

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

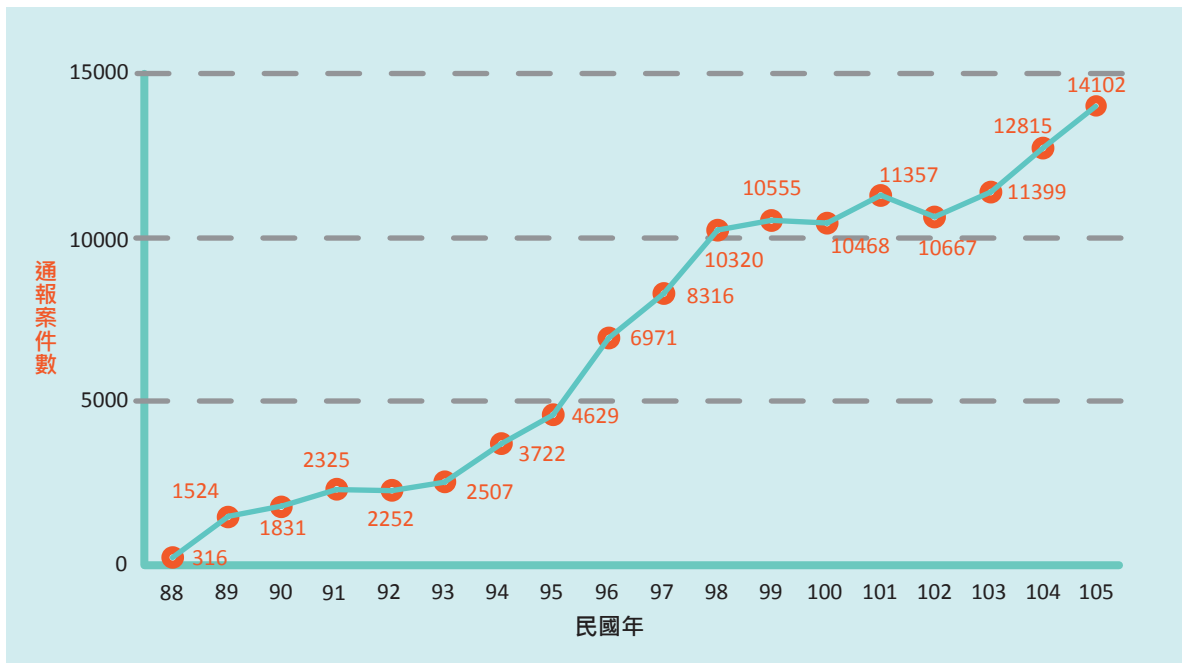
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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>