



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統  
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2007.Jun. Vol.18

### 本期內容

#### 最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	8
國內藥物不良品回收事件.....	9
一、藥品回收事件.....	9
二、醫材回收事件.....	10

#### 專題報導

嬰幼兒及青少年相關藥物不良反應通報案例之整理.....	13
使用 Rituximab (Mabthera <sup>®</sup> ) 引起之輸注相關反應.....	22

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  
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. 衛生署提醒醫療人員注意- 帕金森氏症病患服用含 Pergolide 成分藥品可能造成心瓣膜損害之不良反應，應謹慎使用該藥品 (2007 年 03 月 30 日刊於 ADR 網站)

依據美國藥物食品管理局 (FDA) 96 年 3 月 29 日宣布藥廠自願回收下市含 Pergolide 成分藥品，Pergolide 成分藥品用於治療帕金森氏症，由於該藥品可能有造成心瓣膜損害的風險，藥廠自願回收下市該藥品。

Pergolide 的藥理作用為多巴胺作用劑 (dopamine agonists)，併用 levodopa 及 carbidopa 用於治療帕金森氏症。依據最近新英格蘭醫學雜誌研究結果顯示，再次確認先前有關 Pergolide 增加心臟二尖瓣、三尖瓣及主動脈瓣逆流的報告。瓣膜逆流係因瓣膜無法緊密關閉，使血液回流經過瓣膜，造成呼吸短促、疲倦和心悸等症狀。

經查本署目前核准含該成分藥品許可證共四張，為衛署藥輸字第 019539、019551、019552 號 協良行錠 (Celance tablets 1,0.05, 0.25mg)，許可證持有者為台灣禮來股份有限公司；衛署藥輸字第 024609 號 巴氏利錠 0.25 毫克 (Hizest tablets 0.25mg)，許可證持有者為香港商艾維斯有限公司台灣分公司。復查該藥品之仿單內容皆加註「初次服用 Pergolide 時，建議這類病史的病人做心血管檢查，包括心臟超音波以便評估可能存在隱藏的血管疾病。建議用藥後，在血管疾病或纖維化方面做臨床診斷的監測；在建議劑量範圍的較高劑量下，可能瓣膜病變和纖維化的反應會增加，故需要審慎評估療效的效益與潛在的風險」之警語，提醒醫療人員小心使用。

對於 FDA 這項最新決定，衛生署籲請相關醫療專業人員注意「服用該藥品之病患可能發生心瓣膜損害的不良反應」，另如正在服用該藥品之病患不可立即停藥，應先跟診治醫師討論，研商替代性的治療。本署將於近期邀集專家研商，視其評估結果再決定是否跟進。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm>

**2. 衛生署提醒：肌肉痙攣治療藥品 tizanidine 避免與 CYP1A2 抑制劑類藥品併用(2007年04月13日刊於 ADR 網站)**

最近一項肌肉痙攣治療藥品 tizanidine 之藥動學研究中，顯示與 CYP1A2 抑制劑(如：fluvoxamine 或 ciprofloxacin) 類藥品併用，可能導致 tizanidine 之血中濃度升高，而引起低血壓與鎮靜之不良反應，雖然目前尚無 CYP1A2 抑制劑類藥品與 tizanidine 成分藥品併用之臨床研究評估結果，為確保病患用藥安全，美國藥物食品管理局仍建議避免併用 tizanidine 與 CYP1A2 抑制劑類藥品(如：氣喘治療藥品 zileuton、fluroquinolones 類抗生素藥品、抗心律不整藥品、消化性潰瘍治療劑 cimetidine、胃潰瘍治療藥品 famotidine、口服避孕藥、抗濾過性病毒劑 acyclovir、與抗血栓藥 ticlopidine 等)。

經查衛生署核准含 tizanidine 成分藥品之許可證共有 8 張，所核適應症為：「神經疾患所引起之痙攣症狀、疼痛性肌肉痙攣」，所核准之該藥品仿單「禁忌症」與「交互作用」乙節已載明前述之警語，為確保病患用藥安全，衛生署呼籲醫師為病患處方含 tizanidine 成分藥品時，除應謹慎評估其用藥之風險與效益外，應避免併用 CYP1A2 抑制劑類藥品，以降低病患用藥風險。

摘自：[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Zanaflex\\_DHCP\\_3-27-2007.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Zanaflex_DHCP_3-27-2007.pdf)

**3. 衛生署經審慎評估克流感(tamiflu)之安全性後，請廠商儘速辦理仿單加註警語(2007年04月14日刊於 ADR 網站)**

對於日本發生多起青少年因服用克流感後出現神經精神方面之不良反應通報案例，衛生署已多次發布新聞提醒相關醫療人員小心使用該藥品，經請廠商提供相關資料後，衛生署於 4 月邀集專家研商此議題，經討論結果為該藥品仿單須加註相關警語，其內容為「在我國曾有 10 歲以上之未成年人患者，於服用本藥後發生行為及感覺異常、幻覺、嗜睡或意識障礙等情況。在日本亦有類似之案例，甚至墜樓等事故之報告。雖然這些臨床事件與本藥間之確切因果關係仍未建立，但對於這個年齡層之患者，須確認使用本品之可能效益超過其可能之風險時，方可使用本品。於使用期中，應特別注意上述異常行為等之發生，對於具有相關過去病史等之高風險或已發生上述情況之患者，應避免使用或停用本藥。此外，由於類似流行性感冒腦病等本身即

可能出現類似症狀，故對於此類病人，若發生上述相關症狀，皆務須予以及時適切之處置」。

摘自：

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&now\\_fod\\_list\\_no=8717&level\\_no=2&doc\\_no=49422](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&now_fod_list_no=8717&level_no=2&doc_no=49422)

#### 4. 衛生署提醒：使用含 desmopressin 成份之鼻噴液劑型夜尿症治療藥品應小心低血鈉之不良反應（2007 年 04 月 14 日刊於 ADR 網站）

英國衛生部分析患者使用口服劑型與鼻噴液劑型含 desmopressin 成分之夜尿症治療藥品，發現鼻噴液劑型比口服劑型有較高低血鈉之不良反應通報案例，因此於 2007 年 4 月 18 日發布消息，將刪除含有 desmopressin 成分鼻噴液劑型藥品之「夜尿症」適應症。衛生署核准含 desmopressin 成分藥品之許可證共有 5 張，其中口服劑型 2 張、注射劑型 2 張及鼻噴液劑型 1 張，所核適應症為：「中樞尿崩症，腎功能試驗，夜尿症」。經查全國藥物不良反應通報資料庫，僅有 1 件疑似因使用口服劑含之 desmopressin 成分藥品引起低血鈉之不良反應通報案件。衛生署核准該藥品仿單之「副作用」亦已載明「...治療時，若無水份限制，可能導致水份的滯留，而產生如低血鈉減少...等現象；過量時會導致水份滯留及低血鈉症...」。衛生署將邀集專家評估鼻噴液劑型含 desmopressin 成分藥品，是否適用於治療夜尿症或中樞尿崩症之病患。衛生署呼籲醫師為病患處方含 desmopressin 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，並建議由最低有效劑量開始治療。

摘自：

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030795&ssTargetNodeId=221](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030795&ssTargetNodeId=221)

#### 5. Avastatin<sup>®</sup> (bevacizumab) 使用相關警訊（2007 年 04 月 30 日刊於 ADR 網站）

美國 Genentech 與 FDA 通知醫療專業人員，關於一項針對 limited-stage 小細胞肺癌 (SCLC) 的病患所進行的研究，研究發現病患接受化學治療與放射線治療及 Avastin<sup>®</sup> 合併治療，有發生氣管與食道瘻管(tracheoesophageal fistula)生成的現象。但 Avastin<sup>®</sup> 並不適用於 SCLC。這個多中心、非隨機、單支(single arm)的第二期臨床試驗，結合

化學治療、放射線及 Avastin<sup>®</sup>治療。前 29 位加入此試驗的病患已有 2 位確認發生氣管與食道瘻管的嚴重不良反應，其中一例為死亡案例。第三個死亡案例，亦懷疑發生氣管與食道瘻管，但未獲得確認。此三個案例均發生在試驗中以 Avastin<sup>®</sup>維持治療的階段，病患並同時發生持續性食道炎的情況。另外有其他六個氣管與食道瘻管的案例也發生在針對肺癌和食道癌患者，單獨使用 Avastin<sup>®</sup>和化學治療、或是併用放射線治療的其他的臨床試驗中。Avastin<sup>®</sup>尚未核准用於 SCLC 的治療，目前其仿單內容包含患有大腸直腸癌或是其他癌症的病患，使用 Avastin<sup>®</sup>發生有胃腸道瘻管生成的相關敘述。Genentech 打算修訂 Avastin<sup>®</sup>的仿單，以包含更多關於病患接受 Avastin<sup>®</sup>治療，而發生所有瘻管案例機率之資訊。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>

#### 6. 衛生署提醒：使用「羅氏鮮」應小心膽結石之不良反應(2007 年 05 月 01 日刊於 ADR 網站)

有學者向美國 FDA 請願，希望美國立即下市含 orlistat 成分藥品，並且不要再核准同成分藥品之新藥或非處方用藥。此建議主要是基於最近一項試驗證實 Orlistat 有增加大鼠大腸迷行腺窩息肉 (Colonic aberrant crypt foci, ACF) 之發生率，並認為 ACF 可能是大腸癌的前驅物。

經過 FDA 再次評估含 orlistat 成分藥品之安全性，認為並無科學性證據支持 ACF 為大腸癌之前驅物質，且評估 orlistat 作用在大腸細胞增生之臨床試驗結果顯示，orlistat 並沒有導致大腸上皮細胞增生。因此 FDA 駁回了該學者的請願。在 orlistat 之再評估中發現，orlistat 減輕體重之作用機轉係可逆性抑制脂肪酶，藉而抑制脂肪的吸收，因此也可能增加病患產生膽結石之風險，經過風險效益評估，FDA 認為無立即下市 orlistat 之必要，但持續監視其安全性。

經查，衛生署核准含 orlistat 成分藥品之許可證為衛署藥輸字第 023051 號(商品名為：Xenical；羅氏鮮)，所核適應症為：「成人：配合低卡洛里飲食，適合肥胖病患的治療，包括有與肥胖相關危險因子之病患。青少年：對於肥胖青少年，只有當 6 個月以上療程的治療方法(包括適合病患年齡的均衡飲食及矯正病患行為的運動計畫)失敗時才可使用 orlistat 治療」，所核准該藥品仿單之「注意事項」亦已載明「...對於體重迅速降低的案例，治療醫師應考慮對成長及青春期的影響和產生膽結石等副作用

用之可能性...」。衛生署呼籲醫師為病患處方含 orlistat 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，衛生署亦會持續監控該藥品之安全性。

摘自：

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&now\\_fod\\_list\\_no=8717&level\\_no=2&doc\\_no=49546](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&now_fod_list_no=8717&level_no=2&doc_no=49546)

**7. 衛生署提醒：病患服用抗憂鬱藥品期間，可能產生自殺念頭和行為的危險，應須嚴密監控其病情（2007年05月05日刊於ADR網站）**

美國藥物食品管理局建議更新所有抗憂鬱藥仿單的警告標示，將服藥後可能產生自殺想法和行為的危險年齡層，從現有的兒童和青少年擴大到18到24歲的年青人。研究顯示24歲以下年青人在開始服用抗憂鬱藥的兩個月內，比較容易出現自殺的傾向。至於24歲以上的服藥者，則沒有科學證據顯示有增加自殺的風險；而65歲以上的服藥患者，出現自殺想法和行為的比例會逐漸減少。

衛生署曾於93年公告抗憂鬱藥仿單加刊注意事項，提醒醫療人員、患者及健康照護者，不論小孩或大人使用該類抗憂鬱藥時，尤其在用藥初期及停藥階段，應嚴密監控鬱症變化。同時要求藥品仿單加刊「服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防止其發生自殺行為」等相關內容。衛生署將會對該類藥品進行安全性再評估，並持續監控該類藥品之安全性訊息。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>

**8. 衛生署提醒醫師為輸血病患處方藥品 Exjade<sup>®</sup> 小心血球減少之不良反應並監視其腎功能（2007年05月23日刊於ADR網站）**

治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症(輸血性血鐵質沉積)藥品，成分為deferasirox（英文品名為Exjade<sup>®</sup>，中文品名為易解鐵可溶錠），該藥品可能引起血球減少症（cytopenia）包括：顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症等。雖然這些不良反應與deferasirox藥品之關聯性尚未確認，為降低患者用藥風險，美國FDA於5月22日發布用藥安全警訊，提醒醫療人員與服用藥品病患之注意。

這類血球減少之不良反應通常發生於已有血液病之病患，尤其是多重併發症和重度血液病（multiple co-morbidities and advanced stages of hematological disorder）之病患。

對於已知有腎功能不全之病患或病患併有腎功能低下之情形之時，FDA建議醫師為其處方deferasirox 藥品時，應同時監視病患肌肝酸之血中濃度（serum creatinine），隨時規律監視白血球計數檢查值，倘若發生不明原因之白血球低下時，應即時停藥。經查衛生署核准含 deferasirox 成分藥品許可證共 3 張，所核適應症為：「治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症(輸血性血鐵質沉積)藥物的成人及 2 歲以上兒童患者」，所核准之仿單並載有該藥品可能引起白血球減少症與腎毒性之相關警語與注意事項。基於該藥品於 96 年 1 月 26 日才核准在臺灣上市，其新藥安全監視期至 101 年 1 月 26 日，於安全監視期間，廠商必須依「藥物安全監視管理辦法」之規定，定期檢送最新國內外使用安全訊息至衛生署。臺灣尚未有因使用 deferasirox 藥品而發生白血球減少症之不良反應通報，衛生署將加強該藥品上市後之安全監視。

摘自：[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Exjade\\_DHCPL\\_May2007.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Exjade_DHCPL_May2007.pdf)

#### 9. 衛生署提醒：使用非類固醇抗發炎劑 nimesulide 成份藥品宜小心肝功能（2007 年 06 月 05 日刊於 ADR 網站）

關節炎止痛藥 nimesulide，因有導致嚴重肝功能受損之嚴重不良反應之報告，在愛爾蘭曾有因服用該藥品導致肝臟功能衰竭而死亡之案例，故愛爾蘭藥物管理局於 2007 年 5 月要求所有含 nimesulide 成分藥品撤離市場。

含 nimesulide 成分藥品屬於第二型環氧酶抑制劑（COX-2）類之非類固醇抗發炎劑（NSAIDs），經查衛生署核准含 nimesulide 成分藥品許可證共 4 張，屬於須由醫師處方使用之藥品，所核適應症為：「1. 治療關節炎之症狀；2. 治療肌腱炎、滑囊炎、肌肉扭傷；3. 手術後疼痛、月經痛、及癌症疼痛之緩解」，所核准仿單刊載有「...極少出現急性肝炎與猛爆性肝炎」之不良反應。衛生署建置之不良反應通報資料庫中亦有數件疑似與使用 nimesulide 成分藥品導致肝功能指數增加之通報案件，為加強病患用藥安全，衛生署將於近日針對該成分藥品之臨床效益與風險進行再評估，屆時將公告評估結果。

衛生署呼籲醫師在衛生署尚未有進一步評估結果之前，醫師為病患處方含 nimesulide 成分藥品時宜謹慎監視患者之肝功能等不良反應之發生。

摘自：[http://www.imb.ie/safety.asp?nav=70&action=view&safety\\_item\\_id=64](http://www.imb.ie/safety.asp?nav=70&action=view&safety_item_id=64)

**10. 有關美國 FDA 發布 RotaTeq<sup>®</sup> 仿單加註 Kawasaki disease 相關說明 (2007 年 06 月 27 日刊於 ADR 網站)**

RotaTeq<sup>®</sup> (輪達停口服活性五價輪狀病毒疫苗) 為美國 Merk 藥廠製造, 用於預防輪狀病毒所引起的腸胃炎(G1、G2、G3、G4, 以及含有 P1 之 G 血清型如 G9), 該產品已取得衛生署核發之衛署菌疫輸字第 000825 號許可證。

美國食品藥物管理局近日發布新聞指出, 該局所建置之疫苗不良反應通報系統, 於日前曾接獲川崎氏症 (Kawasaki disease) 不良反應通報, 有 3 位小朋友施打包括此產品之疫苗後發生川崎氏症, 但目前未有證據顯示川崎氏症之發生與施打此一疫苗或其他疫苗有關, 目前之資料仍可支持該疫苗之安全性及有效性, 民眾可以安心施打, 該局僅要求廠商應在該產品仿單加註相關說明。

衛生署建置之全國藥物不良反應通報系統, 截至目前為止, 並未接獲疑似使用此一疫苗發生川崎氏症之不良反應通報案件。

摘自: <http://www.fda.gov/cber/label/rotateqLBinfo.htm>

**二、醫材安全資訊**

**1. “紅喜”201 + 血糖測量儀安全警訊 (2007 年 5 月 02 日刊於 ADR 網站)**

根據英國衛生部於日前所接獲的不良事件顯示, 「紅喜」血糖測量儀對小於 37 周大的新生兒所做的血液葡萄糖濃度測定值無法有效被採信。主要原因是廠商無法提供足夠的臨床數據來證明其機器可用於 37 周以下的新生兒, 因此建議如使用該醫材量測此年齡層新生兒之血糖值, 最好再用其他實驗室的量測方法結果來比對確認其正確性。

受影響儀器: HemoCue Blood glucose measurement systems

受影響儀器型號: 201、201+、201+ with plasma conversion、201RT、201DM analyser、B-glucose analyzer

原廠相關措施: 原廠已於 2007 年 1 月 27 日告知消費者此事件。英國衛生部要求廠商更正相關產品的使用手冊中適用的年齡範圍。廠商已於 2007 年 4 月 24 日在通知消費者的聲明書中已註明『若使用紅喜血糖測量儀對小於 37 周大的新生兒做血液高葡萄糖濃度測定時, 建議應該再用適當的實驗室方法作比對量測以確認量測的正確性』。

國內處理情形：目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true  
&ssDocName=CON2030889&ssTargetNodeId=365](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030889&ssTargetNodeId=365)

## 2. 衛生署於 96 年 5 月 9 日公告塗藥血管支架(Drug-Eluting Stents, DES)列入藥物安全監視 (2007 年 5 月 10 日刊於 ADR 網站)

為瞭解國內病患是否有因使用冠狀動脈塗藥血管支架致生異常之不良反應，衛生署公告該類醫療器材自即日起列入安全監視，其廠商應檢送定期安全性報告。

依衛生署規定，已持有塗藥血管支架許可證之廠商應自公告日起 3 年內，每半年檢送安全性報告至全國藥物不良反應通報中心，並將報告摘要及副本函知衛生署藥政處；而今後取得塗藥血管支架許可證之廠商則應自發證日起 3 年內，每半年辦理通報。上述廠商於 3 年監視期間內，應積極收集國內外使用之安全資料，除依法辦理嚴重不良反應之通報外，其他不良反應須一併收錄，並列於定期安全性報告內，每半年通報之。未依規定進行通報者，衛生署得重新評估其安全性。醫療機構及廠商若得知因使用醫療器材致生之嚴重不良反應，均須依「嚴重藥物不良反應通報辦法」規定，向全國藥物不良反應通報中心通報。

摘自：[http://www.doh.gov.tw/cht2006/infonews/news\\_main01\\_p01.aspx?doc\\_no=49643](http://www.doh.gov.tw/cht2006/infonews/news_main01_p01.aspx?doc_no=49643)

## 國內藥物不良品回收事件

### 一、藥品回收事件

#### 1. 暢能錠 Zelmac<sup>®</sup>有增加心臟疾病風險，衛生署將廢止其藥品許可證並督促藥廠完成回收 (2007 年 04 月 02 日刊於 ADR 網站)

依據風險效益評估結果，使用暢能錠(商品名：Zelmac，藥品學名：tegaserod maleate)有增加心臟疾病之風險(包括：heart attack、stroke、worsening heart chest pain 等)，美國 FDA 於 2007 年 3 月 30 日要求 Novartis Pharmaceuticals Corporation 停止販售該藥品，該公司並已同意緊急回收該藥品，包括臺灣上市產品。

衛生署核准暢能錠藥品許可證為衛署藥輸字第 023769 號，所核適應症為：「女性便

秘型大腸躁鬱症之短期治療」，該藥品可能使胸部疼痛更惡化、增加中風或心臟病突發之危險等，衛生署呼籲正在使用暢能錠的患者應儘速與開方醫師聯絡是否宜改用其他替代藥品，倘若病患使用該藥品而出現胸痛或心臟疾病等嚴重不良反應，請通報至衛生署建置之全國藥物不良反應通報中心。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>

## 2. 衛生署已飭請廠商儘速回收 Viracept<sup>®</sup>，並且督促醫療機構配合辦理（2007年06月08日刊於 ADR 網站）

歐盟 96 年 6 月 6 日宣佈，羅氏藥廠全面回收 Viracept<sup>®</sup> (nelfinavir) 所有批號藥品，其為因已確認在有些 Viracept<sup>®</sup> 批號中有不明的 ethyl mesylate(methane sulfonic acid ethylester) 物質存在，該種物質具有基因毒性，會破壞 DNA 的物質，病人於使用後會產生之危害風險性是無法預期的，廠商仍在進行評估之中。

衛生署目前已核准含該成分之藥品許可證共一張，為衛署藥輸字第 024295 號 維拉賽特膜衣錠 250 毫克 (Viracept Film-coated tablets 250 mg)，核准之適應症明載為「與抗轉錄病毒的核苷類似物合併使用，以治療受 HIV-1 感染的成人及兒童患者」。復查該藥品自 96 年 1 月國內開始進口以來，目前共有 1091 瓶（每瓶有 270 粒）被銷售到 24 家醫療院所。衛生署於今日已經立即飭請羅氏藥廠儘速回收該藥品，同時發函各大醫院，緊急通知醫院務必停止使用，並請醫院通知使用過該藥品之病患，請病患回醫院替換其它同類藥品。

摘自：

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031521&ssTargetNodeId=387](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031521&ssTargetNodeId=387)

## 二、醫材回收事件

### 1. Fischer Cone Biopsy Excisor 回收事件（2006年06月08日刊於 ADR 網站）

英國衛生部日前公告 Fischer Cone Biopsy Excisor 回收事件；該受影響醫材於使用時會發生燃燒、溶解情形，並有從病患身上取出醫材碎片之 ADR 事件發生（英國）。原廠表示該醫材所使用的 polycarbonate 材料對於 insulation breakdown 閥值較低（2002 年 1 月～2004 年 2 月生產者），無法長時間承受高電力，進而導致電極失效

情形。目前原廠已進行回收作業。

**國內處理情形：**

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示早幾年前就停止銷售本產品。
- (2) 目前本中心並無類似不良反應通報事件。

摘自：

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023862&ssTargetNodeId=365](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023862&ssTargetNodeId=365)

**2. 貝克曼庫爾特協康自動免疫/生化分析系統操作軟體 (SYNCHRON Clinical Systems Operating Software) 回收事件 (2006 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站)**

FDA 於 2006 年 05 月 31 日前發佈『貝克曼庫爾特協康自動免疫/生化分析系統操作軟體』 Class II Recall。此軟體 Version 1.0、1.2 及 4.5 版本之 ORDAC 功能在進行 GLUCm 檢驗時 (此時檢體設定為『其他』)，將無法執行正常功能，進而導致檢驗值錯誤。此操作軟體用於檢驗血清、血漿、尿液及腦脊液等檢體皆無類似使用問題。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示因操作軟體時有更新 (因每一版本皆有可能存在 Bug)，若原廠一出新版軟體，將即刻為使用者更新操作程式。但目前並無軟體更新計畫，僅奉原廠指示，將英文通知函轉譯成中文通知信函，發至各使用單位。
- (2) 目前本中心並無類似不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/enforce/2006/ENF00954.html>

**3. 德靈史崔特施螢光測定分析 (Stratus CS STAT Fluorometric Analyzer) 檢驗試劑回收事件 (2006 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站)**

FDA 於日前發佈『德靈史崔特施螢光測定分析檢驗試劑』 Class II Recall。TeskPak 金屬封片會阻塞吸管尖端造成抽吸不順，而導致錯誤檢驗值 (此時機器並不會顯示錯誤代碼)。另外，檢驗錯誤值的差異大小視吸管尖端阻塞情形而定。

國內處理情形：

- (1) 已聯繫廠商，廠商表示進口產品未在此次公告回收批號之列。
- (2) 目前本中心並無類似不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/enforce/2006/ENF00954.html>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：[www.adr.doh.gov.tw](http://www.adr.doh.gov.tw)。

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、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。來稿請寄：

100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓 藥物安全簡訊 編輯組收  
請洽：(02) 2396-0100 分機 208 或 E-mail 至：[adr@tdrf.org.tw](mailto:adr@tdrf.org.tw)

## 嬰幼兒及青少年相關藥物不良反應通報案例之整理

王嘉珍 溫軒琳 李炳鈺 戴慶玲  
高雄長庚醫院藥劑科

審稿：李旺祚<sup>1</sup>、徐麗娟<sup>2</sup>（<sup>1</sup>台大醫院小兒神經內科 醫師、<sup>2</sup>財團法人醫藥品查驗中心 醫師）

### 前言

藥品上市需要經過一連串嚴格的動物試驗及人體試驗評估，在確定安全性及有效性無虞後才廣泛應用於疾病的治療或檢查，但是兒童族群很少納入臨床試驗評估。我們經常可見許多新藥上市沒有提供兒童使用上的安全性或療效性報告。這些藥品是” off-label ”使用於兒童，可能增加藥物不良反應發生。Turner 等人指出” off-label ”或具療效證明”的藥品出現 ADR 的比率分別為 6% 及 3.9%。<sup>1</sup> 藥物在兒童體內之動力學變化與成人不同，無法將兒童視為成人的縮小版，而推論藥物在身體的各項變化。幼兒族群的生長發育導致藥物吸收、分佈、代謝、排除等動力學改變，可能增加藥物不良反應發生頻

率。決定藥品吸收因素包括胃酸(嬰幼兒的胃酸分泌隨著年齡而增加，直到幼兒時期才與成人相同，新生兒胃中 pH 值大於 5，1 歲嬰兒約 4-2)、胃腸排空速率、胃腸蠕動時間、膽功能等。隨著生長發育而改變身體組成所造成的血漿蛋白質或組織結合的變化，也會影響藥品的分佈。此外，新生兒的肝臟代謝功能約為成人的 20% 到 40%，在出生後 3 個月內快速增加，兒童和青少年的肝臟代謝功能、比成人高，青春期之後肝臟代謝功能又慢慢下降，所以有些藥品的兒童劑量是高於成人劑量。兒童在腎臟排除藥品的發育速度上不同，因此當腎臟是主要排泄途徑時，年齡會影響藥品暴露量。<sup>2</sup> 本研究希望收集 94、95 年通報至全國藥物不良反應通報

中心之小於或等於 16 歲不良反應案件，分析孩童常見的不良反應藥品，進而檢討是否有防範措施。

**資料來源及方法**

本分析收集 94 及 95 年底通報至全國藥物不良反應通報中心之不良反應案件。小於或等於 16 歲的個案統計共有 421 件，依據衛生署不良反應通報紀錄及評估紀錄，分析通報案件之不良反應症狀、處置、結果、藥物之相關性，並進一步分析較常見之藥品與症狀。

**結果**

本結果共收集 421 件個案，基本資料詳見表一，其中男性 248 例(59%)，女性 173 例(41%)；不同年齡層發生不良反應的個案數分別為：新生兒 4 例(1%)、嬰兒 102 例(24.2%)、幼兒 86 例(20.4%)、兒童 123 例(29.2%) 及青少年 106 例(25.2%)。以藥物不良反應發生型態區分：type B(在一般治療劑量正常服用時產生非已知藥理作用的其他副作用)330 例(78.4%)較多，type A(一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的反應)91 例

表一、 通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 (n=421)	百分比
年齡		
新生兒 ( 小於 1 個月)	4	1
嬰兒(大於 1 個月~2 歲)	102	24.2
幼兒(3 歲~5 歲)	86	20.4
兒童(6 歲~12 歲)	123	29.2
青少年(13 歲~16 歲)	106	25.2
性別		
男性	248	41
女性	173	59
發生 ADR 之結果		
死亡	9	2.1
危及生命	5	1.2
導致病人住院	76	18
延長病人住院時間	14	3.3
需作處置以防永久性傷害	93	22.1
其他	223	53
未註明	1	0.2

(21.6%)。不良反應之嚴重度則以中度反應(須住院治療或延長住院時間至少一天)居多，共 277 例(65.8%)；重度反應(導致死亡、危急生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形)18 例(4.3%)，輕度反應 103 例(24.5%)，無法評估 23 例(5.5%)。導致死亡及危

表二、藥物不良反應評估結果分析

變項分析	通報 件數	百分比
<b>不良反應嚴重度</b>		
重度	18	4.3
中度	277	65.8
輕度	103	24.5
無法評估	23	5.5
<b>相關性</b>		
確定	24	5.7
極有可能	247	58.7
可能	125	29.7
存疑	5	1.2
無法評估	5	1.2
資料不全	8	1.9
不相關	7	1.7
<b>說明書記載</b>		
是	382	90.7
否	4	1
不知	23	5.5
未註明	12	2.9
<b>藥物不良反應之處置</b>		
停藥，並投與解藥	141	33.5
停藥	88	20.9
停藥、改變藥物治療	37	8.8
投與解藥，並改變藥物治療	49	11.6
未停藥，但投與解藥	6	1.4
急救	7	1.7
未處理，密切觀察情況	6	1.4
減輕藥物劑量	8	1.9
減輕藥物劑量，並投與解藥	1	0.2
其他	74	17.6
未註明	4	1

急生命共 14 例，其可疑藥物相關性分析結果顯示，極有可能 6 例、可能 4 例、無法評估 3 例、存疑 1 例；排除無法評估及存疑個案，其可疑之藥品包括吸入性 isoflurane 2 例(一位病人併用 succinylcholine，出現氣管緊縮、呼吸急促、血氧飽和度下降及惡性高熱，最終導致死亡，另一位病人併用 cisatracurium、fentanyl，出現肌肉僵硬、酸中毒、電解質不平衡等惡性高熱)、ketamine 1 例(病人併用 midazolam，出現惡性高熱導致死亡)、diclofenac 2 例(一位病人出現肝衰竭等特異性反應導致死亡，另一位病人全身紅腫、視力模糊及休克)、ioxitalamic acid 2 例(一位病人過敏性休克死亡，另一位嚴重皮膚過敏反應)、methylphenidate 1 例(病人自殺)、oxacarbazepine 1 例(病人肝指數上升且持續高燒)、enoxaparin 1 例(病人肺臟出血、呼吸困難及心跳徐緩)等。所有不良反應症狀及引起之可疑藥物相關性和處置方式請見表二；確定案例 24 件(5.7%)、極有可能案例 247 件(58.7%)、可能案例 125 件

表三、通報藥物種類分析

藥品分類	個案數 (人)	個案比 例 (%)
抗感染製劑	116	28
中樞神經用藥	83	20
NSAIDs	76	18
疫苗	53	13
呼吸道用藥	28	7
腸胃道用藥	14	3
荷爾蒙用藥	9	2
抗腫瘤用藥	7	2
免疫抑制劑	7	2
外用製劑	10	2
心臟血管用藥	1	1
抗過敏、抗組織胺製劑	5	1
診斷用藥	3	1
血液製劑	4	1
營養、電解質、代謝用藥	5	1

(29.7%)、存疑及無法評估案例各 5 件 (1.2%)。多數不良反應症狀已記載於藥品仿單上 382 例 (90.7%)，未標示者只有 4 例(1%)，排除其中 2 例與藥物不相關及 1 例資料不全無法評估，只有 1 例是因為病人服用 topiramate 出現流汗減少、抽搐等的特異體質反應導致住院，評估為”可能”、”中度”案例。24 位確定案例，19 例屬於中度反應，另外 5 例則為輕度反應；處

置方式包括：停藥並投與解藥 17 件、投與解藥並改變藥物治療 5 例、急救及停藥各 1 例；不良反應發生型態，type A 及 type B 分別有 5 例和 19 例。

94 年至 95 年底的所有通報不良反應之可疑藥物分類共有 15 項(表三)，其中抗感染製劑 116 件(28%)、中樞神經用藥 83 件(20%)、NSAIDs 76 件(18%)及疫苗 53 件(13%)，此四大類藥物是最常見者，大約佔總通報藥品 80%。分析個別藥物排名前 10 名者及其症狀分別為肺炎雙球菌疫苗 28 例(症狀:注射部位蜂窩性組織炎或紅腫、皮膚疹子)、diclofenac 15 例(症狀: 皮膚紅疹、眼睛水腫、休克、肝衰竭死亡)、ketorolac 14 例(症狀: 眼睛水腫、皮膚紅疹)、augmentin 13 例(症狀: 皮膚紅疹、腹瀉、嘔吐)、vancomycin 13 例(症狀: 皮膚紅疹、red men syndrome、皮膚搔癢、發燒)、ibuprofen 13 例(症狀: 眼睛水腫、皮膚紅疹)、infanrix-HIB-IPV 13 例(症狀: 注射部位紅腫、痙攣、死亡、腋下腫塊、nodding spasm)、carbamazepine 11 例(症狀: Stevens-Johnson syndrome、

toxic epidermal necrolysis、皮膚紅疹)、ketoprofen 11 例(症狀: 眼睛、臉部水腫)及 oxacillin 11 例(症狀: 肝臟指數上升、皮膚紅疹、嗜中性球低下)。

### 討論

疑似 isoflurane 和 ketamine 引起的 3 件惡性高熱案例約佔危急生命及死亡案例總數之 30%，惡性高熱是一種高死亡率的罕見代謝性疾病，病人的 ryanodine 接受體(RYR1，即骨骼肌中鈣離子釋放通道)發生異常導致鈣離子濃度增加，肌肉持續收縮，由於病人接受吸入性麻醉劑或去極化神經肌肉阻斷劑所誘發，Dunn 等人指出 halothane、enflurane、isoflurane、delflurane、sevoflurane、methoxyflurane、cyclopropane、diethylether 等吸入性麻醉劑和 succinylcholine chloride(在孩童發生惡性高熱的機率是 0.0006%)、decamethonium 等神經肌肉阻斷劑為常見誘發藥品，多數發生在藥品使用後 1 小時內，但是少數案例發生在誘

導期後 10 小時。臨床症狀包括，肌肉僵硬、呼吸急促、心律不整、血中二氧化碳濃度增加、高血壓、酸中毒、電解質不平衡及體溫急遽上升，導致多重器官衰竭。孩童發生比例為中年人的 3.3 倍，而男童比例又比女童高，此外，同時使用一種以上的惡性高熱誘發性藥品，可能會降低誘發惡性高熱之閾值或加劇引發之惡性高熱。<sup>3,4,5</sup> 如同 isoflurane 的死亡通報案例，病人同時併用 succinylcholine，因此，可能加重惡性高熱的發生及嚴重度。雖然曾有文獻指出 ketamine 可以用於易發生惡性高熱的病人，但是在 1989 年曾有小孩發生惡性高熱的案例報告。<sup>3</sup> 雖然惡性高熱有高死亡率，只要在病人尚未出現高熱之前使用 dantrolene sodium 作為治療解毒劑(抑制鈣離子從肌漿網狀體釋放)可以達到很好的治療效果。起始劑量為 2.5mg/kg，如果血碳酸過多等高代謝症狀持續，則可提高劑量，若劑量升至 20mg/kg 而病患尚無反應，應考慮其他診斷；高代謝危機緩解後，應可改為每 6 小時

1mg/kg 方式投與，持續至少 36 小時，或是以 0.1-0.3 mg/kg/hr 持續靜脈注射。<sup>6</sup> 此外，診斷用藥 ioxitalamic acid 導致二人產生特異體質反應，其中一人死亡，文獻報告指出，此藥物出現過敏性休克的機率很低。此特異體質反應很難事先預估防範，詳細詢問病人藥物過敏史，快速正確診斷及備好各項急救用品，有助於減輕病人的傷害。

施打疫苗引起的不良反應是小於 4 歲嬰幼兒主要通報案例，共有 43 件，約佔此年齡層通報數的 1/3，其中以肺炎雙球菌疫苗和五合一疫苗引起注射部位紅腫最常見，可能是病人對疫苗本身或添加的成分產生不適而引起局部反應，多數發生於注射後 24-48 小時。Jackson 指出肺炎雙球菌疫苗發生注射部位紅腫比例高達 50% 以上，再次接種的發生率比初次接種高，多數病人三天後逐漸康復，少數病人可能形成蜂窩性組織炎 (<0.0002%)。<sup>7</sup> 本分析結果顯示肺炎雙球菌疫苗造成 27 例注射部位紅腫及蜂窩性組織炎等“中度”不良反應(須

住院治療或延長住院時間至少一天)結果。另外，有一例五合一疫苗死亡通報案件，相關性評估為存疑，所以不加以討論。

NSAIDs 是通報藥物種類排名第三，其中 diclofenac、ibuprofen、ketorolac 和 ketoprofen 排名於常見十大藥品中，眼睛水腫最常見，diclofenac 有口服及肛門栓劑，通報過敏性休克反應和肝衰竭死亡案例屬於口服劑型，過敏反應(anaphylaxis)發生率為 0.005%~0.01%。肝臟毒性不常發生，可能出現在治療初期，如果肝功能指數上升，多數病人不需停藥，指數會慢慢回復正常，只有少數病人造成肝臟損傷導致肝衰竭。此外，病人還會噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、厭食、疲倦、黃疸和搔癢，因此，如果需要長期服用 NSAIDs 或同時併服肝毒性藥物，最好 2-4 週監測肝功能指數。<sup>8</sup>

抗生素是排名第一最常見的藥品分類，皮膚紅疹最普遍，多出現在治療初期的 2~8 天，停藥後會逐漸改善。然而，vancomycin 導致臉部，脖

表四 通報藥物前十項排名分析

藥物	不良反應症狀	個案比例(%)
Pneumococcal vaccine (n=28)	注射部位蜂窩性組織炎(14)	50
	注射部位紅腫(n=13)	46
	皮膚紅疹(n=1)	4
Diclofenac(n=15)	皮膚紅疹(n=10)	67
	眼睛水腫(n=3)	20
	休克(n=1)	7
	肝衰竭(n=1)	7
Ketorolac(n=14)	眼睛水腫(n=12)	86
	皮膚紅疹(n=2)	14
Augmentin(n=13)	皮膚紅疹(n=11)	85
	腹瀉(n=1)	8
	嘔吐(n=1)	8
Vancomycin(n=13)	皮膚紅疹(n=5)	38
	red men syndrome(n=5)	38
	皮膚癢(n=2)	15
	發燒(n=1)	8
Ibuprofen(n=13)	眼睛水腫(n=9)	69
	皮膚紅疹(n=4)	31
Infanrix-HIB-IPV(n=13)	注射部位紅腫(n=5)	38
	痙攣(n=2)	15
	腋下腫塊(n=1)	8
	死亡(n=1)	8
	noodling spasm(n=1)	8
Carbamazepine(n=11)	Stevens-Johnson syndrome(n=5)	45
	皮膚紅疹(n=5)	45
	toxic epidermal necrolysis(n=1)	9
Ketoprofen(n=11)	眼睛、臉部水腫(n=11)	100
Oxacillin(n=11)	肝臟指數上升(n=6)	54
	皮膚紅疹(n=4)	36
	嗜中性球低下(n=1)	9

子、身軀或上肢斑狀丘疹，稱為 red men syndrome，與輸注速度有關；不需停藥，降低藥物稀釋濃度(<5mg/ml)及增加輸注時間(1.5~2 小時)。Oxacillin 透過肝臟代謝可能增加肝臟毒性發生，此作用包括藥物超過敏性(hypersensitivity)或直接傷害，治療初期前 5 天可見 alanine aminotransferase、alkaline phosphatase 和 eosinophils 升高，是可逆性反應。Oxacillin 比其他 isoxazolyl penicillin 容易產生肝臟毒性。<sup>9</sup> 至於 oxacillin 引起嗜中性球低下，多發生在治療的 3-4 週，停藥後血球回覆正常。<sup>10</sup>

Carbamazepine 引起 5 件 Stevens-Johnson syndrome，造成皮膚黏膜嚴重損傷。“預防重於治療”，2004 年 Cheng 等人研究發現帶有人類白血球基因 HLA B\*1502 基因者，使用 carbamazepine 會引起 Stevens-Johnson syndrome，如果此理論成立，那麼未來將可透過基因篩選病人，避免副作用產生。<sup>11</sup>

## 結論

藥物治療疾病出現的任何不良反應是大家所不樂見，引起的特異性體質反應可能導致嚴重傷害，我們卻很難事先預防，然而，詳細詢問病患過敏史、醫療人員或家屬提高警覺，能夠在第一時間提供正確的診斷及照護，降低傷害。惡性高熱造成高死亡率，病患進行麻醉時最好能夠備著 dantrolene，不要因為成本考量而罔顧病人安全。本研究分析只是簡略的評估 94 及 95 年度，小於或等於 16 歲不良反應通報藥品，至於單項藥品產生不良反應的詳細原因及影響因子尚需更多的分析。無論如何，針對本分析結果，提供醫療人員監測不良反應的參考。

## 參考文獻：

1. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica* 1999; 88:965-968.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman Sm, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental

- pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 49(12):1157-67.
3. Hadad E, Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. *Eur J Emerg Med* 2003; 10(2): 149-54.
4. Dunn D. Malignant hyperthermia. *AORN Journal* 1997; 65(4):755-62.
5. 陳文雯，高純琇。從國內吸入性麻醉劑不良反應通報案件分析評估探討吸入性麻醉劑之用藥安全。藥物安全簡訊 2006；13：13-21.
6. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene, a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59(4):364-73.
7. Jackson LA, benson P, Sneller VP. Safety of revaccination with pneumoccal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281:243-248.
8. Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorder. *Drug Saf* 1996;15:64-71.
9. Deborver G. Cholestatic jaundice due to derivations of oxacillin. *Am J Gastroenterol* 1987;82:483.
10. Leventhal JM, Silken AB. Oxacillin-induced neutropenia in children. *J Pediatr* 1976;89:769.
11. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Yang LC, Ho HC, Wu JW, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
12. 行政院衛生署全國藥物不良反應通報中心電子資料庫。

專題報導

## 使用 Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) 引起之輸注相關反應

鄧艷屏<sup>1-2</sup>、謝右文<sup>1-3</sup>、高純琇<sup>2,4,5</sup>、回德仁<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會、<sup>2</sup>全國藥物不良反應通報中心、<sup>3</sup>中國醫藥大學附設醫院藥劑部、<sup>4</sup>國立台灣大學藥學系、<sup>5</sup>財團法人醫藥品查驗中心

審稿：劉興璟<sup>1</sup>、謝玲玲<sup>2</sup> (<sup>1</sup>市立萬芳醫院血液腫瘤科 醫師、<sup>2</sup>前台大醫院藥劑部 組長)

### 前言

行政院衛生署於日前公佈 95 年國人十大死因統計中，癌症連續 25 年蟬聯榜首，其死亡率佔全部死亡人數的 28.1%。在癌症死因中，非何杰金氏淋巴瘤死亡率排名第11位<sup>1</sup>，且近十年來的發生率急速的增加，值得我們去注意。

Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) 為一基因工程製劑，是第一個被美國食品藥物管理局核准用於治療癌症的單株抗體 (monoclonal antibody)，1997 年及 1998 年分別於美國及歐洲上市<sup>2</sup>。我國衛生署則於 2002 年核准 rituximab 使用，核准之適應症為：(1). 用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤；(2). 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗

原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤；(3). 併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。同年四月經中央健康保險局列入給付品項。Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) 在臺灣之安全監視期將於 2008 年 12 月 10 日屆滿。

Rituximab 為嫁接 (chimeric) 人-鼠的單株抗體，會與抗原 CD20 產生特異性結合。而抗原 CD20 位於正常的前 B 細胞及成熟 B 淋巴細胞表面，超過 90% 的 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤表現出這個抗原，但在造血幹細胞、早期前 B 細胞、正常的漿細胞或其他正常組織中沒有發現這個抗原<sup>3,4</sup>。Rituximab 與 B 細胞上的 CD20 抗原結合後誘發免疫反應，造成 B 細胞的溶

解以達到抗癌作用。在臨床試驗中，使用 rituximab 最常見的不良反應為輸注相關反應（infusion-related reactions）及淋巴球減少症。不過，輸注相關反應的發生率會隨著後續注射而減少。本文將探討全國藥物不良反應通報中心接獲二件 rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) 引起輸注相關反應的案例。

#### 資料來源

由全國藥物不良反應通報資料庫（2002-2006年）中，擷取出 rituximab 相關之不良反應通報案件共 12 件，其中 3 例通報自醫療院所，其餘皆來自廠商。通報案例之病患，有 9 件為女性（75%）、3 件為男性（25%）。在 32-72 歲之成人有 8 位、11 歲之小孩 1 位、另 3 件無法得知年齡。表一及表二為此 12 件通報案件之不良反應症狀和評估結果，其中二件為輸注相關之不良反應。

案例一：11 歲男性病患、體重 36 公斤、身高 145 公分，因非何杰金氏淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma），在門診接受 CHOP

（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine and prednisone）治療。於 2005 年 6 月 6 日住院接受骨髓檢查，病理切片發現 CD20 呈陽性，隔天追加注射 rituximab 400 mg，給藥前曾投予 diphenhydramine。注射後出現發燒及寒顫的不良反應，給予 hydrocortisone 100 mg 靜脈注射後，症狀逐漸改善。

案例二：59 歲女性病患，本身有糖尿病、發燒及肺炎病史，無高血壓、藥物過敏、食物過敏、氣喘及心律不整的病史。於 2004 年 09 月 15 日因復發性 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤（recurrent B cell Non-Hodgkin's lymphoma），給予 rituximab 治療。Rituximab 投予的劑量為 530 mg 溶於 500 mL 生理食鹽水，於注射 rituximab 前給於靜脈注射 diphenhydramine。第一次輸注速率為每分鐘 20 滴，輸注 20 分鐘；隨後每分鐘 40 滴，輸注 20 分鐘。第一次輸注 30-40 分鐘後，病患抱怨呼吸困難，立即停止給藥。胸部 X-光檢查，顯示兩側肺部有滲液（給藥前二天

表一、Rituximab 相關通報案例之  
不良反應症狀

不良反應症狀	案例數	百分比
<b>胃腸系統</b>		
腹痛	1	5.9
腹瀉	1	5.9
吞嚥困難	1	5.9
<b>血液系統</b>		
白血球減少	1	5.9
嗜中性白血球減少	1	5.9
發熱所引起的嗜 中性白血球減少	1	5.9
<b>內分泌/代謝系統</b>		
水腫	1	5.9
<b>肝膽系統</b>		
黃疸	1	5.9
<b>免疫系統</b>		
過敏反應	1	5.9
過敏性休克	1	5.9
<b>呼吸系統</b>		
急性呼吸窘迫症候 群	1	5.9
間質性肺炎	3	17.6
<b>中樞系統</b>		
發燒	2	11.8
寒顫	1	5.9

表二、藥物不良反應評估結果分析

變項分析	案例數	百分比
<b>不良反應嚴重度</b>		
中度	7	70
重度	2	20
無法評估	1	10
<b>不良反應結果</b>		
死亡	2	16.7
危及生命	1	8.3
導致病人住院	2	16.7
延長病人住院時間	1	8.3
需作處置以防永久	1	8.3
其他	5	41.7
<b>相關性</b>		
極有可能	6	50
可能	2	16.7
存疑	2	16.7
資料不全	2	16.7
<b>藥物不良反應之處置</b>		
停藥，並投與解藥	5	45.5
停藥	1	9.1
急救	1	9.1
其他	3	27.3
未註明	1	9.1
<b>藥物不良反應型態</b>		
A	5	41.7
B	7	58.3
<b>通報資料完整性分級</b>		
優良	1	10
普通	8	80
差	1	10

的胸部 X-光檢查，顯示正常)。給予靜脈注射 hydrocortisone sodium succinate 及 diphenhydramine，病患發生缺氧現象，給予氣管內插管並轉入加護病房治療。9月17日(5天後)的胸部 X-光檢查，顯示肺部的浸潤情況已改善，9月20日病情改善出院。病患於出院後二星期，由於病情惡化而死亡。

### 討論

Rituximab 以靜脈輸注可能引起之副作用主要包括發燒及寒顫，大部分的病患發生在第一次靜脈輸注後半小時至二小時內。其他常見的相關症候群包括噁心、嘔吐、蕁麻疹/皮疹、疲乏、頭痛、皮膚發癢、支氣管痙攣、舌或喉腫脹感(血管神經性水腫)、瞬間血壓過低、潮紅等。這些副作用的發生率會隨著後續注射而減少。Rituximab 致死的輸注相關反應或過敏性休克(anaphylactic shock)均於24小時內發生。其臨床症狀包括組織缺氧、肺部浸潤、急性呼吸窘迫、心肌梗塞、心室纖維顫動或心因

性休克。大約有80%的病患在第一次輸注時發生致命性輸注不良反應(fatal infusion reactions)<sup>5,6</sup>，且大部分病患發生在第一次靜脈輸注後半小時至二小時內<sup>5</sup>。

Rituximab 會發生輸注相關反應，可能和細胞激素(cytokines)及/或其他化學媒介物(chemical mediator)的釋放有關<sup>7</sup>。在給藥時，rituximab 必須以無菌的0.9%生理食鹽水或5%葡萄糖溶液當稀釋液，調配到1-4 mg/mL的濃度，以靜脈緩慢輸注的方式給予，禁止以快速靜脈注射的方式給予，同時亦不能給予未經稀釋之注射液。一般建議的起始輸注速率為50 mg/小時，若沒有出現過敏及/或輸注相關反應，；隨後每隔30分鐘以50 mg/小時的量逐漸增加，至最大量400 mg/小時。如果出現過敏及/或輸注相關反應，應暫時減緩或中止靜脈輸注，待病人症狀改善後，再以先前一半的速度繼續靜脈輸注<sup>5</sup>。案例一並未註明 rituximab 的調配方式及其輸注速率。案例二係將 rituximab 530 mg 溶於 500 mL 生理

食鹽水，計算其濃度為 1.06 mg/mL，第一次輸注速率為每分鐘 20 滴，因未說明其使用的靜脈輸液套管型號（靜脈輸液套管可分為每毫升 10 滴、15 滴、20 滴及 60 滴等），致無法正確計算其每小時的流速，及判斷其輸注速率是否太快。若以 20 滴等於 1 mL 計算其輸注速率為 63.6 mg/hr，則顯然其輸注速率太快，易引起輸注相關反應，且隨後之劑量也有調整太快之虞慮。

為了減輕過敏反應及輸注相關反應的發生，必須考慮在每一次輸注前給予 acetaminophen 及 diphenhydramine。上述二個案例均於輸注 rituximab 前給予 diphenhydramine。

由有限的通報資料顯示，案例一的病患，注射 rituximab 後出現發燒及寒顫的不良反應，可能為該藥品所致，因大約有 9% 的病人在 rituximab 併用 CHOP（R-CHOP）的第一週期療程時會發生第 3 和第 4 級輸注相關反應（定義為在輸注 rituximab 期間或一天之內），且給予靜脈注射

hydrocortisone 100mg 後，症狀逐漸改善。案例二病患之嚴重性輸注相關反應（severe infusion reaction）與 rituximab 可能有關，但其死亡應該和 rituximab 無關。支持案例二”可能”為 rituximab 導致的輸注不良反應的原因如下：1.如文獻所指，病人潛在有幾項危險因子，如本身為女性患者、肺部有浸潤現象、罹患慢性淋巴球性白血病（chronic lymphocytic leukemia）或被套淋巴瘤（mantle cell lymphoma）的病人，發生嚴重輸注不良反應的風險較高<sup>6</sup>。2. Rituximab 會影響肺部症狀包括缺氧、肺浸潤以及急性肺衰竭，而嚴重的支氣管痙攣與呼吸困難會在這些症狀之前出現。有些病例的症狀會隨著時間惡化，而其他病例則先好轉，然後再出現臨床上的惡化現象。3.具有肺功能不全或有肺部腫瘤浸潤病人，癒後不良的機會較高。4.在排除病人本身疾病因素及併用藥物可能導致這些副作用的關聯性後，且根據 WHO 之不良反應與藥物相關性（causality）評估表，顯示過敏性休克（anaphylactic reaction）

有可能是此藥物所導致。

Rituximab 靜脈輸注期間除了會引起過敏性反應外，也可能發生瞬間血壓過低，因此在治療的前十二小時及整個輸注期間，應考慮停用抗高血壓藥物<sup>5、8</sup>。

### 結語

有些藥品經靜脈注射時，藥品若給藥速率太快，會引起藥物不良反應，最典型的例子如 vancomycin 注射速率太快會引致”紅人症狀 (red man syndrome)”<sup>6</sup>。本文所探討的二件案件，均未說明其輸注速率。在此呼籲臨床醫師於開立會引起輸注相關反應的藥品時，務必詳細註明其給藥濃度及輸注速率。建議藥師於調配該類藥品時，提醒開方醫師及施打該藥品之醫護人員。一旦發生藥物不良反應時，醫師、藥師及護理人員都必須詳細的了解病患藥物使用的情況，確認真正的藥物，了解在發生不良反應時的處置方式，以期將傷害減至最低及確保病患的用藥品質及安全。

### 參考資料

1. 衛生署統計資訊網，  
<http://www.doh.gov.tw/statistic/data/衛生統計叢書2/95/專區/95專區.htm>
2. Grillo-Lopez.AJ.Rituximab (Rituxan/MABThera) : the first decade (1993-2003) .Expert Rev Anticancer Ther.2003 Dec;3 (6) : 767-79.
3. McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program.J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2825-33.
4. Plosker GL , Figgitt DP.Rituximab:a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs, 2003; (8) : 803-43.
5. PDR<sup>®</sup> entry for Rituxan Micromedex Inc.2007, 132.
6. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2007: 456-463 ; 1175-1179.
7. Mitrovi Z.Aurer I.Rituximab in the treatment of B-cell non-Hodgkin

- lymphoma. Lijecnicki Vjesnik.128  
(1-2) : 36-86,,2006 Jan-Feb.
8. <http://www.rituxan.com/lymphoma/HCP/DosingAndAdministration.jsp>
9. DrugDex under the title of rituximab, Micromedex Healthcare
- Series Vol.132 , 2007
10. The circular from the manufacturer of rituximab.

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  
指導單位：行政院衛生署藥政處  
發行人：蕭美玲  
總編輯：高純琇  
編輯委員：王兆儀 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝右文 謝維清  
執行編輯：鄧艷屏  
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圃 陳恆德 廖繼洲  
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 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> <http://adr.doh.gov.tw>  
印刷者：承印實業股份有限公司  
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄