

2014

March
vol.45



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、Acetaminophen成分藥品安全資訊	P.2
二、短效型 β -agonists類藥品安全資訊	P.4
三、含氯黴素(chloramphenicol)成分口服劑型抗生素藥品再評估結果	P.5
四、Drospirenone及estrogen複方成分藥品安全資訊	P.6
五、含meprobamate成分藥品安全性再評估未獲通過相關事宜	P.8
六、Nicardipine成分注射劑型藥品安全資訊	P.9

專題報導

102年度國內上市後藥品之ADR通報案例分析	P.11
102年度藥品不良反應通報系統之案件分析	P.18

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、Acetaminophen 成分藥品安全資訊

2014 年 1 月 14 日美國 FDA 建議醫療人員停止處方及調劑含 acetaminophen 成分含量超過 325 mg 之複方藥品，以降低因病人誤用，導致過量使用之風險。

1. 美國 FDA 為避免病人因誤用 acetaminophen 成分藥品，導致過量使用而發生肝損傷之風險，故建議：
 - (1) 醫療人員停止處方及調劑含 acetaminophen 成分含量超過 325 mg 之複方藥品。
 - (2) 藥師接獲含 acetaminophen 成分含量超過 325 mg 之複方藥品處方時，應與醫師討論處方含量小於 325 mg 之 acetaminophen 複方藥品。
 - (3) 必要時仍可使用兩錠（膠囊）之劑量，總量為 650 mg。
 - (4) 醫療人員處方 acetaminophen 與 opioid 類藥品之複方產品時，應注意各別成分含量。
2. 美國 FDA 說明，常發現病人誤用 acetaminophen 成分藥品之情形，包括：
 - (1) 病人於 24 小時內，使用超過醫囑之劑量。
 - (2) 同時使用多種含 acetaminophen 成分藥品。
 - (3) 同時使用含酒精之飲料。



食品藥物管理署後續措施：

1. 我國曾於 98 年及 100 年發布新聞稿，說明長期或過量使用含 acetaminophen 成分藥品可能導致病人嚴重肝臟傷害，以提醒民眾及醫療人員注意該風險，並於 102 年將止痛藥品列為用藥安全宣導之重點。
2. 我國指示藥品審查基準，以規範含 acetaminophen 成分之藥品，其仿單警語應加註「酒精警語：不得併服含酒精飲料，因為 acetaminophen (paracetamol) 可能造成肝損害」。
3. 食品藥物管理署將蒐集我國該藥品過量使用情形之相關資料，以評估是否採取進行之管控措施。



醫療人員應注意事項：

醫師處方或藥師交付含 acetaminophen 成分藥品時，應提醒病人應遵照醫囑使用，且應避免併服含酒精性飲料，並詢問病人是否有使用其他可能含該成分藥品之情形，以避免病人因重複用藥或劑量過高而發生肝損傷之情形。



病人應注意事項：

1. 使用含 acetaminophen 成分藥品治療時，應遵照醫囑使用，且不應飲酒或併服含酒精之飲料。
2. 病人於就診時，應告知醫師目前的用藥情形，於購買指示藥品時，應告知藥師所有正在服用的藥物，以避免重複使用含該成分藥品，造成劑量過高而發生藥物不良反應。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm381650.htm>

二、短效型 β -agonists 類藥品安全資訊

歐盟 EMA 發布有關 fenoterol, hexoprenaline, isoxxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline 等 6 項成分之短效型 β -agonists 藥品療效及安全性再評估結果，認為該等藥品應用於產科相關適應症時，其心血管之風險大於效益，故建議限縮其使用。

1. 歐盟 EMA 依據國外臨床試驗、上市後通報及文獻指出，前開 6 項成分之短效型 β -agonists 藥品用於產科相關適應症可能會對母親和胎兒造成嚴重的心血管副作用風險，尤其是於長時間的使用下（超過 48 小時）。
2. 有關該等成分之短效型 β -agonists 藥品，經歐盟 EMA 評估其用於產科相關適應症之臨床效益及風險：
 - (1) 口服與栓劑劑型藥品：經評估其風險高於其效益，故歐盟 EMA 建議不應再用於產科相關適應症，如：預防早產或緩解子宮過度收縮。
 - (2) 注射劑型：於特定適應症下之效益仍高於其心血管風險，故歐盟 EMA 限用於可於密切監控下短時間（不超過 48 小時）用於孕期第 22 至 37 週期間預防早產、體外頭位轉移術（external cephalic version）及緊急或特殊情況。

歐盟 EMA 將修訂仿單加強心血管風險之警語。此外，含該等成分之口服劑型和栓劑藥品，若僅核有產科相關適應症時，將撤離市場。



食品藥物管理署後續措施：

1. 經查，我國核准短效型 β -agonists 類藥品中，fenoterol、isoxxsuprine 及 ritodrine 核准於先兆性流產或早、流產等相關適應症，其餘成分則未核准於產科相關適應症。
2. 食品藥物管理署將彙整國內外相關資訊，進行含該成分藥品之臨床效益與風險再評估。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理署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/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500148669.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/10/WC500153130.pdf

三、含氯黴素 (chloramphenicol) 成分口服劑型抗生素藥品再評估結果

含氯黴素 (chloramphenicol) 成分口服劑型抗生素藥品，食品藥物管理署 (以下簡稱食藥署) 完成再評估，該藥品具有骨髓抑制風險，目前國內已有其他安全性較高之藥品可供取代，對於嚴重感染之病人，亦有該成分針劑劑型藥品可供使用，含該成分口服劑型藥品已於 103 年 2 月 24 日下市 (廢止藥品許可證)。

我國目前核准含 chloramphenicol 成分之藥品許可證共 66 張，其中口服劑型 36 張，最早於 58 年核准，該成分為一種廣效性抗生素，主要作用在抑制細菌的蛋白質合成，達到抑菌效果。近期研究發現，該成分藥品具有血液毒性及骨髓抑制風險，為確保民眾用藥安全，食藥署彙整國內、外相關臨床使用療效及安全性資料，召開專家委員會討論，評估結果如下：

- (一) 口服劑型藥品：因具有骨髓抑制之風險，且目前國內已有其他安全性較高之藥品可供取代，對於嚴重感染之病人，亦有針劑劑型藥品可供使用，其安全性再評估未獲通過。
- (二) 針劑劑型藥品：雖有發生嚴重不良反應之風險，但目前臨床上可用於治療具抗藥性之細菌感染，且因容易穿透進入中樞神經系統，可用於中樞神經系統之感染，故維持臨床使用。
- (三) 其他劑型（如眼耳用製劑、栓劑等）：因發生不良反應之風險不大，治療效益仍大於風險，故維持臨床使用。

美國 FDA 曾於 2012 年 7 月進行含 chloramphenicol 成分口服劑型之安全性及療效評估，認為其風險高於治療效益，故將該藥品撤離市場；且加拿大、英國等國家，亦已無含該成分之口服劑型藥品。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10823&chk=1de48d27-a1f1-4c23-a291-f9cb4f00335f¶m=pn#.Uxkd-D-Sw7w>

四、Drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品 安全資訊

日本 PMDA 於 2014 年 1 月 18 日發布含 drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品之用藥安全資訊。

日本 PMDA 提醒使用含 drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品可能有發生血栓的風險，日本曾有民眾疑似使用該藥品於治療生理痛（月經困難症）出現血栓甚至死亡之通報案件，因此提醒醫療人員：

1. 若發現服用此藥的病人疑似出現血栓的情形，應停藥並採取適當的醫療措施。
2. 醫療人員應向正在服用此藥的病人說明，若出現疑似血栓的症狀應立即停藥並至急診就醫。

3. 疑似發生血栓的症狀包含：下肢突然疼痛腫脹、突然的呼吸急促、胸痛、劇烈頭痛、四肢麻痺無力、說話困難、急性視力模糊等。

日本 PMDA 並提醒服用此藥的病人：

1. 若出現疑似血栓的症狀應立即停藥並至急診就醫。
2. 至其他醫院或科別就診時，應主動告知醫師。



食品藥物管理署後續措施：

1. 有鑑於避孕藥有導致血栓之風險，衛生福利部（前行政院衛生署）自 93、94、97、98、99、100、102 年間曾多次發布新聞稿，提醒使用避孕藥品應注意血栓發生之風險。
2. 食品藥物管理署未曾核准該成分藥品用於「生理痛」之適應症，且查該類藥品仿單內之禁忌症、警語、注意事項等，皆已載明使用荷爾蒙類藥品可能增加栓塞及血栓疾病之風險。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方該類藥品前應謹慎評估用藥之臨床效益及風險，病人如有下列情形應更加小心，包括抽菸、有血栓栓塞症家族史、肥胖（BMI 超過 30）、脂蛋白血障礙、高血壓、偏頭痛、心瓣膜疾病、心房纖維性顫動、長期不能活動、大手術、任何腿部的手術及重大創傷。
2. 醫療人員應提醒病人服藥期間應注意可能發生栓塞、血栓及其他血管疾病之風險，並提醒可能出現之初期症狀。
3. 食品藥物管理署再次提醒，避孕藥品（如：estradiol、norethisterone、lynestrenol、levonorgestrel、norgestimate、desogestrel、gestodene、cyproterone、drospirenone……等成分）屬於醫師處方藥品，需由醫師評估病人使用之臨床效益及風險後，依個別病人情形給藥，藥局未經醫師處方不得違法擅自調劑供應，違反者，依藥事法第 50 條第 1 款及藥事法第 92 條，處新臺幣 3 萬元以上 15 萬元以下罰鍰。



病人應注意事項：

1. 病人或婦女朋友於服藥期間有任何不適或發生疑似血栓症狀時（如：持續性腿部疼痛、嚴重胸痛或呼吸急促等），應立即回診原開立處方醫師。

2. 避孕藥為醫師處方用藥，民眾未經醫師看診切勿自行購買使用，自行購買使用者，認屬藥害救濟法第 13 條第 1 款，有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任，不得申請藥害救濟。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20140117_3.pdf

五、含 meprobamate 成分藥品安全性再評估未獲通過相關事宜

含 meprobamate 成分藥品製劑，經衛生福利部食品藥物管理署彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告，審慎評估其臨床效益及風險，評估未獲通過，理由如下：

- (一) 依據文獻資料，該成分藥品治療劑量範圍較狹窄，且有發生嚴重甚至致命性的神經性不良反應之風險（包括昏迷）。
- (二) 我國已核准其他較安全之替代藥品供治療選擇，病人無須承擔嚴重不良反應及可能致命之之風險，且近年臨床上已無使用該藥品。

含 meprobamate 成分藥品製劑已於 103 年 2 月 10 日下市（廢止藥品許可證）。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10771&chk=9f6667c8-dd3e-4717-807d-561c7ba878c2¶m=pn#.UxkfKD-Sw7w>

六、Nicardipine 成分注射劑型藥品安全資訊

2013 年 10 月 25 日歐盟 EMA 發布 nicardipine 靜脈注射劑型之使用建議。

1. EMA 之人用醫藥品委員會 (CHMP) 已完成 nicardipine 靜脈注射劑型之風險評估，建議該成分靜脈注射劑型藥品應僅適用於治療急性、危及生命的高血壓，以及術後高血壓之控制，不建議用於其他適應症。
2. CHMP 並建議該藥品僅可由專業人員以靜脈持續輸注方式給予，並應密切監控病人的血壓。於成人，應以 3-5 mg/h 的起始速率持續輸注，必要時給藥速率可再提高，但不可超過 15 mg/h，一旦達到目標血壓，劑量應逐漸減低。使用於特殊族群，包括有肝臟、腎臟問題的病人或孩童，應以較低劑量謹慎使用。



食品藥物管理署後續措施：

1. 經查我國核准 nicardipine 靜脈注射劑型藥品仿單，於「使用上的注意事項」欄位處，需慎重投予之對象包含「心臟衰竭或顯著左心室功能不全患者『因為有可能加重心功能不全，所以用於心臟衰竭或顯著左心室功能不全的患者，nicardipine 應緩慢調整劑量』」及「本藥的作用有個人性差異，因此應密切監測血壓與心跳。在使用 nicardipine 時，偶爾會造成症狀性低血壓或心搏過速」等說明。
2. 食品藥物管理署將蒐集有關該藥品之國內外相關資訊，以評估是否修訂該藥品之適應症或中文仿單相關內容。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理署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，並嚴密監控病人之血壓及相關不良反應情形。

@ 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/2013/10/news_detail_001928.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

勘誤啟事

經查 2013 年 12 月發行之《藥物安全簡訊》第 44 期第 12 頁，〈藥品引起多型性心室性心律不整 (Torsade de Pointes, TdP) 之國內通報資料分析〉一文，因編輯作業疏失，漏植作者「陳俐如」小姐及其所屬單位「國立臺灣大學臨床藥學研究所」，已於刊物電子版立即更正，謹此刊登啟事向作者及讀者致歉！

更正後內容：



《藥物安全簡訊》編輯部 謹上

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（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

102 年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析

柯韋名、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

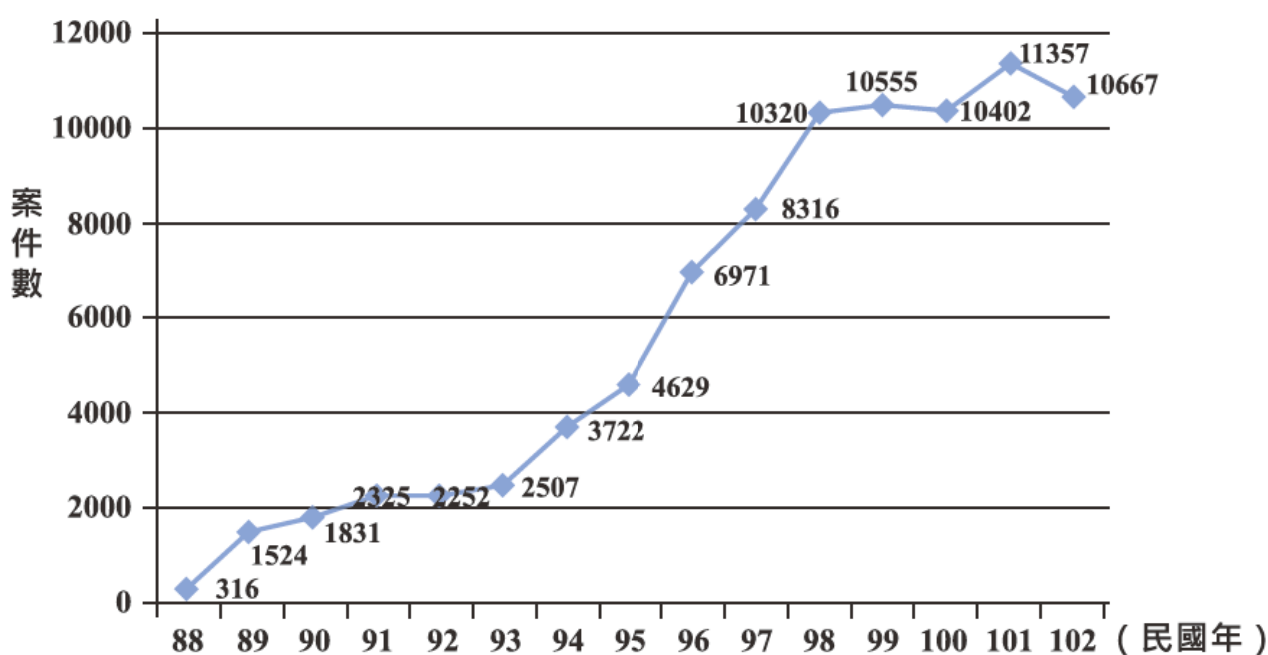


前言

藥品上市前所進行之臨床試驗，其目的在於證明對於疾病治療之有效性並同時評估不良反應概況，然而受限於試驗族群與人數，對於特定族群使用或發生率極低之不良反應，須仰賴上市後藥物不良反應自發性通報系統，收集藥品安全性資訊或執行上市後安全性研究，方

能對於該藥品進行更進一步的評估。

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，歷年來共累積 87,694 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



102 年度通報案件分析

102 年度共收到上市後藥品不良反應通報 10,667 件。而不良反應通報來源仍以醫療人員為主，占 88.2%，廠商通報有 10.8%，來自民眾的通報則有 11 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 80.8%。通報個案以女性 52.9% 略高於男性的 46.6%；

通報個案之年齡小於 10 歲之兒童約占 2.1%，而大於 50 歲之中老年人則約占 58.3%，其中以 51 至 60 歲之病患最多，但有 2.7% 個案無病人年齡記載。不良反應導致後果 60.3% 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 21.8%，死亡或危及生命案例占總通報數的 3.2%。（表一）

表一 102 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 (%)
通報者身份		
藥師	8619	80.8
廠商	1155	10.8
醫師	541	5.1
護理師	137	1.3
其他醫療人員	108	1.0
未明示	96	0.9
民眾	11	0.1
性別		
女性	5648	52.9
男性	4975	46.6
未註明	44	0.4
年齡		
0-10	224	2.1
11-20	390	3.7
21-30	796	7.5
31-40	1196	11.2
41-50	1550	14.5
51-60	2015	18.9
61-70	1752	16.4
71-80	1446	13.6
≥ 80	1007	9.4
未註明	291	2.7
通報 ADR 個案後果		
死亡	172	1.6
危及生命	164	1.5
導致病人住院或延長病人住院時間	1545	14.5
造成永久性殘疾	22	0.2
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	2323	21.8
胎嬰兒先天性畸形	4	0.0
非嚴重不良反應	6437	60.3
年度總案件	10667	100.0

至 102 年底止，已依優先順序完成評估案件 10,510 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 54.7%，「極有可能」則以 32.5% 次之，同時 4.8% 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，以抗感染用藥最常見，占 25.1%；神經系統用藥次之，占 14.5%；骨骼肌肉用藥第三，占

13.8%。這三類藥品占所有懷疑藥品的 53.4%。（表三）

表二 102 年度上市後藥品之不良反應經評估後通報個案分析

類別	症狀藥品 配對數	百分比 (%)
相關性		
確定	293	1.6
極有可能	5904	32.5
可能	9928	54.7
存疑	884	4.9
不相關	257	1.4
無法評估	876	4.8
總計	18142	100.0

* 由於評估乃根據通報個案中知所有藥品與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。

表三 102 年度上市後藥品之不良反應經評估後通報藥品分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antiinfectives for systemic use	3152	25.1
Nervous system	1829	14.5
Musculo-skeletal system	1736	13.8
Antineoplastic and immunomodulating agents	1694	13.5
Cardiovascular system	1156	9.2
Alimentary tract and metabolism	954	7.6
Various	732	5.8
Blood and blood forming organs	458	3.6
Genito urinary system and sex hormones	284	2.3
Respiratory system	252	2.0
Systemic hormonal preparations, excl.	155	1.2
Dermatologicals	92	0.7
Sensory organs	51	0.4
Antiparasitic products, insecticides and repellents	26	0.2
總計*	12571	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) 字典器官別分類 (如表四)，國內

通報症狀之器官別分類，半數以上為皮膚、神經系統及腸胃道之相關症狀。

表四 102 年度上市後藥品之不良反應器官分類

不良反應器官別	案件數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5407	35.2
Gastrointestinal disorders	1697	11.0
Nervous system disorders	1465	9.5
General disorders and administration site conditions	1154	7.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	809	5.3
Eye disorders	766	5.0
Investigations	554	3.6
Blood and lymphatic system disorders	487	3.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	409	2.7
Cardiac disorders	328	2.1
Infections and infestations	317	2.1
Vascular disorders	302	2.0
Immune system disorders	288	1.9
Psychiatric disorders	239	1.6
Metabolism and nutrition disorders	229	1.5
Renal and urinary disorders	227	1.5
Hepatobiliary disorders	191	1.2
Reproductive system and breast disorders	181	1.2
Others	332	2.2
總計*	15382	100.0

*通報案件之不良反應器官數目可能大於一個以上，因此總不良反應器官數目大於通報案件數。

常見前二十大通報不良反應為表五所列，占所有通報症狀之 49.7%。通報症狀多以皮膚過敏反應、暈眩、

腸胃道症狀為主。通報成分藥品以抗生素、抗癲癇藥品、抗痛風藥品為主。

表五 前二十大通報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	2231	14.5	Ketorolac	339	2.7
Pruritus	786	5.1	Diclofenac	335	2.7
Rash pruritic	695	4.5	Iopromide	274	2.2
Dizziness	424	2.8	Acetylsalicylic acid	228	1.8
Nausea	379	2.5	Metoclopramide	184	1.5
Vomiting	373	2.4	IoHexol	181	1.4
Eye swelling	337	2.2	Levofloxacin	152	1.2
Dyspnoea	306	2.0	Piperacillin and enzyme inhibitor	151	1.2
Eyelid oedema	239	1.6	Amoxicillin and enzyme inhibitor	150	1.2
Headache	236	1.5	Cefazolin	149	1.2
Urticaria	210	1.4	Allopurinol	149	1.2
Diarrhoea	207	1.3	Adalimumab	147	1.2
Erythema	162	1.1	Vancomycin	141	1.1
Pyrexia	161	1.0	Cisplatin	129	1.0
Myalgia	161	1.0	Sulfamethoxazole and trimethoprim	128	1.0
Extrapyramidal disorder	161	1.0	Ciprofloxacin	122	1.0
Rash generalised	152	1.0	Cefalexin	117	0.9
Stevens-Johnson syndrome	150	1.0	Tramadol, combinations	116	0.9
Cough	146	0.9	Phenytoin	113	0.9
Leukopenia	132	0.9	Mefenamic acid	110	0.9
小計	7648	49.7	小計	3415	27.2
總計	15382	100.0	總計	12571	100.0



討論

自 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施，通報案件數從 2,200 件提升至 102 年度的 10,667 件，有顯著成長且已趨近平原期，代表我國在通報數量部分已達到相當程度，相較於瑞士（2010 年約 4,829 件）、加拿大（2010 年約 22,000 件）及澳洲（2010 年約 14,000 件）等國家，並不遜色。但研究通報資料之後發現，國內通報內容多為較輕微症狀或嚴重度為「非嚴重」，且經評估後多為仿單或文獻已記載之不良反應，受限於自發性通報的限制，這樣類型的通報資料並無法有效地使用在評估該反應發生頻率是否改變及提供額外安全性評估之用，因此提醒醫療人員可將通報心力移往較嚴重個案、嚴重或少見症狀或新上市藥品等面向，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。

死亡與危及生命案件通報約占整體通報案件數之 3.1%。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，提藥物安全評估諮議小組會議討論，提供主管機關相關建議作為施改參考，並針對議題與醫療人員及使用者進行適當的溝通。

上市後藥品安全性監視之精神，乃鼓勵新上市藥品（上市後五年內）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發生之不良反應型態或發生率極低之不良反應；另根據前述法規，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。因此，通報作業為醫療人員或藥商責任的一部分。以往通報中心採用電子郵件或傳真方式接受通報，不僅管理不易且衍生許多不便之處。

102 年度 4 月起全新 ADR 通報線上通報系統已更新上線。新系統上線後約有 72% 的個案已轉為線上填寫通報，相較於舊系統時期的 30% 已有明顯進步，且各機構普遍對於新線上系統導入表示正面意見。但仍有少數個別醫療院所與藥商系統利用率較低，其原因不外乎認為系統反應速度緩慢，導致大量鍵入案件時的時間耗費。關於系統速度優化部分，食品藥物管理署已逐漸依據本系統使用者流量，提高系統資源供本系統使用，目前已逐步改善當中。此外，不良反應通報若非由發現者自行通報，而是需彙整至少數幾位醫療人員進行全院通報表填寫及通報工作，可能使鍵入通報資料的效率難以提升；然本系統建置之立意乃希望能經由更多元

的角色參與，達到更精確收集藥品不良反應資料之目的，因此希望相關單位能將通報自主權回歸到第一線觀察到不良反應之人員身上，並採用新系統其他管理功能，達到相同的管理目的且可有效提高作業效能。

醫療院所內部針對機構內所發生之藥物不良反應進行評估討論，為優良藥物安全監視規範中所鼓勵之作為，但通報不良反應至全國不良反應通報中心並無須依該評估結果而決定，兩者可並行。且通報不良反應並不需要文獻確切記載及完全排除疾病相關因素，只要合理懷疑該不良反應與藥品之相關性即可通報之（即無法排除與藥品之相關性）。最容易觀察到藥物不良反應之醫療人員乃第一線治療病患之醫師與護理人員，國內藥物不良反應通報多以醫院藥師為通報來源，雖反映目前醫療院所多在第一線人員發現藥物不良反應後轉由藥師協助通報，然通報中心仍希望鼓勵醫師及護理人員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。



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。

中心除持續對於通報藥物不良反應之觀念、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，可依通報辦法規定，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物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。

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
URL：<http://adr.doh.gov.tw>

102 年度藥品不良品通報系統 之案件分析

蔡雅婷、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



摘要

食品藥物管理署委託藥害救濟基金會執行民眾及醫療人員之藥品不良品通報作業，藥品不良品通報系統以被動之監控方式確保上市後藥品品質。本報告利用全國藥品不良品通報系統之資料庫，擷取 93 至 102 年通報案件，分析我國 10 年間接獲之藥品不良品通報資料所反應的趨勢與狀況，與國產及輸入藥品品質之探討，並針對 102 年接獲案件深入討論其不良型態分類、劑型、回收案件原因及通報來源。102 年案件之不良型態分類中，以「外觀異常」為最大宗占 40%、劑型分析以「錠劑」部分占最大比例。依風險程度分析，經評估為高風險之案件，其劑型以「注射液劑」具較多通報案例。通報來源方面有 98% 案件來自醫院。藉由統計整理國內不良品各類型態比例，供醫護人員參考，未來除持續收案與推廣外，亦將著重於通報品質、專案分析以及

廠商回覆之追蹤及協助評估，期待更進一步提升藥品品質、保障民眾用藥安全。



背景

我國政府監控上市後藥品品質，分為主動監控與被動監控兩部份，主動監控為研檢組年度抽驗品質監測計劃、風管組機動性或例行性查廠、地方衛生單位稽查及國外藥品品質警訊監控；被動監控部分為藥品不良品通報作業，此部分衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱 TFDA）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。

通報藥品不良品是確保上市後藥品品質相當重要的一環，當民眾使用藥品發生品質不良情況時，若直接與廠商更換產品無留存任何紀錄，如此雖暫時解決目前問題，但

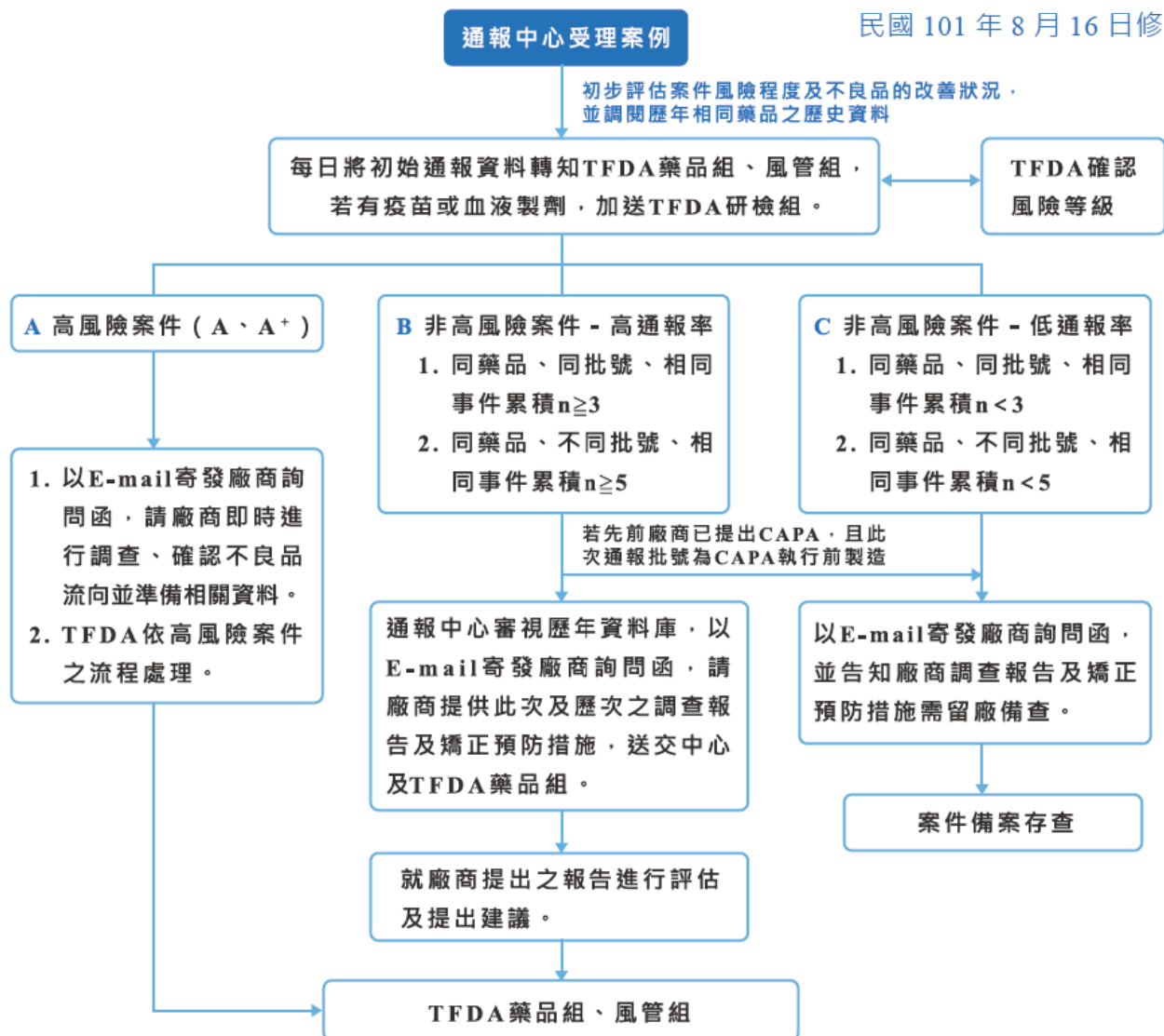
忽略同批號藥品可能亦含潛在類似風險，而造成其它病患恐因未觀察到缺陷而誤用，此將可能造成非預期的健康傷害。藉由通報藥品不良品，以便民眾及醫療人員能即時利用網路反映藥品品質，本中心收集來自各醫療院所及民眾通報之訊息加以彙整，同時亦協助轉知廠商此不良狀況，促使其全面性自我檢討製程及物流，有助藥廠自我產品之品質提升，若不良藥品經主管機關

評估具一定之危害風險，即時進行回收可阻絕不良品與民眾接觸，確保國民用藥安全。



執行方法

接獲之不良品通報案件經審核建檔後，依標準流程（如圖一）彙整即時資料轉呈 TFDA，並轉知廠商提交調查報告及矯正預防措施等資料，基於考量部份案件屬性恐立即危害人體需迫切處置之必要，TFDA



圖一 藥品不良品通報作業流程

特於 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（表一）。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高度相關者，特將之增列為特高風險（A⁺-class），責成廠商即刻處

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，可使「高風險」不良藥品能即時被優先審視並採取適當措施，如產品下架、回收，以杜絕不良藥品危害人體。「非高風險高通報率」案件中，廠商需將一年內相關案件連同當次通報案相關調查資料一併繳交；此外，若此類案件廠商先前已進行改善措施但仍持續被通報，廠商則需審視及評估矯正預防措施的確效性。

表一 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。



結果與討論

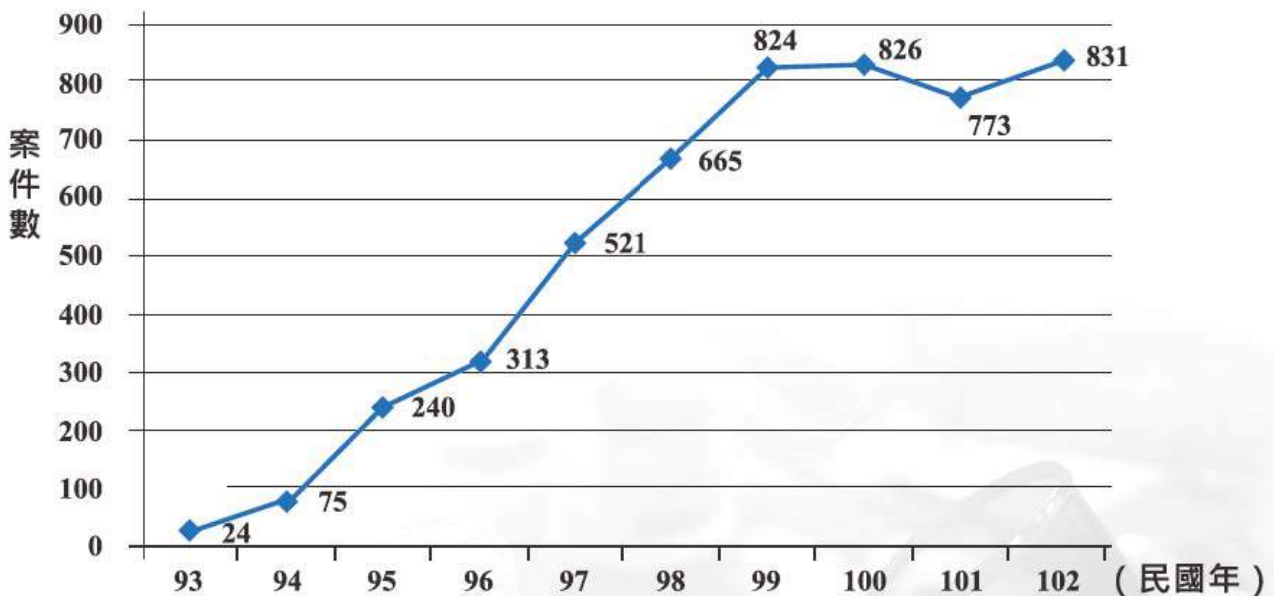
1. 歷年藥品不良品通報件數分析

藥品不良品通報件數自 93 年起試辦，該年度接獲 24 件，至 102 年通報件數達 831 件，呈現顯著成長，顯見推廣已具成效（圖二）。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，中心分析案件數無持續增加之原因，針對 100 年幾項高通報率之不良藥品，例如 methylprednisolone 與 fluorouracil……等藥品進行統計分析，資料結果顯示 101 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。從歷年通報案件攀升趨勢圖顯示民眾消費意識逐漸抬頭，醫護人員也更加積極主動介入藥品品質監控，並反映出每年於北、中、南及東區舉辦之通報教育宣導成效卓見。

2. 國產與輸入之藥品不良品通報案件分析

分析 102 年藥品不良品通報案件 831 件，可區分為國產與輸入不良品（圖三）。其中國產藥品 447 件（53.79%）、輸入藥品 384 件（46.21%）。以風險程度分析，高風險不良品 144 件中，國產藥品 91



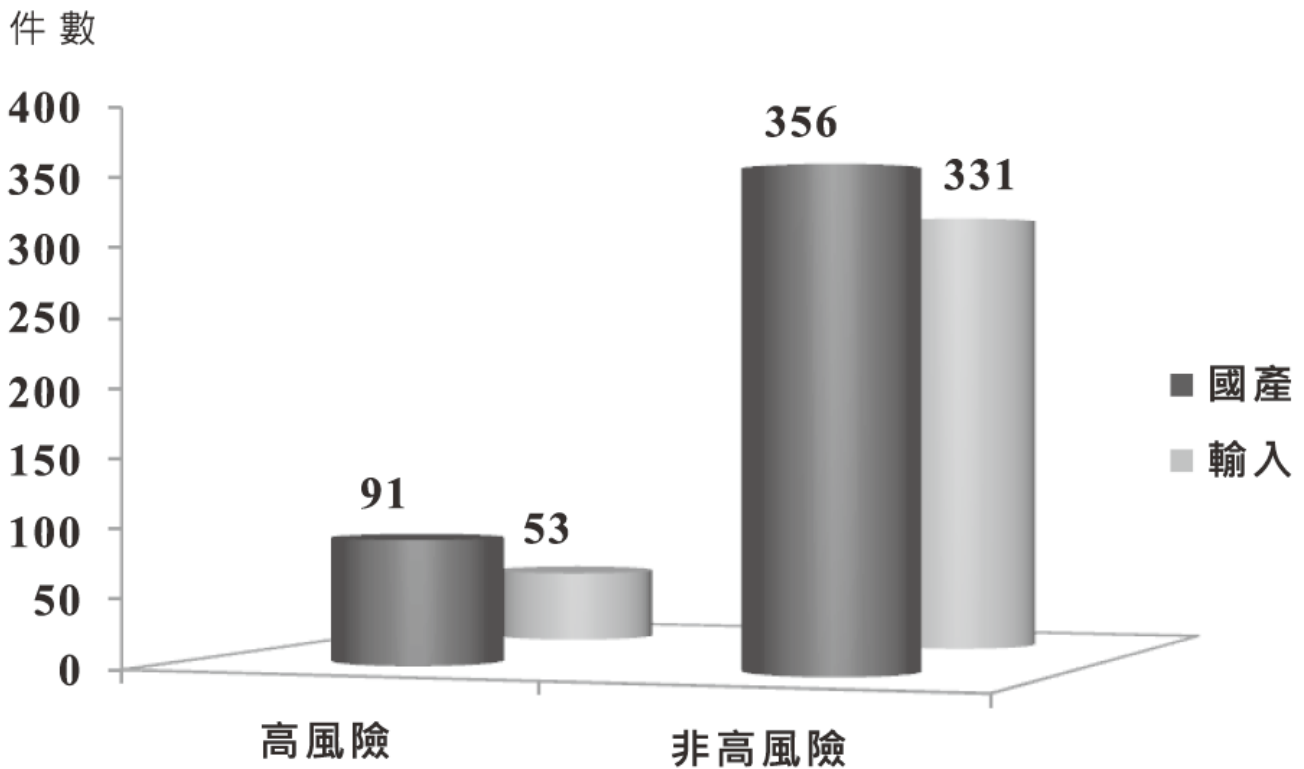
圖二 歷年藥品不良品通報件數分析

件，占 63.19%、輸入藥品 53 件，占 36.81%；非高風險不良品 687 件中，國產藥品為 356 件（51.82%）、輸入藥品為 331 件（48.18%）。

3. 藥品不良品通報案件之劑型分析

依不良藥品之劑型進行分析（表三），口服錠劑被通報 317 件為最多；而經風險程度分析，評估為高風險的案件中，以注射液劑占最多，共計 57 件，其被通報的不良型態分別為顏色異常（30 件）、雜質 /

異物（17 件）、標示錯誤（3 件）、混藥（2 件）、瓶口未密封（2 件）、結晶析出（1 件）、同時出現顏色異常及雜質 / 異物兩種不良型態（2 件）；推測除了外觀上較易辨別為不良品外，注射液劑因涉及無菌狀態及侵入性的操作，故基於安全考量，於用藥過程中對藥品的檢視會更嚴謹，且相關過程皆由醫護專業人員操作，較易察覺不良品的狀況，進而通報至不良品系統。



圖三 102 年度國產與輸入之藥品不良品通報案件分析

表三 102 年度藥品不良品通報案件之劑型分析

劑型	風險	高風險	非高風險	總計
錠劑		40	277	317
注射液劑		57	186	243
膠囊劑		5	75	80
外用		11	59	70
注射粉劑		16	46	62
口服水劑		11	19	30
眼用		1	15	16
口服粉劑		3	6	9
粉劑		0	3	3
子宮內避孕器		0	1	1
總計		144	687	831

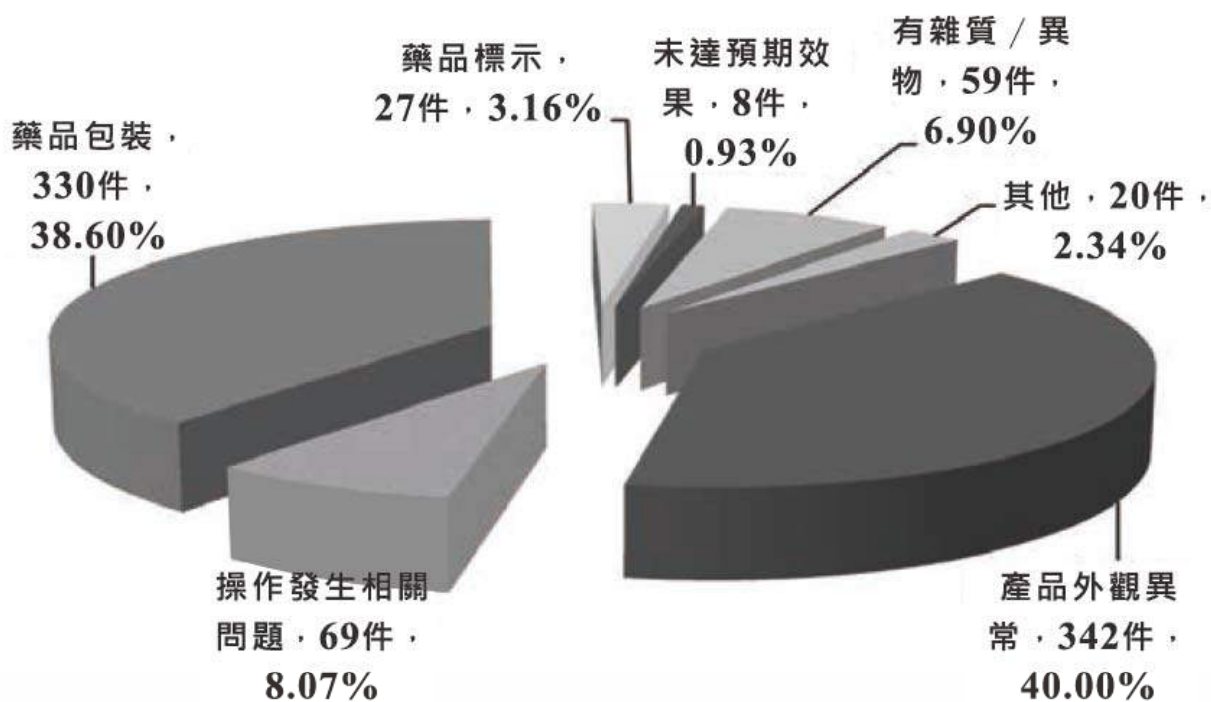
4. 藥品不良品之產品不良型態分析

於 831 件通報案中，有 24 件通報含兩種不良型態，故不良型態件數以 855 件計數（圖四）。接獲之通報案依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、未達預期效果等。其中以「外觀異常（非包材）」為最大宗共計 342 件，其次為「藥品包裝」有 330 件。一般使用者對外觀異常之不良品最容易辨別，也較容易發現，然而這類不良型態之風險度大部分屬非高風險，對人體的危害相對較低。

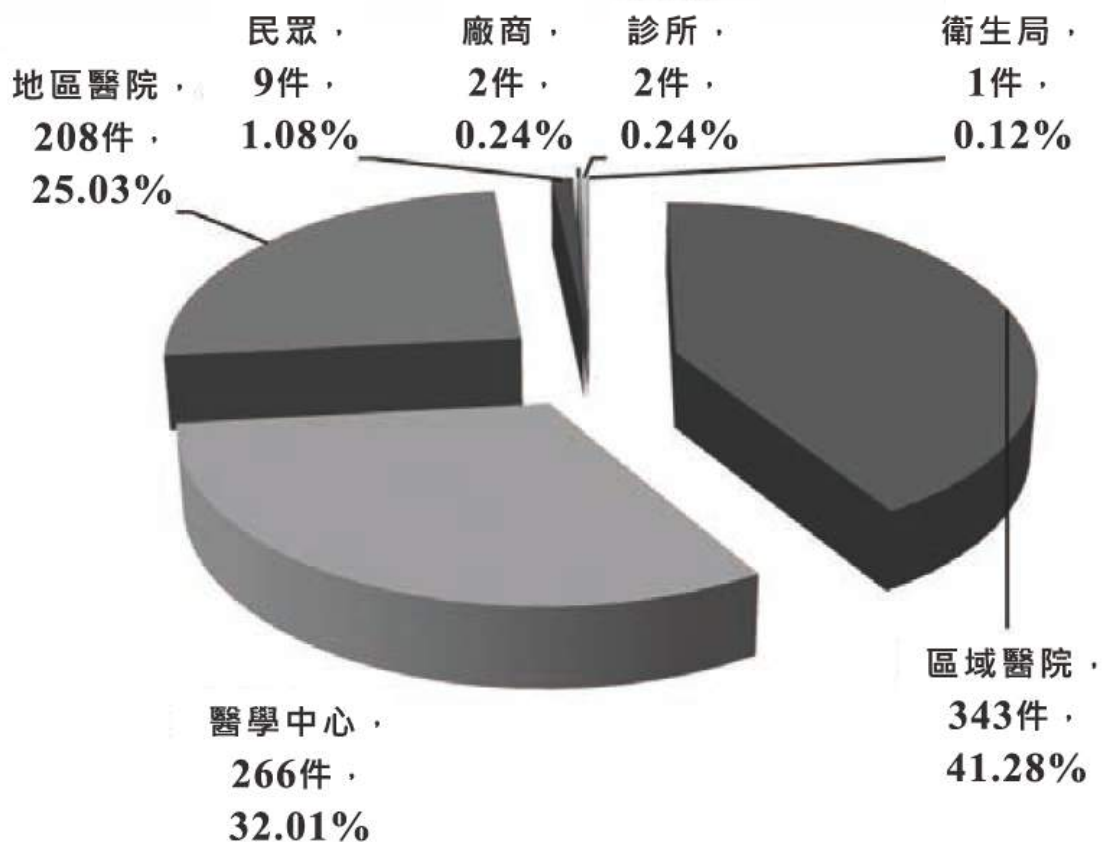
5. 藥品不良品通報來源分析

102 年通報案件來源之分析

（圖五），98.32% 來自醫院（醫學中心、區域醫院與地區醫院），而診所、社區藥局、民眾及廠商等通報則極少，未來仍有相當之進步空間。藥品不良品通報對基層醫療體系而言，除無政令規定、亦缺乏利基誘因，一般診所或藥局當發現不良品可直接與廠商換貨，而醫學中心、區域醫院及地區醫院因設置規模較大再加上評鑑誘因，病人就診率較高，相對地藥品使用量亦較大，使得通報率較高。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。



圖四 102年度藥品不良品產品不良型態統計分析



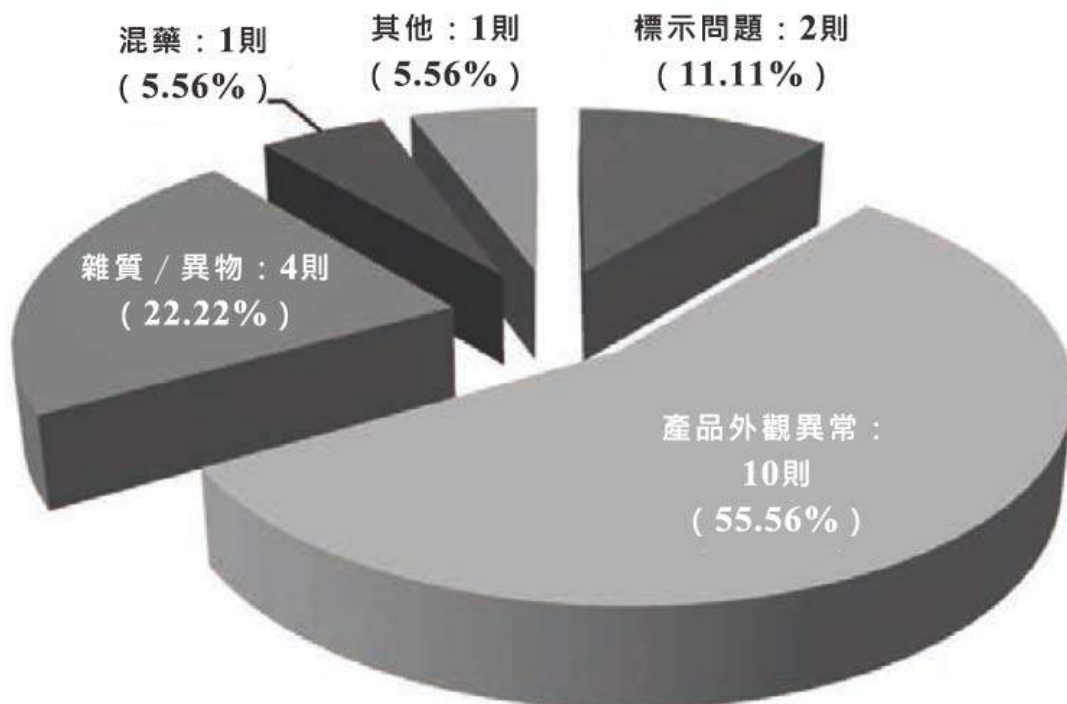
註：機構分類係參考衛生福利部中央健康保險署之健保特約醫事機構查詢。

圖五 102年度藥品不良品通報來源分析

6. 國內藥品回收情況之分析

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，應依該要點回收市售品。通報中心評估屬高風險之案件，由食品藥物管理署發文告知廠商不良品訊息，請其提出調查報告及矯正預防措施（Corrective And Preventive Action, CAPA），並評估是否主動回收。102 年度全國藥品回收共 104 件，啟動原因包括：TFDA 進行查廠或檢驗查有違規或產品未符規格情形、廠商主動通知進行回收、經由

通報藥品不良品系統啟動之回收、及經由通報中心監控國外回收訊息啟動國內回收；其中因通報藥品不良品系統而進行回收共計 18 件，占國內總回收案件將近五分之一，顯示本系統於上市後藥品品質監控機制具其重要性。分析該 18 件回收原因如（圖六），其中因通報「外觀異常」導致回收最多，共 10 件；其次為「雜質異物」4 件、「標示問題」2 件、混藥 1 件、其它 1 件。18 件回收中，13 件為衛署藥製、4 件為內衛成製及 1 件衛署藥輸之產品。

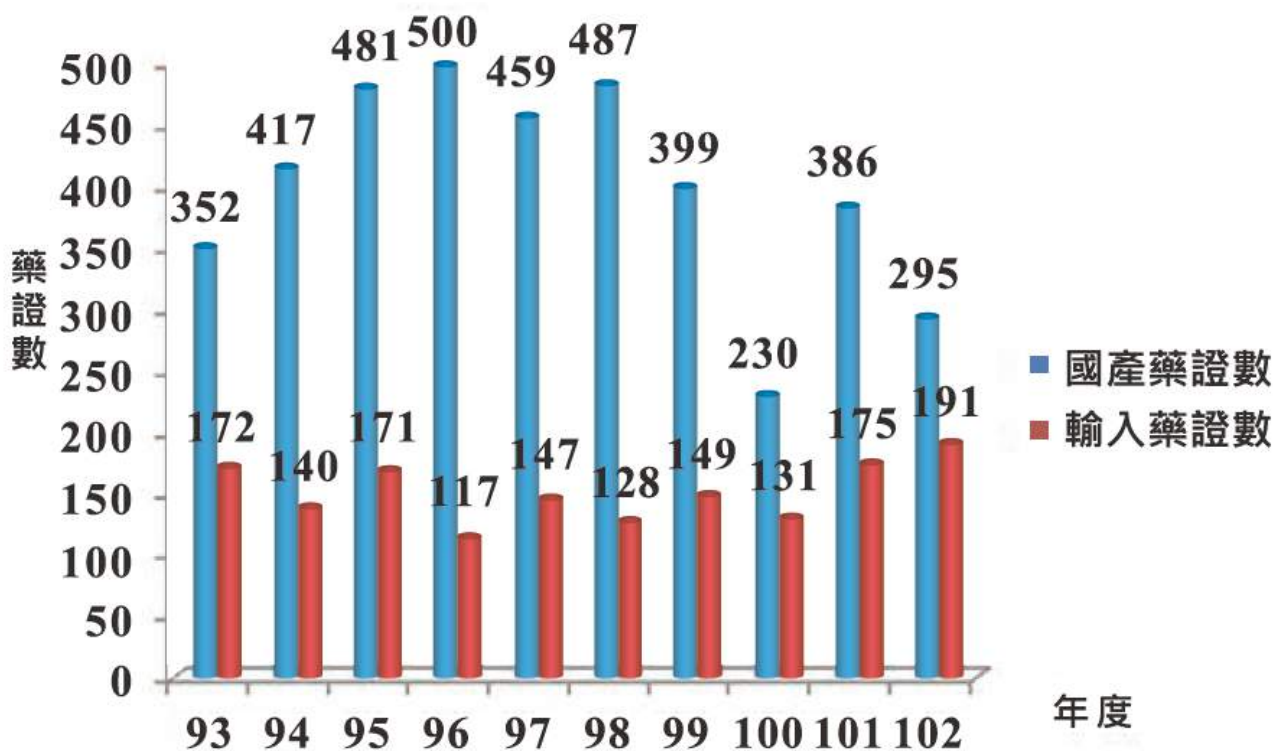


圖六 102 年度國內藥品回收情況之紀錄及分析

7. 國產與進口之藥品品質討論分析

102 年度國內 104 件回收事件中，屬國產之藥品有 98 件，不良品通報也以國產藥品占較高比例（53.79%）。分析回收事件中，「國產」藥品占大部分比例，可能歸因於食品藥物管理署研究檢驗組每年定期執行品質監控計劃，抽查檢驗國內藥廠生產的藥品是否符合該藥之核准登記範圍；此外，風險管理組每年亦對國內藥廠執行例行性或機動性查廠，若藥品品質不符檢驗規格或 cGMP 製造標準未合乎規範，出現重大缺失涉及回收，將依回收作業辦理，故可能使國產藥品因檢

驗與抽查，導致回收之機率遠大於國外輸入藥品。在藥品不良品通報方面，因目前我國欲降低藥費成本、避免藥品供應短缺及考量慢性病成長等原因，使醫療院所替換使用國產藥品大幅成長，藥品需求量增加，出現瑕疵案件自然相對隨之提升，故端看國產與進口之藥品回收件數或通報件數比例，無法完全反映藥品品質。如將 93 ~ 102 年期間經主管機關許可之國產與輸入藥證數量進行統計分析，顯示每年國產藥證均遠多於進口藥證數量（圖七），故應將市場使用數量一併納入分析，方能客觀審視國產進口藥品品質議題。



圖七 藥品國產與輸入之藥證數量分析



結 論

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 102 年 12 月底止已接獲 5,092 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。藥品使用者藉由通報本系統來協同監控藥品品質，發現藥品品質不佳，即時通報，以利主管機關及廠商採取適當後續措施；廠商端若發現自我藥品品質出現缺失，應主動向主管機關與本系統通報相關問題，使得雙方能即時溝通並協商因應措施，此自我督導之行為亦可建立藥廠嚴謹管理之品牌形象。主管機關方面，除主動監控查核藥品品質外，亦可利

用本系統發現品質缺陷，審視藥廠提出之不良藥品預防校正措施是否得宜，輔助藥廠解決問題，必要時提供建議予以參考。經由三方良性互動，互相檢討改進將有利我國製藥業品質躍升，未來本中心除持續宣導與推廣外，亦將著重於通報品質、專案分析以及廠商回覆之追蹤評估，期待更進一步提升藥品品質、保障民眾用藥安全。

財團法人藥害救濟基金會

全國藥物不良品通報系統

專線：(02)2396-0100

傳真：(02)2351-4959

URL：<http://recall.fda.gov.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：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：蘇聰賢

總編輯：蔡翠敏

編輯顧問：毛蓓領、何蘊芳、林敏雄、高純琇、彭瑞鵬、劉麗玲

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：沈若楠、鄧艷屏

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>