年病患，共占所有通報案件的 52.76%，小於 10 歲之兒童約占 2.15%，而大於 50 歲的通報個案則占 63.13%，另有 2.94% 個案無病人年齡記載。不良反應導致後果 60.12% 為非嚴重不良反應，其次為其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)，占 22.34%，死亡或危及生命案例占總通報數的 3.88% (表一)。

表一 105 年度上市後藥品不良反應通報個案基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	11,402	80.85
藥師	10,760	76.30
醫師	269	1.91
護理師	59	0.42
其他醫療人員	308	2.18
未明示	6	0.04
廠商	2,696	19.12
民眾	4	0.03
性別		
女	7,401	52.48
男	6,541	46.38
未註明	160	1.13
年齡層		
0-9 歲	303	2.15
10-17 歲	262	1.86
18-29 歲	1,097	7.78
30-39 歲	1,399	9.92
40-49 歲	1,723	12.22
50-59 歲	2,565	18.19
60-69 歲	2,835	20.10
70-79 歲	2,040	14.47
≥80 歲	1,463	10.37
未註明	415	2.94
通報之 ADR 後果		
死亡	314	2.23
危及生命	232	1.65
導致病人住院或延長病人住院時間	1,908	13.53
造成永久性殘疾	16	0.11
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	3,151	22.34
胎兒先天性畸形	3	0.02
非嚴重不良反應	8,478	60.12
年度總案件	14,102	100.00

通報中心優先評估死亡、危及生命和其他嚴重不良反應，以及懷疑藥品為監視中新藥，或發生選定醫療事件 (designated medical events, DMEs) 的案件 (表二)。截至 105 年底止，通報中心依優先順序完成

8,008 件通報個案評估 (表三)。懷疑藥品與不良反應的相關性 (以 WHO 相關性為評估依據)，評為「可能」者最多，占 70.35%，「極有可能」則以 12.99% 次之；另外，7.17% 之通報案件資料不全或無法評估。

表二 選定醫療事件 (被認定與藥品有較高相關性之醫療事件)

分類	選定醫療事件
血液	Agranulocytosis, haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell, haematopoietic erythropenia, haematopoietic leucopenia, haematopoietic thrombocytopenia, haemolytic disorders, disseminated intravascular coagulation, thrombotic thrombocytopenia purpura
肝臟	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions; hepatitis, non-infectious; cholestasis and jaundice of hepatic origin; liver related investigations, signs and symptoms; liver-related coagulation and bleeding disturbances
心臟	Ventricular tachyarrhythmias, torsade de pointes/QT prolongation
皮膚	Severe cutaneous adverse reactions, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
耳	Hearing impairment
眼	Blind
胃腸道	Acute pancreatitis, intussusception
呼吸系統	Acute central respiratory depression
腎	Acute renal failure
神經	Convulsions, noninfectious meningitis, noninfectious encephalitis, demyelination, myelitis
免疫	Anaphylactic reaction
全身性	Sudden death

表三 105 年度上市後藥品不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果分析

類別	症狀藥品配對數	百分比 (%)
相關性		
幾乎確定	54	0.34
極有可能	2,072	12.99
可能	11,224	70.35
存疑	880	5.52
資料不全	1,032	6.47
無法評估	112	0.70
不相關	581	3.64
總計 *	15,955	100.00

* 由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析通報個案的懷疑藥品 (表四)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見，占 32.53%；抗感染用藥次之，占 20.04%；神經系統用藥第三，占 11.95%。這三類藥品占所有懷疑藥品的 64.53%。

表四 105 年度上市後藥品不良反應通報案件經評估後之懷疑藥品分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	8461	32.53
Antiinfectives for systemic use	5212	20.04
Nervous system	3108	11.95
Musculo-skeletal system	2421	9.31
Various	1570	6.04
Cardiovascular system	1484	5.71
Alimentary tract and metabolism	1376	5.29
Blood and blood forming organs	873	3.36
Respiratory system	471	1.81
Genito urinary system and sex hormones	278	1.07
Systemic hormonal preparations	265	1.02
Sensory organs	211	0.81
Dermatologicals	198	0.76
Antiparasitic products, insecticides and repellents	78	0.30
總計 *	26,006	100.00

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

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表五) 分析國內不良反應通報症狀，皮膚 (27.88%)、腸胃道 (11.84%)、神經系統 (9.25%)、全身及注射部位 (8.21%) 相關症狀占總通報症狀數逾五成。

表五 105 年度上市後藥品不良反應通報症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5,131	27.88
Gastrointestinal disorders	2,179	11.84
Nervous system disorders	1,702	9.25
General disorders and administration site conditions	1,511	8.21
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	891	4.84
Infections and infestations	881	4.79
Investigations	871	4.73
Blood and lymphatic system disorders	848	4.61
Musculoskeletal and connective tissue disorders	625	3.40
Eye disorders	565	3.07
Metabolism and nutrition disorders	430	2.34
Vascular disorders	405	2.20
Cardiac disorders	371	2.02
Injury, poisoning and procedural complications	366	1.99
Psychiatric disorders	361	1.96
Renal and urinary disorders	305	1.66
Hepatobiliary disorders	275	1.49
Neoplasms benign, malignant and unspecified	242	1.31
Immune system disorders	198	1.08
Reproductive system and breast disorders	78	0.42
Ear and labyrinth disorders	60	0.33
Surgical and medical procedures	50	0.27
Endocrine disorders	34	0.18
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	16	0.09
Congenital, familial and genetic disorders	6	0.03
Social circumstances	4	0.02
總計 *	18,405	100.00

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

常見前二十大通報不良反應通報症狀及懷疑藥品如表六、表七所列。通報症狀多以皮膚過敏反應、暈眩、腸胃道等症狀為主。

通報成分藥品以顯影劑、NSAIDs、抗腫瘤及免疫調節劑、抗生素類等藥品為主。

表六 105 年度通報前 20 名不良反應症狀

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	2,526	12.03
Rash pruritic	577	2.75
Pruritus	498	2.37
Dizziness	459	2.19
Nausea	451	2.15
Vomiting	425	2.02
Diarrhoea	385	1.83
Dyspnoea	282	1.34
Headache	260	1.24
Leukopenia	220	1.05
Eye swelling	214	1.02
Urticaria	199	0.95
Pyrexia	195	0.93
Myalgia	192	0.91
Extrapyramidal disorder	176	0.84
Stevens-Johnson syndrome	175	0.83
Thrombocytopenia	172	0.82
Eyelid oedema	169	0.81
Fatigue	156	0.74
Decreased appetite	154	0.73
小計 *	7,885	37.57
總計 *	20,989	100.00

表七 105 年度通報前 20 名懷疑藥品

懷疑藥品	通報數	百分比 (%)
Iopromide	420	2.51
Diclofenac	405	2.42
Ketorolac	325	1.94
Etanercept	304	1.82
Bevacizumab	296	1.77
Fluorouracil	283	1.69
Iohexol	269	1.61
Levofloxacin	255	1.52
Piperacillin/enzyme inhibitor	244	1.46
Irinotecan	210	1.25
Vancomycin	205	1.22
Metoclopramide	189	1.13
Amoxicillin and enzyme inhibitor	184	1.10
Cefazolin	161	0.96
Acetylsalicylic acid	155	0.93
Ibuprofen	147	0.88
Sulfamethoxazole and trimethoprim	146	0.87
Ceftriaxone	144	0.86
Ciprofloxacin	144	0.86
Cisplatin	141	0.84
小計 *	4,627	27.64
總計 *	16,743	100.00

討論

自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 105 年度的 14,102 件，近年的通報案件數均維持在一萬件以上且逐年增加，顯示我國在通報數量部分已達到相當程度。經分析，我國案件通報來源多為醫療院所，透過機構內良好的藥物安全監視體系及專業醫療人員的努力，通常可獲得較完整的資訊；然常有篩選案件通報的情形發生，通報不良反應多集中於仿單已記載且為醫療人員所熟知的症狀，這類型的通報資料雖能反應我國的不良反應通報情形，但較無法提供額外之藥品安全訊號。當醫療人員或藥廠懷疑該不良反應與藥品具相關性，即可通報不良反應案件至全國藥物不良反應通報中心，不需文獻確切記載及完全排除既有疾病等相關因素（即無法排除與藥品之關連性亦可通報）。此外，將近六成的通報屬於非嚴重的個案，對於安全訊號偵測相對較不具意義，且受限於自發性通報的限制，此類型的通報資料無法有效評估該反應發生頻率是否改變，進而無法提供額外安全性評估之用。近年來，不良反應通報中心積極宣導正確的通報目的，希望能導正各界之觀念，建議通報者優先通報嚴重個案（特別是死亡或危及生命案件）、少見但常出現在藥品引起的特定症狀（如 Stevens-Johnson syndrome）、新上市藥品（監視期內藥品）、國產新藥、專案進口藥品等，以期相關資料有助於挖掘國內新藥品安全資訊。

我國的不良反應通報來源主要為醫療人員，其中又以藥師占多數，然而通報中心仍鼓勵醫師及護理師能參考前述原則提報藥物不良反應個案，提供更加多元的通報資料。另分析通報者之服務機構可發現多數通報機構為中、大型醫院，社區藥局及基層診所之通報相當稀少，通報中心建議基層院所之醫療人員除治療或協助轉診發生嚴重藥物不良反應的個案外，也應依法積極通報相關個案，第一線為全民用藥安全把關。廠商通報案件數較去年增加逾二成，所占比例較去年略高。廠商通報的質與量仍舊遠遠不足，尤其國產藥廠的通報更付之闕如，期望廠商端能藉由落實通報，更積極維護自身產品上市後的安全性。

105 年度的死亡案件通報約占整體通報案件數之 2.23%，較於去年度略減；主要通報來源為廠商，約占 85%，然有近五成屬於資料不足、無法評估或不相關之個案。所有死亡案件皆經中心初步評估後，篩選具潛在風險意義之案件，綜合分析相關案件後，提交食品藥物管理署藥物安全評估諮議小組會議討論，提供主管機關行政參考建議，並針對議題與醫療人員及使用者進行適當的溝通。

本年度共有 3 件通報 ADR 後果為「胎兒先天性畸形」之案件，均為婦女接受移植後於免疫調節劑治療期間懷孕產子。其中一件為嬰兒罹患結節性硬化症 (tuberous sclerosis)，無法排除與 cyclosporine 和 everolimus 有關；另外兩件為嬰兒早產出生體重過輕，亦無法排除與 tacrolimus 有

關。現行上述藥品之國內仿單已將孕婦納入禁忌症或於警語提示潛在風險，通報中心將持續監控相關風險。

自發性通報系統（如不良反應通報系統）有許多先天上的限制，故而在解讀資料時應特別注意。

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

自發性通報系統雖然有諸多限制，但仍是藥品安全訊號偵測的重要資料來源，透過通報個案的蒐集，才能儘早發現藥品未知或罕見的不良反應。儘管無法單以通報資料確認其因果關係，仍可結合其他進一步研究加以評估，並嘗試歸納個別藥品不良反應的發生模式。

結論

藥事法第 45-1 條及「嚴重藥物不良反應通報辦法」，分別於 93 年 4 月 21 日及 8 月 31 日正式公告，不僅提供藥物不良反應

通報的執行依據，也為國人用藥安全提供更多保障。上市後藥品安全性監視之精神，乃鼓勵新上市藥品之不良反應通報，藉以發現上市前研究族群使用藥品時未發生之不良反應型態或發生率極低之不良反應；依據法規，只要為國內核准上市之藥品，於使用後發生足以懷疑與藥品有關之嚴重不良反應，醫療機構與藥商皆有通報義務。

全國藥物不良反應通報中心除持續對於藥物安全監視之觀念、方法進行宣導與推廣外，亦積極應用收集的通報資料進行分析、發掘潛在安全疑慮，以提供食品藥物管理署進行藥品管理參考之用，並持續改善通報介面使得通報藥物不良反應能更簡便、收集更多相關資訊作為分析之用。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質提昇，以維護國人用藥安全。

財團法人藥害救濟基金會

全國藥物不良反應通報中心

專線：(02)2396-0100

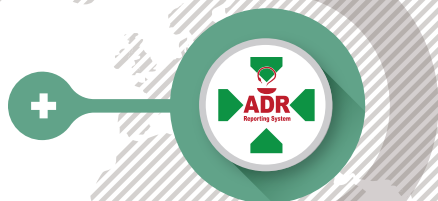
傳真：(02)2358-4100

URL：<https://adr.fda.gov.tw>

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 + 藥品安全有把關

全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



財團法人藥害救濟基金會

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

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃

醫療器材不良反應通報系統

<https://qms.fda.gov.tw/tcbw/>



全國健康食品與膠囊錠狀食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：王兆儀、毛蓓穎、杜培文、林敏雄、高純琇
編輯委員：朱美蓓、朱家瑜、沈若楠、林淑文、林瑞宜
黃義侑、楊正昌、趙必暉、蕭斐元、謝右文
執行編輯：吳宛倫、鄧艷屏
設計印刷：葛凡整合設計有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會
全國藥物不良反應通報中心
地址：台北市中正區愛國東路22號10樓
電話：(02)2358-7343
(02)2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02)2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw>
<https://adr.fda.gov.tw>