

104 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析

趙必暉、黃妤婕、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

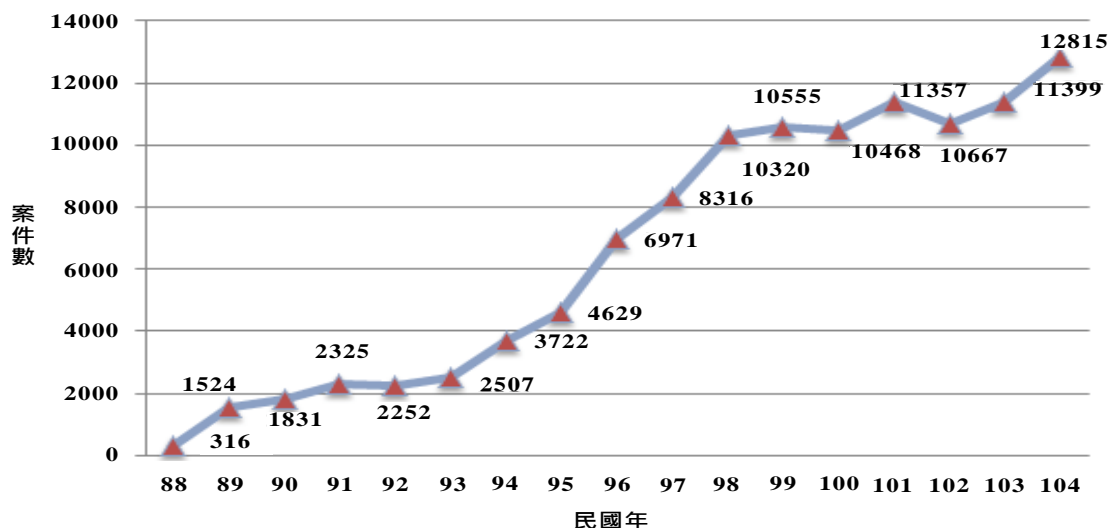
前言

藥品研發與新藥審查制度歷經數十年的發展已漸趨成熟。新藥上市前都必須執行嚴謹的臨床試驗及受法規單位的嚴格審查，以確保其適應症的療效與安全性。然而，受限於臨床試驗的規模與研究設計等，對於特定族群使用的安全性或發生率極低之不良反應的了解仍有所不足，故須仰賴上市後的藥品安全監視（Pharmacovigilance）持續監測其安全性。

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，其目的在於強化藥品使用的安全性，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至今，歷年來已累積超過 10 萬件通報案件，其各年度趨勢分布如圖一。



圖一 歷年藥品不良反應通報案件數



104 年度通報案件分析

104 年度共收到上市後藥品不良反應通報 12,815 件。而不良反應通報來源仍以醫療人員為主，約占 83%，廠商通報有 16.5%，來自民眾的通報則有 10 件，占 0.1%。藥師仍為醫療機構通報的主要窗口，約占所有通報者的 80%。通報個案以女性 53.6% 略高於男性的 45.6%；通報個

案的年齡主要為 40 ~ 70 歲的中老年病患，共占有所有通報案件的 51.3%，小於 10 歲之兒童約占 2.5%，而大於 50 歲的通報個案則約占 60%，另有 2.6% 個案無病人年齡記載。不良反應導致後果 58.6% 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 22.6%，死亡或危及生命案例占總通報數的 3.9%。（表一）

表一 104 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		
藥師	10208	79.7
醫師	259	2.0
護理師	49	0.4
其他醫療人員	160	1.2
未明示	10	0.1
廠商	2119	16.5
民眾	10	0.1
性別		
女	6864	53.6
男	5844	45.6
未註明	107	0.8
年齡層		
0-10	315	2.5
11-20	422	3.3
21-30	916	7.1
31-40	1291	10.1
41-50	1823	14.2
51-60	2346	18.3
61-70	2414	18.8
71-80	1771	13.8
≥ 80	1178	9.2
未註明	339	2.7
通報之 ADR 個案後果		
死亡	300	2.4
危及生命	195	1.5
導致病人住院或延長病人住院時間	1898	14.8
造成永久性殘疾	13	0.1
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	2896	22.6
胎兒先天性畸形	3	0.0
非嚴重不良反應	7509	58.6
年度總案件	12815	100.0

至 104 年底止，依優先順序完成評估案件 10,225 件通報個案（表二）。懷疑藥品與不良反應的相關性（以 WHO 準則方式評估），以屬於「可能」者為最多，占 63%，「極有可能」則以 22.6% 次之，同時 6.3% 之通報無法評估或資料不全。

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析通報個案的懷疑藥品，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見，占 30.3%；抗感染用藥次之，占 19.5%；肌肉骨骼系統用藥第三，占 11.6%。這三類藥品占所有懷疑藥品的 61.4%。（表三）

表二 104 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		
確定	124	0.8
極有可能	3700	22.6
可能	10302	63.0
存疑	706	4.3
不相關	581	2.9
資料不全	858	5.2
無法評估	174	1.1
總計*	16344	100.0

* 由於評估乃根據通報個案中知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。

表三 104 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	4948	30.3
Antiinfectives for systemic use	3184	19.5
Musculo-skeletal system	1899	11.6
Nervous system	1638	10.0
Cardiovascular system	1113	6.8
Various	1102	6.7
Alimentary tract and metabolism	893	5.5
Blood and blood forming organs	570	3.5
Respiratory system	330	2.0
Systemic hormonal preparations	248	1.5
Genito urinary system and sex hormones	231	1.4
Sensory organs	85	0.5
Dermatologicals	77	0.5
Antiparasitic products, insecticides and repellents	32	0.2
總計*	16350	100.0

* 通報案件之可疑藥品數目可能大於一個以上，因此總通報可疑藥品數目大於通報案件數。

以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表四) 分析國內通報

症狀之器官系統別，半數以上為皮膚、腸胃道、血液淋巴系統及神經系統之相關症狀。

表四 104 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	4816	29.5
Gastrointestinal disorders	1710	10.5
Blood and lymphatic system disorders	1413	8.6
Nervous system disorders	1331	8.1
General disorders and administration site conditions	1147	7.0
Investigations	862	5.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	785	4.8
Eye disorders	589	3.6
Infections and infestations	576	3.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	500	3.1
Cardiac disorders	367	2.2
Immune system disorders	341	2.1
Metabolism and nutrition disorders	302	1.8
Vascular disorders	302	1.8
Hepatobiliary disorders	296	1.8
Injury, poisoning and procedural complications	240	1.5
Renal and urinary disorders	238	1.5
Psychiatric disorders	200	1.2
Others	335	2.1
總計 *	13650	100.0

* 通報案件之不良反應症狀數目可能大於一個以上，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藥品如表 5 所列。通報症狀多以皮膚過敏反應、暈眩、腸胃

道等症狀為主。通報成分藥品以免疫調節劑、抗生素、NSAID 類等藥品為主。

表五 通報前二十大不良反應症狀與藥品

通報症狀	通報數	百分比 (%)	藥品	通報數	百分比 (%)
Rash	2057	12.6	Etanercept	742	4.54%
Rash pruritic	778	4.8	Sunitinib	427	2.61%
Pruritus	613	3.7	Adalimumab	423	2.59%
Leukopenia	431	2.6	Iopromide	376	2.30%
Dizziness	343	2.1	Diclofenac	332	2.03%
Vomiting	324	2.0	Ketorolac	308	1.88%
Nausea	321	2.0	Iohexol	246	1.50%
Diarrhoea	319	2.0	Piperacillin and enzyme inhibitor	237	1.45%
Neutropenia	273	1.7	Vancomycin	202	1.24%
Eye swelling	254	1.6	Paclitaxel	175	1.07%
Dyspnoea	241	1.5	Cefazolin	170	1.04%
Headache	218	1.3	Cisplatin	168	1.03%
Thrombocytopenia	211	1.3	Ruxolitinib	167	1.02%
Pyrexia	201	1.2	Ibuprofen	163	1.00%
Urticaria	183	1.1	Carboplatin	162	0.99%
Eyelid oedema	153	0.9	5-Fluorouracil	156	0.95%
Myalgia	151	0.9	Metoclopramide	146	0.89%
Stevens-Johnson syndrome	148	0.9	Docetaxel	146	0.89%
Extrapyramidal disorder	144	0.9	Cyclophosphamide	139	0.85%
Angioedema	139	0.9	Levofloxacin	135	0.83%
小計	7502	45.9	小計	5020	30.70%
總計	16350	100.00	總計	16350	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 104 年度的 12,815 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，不良反應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）。此外，將近六成的通報屬於非嚴重的個案，對於安全訊號偵測來說相對較不具意義，且受限於自發性通報的限制，這樣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，以期望相關資料對於國內新藥品安全資訊之發掘能有所幫助。

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。此數據反應現行醫療機構之作業流程：第一線的醫師或護理師於發現藥物不良反應後轉由藥師協助通報。然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，提供更加多元且豐富的通報資料內容。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，社區型醫療院所（包含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個案外，也應依法積極通報相關個案，成為全民用藥安全最堅實的瞭望者。廠商通報案件數較去年增加一成，所占比例與去年雷同。廠商通報的質與量仍舊遠不足，其中國產藥廠的通報更付之闕如，期望廠商端能藉落實通報，更積極維護自身產品上市後的安全性。

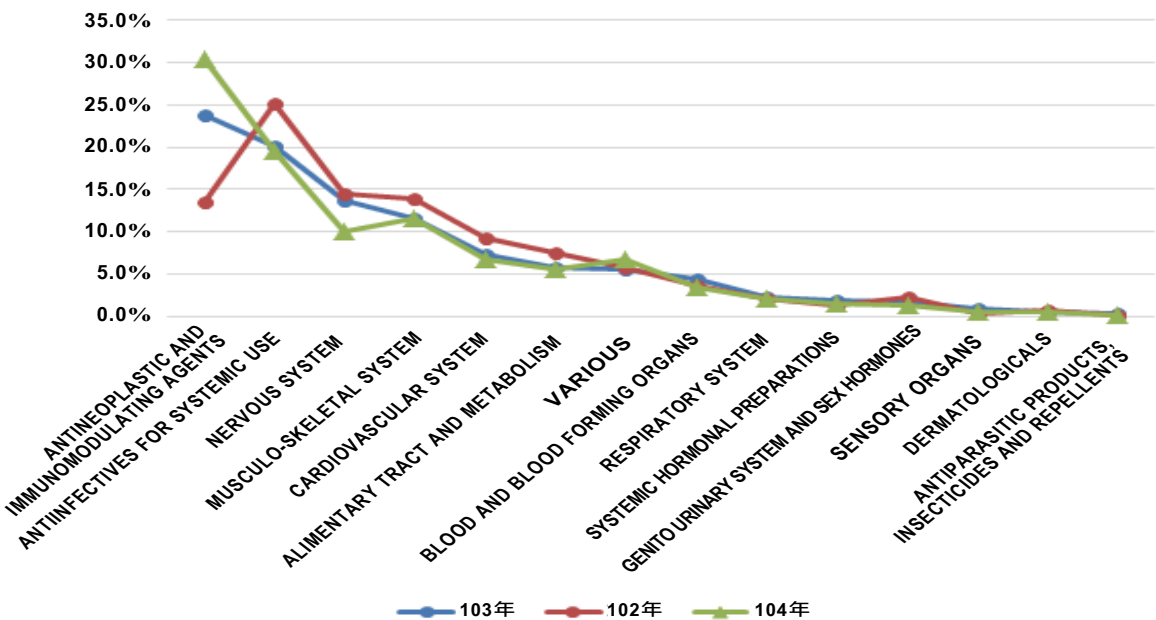
104 年度的死亡案件通報約占整體通報案件數之 2.3%，較於去年度略減；主要通報來源為廠商，約占 85%，然有超過四成屬於資料不足、無法評估或不相關之個案。所有死

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。

104 年度主要通報藥品類別仍以抗腫瘤及免疫調節劑占最大宗（如圖二），相比 102 年度有大幅成長，除了 TNF-alpha blockers 的通報量顯著提升外，新型的標靶治療類藥物也有許多的案件通報，反應這類藥品具有較多嚴重、受關注的不良反應發生。另觀察本年度前 20 項通報懷疑藥品，可以發現 adalimumab 及 etanercept（均屬

TNF-alpha blockers）的通報數名列前茅，此類藥品因其結核病及病毒性肝炎感染的風險，正在執行風險管理計畫中，通報數的提升，部分反應醫療人員對此類藥品之關注與計畫執行的效果。整體而言，104 年度通報型態與前一年度相似（如圖三）。

本年度共有 3 件通報 ADR 後果為「胎兒先天性畸形」之案件。其中，一件為文獻通報孕期 tenofovir 暴露後發生之新生兒多指症，評估其相關性存疑；一件為孕期 valproate/carbamazepine 暴露後發生之新生兒脊柱裂 (spina bifida)，相關性無法排除；一件為孕期 carbamazepine 暴露後發生之胎兒脊柱裂，相關性無法排除。通報中心將持續監控相關風險。



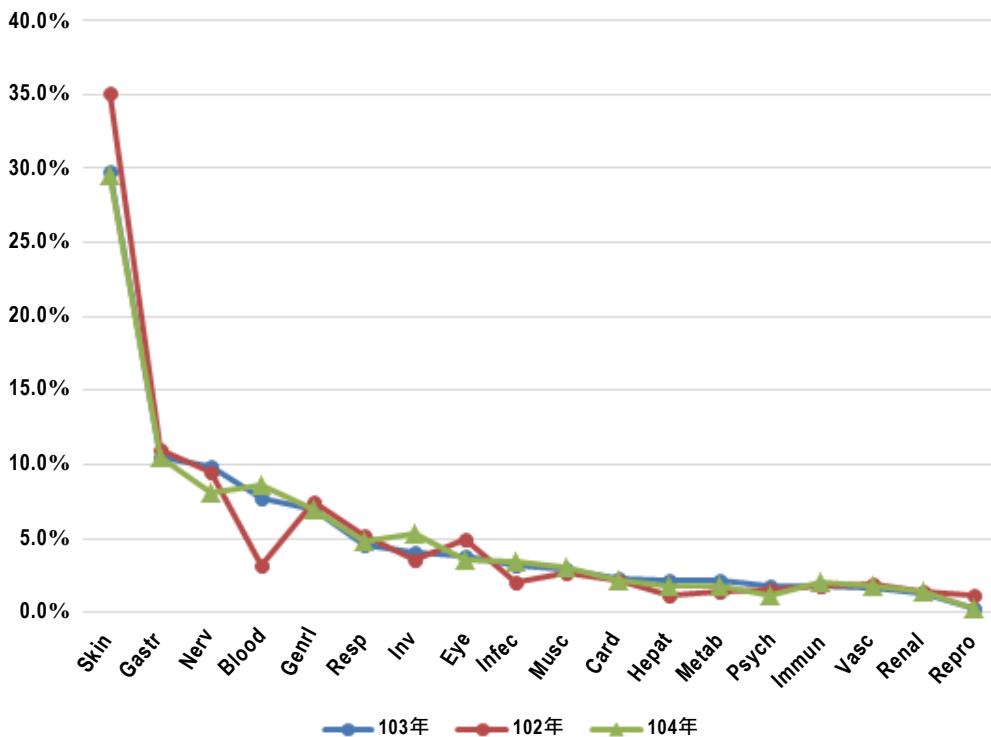
圖二 通報懷疑藥品分類比較

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，盡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，仍可結合或發起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。



圖三 不良反應症狀器官分類比較

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 08 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。

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，藉以發現藥品使用於非上市前研究族群時所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。

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

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 台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