



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

2008.Sept. Vol.23

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.....	5
國內藥物不良品回收事件.....	8
醫材回收事件.....	8

專題報導

藥品不良品通報系統之案件分析.....	10
利用全國藥物不良反應資料庫研究疑似藥物交互作用導致不良反應之案例分析.....	16

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

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：使用 fluoroquinolone 類抗生素可能發生肌腱炎及肌腱斷裂之不良反應(2008年07月10日刊於ADR網站)

美國 FDA 於 2008 年 7 月 8 日公布一依據最新上市後不良反應通報資料，使用 fluoroquinolone 類抗生素藥品發生與肌腱相關之不良反應通報案件持續增加，因此 FDA 要求製造該類抗生素之藥廠，應將現有藥品仿單已刊載增加發生肌腱炎及肌腱斷裂風險之警語，以加框警語方式提醒醫療人員，並提供病患一個醫療指引以告知可能發生之不良反應。

使用全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素會增加發生肌腱炎及肌腱斷裂風險，特別是 60 歲以上老年人，腎臟、心臟、肺臟移植者，同時併用類固醇患者。醫療人員必須告知病患，如果開始有肌腱疼痛、腫脹或發炎的症狀，必須停止該類藥物治療，並且讓受影響之四肢休息。

Fluoroquinolone 類抗生素包括 ciprofloxacin、gemifloxacin、levofloxacin、moxifloxacin、norfloxacin 及 ofloxacin。

衛生署建置之全國藥物不良反應通報資料庫，經查有 2 件疑似使用 levofloxacin 發生肌腱炎之不良反應通報案件，復查衛生署核准之仿單並已刊載可能發生肌腱炎及肌腱斷裂等相關警語。衛生署會持續嚴密監視該類藥品之用藥安全，也呼籲醫師為病患處方 fluoroquinolone 類抗生素藥品時應告知病患，服藥後如出現肌腱疼痛、腫脹或發炎的症狀，須立即回診告知診治醫師，停止使用該類藥品，改用其他非 fluoroquinolone 類抗生素。

摘自：

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/fluoroquinolones/default.htm>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fluoroquinolonesHCP.htm>

<http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSN0827883020080708>

2. 衛生署提醒：抗癌藥物 mitoxantrone 可能引起心臟之不良反應(2008年07月31日刊於ADR網站)

抗癌藥物之 mitoxantrone 成分藥品使用於治療多發性硬化症的病人，可能導致心臟功能改

變之不良反應，包括左心室輸出分率（Left ventricular ejection fraction, LVEF）及不可逆之充血性心臟衰竭，這些不良反應可能發生於藥物治療期間或持續至停止使用藥物後數年，主要是與病患體內的累積劑量有關。美國 FDA 於 2008 年 7 月 29 日發布該藥品之用藥安全資訊，建議醫療人員為病患處方該藥品時，先依據病患之病史、臨床徵兆、心電圖檢查結果，或測量其左心室輸出分率，再評估給予該藥品之治療，以降低心臟方面之不良反應發生。

衛生署核准含 mitoxantrone 成分藥品之許可證共 2 張（衛署藥輸字第 020883 號/能滅瘤注射液；衛署藥製字第 033445 號/雙羥蔥醌注射液），適應症為「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無效之前列腺癌及多發性硬化症」，衛生署核准之該些藥品仿單中已載明心肌毒性、心臟功能影響及心血管之警語及不良反應。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/mitoxantroneHCP.htm>

3. 衛生署提醒醫師併用 simvastatin 與 amiodarone 治療病患時，應小心橫紋肌溶解症之不良反應發生（2008 年 08 月 13 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2008 年 8 月 8 日發布降膽固醇用藥 simvastatin 與心臟病用藥 amiodarone 藥品併用時之安全資訊。這二種藥品併用時可能引起橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）之肌肉損傷，其發生風險與藥物之治療劑量有關，通常併用時 simvastatin 之治療劑量不可超過每天 20 毫克。雖然這類藥品仿單中已載明 simvastatin 併用 amiodarone 時應注意之交互作用，但臨床上仍有使用治療劑量過高而導致橫紋肌溶解症發生之不良反應通報案例，因此 FDA 再次提醒醫療人員注意。

衛生署核准含 simvastatin 成分藥品許可證共 27 張，所核適應症為：「原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症 (HOFH)」；另核准含 amiodarone 成分藥品許可證 7 張，所核適應症為：「Wolff-Parkinson-White 氏症候群；上室性及心室性心搏過速、心房撲動、心房纖維顫動、心室纖維顫動」，衛生署核准該藥品仿單均已載明「發生肌病變/橫紋肌溶解症的危險和 simvastatin 劑量有關...，與 amiodarone 併用時，simvastatin 每日劑量不超過 10/20 毫克...」；「於開始使用 simvastatin 或增加劑量時，應告知病人發生肌病變的風險，若有不明的肌肉疼痛、壓痛或無力時應立即告知醫師，一旦診斷或疑似肌病變時，應立即停藥...」。

衛生署再次呼籲醫師為病患處方含 simvastatin 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，尤其併用 amiodarone 藥品時，更應小心監視其不良反應發生。

摘自：

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/simvastatin_amiodaroneHCP.htm

<http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSWBT00952820080808>

4. 降膽固醇藥品 Vytorin® (simvastatin/ezetimibe) 藥品安全資訊 (2008 年 08 月 22 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 於 2008 年 8 月 21 日發布降膽固醇用藥 Vytorin® (simvastatin/ezetimibe) 之安全資訊。依據 SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) 臨床試驗近 5 年的報告，發現服用 Vytorin® 藥品組較安慰劑組有較高比例的死亡案例，且死於各種癌症 (包括皮膚癌)。SEAS 臨床試驗之目的在研究，大主動脈狹窄症 (aortic stenosis) 之病患在服用 Vytorin® 藥品以降低低密度膽固醇 (LDL-cholesterol) 時，是否也能降低主要心血管事件 (包括主動脈瓣膜置換、充血性心衰竭、缺血性心血管疾病事件) 發生之風險，結果近 5 年之試驗報告並未發現該藥品有降低大主動脈狹窄症病患發生心血管事件之風險，然而資料顯示，服用 Vytorin 之試驗組較安慰劑組有較高比例的個案死於癌症。基於藥廠還有 2 個與心血管風險有關的大型臨床試驗正在進行，因此 FDA 將會彙整所有可分析資料進一步評估 Vytorin® 與心血管疾病之相關性，屆時將公告結果，同時 FDA 提醒病患勿自行停藥，倘若有任何疑慮應洽詢主治醫師。

衛生署核准含 simvastatin/ezetimibe 成分藥品許可證共 4 張，中文藥品名稱「維妥力錠」，所核適應症為：「原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症 (HOFH)」；前述之 SEAS 及另外 2 大型臨床試驗均未在臺灣進行。經查全國藥物不良反應通報中心資料庫，並未發現有疑似因使用 Vytorin® 導致癌症發生之案例通報，衛生署將密切注意 FDA 進一步之評估結果，同時加強監視該藥品之安全性。

衛生署呼籲醫師為病患處方 Vytorin® 藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其不良反應發生。

摘自：

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin_SEAS.htm

<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSWBT00959720080821>

5. 衛生署提醒使用 ethambutol 藥品治療結核病，應小心監視視力變化 (2008 年 09 月 24 日刊於 ADR 網站)

結核病是臺灣嚴重的傳染疾病之一，ethambutol 係第一線常用之治療結核病藥物，成人治療劑量 15-20 mg/kg，常引起視力模糊之不良反應，其中「球後視神經炎」是較常見的副作用，且和劑量有關，以每日 15 mg/kg 的使用劑量，其發生率小於 1%。若使用劑量逾 15 mg/kg 時，需每個月施行視力檢查，一旦發現視力減退，若立即停藥，大多可恢復視力。該些不良反應已載明於疾病管制局出版之「結核病診治指引」及衛生署核准該成分藥品仿單中。衛生署再次提醒醫療人員為結核病患者處方含 ethambutol 成分藥品時應注意其視力模糊之不良反應，並遵循藥品仿單建議或「結核病診治指引」，定期為病患檢查視力，同時提醒病患於服藥期間應注意視力變化情形，倘若出現視力模糊現象，應立即停藥並儘速回診與開立處方之醫師討論。

衛生署核准含 ethambutol 成分藥品之適應症為「肺結核症」，為使病患在接受結核病治療時降低藥品所導致之不良反應發生，曾於 90 年函文（衛署藥字第 0900002489 號）各相關醫學會；復於 97 年 9 月 19 日再次行文相關醫學會轉知所屬會員，該藥品不良反應資訊。

衛生署呼籲醫師為病患處方 ethambutol 藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其不良反應發生。倘若病患服藥期間未定期追蹤視力變化，出現視力模糊之不良反應時，也未立即停藥，致使病患視力障礙，則依據現行藥害救濟法之規定，該申請案件將不符合藥害救濟之給付標準。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=490

二、醫材安全資訊

1. 電腦斷層掃描可能造成電子醫材故障（2008 年 07 月 24 日刊於 ADR 網站）

美國食品藥物管理局（FDA）日前指出，研究顯示電腦斷層掃描（computed tomography scanning）的 X 光射線，可能干擾某些植入或體外電子醫材的正常運作。雖然大多數裝有電子醫材的病患未曾發生相關不良事故，且並無任何死亡通報案例，該局正持續調查此問題，同時提醒醫界注意。

據 FDA 表示，可能受影響的醫療器材包括但不限於：心律調節器、植入式心臟去顫器、神經刺激器、藥品輸注幫浦（含胰島素幫浦）、人工電子耳、視網膜植入物。

該局建議在執行電腦斷層掃描時，如病患係體內植入或體外配戴電子醫材者，操作人員應將 X 光劑量降至最低有效量，且不宜對電子醫材掃描過久，另若病患發生不良反應，主治醫師須能緊急因應（醫事人員應注意的詳細資訊已公布於

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/071408-ctscanning.html> 對於有植入或配戴電子醫材的病患，FDA 建議先與醫師討論及比較電腦斷層掃描與其他造影術的風險效益，如有配戴體外電子醫材，應詢問醫師可否將其安全地暫時關閉或移出掃描區域（掃描完後須記得將其重新開啟或歸位），此外應主動提醒操作的放射師或醫師關於身上有裝電子醫材，並告知於掃描期間是否感覺任何疼痛（電腦斷層掃描不應產生疼痛）。

摘自：

http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=647

58

2. 布莫尼呼吸器相關安全警訊（2008年08月06日刊於ADR網站）

受影響醫材：Pulmonetic Systems

受影響型號：LTV1000, LTV950, LTV900

受影響批號：無特定批號

警訊摘要：此受影響呼吸器因電源電路板零件造成警報功能異常，以至於發生故障或失效時無法發揮功能。

MHRA 建議：

- (1) 確認受影響的機器並遵照原廠（Carina VT）使用手冊的建議。
- (2) 受影響之呼吸器未經測試警報功能前請勿使用。
- (3) 考慮使用與呼吸器分離的警報器。
- (4) 若受影響機器不在保固內，主動連絡廠商做零件更新。

國內情形：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/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON020772>

3. 西門子免疫分析儀相關安全警訊（2008年08月06日刊於ADR網站）

受影響醫材：ADVIA Centaur and ADVIA Centaur XP Immunoassay Systems

受影響序號：078-A001-XX, XP 078-A010-XX

警訊摘要：

- 當瓶號 1 的洗淨液即將用盡時，系統有可能不會警告使用者。
- 如果發生洗淨液用盡的狀況，分析儀可能會在臨床風險評估中報告錯誤的結果。
- 目前製造廠商與 MHRA 皆尚未接獲不良反應通報。

- 廠商將針對硬體與軟體進行升級，增加感應器監測 1 號洗淨液用盡的狀況，預計 2008 年 12 月實行

MHRA 建議因應行動：

- 遵從廠商所提供的安全指示事項：
 - ◇ 確保將檢查 1 號洗淨液瓶的液面高度列入常規程序，而且檢查的頻率要隨著使用量作調整。
 - ◇ 對於有偏高或者偏低趨勢的結果要有所警覺，若發覺此狀況，立即檢查 1 號洗淨液的液面高度，並且執行品管程序。
- 考量回顧病患先前結果報告的必要性。
- 確保有後續的測試系統（如：結果的確認）。

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商表示已遵照原廠指示完成儀器問題檢修及操作教育作業。
- (2) 目前無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON020773>

4. 西門子全自動免疫分析系統相關安全警訊（2008 年 08 月 06 日刊於 ADR 網站）

受影響醫材：ADVIA Centaur CP immunoassay system

受影響序號：086-A001-XX

警訊摘要：使用 10 μL 探針分配錯誤，可能導致在甲型胎兒蛋白(Alpha fetoprotein, AFP) 及肌紅蛋白測試 (myoglobin tests) 結果偏低的錯誤。

MHRA 建議處理原則：

- (1) 確認已收到 2008 年 7 月廠商發佈升級軟體及硬體之訊息。
- (2) 再次檢視病患之檢驗數值。

國內處理情形：目前國內無相關醫材 ADR 或不良品通報事件。

摘自：<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON023085>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. “立維強尼克斯”血液幫浦控制裝置一級回收事件（2008年09月23日刊於ADR網站）

警訊摘譯：血液幫浦速度控制裝置，於進行心臟或肝臟移植等手術時，短時間內用來支持體外循環。此裝置暫時取代心肺功能以維持手術過程中適當的血氧濃度。手術時同時使用 Valleylab Force FX-C 或 Valleylab SSE2L 電子外科手術裝置時，此血液幫浦可能出現中止情形，因而導致嚴重傷害甚至造成死亡。

FDA 提醒注意事項：該公司已提出相關修正訊息予使用者，並請使用者注意：使用血液幫浦循環裝置時，不可使用 Valleylab Force FX-C 或 SSE2L 電子外科手術裝置。

國內處理情形：

- (1) 經聯繫，國內廠商表示僅進口 2 台受影響產品，皆庫存於該公司。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品事件。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-031708.html>

2. 貝克曼流式細胞儀分析軟體二級回收事件（2008年09月23日刊於ADR網站）

受影響醫材：Cytomics FC 500 MPL Flow Cytometry System with CXP Software Ver 2.1 and 2.2

受影響規格：使用 CXP 2.1 或 2.2 版操作軟體之流式細胞儀

受影響貨號：6605628, 626553, 722396, 774180, 774179, 774178, 774201, 774200, 774199, 774198, 774197, 722595, 722594, 722593, 722399, 722398, 722397, 722395

警訊摘要：流式細胞儀所使用之分析軟體 CXP, 版本 2.1 或 2.2, 會產生錯誤數據。於進行新的樣品測試時，軟體若未再進行重新開始的動作(restarted or refreshed)，於結果呈現時會將之前的舊數據與新數據一起輸出。

FDA 建議：廠商已寄出緊急產品校正訊息通知函，並提供詳細操作說明予使用者，以避免錯誤產生。

國內情形：

- (1) 經聯繫，國內廠商表示國內使用單位皆無使用此操作功能，故無受影響之虞。
- (2) 目前國內無相關醫材 ADR 或不良品通報事件。

摘自：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=67129>

3. 亞培 m2000sp 全自動檢體處理系統回收事件 (2008 年 09 月 23 日刊於 ADR 網站)

受影響醫材：m2000sp Instrument

受影響型號：List 9K 14-01 and 9K 14-02，June 30，2008

警訊摘要：亞培公司最近已經確認 the solid waste chute 可能有尖銳的邊緣。已通知使用單位進行清潔作業時應注意之，以避免被尖銳的邊緣割傷。

原廠提醒注意事項：

- (1) 當使用 solid waste chute 時，不要將手放在 waste chute 內部。
- (2) 不要使用衛生紙或是棉花擦拭 waste chute 內部或是邊緣。
- (3) 如進行清潔作業時，請使用刷子清洗 solid waste chute 內部，不要徒手作業。請小心注意在 biosafety hood 內清潔。
- (4) 必須戴個人防護用之塑膠手套、外套以及眼鏡。並使用清水或非強效的清潔劑進行清潔作業。

國內情形：

- (1) 經聯繫，國內廠商表示已通知國內使用單位其注意事項，並配合原廠進行改良矯正措施。
- (2) 目前國內無相關醫材 ADR 或不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/cber/recalls/abbinst063008.htm>

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。

專題報導

藥品不良品通報系統之案件分析

莊姚清^{1,2} 盧玲娟^{1,2} 謝右文^{1,3} 顏秀瓊^{1,2}

¹財團法人藥害救濟基金會、²全國藥物不良反應通報中心、³中國醫藥大學附設醫院藥劑部

前言

國內對藥物品質的監控，以往均著重於對專業團體的管理，但在消費意識日益高漲的現在，讓藥物使用者參與藥物品質之監督，已成為必然之趨勢。因此，為了執行藥物不良品之通報及回收作業，衛生署於 92 年度委託台大醫學院，召集相關專家及主管單位進行討論，彙整國際上其他國家之資料，完成藥物不良品通報表格之設計，及通報網站和線上通報、資料庫管理等程式的建置。進而，在 93 年度起委託全國藥物不良反應通報中心，在已建置的 ADR 通報系統架構之下進行藥品不良品通報、案件評估、及衛生單位回收執行情形通報等作業。通報中心於 94 年承接連續為期三年（94-96 年度）之「建立藥物回收暨通報回饋機制-藥物不良品通報系統」計畫，將本通報系統之範圍

由藥品擴展至醫療器材。97 年度繼續承接衛生署之不良品通報作業「建立藥品及化粧品回收暨通報回饋機制」，一併將化粧品不良品納入通報範圍。不良品通報系統推廣至今，透過各單位通報者之配合已漸有成效，不良品通報案件數逐年增長，從 93 年試辦至 97 年 6 月 30 日止，藥品不良品通報之累積量已高達 872 件，不僅反應藥物不良品流通於市的情形，並可協助主管機關及時掌握動向，保障國人健康。

資料來源

本報告是利用藥品不良品通報系統之資料庫，大致上以通報案件數量較大的 95、96 年全年至 97 年上半年 1~6 月、做為取樣區間，藉以討論藥品不良品通報資料所反應的狀況。歷年藥品不良品通報件數如表一。

表一、93 年至 97 年 6 月之不良品通報件數

年度	通報案件數 (1~6 月)	通報案件數 (全年)
93	10	24
94	25	75
95	113	240
96	103	313
97	221	--

藥品不良品通報自 93 年試辦，第一年僅接獲 24 件通報。之後不良品通報件數逐年遞增，於 96 年底增加至 313 件，而 97 年度上半年已接獲 221 件，顯見之前的宣導推廣已漸見成效。今年 7 月衛生署發函獎勵醫療院所配合通報，預期可更進一步提昇不良品通報件數。

結果與討論

藥品不良品通報系統係提供藥品之使用者，發現不良品之際得以通報衛生主管機關。通報內容大致可分為：通報者資料，藥品不良品資料，不良品描述之缺陷。通報中心在接獲不良品通報後，會請廠商對該不良品通報提出說明，及詢問醫療院所窗口

是否曾發生類似狀況，做為調查。

通報來源之分類是以醫療院所於健保局之醫事機構特約類別為準。由表二可知，藥品不良品通報皆以區域醫院之通報件數最多。但若以健保局對醫事特約機構的分類，台灣目前有醫學中心 24 家，區域醫院 85 家，地區醫院有 456 家估算，單以 96 年之數據來看，則以醫學中心之平均每家通報 2.2 件，區域醫院為 1.7 件居次。推測此現象可能是由於醫學中心之人力資源較為充裕有關。95 年度有 1 件衛生局之通報，事實上各地方衛生單位主動抽驗市面不良品的部份，已於 94 年另建置衛生機關專用之線上通報介面。96 年度有 1 件廠商通報，內容是民眾之訴怨。97 年首次

表二、通報來源之分類

通報來源	95 年	96 年	97 年 (上半年)
醫學中心	67 件 (27.9%)	53 件 (16.9%)	51 件 (23.2%)
區域醫院	129 件 (53.8%)	146 件 (46.7%)	113 件 (51.4%)
地區醫院	42 件 (17.5%)	113 件 (36.1%)	52 件 (23.6%)
居家護理	0 件 (0%)	0 件 (0%)	2 件 (0.9%)
診所	0 件 (0%)	0 件 (0%)	1 件 (0.45%)
民眾	1 件 (0.4%)	0 件 (0%)	1 件 (0.45%)
廠商	0 件 (0%)	1 件 (0.3%)	0 件 (0%)
衛生局	1 件 (0.4%)	0 件 (0%)	0 件 (0%)
合計	240 件(100%)	313 件(100%)	221 件 (100%)

接獲診所及一般民眾通報不良品，後者是由衛生署之網站得知本通報系統。本系統至今仍未曾接獲來自社區藥局之通報，顯示在基層醫療網之推動仍有待加強。

藥品不良品通報之產品瑕疵狀態分析如表三。「藥品包裝不良」泛指空包、組合不全、外包裝異常；「藥品外觀不良」包括顏色異常、破損/碎裂、外漏/外溢、受潮、發黴、異味、附件鬆脫等；「藥品標示不良」指無標示、標示不清、批號效期缺乏或被塗改等；「療效有異」則為未達

預期療效、或疑似導致不良反應；「不易操作」包括無法開啟/使用及疑似設計不良；「其他」則包括有雜質/異物、混藥、疑似偽禁藥、疑似通報錯誤...等。由表三可知，藥品外觀不良為最大宗，佔近六成的比例，其次是包裝不良與標示不良，以上皆為調劑藥品時，必須留意且較易以肉眼發覺異常的部份。特別的是，不易操作包括疑似操作不良之藥品僅有一種，該藥品自不良品通報系統成立以來，堪稱被通報之單項藥品之最：93 年至 97 年六月底期間，該藥品已被通報過

表三、藥品不良品通報案件依通報之產品瑕疵狀態之分析

產品瑕疵	95 年	96 年	97 年 (上半年)
藥品包裝不良	32 件 (13.5%)	37 件 (11.8%)	34 件 (15.4%)
藥品外觀不良	135 件 (57.0%)	176 件 (56.2%)	127 件 (57.5%)
藥品標示不良	25 件 (10.5%)	18 件 (5.8%)	9 件 (4.1%)
療效有異	3 件 (1.3%)	4 件 (1.3%)	2 件 (0.9%)
不易操作	18 件 (7.6%)	29 件 (9.2%)	21 件 (9.5%)
其他	24 件 (10.1%)	49 件 (15.7%)	28 件 (12.6%)

55 件(同期累積的不良品總件數共計 872 件)，佔歷年來所有通報件數之 6.3%，該廠商回應為加強宣導藥品之正確操作方法，但由數據看來，該藥於 95 年被通報 8 次、96 年被通報 28 次、97 年 1~6 月間也被通報 13 次，其通報頻率並未下降。與該藥品同成份同劑量的藥品目前在臺灣共有 4 種，其它 3 種並沒有被通報過，推測原因有：該藥品市場佔有率高、出現操作不良的機會亦高；其他廠之同成份同劑量所使用的包裝方式不同，不會有相同的操作問題。至於未達預期療效之不良品通報，連續 95、96、97 都有個位數之通報，被通報之藥品均為手術相關之麻醉止痛藥品，推測是

本類型藥品之需求為迅速出現藥效，一旦未達預期效果，也容易被發現（因病人仍有痛感）。

通報中心接獲不良品通報後，會與廠商聯絡，請廠商對該通報事件提供說明（含原廠調查報告與預防矯正措施），回覆本中心及藥檢局；中心與廠商聯絡時，會提供必要資訊如品名、批號及不良品之狀況；若通報者有提供照片或其它相關資料，也會轉寄給廠商作為參考。若以 96 年之廠商回覆內容，大致可歸類為五項，列於表四。

由於調查結果指出不良品之發生不一定是單一種原因，例如錠劑碎裂就可能是含水量太低(製程相關)、

表四、廠商回覆內容之分類

分類	件數
疑似產品製程相關問題	152
疑似使用者操作不良	42
疑似運輸過程疏失	34
疑似儲存不當	21
其他	63

或運輸過失...等，故可能同時不止一項原因。統計廠商回應結果反應與製程相關因素佔大多原因；而有關「疑似使用者操作不良」者：本分類大多為前段所提及之疑似設計不良導致不易操作之某項藥品，除此之外，未按照藥品使用說明，進行稀釋而導致藥品混濁，甚或針頭戳入注射針劑橡皮塞時造成橡皮塞碎屑或本體掉入稀釋的注射液中皆屬於本類，顯示藥品使用端也需再教育，以瞭解藥品的正確使用方式。疑似運輸失誤或儲存不當等不易歸咎失誤來源者亦多，兩者合計共 65 件。此外「其他」包括：尚屬正常範圍、因資料不足（如缺批號、無照片或不良品實品）無法調查、應屬單一事件...等。事實上在調

查藥品不良品的過程中，往往有廠商反應因為缺乏不良實品或其照片，導致調查過程僅能猜測原因，不易釐清問題發生根源，故通報端若能提供有關不良品的詳細資訊，也是間接協助廠商提昇品質。由於大部份的不良品是屬於肉眼可辨識的情形，我們也可將通報不良品案件之附件（多為照片）作為通報品質之參考指標，茲列於表五。

由表五得知，不良品通報有附件的件數逐年提升，由於通報中心之前並未特別針對此點宣導，推測可能是由於數位照相的裝置日趨普及、網路頻寬增加、且不良品案件通報系統之線上通報比例較高有關。

結語

藥品不良品通報系統自 93 年啟用，至今已邁入第五年，累計至 97 年 6 月已接獲近九百件藥品不良品通報，其規模已可供分析比較。由於藥品不良品通報系統本身之運作，並不直接回報通報端後續之處理，故以本

表五、95 年至 97 年上半年通報案有附件之比例

年度	通報案總件數	含附件之案件數	百分比
95 年	240	38	15.8%
96 年	313	105	33.5%
97 年 (上半年)	221	117	52.9%

文作為通報回饋，藉以分享資訊與不良品通報者及廠商，藉以參考砥勵，更進一步提昇藥品品質，守護國人健康。

參考資料

1. 全國藥物不良品通報系統（藥品類）資料庫，2003~2008。

2. 「建立藥物回收暨通報回饋機制」，九十五年度計畫報告。
3. 「建立藥物回收暨通報回饋機制」，九十六年度計畫報告。
4. 「建立藥物及化粧品回收暨通報回饋機制」，九十七年度期中報告。

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

專題報導

利用全國藥物不良反應資料庫研究疑似藥物交互作用導致不良反應之案例分析

蘇純慧^{1,2} 盧玲娟^{1,2} 謝右文^{1,3} 顏秀瓊^{1,2}

¹財團法人藥害救濟基金會、²全國藥物不良反應通報中心、³中國醫藥大學附設醫院藥劑部
審稿：林敏雄¹、陳昭姿²（¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院藥劑科 主任）

前言

年齡、性別、基因變異性、急慢性疾病、干擾代謝疾病、使用多種藥物、多位處方醫師、使用治療區間狹窄的藥品、使用代謝酵素之抑制或誘導藥品等皆為增加病患發生藥物不良反應風險的因素。¹ 其中，使用多種藥物、多位處方醫師與使用影響代謝酵素的藥品皆與造成藥物交互作用有關。

文獻探討

造成藥物發生交互作用的機轉可分為兩類：藥動學(pharmacokinetic)與藥效學(pharmacodynamic)。藥動學的交互作用是指某藥物(object drug)於人體內的吸收、分佈、代謝或排除

會因合併使用的另一個藥物(precipitant drug)而改變。(1).影響吸收的方式包含改變腸胃道蠕動、pH值、藥物溶解度、或胃腸道菌叢等。其中於臨床上較重要的是因藥物間的鉗合(chelation)、吸收或離子交換作用造成無法吸收的複合物，例如 tetracycline 或 ciprofloxacin 與二或三價正離子，cholestyramine 與 warfarin 等。(2).改變分佈的機制包含蛋白質結合或受體結合處之競爭。此種交互作用一般而言在臨床上影響不大，但若藥物之蛋白質結合率高或治療區間狹窄則需注意。例如 phenytoin 與 valproic acid 併用時，phenytoin 的解離態會暫時增加，但游離藥品會迅速分佈至組織內而再次達到平衡。(3).

人體的主要藥物代謝器官是肝臟，所含之 cytochrome P450 代謝酵素易因藥物之誘導或抑制而造成交互作用。Phenytoin、carbamazepine 與 rifampicin 為臨床上較受注意的酵素誘導藥物(enzyme inducer)，藉由增加酵素的數量而增加酵素活性，但酵素的生成需要時間，因此藥物交互作用出現時間慢。受影響藥物如 warfarin、cyclosporin、metronidazole、verapamil 以及口服避孕藥等，於併用酵素誘導藥物時應適時調整劑量，一旦誘導藥物停藥後應再次調整劑量，以免毒性產生。相反地，酵素抑制藥物(enzyme inhibitor)則因與其他藥品競爭酵素結合位置，使得另一藥品不易被代謝而血中濃度增加，進而升高副作用發生機率。此交互作用發生與停藥後逆轉所需時間短。臨床上最常見的酵素抑制藥物包括 cimetidine、erythromycin、isoniazid、verapamil、ketoconazole 等。(4)經由腎臟排除的藥品會經過腎小管主動排除與被動再吸收的步驟。當兩種經由相同途徑排除的藥物併用時，其中與蛋白質親

和力較低的藥品會因排除減少而增加濃度。例如治療風濕性關節炎時，病患若同時併用 methotrexate 與 NSAIDs，需小心 methotrexate 的濃度增加。Verapamil 與 digoxin、NSAIDs 與 lithium 併用時亦需注意後者的毒性產生。改變尿液 pH 值則會改變藥物再吸收的過程，例如 sodium carbonate 會使尿液鹼化而降低 quinidine 或 pseudoephedrine 的排除。^{2,3}

藥效學的交互作用為藥理的加成或拮抗作用，藥品的血中濃度並未改變。例如乙型交感神經拮抗劑(β blocker)與鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blocker)為治療高血壓時常見的併用處方。傳統抗組織胺(diphenhydramine)與抗焦慮藥品併用，鎮靜效果增加。Chlorpromazine 與三環抗憂鬱劑 amitriptyline 與抗巴金森氏症之 trihexyphenidyl 併用時，抗膽鹼作用會加成，使得口乾、視力模糊、尿液滯留等症狀明顯。^{2,3}

研究指出藥物交互作用的發生頻率約在 4 至 20%。^{4,5} 眾多因素會影

響藥物交互作用的發生和強度，包含藥品給予的先後順序、併用藥品期間的長短、藥品劑量、藥品劑型、病患之年齡、基因、生活形態、病史、同時併用藥品的多寡等。臨床上，嬰幼兒與老年人較容易遭遇藥物交互作用，尤以老年人多具有罹患慢性疾病且臟器功能降低等因素，屬於高風險群。⁶此外，文獻統計 65 歲以上的病患平均使用 2 到 6 種處方藥品，與 1 到 3.4 種非處方藥。⁷曾有報告指出，不良反應（包含藥物交互作用）發生的機率與所服用的藥物數量有關。^{8,9,10}一篇研究義大利老年病患的文獻甚至發現，不良反應發生的風險相對於服用藥品的數量是以指數方式增加，在 9000 位同時服用 10 種以上藥品的病患不良反應的發生率為 50%。¹⁰

資料來源與分析方法

每筆不良反應通報案件經由收件建檔後，中心藥師將針對可疑藥品、不良反應、不良反應特性、型態、相關性等進行逐筆評估。不良反應特

性則包含不希望的藥理作用、過敏反應、特異體質、生理功能障礙、停用藥物造成、藥物治療失敗、以及藥物交互作用等項，為可複選。藥物交互作用為當懷疑是因藥品併用後，產生藥動學或藥效學之交互作用，因而導致的不良反應。本研究利用自 87 年至 96 年八月全國藥物不良反應通報資料庫，篩選出在不良反應特性項目中，有勾選屬於藥物交互作用的案例，為疑似包含藥物交互作用導致不良反應之案件共 307 筆，同期共接獲 23,766 筆通報案件。每筆通報案件共可含最多四個可疑藥品與三個不良反應。可疑藥品以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)碼譯碼，不良反應則是以 Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology Coding System (MedDRA)做為譯碼工具。

統計案件之可疑藥品與其發生的不良反應，其他分析項目包括通報案件之病患性別、年齡、不良反應之後果(死亡、危及生命、造成永久性殘疾、先天性畸形、導致病人住院、

延長病人住院時間、需做處置以防永久性傷害與其他)、嚴重度(輕、中、重度與無法評估)、通報資料完整性(poor、fair、good data)、以及相關性的判定(參考 WHO causality 定義)等。並回顧 307 筆通報案件，將可疑藥品分成「受影響藥品(object drug)」與「影響藥品(precipitant drug)」。但若非因藥動學改變導致不良反應產生的案例，可能無影響藥品。再參考文獻中記載藥物交互作用之可能機轉，歸納為藥動學(PK)、藥效學(PD)、藥動與藥效學(PK/PD)與未知(Unknown)等四種型態。

分析結果

在疑似因藥物交互作用導致不良反應之 307 筆案件中，男性病患佔 60.9%，女性為 39.1%。病患年齡在 60 歲以上的有 206 筆(67.1%)，其餘為不足 60 歲與年齡未知，平均年齡為 64.5 歲。不良反應後果，以「其他」佔最多(34.5%)，其次為「導致病人住院」與「需做處置以防永久性傷害」分別有 24.1%。經中心藥師評估後的

不良反應相關項目，包括嚴重度分析，以中度佔最多(67.4%)，其次為輕度(16.9%)與重度(13.3%)。案件品質評估方面，fair data 佔 55.4%為最多，good data 佔 41.0%。相關性評估，「極有可能」、「可能」與「確定」共 306 筆，剩餘 1 筆案件為「資料不全」。(表一)

於 307 筆案件中，rifampicin(RMP)、isoniazid(INH)、pyrazinamide(PZA)等抗肺結核藥品併用為可疑藥品的通報為 157 筆，因肺結核用藥有單方與複方藥品(如 Rifater 或 Rifinah)，將各案件之可疑藥品統計排名於表二，rifampicin、isoniazid 與 pyrazinamide 分別為前三名，通報的不良反應則以噁心、嘔吐、倦怠、肝功能指數上升、肝炎或黃疸等肝功能異常之相關症狀為主(92.4%)。

表一、不良反應案件之病患基本資料
與評估項目分析

	案件數 (%)
案件總數	307
案件病患資料	
女	120 (39.1)
男	187 (60.9)
平均年齡	64.5 歲
<1 歲	0 (0)
1-9 歲	3 (0.9)
10-19 歲	4 (1.3)
20-29 歲	12 (3.9)
30-39 歲	11 (3.6)
40-49 歲	26 (8.5)
50-59 歲	35 (11.4)
60-69 歲	58 (18.9)
70-79 歲	87 (28.3)
80-89 歲	60 (19.5)
>90 歲	1 (0.3)
不知	10 (3.2)
不良反應案件後果	
死亡	7 (2.3)
危及生命	18 (5.9)
造成永久性傷害	1 (0.3)
延長病人住院時間	27 (8.8)
導致病人住院	74 (24.1)
需做處置以防永久性傷害	74 (24.1)
其他*	106 (34.5)
嚴重度	

重度	41 (13.3)
中度	207 (67.4)
輕度	52 (16.9)
無法評估	5 (1.6)
通報案件品質	
Good data	126 (41.0)
Fair data	170 (55.3)
Poor data	11 (3.6)
相關性	
可能	99 (32.2)
極有可能	200 (65.1)
確定	7 (2.3)
資料不全	1 (0.3)

* 不良反應後果於 97 年四月始刪除「其他」選項，改為「非嚴重不良反應」。但本研究之資料取至 96 年八月，因此仍為「其他」選項。

表二、疑似因抗肺結核藥品併用造成
不良反應案件之可疑藥品前 5 名

Rank	Generic name	frequency	%
1	Rifampicin	84	25.9
2	Isoniazid	63	19.4
3	Pyrazinamide	54	16.6
4	Rifampicin, pyrazinamide and isoniazid	54	16.6
5	Ethambutol	41	12.6

扣除併用抗肺結核藥物的通報案件後，其餘 150 筆為 warfarin 等心血管藥品或其他藥品產生交互作用而導致的不良反應案件，可疑藥品藥品之第一名為 warfarin (16.4%)，其次為 digoxin (14.0%) 與 aspirin (4.7%)，詳見表三。分析此 150 筆通報案件之不良反應，心搏過慢(包含 sinus bradycardia、junctional bradycardia 等)佔 11.1%，其次為出血的相關症狀(包含血尿、胃腸道出血、腦出血、咳血等)佔 10.6%，嘔吐(4.4%)，解黑便(3.6%)，凝血原時間延長(3.1%)，腎功能異常(包含急性腎衰竭等)、肝功能異常(包含肝炎等)、心搏過速、血鉀過高以及噁心分別佔 2.7%。若逐一審查此 150 筆通報案件發生交互作用的機轉，PK 與 PD 分別佔 39.3%，PK/PD 佔 9.3%，其餘 12.1% 屬未知。

討論

疑似因藥物交互作用發生不良反應的案件，病患平均年齡為 64.5 歲，相較於歷年中心接獲之通報案件的平均 55 歲左右來的高，反應出藥

物交互作用容易在年齡較大的病人產生影響。在嚴重度方面，約 80% 之案件為中和重度，甚至 8.2% 造成死亡與危及生命的不良反應後果，顯示藥物交互作用在臨床上確實不容忽視。

在 307 筆疑似因藥物交互作用發生不良反應的案件中，併用抗肺結核藥品的案件佔 51.1%。儘管 INH、RMP、PZA 皆為具有肝毒性之抗生素，但目前對於新診斷之肺結核病第一線治療方式仍是以服用 INH + RMP + EMB + PZA 2 個月後，再 INH + RMP + EMB 4 個月為主。在有發生肝毒性風險(如已有 B 或 C 肝病史、嗜酒、五十歲以上、懷孕等)或本身已有肝臟疾病的病患，應每月追蹤肝指數。¹¹ 文獻發現 INH 與 RMP 併用肝毒性的發生率相較於單獨使用時增加，¹² 可能與 INH 代謝後產生的 hydrazine 有關。因 RMP 為肝臟酵素誘導藥品，會促進 INH 的代謝，使得 hydrazine 增加，而在動物實驗中 hydrazine 為一具有肝毒性的物質。^{13,14} 另外，美國疾病管制局的研究發

表三、疑似因藥物交互作用造成不良反應案件之受影響藥品前 10 名
(排除併用抗肺結核藥品造成之案件)

Rank	Object drug (generic name)	frequency	%	Precipitant drug
1	Warfarin	35	16.4	Amiodarone, benzbromarone, metronidazole, levofloxacin, propafenone, etc.
2	Digoxin	30	14.0	Amiodarone, carvedilol, furosemide, propafenone, quinidine, etc.
3	Aspirin	10	4.7*	
4	Amiodarone	6	2.8*	
5	Clopidogrel	6	2.8*	
6	Phenytoin	6	2.8	Valproic acid, etc.
7	Diltiazem	5	2.3*	
8	Theophylline	5	2.3	Cimetidine, diltiazem, mexiletine, etc.
9	Cyclosporin	5	2.3	Amiodarone, carbamazepine, clarithromycin, imipenem, ketoconazole, verapamil, etc.
10	Fluvastatin	4	1.9*	

*(PD interaction, 無 Precipitant drug)

現，在治療潛伏肺結核感染時，若併用RMP+PZA有較高肝毒性的發生率，機制不明，¹⁵因此目前以INH單獨使用9個月為治療潛伏性肺結核主要方式。

Warfarin藉由抑制維他命K的還原作用而減少人體內凝血因子，因每個人對於warfarin的反應不同，服用期間利用 prothrombin time(PT)與

international normalized ratio (INR)調整劑量。服用 warfarin 時，所需維持的 INR 依適應症而有不同目標，然而，通常 INR 高於 4 以上時，會增加出血的機率。在 35 筆可疑藥品包含 warfarin 的通報中，27 件有提供不良反應發生時的 INR，平均 INR 為 9.7，其中 20 筆案件的 INR 大於 4。當 warfarin 併用其他亦降低凝血機制的

藥品(如 heparin)，而發生出血相關的不良反應，屬於藥理學上的加成作用。其他藥品會影響 warfarin 代謝的藥品，例如 benzbromarone 或 amiodarone 會抑制 warfarin 的代謝，增加出血的可能性。因此，當 warfarin 已使用一段時間至 INR 穩定時，若需開始服用前述藥品時，warfarin 的劑量應減少 25~30%。¹⁶ 除了藥品，日常生活中的許多食物(例如含維他命 K 豐富的蔬果)與中草藥亦可能與 warfarin 產生交互作用，在病患開始服用 warfarin 時，應給予適當的衛教，以避免 warfarin 藥效不足或過強。

Digoxin 為一治療區間狹窄的心血管用藥，血中濃度高於 2ug/ml、低血鎂或鉀、甲狀腺功能低下或腎功能不全等，為增加其毒性的危險因子。在 30 筆可疑藥品包含 digoxin 的案件中，27 件於不良反應發生時所測得的 digoxin 平均濃度為 2.7ug/ml，其中 22 筆案件之濃度高於 2ug/ml。Digoxin 與排鉀利尿劑(如 furosemide) 為常見於心衰竭病患的併用處方，但排鉀利尿劑可能使得血鉀或鎂降低

而增加 digoxin 的毒性，因此應偵測血中鉀鎂濃度與適當的補充鎂鉀。另外，digoxin 與 amiodarone 亦為具有多種心臟疾病(如心衰竭加心率不整)時的合併處方，但有研究指出當兩者併用一天後，digoxin 的血中濃度會增加 70%。¹⁶ 過去亦有兩者併用發生心跳停止(asystole)與 torsades de pointes 的案例報告。^{17,18} 在此研究 digoxin 與 amiodarone 併用的 9 筆案件中，僅有一件不良反應為心室跳動過快，屬危及生命，其他為心搏過慢、嘔吐、虛弱等 digoxin 中毒症狀。因此，當 digoxin 與 amiodarone 併用時，建議 digoxin 的劑量減半。¹⁶

因現代人飲食與生活習慣的不均衡易患有代謝症候群，statin 類等降血脂藥品即廣泛使用於無法經由改善飲食而降低膽固醇之高血脂病患。目前市面上 statin 降血脂藥物包含 fluvastatin、lovastatin、pravastatin、simvastatin、atorvastatin 以及 rosuvastatin 等。於 97 年美國 FDA 與英國 MHRA 各針對「simvastatin 併用 amiodarone 需注意肌肉溶解症

(rhabdomyolysis)之發生」以及「若 atrovastatin 濃度過高可能增加出血性中風之風險」發佈警訊，我國藥政處亦發佈新聞稿提醒醫療人員注意。因 lovastatin、simvastatin 與 atorvastatin 皆由 CYP 3A4 代謝，當同時服用 CYP 3A4 抑制劑(如 cyclosporin、clarithromycin、itraconazole、fluconazole、isoniazid、verapamil、cimetidine 等)，會使得三種 statin 的血中濃度升高而增加不良反應發生的機率。舉中心接獲的某通報案件來說，一病患具高血脂長期每天服用 simvastatin 40mg，後因心臟移植需服用 cyclosporin，但未調整 simvastatin 的劑量，當兩者併用 10 天後，病患開始出現肌肉酸痛且 CPK 值為 12326IU/L 等肌溶症現象。文獻建議當 simvastatin 與 cyclosporin 必須同時使用時，前者劑量不應超過每天 10mg。¹⁶ 因此醫療人員在處方、調劑與給予藥品時，應小心調整劑量，以降低不良反應發生。而 pravastatin 與 rosuvastatin 因不由 CYP 3A4 代謝，通常為必須併用 CYP 3A4 抑制劑時

的首選降血脂藥品。

根據估計，目前市面上有超過 3 萬種非處方藥，1 千多種的處方藥品成分以及數百種的草藥、維他命與礦物質，藥物交互作用發生的可能性是無法計算的。¹⁹ 一般而言，在有多種藥品選擇的情況下，醫師應首先選擇治療區間大且療效相同的藥品，盡量避免同時處方會產生附加或加成毒性的藥品。²¹ 當有藥動學或藥效學方面的考量時，藥品應從最低起始劑量開始服用後再漸漸增加。某些情況下，偵測藥品血中濃度可為調整劑量的指標之一，但不可全然取代臨床觀察。²² 處方藥品的種類應越少越好。同時服用兩種藥品發生交互作用的風險為 6%，五種藥品併用時為 50%，當八種以上藥品同時使用時，交互作用發生的風險即增加為 100%。²⁰ 處方與調劑同一位病患的醫師與藥劑師也應盡量減少，以降低病患同時服用具有潛在交互作用的藥品的可能性。^{23,24} 然而，在台灣醫療便利且分工精細的情況下，病患通常向不同的醫師看診，發生藥物交互作

用的機會便可能大大增加。

雖然醫師可能會依賴藥師協助降低藥物交互作用的可能性，但是有研究利用 16 種藥物組合成不同併用處方，讓參與試驗的藥師找出潛在的不良反應，在 2 種藥品併用有交互作用的處方中，僅 66% 被受試者發現交互作用，而在 16 種併用藥品的處方中只有 17% 被發現，甚至沒有一位藥師可以找出所有的交互作用。然而，研究發現藥師的年資與識別出藥物交互作用的能力有關，顯示出經驗與訓練的重要性。²⁵ 因此，藉由受過適當訓練的藥師來進行病患用藥教育以及處方的核對，另外再加上使用資訊科技的輔助，應可降低病患發生藥物交互作用的風險。

藥物交互作用導致的不良反應案件甚少通報至主動通報系統。²⁶ 自臺灣不良反應資料庫收件以來至 96 年八月共接獲 23,766 筆通報案件，疑似因藥物交互作用造成不良反應的案件佔約 1.3%。然而，實際比例應再更高，因為許多因素都可能低估了藥物交互作用導致不良反應發生

的可能性。例如，任何藥品都有與其他藥品發生交互作用的機會，除了一般常見與可能造成嚴重後果的藥物交互作用，大多會被忽略。而且，雖然臺灣法規規範嚴重藥物不良反應案件為強制通報，但並未要求通報內容之完整性，以案件完整性的分析結果發現僅 41.0% 之案例為 good data，便可知部分通報案件之內容仍須加強。尤其當通報案件未提供併用藥品時，儘管不良反應的發生可能與交互作用有關，會因資訊的不足而造成評估上的困難。而近年通報中心於各區舉辦之研討會亦針對通報案件之完整性做重點宣導，以期提高通報品質。除了低通報率、通報內容不全與重複通報為研究限制，warfarin 所造成的出血以及 digoxin 的高血中濃度或導致心跳減慢亦可能不需要有交互作用的因素，藥品本身即可導致不良反應的發生，難以與真正因藥物交互作用導致的不良反應案件做區分，為本研究之另一限制。

結論

雖然併用有交互作用的藥品並非禁忌症，但需要降低某一藥品的劑量或是密切偵測相關的檢驗數據等措施，以避免可能發生的不良反應影響使用者的健康。而醫療人員在發現病患因藥物交互作用而發生不良反應時，應收集案件相關之詳細資料，通報至全國藥物不良反應通報中心。

參考資料

1. Ajayi FO, Sun H, Perry J. Adverse Drug Reactions: A Review of Relevant Factors. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1093-101.
2. Hartshorn EA and Tatro DS. Principles of Drug Interactions. In: Tatro DS, editors. *Drug Interaction Facts*. Missouri: Facts and Comparison; 2003. p.xvii~xxvii.
3. Griffin JP and D'arcy PF, editors. *A Manual of Adverse Drug Interactions*. The Netherlands: Elsevier Science; 1997. p.3~80.
4. Laine K, Forsstrom J, Gronroos P, et al. frequency and clinical outcome of potentially harmful drug metabolic interactions in patients hospitalized on internal and pulmonary medicine wards: focus on warfarin and cisapride. *Ther Drug Monit* 2000; 5:503-9.
5. Stockley I. Ed. *Stockley's Drug Interaction*, 5th. London, Pharmaceutical Press, 2002.
6. Routledge PA, O'mahony MS and Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 121-126.
7. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solution. *Drugs Aging* 1994; 4:449-61.
8. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. *Age Aging* 1980; 9:73-80.
9. Davidsen F, Haghfelt T, Gram LT, et al. Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:83-6.
10. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, etc. Is age an independent risk

- factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1093-9.
11. Inge LA, Wilson JW. Update on the Treatment of Tuberculosis. *Am Fam Physic* 2008;78:457-65.
 12. Steele MA, Burk RF, & DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin; a meta- analysis. *Chest* 1991a; 99:465-471.
 13. Beever IW, Blair IA, & Brodie MJ. Circulating hydrazine during treatment with isoniazid rifampicin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13:599P.
 14. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics* 1983; 72:491-499.
 15. CDC: Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR* 2003a; 52(31):735-738.
 16. MICROMEDEX(R). Healthcare Series [computer program] volume 125. USA Thomson. MicroMedex; 2008.
 17. Bajaj BP, Baig MW, & Perrins EJ: Amiodarone-induced torsades de pointes: the possible role of digoxin. *Int J Cardiol* 1991; 33:335-337.
 18. Klein HO, Beker B, DiSegni E, et al: Asystole produced by the combination of amiodarone and digoxin. *Am Heart J* 1987; 113:399-400.
 19. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Car Nurs* 2002;22:22-32.
 20. Kuhn M. Pharmacotherapeutics: A Nursing Process Approach. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1998.
 21. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12:485-94.
 22. Routledge PA, Hutchings AD. Therapeutic Drug Monitoring (TDM). In *The Immunoassay handbook*, 2nd ed. Wild D. London: Nature Publishing Group, 2001.
 23. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to

- known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1112-20.
24. Tambllyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996; 154:1174-84.
25. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1524-9.
26. Thakrar BT, Grundschober SB, Doessegger L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database. *Br J Clin pharmacol* 2007; 64:489-95.

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：李炳鈺 吳明賢 吳瑞美 林美淑 黃小文 陳本源 張峰義 盧玲娟 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 郭壽雄 廖繼洲 顏秀瓊
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
台灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄