

2014
September
vol.47



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



※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、Lidocaine成分藥品安全資訊 P.2

二、外用殺菌劑類成分藥品安全資訊 P.3

藥害救濟相關訊息 P.5

專 題 報 導

Metformin引起之乳酸中毒 (lactic acidosis) :
國內不良反應通報資料分析 P.7

單株抗體藥品引發急性肝臟損傷之案例分析 P.19

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、Lidocaine 成分藥品安全資訊

2014 年 06 月 26 日美國 FDA 說明含 lidocaine 成分膠狀溶液藥品不可用於治療嬰幼兒出牙引起的疼痛，過量或誤食可能引起嚴重之不良反應。

1. 美國 FDA 提醒醫療人員、嬰幼兒家長及照護者，含 lidocaine 成分之口服膠狀溶液不可用於治療嬰幼兒出牙引起的疼痛，因為若給予嬰幼兒過量的 lidocaine 口服膠狀溶液或不慎吞食過多，則可能引起癲癇、嚴重腦損傷和心臟問題等嚴重傷害，甚至死亡。
2. 美國 FDA 亦說明該藥品並未核准用於治療嬰幼兒出牙引起的疼痛，且為出牙中的嬰幼兒牙齦塗抹止痛藥或其他藥物（含非處方藥）並無必要且沒有效果，因這些藥物於幾分鐘內就會被口水沖洗掉。嬰幼兒家長及照護者應遵循美國兒科學會對於出牙疼痛的治療建議：
 - a. 使用冷藏（非冷凍）於冰箱的長牙咬環（teething ring）。
 - b. 用手指輕輕揉搓或按摩孩童的牙齦來緩解症狀。
3. 美國 FDA 將增列加框警語於該藥品之仿單起首，並於修訂仿單之警語及用法用量等內容，以加強上述風險之警示。



醫療人員應注意事項：

1. 含 lidocaine 成分之膠狀溶液並未核准用於治療出牙引起的疼痛。

2. 勿處方 lidocaine 膠狀溶液治療出牙引起的疼痛，因可能導致嚴重傷害，包含癲癇發作及死亡。



病人應注意事項：

1. 不應使用含 lidocaine 成分之膠狀溶液治療嬰幼兒出牙引起的疼痛，因其可能導致嬰幼兒嚴重傷害或死亡。
2. 當過量使用或不慎吞食 lidocaine 膠狀溶液時，除可能導致死亡、心臟問題或嚴重腦損傷外，亦可能引起癲癇發作，若您的孩子於使用後出現癲癇之情形，應立即就醫。
3. 應謹慎存放含 lidocaine 成分之膠狀溶液，並置於兒童不易取得之處，以防止誤食。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402790.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm>



二、外用殺菌劑類成分藥品安全資訊

2014 年 7 月 25 日加拿大衛生部（Health Canada）說明如何正確使用術前或注射前使用之局部皮膚殺菌製劑；美國 FDA 亦曾發布類似訊息。

1. 正確使用殺菌製劑可安全且有效的在術前或注射前減少皮膚微生物的數量，但相關產品若未依產品說明所載方式配製、使用或儲存，使得殺菌製劑遭受汙染時，則可能發生危害。美國曾發生因使用受微生物汙染的殺菌製劑而導致感染甚至死亡的案例。
2. 使用受微生物汙染的殺菌製劑可能引起注射或手術部位的感染，例如：蜂窩性組織炎（cellulitis）、敗血性關節炎（septic arthritis）或靜脈注射部位的靜脈炎（phlebitis），甚至可能導致嚴重及致命的菌血症（bacteremia）或敗血症（sepsis）。

3. 不論是健康者或是慢性疾病患者皆可能受到汙染殺菌製劑的影響，特別是近期接受手術者、因每日注射需定期消毒皮膚者（如糖尿病患者）、使用靜脈注射接受治療者（施打化療患者）、接受輸血者或血液透析患者更可能會遭受感染併發症的影響。



醫療人員應注意事項：

1. 準備或使用殺菌製劑的過程中，應維持無菌狀態，勿使用汙染的水稀釋或不清潔的容器盛裝殺菌製劑。
2. 應遵循無菌操作規範，配製、使用和保存外用殺菌劑。
3. 配製後之殺菌製劑若培養出不尋常的有機物，應高度懷疑已遭汙染。



病人應注意事項：

1. 詳細閱讀產品仿單（說明書）並依照仿單指示正確使用該產品。
2. 單次使用包裝之殺菌製劑，一經開封使用後應即丟棄。
3. 開封後之殺菌製劑勿再稀釋或分裝。
4. 勿使用已暴露在敞開容器中或已過期之殺菌製劑。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40775a-eng.php>

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/review-examen/antiseptic-antiseptique-eng.php>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm374892.htm>

藥害救濟相關訊息

轉知衛福部食品藥物管理署函：為提醒民眾使用藥品應注意疑似嚴重皮膚不良反應之徵兆，請加強藥袋標示；若病人出現疑似症狀時，應了解是否處方可疑藥品。

(103 年 8 月 14 日 FDA 藥字第 1031407002 號)

為提醒民眾使用藥品應注意疑似嚴重皮膚不良反應之徵兆，請轉知所屬會員加強藥袋標示「如用藥後發生喉痛、口腔潰爛、皮疹等症狀，應考慮可能為藥品不良反應，宜立即就醫並考慮停藥」，倘病人出現前開症狀時，應瞭解病人是否處方可疑藥品，勿僅以為是上呼吸道或一般過敏症狀：

- 一、依據藥害救濟統計資料顯示，歷年藥害救濟給付案之前五大藥物不良反應，其中以皮膚及皮下組織疾患為主（包括 SJS/TEN……等），屬嚴重皮膚不良反應（severe cutaneous adverse drug reactions; SCAR），可疑藥品包括 allopurinol、carbamazepine、phenytoin、lamotrigine 及 NSAID（mefenamic acid、diclofenac、ibuprofen……）等成分藥品。
- 二、經查，罕見且無法預期之嚴重皮膚不良 / 過敏風險已刊載於前揭藥品之仿單（說明書）中，食藥署並已多次針對不同藥品採取相關風險管控措施（如：發布新聞稿提醒醫療人員及民眾、修訂仿單內容、要求加強藥袋標示……等）。
- 三、為確保民眾用藥安全，請應注意並確實執行下列事項：
 - （一）醫療人員應注意事項：
 1. 嚴重皮膚不良反應包括史蒂文生氏強生症候群 / 毒性表皮溶解症

(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)、藥物敏感症候群 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, 簡稱 DRESS) ……等, 初期可能有下列癥兆: 喉嚨疼痛伴隨發燒情形、口腔 / 黏膜潰爛、皮膚紅疹、丘疹、廣泛性表皮脫落、眼睛癢、水泡、出血、黃疸、腹痛等, 如及早發現並經適當處置, 可避免或降低嚴重皮膚不良反應之風險及嚴重度。

2. 如病人使用藥品後出現前述症狀時, 應瞭解病人是否處方 allopurinol、carbamazepine、phenytoin、lamotrigine 及所有 NSAID 等可疑藥品, 切勿僅以為是上呼吸道或一般過敏症狀, 並考慮是否為服用藥品後發生之不良反應, 宜考慮立即停藥並採取適當處置。

(二) 醫療院所應依下列規定加強藥袋標示, 以提醒民眾注意:

1. 請落實含 allopurinol 及 carbamazepine 成分之藥袋標示 (衛生福利部食品藥物管理署 99 年 7 月 23 日 FDA 藥字第 0991408450 號函及 102 年 8 月 6 日 FDA 藥字第 1021406804 號函)。
2. 請於含 phenytoin、lamotrigine 及所有 NSAID 成分藥品之藥袋「警語或副作用」處, 加刊「使用本品可能發生罕見但嚴重之皮膚不良過敏反應, 如用藥後發生喉痛、口腔 / 黏膜潰爛、皮疹等症狀, 應考慮可能為藥品不良反應, 宜立即就醫並考慮停藥」。
3. 所有藥袋均應標示: 「如用藥後發生喉痛、口腔 / 黏膜潰爛、皮疹等症狀, 應考慮可能為藥品不良反應, 宜立即就醫並考慮停藥」。

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

Metformin 引起之乳酸中毒 (lactic acidosis)： 國內不良反應通報資料分析

陳逸瑄¹、黃薇伊¹、王瓊儀²、溫耀駿²、陳文雯¹、蔡翠敏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 國立台灣大學醫學院臨床藥學研究所



前言

Metformin 為一雙弧類 (biguanides) 降血糖藥物，根據歐美等國家發表最新之第二型糖尿病指引，metformin 的使用列為首選藥物治療選擇^{1,2}，而除了常見的腸胃道不適副作用外，metformin 引起乳酸中毒相關不良反應因著高死亡率（約 25 ~ 50%）在臨床上為關注已

久之議題^{3,16}。

Metformin 引起乳酸中毒的發生率約為每十萬人年 4.3 例⁴，常出現的症狀包含疲倦無力、噁心嘔吐、腹痛及呼吸困難。雖然 metformin 引起乳酸中毒的發生率低，但為了減少不良反應發生，臨床使用上仍針對具有風險因子之病患加以限制及警示來降低風險，常見危險因子及使用禁忌症如表一所示。

表一 Metformin 禁忌症及引起乳酸中毒相關風險因子^{5,6}

禁忌症	其他相關風險因子
Hypersensitivity to metformin	Presence of any condition associated with hypoxemia (eg, COPD, acute CHF and AMI), dehydration, or sepsis
Renal disease or renal dysfunction (specifically, serum creatinine concentration ≥ 1.5 mg/mL in males and ≥ 1.4 mg/mL in females)	Clinical or laboratory evidence of hepatic disease
Iodinated contrast media, intravascular use in radiologic studies	Acute /chronic excessive intake of alcohol
Acute/chronic metabolic acidosis	Age ≥ 80 years old
	After any surgery until patient's oral intake is resumed and renal function is deemed normal

* COPD：慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease)

† CHF：充血性心衰竭 (congestive heart failure)

‡ AMI：急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction)

至今已有多項研究探討 metformin 與乳酸中毒不良反應之相關性，然而因種族、藥品處方型態及國情文化差異等因素，使得 metformin 造成乳酸中毒之風險可能有所差異，本文以全國藥物不良反應通報中心所蒐集的通報案例進行分析，進而了解國內通報資料型態，提供本土藥品安全風險評估之參考。



分析方法

國內不良反應通報案件分析：搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 103 年 6 月 5 日止之疑似因使用 metformin 引起不良反應之案件，並進行通報案例之年齡、性別、不良反應後果及通報不良反應症狀之分析。不良反應症狀依據 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (System Organ Class, SOC) 分組分析。為全面了解使用 metformin 引起乳酸中毒相關不良反應之情形，使用 Standardised MedDRA Queries (SMQs) 中「lactic acidosis - narrow term」定義之相關症狀詞彙進行案件檢索。由於通報案件來自自發性通報系統，難以得知暴露於該藥品之人口總數與族

群分布，且因通報者主觀考量、通報品質差異、刺激性的通報及低通報狀況等因素，無法計算實際之不良反應「發生率」。另因不良反應通報系統屬於被動監視，因此在部分有資料缺失的項目中亦將缺失的案件數列於表中供參。血清肌酸酐 (serum creatinine, SCr) 濃度基礎值之資料定義為不良反應通報表中開始使用 metformin 前的血清肌酸酐濃度，或是在使用 metformin 期間不良反應發生前有紀錄之血清肌酸酐濃度；另其估計之腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 係以 MDRD-4 公式⁷計算，若於通報資料中僅說明個案為洗腎患者，其慢性腎臟病分級則將歸類於第五級。



國內藥物不良反應通報案例分析結果

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 103 年 6 月 5 日止，共接獲 813 件疑似因服用 metformin 引起不良反應之通報案例，其中男性案例計 342 件 (42.1%)，通報個案平均年齡為 62.6 ± 14.2 歲 (平均值 $\pm$ 標準差)，不良反應案件後果大多為「非嚴重不良事件」，計 520 件 (詳見表二)。

表二 Metformin 相關不良反應通報個案基本資料

基本資料		案件數 (%)	
性別			
女		471	(57.9%)
男		342	(42.1%)
年齡 (歲)			
平均值 ± 標準差		68.3±11.4	
範圍		15-95	
不良反應後果			
死亡		19	(2.3%)
危及生命		24	(3.0%)
導致病人住院		133	(16.4%)
其他嚴重不良反應		117	(14.4%)
非嚴重不良反應		520	(63.9%)
總計		813	(100%)

所有通報案件經 S M Q s - lactic acidosis (narrow term) 篩選出乳酸中毒相關不良反應通報案例計 117 件，當中 6 件個別因重複通報 (n = 1) 及自殺案例 (n = 5) 予以排除後，最終納入分析之案例共 111 件 (男性案例計 61 件，占 55.0%)。通報個案平均年齡為 68 ± 11.4 歲 (平均值 ± 標準差)，不良反應案件後果大多為「導致病人住院或延長病人住院時間」，計 57 件 (詳見表三)。

將納入分析之 111 件乳酸中毒案例分為兩組，不良反應結果為死亡、危及生命及導致病人住院或延長住院時間者為組別一；其他嚴重藥物不良反應 (具重要臨床意義之

事件) 及非嚴重不良反應者則為組別二，並以此兩組進行分析比較。組別一每日平均使用劑量為 1610.3 mg (中位數，1500 mg；範圍，250-3000 mg)，而組別二則為 1658.7 mg (中位數，1500 mg；範圍，500-3000 mg)。統計開始使用 metformin 至發生不良反應間之天數，組別二平均為 215.5 天，而組別一則平均僅 56 天。其他資料如個案血中乳酸濃度、血清肌酸酐濃度基礎值及 eGFR 基礎值等詳見表三。

依通報案例之不良反應後果進行分析，後果為死亡者共 18 件 (16.2%)、危及生命者有 12 件 (10.8%)、導致病人住院或延長病人住院時間則超過半數為 57 件 (51.4%)。依個案年齡層分析之結果，以 65-79 歲區間者之案例佔大多數，共 52 件 (46.9%)，而年齡分布在 50-64 歲區間的通報案例亦不在少數 (34 件，30.6%) (詳見表四)。

依美國國家腎臟基金會所訂定最新之腎臟疾病療效品質指導準則 (American National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-K/DOQI) 對 eGFR 基礎值進行慢性腎臟疾病分級 (有效資料人數 n = 58) 並針對其不良反應後果進行分析，結果發現患有慢性腎臟病第三級之案例佔多數，計 33 件 (56.9%)。

經分組分析後發現組別一及組別二中個案之慢性腎臟疾病分級皆以第三級佔多數，計 28 件（59.6%）及 5 件（45.5%）。另將個案 eGFR 基礎值以 10 mL/min/1.73 m² 為單位進行分組，結果發現以 eGFR 30-40 mL/min/1.73 m² 此組人數最多，計 13 人（22.4%）；eGFR 40-50

mL/min/1.73 m² 人數次多，計 12 人（20.7%）。此外，以血清肌酸酐濃度基礎值（男性 SCr ≥ 1.5 mg/dL 或女性 SCr ≥ 1.4 mg/dL）及 eGFR 基礎值（eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²）為切點觀察通報案件數之比例，結果發現差異極大（詳見表五與圖一）。

表三 Metformin 引起乳酸中毒之通報個案基本資料 (n=111)

	組別一 (n = 87) [†]	組別二 (n = 24) [§]	總和 (n = 111)	資料缺失 筆數 (人)
性別 (人, %)				0
男性	45 (51.7)	16 (66.7)	61 (55.0)	-
女性	42 (48.3)	8 (33.3)	50 (45.0)	-
年齡* (人, %)	68.7 ± 11.5	66.8 ± 11.1	68.3 ± 11.4	0
≥ 80 歲	15 (17.2)	3 (12.5)	18 (16.2)	-
< 80 歲	72 (82.8)	21 (87.5)	93 (83.8)	-
血中乳酸濃度* (mmol/L)	18.8 ± 8.9	17.1 ± 9.4	18.5 ± 9.0	23
每日劑量* (mg)	1610.3 ± 689.1	1658.7 ± 669.0	1620.7 ± 681.9	6
發病日距 [†] (天)	56 (1-3650)	215.5 (7-1238)	90 (1-3650)	46
血清肌酸酐濃度基礎值* (mg/dL)	1.5 ± 0.5	1.5 ± 1.3	1.5 ± 0.8	53
有效資料人數 (人, %)	47	11	58	-
男性 ≥ 1.5, 女性 ≥ 1.4	29 (61.7)	5 (45.5)	34 (58.6)	-
男性 < 1.5, 女性 < 1.4	18 (38.3)	6 (54.5)	24 (41.4)	-
eGFR 基礎平均值* (mL/min/1.73 m ²)	47.2 ± 15.3	76.7 ± 44.4	53.6 ± 24.8	53
eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 為切點分組 (人, %)				
< 30	10 (21.3)	2 (18.2)	12 (20.7)	-
≥ 30	37 (78.7)	9 (81.8)	46 (79.3)	-

*年齡、血中乳酸濃度、每日劑量、血清肌酸酐濃度基礎值、eGFR 基礎值以各組之平均值 ± 標準差表示 eGFR 公式： $186 \times \text{血清肌酸酐值} \times \text{年齡}^{-1.154}$ (女性 $\times 0.742$)。

[†]發病日距以各組之中位數表示，括號內為全距。

[‡]組別一包含不良反應結果為死亡、危及生命、導致病人住院或延長住院時間者。

[§]組別二包含不良反應結果為其他嚴重藥物不良反應（具重要臨床意義之事件）及非嚴重藥物不良反應者。

^{||}百分比依各組於該分析項中有效資料人數計算。

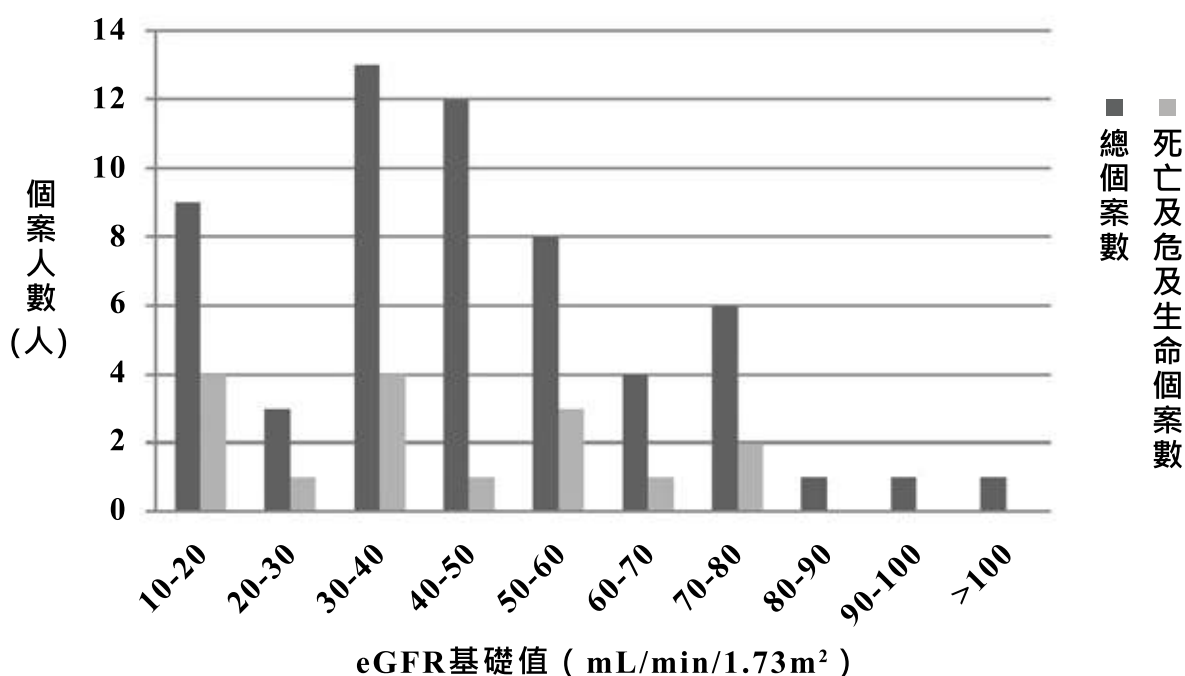
表四 Metformin 引起乳酸中毒之通報案例依不良反應後果與年齡組別分析

		年齡分組 (歲)			總計 (%)
		≤ 64	65 - 79	≥ 80	
不良反應結果 (人)	死亡	9	7	2	18 (16.2)
	危及生命	4	7	1	12 (10.8)
	導致病人住院或延長病人住院時間	15	30	12	57 (51.4)
	組別一 (總計) (%)	28 (32.2)	44 (50.6)	15 (17.2)	87 (78.4)
	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	10	3	2	15 (13.5)
	非嚴重不良事件 (非上述選項者)	3	5	1	9 (8.1)
	組別二 (總計) (%)	13 (54.2)	8 (33.3)	3 (12.5)	24 (21.6)
	總計 (%)	41 (36.9)	52 (46.8)	18 (16.2)	111 (100.0)

表五 Metformin 引起乳酸中毒之通報案例依不良反應結果與美國 NKF-K/DOQI 慢性腎臟疾病級別分析

		美國 NKF-K/DOQI 慢性腎臟疾病分級 (級別)					資料 缺失	總計
		1	2	3	4	5		
不良反應結果 (人)	死亡	0	3	5	0	2	8	18
	危及生命	0	2	1	1	3	5	12
	導致病人住院或延長病人住院時間	0	4	22	1	3	27	57
	組別一 (總計) (%*)	0 (0.0)	9 (19.1)	28 (59.6)	2 (4.3)	8 (17.0)	40	87
	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	1	1	5	1	1	6	15
	非嚴重不良事件 (非上述選項者)	1	1	0	0	0	7	9
	組別二 (總計) (%*)	2 (18.2)	2 (18.2)	5 (45.5)	1 (9.1)	1 (9.1)	13	24
	總計 (%*)	2 (3.4)	11 (19.0)	33 (56.9)	3 (5.2)	9 (15.5)	53	111

*百分比依各組於該分析項中有效資料人數計算。



註：若於通報資料中僅說明個案為洗腎患者則歸類於 eGFR:10-20 mL/min/1.73 m² 組。

圖一 各組別 eGFR 基礎值人數 (有效資料人數 n = 58)

依文獻資料定義 metformin 引起乳酸中毒之危險因子為以下六項：血清肌酸酐濃度基礎值男性 ≥ 1.5 (mg/dL) 或女性 ≥ 1.4 (mg/dL)、年齡 ≥ 80 歲、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、充血性心衰竭 (congestive heart failure, CHF)、急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 及有臨床表現或生化檢驗數據之肝功能異常 (clinical or laboratory evidence of hepatic disease)。

針對通報案例可擷取之有效資料，依不良反應後果與 metformin 引起乳酸中毒之危險因子個數進行分析 (表六)。結果發現，通報案例中，具有 3 項危險因子的個案有 1 例，具 2 項危險因子者有 8 例，具 1 項危險因子者有 24 例，無上述定義之危險因子者有 26 例。上述危險因子分佈以血清肌酸酐濃度基礎值男性 ≥ 1.5 (mg/dL) 或女性 ≥ 1.4 (mg/dL) 佔多數 (40.7%)，次之則為年齡 ≥ 80 歲 (22%)，詳見表七。

表六 Metformin 引起乳酸中毒通報案例依不良反應後果與 metformin 引起乳酸中毒之危險因子個數分析

乳酸中毒危險因子個數							
	0	1	2	3	資料 缺失	總計	
不良反應 結果 (人)	死亡	3	4	2	0	9	18
	危及生命	2	5	1	0	4	12
	導致病人住院或延長病人 住院時間	16	12	2	1	26	57
	組別一（總計）（% ⁺ ）	21 (43.8)	21 (43.8)	5 (10.4)	1 (2.1)	39	87
	其他嚴重不良反應 （具重要臨床意義之事件）	2	3	3	0	7	15
	非嚴重不良事件 （非上述選項者）	3	0	0	0	6	9
	組別二（總計）（% ⁺ ）	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0.0)	13	24
總計（% ⁺ ）	26 (44.1)	24 (40.6)	8 (13.5)	1 (1.7)	52	111	

⁺ 百分比依各組於該分析項中有效資料人數計算。

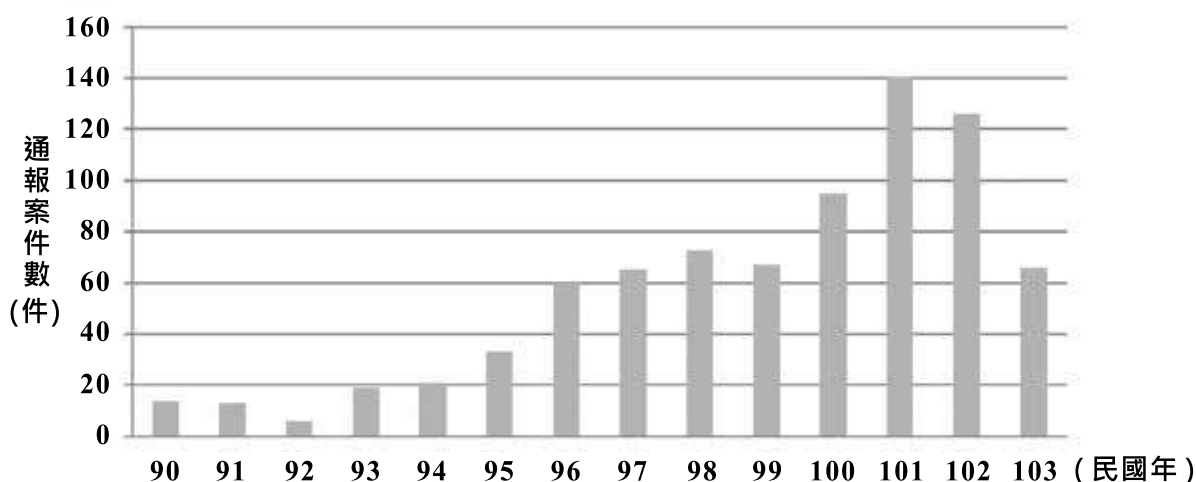
表七 Metformin 引起乳酸中毒通報案例之危險因子分佈分析

	組別一 (%) (n = 48)	組別二 (%) (n = 11)	總和 (%) (n = 59)
年齡 ≥ 80 歲	12 (25)	1 (9.1)	13 (22)
血清肌酸酐濃度基礎值 (mg/dL) 男性 ≥ 1.5 / 女性 ≥ 1.4	18 (37.5)	6 (54.5)	24 (40.7)
慢性阻塞性肺病	3 (6.3)	0 (0)	3 (5.1)
充血性心衰竭	4 (8.3)	4 (36.4)	8 (13.6)
急性心肌梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝功能異常	6 (12.5)	3 (27.3)	9 (15.3)

從國內每年通報案例數分析（圖二）可發現 metformin 相關不良反應之通報案例數有逐年上升的傾向，而與 metformin 相關之乳酸中毒不良反應通報案例數亦有增加趨勢（詳見圖三）。單就乳酸中毒不良反應通報案例數觀察，以 98 年通報量為最多，計 17 件。

行政院衛生署（現衛生福利部）於 97 年 12 月 23 日公告 metformin 仿單修改，將男性血清肌酸酐濃

度 ≥ 1.5 mg/dL 或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL 列為禁忌症。篩選自 98 年後之通報案例資料總計 59 件，在具血清肌酸酐濃度基礎值有效資料之 30 件案例中，符合上述禁忌症但仍使用 metformin 治療的通報個案數共 17 例（56.7%），其中包含有 3 件死亡與 1 件危及生命案例。未達禁忌症標準之通報案件則計 13 件，其中包含有 3 件死亡與 1 件危及生命案例（詳見表八）。

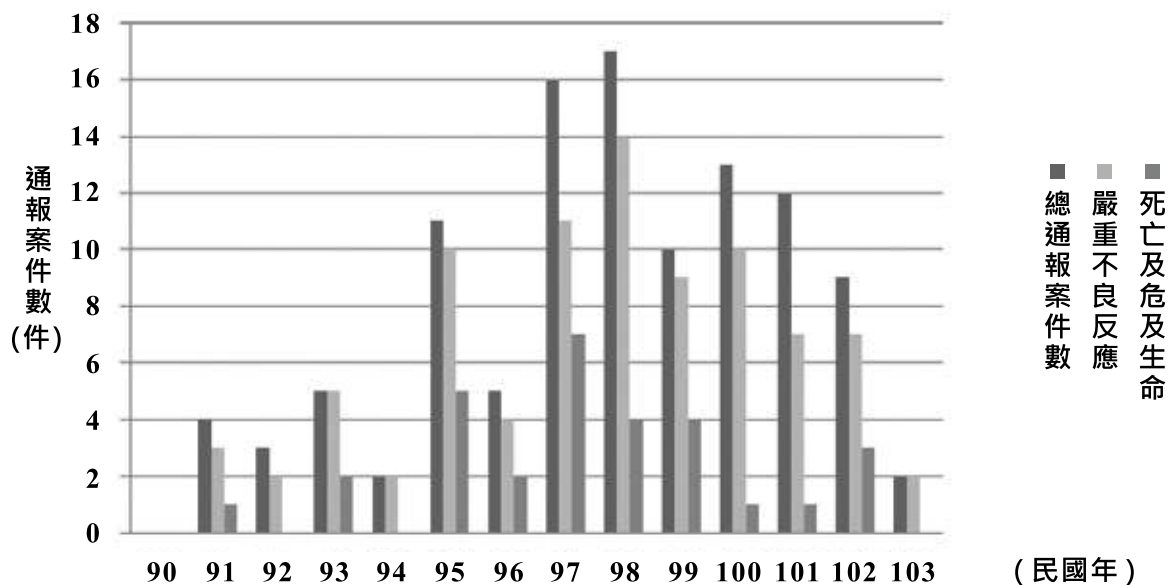


註：103 年通報資料收集至 6 月 5 日止。

圖二 各年度 metformin 相關不良反應通報案件數

表八 公告 metformin 仿單修改後，依新增禁忌症（男性 SCr ≥ 1.5 mg/dL 或女性 SCr ≥ 1.4 mg/dL）為切點之通報案件數分佈

	男性 (人)	女性 (人)	總和 (人, %)
血清肌酸酐濃度基礎值 (mg/dL)			
男性 ≥ 1.5 , 女性 ≥ 1.4 (禁忌症)	11	6	17 (56.7)
男性 < 1.5 , 女性 < 1.4	10	3	13 (43.3)



註：103 年通報資料收集至 6 月 5 日止。

圖三 各年度 metformin 相關乳酸中毒通報案件數



討論

本研究以全國藥物不良反應通報系統資料庫分析自 90 年至 103 年 6 月 5 日止通報 metformin 引起乳酸中毒之案例。於個案基本資料之分析結果發現，在組別一（死亡、危及生命及導致病人住院或延長住院時間）與組別二（其他嚴重藥物不良反應（具重要臨床意義之事件）及非嚴重不良反應）的平均每日劑量差異不大，皆約為 1,650 mg 左右，且所有通報案例皆未超過臺灣現行規定之最大每日劑量 3,000 mg。回顧過去文獻，不乏有許多使用過量 metformin 自殺而造成急性乳酸中毒的案例^{7,8}，本次分析所排除之 5 件

使用 metformin 自殺案例中，不良反應結果分別為 2 件死亡、2 件危及生命及 1 件導致病人住院或延長病人住院時間。

近年來用藥安全意識抬頭，不良反應通報加強宣導與通報系統越趨便利下，metformin 相關之不良反應總通報數及乳酸中毒相關之不良反應通報數皆有增加，然此現象亦可能與 97 年發布警訊並限縮 metformin 之使用所造成的刺激通報相關，故在通報資料的解讀上有產生偏誤的可能。分析 97 年底公告血清肌酸酐值列為禁忌症後的通報案例資料，發現通報案例中具有禁忌症但仍被處方使用 metformin 者超過半數（計 17 件，56.7%），其中

包含有 3 件死亡與 1 件危及生命案例。

美國仿單記載男性血清肌酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL 或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL 為 metformin 使用的禁忌症^{9,10}而歐盟國家之仿單則將肌酸酐清除率 < 60 mL/min 列為禁忌症¹¹。目前各國衛生主管機關針對 metformin 禁忌症之腎功能界定，無論在指標項目或其數值上皆尚未有所定論。2012 年美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）與歐洲糖尿病研究學會（European Association for the Study of Diabetes, EASD）之共識聲明中則建議以英國國家健康與臨床卓越指引（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）為參考：eGFR 介於 60-45 mL/min/1.73 m² 的患者可持續或開始使用 metformin；eGFR 介於 30-45 mL/min/1.73 m² 者應減少 50% 之 metformin 劑量或使用最大劑量的一半，並每 3 個月密集監測腎功能；eGFR 小於 30 mL/min/1.73 m² 者則應停止使用，若預期 eGFR 可能大幅波動時應格外謹慎使用²。近年來則有些相關研究持較保守之意見^{12,15}，其中一篇研究結果顯示腎功能分級若以 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 為切點，使用 metformin 造成乳酸中

毒之風險有統計上的顯著差異，以 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² 之病患其風險較低，若病患之 eGFR < 60 mL/min/1.73 m² 則應密集監測腎功能並謹慎斟酌 metformin 之使用劑量¹²；另一研究則發現比較各腎功能分級之第二型糖尿病患者的乳酸中毒發生率，組間皆無顯著差異¹⁵。從本文之分析結果可以發現國內目前仍有許多使用 metformin 相關之嚴重不良反應通報，依不良反應後果與慢性腎臟疾病分級分析則發現無論組別一或組別二之案例中，屬慢性腎臟病第三級的案例皆佔多數。由於屬此分級之病患原本腎功能即較接近禁忌使用的邊緣，若受病患本身之慢性腎臟疾病病程進展或其他疾病之影響，極可能影響病患腎臟功能，因而提高乳酸中毒風險。因此，國內臨床上對於分類於美國 NKF-K/DOQI 慢性腎臟病第三級（eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²）的病人使用 metformin 時宜多加留意其腎功能的變化。

從通報案例中分析 metformin 引起乳酸中毒之危險因子個數結果可發現，具有大於 1 項以上的危險因子之個案多達 33 例（55.9%），且此資料為從不良反應通報紀錄中取得，因此可能低估實際臨床上病人同時併有危險因子的情形。若進

一步列出具有 2 項危險因子之 8 例個案特性，腎功能值屬禁忌使用並患有心衰竭者共 5 位，腎功能值屬禁忌使用且年齡大於 80 歲者共 4 位，另有一例通報個案同時具有 3 項危險因子，分別為患有慢性阻塞性肺病、急性心肌梗塞及年齡大於 80 歲。目前已有多篇研究指出併有第二型糖尿病與心衰竭之病人使用 metformin 可以降低死亡率^{13,14}，因此這類患者以 metformin 控制血糖可能有其必要性。然而臨床上仍需留意病人的腎功能容易隨年齡增長而變差，且因年紀增長而亦同時併有多項疾病，所以對於同時具有多項危險因子之病人應謹慎使用 metformin。



結論與建議

Metformin 引起之乳酸中毒發生率雖不高，但容易造成較為嚴重之後果，從本文之分析結果可以發現國內目前仍有許多使用 metformin 引起乳酸中毒相關之嚴重不良反應通報。由於乳酸中毒的臨床表現症狀較不具有特定性，故為預防此風險，應提高醫療人員與病人對於乳酸中毒的了解。當醫療人員處方 metformin 時，應特別就病人發生乳酸中毒之危險因子加以評估，

並定期監測其腎功能值，對於腎功能在禁忌邊緣之病人應更加提高警覺，必要時進行劑量調整或藥品之替換。此外，對於病人亦應提供適當的衛教，期望能夠早期發現 metformin 引起乳酸中毒的不良反應，並給予適當的醫療處置，降低藥物傷害的風險。



參考文獻

1. American Diabetes Association(ADA). Standards of medical care in diabetes – 2014 *Diabetes Care* 2014; 37: (suppl 1): S14-S80.
2. Inzucchi SE. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
3. Misbin RI. et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.
4. Salpeter SR. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002967.
5. Bodmer M. et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-2091.

6. Calabrese A. et al. Evaluation of prescribing practices risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 434-437.
7. MYERS GL. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clinical Chemistry* 2006; 52.1: 5-18.
8. Teale KF. et al. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53: 698.
9. McEvoy G.K. et al. 2014. AHFS Drug Information® - 56th Ed. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. ISBN-10: 1-58528-380-0, ISBN-13: 978-1-58528-380-4. <http://online.statref.com/Document.aspx?fxId=1&docId=1185>. 6/18/2014 8: 57: 22 PM CDT (UTC -05:00).
10. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 06/19/2014).
11. Summary of Product Characteristics: Metformin 500 mg tablets. Available at: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23244/SPC/Metformin+500mg+tablets> (cited: 06/19/2014).
12. Willemijn L. et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*, 2014, DC_133023.
13. Eurich DT. et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497.
14. Macdonald MR. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK general practice research database. *Diabetes Care*, 2010, 33.6: 1213-1218.
15. Richy FF. et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014 Aug; 37(8): 2291-5.
16. Kajbaf F. et al. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jul 31. doi: 10.1002/pds.3689.

單株抗體藥品引發急性肝臟損傷之 案例分析

梁雅婷¹、黃靖雅^{1,2}、謝右文^{1,2}

¹ 中國醫藥大學附設醫院藥劑部 ² 中國醫藥大學藥學系暨碩博士班



前言

最早單株抗體的研發是利用缺乏 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) 且不產生抗體的骨髓瘤細胞與正常的 B 細胞融合形成融合瘤，此融合瘤的特性是能持續生長分裂且分泌針對特定抗原的抗體，研究人員利用此融合瘤技術開發出具有專一性的單株抗體藥品。20～21 世紀蛋白質融合技術逐漸成熟，單株抗體藥品被大量製造，也因此改變了生物學科的研究以及疾病的診斷和治療¹。

單株抗體藥品可使用於抗器官移植排斥、抗腫瘤和抗自體免疫疾病等，目前至少有 18 種單株抗體藥品被核准，第一個臨床使用的單株抗體是 OKT3 (murine anti-CD3 monoclonal antibody)，其適應症為預防及治療器官移植的急性排斥¹；而 1997 年上市的抗 CD20

的 rituximab 則搭配其他細胞毒性藥物、皮質類固醇，治療非何杰金氏淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL)、慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、肉芽腫併多發性血管炎 (granulomatosis with polyangiitis) 等，研究證實能顯著改善病人的病況、生活品質並提高存活率。儘管單株抗體藥品為病人帶來一線曙光，但也發現使用此類藥品的病人發生嗜中性白血球低下的機率較高²，可能引起發燒、感染、血液毒性等不良反應，而 rituximab 引發 B 型肝炎再活化、急性肝炎、肝衰竭甚至死亡的研究報告也陸續發表³⁻⁸。鑑於我國 B 型肝炎帶原之高盛行率，風濕病醫學會於 2012 年提出免疫風濕病患接受生物製劑治療之 B 型肝炎篩檢與防治共識建議⁹，美國 FDA 也於 2013 年 9 月 25 日加註新的警

語，提醒醫生及病人使用抗 CD20 的 rituximab、ofatumumab，會增加 B 型肝炎病毒（HBV）再活化的風險¹⁰，並建議新增相關的篩檢、追蹤及處置。為了解病人使用單株抗體藥品與肝臟損傷情形的相關性，本研究就個案醫院使用此類藥品的病人，進行回溯性病歷資料觀察，由於 TNF- α blockers 類藥品已納入風險管理計畫，且有諸多相關文獻討論，故排除於此研究之觀察。



研究方法

本研究經「中國醫藥大學暨附設醫院研究倫理委員會」審查通過（CMUH103-REC1-025）後執行，回溯性下載個案醫院 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日期間使用單株抗體藥品（bevacizumab、cetuximab、pertuzumab、rituximab、trastuzumab）的病人，以 ICD-9 疾病分類代碼搜尋具有藥品引發肝臟損傷（drug induced liver injury, DILI）相關代碼（277.4、570、571.5、571.6、571.8、571.9、572.2、572.8、573.3、573.8、576.8、782.4）之個案，並查閱個案病歷資料就其使用單株抗體藥品與肝臟損傷之相關性進行分析。DILI 常見之 ICD-9 疾病分類代碼名稱列於表一。

表一 藥品引發肝臟損傷（DILI）常見之 ICD-9 疾病分類代碼^{11,12}

分類代碼	代碼英文名稱
277.4	jaundice, idiopathic
570	liver failure, acute
571.5	cirrhosis of liver, not otherwise specified
571.6	biliary cirrhosis
571.8	chronic liver disease, not elsewhere classified
571.9	chronic liver disease, not otherwise specified
572.2	hepatic coma
572.8	liver failure, not otherwise specified
573.3	hepatitis, drug/toxin induced
573.8	jaundice, hepatocellular
576.8	cholestasis
782.4	jaundice alone

依 ICD-9 code 搜尋所得之個案，逐一查閱個案病歷資料進行分析，初步評估為 DILI 個案之條件為¹²：

1. 排除病人的原始疾病（如 A、B、C 型肝炎、局部缺血、酒精性肝病、膽胰疾病、肝惡性腫瘤等）。
2. 使用可疑藥品及發生肝臟損傷符合時序關係。
3. 停用可疑藥品或針對肝臟損傷給予治療後，肝功能檢驗數值恢復正常。
4. 病人之臨床表現、肝功能檢驗數值、肝組織報告符合 DILI 的定義。
5. 排除使用其他會引起肝臟損傷的藥品或有毒物質者。

研究中提及之DILI 是採用 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 及美國FDA藥物肝毒性督導委員會的定義：alanine aminotransferase (ALT) > 3 x ULN、alkaline phosphatase (ALP) > 2 x ULN 或 total bilirubin (TB) > 2 x ULN 併有 ALT 或 ALP 之上升，依據 ALT、ALP 將 DILI 細分為肝細胞型 (hepatocellular)、膽汁鬱積型 (cholestatic)、混合型 (mixed)，內容如表二。



研究結果

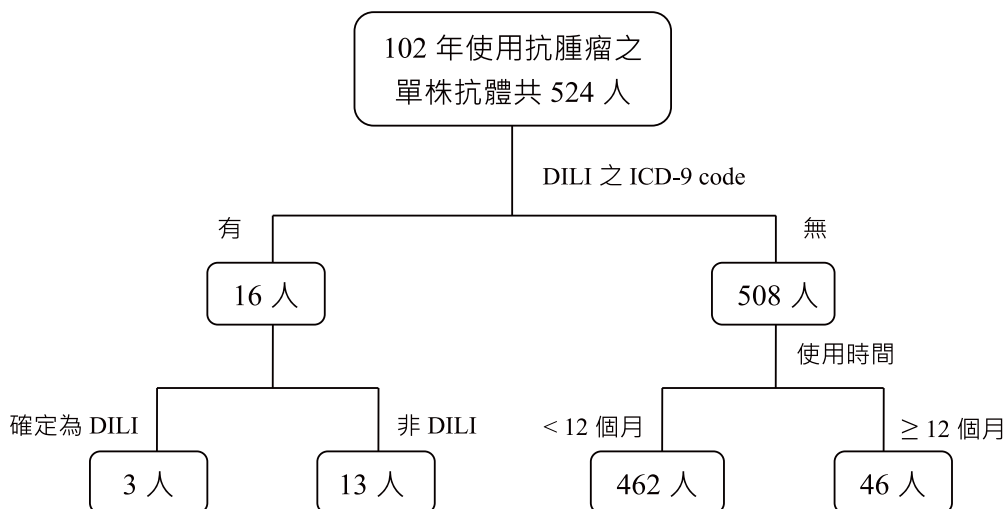
研究結果發現 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日期間，個案醫院使用抗腫瘤之單株抗體藥品共有 524 人，經由 ICD-9 疾病分類代碼搜尋具有 DILI 診斷碼之病人有 16 人，經病歷審查確定為 DILI 有 3 人，其餘 13 人分別因病人的原始疾病 (11 人)、未符合 DILI 的定義 (1 人)、使用其他肝毒性藥品 (1 人) 而排除。另外，使用藥品時間大於 12 個月且未有 DILI 之相關診斷者有 46 人。(圖一)

表二 常見肝臟損傷型態及其肝功能檢驗數值表現^{13,14}

肝細胞型 (hepatocellular)	ALT $\geq$ 3 x ULN*	$R^{\dagger} \geq 5$
膽汁鬱積型 (cholestatic)	ALP $\geq$ 2 x ULN*	$R^{\dagger} \leq 2$
混合型 (mixed)	ALT $\geq$ 3 x ULN ALP $\geq$ 2 x ULN	$2 < R^{\dagger} < 5$

* ULN: upper limit of normal

[†] R 值: $ALT/ULN_{ALT} \div ALP/ULN_{ALP}$



圖一 個案篩選評估流程

符合 DILI 定義的 3 位病人 (rituximab = 2; trastuzumab = 1)，其中 2 位因使用 rituximab 發生 B 型肝炎病毒感染之情形，從開始用藥至產生肝臟損傷的平均時間為 4.5 個月，肝功能恢復時間約 2.5 個月。

第 3 位病人使用 trastuzumab 導致急性肝損傷，從開始用藥至發生肝臟損傷的時間僅 10 天，肝功能恢復時間約 1 個月。以下就 3 個案分別進行報告，個案資料整理於表三。

表三 藥品引起肝臟損傷之個案

	個案一	個案二	個案三
性別	男	女	女
年齡	75	61	53
懷疑藥品	rituximab	rituximab	trastuzumab (併用 docetaxel)
劑量 / 頻率	630 ~ 679 mg/ QM	600 mg/ QM~Q3M	509.5 mg/ Q3W
適應症	瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤	濾泡性惡性淋巴瘤	乳房惡性腫瘤
ICD-9 Code	570	570	573.3
損傷類型	肝細胞型	肝細胞型	混合型
ALT (IU/L)	3 ~ 13 倍 ULN	3 ~ 10 倍 ULN	7 倍 ULN
AST (IU/L)	4 ~ 15 倍 ULN	最高至 4 倍 ULN	最高至 6 倍 ULN
ALP (IU/L)	78	73	198
病毒血清 檢查	HBsAg 陽性 HBeAg 陽性	Anti-HBe 陽性 HBV-DNA 6.42*10e6	HBeAg 陰性
Onset	4 個月	5 個月	10 天
處置 (劑量頻率)	停止化療 2 個月， 且給予 tenofovir (300 mg QD)	停止化療 2 週和 6 個 月，且給予 entecavir (0.5 mg QD) / tenofovir (300 mg QD)	給予 silymarin (150 mg TID)
肝功能 恢復時間	4 個月	1 個月	1 個月



個案報告

個案一：

75 歲男性因 3 個月來體重下降而來門診求診，過去疾病史有高血壓和冠心病，使用 losartan 50 mg QD、aspirin 100 mg QD 治療，經電腦斷層掃描於 102 年 4 月診斷為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma），隨後開始使用 rituximab-CVP（cyclophosphamide + vincristine + prednisolone）治療，化療前病人肝功能檢驗數值正常（ALT/AST 38/57 IU/L），病毒血清檢查為 HBsAg 陰性、Anti-HBs 陽性、Anti-HBc 陰性，使用 rituximab 約 4 個月後，肝功能檢驗數值上升（ALT/AST 329/230 IU/L），病毒血清檢查為 HBsAg 陽性、HBeAg 陽性，懷疑急性肝臟損傷與 B 型肝炎病毒感染有關，並給予 tenofovir 300 mg QD 治療，且暫停化療 2 個月，約 4 個月後病人肝功能檢驗數值恢復正常。

個案二：

61 歲女性因上腹部疼痛至外院就醫，腹部超音波發現胰臟囊腫而轉至個案醫院觀察，病人為 B 型肝炎帶原者，無特殊過去病史，經電腦斷層掃描於 99 年 8 月診斷出濾泡性惡性淋巴瘤（follicular lymphoma），9 月開始使用 rituximab-CHOP（cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone）治療，並且給予 entecavir 0.5 mg QD 預防 B 型肝炎病毒感染發生，使用 1 個月後停藥，99 年 12 月起加入脊髓腔內化學治療（methotrexate + cytarabine）至 100 年 12 月。開始化療前病人肝功能檢驗數值正常（ALT 15 IU/L），病毒血清檢查 HBsAg 為陽性，100 年 2 月肝功能檢驗數值上升（ALT/AST 106/68 IU/L），病毒血清檢查為 Anti-HBe 陽性，懷疑是急性肝臟損傷與 B 型肝炎病毒再活化有關，隨即給予 entecavir 0.5 mg QD 治療至 101 年 4 月，並暫停化療 2 週，2 週後繼續使用 rituximab 至 101 年 10 月（99/9/1 ~ 101/10/5 期間持續使用 rituximab），100 年 3 月病人肝功能檢驗數值恢復正常；原訂 102/1/30 進行標靶治療，但由於病人肝功能檢驗數值再次上升（ALT/AST 324/132 IU/L），病毒血清檢查為 Anti-HBe 陽性，HBV-DNA 6.42×10^6 ，B 型肝炎病毒量增加，因而暫停化療 6 個月並給予 tenofovir 300 mg QD 治療，約 1 個月後肝功能檢驗數值恢復正常。

個案三：

53 歲女性有子宮肌瘤病史，於 102 年 4 月接受子宮切除手術，5 月診斷出乳房惡性腫瘤並接受乳房切除手術，6 月至 8 月接受 4 次化療 doxorubicin + cyclophosphamide，期間肝功能檢驗數值稍微上升（ALT/AST 66/46 IU/L），但未超過正常值上限的 3 倍，病毒血清檢查為 HBsAg 陰性，於 9 月開始使用 trastuzumab + docetaxel，約 10 天後病人身體發冷伴隨發燒 $> 38^{\circ}\text{C}$ 而入院，血液培養報告為大腸桿菌感染，肝功能檢驗數值上升（ALT/AST/ALP 311/172/198 IU/L），病毒血清檢查為 HBeAg 陰性，入院治療給予抗生素（moxifloxacin 400 mg QD、ertapenem 1 g QD），幾天後病人逐漸退燒，血液培養沒有發現細菌，身體檢查無明顯異常且病人未再感到不舒服。消化科醫師初步判斷急性肝臟損傷與化療藥品有關，與 B 型肝炎、自體免疫肝炎、威爾森氏症（Wilson's disease）較不相關，並給予 silymarin 150 mg TID，腫瘤科醫師與消化科醫師討論病人可再進行 3 次化療，待病人肝功能改善後繼續給予 trastuzumab 並調降劑量，約 1 個月後病人肝功能檢驗數值回到正常值上限。



討論與結論

2009 年美國肝病研究協會（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）慢性 B 型肝炎治療準則建議 B 型肝炎病毒感染高風險族群，若需接受免疫抑制劑或化療，開始治療前應檢查 HBsAg 和 anti-HBc¹⁵；歐洲肝臟研究學會（European Association for the Study of the Liver, EASL）臨床治療指引建議所有需要接受免疫抑制劑或化療的人，開始治療前應檢查 HBsAg 和 anti-HBc¹⁶；rituximab 仿單的警語與注意事項中，明確說明使用 rituximab 可能發

生 B 型肝炎病毒再活化而造成猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡，建議治療前、治療期間及治療後，應對高風險病人進行 B 型肝炎之相關篩檢、監測及追蹤，AASLD 及 EASL 指引也建議接受免疫抑制劑或化療之 HBsAg 陽性的病人在治療初期應接受預防性抗病毒藥物，持續至完成治療後 6 ~ 12 個月^{15,16}，文獻研究指出預防性給予抗病毒藥物可降低 B 型肝炎病毒再活化的機率和肝炎的嚴重程度，且可能降低病人的死亡率^{17,18}。事實上 B 型肝炎病毒再活化的案例在臨床上仍不斷地被發現，本研究個案二為 HBsAg 陽性的帶原者，在化療初期雖有接受

entecavir，但僅使用 1 個月即停藥，我們觀察到此病人 3 年內發生 2 次 B 型肝炎相關之急性肝臟損傷，因此確實進行及時和適當的 B 型肝炎病毒篩檢、追蹤及處置，並給予病人衛教與確認病人服藥順從性是相當重要的¹⁹。

近年來，接受單株抗體治療的病人發生隱匿性 B 型肝炎再活化的情形愈來愈受到重視。EASL 定義隱匿性 B 型肝炎病毒感染（occult hepatitis B virus infection, OBI）為在 HBsAg 陰性病人的肝組織中，經目前可用的方法檢測發現有 B 型肝炎病毒 DNA 的存在。B 型肝炎病毒進入肝細胞後，在細胞核形成共價閉合環狀 DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA），cccDNA 安定且長期存在於肝臟細胞核是造成隱匿性 B 型肝炎病毒感染的主因²⁰。若病人為 anti-HBc 陰性則可能會妨礙病人接受進一步檢查而使隱匿性 B 型肝炎的診斷變得困難，有些病人因宿主免疫反應有缺陷或是 B 型肝炎病毒變種，不管在感染的哪一個時期都檢測不到 anti-HBc²⁰。曾有延遲型隱匿性 B 型肝炎再活化之病例報告提到，HBsAg 陰性、anti-HBs 陽性、anti-HBc 陰性的病人停止使用 rituximab 18 個月，並預防性使用 lamivudine 12 個月後發生 B 型肝炎病毒再活化的情形²¹。本研究個案一同樣為 HBsAg 陰性、Anti-HBs 陽性、Anti-HBc 陰性之病

人，使用 rituximab 4 個月後發生 B 型肝炎再活化，由案例報告可知發生時間的差異很大。2008 年 EASL 在義大利的陶爾米納（Taormina）舉行專家會議的文件中提到，HBV DNA 是隱匿性 B 型肝炎目前唯一可信賴的診斷指標，若無法進行 HBV DNA 檢驗，建議以 anti-HBc 作為替代指標²²，盡早確認免疫功能受抑制的病人是否受 B 型肝炎病毒感染，並評估其再活化的風險是必須的。

如上所述，rituximab 引起 HBV 再活化已有很多報告，但因使用 rituximab 而導致肝損傷的文獻報告較為少見，Del Prete CJ 等作者曾發表一案例，為難治型免疫性血小板缺少紫斑症（refractory immune thrombocytopenic purpura）的病人，在使用 rituximab 第三個劑量的 3 天後，病人發生低燒、疼痛、黃疸，肝功能檢查顯示總膽紅素 12 mg/dL、AST 104 IU/L、ALT 256 IU/L、ALP 313 IU/L，HAV、HBV、HCV 和其他病毒的血清檢查為陰性，自體免疫血清檢查也為陰性；停止給予 rituximab 2～3 週後病人的肝炎自行緩解且沒有再出現症狀，肝功能檢查結果正常。作者提醒醫師在使用 rituximab 治療免疫性血小板缺少紫斑症時須考量對病人的風險與利益²³。

Trastuzumab 引起 DILI 有 3 件病例報告皆為 HER2 陽性乳癌患者，其中 2 例在使用 trastuzumab

之前有使用 doxorubicin + cyclophosphamide^{24,25}。作者認為 doxorubicin + cyclophosphamide 對後來 trastuzumab 引發肝損傷有一定的影響^{25,26}。綜觀 trastuzumab 引起 DILI 的病例報告，藥物使用至發生肝臟損傷的時間範圍很大（7 天～6 個月），肝臟損傷恢復的時間為 2 週至 4 個月，再次給予 trastuzumab 後肝臟指數上升的程度亦不同（一位明顯上升、另一位偶爾輕微上升），這應與 trastuzumab 的治療劑量、先前使用的化療藥物及病人個體耐受有關。

另外，在一篇 docetaxel 導致肝臟損傷的世代研究中²⁷，顯示轉移性乳癌病人使用 docetaxel 引發肝臟損傷的機率为 10.36%，平均發生肝臟損傷的時間為 6.19 天至 17.85 天。本研究個案三在使用 doxorubicin、cyclophosphamide 期間肝功能檢驗數值已稍微上升，改以 trastuzumab + docetaxel 治療後僅 10 天即出現肝臟損傷，因同時停用此兩種藥品，所以無法排除任一種藥品導致肝損傷的相關性。

除了 rituximab、trastuzumab，本研究尚未觀察到其他單株抗體藥品引發急性肝臟損傷的個案。另因本研究為一年期的短期觀察，無法提供延遲性肝臟損傷之相關數據。進行藥物導致肝臟損傷的相關性評估需考慮的影響因素很多，因此研究人員在評估時需謹慎釐清；另一

方面，單株抗體藥品的臨床使用時間尚短，使用經驗還未成熟，長期整合型研究報告也較少，故臨床使用上仍需密切追蹤病人肝功能相關的檢驗數值，希望未來的長期研究中能提供更多的相關安全資訊，以減少病人在使用此類藥品時之風險。



參考文獻

1. Bonilla, F.A., Function and clinical applications of immunoglobulins. 2012.
2. Hallek, M., et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1164-74.
3. Evens, A.M., et al., Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*, 2011. 22(5): p. 1170-80.
4. Kim, S.J., et al., Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer*, 2013. 49(16): p. 3486-96.
5. Kusumoto, S., et al., Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol*, 2011. 46(1): p. 9-16.
6. Tsutsumi, Y., et al., Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*, 2013. 5(11): p. 612-620.
7. Yeo, W., et al., Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*, 2009. 27(4): p. 605-11.

8. Del Prete, C.J. and N.S. Cohen, A case of rituximab-induced hepatitis. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010. 25(6): p. 747-8.
9. 陳怡行, et al., 2012 年風濕病醫學會免疫風濕病患接受生物製劑治療 B 型肝炎篩檢與防治共識建議, 2012。
10. Mitka, M., FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *Jama*, 2013. 310(16): p. 1664.
11. Carey, E.J., et al., Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center. *Dig Dis Sci*, 2008. 53(7): p. 1977-82.
12. Jinjuvadia, K., W. Kwan, and R.J. Fontana, Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(11): p. 2437-43.
13. Benichou, C., Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*, 1990. 11(2): p. 272-6.
14. V., N. Hepatic adverse event nomenclature document [on line]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm080365.pdf>.
15. Lok, A.S. and B.J. McMahon, Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009. 50(3): p. 661-2.
16. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2012. 57(1): p. 167-85.
17. Martyak, L.A., E. Taqavi, and S. Saab, Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int*, 2008. 28(1): p. 28-38.
18. Huang, Y.H., et al., Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*, 2013. 31(22): p. 2765-72.
19. Leung, C., et al., An argument for the universal prophylaxis of hepatitis B infection in patients receiving rituximab: a 7-year institutional experience of hepatitis screening. *Oncologist*, 2011. 16(5): p. 579-84.
20. Ocana, S., et al., Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(12): p. 1553-7.
21. Ceccarelli, L., et al., Late hepatitis B virus reactivation after lamivudine prophylaxis interruption in an anti-HBs-positive and anti-HBc-negative patient treated with rituximab-containing therapy. *J Infect*, 2012. 65(2): p. 180-3.
22. Raimondo, G., et al., Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2008. 49(4): p. 652-7.
23. Christopher Joseph Del Prete¹, Neil S. Cohen, A Case of Rituximab-Induced Hepatitis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2010. 25(6): p. 747-8.
24. Srinivasan, S., et al., Trastuzumab-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*, 2008. 42(10): p. 1497-501.
25. Vucicevic, D., E.J. Carey, and N.J. Karlin, Trastuzumab-induced hepatotoxicity: a case report. *Breast Care (Basel)*, 2013. 8(2): p. 146-8.
26. A. Muñoz, et al., Reversible liver toxicity with adjuvant trastuzumab for localized breast cancer. *Annals of Oncology*, 2007. 18(12): p. 2045-6.
27. Wang, Z., et al., Non-genetic risk factors and predicting efficacy for docetaxel—drug-induced liver injury among metastatic breast cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(8): p. 1348-52.



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：林水龍
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：沈若楠、林美淑、林淑文、柯韋名、陳文雯、黃義脩、黃織芬、戴雪詠、謝右文

執行編輯：張慈櫻、鄧齡屏
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>