

2013
June
vol.42



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



國內
郵資已付
台北郵局許可證
台北字第5936號
雜誌



※本刊物全文電子檔請至http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp

本 | 期 | 內 | 容

最新消息

藥品安全資訊	P.2
一、Azithromycin成分藥品安全資訊	P.2
二、Bevacizumab成分藥品安全資訊	P.3
三、Carbimazole成分藥品安全資訊	P.5
四、Cilostazol成分藥品安全資訊	P.5
五、Cinacalcet成分藥品安全資訊	P.6
六、Nilotinib成分藥品安全資訊	P.7
七、Strontium ranelate成分藥品安全資訊	P.8
八、Thalidomide成分藥品安全資訊	P.9
九、Tolvaptan成分藥品安全資訊	P.10
十、Valproate相關成分藥品安全資訊	P.11
新版全國藥物不良反應通報系統啓用	P.12

專題報導

101年度藥品不良反應通報系統之案件分析	P.13
從氫離子幫浦抑制劑相關之藥害救濟申請案探討其安全性	P.21

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 Reaction in Taiwan

藥品安全資訊

一、Azithromycin 成分藥品安全資訊

美國 FDA 近期發布含 azithromycin 成分藥品之安全資訊，說明該成分藥品可能會引起心臟電位不正常改變，具有導致致命嚴重心律不整之風險。

1. 依據相關文獻報告，發現該藥品可能引起心臟電位不正常改變，具有導致致命心律不整之風險，尤其是已有 QT 間距延長、低血鉀或低血鎂、心跳低於正常值、或使用特定藥物治療心臟節律異常或心律不整的病人。
2. 美國含該成分藥品仿單並已於 102 年 2 月修訂內容，於「警語與注意事項」欄位「加強說明」有關延長 QT 間距、torsades de pointes 等風險。

食品藥物管理局後續措施：

1. 經查我國核准之該成分藥品仿單已於「注意事項」處刊載「曾有報告指出，巨環類藥品與 QT 間距呈現拉長之心室性心律不整有關，包括心搏過速與 torsades de pointes。對於 QT 間距有延長傾向的病患，或是正在服用已知會拉長 QT 間距的他種藥物的患者，必須謹慎使用 azithromycin」；「上市後經驗」處亦已註明「心血管系統：低血壓、心悸、曾有包括心室性心搏過速之心律不整的報告，尚有極少數關於 QT 延長以及 torsades de pointes 的報告」。
2. 食品藥物管理局將持續密切監視國內外該成分藥品相關安全訊息，並將隨時進行瞭解，評估是否需有進一步管控措施。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方 azithromycin 應考慮可能發生 torsades de pointes 及致命心律不整的風險，特別是有較高風險的病人，包括：
 - ◆ 已知有 QT 間距延長、曾發生 torsades de pointes、先天性 QT 間距延長、心律不整、無法補償之心臟衰竭（uncompensated heart failure）的病人。
 - ◆ 正在服用已知會造成 QT 間距延長藥品的病人。
 - ◆ 病人目前正處於可能引起心律不整的臨床狀態，例如未矯正的低血鉀或低血鎂、嚴重的心跳徐緩、或目前正在服用 Class IA（如 quinidine, procainamide）或 Class III（如 dofetilide, amiodarone, sotalol）的抗心律不整藥品。
2. 年紀較大或目前有心血管疾病的病人較有可能因服用抗心律不整藥品導致 QT 間距延長。
3. 如選擇其他替代抗生素治療時，例如巨環類或 fluoroquinolone 類抗生素，亦需考量潛在 QT 間距延長或發生其他不良反應之風險。



病人應注意事項：

病人不可自行停藥，於接受該成分藥品治療後，如有任何疑問或不適（如心跳不正常、呼吸困難、頭暈等症狀），應儘速回診洽詢開立處方之醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>



二、Bevacizumab 成分藥品安全資訊

2013 年 5 月 2 日加拿大衛生部（Health Canada）發布 bevacizumab（Avastin®）成分藥品可能會引發壞死性筋膜炎之風險。

1. Avastin® 曾於臨床試驗及上市後通報發現有引起壞死性筋膜炎的案例，其中包括死亡案例。羅氏大藥廠全球已接獲 52 例上述相關案例，其中有 17 件致命性的案例。
2. 壞死性筋膜炎是一種罕見但危及生命的軟組織感染，其臨床表現為淺筋膜及皮下組織迅速擴散壞死。免疫功能低下及糖尿病患者發生壞死性筋膜炎的風險較高。
3. 壞死性筋膜炎的通報案例發生於各種使用 Avastin® 治療癌症的病人，約有三分之二的通報案例是大腸直腸癌病人，有 21 名病人在發生壞死性筋膜炎之前曾有腸胃道穿孔、瘻管形成或傷口感染併發症。所有的病人除了使用 Avastin® 外也有接受其他的化學治療，其中部分病人並無任何其他風險因子。
4. 加拿大衛生部（Health Canada）與羅氏大藥廠建議當診斷為壞死性筋膜炎時，應立即停用 Avastin®，並接受適當治療。此外，該藥品仿單將加刊相關安全訊息。



食品藥物管理局後續措施：

原廠（羅氏大藥廠股份有限公司）已向食品藥物管理局提出更新相關仿單安全性資訊之申請。



醫療人員應注意事項：

醫師處方 bevacizumab 藥品應注意病人服藥後之不良反應發生情形，若診斷為壞死性筋膜炎時，應立即停用 bevacizumab，並接受適當治療。



病人應注意事項：

1. 壞死性筋膜炎的症狀發展非常迅速，可能發生於輕微皮膚損傷或手術後 24 小時內，症狀包括：患處突然劇烈疼痛、發燒、發紅、腫脹、發熱、皮膚長水泡、脫皮、患處脫色、意識混亂、昏厥、頭暈。
2. 若發生以上或其他異常徵兆或症狀時，應儘速與醫師或醫療人員聯繫。



相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/28921a-eng.php>

三、Carbimazole 成分藥品安全資訊

全國藥物不良反應通報中心接獲病人疑在服用含 carbimazole 類之藥品於轉換廠牌後，產生頭痛、頭暈與皮膚起疹之不良反應案件。

1. 含 carbimazole 成分藥品仿單已刊載，病人於使用初期可能會產生皮疹或頭痛之情形。
2. 依據目前現有不良反應通報資料無法確認病人之不良反應與更換廠牌相關，惟建議醫療人員於病人更換 carbimazole 類藥品廠牌時，宜監測病人甲狀腺功能，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。



食品藥物管理局後續措施：

食品藥物管理局將持續追蹤病人服用 carbimazole 成分所造成之不良反應案件後續通報情形。



醫療人員應注意事項：

處方含 carbimazole 成分藥品後，宜監測病人甲狀腺功能，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。



相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

四、Cilostazol 成分藥品安全資訊

歐盟（EMA）近期發布含 cilostazol 成分藥品之安全資訊，說明該成分藥品應限縮使用於特定情況，並注意不良反應情形的發生與交互作用的風險。

歐盟的人用醫藥品委員會（CHMP）經評估後建議：

1. 應注意含 cilostazol 成分藥品可能引起心臟或嚴重出血方面之不良反應，並說明該成分藥品僅使用於特定病人族群時，其臨床效益才會大於其風險。

2. Cilostazol 應只限用於間歇性跛足病人在改變生活型態後，如運動、健康的飲食及戒菸，仍然未改善症狀者。
3. Cilostazol 不應用於有嚴重心律過快之心律不整、不穩定心絞痛、心臟病發作、或曾做過心臟繞道手術，或同時併服兩種以上抗血小板或抗凝血藥品之病人，如 aspirin 與 clopidogrel。
4. 醫師需注意 cilostazol 與其他藥品併用時，可能具有交互作用的風險；若與強效 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制劑藥品併服，須降低 cilostazol 劑量。
5. 建議醫師於病人下次回診時，評估病人是否適合繼續服用 cilostazol。



食品藥物管理局後續措施：

食品藥物管理局將儘速蒐集彙整國內外相關資訊，進行含 cilostazol 成分藥品之臨床效益與風險再評估。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理局未有進一步評估結果前，請醫師謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。



病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。



相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001746.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

五、Cinacalcet 成分藥品安全資訊

美國 FDA 及 Health Canada 近期發布 18 歲以下兒童使用含 cinacalcet 成分藥品可能會導致低血鈣而引起死亡之風險。一項由國外 Amgen 藥廠進行含 cinacalcet 成分藥品小兒臨床試驗，因接獲一名 14 歲受試者因發生血鈣過低而死亡的通報，故停止該成分藥品所有的小兒臨床試驗，然而目前尚未確定此個

案死因與該藥品之關聯性。美國 FDA 及 Health Canada 並同時提醒醫療人員和民眾，該藥品並未核准使用於 18 歲以下病人。



食品藥物管理局後續措施：

經查，我國並未參與該藥品之小兒臨床試驗，經查該成分藥品中文仿單已刊載低血鈣之相關安全訊息，於「特殊族群」之「幼年病童」處註明「在年齡 <18 歲的病人並未研究其藥物動力學特性」；於「注意事項」之「幼年病童使用」處註明「對小兒的安全性及有效性尚未確立」。食品藥物管理局將持續密切監視該藥品之臨床效益及風險，必要時啟動藥品安全性再評估。



醫療人員應注意事項：

1. 該成分藥品如因臨床之必要使用於 18 歲以下病人，應審慎評估其臨床效益及風險。
2. 應注意病人使用該藥品後可能發生低血鈣之相關症狀，如癲癇、心跳不規則、不自主肌肉收縮及麻痺等。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm341255.htm>

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/25849a-eng.php>

六、Nilotinib 成分藥品安全資訊

加拿大衛生部（Health Canada）近期發布含 nilotinib 成分藥品可能引起粥狀動脈硬化相關疾病風險之安全訊息。於臨床試驗及上市後經驗中皆發現，使用 nilotinib 成分藥品曾有發生動脈粥狀硬化相關疾病的案例，如：周邊動脈阻塞性疾病、股動脈狹窄、冠狀動脈狹窄、頸動脈狹窄及腦血管意外等。建議病人於治療期間應監測動脈粥狀硬化相關疾病的症狀，且於治療前及治療期間應密切監測血脂和血糖。並說明將於該成分藥品仿單之警語、注意事項及上市後

不良反應等處更新上述安全資訊。



食品藥物管理局後續措施：

原廠（台灣諾華股份有限公司）近期已向食品藥物管理局主動申請該成分中文藥品仿單更新，加註「動脈硬化閉塞症」、「周邊動脈阻塞性疾病」、「血栓」……等相關內容，亦將加註有關建議監測患者血脂生化數值等相關事項。



醫療人員應注意事項：

建議醫師於病人使用 nilotinib 成分藥品治療前及其治療期間，應密切監測血脂和血糖，並注意病人是否出現動脈粥狀硬化相關疾病之症狀。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26651a-eng.php>

七、Strontium ranelate 成分藥品安全資訊

2013 年 4 月 26 日歐盟 EMA 發布，依據相關研究發現 strontium ranelate 比起安慰劑有較高引起心臟發作之風險，但並未增加死亡率風險。因此，建議該藥品僅限用於治療患有嚴重骨質疏鬆症且具有高骨折風險之停經後婦女或男性；此外，當病人有心臟或循環系統問題時，應限制使用，以減低心臟風險，EMA 並提醒醫療人員：

1. Strontium ranelate 限用於治療患有嚴重骨質疏鬆症且具有高骨折風險之停經後婦女或男性。
2. Strontium ranelate 禁用於現在或過去曾患有缺血性心臟疾病、周邊動脈疾病、腦血管疾病或高血壓控制不良之病人。
3. 醫師開立 strontium ranelate 時，需於治療前及治療期間定期審視病人是否有發展心血管疾病之風險。
4. 當病人出現缺血性心臟病、周邊動脈疾病、腦血管疾病，或高血壓控制不良

時，應停止服用 strontium ranelate。



食品藥物管理局後續措施：

我國該藥品許可證持有廠商已向食品藥物管理局說明，將主動修訂該藥品中文仿單內容。



醫療人員應注意事項：

請醫師謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。



病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

八、Thalidomide 成分藥品安全資訊

2013 年 5 月 1 日加拿大衛生部（Health Canada）發布 thalidomide 成分藥品可能引起動脈栓塞之風險，並要求其仿單加刊相關內容，警訊重點摘要如下：

1. 曾有病人使用 thalidomide 藥品發生動脈栓塞之通報案件，例如心肌梗塞、腦血管意外和暫時性缺血性發作等，且特別容易發生在治療的前 5 個月內，有時甚至有致命的危險。
2. 動脈栓塞的危險因子，除了潛在性的惡性疾病、年齡 65 歲以上及男性外，還包括高血脂、高血壓、糖尿病、肥胖、腎臟疾病和抽菸。
3. 醫療人員需注意觀察病人是否有動脈栓塞的徵兆與症狀；具血栓危險因子的病人建議給予血栓預防治療。

4. 若發生可能發展中風或是心臟病發作的症狀，病人需被告知並尋求醫療協助。衛教病人預防血栓形成相關事項，特別是有其他血栓危險因子的病人。



食品藥物管理局後續措施：

食品藥物管理局將彙整國內外相關資料，進行該藥品之安全性再評估。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理局未有進一步評估結果前，請醫師謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。



病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。



相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26871a-eng.php>

九、Tolvaptan 成分藥品安全資訊

2013 年 4 月 30 日美國 FDA 發布有關含 tolvaptan 成分藥品可能會引起肝臟傷害，發生導致肝臟移植、甚至死亡之風險。

Tolvaptan 不應服用超過 30 天，且有潛在性肝臟疾病的病人不應服用，因為可能會引起肝臟傷害，發生導致肝臟移植、甚至死亡之風險。建議：

1. 病人如出現肝臟疾病的徵兆，應停止服用 tolvaptan。
2. 一般病人服用 tolvaptan 天數不可超過 30 天。
3. 有潛在性肝臟疾病（包括肝硬化）的病人應避免服用 tolvaptan。
4. 病人需注意 tolvaptan 可能會引起肝臟疾病，包括危及生命的肝衰竭，若服藥過程有任何疑慮請與開方醫師聯繫。



食品藥物管理局後續措施：

原廠（臺灣大塚製藥股份有限公司）已主動向食品藥物管理局提出說明，並預計今年 6 月申請仿單更新事宜。



醫療人員應注意事項：

如病人需長期使用含該成分藥品（超過 30 天），或有潛在性肝臟疾病時，提醒醫師於開立處方前，應謹慎評估病人臨床治療效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形，特別是肝臟疾病方面的風險。



病人應注意事項：

病人於接受該成分藥品治療期間，如有任何疑問或不適，應儘速回診洽詢開立處方醫師，切勿自行停藥。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350185.htm>

十、Valproate 相關成分藥品安全資訊

美國 FDA 近期發布將 valproate 相關成分抗癲癇藥品用於預防懷孕婦女之偏頭痛列為禁忌。

1. 根據 NEAD 試驗，在母親孕期暴露於 valproate 相關成分藥品的孩童，相較於母體暴露於其他抗癲癇藥品的孩童，6 歲時有較低的智商（IQ scores）。
2. 美國 FDA 要求廠商修改該成分藥品仿單，包括：
 - (1) 將該類成分藥品用於預防懷孕婦女之偏頭痛列為禁忌，並建議適孕年齡之女性，除非為必要之醫療處置，否則不應服用該成分藥品；若需服用時，亦則應採取避孕措施。
 - (2) 將該類成分藥品用於偏頭痛的孕婦用藥安全級數從“D”級提升為“X”級，但用於治療癲癇及躁鬱症躁期的孕婦用藥安全級數仍維持“D”級。



食品藥物管理局後續措施：

1. 經查國內中文仿單已於「懷孕婦女」及「具生育能力之婦女」章節處載明：「母親服用 sodium valproate 所生的小孩，據報告指出，畸形的比例是一般小孩（約 3%）的三至四倍……資料顯示於懷孕期間（in utero）暴露於 sodium valproate 的幼兒，可能與發展遲緩的發生機率相關……除非明確必要（及其他治療無效或不能耐受情況下），懷孕期間或具生育能力之婦女不應使用本藥物……」等相關內容。
2. 食品藥物管理局將彙整國內外相關資料，針對該藥品進行相關安全性再評估。



醫療人員應注意事項：

1. 在食品藥物管理局未有進一步評估結果前，**不建議該類成分藥品使用於治療懷孕婦女之偏頭痛。**
2. 醫師處方該類成分藥品於適孕婦女前，應詢問病患是否懷孕，謹慎評估其臨床治療效益與風險，並告知懷孕期間使用該類成分藥品可能之風險，必要時提醒病人採取相關避孕措施。



病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。



相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350868.htm>

新版全國藥物不良反應通報系統啟用

新版全國藥物不良反應通報系統已於 102 年 4 月 22 日起正式啟用（<https://adr.fda.gov.tw>）；透過系統內建之功能，協助通報者管理所有線上通報案件資訊，並提升案件通報品質及資料使用效率。

惠請通報者多加利用**線上通報系統**，詳細提供案件相關資訊，以利提升通報品質。

101 年度藥品不良品通報系統之案件分析

蔡雅婷¹、陳文雯¹、謝右文²、翁菀菲¹

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

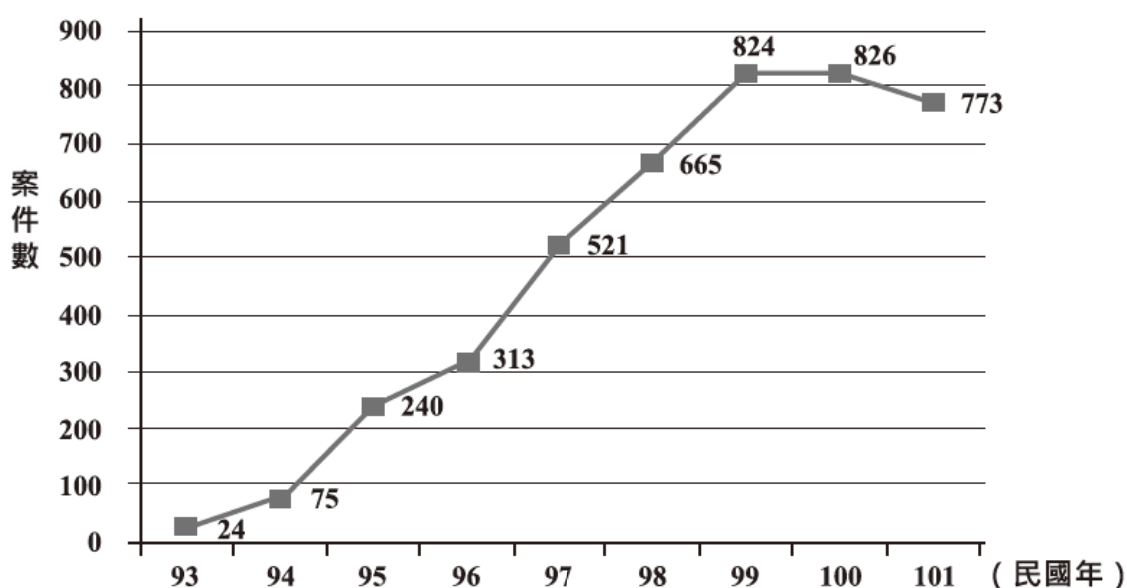
前言

藥品不良品之通報與回收作業是確保上市後藥品品質相當重要的一環，藉由通報系統之建置，協助醫事人員、民眾於發現不良品時進行通報，若不良藥品經評估具一定之危害風險，即時進行回收以阻絕不良品與民眾接觸。衛生署於民國93年委託財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱本會）執行藥品不良品通報、案件評估、回收執行情形通報作業及相關之宣導活動，94年至98年繼續委託本會執行為期三年與二年之計畫，將通報範圍由藥品擴展至藥物（即藥品與醫療器材）及化粧品。99年制定高風險藥品不良品定義與通報案件依不同風險程度執行之作業流程，100年開始進行案件之通報時效與品質評估，並成立藥品品質諮議會，針對進行矯正

預防措施後仍被通報之不良品，提案討論以協助廠商改善藥品品質。101年度之計畫除著重於不良品通報之品質與時效外，亦協助食品藥物管理局追蹤廠商不良品案件回覆情形與不良品改進狀況。

通報案件分析

本報告利用藥品不良品通報系統之資料庫，擷取101年1~12月間通報案件分析，分析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圖一，101年共接獲773件通報，相較100年826件通報，呈現約略減少之現象。通報來源醫療院所之分類是以健保局之醫事機構特約類別為準，由表一可知，藥品不良品通報以醫院之通報件數占絕大多數，占97.41%，其餘之通報來源如社區藥局、診所、廠商與民眾則少於3%。



圖一 歷年藥品不良品通報案件數

表一 通報來源分析

通報來源	案件數 (比例)
醫學中心	209 件 (27.04%)
區域醫院	352 件 (45.54%)
地區醫院	192 件 (24.84%)
診所	8 件 (1.03%)
廠商	4 件 (0.52%)
民眾	6 件 (0.78%)
社區藥局	2 件 (0.25%)
總計	773 件 (100%)

藥品不良品通報表之內容大致可分為：通報者資料、不良品資料與不良品缺陷之描述。通報中心接獲藥品不良品案件後，除檢視通報資料是否完整，並評估通報案件之產品不良型態、風險等級、通報品質與時效。

通報中心依據不良品照片與產品缺陷之描述，評估通報者勾選之

產品不良型態是否正確。產品不良型態可區分為藥品包裝、外觀異常、雜質 / 異物、藥品標示、操作發生相關問題、未達預期效果與其他部分。101 年共接獲 773 件案件，其中有 39 件同時出現兩種不良型態，故不良型態件數以 812 件計數，藥品不良品之產品不良型態分析如表二。

表二 藥品不良品之產品不良型態分析

產品不良型態		小計	件數
藥品包裝	空包	75	314 (38.67%)
	外漏 / 外溢	63	
	瓶口未密封	11	
	產品包裝不全	10	
	容量 (數量) 不足或錯誤	22	
	鬆脫	15	
	容器破裂	34	
	無法開啟 / 使用	12	
	外包装異常	72	
外觀異常 (非包材)	顏色異常	94	317 (39.04%)
	發霉	1	
	碎裂 / 破損 / 缺損	112	
	受潮 (潮溼)	17	
	結塊	12	
	油水分離	0	
	外漏外溢	31	
	藥品黏在一起	1	
	外觀不良	28	
	結晶析出	11	
大小異常	10		
雜質 / 異物	毛髮	6	83 (10.22%)
	異物混入藥品內	65	
	異物接觸藥品表面 (未混入藥品內)	12	
藥品標示	塗改有效期限	0	26 (3.20%)
	標示不清	4	
	無標示 / 無標籤	16	
	缺批號或效期	3	
	標示錯誤	3	
操作發生相關 問題	無法依說明使用	44	53 (6.53%)
	雙 / 三腔軟袋於操作前 / 中破損漏液	4	
	針管與針頭接合處無法密合	1	
	插針不密合	4	
未達預期效果	未達預期效果	5	5 (0.62%)
其他	錠劑劑型經開瓶後發現內容物為透明水狀物	1	14 (1.72%)
	患者反應該品有異味	5	
	針頭歪斜	1	
	裝液體容器有腐蝕現象	1	
	服用後產生不適感	1	
	量取水量之針筒無刻度	1	
	藥膏有顆粒感	1	
	藥品加入藥袋後產生變形膨脹	1	
	Dissolution test 不合格	1	
	藥廠出貨混藥	1	
合計		812	812 (100.0%)

由表二中可知，產品不良型態以「外觀異常（非包材）」為最大宗，占 39.04%，係指藥品本身之異常情形，細項常見有碎裂 / 破損、顏色異常、外觀不良（如錠劑大小不一、錠劑上字體不清、膜衣包覆不完整）等，其中碎裂 / 破損居所有產品不良型態細項之冠，共 112 件。產品不良型態其次為「藥品包裝」，占 38.67%，此部分係指包材或包裝過程異常所導致，其細項如空包、外漏 / 外溢等，此部分亦可能為運輸不當所導致，如容器破裂。通報評估為「雜質 / 異物」部分占 10.22%，係指異物混入藥品內，或異物未混雜藥品內，但與藥品接觸。「操作發生相關問題」占 6.53%，為藥品於操作過程發生異常，導致無法正常使用，常見如產品設計之藥粉與藥液無法順利混合，藥噴劑無法噴出，藥膏內含物無法擠出，此部分可能為產品品質不良，抑或人員操作不當。其他產品不良型態「藥品標示」、「未達預期效果」、「其他」（未能歸類於上述者）則占較少比例。

食品藥物管理局（以下簡稱 TFDA）於 99 年度訂定通報案件之風險分級，風險分級主要考量為不良藥品對消費者之危害與感受不良程度，其次為違反 GMP 相關管理程

度，高風險不良品之定義如表三。將高風險之不良品依劑型分類分為注射製劑 / 眼用製劑、口服製劑與外用製劑，包含產品有變質疑慮或摻有雜質，另若標示錯誤者也屬高風險之不良品。101 年 8 月，TFDA 於高風險（A-class）定義分級表中，針對可能導致嚴重醫療後果且與製程相關者，特提升分級將之增列為高風險（A⁺-class），促使廠商即刻處理危急案件。通報中心除進行通報之不良藥品風險等級評估，並依風險等級（高風險（A、A⁺）、非高風險高通報率、非高風險低通報率）進行不同作業流程，不僅可加速高風險案件處理效率，並可減少廠商逐案回覆之負擔。101 年共接獲 773 件案件，評估屬高風險者共 181 件（23.42%）。

根據藥物回收作業實施要點，藥商於有事實足認其提供之藥物有危害使用者安全與健康之虞時，應依本要點回收市售品。通報中心評估屬高風險之案件，由食品藥物管理局發文告知廠商此一不良品訊息，請其提出調查報告及矯正預防措施（CAPA, Corrective and Preventive Action），並評估是否主動回收。101 年度全國藥品回收共 77 件，因通報藥品不良品系統而進行回收共計 27 件，回收原因如表

四，其中因通報含「雜質 / 異物」導致回收最多，共 13 件，其次為「顏色異常」8 件、「受潮 / 結塊」4 件、

「藥錠厚度不均」2 件。27 件回收中，廠商進行主動回收共 24 件，被動回收 3 件。

表三 藥品不良品高風險之定義

製劑分類	檢體外觀
I. 注射製劑 / 眼用製劑 (無菌製劑)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 未開封或以注射劑之溶媒溶解後有雜質 / 異物。(若已拆封的注射劑出現之雜質 / 異物確認為膠塞，則不列入高風險)。 2. 有明顯變色、混濁、沉澱、潮解或分解。 3. 封口不完整或安瓶裂痕。 4. 混雜他藥。 5. 標示錯誤 (包含品名、劑量、含量成分)。
II. 口服製劑	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療指數狹窄成分藥品：錠劑厚度不均或膠囊充填量明顯不足。(非治療指數狹窄者，則不列入高風險)。 2. 易變質藥品顏色異常。 3. 有雜質 / 異物。 4. 口服液劑產生未預期之明顯變色、混濁或沉澱。 5. 混雜他藥。 6. 標示錯誤 (包含品名、劑量、含量成分)。
III. 外用製劑	<ol style="list-style-type: none"> 1. 未使用前有雜質 / 異物。 2. 明顯變色、油水兩相分離。 3. 混雜他藥。 4. 標示錯誤 (包含品名、劑量、含量成分)。

註：A⁺ 級高風險藥品不良品定義

高風險藥品不良品中具嚴重醫療後果且較有可能與製程相關者，增列為 A⁺ 級，範例如下：

- (1) 注射製劑或無菌製劑，未操作 / 未使用前發現有雜質異物者。
- (2) 混雜他藥 (混藥)。
- (3) 藥品之品名、劑量或含量成分之標示錯誤。

表四 藥品不良品案件回收原因分析

回收原因	回收件數 (百分比)
雜質 / 異物	13 (48.15%)
顏色異常	8 (29.63%)
受潮 / 結塊	4 (14.81%)
藥錠厚度不均	2 (7.41%)

通報中心將接獲之各通報案件進行時效與品質評估，期醫療院所於加強通報件數之外，亦能即時通報以便衛生單位迅速進行處理，減少民眾接觸不良品造成傷害。另通報者若能提供不良品照片與樣品，則有助於廠商掌握不良品狀況而釐清原因、進行改善。中心評估通報品質之項目有：(1) 不良藥品資料之完整性（必填欄位：藥品商品名、許可證字號等）、(2) 不良品缺陷之詳細描述是否完整、(3) 是否提供不良品檔案照片、(4) 是否可提供不良品樣品以供廠商或 TFDA 檢驗之用、(5) 通報者是否提供此不良藥品之初步評估。通報中心分析統計藥品不良品通報件數及時效性佳之醫療院所名單提供 TFDA 參考，作為獎勵依據，具有鼓勵即時通報、增進通報品質之正面意義。

討 論

藥品不良品通報自 93 年試辦接

獲 24 件至 100 年 826 件，呈現逐年增長，顯見推廣已具成效。101 年共接獲 773 件通報案件，相較 100 年 826 件出現約略減少之現象，分析案件數無持續增加之原因為廠商接獲中心轉知之通報案件後，審視藥品製程出現問題之處，並落實提出之矯正預防措施，有效減少不良品產出之機率。中心針對 100 年某幾項高通報率之不良藥品進行統計分析，資料結果顯示今年其相關通報案均有明顯降低之現象，故應為執行矯正預防措施後得到顯著改善。另推測，今年新修訂關於限縮廠商回覆有關不良品清查與調查時間及迅速發布回收訊息等作業，可免於其它醫療院所相同不良品案件再次通報，此亦為案件數無成長之可能因素。

由表一之通報來源分析，得知大多數案件的通報來源以醫院為主（包含醫學中心、區域醫院與地區醫院），而社區藥局、診所之通報

則極少，顯示本系統在基層醫療單位之推動仍有待加強。現今也鼓勵廠商於發現不良品時，主動通報本系統，除表示廠商對產品品質負責，也有利於主管機關快速獲知訊息採取行動。另，衛生局若稽查發現不良品與偽禁藥，則可由衛生機關專用之「藥物及化粧品不良品衛生機關線上通報系統」進行通報。

通報中心設立藥品品質諮議會，針對進行矯正預防措施後仍被通報之不良品進行提案，由專家評估廠商回覆之調查報告與矯正預防措施是否恰當，會後將評估結果與建議彙整，作為食品藥物管理局後續處理之參考，並期待能協助廠商改善藥品品質，落實上市後藥品品質監控政策。

經由本通報系統發現的藥品品質問題，具技術性及科學性層面，經專家討論後亦可回饋給廠商做為改善品質之依據。例如「外觀異常」之產品不良型態中，某雙合設計輸注液在未開封使用前，藥品內容物即呈現變色現象，廠商表示此狀況不影響藥品品質。經提案評估，專家分析造成藥液變色之各種原因，基於安全疑慮，建議廠商提供藥液變色不影響其藥效及安全性之相關資料，並應將「品質風險管理」納入該產品之製造、儲存與運銷中，

進行全面檢討，以有效杜絕不良品產生。「藥品包裝」部分，接獲某輸注液發生外溢達 14 件，廠商回覆表示係軟袋封合不良，疑為機器設備老舊所致，經諮議會專家評估認為封合不良導致出現微小洩漏，恐使微生物汙染的風險增加，故建議廠商在未徹底改善產品瑕疵情形前，暫停以舊設備生產該產品並進行回收。「雜質 / 異物」部分，有一藥品被通報疑似含有黑色膠塞沉澱物，占最大宗共計 18 件，中心評估為非高風險高通報率之案件，廠商回覆已著手進行膠塞品質改善之矯正預防措施，若該產品執行後仍無法有效降低不良率，亦擬提案至諮議會討論之。「操作發生相關問題」中，某噴霧劑因「無法依說明使用：產品不易操作，藥液無法噴出」被持續通報，廠商表示產品儲存一段時間，液體會轉變為凝膠狀態，需藉由充分振搖瓶身或以熱水沖洗噴霧裝置，以排除阻塞現象。專家評估中文仿單記載不及原文詳細，故建議廠商參照原文仿單修正中文仿單，並應有完整使用說明圖示、統一提供各醫療院所病人使用說明書，詳述使用說明以及故障排除之方式，迄今該相關通報案件已逐漸降低，顯示不良瑕疵已獲得改善。

101 年度全國藥品回收共 77

件，因通報藥品不良品系統而進行回收共計 27 件，占總回收案件數的三分之一，為相當重要來源之一，其中因通報含「雜質 / 異物」導致回收最多，如注射劑中含有雜質，此部分通常對人體之危害較大，故為藥品回收之主要原因。



結語

藥品不良品通報系統自 93 年啟用，至今已邁入第十年，累計至 101 年 12 月底止已接獲 4,261 件藥品不良品通報，為國內藥品品質可供分析統計之重要系統。觀察歷年通報中心接獲之通報案件數，近幾年來皆有相當之通報案件量，雖然目前我國對於不良品通報，未有明文規定之強制措施，但近幾年醫療人員對此通報系統已有更深入的認識，並已提升對此系統之信賴感，方能於第一時間發現不良品時，即時配合主動通報，以阻絕民眾接觸品質不佳醫藥品之機會。未來除持續收案與推廣外，亦著重於通報品質、專案分析以及廠商回覆之評估與追蹤，期待更進一步提升藥品品質、保障民眾用藥安全。



參考資料

1. 全國藥物不良品通報系統（藥品類）資料庫。
2. 101 年度「建立藥物（含療效等）、化粧品不良品通報及評估機制」計畫報告。
3. 蕭燭毓等。藥品不良品通報系統之案件分析。藥物安全簡訊 2011；37：14-19。
4. 藥物回收作業實施要點。

從氫離子幫浦抑制劑相關之藥害救濟申請案探討其安全性

巫蕙宜、遲蘭慧、翁菀菲

財團法人藥害救濟基金會



前言

氫離子幫浦抑制劑 (Proton-pump inhibitor, PPI) 自 1980 年代問世以來，目前已是治療胃酸相關疾患的首選藥物。氫離子幫浦抑制劑類的成分有數種，包括 omeprazole、esomeprazole、lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole 等，有口服及注射兩種劑型，國內核准藥證約 80 張。衛生署核可之適應症包括：合併二種適當之抗微生物製劑治療與幽門螺旋桿菌相關之消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度及嚴重逆流性食道炎、Zollinger-Ellison Syndrome。

PPI 乃藉由阻斷細胞膜上 H⁺/K⁺ ATPase 之活性，阻止氫離子從壁細胞分泌至胃內，因此對任何刺激訊息引起的胃酸分泌都有抑

制作用，效果較 H₂ 拮抗劑更為有效及持久。此類藥物常見的副作用為腹痛、噁心、嘔吐等，屬於安全性較高的藥品，然而其仍有嚴重但罕見的不良反應，包括史蒂文生氏強生症候群、骨質疏鬆、低血鎂等，機率雖然不高 (<1%)，但一旦發生卻有相當程度之危險性。本文即就歷年來疑似因使用 PPI 藥物引發嚴重藥物不良反應^註之藥害救濟案例進行分析並探討其安全性。



資料分析

彙整民國 88 年到 101 年間經衛生署藥害救濟審議委員會審定之藥害救濟申請案，包括病歷資料以及審議會之審議結果等，分別以 Microsoft Excel 匯整資料並以 PASW 16.0 版本進行統計分析。

註：係指因藥物不良反應導致死亡、障礙或嚴重疾病之情形。其中「嚴重疾病」之定義係依據民國 89 年衛署藥字第 89037926 號公告。



結果

自民國 88 年至 101 年 10 月完成審議之 1,780 案件中，有 16 例申請 PPI 相關之藥害，其中 15 例被評定為與使用 PPI 造成嚴重不良反應有關，其中男性 8 例（53.3%），女性 7 例（46.6%），年齡範圍從 29 歲到 85 歲（平均年齡為 66.8 歲）。依年齡級距來看，70 歲以上占最多，計 10 例（66.6%）。在其申訴之藥物不良反應類型中

（表一），1 例為代謝及營養方面之異常（低血鎂）；14 例涉及皮膚方面之不良反應，其中被診斷為 Stevens-Johnson syndrome（SJS）有 8 例（有 1 例並合併有顆粒性白血球與血小板低下之情形）、Toxic Epidermal Necrolysis（TEN）為 3 例、多型性紅斑為 2 例、藥物疹為 1 例。其中更有 7 例（46.6%）為死亡案例，其餘則為嚴重疾病（8 例，53.3%）。

檢視此 15 件案例之處方目的，

表一 88-101 年度經審定疑似 PPI 引起藥害之申請案資料

個案	性別	年齡 (y/o)	使用之 PPI	申訴之藥害	使用時間	併用藥物
1	女	75	Omeprazole	TEN	27 天	
2*	女	79	Pantoprazole	SJS	9 天	
3	男	38	Esomeprazole	TEN	12 天	
4*	女	58	Lansoprazole	SJS	17 天	Clopidogrel Celecoxib
5	女	80	Esomeprazole	Drug eruption	38 天	
6	女	29	Esomeprazole	EM	28 天	
7*	男	85	Lansoprazole	SJS	29 天	
8*	男	82	Omeprazole	TEN	9 天	
9	男	71	Esomeprazole	SJS	12 天	
10*	男	76	Omeprazole	SJS	23 天	
11*	男	73	Lansoprazole	SJS	8 天	
				leucopenia		
				thrombocytopenia		
12*	男	81	Omeprazole	SJS	45 天	
13	女	85	Lansoprazole	SJS	41 天	
14	女	44	Esomeprazole	EM	18 天	
15	男	47	Lansoprazole	hypomagnesemia	1064 天	

* 為死亡案例

SJS：Stevens-Johnson syndrome，史蒂文生氏強生症候群

TEN：Toxic Epidermal Necrolysis，毒性表皮壞死溶解症

EM：Erythema multiforme，多型性紅斑

因上消化道潰瘍、出血而使用者有 12 例（80%），因逆流性食道炎使用者有 3 例（20%），皆符合適應症使用；進一步分析不良反應發生時間，發生皮膚不良反應方面最短為 8 天，最長為 45 天，平均為 22.5 天。而唯一一例低血鎂之個案，使用 PPI 長達約 3 年的時間。

討 論

PPI 被認為是一種安全性高、療效快的藥物，國內外使用情況均相當普及，不少病人長期使用。但近年來衛生署食品藥物管理局相繼發布了數則與 PPI 類藥物相關之警訊，包括：與 clopidogrel 併用會增加心血管疾病再發風險、骨折風險、感染風險以及低血鎂風險等，就上述風險分別探討如下。

一、與 clopidogrel 併用會增加心血管疾病再發風險

心血管疾病的病人，臨床上常使用氫離子幫浦抑制劑作為消化道出血的預防治療。但氫離子幫浦抑制劑在體內不但會經由細胞色素氧化酶 P450（Cytochrome p450）系統代謝，更會影響部份酵素對其他物質的代謝。Clopidogrel 為

prodrug，需要在體內經由 CYP2C19 酵素轉化成活性代謝物方有作用；氫離子幫浦抑制劑則是經由 CYP2C19 酵素的代謝成非活性代謝物，因而對 clopidogrel 的活化造成競爭性抑制，影響其抑制血小板凝集作用。衛生署食品藥物管理局於 2009 年發布此一安全警訊，公告含 clopidogrel 類藥品仿單應加刊「合併使用 clopidogrel 類藥品與氫離子幫浦抑制劑，會增加心血管血栓及心血管疾病再發風險，除非必要否則應避免合併使用。倘因臨床醫療需要，亦應經臨床醫師審慎評估」。檢視此研究之 15 例藥害救濟申請案，發現其中一例有併用 clopidogrel 與 lansoprazole 之處方，發生日期為 2007 年 3 月，乃衛生署公告之前。然而值得關注的是，此交互作用機轉雖然明確，但之後的研究卻並不完全支持此項說法。一個大型的隨機、雙盲臨床試驗（COGENT）¹，比較 clopidogrel 單獨使用或與氫離子幫浦抑制劑共同使用的效果及安全性。其結果顯示，clopidogrel 與氫離子幫浦抑制劑（omeprazole）併用相較於 clopidogrel 單獨使用並不會增加心血管事件發生率，而且還能減少腸胃道事件發生率。而 ACCF / ACG / AHA 在 2010 年共

同發表之專家意見中²，也認為在 risk/benefit 考量下，PPI 藥品用於腸胃道出血風險高卻需要抗血小板藥物治療之病人，是一適當的治療。因此就現階段的證據而言，仍須仰賴臨床醫師專業判斷是否須併用抗血小板藥品及氫離子幫浦抑制劑。

二、骨折風險

另一個近來熱門研討的議題，是長期使用氫離子幫浦抑制劑可能會造成骨折風險增加³⁻⁵。除國外研究報告，亦有台灣本土的研究顯示⁶：只要病人接受氫離子幫浦抑制劑超過 28 個每日劑量（Definite Daily Dose, DDD），其骨折風險便會增加；且此一風險與累積劑量成正相關。為此，衛生署食品藥物管理局於 2010 年發布新聞稿提醒醫療人員與民眾，長時間或高劑量使用氫離子幫浦抑制劑，可能會增加年長婦女骨折或感染之風險。經過仔細評估後，主管機關於 2011 年 4 月正式公告該類藥品仿單需加刊注意事項：「PPI 類藥品高劑量或長時間使用時，可能會增加臀部、脊椎或手腕等部位骨折之風險，惟因果關係尚未確立；當處方該類藥品時，應考量病人情況，使用較低劑量或較短治療時程；而使用於有骨質疏鬆風

險之患者時，宜監控病患骨質狀況，並適當補充維他命 D 和鈣」。

回顧歷年藥害救濟申請案件中，疑似因氫離子幫浦抑制劑引起藥害的案件有 15 件，多屬於嚴重皮膚不良反應，例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等等，尚未接獲因骨折而申請的案例。亦可能是對「PPI 藥物可能增加骨折的風險」此資訊尚未認知。但仍建議醫師在為病人處方此類藥品時，尤其是年長女性，應仔細評估病人狀況與用藥風險，如需長時期使用，應定期監測骨密度並適時調整藥物。

三、感染風險

先前有研究指出，使用氫離子幫浦抑制劑會增加感染的風險，較受關注的為肺炎及困難梭狀芽孢桿菌的感染。PPI 所致肺炎風險增加目前仍未有定論⁷；至於困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridium difficile*）感染，美國 FDA 則是在評估後已發布安全資訊：『根據美國藥品不良反應通報資料（AERS）及相關文獻資料，發現使用 PPI 類藥品，可能使病人發生「困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢（*Clostridium difficile* - Associated Diarrhea；CDAD）」風

險增加，其症狀如嚴重水瀉、腹痛、發燒或可能發展成較嚴重的腸道症狀，因此提醒醫療人員注意。』感染風險的增加，可能原因包含 PPI 抑制胃酸使上消化道的 pH 值及菌落改變，造成非幽門螺旋桿菌的細菌增生⁸；或是藥物抑制嗜中性球之活性⁹；亦可能由於 PPI 有白血球低下的副作用。

在此報告 15 個案例中，有一例為使用 PPI 後造成史蒂文生氏強生症候群合併有白血球低下的案例。個案因為潰瘍出血使用 lansoprazole 8 天後發燒，皮疹，並同時呈現有顆粒性白血球缺乏症、血小板低下現象；之後出現念珠菌感染、敗血性休克、呼吸衰竭等致命性併發症。簡言之，在高感染風險的病人，如慢性疾病或免疫功能不全的族群，長期使用氫離子幫浦抑制劑的得失需要審慎評估。

四、低血鎂風險

氫離子幫浦抑制劑造成低血鎂是近期 PPI 藥物另一個被關注的副作用之一。2006 年 Epstein 等人¹⁰首度發表 2 例因使用 PPI (omeprazole) 造成低血鎂及副甲狀腺功能低下之病例報告。此兩案都在使用 PPI 超過一年後出現手足

抽搐、肌肉痙攣的不良反應，檢查結果發現血鎂離子過低，在停藥後恢復正常。作者當時即預言，此二個案只是廣大長期使用氫離子幫浦抑制劑族群中的冰山一角，之後確實也陸續有其他案例被相繼報導¹¹⁻¹⁴，但其機轉迄今仍並不十分明確。低血鎂可能無症狀，卻也可以引起低血鈣、低血鉀，進一步造成手足抽搐、心律不整、癲癇發作等嚴重不良反應，臨床上不可不慎。

檢視本研究之資料發現，其中即有一例為長期使用 PPI 引起低血鎂之案例。個案使用 lansoprazole 30mg 1# qd 超過 3 年，因肢體無力至醫院急診發現有低血鎂 (Mg: 0.75 meq/dL)、低血鉀 (K: 1.79 meq/dL)、低血鈣 (Ca: 6.8 meq/dL)，經神經學檢查發現有神經與肌肉病變。病患停用 lansoprazole，並補充鎂、鉀、鈣後恢復正常出院。所以繼美國 FDA 於 2011 年 3 月發出 PPI 會引起低血鎂症之安全警告後，我國亦於同年 11 月公告 PPI 仿單須加註警語：「當長期使用 PPI 類成分藥品（至少使用 3 個月，大部分在使用 1 年以上），可能出現罕見低血鎂之不良反應，可能無症狀或嚴重之不良反應症狀，包括手足抽搐、心律不整、

癲痛發作等。大部分出現低血鎂之病人需要補充鎂離子予以治療，並停止使用 PPI 類成分藥品；而使用 PPI 類成分藥品之病人，如將長期使用、併用 digoxin 或其他可能造成低血鎂之藥品（如利尿劑）時，醫療人員宜於用藥前及用藥後定期監測病人血中鎂濃度」。

上述之一例藥害個案在長期使用 lansoprazole 時並未定期被追蹤血鎂濃度。故在此呼籲醫療人員應留意衛生署藥品安全性公告及仿單修改內容，掌握藥品安全之最新消息，以維護病人用藥安全。

結語

氫離子幫浦抑制劑向來被認為是一個安全有效的藥物，但隨著使用經驗的增加以及病人治療時間延長，這類藥品可能的交互作用及不良反應也逐漸獲知。綜合以上藥害救濟申請案例並參酌醫學文獻，PPI 與 clopidogrel 併用後之交互作用在臨床研究中尚未有一致的結論，目前端賴醫師的臨床判斷決定是否併用，日前已有新一代非經 CYP2C19 代謝之抗血小板劑（ticagrelor）問世，待累積更多臨床實際使用經驗後，或可解決此一臨床上之兩難；

而皮膚黏膜的不良反應多於短期的使用後出現，提醒民眾在出現類似感冒症狀時，如：喉嚨痛、眼睛紅腫、發燒時應警覺是否可能為不良反應（SJS）之初兆，若進一步涉及黏膜或皮膚潰瘍時應停藥並儘速就醫。此外，使用氫離子幫浦抑制劑可能增加之骨折風險、低血鎂風險多發生在使用超過一年以上的患者。提醒處方醫師處方該類藥品時，盡量使用最低有效劑量或最短有效療程，並定期監測相關血液生化值，隨時調整藥物，以預防可能之藥害發生。

參考資料

1. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
2. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-66.
3. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.

4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
5. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1989-98.
6. Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1131-6.
7. J. Johnstone, K. Nerenberg, M. Loeb. Meta-analysis: Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-acquired Pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(11): 1165-1177.
8. J Thorens, F Froehlich, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut*. 1996; 39(1): 54-59.
9. Shamburek R. D., Ruddv S. and Schubert M. L. Omeprazole and neutrbphil function. *Gastroenterology* 1993; 104: 938-940.
10. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagneseemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1834-1836.
11. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, et al. Hypomagneseemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 755-756.
12. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 338-341.
13. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagneseemia. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 112-116.
14. Jun Matsuyama¹, Kunihiro Tsuji, et al. Hypomagneseemia associated with a proton pump inhibitor. *Intern Med*. 2012; 51: 2231-2234.

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，本會將依照行政院衛生署稿費支付標準補助稿費（870元/千字）。

來稿請寄：

地 址：10074 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。

電 話：(02)2396-0100 分機 208

E-mail：adr@tdrf.org.tw



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：食不相瞞有保障·即時通報保健康



全國藥物不良品通報系統

<http://recall.fda.gov.tw/>



全國藥品療效不等通報系統

<http://dtirs.fda.gov.tw>



全國化粧品不良品通報系統

<http://cosmetic-recall.fda.gov.tw/>



醫療器材不良反應通報系統

<http://medwatch.fda.gov.tw/adr-med/>

正當使用合法藥

藥害救濟有保障

不良反應要通報

藥品安全有把關

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：行政院衛生署食品藥物管理局

發行人：蘇聰賢

總編輯：翁苑菲

編輯顧問：毛蓓穎、何蘊芳、林敏雄、高純琇、彭瑞鵬、鄧玟君

編輯委員：林美淑、林淑文、陳文雯、黃義佑、黃纒芬、遲蘭慧、戴雪詠、謝右文、饒和鈴

執行編輯：沈君儀、鄧麗屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

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>

<https://adr.fda.gov.tw>