



104 年度國內醫療器材上市後 不良反應通報案例分析

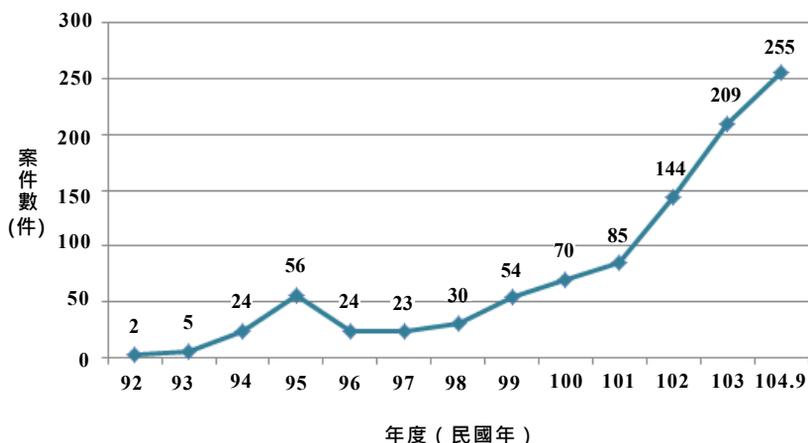
黃筱茜、魏吟玲、黃薇伊、蔡翠敏

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

醫療器材在取得上市許可前，必須確定其符合管理、安全及效能上所有相關要求，同時也應確認產品上市後問題有適當管道進行通報及妥善處理，因此醫療器材的管理在上市後及上市前階段都同等重要。為了監控醫療器材在上市後經過大規模廣泛使用下所產生的安全問題，並及早偵測其安全風險，需建立完善的醫療器材安全監視制度，包括醫療器材不良事件的蒐集、評估、資料的彙整與分析、危險因子的研討、風險評估及預防矯正

措施的執行及管理。其中，最重要且最基本的工作為不良事件的蒐集，因此許多國家都設有全國性通報中心，系統性蒐集並分析相關資料。我國則是在民國 87 年設立「全國藥物不良反應通報系統」，在民國 90 年度建置「醫療器材不良反應通報電子資料庫」，並於 104 年合併其他通報系統，啟用「藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫」。自 92 年至 104 年 9 月底，每年的通報量持續上升，近兩年已達每年兩百多件通報案件，各年度趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內醫療器材不良反應通報案件數

分析方法

本分析運用藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫，蒐集 104 年 1 月 1 日至 9 月 30 日國內醫療器材不良反應通報案件，針對通報案件的通報者服務機構性質、病人年齡、性別、不良反應後果及醫療器材主次類別進行分析。通報案件之醫療器材瑕疵利用國際標準化組織（ISO）推出的 ISO/TS 19218 不良事件代碼（Event-type codes）進行譯碼分析，藉以分類醫療器材不良事件類型。不良反應症狀係以 Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）譯碼後依器官系統分類（System organ class, SOC）分組分析。醫療器材與不良反應相關性評估則參考 WHO-UMC 制定之藥物不良反應通報案例之成因相關性（causality）評估表¹，分為「確定」、「極有可能」、「可能」、「存疑」、「資料不全」及「無法評估」六個級別。

國內醫療器材不良反應通報案件分析

經查藥物食品化粧品上市後品質管理系統資料庫，統計 104 年 1 月 1 日至 9 月 30 日止，共接獲 255 件國內醫療器材不良反應通報案件。不良反應通報來源以廠商為主，共計 207 件，占整體通報比率 81.2%；醫療人員通報案件數有 46 件，占 18.0%；而民眾的通報比例只占了 0.8%。通報案件之病人性別主要以女性為主，占 62.7%，男性則為 13.7%，但未提

供病人性別資料之案件達 23.5%。而在有註明病人年齡的通報案件中，有將近一半的病人年齡落在 31-60 歲之間，占 48.2%；21-30 歲及 61-70 歲則分別占了 8.2% 及 7.8%；而 20 歲以下的幼兒青少年及 81 歲以上的老年人則比例較低。通報案件的不良反應後果有 194 件（76.1%）為需做處置以防永久性傷害者，死亡或危及生命案件占通報總數 4.4%，而有 12.9% 的通報案件為非嚴重不良反應。（表一）

表一 104 年度 1-9 月國內醫療器材不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比
通報者性質		
醫療人員	46	18.0%
廠商	207	81.2%
其他	2	0.8%
病人性別		
男	35	13.7%
女	160	62.7%
未知	60	23.5%
病人年齡層		
0-10	3	1.2%
11-20	4	1.6%
21-30	21	8.2%
31-40	38	14.9%
41-50	51	20.0%
51-60	34	13.3%
61-70	20	7.8%
71-80	10	3.9%
81-90	3	1.2%
91-	1	0.4%
未知	70	27.5%
不良反應後果		
死亡	6	2.4%
危及生命	5	2.0%
導致病人住院或延長病人住院時間	16	6.3%
造成永久性殘疾	1	0.4%
需做處置以防永久性傷害	194	76.1%
非嚴重不良反應	33	12.9%
總案件	255	100.0%

「醫療器材管理辦法」第3條之規定中，醫療器材依據其功能、用途、使用方法及工作原理，分類為17大類。104年度截至9月底止，分析通報案件之醫療器材主類別以「I. 一般及整型外科手術裝置」最多，計144件，占56.5%；其次為「E. 心臟血管用裝置」占19.2%；而「H. 胃腸病學－泌尿學科用裝置」及「J. 一般醫院及個人使用裝置」各占了7.8%及6.3%。（表二）

表二 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材主類別分析

醫療器材主類別	案件數	百分比
D. 麻醉學科用裝置	6	2.4%
E. 心臟血管用裝置	49	19.2%
H. 胃腸病學－泌尿學科用裝置	20	7.8%
I. 一般及整型外科手術裝置	144	56.5%
J. 一般醫院及個人使用裝置	16	6.3%
K. 神經學科用裝置	4	1.6%
L. 婦產科用裝置	3	1.2%
M. 眼科用裝置	7	2.7%
N. 骨科用裝置	5	2.0%
P. 放射學科用裝置	1	0.4%
總案件	255	100.0%

利用醫療器材次類別進行不良反應通報案例分析，以了解發生不良反應之醫療器材種類。其中，最大宗為「I.3540 矽膠充填之乳房彌補物」及「I.3530 生理食鹽水充填之乳房彌補物」的義乳類醫療

器材，共占9個月內通報案件數的46.3%；屬高風險醫療器材的「E.0001 心血管支架」占13.7%；於臨床上使用頻率高的「H.5130 泌尿導管及其附件」占4.7%；屬於皮下植入劑類醫療器材的「I.0007 玻尿酸植入物」及「I.9999 其他（一般及整形外科手術）」（其中4件為皮下植入劑）則共計11件，占4.3%。（表三）

表三 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材次類別分析

代碼	次分類名稱	案件數	百分比
I.3540	矽膠充填之乳房彌補物	78	30.6%
I.3530	生理食鹽水充填之乳房彌補物	40	15.7%
E.0001	心血管支架	35	13.7%
H.5130	泌尿導管及其附件	12	4.7%
I.0007	玻尿酸植入物	7	2.7%
I.9999	其他（一般及整形外科手術）	6*	2.4%

*2件為透明敷料，4件為皮下植入劑。

依據ISO/TS 19218針對醫療器材瑕疵進行譯碼分析，從主分類來看以「材料」方面的瑕疵最多，共計154件，占60.4%；「機械性質」瑕疵占9.4%；另，「非預期功能」瑕疵則占7.8%。就次分類來分析，以「出現裂縫」之醫療器材瑕疵最多，共計120件，占47.1%；其次「材料分離」占11.4%；而「非預期的功能/效果」則占了7.5%。（表四）

表四 國內醫療器材不良反應通報案件之醫療器材瑕疵分析

醫材瑕疵	案件數	百分比
材料 (Material)	154	60.4%
出現裂縫 (Crack)	120	47.1%
材料分離 (Material separation)	29	11.4%
材料穿孔 (Material perforation)	2	0.8%
材料降解 (Degrade)	1	0.4%
材料破碎 (Material Material fragmentation)	1	0.4%
爆裂 (Brust)	1	0.4%
機械性質 (Mechanical)	24	9.4%
機構卡住 (Mechanical jam)	12	4.7%
醫材或其元件脫落 (Detachment of device or device component)	5	2.0%
非預期的動作 (Unintended movement)	4	1.6%
洩漏 (Leak)	2	0.8%
潰縮問題 (Retraction problem)	1	0.4%
非預期的功能 (Unintended function)	20	7.8%
非預期的功能 / 效果 (Unintended function)	19	7.5%
黏著或貼合失敗 (Failure to adhere or bond)	1	0.4%
啟動、裝置或分離問題 (Activation, positioning or separation)	13	5.1%
醫材或其元件難以裝置達定位 (Difficult to position)	12	4.7%
分離 (拆卸) 失敗 (Failure to separate)	1	0.4%
非機械性質 (Non-mechanical)	6	2.4%
光學問題 (Optical issue)	4	1.6%
通訊或傳輸異常 (Communication or transmission level)	2	0.8%
植入式設備異常 (Implantable device failure)	4	1.6%
醫材或其元件位移 (Migration of device or device component)	4	1.6%
相容性問題 (Incompatibility)	3	1.2%
裝置與病人狀況不相容 (Patient-device incompatibility)	3	1.2%
外部條件 (External conditions)	1	0.4%
失去動力 (Loss of power)	1	0.4%
軟體問題 (Computer software)	1	0.4%
應用程式異常 (Application program issue)	1	0.4%
溫控 (Temperature)	1	0.4%
冷卻不足 (Insufficient cooling)	1	0.4%
電路問題 (Electrical/Electronic)	1	0.4%
電路故障 (Circuit failure)	1	0.4%
其他無代碼可用 (Other)	27	10.6%
無代碼可用 (Other)	27	10.6%
總計 (Total)	255	100.0%

以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類分析國內醫療器材不良反應通報案件症狀之器官系統類別，以「Surgical and medical procedures (手術和醫療程序)」為最大宗，共計 200 件 (45.6%)；「Reproductive system and breast

disorders (生殖系統和乳房發生異常)」為 27.3%；而「General disorders and administration site conditions (全身性的障礙及投藥部位狀況)」及「Injury, poisoning and procedural complications (損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症)」則分別占了 8.0% 及 7.7%。

表五 國內醫療器材不良反應通報
症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統 分類	案件數	百分比
Surgical and medical procedures	200	45.6%
Reproductive system and breast disorders	120	27.3%
General disorders and administration site conditions	35	8.0%
Injury, poisoning and procedural complications	34	7.7%
Vascular disorders	17	3.9%
Cardiac disorders	10	2.3%
Eye disorders	5	1.1%
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0.9%
Nervous system disorders	3	0.7%
Gastrointestinal disorders	2	0.5%
Investigations	2	0.5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0.5%
Blood and lymphatic system disorders	1	0.2%
Immune system disorders	1	0.2%
Infections and infestations	1	0.2%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.2%
Renal and urinary disorders	1	0.2%
總計	439	100.0%

備註：單一通報案件可能通報一種以上之不良反應症狀，因此不良反應症狀數量大於通報案件數。

參考 WHO-UMC 成因相關性評估標準進行醫療器材與不良反應的相關性分析，經初步評估後相關性為「極有可能」及「可能」的案件占多數，分別為 59.6% 及 30.6%；「存疑」案件則有 22 件（8.6%）。（表六）

表六 國內通報案件之醫材與不良反應
成因相關性初步評估分析

成因相關性 *	案件數	百分比
極有可能	152	59.6%
可能	78	30.6%
存疑	22	8.6%
資料不全	2	0.8%
無法評估	1	0.4%
總計	255	100.0%

* 參考 WHO-UMC causality categories。

討論

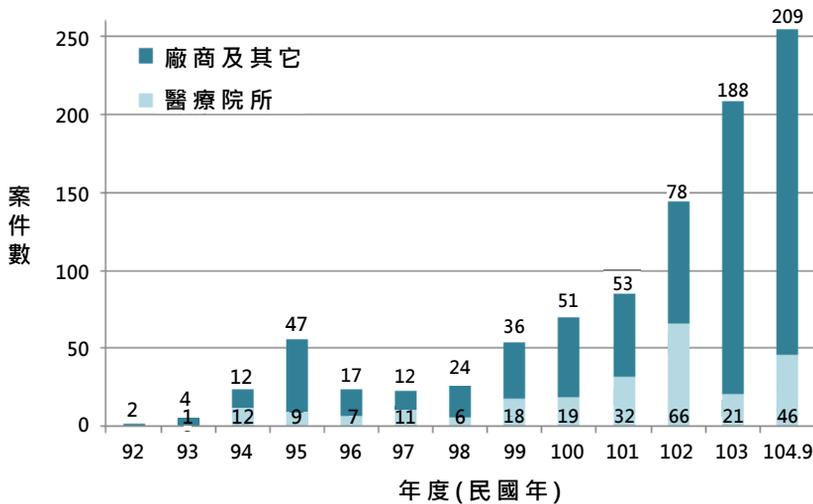
一、國內不良反應通報現況

「嚴重藥物不良反應通報辦法」從民國 93 年開始實施以來，全國藥物不良反應通報中心所接獲的案件數仍持續逐年增加（圖一），表示我國年度醫療器材通報量尚未達到一個穩定階段。經分析通報案件可發現，歷年不良反應通報之通報來源主要為廠商（圖二），推測其因素，可能由於嚴重藥物不良反應通報辦法中，僅規範醫療院所得知死亡或危及生命之不良反應時有通報時限，且發生不良反應狀況時，除懷疑醫材本身產品問題之外，醫療院所多半還會考量人為操作之因素而對通報較為謹慎。

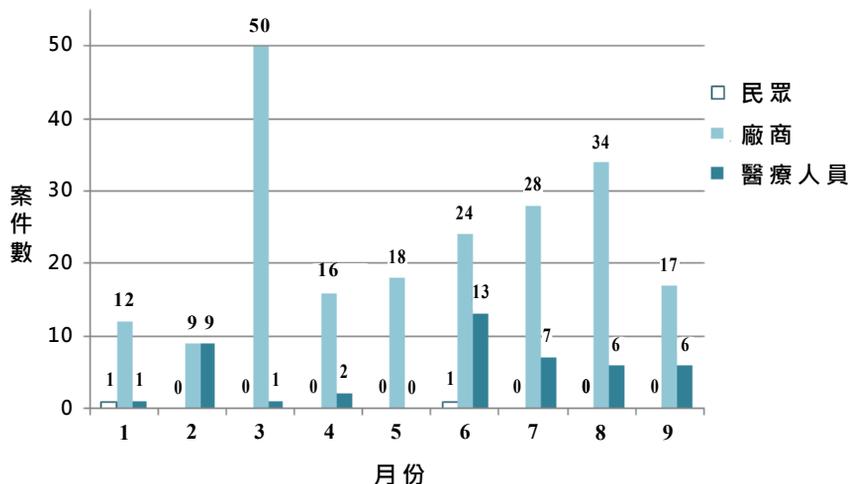
雖然不良反應通報來源以廠商占多數，但 104 年 1-9 月的醫療院所通報比例 18.0% 相較於 103 年一整年度的 9.6% 來得高。尤其在 104 年 6 月之後，醫療院所單月通報的比例皆達 15% 以上，特別是 6 月更

達 34.2%（圖三）。經過分析於 6 月進行通報的 8 間醫療院所中，有 5 間位於臺南市，其通報案件有 7 件，而後三個月臺南市醫療院所通報案件也共計有 9 件。通報中心於期間經常接獲該市醫療院所來電詢問醫療器材不良事件之通報相關訊息，因此得知當地衛生主管機關積

極地在進行醫療器材不良事件通報宣導，進而使通報量增加。從上述經驗可得知，將正確的醫材上市後安全監視及不良事件通報相關資訊傳達予醫療院所，並透過當地衛生主管機關之宣導及再教育是有效的途徑，且有助於蒐集更完整的不良事件相關資訊。



圖二 歷年國內醫療器材不良反應通報案件來源



圖三 104 年 1-9 月國內不良反應案件通報者來源分析

二、國內不良反應通報之醫材產品

針對接獲國內不良反應通報案件較多之醫材次類別產品進行分析，包括導尿管及皮下植入劑這兩種通類醫材，進一步進行醫療器材安全訊號釐清、醫療器材的安全評估及改善策略討論。另外，雖義乳類醫材為通報案件數最多之醫材，其統計分析結果如：病人性別年齡（女）、醫療器材主類別（I. 一般及整型外科手術裝置）、醫療器材次類別（矽膠充填之乳房彌補物及生理食鹽水充填之乳房彌補物）、醫療器材瑕疵（出現裂縫）、不良反應症狀之器官系統分類（生殖系統和乳房發生異常）及成因相關性分析（極有可能），皆占各項統計分析結果極大比例，但經評估其通報之相關不良反應及因素和頻率皆在可預期範圍之內，因此暫持續收案觀察，於本文中不另做探討。

（一）導尿管類醫材

經查藥物食品化粧品上市後品質管理系統，104年1-9月共接獲導尿管類醫材不良反應通報12件，占所有通報案件的4.7%，常見不良事件如水球無法消水，導致導尿管無法移除、水球消水導致導尿管滑脫至病人體外、導尿管管路破損斷裂而致漏水、導尿管元件損壞等，使得病人必須要再承受額外的疼痛、手術以及感染風險等，類似不良事件也已記錄於相關文獻中²。導尿管不良事件雖然應不至於造成死亡或危及生命的後果，但因其使用頻率

相當高，如果經常造成病人發生不良反應，便是應高度關注且待解決的醫材問題。

中國CFDA於103年曾發布「醫療器械不良事件信息通報—關注導尿管風險」，就導尿管所致之風險，對於臨床醫護人員及生產企業進行相關事項提醒³。造成導尿管類醫療器材發生不良反應的原因很多，包括人為的使用不當、醫療器材儲存方式不妥、廠商端的品質控管不佳等。曾有文獻記載「於置入乳膠導尿管前以凡士林軟膏（petrolatum ointment）為潤滑劑，會導致導尿管氣球的破裂⁴」；少數導尿管仿單中也特別說明「請勿使用軟膏或潤滑劑含有石油醚基，它們會損害乳膠和使氣球破裂」⁵⁻⁸。因此，建議導尿管類醫療器材之仿單宜加註包含「保存注意事項、使用方法及使用注意事項、可能發生之不良事件及後續處理方法」等內容，並於銷售產品時，提供產品操作人員明確之使用觀念。醫療機構亦應定期舉辦內部教育訓練，特別強調導尿管使用前之氣球檢測步驟，並確認機構內部潤滑劑之種類是否會造成導尿管受損。希望透過使用機構之追蹤、使用人員再教育和廠商端的品質控管，可以使得導尿管類醫療器材發生不良事件的頻率降低。

（二）皮下植入劑類醫材

醫療美容於近幾年已成為最熱門的醫療產業，歐洲醫美市場至2013年已擴大至約50億美元，而美國的美容整形療程至2011年也高

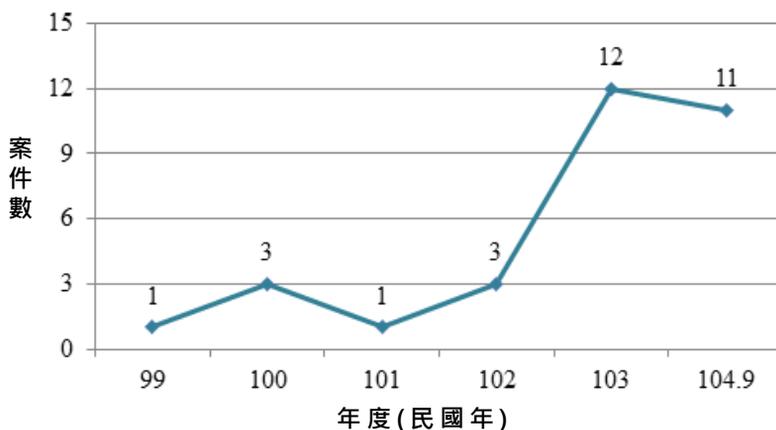
達 9 百萬件。其中非整形手術（微整形）中的皮下植入劑注射於這幾年快速成長，因為不需動刀就可以達到療效，相對而言恢復期短且花費較低。美國於 2011 年的皮下植入劑注射治療就多達 160 萬件以上，為非整形手術中的第二名⁹，此類皮下植入劑注射於臺灣也是越趨常見，且臺灣也有本土開發植入劑美容產品的醫材廠商。

因為此類微整形手術非常普遍，皮下注射所產生的不良反應案件也愈來愈受討論，如瘀傷（bruising）、浮腫（edema）、皮膚變色（skin discoloration）、感染（infection）、結節（nodular mass）、感覺異常（paresthesia）及血管損傷（vascular compromise）等⁹。美國 FDA 於 2008 年發表了皮下植入劑執行現況報告，其上市後評估部分也將 930 例不良事件通報案大致分為 13 個大項¹⁰。而全國藥物不良反應通報中心於近年也收到愈來愈多的皮下植入劑不良反應通報案件，自 99 年度

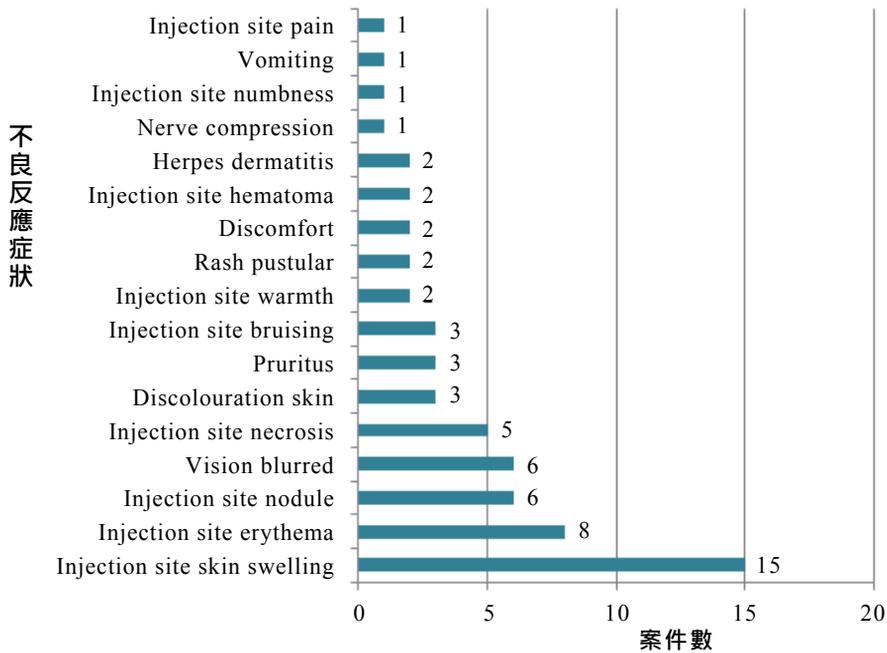
至今已接獲 31 件，近兩年的不良反應案件數更是快速成長。（圖四）

將歷年國內通報皮下植入劑之不良反應症狀利用 MedDRA Preferred Term (PT) 統計分析，31 件通報案件共計有 63 項次、17 種的不良反應症狀，其中最常見的不良反應包括「Injection site swelling」15 項次、「Injection site erythema」8 項次、「Injection site nodule」和「Vision blurred」各 6 項次及「Injection site necrosis」5 項次。（圖五）

17 種不良反應中，「Vision blurred」及「Injection site necrosis」為較嚴重之不良反應，已有文獻針對皮下植入劑造成較嚴重之不良反應進行探討，並將其分為三大類：皮膚壞死（necrosis）、視力損傷（visual impairment）及過敏反應（anaphylaxis），發現當注射部位於鼻、眉間及鼻唇溝時副作用是較多的，並依不良反應的嚴重程度提出不同治療方法¹¹。



圖四 歷年國內皮下植入劑類醫療器材不良反應通報案件數



備註：單一通報案件可能通報一種以上之不良反應症狀，因此不良反應症狀數量大於通報案件數。

圖五 歷年國內皮下植入劑類醫材不良反應通報症狀

美國 FDA 於 104 年 5 月也發布了皮下植入劑注射入血管的安全警訊，指出此類不良反應雖然相較於其他發生率較低，但是會造成相當嚴重的不良反應後果，因此需要被關注及改善，故針對健康照護提供者（操作者）及一般民眾（使用者）提供操作及使用建議與注意事項¹²。除此之外，美國 FDA 亦通知廠商進行產品仿單之加註及修正，包括注意事項、預防措施及可能發生之風險危害等¹³，並且持續進行產品上市後的風險監控。

因為近兩年國內皮下植入劑不良反應通報案件快速增加，國際間對此通類產品也陸續發布安全警訊，臺灣衛生福利部食品藥物管理署（TFDA）經過評估後，也針對此類產品發出公告，請廠商於產品仿

單中加註可能發生之併發症、禁忌症警語及注意事項等訊息，並且揭示產品應禁止於全身麻醉下使用，另於產品外盒加註「本產品可能發生罕見但嚴重之副作用，使用前請詳閱仿單」之字樣¹⁴。除此之外，衛生福利部亦於 104 年 5 月衛部醫字第 1041662347 號公告最新「玻尿酸皮下植入物注射劑處置同意書及說明書（範本）」一式二聯同意書，提供於注射前讓病人及執行醫師簽名用，以確保接受注射者有接獲正確及完整的風險相關資訊¹⁵。

結 論

自民國 90 年間建置「醫療器材不良反應通報電子資料庫」起，國內每年不良反應通報量持續上升中，顯示我國醫療器材上市後監視

的觀念也持續進步中，因此加強醫療院所或是廠商建立不良反應通報的概念與執行機制將是未來首要之務，醫療院所或是廠商一旦獲知嚴重藥物不良反應發生，應依嚴重藥物不良反應通報辦法規定，於時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。

自發性通報系統雖然有諸多限制，難以得知真正暴露於醫療器材下的人口總數，無法計算出真實的不良反應「發生率」，但仍然是偵測醫療器材安全風險的重要資料來源，透過有限的資訊蒐集，輔以外部資料整合及專業人員的評估，可儘早發現醫療器材之潛在風險或罕見不良反應，並適時採取管理措施，以維護國人使用醫療器材之安全。



參考文獻

- Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 取自 <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97224&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7257> (2015)
- Feneley RC, Hopley IB, Wells PN. Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. *J Med Eng Technol.* 2015; 18: 1-12.
- 國家食品藥品監督管理總局。關注導尿管風險。醫療器械不良事件信息通報第三期。取自 <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0438/109740.html> (2015)
- Pranikoff K, Frank IN. Foley balloon rupture caused by petrolatum ointment. *Urology.* 1977; 9: 656.
- 「富強」導尿管（衛署醫器輸字第001028號）仿單。富強醫材股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=05001028>
- 「巫諾」導尿管（衛署醫器輸字第011505號）仿單。明惠冒易股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06011505>
- 「勝利美」導尿管（衛署醫器輸字第022786號）仿單。勝利美橡膠股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06022786>
- 「巴德」導尿管（衛署醫器輸字第011905號）仿單。巴德股份有限公司。取自 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=06011905>
- Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013; 6: 295-316.
- Jiyoung MD, Jacqueline F, Charles ND, Nasrin M, Nasrin M, Lisa ML. Executive summary: dermal filler devices. FDA General and Plastic Devices Panel. 取自 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4391b1-01%20-%20FDA%20Executive%20Summary%20Dermal%20Fillers.pdf> (2008)
- Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J.* 2013; 33: 862-877.
- U.S. Food and Drug Administration. Unintentional Injection of Soft Tissue Filler into Blood Vessels in the Face: FDA Safety Communication. *Medical Device Safety.* 取自 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm448255.htm> (2015)
- U.S. Food and Drug Administration. Soft tissue fillers labeling request letter to industry. 取自 <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ResourcesforYou/Industry/UCM448274.pdf> (2015)
- 衛生福利部食品藥物管理署。有關貴公司持有相關皮下植入劑之產品許可證，請依說明段辦理。FDA器字第1041610581號函。（2015）
- 衛生福利部醫事司。公告修正「鼻部整形手術同意書及說明書（範本）」及「玻尿酸皮下植入物注射同意書及說明書（範本）」。衛部醫字第1041662347號公告。取自 http://www.mohw.gov.tw/cht/DOMA/DM1_P.aspx?f_list_no=859&fod_list_no=0&doc_no=49260 (2015)