



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、Dolutegravir成分藥品安全資訊.....p.1
- 二、Lamotrigine成分藥品安全資訊.....p.2
- 三、Methotrexate成分藥品安全資訊.....p.4

醫材安全資訊

- 一、磁振導航雷射熱治療設備之組織過熱風險安全警訊.....p.6
- 二、「柯惠」內視鏡自動手術縫合釘、「柯惠」內視鏡自動手術縫合槍及縫合釘回收警訊、「柯惠」二代三階梯式縫合釘釘匣與三階梯式縫合釘彎角尖端釘匣.....p.7

專題報導

- 含tramadol成分藥品用於兒童之風險探討.....p.8
- 台、日保健類食品非預期反應管理制度之介紹與比較.....p.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
Taiwan National Adverse Drug
Reaction Reporting Center

藥品安全資訊

一、 Dolutegravir 成分藥品安全資訊

美國 FDA、歐盟 EMA 及澳洲 TGA 陸續發布警訊指出，一項正在進行的觀察性研究初步結果顯示，於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，可能有產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的潛在風險之安全性資訊。

1. 一項正在進行的觀察性研究初步結果顯示，於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高。
2. 神經管缺陷是在懷孕初期因脊髓、大腦與相關結構未能正常成型所發生的先天性缺陷。目前該研究中並無於懷孕較後期開始使用含 dolutegravir 成分藥品而產下神經管缺陷嬰兒的報告案例。
3. 此研究預計於一年後發布最終研究結果，美國 FDA、歐盟 EMA 及澳洲 TGA 均將持續監視並調查此風險。目前歐盟 EMA 建議預防性措施如下：
 - 3.1 不應處方含 dolutegravir 成分藥品予計畫懷孕的婦女。
 - 3.2 育齡婦女於使用含 dolutegravir 成分藥品期間應採行有效之避孕措施。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 dolutegravir 成分藥品之中文仿單已於「特殊族群之使用」刊載「目前懷孕婦女使用 dolutegravir 的資料有限，未知 dolutegravir 對於人體懷孕的影響。」、「只有在預期效益大於對胎兒風險的狀況下，才可於懷孕期間使用。」等相關警語，惟未提及於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高。
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取相關風險管控措施。

醫療人員應注意事項

處方含 dolutegravir 成分藥品於具有生育能力的女性時：

1. 應評估其臨床效益與風險，並考慮使用其他替代藥品的臨床效益與風險。
2. 用藥前應進行懷孕檢查，以確認病人是否懷孕。
3. 應告知病人於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高，用藥期間應持續採行有效的避孕措施。

病人應注意事項

1. 於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高，故用藥前應進行懷孕檢查確認是否懷孕，用藥期間亦應持續採行有效的避孕措施。
2. 用藥前或用藥期間，若發現懷孕、覺得自己可能懷孕或計畫懷孕，請盡快告知醫療人員。
3. 若對藥品或避孕方式有任何疑問，請諮詢醫療人員。切勿於諮詢醫療人員前自行停藥，自行停藥可能會導致 HIV 感染惡化。若您已懷孕，擅自停藥且未以其他替代療法治療時，可能會造成 HIV 病毒增加及病毒擴散至胎兒。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm608168.htm>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

<https://www.tga.gov.au/alert/dolutegravir>

二、 Lamotrigine 成分藥品安全資訊

2018 年 4 月 25 日美國 FDA 發布含 lamotrigine 成分藥品可能導致罕見但嚴重的免疫系統過度活化反應 - 噬血球性淋巴組織球增多症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 之安全性資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻中發現 8 件與使用含 lamotrigine 成分藥品相關之 HLH 的通報案例，該等通報案例中 HLH 發生於開始服藥後 8 至 24 天內。
2. HLH 屬罕見但嚴重且可能危及生命之不良反應，典型的 HLH 會出現持續性發燒（通常會高於 38.5°C），且可能導致血球減少和全身器官（如肝、腎、肺等）出現嚴重問題，若未即時診斷及治療可能造成多重器官衰竭而需住院甚至死亡。
3. 美國 FDA 將於含 lamotrigine 成分藥品仿單新增警語以充分反映上述風險。

食品藥物管理署說明

經查，我國核准含 lamotrigine 成分藥品之中文仿單尚未刊載 HLH 相關警語，本署現正評估是否針對該成分藥品採取相關風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 開始服用含 lamotrigine 成分藥品後幾天至幾週內可能發生 HLH，若能即時診斷及治療，將可改善病人的預後並降低死亡率。
2. 應告知病人 HLH 相關徵兆及症狀，並提醒病人如出現不適症狀，應立即回診就醫。
3. HLH 之初期症狀（如：發燒與皮疹）並不具特異性，診斷時亦可能與其他嚴重免疫相關不良反應（如：藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 -DRESS）混淆。當病人出現發燒或皮疹，應儘速進行評估，倘懷疑為 HLH 或其他嚴重免疫相關不良反應，應立即停藥並進行相關檢測以確診，且應由血液科醫師進行評估。
4. 若病人出現下列 8 項症狀中的 5 項以上，即可被確診為 HLH：
 - 發燒與皮疹
 - 脾腫大
 - 血球減少
 - 高三酸甘油酯血症或低纖維蛋白原血症
 - 血鐵蛋白數值過高
 - 由骨髓、脾臟或淋巴結切片鑑定出血球吞噬現象（Hemophagocytosis）
 - 自然殺手細胞（Natural killer cell）活性降低或消失
 - CD25 血中濃度升高顯示免疫細胞活化時間延長

用藥病人應注意事項

1. 開始服用含 lamotrigine 成分藥品後幾天至幾週內可能發生 HLH，服藥期間若出現下列 HLH 相關徵兆及症狀，應立即回診就醫：
 - 發燒（通常會高於 38.5°C）
 - 肝臟腫大（可能出現的症狀包含：右上腹部疼痛、壓痛或異常腫脹）
 - 淋巴結腫脹
 - 皮疹
 - 皮膚或眼睛泛黃
 - 異常出血
 - 神經系統問題，包括：癲癇、行走困難、視力障礙
2. 若有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥，疾病未獲治療可能導致更嚴重的問題。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm605628.htm>

三、 Methotrexate 成分藥品安全資訊

2018 年 4 月 13 日歐盟 EMA 發布，因仍持續接獲含 methotrexate 成分藥品用藥過量之通報，將針對該成分藥品用藥錯誤之風險進行再評估之安全性資訊。

1. 含 methotrexate 成分藥品可用於治療發炎性疾病（如：牛皮癬等）及癌症（如：白血病等），用於治療發炎性疾病時，大多是每週服藥一次；而用於治療癌症時，通常會給予較高的劑量並增加用藥頻率。
2. 若應每週服藥的病人錯誤地每天服藥，將造成 methotrexate 過量而發生嚴重的後果。
3. 含 methotrexate 成分藥品用藥錯誤之風險屬已知風險，各國均已採取相關風險管控措施，惟近期的評估發現仍持續有因過量造成嚴重不良反應的通報案例，其中亦包含死亡案例，故歐盟 EMA 擬針對此風險進行再評估。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 methotrexate 成分藥品之中文仿單已於「警語」項刊載「應明確告訴病人治療牛皮癬大部份都是一個禮拜服藥一次，處方可規定服藥日。若錯誤的每天服用會造成嚴重的毒性反應」；並於「過量」項刊載「Methotrexate 過量有時是致命的，曾有應每週服用但錯誤地每天服用 methotrexate 而致死的報導，常見症狀是血液和胃腸症狀的不良反應」。
2. 含 methotrexate 成分藥品用藥錯誤導致過量為臨床已知風險且其中文仿單已刊載相關警語，本署將持續進行教育宣導並持續監控國內外安全警訊，如有新增風險，將立即啟動再評估。

醫療人員應注意事項

1. 處方及調劑含 methotrexate 成分藥品前，應確認處方之用法用量是否符合病人之適應症及仿單建議劑量。
2. 應明確告知病人正確之用法用量，若為一個禮拜服藥一次，可於處方規定服藥日。

3. Methotrexate 過量常見症狀為胃腸與血液反應，可能會引起口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍及骨髓抑制造成血液相關檢驗數據異常，醫療人員須注意病人之血液檢查結果，並且應告知病人 methotrexate 過量可能出現的症狀。

病人應注意事項

1. 請遵照醫療人員指示按時服藥，不可自行增減劑量或任意停藥，並依指示定期回診檢驗。
2. 若有任何疑問，應諮詢專業醫療人員，倘於服藥期間出現不適症狀，如口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍、不明原因發燒或感冒症狀、不正常出血（如瘀青、血尿、血便）、排尿困難、皮膚變黃或異常疲倦等，應立即就醫。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/04/news_detail_002940.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

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（1020 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

醫材安全資訊

一、 磁振導航雷射熱治療設備之組織過熱風險安全警訊

發布對象：神經科、風險管理者

原因簡述

美國 FDA 評估磁振導航雷射熱治療 (Magnetic Resonance-guided Laser Interstitial Thermal Therapy, MRgLITT) 技術，在治療過程中可能會因為不精確的磁振 (Magnetic Resonance, MR) 溫度訊息，而存在組織過熱的風險。例如，體積像素 (voxel size) 和圖像擷取時間等 MR 參數可能影響 MR 測溫儀讀值的準確度，以及造成消融溫度評估的潛在錯誤。此外，當目標消融區域恢復到基準溫度時，MRgLITT 設備可能無法持續控制對周圍組織的熱擴散，進而導致對組織熱損傷的低估。

依 FDA 收到的 Medical Device Reports (MDRs) 和文獻報告顯示，當使用 MRgLITT 設備治療顱內病變時，有發生神經功能缺陷、顱內水腫或壓力增加、顱內出血和 / 或視力改變等不良事件。在某些情況下需要緊急醫療處置，並可能與病人死亡有關。然而，目前尚不清楚 MR 測溫儀的不準確性是否直接導致或引發此類不良事件。

背景說明

MRgLITT 設備通常用於神經外科手術，可進行腦腫瘤的微創消融等治療。治療過程中，雷射探針的尖端放置在要消融的組織內，用以將熱能傳遞到目標組織上。MR 測溫儀透過搭配磁振掃描儀 (MRI scanner)，可監測治療部位的溫度變化，並在工作站上顯示軟體訊息，以幫助醫生評估和控制熱損傷。

給醫護人員的建議

1. 治療前，與病人討論使用 MRgLITT 設備進行治療之利益與風險，並且針對個別病人評估 MRgLITT 是否為最佳選擇，或有其他替代療法。
2. 治療時，應考量緩慢加熱目標組織，以降低發生 MR 測溫不準確之可能性，以及減少未預期的熱擴散。
3. 治療目標組織的同時，應考量使用適當設定，以降低周圍組織 / 結構之損傷。
4. 與廠商聯繫，取得關於加熱參數的建議。
5. 將不良事件通報予主管機關。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm605609.htm>

「柯惠」內視鏡自動手術縫合釘、「柯惠」內視鏡自動手術縫合槍及縫合釘回收警訊、「柯惠」二代三階梯式縫合釘釘匣與三階梯式縫合釘彎角尖端釘匣

許可證字號：衛署醫器輸字第 024928 號、第 022861 號及衛部醫器輸字第 031038 號

產品英文名稱：“Covidien” Endo GIA Reloads with Tri-Staple Technology

“Covidien” Endo GIA Ultra Universal, Universal Short, and Universal XL Single Use Staplers、 “Covidien” Tri-Staple 2.0 Reloads and Curved Tip Reloads

受影響規格 / 型號 / 批號：

許可證字號	型號	批號
衛署醫器輸字第 024928 號 / 衛部醫器輸字第 031038 號	未進口受影響產品	
衛署醫器輸字第 022861 號	EGIA60AXT	N7L0974KX

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明 (回收 / 矯正原因描述)

美敦力公司發現特定型號 / 批號的受影響產品可能缺少內部組件 sled component，使用缺少 sled 組件之產品，可能導致組織切開後，縫釘線 (staple line) 無法成形，造成傷口出血或內腔物滲出的情況發生，故發起本次回收行動。

國內矯正措施

經查，國內受影響產品數量共 100 盒，受影響使用單位共 22 家，美敦力醫療產品股份有限公司已於 107 年 6 月 14 日開始通知受影響客戶並協助產品回收。前述回收行動預計於 107 年 8 月 17 日前完成。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://apps.tga.gov.au/PROD/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2018-RN-00655-1>

含 tramadol 成分藥品用於兒童之風險探討

劉伊晨、陳薔卉、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

Tramadol 為鴉片類止痛劑，作用於 μ 、 δ 和 κ 鴉片受器的非選擇性致效劑，對於 μ 受器有較高的親和力，此外，還能抑制神經元再吸收正腎上腺素 (norepinephrine)，促進血清素 (serotonin) 的釋放，達到止痛的效果。目前我國核准含 tramadol 成分藥品許可證共 31 張，為第四級管制藥品，其中注射劑有 8 張、口服單方有 16 張、口服複方有 7 張。Tramadol 常見的副作用有噁心和嘔吐等，嚴重不良反應則有呼吸抑制，可能危及生命。

我國衛生福利部於 2017 年 9 月 12 日公告含 tramadol 藥品用於兒童之風險效益再評估相關事宜，建議含 tramadol 成分藥品使用原則如下：(1) 應謹慎使用於未滿 12 歲兒童，當臨床效益大於風險時，方可考慮使用。(2) 應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。(3) 應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。(4) 用藥期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。且於 2017 年 10 月 2 日要求所有該成分藥品製造商將上述內容刊於中文仿單「警語及注意事項」處。

有鑒於含 tramadol 成分藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內

相關藥品之不良反應安全資料與處方型態進行分析，期能了解國內使用此藥品之風險程度，以提供國內藥品安全風險評估之參考。

國內不良反應通報案件分析

統計至 2017 年 6 月 7 日止，全國藥物不良反應通報中心共接獲 1,117 例疑似因使用含 tramadol 成分藥品引起不良反應之通報案例，個案最終結果有 9 例死亡、9 例危及生命、1 例為造成永久性殘疾、65 例導致病人住院或延長住院時間、157 例其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)，其餘 876 例則為非嚴重不良反應。

進一步以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (system organ of class, SOC) 分析 1,117 件不良反應案例共 1,754 項不良反應症狀 (圖一)，多數為「gastrointestinal disorders」，共 583 項 (占 33.24%)；其次是「nervous system disorders」，共 493 項 (占 28.11%) 及「skin and subcutaneous tissue disorders」，共 325 項 (占 18.53%)；而呼吸道相關之不良反應 (respiratory, thoracic and mediastinal disorders) 則有 28 項，占 1.60%。常見的症狀為噁心和嘔吐，與臨床試驗觀察到的現象一致。

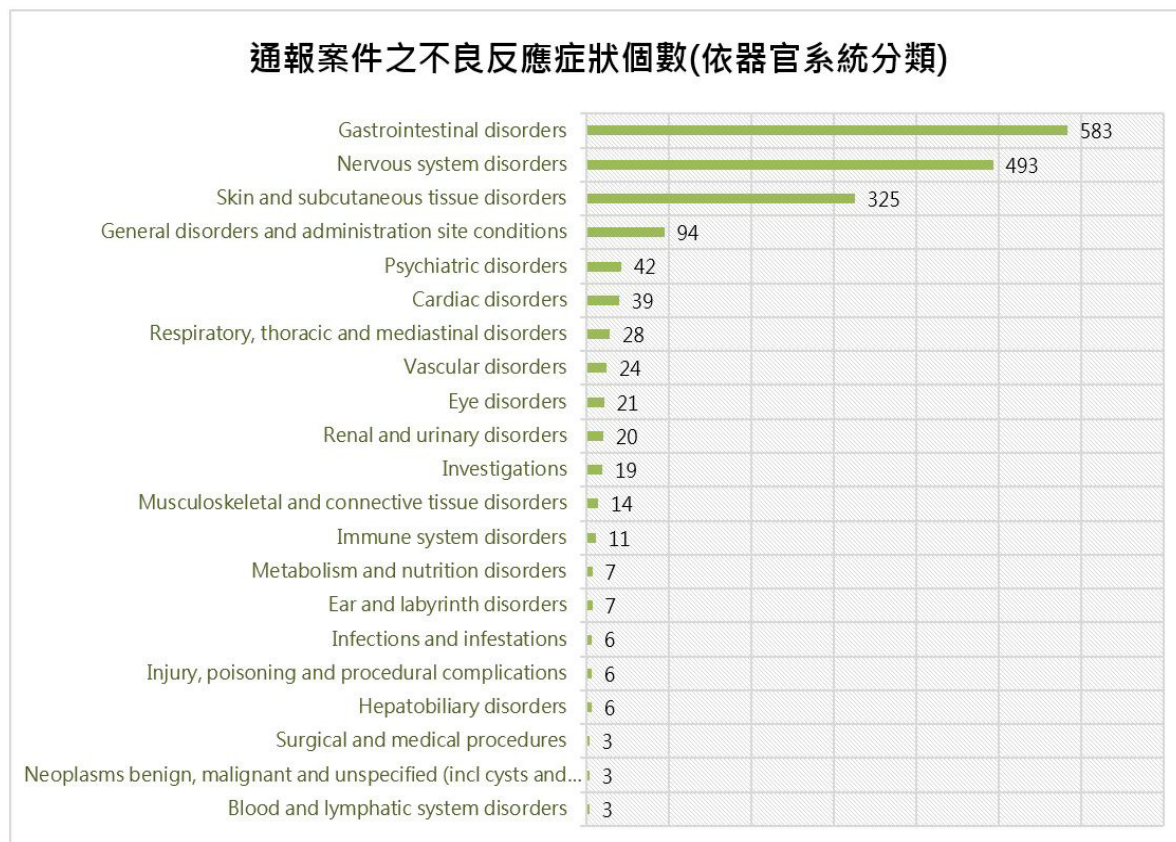
針對個案年齡分析，未滿 18 歲之案例

僅 6 例且無未滿 12 歲孩童之通報案例，孩童通報案例平均年齡為 16.3 (範圍：12.0-17.9) 歲，皆非用於扁桃腺切除或腺樣體切除之術後止痛，且皆無發生呼吸困難相關之不良反應。個案最終結果為其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件) 有 1 例，為 12 歲女性因腹痛使用 tramadol 注射劑型止痛，發生嘔吐後經投予 metoclopramide 狀況緩解；其餘 5 例為非嚴重不良事件，案例基本資料整理於表一。

使用 tramadol 後發生 respiratory, thoracic and mediastinal disorders 之不良反應通報且後果為嚴重不良反應之案例共計 15 例，平均年齡為 63.8 (範圍：34.0-103.0) 歲，

男性有 3 例 (20.00%)，女性有 12 例 (80.00%)；使用的劑型為注射劑的有 9 例 (60.00%)，口服則有 6 例 (40.00%)。案例中未發現有過量使用之情形 (成人每日最大劑量為：短效劑型 400mg、長效劑型 300mg)，顯示不論病人接受的每日劑量高低，皆有可能發生呼吸窘迫或呼吸抑制等相關不良反應。15 例嚴重不良反應中有 1 例死亡案例，此案件為 103 歲男性參加疼痛藥物治療的觀察性研究，服用 Ultracet[®] 後因肺炎和呼吸衰竭而休克死亡，但此案件缺乏頻率、時序及適應症等資訊，案件評估為資料不全。上述案件基本資料彙整於表二。

圖一 國內使用含 tramadol 成分藥品引起不良反應症狀之 SOC 分類



表一 12 歲至未滿 18 歲孩童使用含 tramadol 成分藥品於止痛引起不良反應之通報案例

編號	年齡 / 性別	藥品	用藥原因	給藥途徑	劑量 / 頻率	不良反應症狀	不良反應結果
1	17.7/F	tramadol	Myositis	IM	50 mg/STAT	Rash	非嚴重不良反應
2	17.9/M	tramadol/ acetaminophen (37.5/325 mg)	氣胸、肺氣腫、肺葉切除	PO	1 tab/ QID	Nausea、vomiting	非嚴重不良反應
3	16/M	tramadol	Right proximal fibula osteosarcoma	IV	100mg/STAT	Dizziness	非嚴重不良反應
4	17/M	tramadol	Abdominal pain, epigastric	IV	50 mg/STAT	Rash	非嚴重不良反應
5	17/F	tramadol/ acetaminophen (37.5/325 mg)	UNK	PO	1 tab/Q6H	Dizziness	非嚴重不良反應
6	12/F	tramadol	腹痛	UNK	UNK	Vomiting	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應

表二 使用含 tramadol 成分藥品引起呼吸系統相關之嚴重不良反應通報案例

編號	年齡 / 性別	肝腎功能	用藥原因	給藥途徑	劑量 / 頻率	不良反應症狀	不良反應發生時間 (用藥後)	不良反應結果
1	34/F	UNK	Tubo-ovarian abscess	IV	50 mg/STAT	Chest discomfort	0 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
2	60/M	UNK	左舌癌併淋巴轉移	IM	100 mg/UNK	Hyperhidrosis、dyspnoea	5 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
3	48/M	eGFR: 47.2	Primary immune thrombocytopenia purpura、MI	IV	100 mg/STAT	Dyspnoea	輸注當下	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
4	48/F	Scr: 0.99 mg/dL	上腹痛	IV	50 mg/STAT	Dyspnoea	16 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
5	60/F	UNK	腰痛	IM	100 mg/STAT	Dyspnoea	43 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
6	42/F	Scr: 0.7 mg/dL	全身麻醉頭頸部手術	IV	50 mg/Q8H	Dyspnoea	20 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
7	66/F	UNK	壞死性肌膜炎	IV	tramadol (100 mg/2 ml) drip for 10 minutes	Dyspnoea	10 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應

表二 使用含 tramadol 成分藥品引起呼吸系統相關之嚴重不良反應通報案例 (續)

編號	年齡 / 性別	肝腎功能	用藥原因	給藥途徑	劑量 / 頻率	不良反應症狀	不良反應發生時間 (用藥後)	不良反應結果
8	63/F	Impaired renal function	Pelvic arteriovenous malformation、ulceration	PO	1 tab*/Q6H	Hypercapnia	1 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
9	48/F	UNK	UNK	PO	1 tab*/HS	Throat irritation	2 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
10	69/F	末期腎臟病	肩部粘連性	PO	1 tab*/QID	Dysphonia	UNK	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
11	90/F	Hemodialysis	跌倒頭痛	PO	50 mg/QID	Respiratory failure	1 日	危及生命
12	90/F	UNK	跌倒、屁股及腳部挫傷	IM	100 mg/STAT	Dyspnoea	30 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
13	44/F	UNK	Traffic accident	PO	1 tab*/Q6H	Hiccups	UNK	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
14	90/F	UNK	Severe back pain	IV	100 mg/Q12H	Throat tightness	0 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
15	103/F	肝硬化	UNK	PO	UNK	Respiratory failure	UNK	死亡

* =tramadol 37.5mg+acetaminophen 325mg

全民健康保險資料庫處方型態分析

以全民健康保險研究資料庫全人口之門急診治療及醫令明細檔 (CD 檔、OO 檔) 和住院治療及醫令明細檔 (DD 檔、DO 檔)，分析 2012 至 2014 年 3 年間，使用 tramadol 成分藥品之處方型態，結果如下：

一、年齡分析

使用人數以 2014 年為例 (如圖二)，共有 884,872 人使用含 tramadol 成分藥品，其中 12 歲至未滿 18 歲有 6,129 人 (0.69%)，未滿 12 歲有 922 人 (0.10%)。

未滿 18 歲兒童中，12 歲至未滿 18 歲族群占 86.92%，未滿 12 歲則占 13.08%。

以 2014 年為例 (如圖三)，tramadol 成分藥品處方筆數共 3,001,255 筆，其中 12 歲至未滿 18 歲有 11,372 筆 (0.38%)，未滿 12 歲有 1,912 筆 (0.06%)。每年處方 tramadol 成分藥品筆數逐年上升，而處方於未滿 18 歲兒童之筆數中，12 歲至未滿 18 歲每年所占比例相近，平均約占 87.40%；未滿 12 歲兒童每年所占比例亦相近，平均約占 12.60%。

圖二 國內使用含 tramadol 成分藥品之人數與其年齡分布



圖三 國內 tramadol 成分藥品用於未滿 18 歲族群之處方筆數與其年齡分布



二、劑型分析

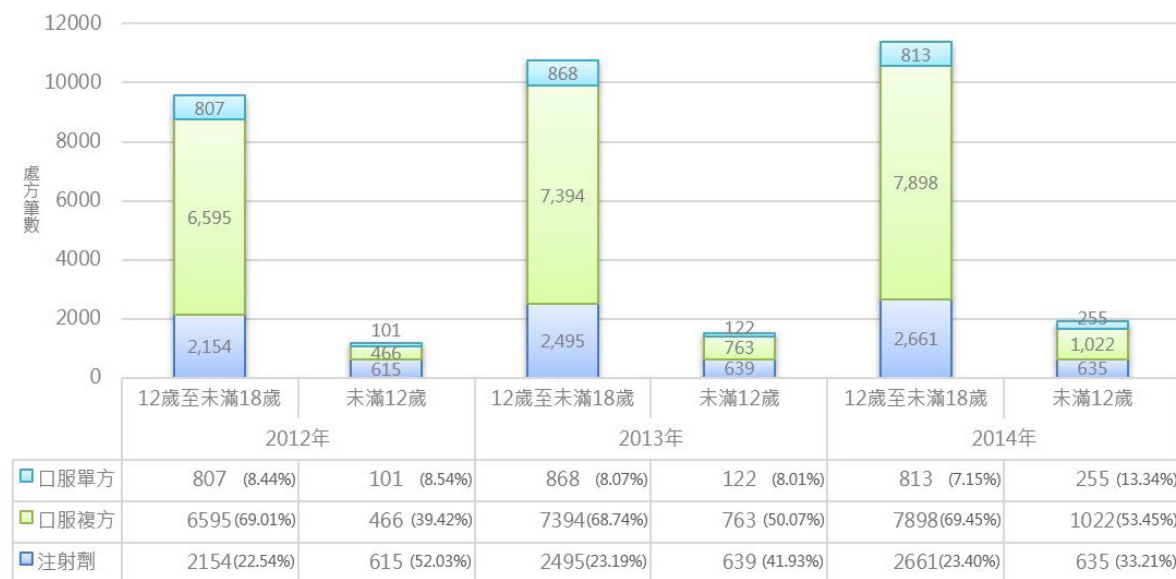
分析開立 tramadol 成分藥品於未滿 18 歲之族群之劑型分布 (如圖四)，以 2014 年為例，處方於 12 歲至未滿 18 歲最多為口服複方劑型，有 7,898 筆 (69.45%)，其次為注射劑型，有 2,661 筆 (23.40%)，

最少為口服單方劑型，有 813 筆 (7.15%)，每年各劑型所占比例相近。

開立於未滿 12 歲族群之劑型分布 (如圖四)，以 2014 年為例，處方筆數最多亦為口服複方劑型，有 1,022 筆 (53.45%)，其次為注射劑型，有 635 筆 (33.21%)，

最少為口服單方劑型，有255筆(13.34%)；則從2012年的47.96%上升至2014年的66.79%。
注射劑處方比率從2012年的52.03%下降至2014年的33.21%，而口服處方比率

圖四 Tramadol 處方於未滿18歲族群之劑型分布



三、醫療院所類別分析

未滿18歲處方 tramadol 之醫療院所分布，基層院所之處方比數於2012至2014年所占比例上升顯著，其中處方於未滿12歲族群所占比例從2012年的1.02%上升至2014年的29.19% (表三)。

四、開方科別分析

12歲至未滿18歲之處方開立科別主要為骨科、急診醫學科及小兒科，每年比例相近。未滿12歲之處方科別則以家醫科有顯著上升之趨勢，於2014年已達29.51% (表四、表五)。

表三 Tramadol 處方於未滿18歲之醫療院所分析

	地區醫院 (%)	區域醫院 (%)	基層院所 (%)	醫學中心 (%)
2012 年	10.67	36.64	1.73	50.96
12 歲至未滿 18 歲	11.46	38.21	1.82	48.51
未滿 12 歲	4.42	24.30	1.02	70.26
2013 年	10.67	34.03	7.17	48.13
12 歲至未滿 18 歲	11.68	35.84	5.89	46.59
未滿 12 歲	3.63	21.44	16.09	58.84
2014 年	9.82	32.76	11.60	45.82
12 歲至未滿 18 歲	10.93	35.47	8.60	44.99
未滿 12 歲	3.30	16.82	29.19	50.68
總計	10.36	34.33	7.20	48.11

表四 12 歲至未滿 18 歲以下主要開方科別 (列出前三名)

2012 年			2013 年			2014 年		
就醫科別	筆數	百分比 (%)	就醫科別	筆數	百分比 (%)	就醫科別	筆數	百分比 (%)
骨科	2,894	30.28	骨科	3,066	28.50	骨科	3,063	26.93
急診醫學科	1,280	13.39	急診醫學科	1,593	14.80	急診醫學科	1,812	15.93
小兒科	801	8.38	小兒科	967	8.99	小兒科	899	7.91

表五 未滿 12 歲主要開方科別 (列出前三名)

2012 年			2013 年			2014 年		
就醫科別	筆數	百分比 (%)	就醫科別	筆數	百分比 (%)	就醫科別	筆數	百分比 (%)
小兒科	433	37.14	小兒科	397	26.29	家醫科	559	29.51
骨科	271	23.24	骨科	266	17.62	小兒科	522	27.56
急診醫學科	123	10.55	家醫科	248	16.42	骨科	239	12.62

五、未滿 18 歲族群處方 tramadol 之適應症分析

以 2014 年為例，共有 102 筆 (占 0.76%) 含 tramadol 成分藥品用於未滿 18 歲且適應症為「扁桃腺切除或腺樣體切除之術後止痛」，處方筆數有逐年上升趨勢，2014 年所占總處方比例與 2013 年 (共 93 筆，占 0.76%) 相當，僅較 2012 年 (共 48 筆，占 0.45%) 高出約 0.31 %。未滿 12 歲處方含 tramadol 成分藥品之主診斷分析，於 2012 年主診斷為「癌症化療及免疫療法」居冠，為 5.34%；「急性呼吸道感染」比例逐年上升，於 2013 年及 2014 年為最主要的開方主診斷，2013 年為 13.32%，於 2014 年已達 21.81%。

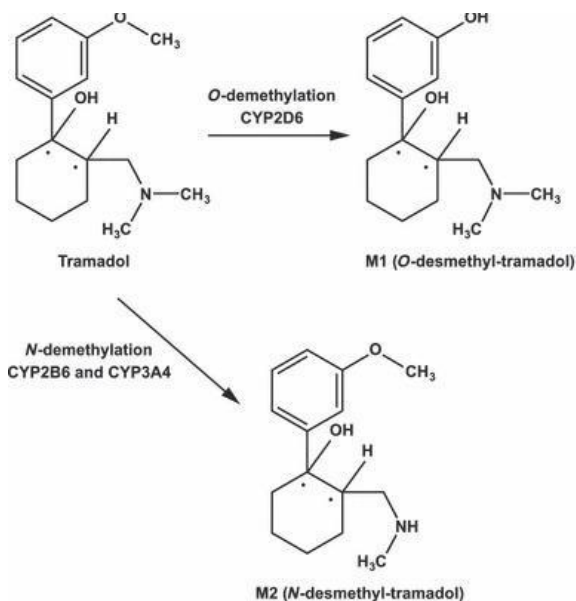
Tramadol 風險效益及他國行政措施分析

一、代謝途徑及藥物動力學作用

Tramadol 為作用於中樞神經系統的鎮痛劑，效果大約是 morphine 的 1/10 至 1/6 倍。在人體代謝主要由肝臟酵素 CYP2D6 經 O-demethylation 途徑代謝成 O-desmethyiltramadol (M1) 及由 CYP3A4 經 N-demethylation 途徑代謝成 N-desmethyiltramadol (M2)，產物再與葡萄糖醛酸結合¹ (如圖五)。其代謝產物只有 M1 具有活性，作用強度高於原型 tramadol 約 2 至 4 倍，因此若個體為 CYP2D6 超快藥物代謝者 (ultra-rapid metabolizers，UM)，可能造成血中 M1 濃度高於預期，而導致呼吸抑制等毒性風險增加。亞洲人種為 CYP2D6 UM 之盛行率較其他人種為低 (僅 1.2 %- 2 %)，其餘人種盛行率如表六。另根據目前針對台灣人 CYP2D6 基因型態的研究²⁻⁴，顯示台灣人 CYP2D6 最常見的表現型態為 effective

(“normal”) metabolizer (50.5%) 和 intermediate metabolizer (IM) (48.9%)，而 UM 的比例僅占 0.3%。

圖五 Tramadol 代謝途徑¹



針對不同的代謝基因型態，tramadol 的建議劑量如表七，顯示若為 UM 者，應降低 30% 的劑量。

表六 不同族群之 UM 盛行率⁵

族群	UM 基因型 / 表現型	盛行率 (UM/ 總人數)
非洲人種 (衣索比亞)	Active duplicate genes	29 % (35/122)
非裔美洲人	Three active duplicate genes	3.4 % (3/87) 6.5 % (60/919)
東北亞人種	Active duplicate genes	1.2 % (5/400) 2 %
高加索人種	Three active duplicate genes	3.6 % (33/919) 6.5 % (18/275)
希臘人種	CYP2D6*2xN/ UM	6.0 % (17/283)
匈牙利人種	Active duplicate genes	1.90 %
北歐人種	Active duplicate genes	1–2 %

表七 不同 CYP2D6 基因型態之 tramadol 建議劑量⁶

Phenotype	Genotype	Therapeutic recommendation for tramadol
Ultrarapid metabolizer	More than two copies of functional alleles	Reduce dose by 30 % and be alert to ADEs (e.g., nausea, vomiting, constipation, respiratory depression, confusion, urinary retention) or select alternative drug (e.g., acetaminophen, NSAID, morphine—not oxycodone or codeine)
Intermediate metabolizer	One active allele and one inactive allele, or two decreased activity alleles, or one decreased activity allele and one inactive allele	Be alert to decreased efficacy. Consider dose increase. If response is still inadequate, select alternative drug—not oxycodone or codeine—or be alert to symptoms of insufficient pain relief
Poor metabolizer	Two inactive alleles	Select alternative drug—not oxycodone or codeine—or be alert to symptoms of insufficient pain relief

ADE: Adverse Drug Event

二、用於孩童之安全性

目前針對 tramadol 使用於兒童之安全性文獻報告不多，臨床試驗僅有短期使用（使用含 tramadol 藥品後 8 小時內、24 小時內和第 3、8、16 及 30 天）之分析⁷⁻⁹，觀察到常見的不良反應有噁心和嘔吐（約 10-19%）、暈眩和頭痛（約 17-19%）、嗜眠（約 8%）及搔癢（約 7-13%）；而 tramadol 長期使用於兒童之安全性報告中，僅有一篇為 Brown SC *et al.* (2004)¹⁰ 發表的個案報告，該案為患有 Ehlers-Danlos syndrome - hypermobility type 的兄弟，分別從 6 歲及 7 歲開始給予 50 mg BID 至 QID 及 25 mg BID，持續使用 12 個月進行疼痛控制，然期間並未發生任何不良反應。Tramadol 迄今在孩童並沒有標準的建議使用劑量，目前在孩童的研究中最常使用的劑量為 IV/PO 1-2 mg/kg。

三、用於孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後止痛之風險效益

在 2013 年美國 FDA 禁止 codeine 使用於孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後止痛，

此類型手術為當兒童有阻塞型睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）¹¹ 和反覆性扁桃腺發炎時所執行，OSAS 之發生率約為 1-3%，好發年齡為 3-6 歲¹²。法國耳鼻喉科 - 頭頸部手術學會於 2014 年發表關於未滿 12 歲兒童扁桃腺切除或腺樣體切除手術後止痛準則¹³（如表八），指出術後給予 IV tramadol（1-2 mg/kg）之止痛效果相當於給予 IV morphine（0.1 mg/kg），且較不易發生血氧飽和度降低之情形，tramadol 在合理劑量（1 mg/kg Q6H）內發生呼吸抑制的風險很低，因此評論在孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後使用 tramadol 止痛之效益大於風險，然仍需注意使用在為 UM 之 OSAS 患者。Orliaguet G *et al.* (2015)¹⁴ 報導了一位 5 歲孩童因 OSAS 進行扁桃腺切除術後使用 tramadol（1 mg/kg）止痛產生呼吸抑制的嚴重不良反應，後發現該病童為 CYP2D6 UM，作者認為 tramadol 可能與 codeine 藥理作用類似，在 UM 的孩童上使用有顯著的風險。

表八 孩童扁桃腺或腺樣體切除術後止痛治療¹³

	NSAID option	Tramadol option	Corticosteroid option	Modified NSAID option (without intraoperative dexamethasone)
In hospital	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Ibuprofen in hospital.	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Tramadol in hospital.	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os.	Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Ibuprofen in hospital.
At home	Paracetamol per os. Ibuprofen.	Paracetamol per os. Tramadol.	Paracetamol per os. Prednisolone.	Paracetamol per os. Ibuprofen.

四、各國行政措施

美國食品藥物管理署 (FDA) 於 2017 年 4 月 20 日針對含 tramadol 成分藥品發布安全警訊¹⁵，由於 FDA 從 1969 年觀察至 2016 年，共發現 9 件 18 歲以下孩童因服用 tramadol 而發生嚴重呼吸相關不良反應案例，其中包含了 3 件死亡案例，因此要求新增列 tramadol 的使用禁忌「未滿 12 歲兒童之止痛」及「未滿 18 歲兒童扁桃腺及 / 或腺樣體切除後之止痛」；及增列警語處標註「不建議用於有肥胖、阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 歲至 18 歲青少年，因為可能發生嚴重呼吸相關問題」及「不建議使用於哺乳婦女，因為會造成新生兒不良反應，風險包含嗜睡、哺乳困難或可能導致死亡之嚴重呼吸問題。」。另外，FDA 目前並沒有從文獻中發現有關任何於哺乳時使用 tramadol 而產生的不良反應，但在母乳中有發現 tramadol 及其代謝物 M1 的含量，可能對哺餵之嬰兒產生不良反應。

歐盟歐洲醫藥管理局 (EMA) 迄今並無發表含 tramadol 成分藥品的評估報告或行政措施。英國 MHRA 之 Larapam[®] 仿單，在「posology」處有標註不建議使用於未滿 12 歲之兒童，在「fertility, pregnancy and lactation」處提及不建議於哺乳時使用。

日本藥品醫療器材綜合機構 (PMDA) 於 2015 年 7 月發布含 tramadol 成分藥品警訊¹⁶，因指出在前 3 年 PMDA 共接獲 6 件因服用 tramadol 而產生 respiratory depression 之不良事件通報 (其中 4 件因果關係無法排除；1 件為 off-label use；無死亡案件)，

故要求仿單應於「clinically significant adverse reactions」處加註「Respiratory depression」。

加拿大衛生部 (Health Canada) 於 2017 年 2 月發布含 tramadol 成份藥品警訊¹⁷，評估內容指出迄今雖然在加拿大並無關於兒童和青少年服用含 tramadol 成分藥品而產生嚴重呼吸困難的不良反應通報，但在國際通報案例中發現 1 例 5 歲兒童為 UM，使用 tramadol 後產生呼吸抑制不良反應。因此，加拿大要求仿單於警語 (warning) 處加註不建議使用於未滿 18 歲之兒童，因為可能為 UM，會代謝 tramadol 完整且快速，而增加嚴重呼吸困難風險。

結論

全國藥物不良反應通報中心未接獲未滿 12 歲及未滿 18 歲兒童在扁桃腺切除及 / 或腺樣體切除後因使用 tramadol 而產生不良反應之案件，但可能有低通報 (under-reporting) 之情形進而低估國內實際發生不良反應之案件數量。另根據全民健康保險 2012-2014 年之門急診和住院處方統計，處方於未滿 18 歲孩童的筆數和使用人數逐年增多，其中處方於 12 歲至未滿 18 歲占大多數，每年約占 87%，而未滿 12 歲族群，每年約占 13%。針對未滿 12 歲族群，暴露數量逐漸增多，處方於家醫科和基層院所比例逐年上升顯著 (1.02% 上升至 29.19%)，顯示 tramadol 使用於未滿 12 歲兒童在基層使用率增高。根據

目前資料，台灣人為 CYP2D6 UM 僅占 0.3%，另約有 49% 的人為 IM，IM 使用 tramadol 反而可能會因代謝不全而達不到止痛的療效而須提高劑量，故並不建議全面禁用 tramadol 使用於未滿 12 歲兒童。

衛福部已於 2017 年 9 月 12 日更改含 tramadol 藥品用於兒童之使用原則，考量 CYP2D6 UM 的兒童使用 tramadol 仍存在風險，且藥物基因檢測並不普及，臨床上不易事先判斷，建議醫療人員於處方

tramadol 前仍應審慎評估個別病人使用之風險效益比及其使用之劑量，提醒病人或其照護者於用藥期間應密切注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，若於用藥後發生呼吸淺、緩慢或呼吸困難、呼吸有雜音，以及其他症狀如意識不清、嗜睡、哺乳異常或全身無力，應立即停藥並迅速就醫，以降低不良反應可能造成之危害。

參考資料：

1. Kanaan, M., Daali, Y., Dayer, P. & Desmeules, J. Uptake/efflux transport of tramadol enantiomers and O-desmethyl-tramadol: focus on P-glycoprotein. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 105, 199–206 (2009).
2. Liou, Y.-H., Lin, C.-T., Wu, Y.-J. & Wu, L. S.-H. The high prevalence of the poor and ultrarapid metabolite alleles of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 in Taiwanese population. *J. Hum. Genet.* 51, 857–863 (2006).
3. Tsai, M.-H. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 11, 537–546 (2010).
4. Liao, H.-W. et al. Simultaneous detection of single nucleotide polymorphisms and copy number variations in the CYP2D6 gene by multiplex polymerase chain reaction combined with capillary electrophoresis. *Anal. Chim. Acta* 763, 67–75 (2013).
5. Food and Drug Administration Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death. U.S. Food and Drug Administration. August 15, 2012. Retrieved date (n.d.).
6. Dean, L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
7. Friedrichsdorf, MD, FAAP, S. J. et al. Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *J. Opioid Manag.* 11, 283 (2015).
8. Rose, J. B. et al. Oral tramadol for the treatment of pain of 7–30 days' duration in children. *Anesth. Analg.* 96, 78–81, table of contents (2003).
9. Yenigun, A., Et, T., Aytac, S. & Olcay, B. Comparison of Different Administration of Ketamine and Intravenous Tramadol Hydrochloride for Postoperative Pain Relief and Sedation After Pediatric Tonsillectomy. *J. Craniofac. Surg.* 26, e21–e24 (2015).
10. Brown, S. C. & Stinson, J. Treatment of pediatric chronic pain with tramadol hydrochloride: siblings with Ehlers-Danlos syndrome - Hypermobility type. *Pain Res. Manag.* 9, 209–11 (2004).
11. Strauss, L. Anaesthetic management of paediatric adenotonsillectomy. *South African Fam. Pract.* 54, S17–S20 (2012).
12. Powell, S., Kubba, H., O'Brien, C. & Tremlett, M. Paediatric obstructive sleep apnoea. *BMJ* 340, c1918 (2010).
13. Constant, I. et al. How to replace codeine after tonsillectomy in children under 12 years of age? Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 131, 233–8 (2014).
14. Orliaguet, G. et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics* 135, e753–e755 (2015).
15. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. U.S. Food and Drug Administration. April 20, 2017. Retrieved date (n.d.), from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>
16. Summary of investigation results Tramadol hydrochloride, Tramadol hydrochloride/acetaminophen Non-proprietary name. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. July 7, 2015. Retrieved date (n.d.), from <https://www.pmda.go.jp/files/000206043.pdf>
17. Summary Safety Review - Tramadol-containing Products - Assessing the Potential Risk of Serious Breathing Problems (Respiratory Depression) in Children and Adolescents. Health Canada. February 22, 2017. Retrieved date (n.d.), from <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/tramadol-eng.php>

台、日保健類食品非預期反應管理制度之介紹與比較

葉建宏¹、唐如意¹、吳宛倫¹、謝右文¹⁻³

¹ 財團法人藥害救濟基金會 ² 中國醫藥大學附設醫院藥劑部主任

³ 中國醫藥大學藥學系兼任副教授

前言

隨著國人健康意識抬頭、養生風氣漸盛及飲食習慣的改變，保健類相關產品需求逐年增加。根據財團法人食品工業發展研究所調查及推估，我國 2016 年保健食品市場規模達 1,214 億元，成長率 5.11%，其中以膠囊錠狀劑型態之保健食品最受歡迎¹。

由於保健食品市場的蓬勃發展，各國政府除了以上市前查驗登記予以列管外，更著重上市後食品安全的監控。日本近幾年相繼傳出民眾食用含野葛根成分保健食品受害案例，從相關資料中，可見日本政府相當重視相關產品的標示、成分及通報機制等，並有避免類似受害案例再次發生的積極作為²。因此，本文希望藉由台、日兩國保健類食品非預期反應管理制度的比較，一窺日本保健食品通報機制及行政措施，以作為我國相關政策之借鏡。

健康食品之法規定義

「健康食品」在我國具有法律明確定義，但日本「健康食品」並無法律上的定義，而是泛指有助於維持和促進健康的食品³；根

據日本《健康增進法》，日本保健機能食品概分為「營養機能食品」、「機能性表示食品」及「特定保健用食品」，其中「營養機能食品」係指能提供身體健康所需的營養成分，包括 13 種維生素（維生素 A、維生素 B1、維生素 B2、維生素 B6、維生素 B12、維生素 C、維生素 D、維生素 E、維生素 K、葉酸、菸酸、泛酸、生物素）、六種礦物質（鋅、鈣、鐵、銅、鎂、鉀）及 n-3 脂肪酸，且須合乎政府制定之相關基準；「機能性表示食品」係指具有科學文獻基礎所表示機能性的食品，業者在販售前須向主管機關報備，針對安全性和機能性提出相關科學文獻資料，且自行承擔相關責任；「特定保健用食品」（通稱トクホ）又類似我國「健康食品」，係指含有保健機能成分，能影響生理機能之食品，包含維持血壓、調節血中膽固醇、調節腸胃功能等特定保健用途者，且經日本消費者廳許可之特定保健用品，其中保健用途宣稱（health claims）包括整腸、調節血脂及牙齒保健等 13 項⁴⁻⁵。根據日本公益財團法人健康營養食品協會統計，從 1993 年至 2017 年 6 月，日本特定保健食品許可數累計 1,099 件，尤其以整腸相關（食物纖維類）214 件最高，其次是血糖調節類

187 件及血中中性脂肪 (體脂肪) 185 件⁶。

我國「健康食品」係依據《健康食品管理法》第二條，指具有保健功效，以增進民眾健康、減少疾病危害風險，且具有實質科學證據之功效，非屬治療、矯正人類疾病之醫療效能，並採用「雙軌」查驗登記制，其中第一軌為「個案審查」，業者須檢具產品製程品管及各種實驗或科學驗證，向衛生福利部提出申請，經衛生福利部審查評估安全無虞及科學佐證之功效性後，始取得健康食品許可證，並准許宣稱保健功效。第二軌為「規格標準審查」，係指科學上已相當確知有保健功效之成分，符合衛生福利部評估開放規格標準品項及其建議攝取量之四要件，包括傳統長久供飲食經驗安全無疑慮、功效機轉明確、有效成分明確及已建立有效成分之分析方法⁷。

目前我國法規核准可宣稱保健功效包括胃腸道功能改善、調節血脂及護肝等 13 項⁷，而經衛生福利部核准上市之健康食品，截至 2018 年 3 月共計 358 張許可證，其中以訴求調節血脂保健功效產品占最大宗⁸。

保健類食品非預期反應通報來源機制

有鑑於日本過去發生多起民眾食用減肥健康食品非預期反應案例⁹，日本厚生勞動省在 2002 年公告「預防減肥健康食品受害注意事項」(いわゆるダイエット用健康食品による健康被害の防止 に当たっての留意点について) 與「關於健康食品、無承認無許可醫藥品對健康危害防止對應要領」(健康

食品・無承認無許可醫藥品健康被害防止對應要領について)，針對健康食品非預期反應信息收集管道來源，包括：受害民眾向保健所 (類似我國地方衛生機關) 通報、醫師等專業人員的信息收集、製造商的信息收集及消費者行政機關的合作^{10、11}。分別說明如下：

(1) 受害民眾向保健所通報：民眾若食用健康食品發生非預期反應時，可以直接向當地保健所通報，保健所受理後會將信息提供厚生勞動省，以進行相關行政處置；(2) 醫師等專業人員的信息收集：受害民眾若食用健康食品發生身體不適等情形，在醫院、診所看診或藥局諮詢時，醫師及藥師會收集非預期反應信息，交由當地的醫師公會及藥師公會彙整，提供厚生勞動省進行處置。以日本東京都為例，醫師與藥師會將非預期反應信息提供給東京都醫師公會、東京都藥師公會及東京都福祉保健局，再由相關行政機關進行監視、調查及報告等¹²；(3) 製造商的信息收集：若業者掌握健康食品非預期反應信息時，應將信息主動提供給保健所，以利保健所即時掌握民眾受害發生訊息¹⁰；(4) 消費者行政機關的合作：由全國消費者信息網絡系統 (PIO-NET) 受理消費者受害訊息，經彙整、調查及分析，再向國會、中央省廳等機關報告，並公開相關信息¹³。

以日本含有野葛根成分的健康食品或膳食補充品為例，從 2012 至 2017 年間，累積 223 起民眾有嘔吐、過敏及月經失調等症狀，經「全國消費者信息網絡系統」收集個案相關資料後，並彙整、調查及分析，最後

提醒消費者注意¹⁴。此事件背後除了仰賴民眾及時通報外，也要歸功日本政府長年推動《消費者教育促進法》，讓食品安全風險意識深入社會¹⁵，使民眾了解可透過通報來維護自我權益。

我國保健類食品非預期反應案例收集，由衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）委託財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱藥害救濟基金會）辦理「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」相關作業，受理來自民眾、醫事人員、廠商、經銷商、消費通路、消費者保護團體及衛生機關等通報，民眾只要食用健康食品或任何膠囊錠狀類產品後，身體產生不適症狀（如：全身起疹子、腹瀉、頭暈、血糖值升高...等）、未達宣稱療效或效果奇佳等，可向「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」通報。

根據統計，從 97 年至 107 年 6 月止，此通報系統共受理 216 件案件，其中通報身分以民眾為主；通報資料經專業人員彙整、分析後，將初步評估結果請食藥署於「健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應諮議小組」（以下簡稱諮議小組）會議討論，由醫、藥、食品營養等各領域專家討論及評估其相關性、可能原因等，並作成行政處置建議供食藥署參考¹⁶。

保健類食品與非預期反應間相關性評估原則

日本評估食用健康食品與非預期反應間因

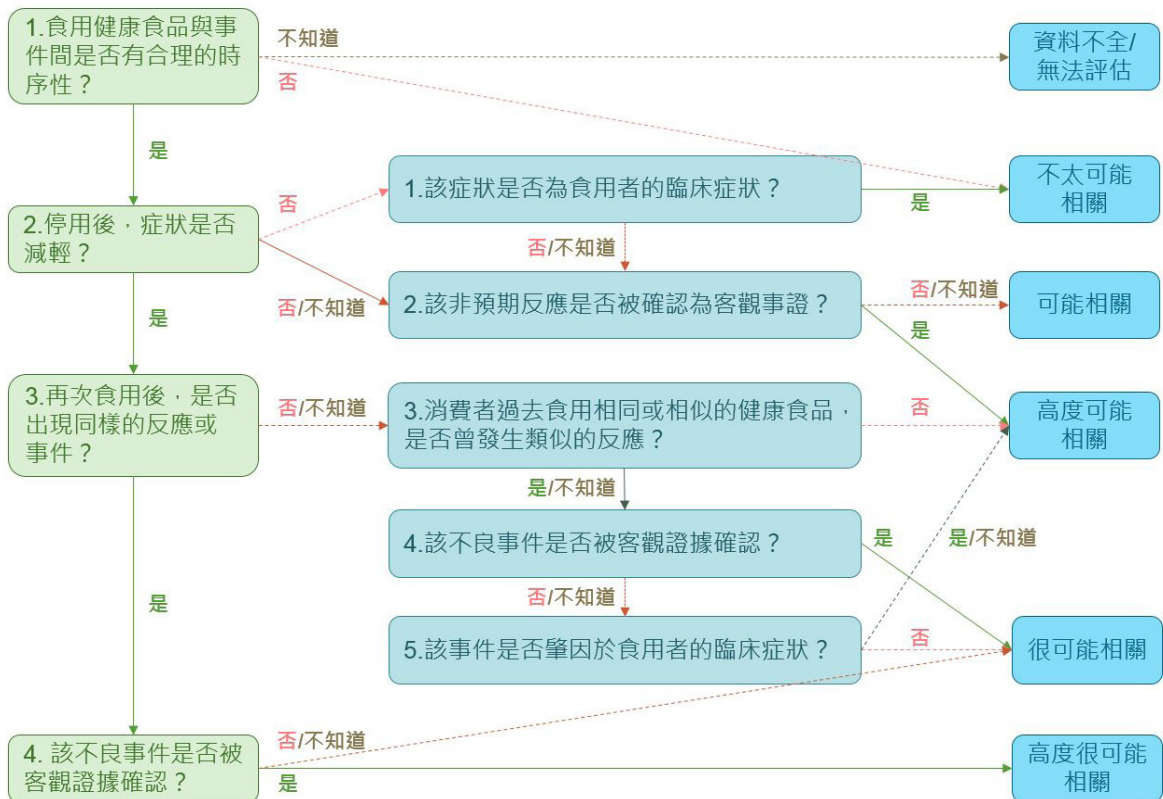
果關係時¹⁷，考量因素包括：（1）時序性；（2）停止使用健康食品，其症狀改變的情況；（3）再次食用健康食品，症狀是否再次發生；（4）相關的實驗室檢測，例如藥物誘導的淋巴細胞的刺激測試（drug-induced lymphocyte stimulation test）或貼片測試之過敏檢視等客觀證據。在考量上述 4 個因素時，同時會考慮（1）食用者目前的臨床狀況；（2）個案本身相關檢驗的客觀證據；（3）過去食用健康食品或類似產品（例如含有相同成分）曾發生不良事件。依據上述因素，評估食用健康食品與非預期反應間相關性共有 6 個級別，包括資料不全（lack of information）、不太可能相關（unlikely）、可能相關（possible）、高度可能相關（highly possible）、很可能相關（probable）及高度很可能相關（highly probable）^{18、19}（詳見圖一）。

我國評估健康食品與非預期反應案件因果關係與日本類似，會考量（1）食用者發生非預期反應與產品食用間的時序性；（2）食用者本身的疾病或併用藥物（化學物質）是否造成非預期反應；（3）停止食用產品後非預期反應是否改善，在藥理或病理上是否具可信依據；（4）非預期反應呈現明確的藥理現象或疾病狀態；（5）再次食用產品，類似反應是否再發生。再依據「健康食品與膠囊錠狀食品非預期反應案件評估標準」，評估食用健康食品與非預期反應間相關性，共分為 6 個級別，包括無法評估（unassessable）、資料不全（unclassified）、不太可能相關

(unlikely) 、可能相關 (possible) 、很可能相關 (probable/likely) 及確定相關 (certain)²⁰。

與非預期反應間因果關係時，皆會考慮時序性、產品成分及藥理或病理上是否具可信依據等，並且依前述因素來評估食用健康食品與非預期反應間相關性。

圖一 日本健康食品與非預期反應間因果關係評估^{18、19}



保健類食品行政管理機制

日本主管機關針對因食用健康食品嚴重非預期反應案例，除了公布產品名稱、提醒民眾多加注意外，必要時得監控製造商或經銷商之銷售行為，是否違反健康食品相關法規等，並可能要求業者停止販售，以避免案情持續擴大¹⁰。以日本含有野葛根成分的保健食品或膳食補充品為例，日本政府自 2017

年 9 月起，要求市售含野葛根成分之產品，應於包裝明確標示下列族群避免使用，包括孕婦、正在哺乳者、尚未初經者、罹患婦科疾病者（如子宮內膜癌、子宮內膜增生及乳腺癌等）、罹患血栓性靜脈炎、肺栓塞、冠心病、中風等疾病者，還有正在服用其他藥物者應避免使用²¹。同年更調查全國 57 個販售業者、32 個製造業者，共 86 項野葛根相關產品，發現已有一半以上產品停止製造

或販售²²。後續，日本厚生勞動省更依據《食品衛生法》第 28 條第一項，要求製造含野葛根成分產品業者繳交一份改善報告，針對產品的原料、成分及受害情形等進行說明，以利當局進行監督與指導，避免受害案例持續擴大²³。

我國健康食品行政處置建議包括警告 / 禁止、監視及錄案參辦，若情節嚴重時，主管機關得發布警訊或即時進行管理措施，避免受害案例擴大；其他則列入密切觀察或錄案參辦作為整體性風險評估參考¹⁶。近年來，為了破除民眾誤信「保健食品具治療疾病效果」、「保健食品多吃多健康」等迷思，食藥署依據《健康食品管理法》第 13 條第 1 項第 10 款公告「健康食品應加標示事項」，包括「本產品非藥品，供保健用，罹病者仍需就醫」、「請依建議攝取量食用，勿過量」及「本產品供保健用，請依建議攝取量食用」等字樣，並於 2018 年正式上路，期許提供消費者完整產品資訊，以提升食用安全²⁴。

台、日保健類食品制度比較

台、日健康食品制度比較發現，我國健康食品主要是採「雙軌」查驗登記制度，而日本「特定保健食品」又與我國第一軌個案審查類似²⁵，須經由日本消費者廳許可後才得以宣稱產品功效，並且在包裝上使用認證標章。再者，從健康食品法規定義及健康食品非預期反應案例評估等面向，也能發現兩國相似之處，尤其在評估食用健康食品與非預期反應間因果關係時，皆考慮食用者與產

品間的時序性、食用者本身的疾病或併用藥物，以及相關藥理或病理等依據，並依前述依據來評估健康食品與非預期反應間的成因相關性分級。

然而，相較兩國通報來源，日本在「預防減肥健康食品受害注意事項」與「關於健康食品、無承認無許可醫藥品對健康危害防止對應要領」中，通報來源除了包括民眾、製造商與消費者相關衛生機關外，醫療專業人員（如醫師、藥師及營養師）更積極參與，不僅扮演重要的溝通橋樑，更針對受害案件提供專業的意見。反觀，我國多數仍以民眾自發性為主（詳見表一）。

結論

一、醫療專業人員搭起民眾與行政機關間橋樑，肩負醫療關懷重要角色

比較兩國發現，日本健康食品非預期反應通報機制除了靠各醫、藥師公會支持之外，前線更有醫、藥師等專業人員進行把關，受害民眾只要在醫院、診所就診或藥局諮詢時，醫、藥師會主動將相關情報彙整，提供相關行政機關，以保障民眾食用健康食品之安全。

我國「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」目前多數以民眾通報為主，以致在蒐集健康食品及膠囊錠狀食品上市後的安全資料相較有限。

因此，我國未來可參酌日本經驗，強化醫療專業人員宣導，鼓勵醫療專業人員，除了事前告知民眾食用保健食品的正確用法，事

後若接獲或主動發掘非預期反應個案，應主動向「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」通報，供主管機關作為行政措施參考，進而提昇我國食品安全性，增進民眾健康福祉。

二、提升食品安全知識能力，一起捍衛你自身權益

為了改善人民生活、提升大眾生活知識能力，日本政府長年實施《消費者教育促進法》，針對不同年齡層推動消費者教育，並串連學校、地區、家庭及職場，從健康食品的認識、健康食品廣告不實及消費者保護等，來設計教材與舉辦講座，期盼食品安全成為日本民眾生活重要的一部分²⁶。因此，綜觀日本在保健食品或膳食補充品非預期反應事件中，可發現民眾長期在消費者教育的

薰陶下，有主觀意識及能力透過主動通報，來維護自身權益，進而讓行政主管機關及時處置，以避免非預期反應案例持續擴大。

近年來，我國「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」，透過多元管道進行民眾面對面講座宣導，並參酌案例為根據撰寫衛教文章以刊登於媒體，不僅提升民眾食品安全風險意識，同時也加強民眾對通報系統的認知，提高主動通報的意願；再透過調查及科學驗證發現事實，擬定食品安全疑慮評估研究之機制，期能發現食品可能引發非預期反應的潛在風險，以進而落實食品安全管理措施，讓民眾食用保健食品更安心。

表一 台、日保健類食品通報及評估機制比較

台灣	日本
健康食品定義 具有保健功效，以增進民眾健康、減少疾病危害風險，且具有實質科學證據之功效，非屬治療、矯正人類疾病之醫療效能，並且必須經衛生福利部核准通過，採雙軌審查制。	含有保健機能成分，能影響生理機能之食品，包含維持血壓、血中膽固醇、調節腸胃功能等特定保健用途者，須經日本消費者廳許可。
通報來源 民眾、醫事人員、廠商、經銷商、消費通路、消費者保護團體等	民眾、醫療專業人員、製造商與消費者相關行政機關等
評估機制 1. 食用者發生非預期反應與產品食用間的時序性。 2. 食用者本身的疾病或併用藥物（化學物質）是否造成非預期反應。 3. 停止食用產品後非預期反應是否改善，在藥理或病理上的可信依據。 4. 非預期反應呈現明確的藥理現象或疾病狀態。 5. 再次食用產品，類似反應是否再發生。	1. 時序性。 2. 停止使用健康食品，其症狀改變的情況。 3. 再次食用健康食品，症狀是否再次發生。 4. 相關實驗室檢測。 上述 4 個因素需考慮： 1. 食用者目前的臨床狀況。 2. 來自實驗室檢驗的客觀證據。 3. 過去食用健康食品或類似產品（例如含有相同成分）曾發生不良事件。

資料來源：本文自行整理

致謝

本文係為本會承辦衛生福利部食品藥物管理署「食品非預期反應危害之溝通與評估研究」計畫之執行成果，承蒙食品藥物管理署指導，謹此感謝。

參考文獻

1. 食品產業年鑑 - 科技專案成果。2017。第 153 頁。經濟部技術處產業技術之事務計畫。
2. 「健康食品被害に報告義務 国、法改正で情報収集強化」，取自 <https://mainichi.jp/articles/20180117/ddm/012/010/084000>，取得日期 2018.2.15。
3. 厚生労働省：「健康食品」のホームページ，取自 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/hokenkinou/，取得日期：2018.7.31。
4. 國立研究開發法人醫藥基礎健康營養研究所：特定保健用食品（通稱：トクホ）の上手な利用法。取自 <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail1026.html>，取得日期：2018.7.2；國立研究開發法人醫藥基礎健康營養研究所：「健康食品」に関する制度の概要。取自 <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail773.html>，取得日期：2018.7.30。
5. 溫譽鈴。各國健康食品之法規發展、管理制度及市場概況，當代醫藥法規月刊 2016;67:5-17。
6. 日本消費者廳許可：特定保健用食品項目。取自 <http://www.jhnfa.org/tokuho-0.html>，取得日期：2018.3.2。
7. 衛生福利部食品藥物管理署：健康食品概說暨網頁導覽。取自 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=1776>，取得日期：2018.3.1。
8. 衛生福利部食品藥物管理署：衛生福利部審核通過之健康食品資料查詢。取自 <https://consumer.fda.gov.tw/Food/InfoHealthFood.aspx?nodeID=162>，取得日期：2018.4.10。
9. 日文「健康食品受害」係指民眾食用健康食品後發生腹瀉、濕疹及肝功能衰退等不適情形，在本文以「健康食品非預期反應」來通稱。
10. 厚生労働省：いわゆるダイエット用健康食品による健康被害の防止に当たっての留意点について。取自 <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/tuuchi/0828-6.html>，取得日期：2018.3.5。
11. 健康食品の安全性に関する情報等（関係法令等），取自 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/17.pdf>，取得日期：2018.8.3。
12. パンフレット「健康食品 ウソ？ホント？」，取自 <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/koho/kenkoshokuhin/kenshoku.html>，取得日期：2018.2.8。
13. 独立行政法人国民生活センター：PIO-NET の紹介。取自 <http://www.kokusen.go.jp/pionet/>，取得日期：2018.3.6。
14. 独立行政法人国民生活センター：プエラリア・ミリフィカ」を含む健康食品 - 若い女性に危害が多発！安易な摂取は控えましょう。取自 http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20170713_1.pdf，取得日期：2018.3.1。
15. 消費者教育：消費者教育ポータルサイトとは。取自：<http://www.caa.go.jp/kportal/index.php>，取得日期：2018.3.14。
16. 衛生福利部食品藥物管理署 107-108 年健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應諮議小組 - 委員專用參考資料。
17. 日本漢字「不良事件」係指民眾食用健康食品受害事件，在本文以非預期反應事件作為通稱。
18. 日本消費者廳：市販後の健康被害との関連が疑われる 事例の収集と活用。取自 <http://www.caa>。

go.jp/policies/policy/food_labeling/other/pdf/kinousei_kentoukai_160901_0004.pdf. 取得日期：2018.3.8。

19. Ide K, Yamada H, Kitagawa M, et al. "Methods for estimating causal relationships of adverse events with dietary supplements" BMJ Open 2015; 5:e009038.
20. 同註 16。
21. 厚生労働省：プエラリア・ミリフィカを原材料に含む「健康食品」の取扱いについて。取自 http://www.caa.go.jp/policies/policy/consumer_safety/other/pdf/consumer_safety_other_170927_0001.pdf. 取得日期：2018.3.12。
22. 厚生労働省：プエラリア・ミリフィカを原材料に含む「健康食品」を製造・販売する食品等事業者の監視指導について。取自 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinzenbu/0000193969.pdf>. 取得日期：2018.3.14。
23. 厚生労働省：プエラリア・ミリフィカを原材料に含む「健康食品」を製造・販売する食品等事業者の監視指導について。取自 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinzenbu/0000193969.pdf>. 取得日期：2018.3.14。
24. 衛生福利部食品藥物管理署：公告訂定「健康食品應加標示事項」。取自 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-39040-1.html>. 取得日期 107.4.10。
25. 台灣可敘述生理功能營養素落後全球？食藥署：歡迎申請增加。取自 <https://health.ettoday.net/news/1220606>. 取得日期：2018.07.27。
26. 消費者教育：消費者教育の推進に関する法律の概要。取自 http://www.caa.go.jp/policies/policy/consumer_education/consumer_education/law/pdf/kyoiku_gaiyou2.pdf. 取得日期：2018.3.12。

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



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

全國藥物不良反應通報系統

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



全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=9084>

醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4211>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：王兆儀、毛蓓領、杜培文、林敏雄、高純琇
編輯委員：朱家瑜、沈若楠、林淑文、林瑞宜、吳宛倫、
黃義倫、黃薇伊、楊正昌、簡美夷、蕭斐元、
謝右文
執行編輯：陳曉梅、鄧麗屏
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>