

107 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析

郭婉如、劉妤庭、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

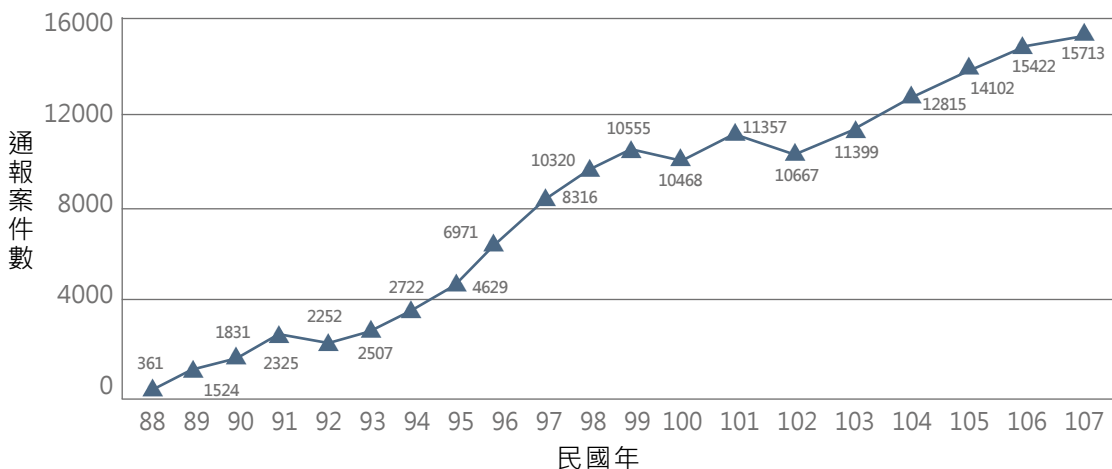
一、前言

藥品安全監視 (pharmacovigilance) 的概念在 1950 年代後才逐漸興起，並於近期開始蓬勃發展，世界衛生組織 (WHO) 定義藥品安全監視為偵測、評估、了解並進一步預防藥品不良反應或任何藥品相關問題之科學與活動。由於現代醫學的進步，藥品的發展也隨之快速演進，然而人們也開始發現這些用來治療疾病的藥品卻可能衍生出其他的問題，最廣為人知的便是 1961 年的 thalidomide 新生兒海豹肢事件，這個悲劇在當時震撼了全世界，因此各國政府開始重視藥品的安全性議題。在過去，大家總認為藥品在經過嚴謹的臨床試驗，並接受法規單位繁複且嚴格的審查後，經政府核准上市的藥品是安全的，但事實上，受限於臨床試驗之有限規模、篩選特定條件之受試者和研究設計等，在現實世界中還存在許多未知的風險，像是特定族群 (如孕婦、老人、幼兒) 的用藥安全性、適應症外使用、其他少見或

未知的不良反應等，因此須仰賴上市後的藥品安全監視來持續監控藥品對於人體的風險，以減少與預防不良反應的發生。

自發性通報是藥品安全監視中最常見的方法之一，透過「不良反應通報系統」以經濟、廣泛且快速的方式收集醫療人員或民眾於使用藥品後發生不良反應之相關資訊，建立龐大的通報資料庫，再經由案例的評估彙整、資料分析以及安全訊號 (signal) 的偵測來發覺未知的、少見但嚴重的不良反應，進一步重新審視藥品在臨床使用上的利益風險，必要時採取風險管控措施以保障民眾的用藥安全。

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 15 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

二、107 年度通報案件分析

107 年度全國藥物不良反應通報中心（以下簡稱通報中心）共接獲上市後藥品不良反應通報 15,713 件。不良反應通報來源如同往年以醫療人員為主，占 71.92%；廠商通報案件占 27.91%；來自民眾的通報則有 27 件。藥師仍為醫療機構通報的主要窗口，約占所有通報者的 68.73%。通報個案以女性 53.67% 略

高於男性的 44.78%；通報個案的年齡主要為 50~79 歲的中老年病患，共占有通報案件的 54.76%，小於 10 歲之兒童約占 1.67%，而大於 80 歲的通報個案則占 11.18%，另有 3.64% 的個案無註明年齡或是年齡記載異常。不良反應之後果有 52.23% 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 27.17%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 6.64%（表一）。

表一、107 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	11301	71.92
藥師	10799	68.73
醫師	156	0.99
護理師	90	0.57
其他醫療人員	249	1.58
未知	7	0.04
廠商	4385	27.91
民眾	27	0.17
個案性別		
女	8433	53.67
男	7037	44.78
未知	243	1.55
個案年齡 (歲)		
0-9	263	1.67
10-17	330	2.10
18-29	913	5.81
30-39	1294	8.24
40-49	1978	12.59
50-59	2820	17.95
60-69	3396	21.61
70-79	2389	15.20
≥80	1757	11.18
未註明 / 數值異常	573	3.64
通報之不良反應後果		
死亡	785	5.00
危及生命	258	1.64
導致病人住院或延長病人住院時間	2181	13.88
造成永久性殘疾	11	0.07
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	4270	27.17
胎兒先天性畸形	1	0.01
非嚴重不良反應	8207	52.23
年度總案件	15713	100.00

通報中心優先評估死亡、危及生命、嚴重不良反應、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。截至 107 年底止，依優先順序共完成 7,152 件通報個案之評估。

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 55.11%。然而本年度資料不全或無法評估之通報案件合計占 15.65%。

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析通報個案的懷疑藥品 (表二)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見，占 39.42%；抗感染用藥次之，占 17.49%；肌肉骨骼系統用藥第三，占 10.15 %。這三類藥品約占所有懷疑藥品的 67.06%。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表三) 分析國內不良反應通報症狀，皮膚 (22.76%)、腸胃道 (10.10%)、全身及注射部位 (9.22%)、血液及淋巴系統 (8.29%) 相關症狀占總通報症狀數約五成。

表二、107 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	12039	39.42
Antiinfectives for systemic use	5342	17.49
Musculo-skeletal system	3100	10.15
Nervous system	2652	8.68
Cardiovascular system	1689	5.53
Various	1681	5.50
Alimentary tract and metabolism	1547	5.07
Blood and blood forming organs	1014	3.32
Systemic hormonal preparations	496	1.62
Respiratory system	412	1.35
Genito urinary system and sex hormones	296	0.97
Dermatologicals	114	0.37
Sensory organs	106	0.35
Antiparasitic products, insecticides and repellents	52	0.17
總計 *	30540	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。

表三、107 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	6074	22.76
Gastrointestinal disorders	2695	10.10
General disorders and administration site conditions	2460	9.22
Blood and lymphatic system disorders	2213	8.29
Nervous system disorders	1783	6.68
Infections and infestations	1736	6.51
Investigations	1530	5.73
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1112	4.17
Metabolism and nutrition disorders	913	3.42
Injury, poisoning and procedural complications	741	2.78
Musculoskeletal and connective tissue disorders	722	2.71
Neoplasms benign, malignant and unspecified	711	2.66
Vascular disorders	627	2.35
Cardiac disorders	612	2.29
Renal and urinary disorders	568	2.13
Eye disorders	557	2.09
Immune system disorders	464	1.74
Hepatobiliary disorders	445	1.67
Psychiatric disorders	300	1.12
Surgical and medical procedures	151	0.57
Reproductive system and breast disorders	122	0.46
Endocrine disorders	51	0.19
Ear and labyrinth disorders	38	0.14
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	34	0.13
Congenital, familial and genetic disorders	13	0.05
Social circumstances	11	0.04
總計 *	26683	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四、表五所示。通報症狀多以皮膚過敏反應、腸胃道、血液等症狀

為主。通報成分藥品以免疫調節劑、抗腫瘤製劑、含碘顯影劑、NSAIDs 及抗生素等藥品為主。

表四、107 年度通報前 20 名不良反應症狀

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	3017	11.31
Pruritus	636	3.38
Diarrhoea	571	2.14
Leukopenia	530	1.99
Rash pruritic	478	1.79
Anaemia	474	1.78
Thrombocy- topenia	464	1.74
Death	409	1.53
Nausea	404	1.51
Dizziness	395	1.48
Vomiting	387	1.45
Pyrexia	339	1.27
Neutropenia	301	1.13
Fatigue	297	1.11
Pneumonia	296	1.11
Dyspnoea	286	1.07
Urticaria	248	0.93
Stevens- Johnson syndrome	242	0.91
Diabetes mellitus inadequate control	237	0.89
Headache	221	0.83
小計	10232	38.35
總計	26683	100.00

表五、107 年度通報前 20 名懷疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Sunitinib malate	925	2.93
Denosumab	864	2.74
Cisplatin	603	1.91
Adalimumab	588	1.86
Bevacizumab	572	1.81
Iopromide	510	1.62
Fluorouracil	505	1.60
Diclofenac	458	1.45
Nivolumab	420	1.33
Ketorolac	403	1.28
Etanercept	380	1.20
Levofloxacin	337	1.07
Acetylsalicylic acid (aspirin)	336	1.06
Pembrolizumab	318	1.01
Piperacillin and enzyme inhibitor	318	1.01
Cetuximab	314	0.99
Vancomycin	301	0.95
Carboplatin	283	0.90
Rituximab	282	0.89
Amoxicillin and enzyme inhibitor	265	0.84
小計	8982	28.45
總計	31563	100.00

三、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，此種機制之系統建置與執行成本相對較低，在專業評估者的監督下，能提供相當多有用的分析結果，偵測未知或罕見嚴重不良反應，找出藥品使用上潛在的安全性問題。目前世界衛生組織、美國、歐洲、日本等許多國家皆已建立自己的藥品不良反應通報系統與資料庫，自發性通報系統已成為國際上藥品安全監視的必備運作模式。

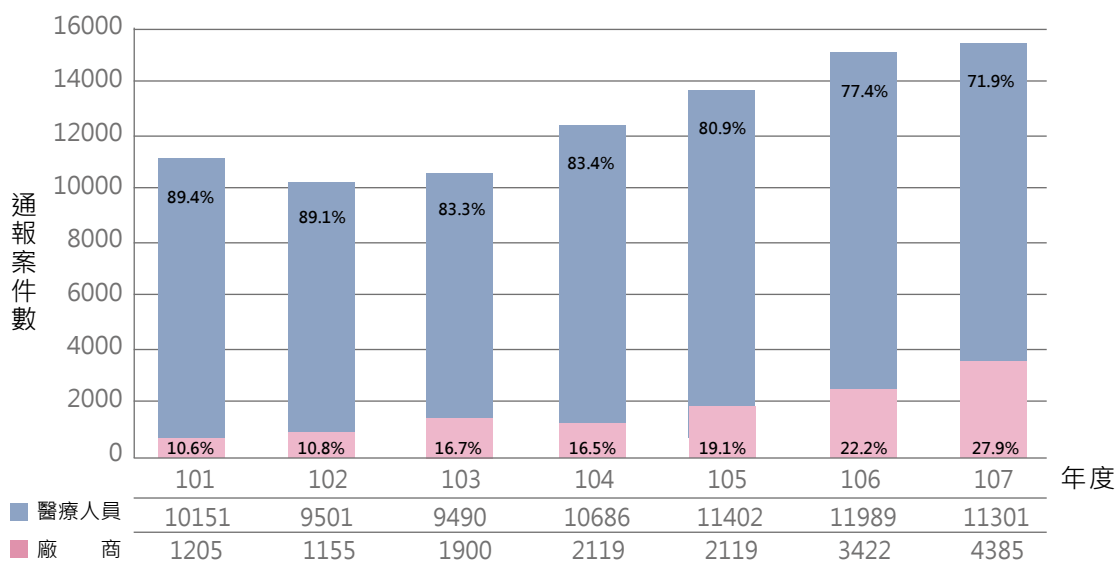
自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施及全國藥物不良反應通報系統上線以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 107 年度的 15,713 件，近年的通報案件數均維持在一萬件以上且逐年增加，顯示我國在通報數量部分已達相當程度。經分析，我國的不良反應通報來源以醫療院所之醫療人員為主，其中又以藥師占最多數，然而探其原始通報來源則發現多來自醫師與護理師，此情形可能反映了目前的臨床現狀：第一線醫療人員發現藥物不良反應時會利用院內特定的通報系統通知藥師瞭解不良反應狀況，再由藥師填具通報表格上傳至通報中心。根據近幾年之數據統計，在通報中心接獲之通報案件中，醫療人員的通報數多維持在 10,000 件以上，但通報所占比例卻有下降趨勢。

而來自廠商的通報案件數及通報所占比例則呈現上升趨勢（圖二），顯示廠

商端逐漸重視自身產品上市後的安全性，開始積極收集相關資訊並通報藥品不良反應。只是通報案件之質與量仍多有增進之空間，如圖三所示，通報中心將近年評估完成之通報案件進行症狀藥品配對評估結果分析，發現可評估的配對（包含幾乎確定、極有可能、可能與存疑）所占比例逐年下降，而結果為無法評估（包含資料不全與無法評估）及不相關的比例卻有上升趨勢。

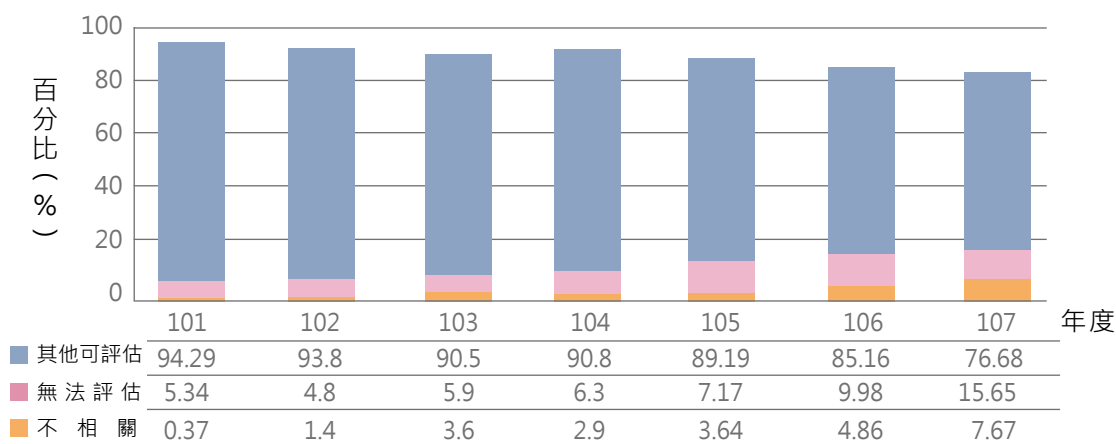
由於醫療院所及其醫療人員是站在治療的最前線，因此能掌握較多的不良反應事件相關訊息，再加上專業醫療人員的努力，評估者通常可以從醫療人員之通報案件中獲得較完整的資訊。雖然廠商端並非第一線人員，但通報中心也期許廠商方面能積極收集完整資訊來提升通報品質，以利通報中心後續能有效運用資料庫進行藥品安全性分析，提高通報系統的價值。

另外，分析通報者之服務機構發現以中、大型醫院以及跨國性藥廠居多，社區藥局、基層診所還有本土藥商的通報案件數相當少，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，也應積極通報相關個案；而本土廠商端也應極力監視自身產品的安全性，落實「藥品優良安全監視規範」，依法進行不良反應之通報，共同為用藥安全進行把關。



圖二、歷年國內醫療人員及廠商藥品不良反應通報之案件數及通報比例

* 百分比依各年度總通報案件數計算而得，因圖表中未包含民眾通報部分，故百分比加總不為 100%。



圖三、歷年藥品不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果所佔比例

(其他可評估：包含幾乎確定、極有可能、可能與存疑；無法評估：包含資料不全與無法評估)

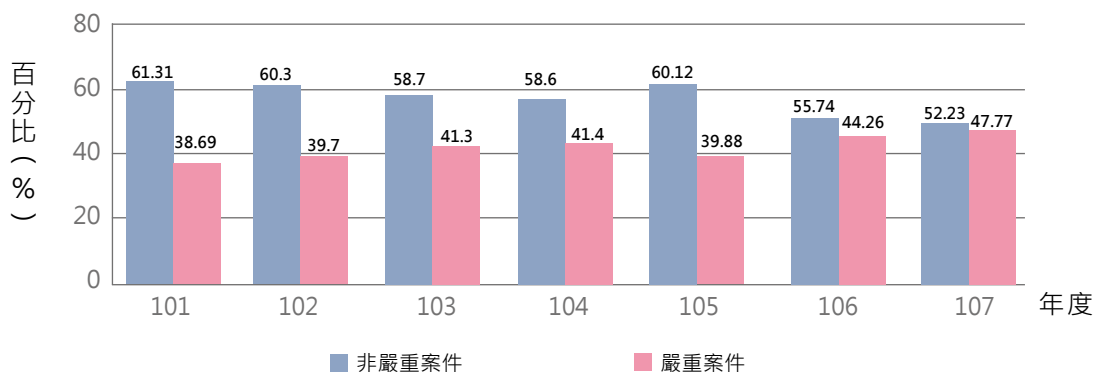
近年來，通報者篩選案件通報的問題仍持續存在，目前通報中心接獲通報的不良反應多集中於仿單已記載且廣為醫療人員熟知的症狀，這類型的通報資料雖能反應我國的不良反應通報情形，但較無助於偵測未知或少見之藥品安全訊號。當醫療

人員或藥廠懷疑該不良反應與藥品具可能之因果關係，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）。此外，分析近年度之嚴重和非

嚴重案件比例（圖四），雖然嚴重案件之通報比例有上升之趨勢，但仍有五成以上的通報屬於非嚴重的個案，對於安全訊號的偵測相對較無意義，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。通報中心這幾年一直積極宣導正確的通報目的，希望能導正各界之觀念，建議通報者優先關注嚴重個案（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藥品安全訊號。

107 年度的死亡案件通報約占整體通報案件數之 5%，較去年度略為增加，主要通報來源為廠商，約占 95%，然有五成以上屬於資料不足、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，可能因廠商未積極收集相關資料、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，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，並盡可能收集完整案件之相關資訊。通報中心在接獲死亡案件並經初步評估後，會篩選具潛在風險意義之案件進行綜合分析，再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。107 年度提交藥品安全評估諮議小組委員會討論之死亡再評估案件共有六件，分別針對 haloperidol、phenobarbital、ethambutol、metformin、piperacillin / tazobactam 與 tramadol 等成分之相關風險進行討論；經食品藥物管理署決議，目前已公告三件仿單變更。



圖四、歷年藥品不良反應通報案件之嚴重/非嚴重案件所占比例

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，並尋找潛在風險因子及風險族群。

四、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。