

106 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

劉妤庭、黃妤婕、劉伊晨、黃薇伊、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

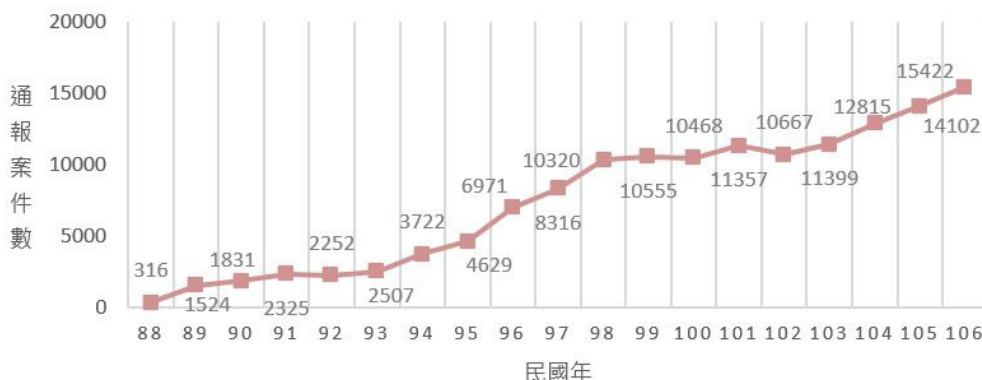
前言

藥品安全監視 (pharmacovigilance) 是經偵測、評估與了解後進一步預防藥品不良反應或藥品有關問題的學問與政策。在過去，人們常認為藥品在經過嚴謹的臨床試驗，並接受法規單位的嚴格審查，經政府核准上市的藥品即是安全的，然而事實上，對於藥品所造成的傷害並不能保證在上市前就被全面了解，對比臨床試驗中經篩選固定條件之患者或經規畫使用藥品之試驗設計，在現實世界裡還有許多未知的使用風險如：特定族群（如孕婦、老人）、適應症外使用或其他未知且罕見的不良反應等，而這些風險需要仰賴上市後的藥品安全監視 (post-marketing surveillance)，藉由收集醫療人員與病患在使用藥品後發生不良反應之相關資訊，以獲知藥

品可能對人體造成的未知傷害與事先預防病患發生不良反應。

進行藥品上市後安全監測時，「不良反應通報系統」是最常見的工具之一。透過自發性通報系統，當醫療人員或患者發現在使用藥品後，發生藥品不良反應時，即通報至當地藥品安全監測中心或藥品許可證持有廠商，以較經濟、廣泛且快速的方式收集各地藥品不良反應發生個案，建立龐大通報資料庫，並於資料庫中，尋找藥品不良反應安全訊號 (signal) 進行進一步評估，強化民眾用藥安全。

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維運迄今，歷年來已累積超過 14 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

106 年度通報案件分析

106 年度共接獲上市後藥品不良反應通報 15,422 件。不良反應通報來源如同往年以醫療人員為主，占 77.74%。廠商通報案件占 22.19%，來自民眾的通報則有 11 件。藥師仍為醫療機構通報的主要窗口，約占所有通報者的 72.86%。通報個案以女性 54.45% 略

高於男性的 44.02%；通報個案之兒童（年齡小於 18 歲）占 3.40%，成年人（18 到 64 歲）占 57.40%，而 65 歲以上的老人則占 35.86%，另有 3.34% 個案無病人年齡記載。不良反應之後果有 55.74% 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 24.51%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 5.46%（表一）。

表一 106 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	11,989	77.74
藥師	11,236	72.86
醫師	256	1.66
護理師	193	1.25
其他醫療人員	297	1.93
未知	7	0.05
廠商	3,422	22.19
民眾	11	0.07
個案性別		
女	8,398	54.45
男	6,789	44.02
未知	235	1.52
年齡 (歲)		
0-9	280	1.82
10-17	244	1.58
18-29	1,109	7.19
30-39	1,450	9.40
40-49	2,003	12.99
50-59	2,676	17.35
60-69	3,162	20.50
70-79	2,187	14.18
≥80	1,796	11.65
未知	515	3.34
不良反應後果		
死亡	627	4.07
危及生命	215	1.39
導致病人住院或延長病人住院時間	2,183	14.16
造成永久性殘疾	17	0.11
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	3,781	24.52
胎兒先天性畸形	3	0.02
非嚴重不良反應	8,596	55.74
年度總案件	15,422	100.00

全國藥物不良反應通報中心優先評估死亡、危及生命和其他之嚴重不良反應，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 106 年底止，依優先順序完成共 8,822 件通報個案之評

估 (表三)。懷疑藥品與不良反應的相關性 (依 WHO-UMC 成因相關性評估標準)，評為「可能」者最多，占 59.33%，「極有可能」則以 16.68% 次之；另外，9.98% 之通報案件為資料不全或無法評估者。

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 106 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 (%)
評估相關性		
幾乎確定	150	0.87
極有可能	2,892	16.68
可能	10,287	59.33
存疑	1,440	8.30
不相關	842	4.86
資料不全	1,220	7.04
無法評估	509	2.94
總計 *	17,340	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) 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 31.15%；抗感染用藥次之，占 20.33%；肌肉骨骼系統用藥第三，占 12.27%。這三類藥品占所有懷疑藥品的 63.75%。

表四 106 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	8,508	31.15
Antiinfectives for systemic use	5,552	20.33
Musculo-skeletal system	3,352	12.27
Nervous system	2,766	10.13
Alimentary tract and metabolism	1,596	5.84
Various	1,542	5.65
Cardiovascular system	1,530	5.60
Blood and blood forming organs	878	3.21
Systemic hormonal preparations	447	1.64
Respiratory system	428	1.57
Genito urinary system and sex hormones	336	1.23
Sensory organs	163	0.60
Dermatologicals	155	0.57
Antiparasitic products, insecticides and repellents	58	0.21
總計 *	27,311	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 (25.04%)、腸胃道 (11.04%)、全身及注射部位 (8.74%)、神經系統 (8.29%) 相關症狀占總通報症狀數逾五成。

表五 106 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	6,141	25.04
Gastrointestinal disorders	2,707	11.04
General disorders and administration site conditions	2,143	8.74
Nervous system disorders	2,032	8.29
Blood and lymphatic system disorders	1,905	7.77
Infections and infestations	1,313	5.35
Investigations	1,242	5.06
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	944	3.85
Musculoskeletal and connective tissue disorders	759	3.09
Injury, poisoning and procedural complications	684	2.79
Eye disorders	646	2.63
Metabolism and nutrition disorders	590	2.41
Cardiac disorders	469	1.91
Renal and urinary disorders	468	1.91
Hepatobiliary disorders	452	1.84
Vascular disorders	452	1.84
Neoplasms benign, malignant and unspecified	419	1.71
Immune system disorders	388	1.58
Psychiatric disorders	357	1.46
Surgical and medical procedures	159	0.65
Reproductive system and breast disorders	89	0.36
Ear and labyrinth disorders	54	0.22
Endocrine disorders	50	0.20
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	30	0.12
Congenital, familial and genetic disorders	20	0.08
Social circumstances	11	0.04
總計 *	24,524	100.00

* 通報案件之不良反應症狀數目可能大於一項，因此總不良反應症狀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、表七所示。通報症狀多以皮膚過敏反應、血液、腸胃道等症狀為表六 106 年度通報前 20 名不良反應症狀

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	3,051	12.44
Pruritus	697	2.84
Leukopenia	543	2.21
Diarrhoea	513	2.09
Dizziness	488	1.99
Nausea	486	1.98
Vomiting	475	1.94
Rash pruritic	453	1.85
Thrombocytopenia	426	1.74
Anaemia	334	1.36
Pyrexia	331	1.35
Death	292	1.19
Headache	287	1.17
Dyspnoea	286	1.17
Urticaria	262	1.07
Eye swelling	223	0.91
Extrapyramidal disorder	214	0.87
Myalgia	214	0.87
Neutropenia	213	0.87
Fatigue	211	0.86
小計	9,999	40.77
總計 *	24,524	100.00

主。通報成分藥品以免疫調節劑、抗腫瘤製劑、NSAIDs、抗生素、顯影劑類等藥品為主。

表七 106 年度通報前 20 名懷疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Denosumab	841	2.97
Etanercept	662	2.34
Sunitinib malate	636	2.25
Adalimumab	422	1.49
Bevacizumab	405	1.43
Ketorolac	401	1.42
Iopromide	396	1.40
Nivolumab	278	0.98
Diclofenac	275	0.97
Levofloxacin	256	0.90
Paclitaxel	254	0.90
IoHexol	235	0.83
Cetuximab	232	0.82
Abatacept	206	0.73
Cisplatin	199	0.70
Carboplatin	196	0.69
Rituximab	187	0.66
Sulfamethoxazole and trimethoprim	187	0.66
Tofacitinib citrate	186	0.66
Oxaliplatin	184	0.65
小計	6,638	23.46
總計	28,291	100.00

討論

自發性通報系統是國際上最常用來偵測安全訊號的方法之一，此種機制之系統的建制與執行成本相對較低，透過有經驗的評估者監督下，即能提供相當多有用的分析結果，找出藥品使用潛在的安全性問題，偵測未知或罕見嚴重不良反應。目前世界各地不論是世界衛生組織、美國、歐洲、日本等各國都有建立自己地區的不良反應通報系統與資料庫，藥品不良反應通報系統的建制，是國際上藥品安全監視的必備運作模式。

自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施及全國藥物不良反應通報系統上線以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 106 年度的 15,422 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，但較無法偵測未知或少見之藥品安全訊號。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（即只要無法排除不良反應與藥品之關連性即可通報）。另外，五成以上的通報屬於非嚴重的個案，對於安全訊號偵測相對較

無意義，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（如選定醫療事件清單所列之不良反應如 severe cutaneous adverse reactions、hepatic failure 等）、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。同時不良反應通報中心亦致力於通報品質之提升，將通報品質內容要素納入評估，如通報內容完整性、對於發現未知不良反應事件之貢獻及不良事件對於臨床的重要性等，鼓勵通報者在通報時能夠同時注意通報品質，以助中心能夠有效運用資料庫偵測安全訊號，提高通報系統的價值。

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，探其原始通報來源，約有七成來自於醫師與護理師，此可能反應目前臨床現狀：第一線醫療人員發現藥物不良反應時會利用院內的特定通報系統通知藥師瞭解不良反應狀況，進而由藥師填具通報表格上傳至通報中心。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了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，在第一線為全民用藥安全把關。106 年度廠商通報案

件數較去年增加逾二成，所占比例逐漸提高，然而其質與量仍多有增進之空間，期望廠商端能藉由落實案件之蒐集與通報，更積極維護自身產品上市後的安全性。

所有接獲的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品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。106 年度提交藥品安全評估諮議小組會議討論之死亡再評估案件共有四件，分別針對 clonazepine、直接抗病毒藥品 (direct-acting antivirals)、enzalutamide 與 cefoxitin 等成分之相關風險進行討論；經食品藥物管理署決議，發布一則風險溝通表與公告四件仿單變更。106 年度的死亡案件通報約占整體通報案件數之 4.07%，較於去年度增加約一倍；主要通報來源為廠商，約占 93%，然有近五成屬於資料不足、無法評估或不相關之個案。近年來，廠商基於市場行銷或加強使用者服藥順從性之考量針對高貴新藥如抗腫瘤及免疫調節劑等執行相關商業計畫 (commercial programs) 如病人關懷計畫 (patient support programs)、疾病管理計畫 (disease management programs) 等，主動定期了解民眾使用藥品情況；然從病人 (親屬) 端得知不良反應後，可能因廠商未積極蒐集相關資料、病人 (親屬) 不願提供更進一步資訊或提供資訊不完整等，以致廠商通報案件至中心後，大多因資料不足而無法評估，進而影響後續整體安全訊號偵測。

針對前述的情形，如不良反應通報中心評估整體有安全疑慮或資訊未明之處，將進一步請廠商針對其所通報之相關案件系列，進行總體性的分析評估，同時期望廠商能建立此類計畫與藥品安全監視相關之作業機制及標準作業流程，並盡可能搜集完整案件之相關資訊。

本年度共有 3 件通報不良反應後果為「胎兒先天性畸形」之案件，其中一件為前年度追蹤通報孕期暴露 carbamazepine 後發生胎兒脊柱裂 (spina bifida) 之案件，其相關性無法排除；一件為文獻通報使用 methotrexate 並於停藥 25 個月後懷孕，發生新生兒多重畸形，其相關性無法排除；一件為文獻通報孕期中暴露 mycophenolate mofetil 後發生之胎兒臉部畸形與耳部異常，相關性無法排除。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。

不良反應通報系統為自發性之通報系統，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)，故而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，並尋找潛在風險因子及風險族群。

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