

2019 September vol.67

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

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、Fenspiride成分藥品安全資訊風險溝通表
- 二、Tofacitinib成分藥品安全資訊風險溝通表
- 三、Febuxostat成分藥品安全資訊風險溝通表

醫材安全資訊

- 一、乳房植入物相關の間變性大細胞淋巴瘤 (BIA-ALCL) - 致健康照護提供者函
- 二、安全使用外科縫合器及縫合釘 - 致健康照護提供者函

專題報導

- 一、107年度藥害救濟審議案例分析
- 二、Rituximab用於風濕免疫疾病的B型肝炎病毒再活化風險



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、Fenspiride 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/2/15 歐盟 EMA 發布針對含 fenspiride 成分藥品與心律異常 (QT prolongation 及 torsades de pointes) 風險評估期間的臨時管控措施。

1. 歐盟醫藥管理局 (EMA) 之藥物安全監視風險評估委員會 (PRAC) 指出，過去曾有使用含 fenspiride 成分藥品後發生心律異常 (QT prolongation 及 torsades de pointes) 之通報案例，且近期的動物實驗結果亦顯示含 fenspiride 成分藥品可能具有 QT prolongation 之風險。
2. 歐盟 EMA 現正針對該成分藥品進行臨床效益與風險再評估，惟考量 QT prolongation 及 torsades de pointes 屬嚴重不良反應，故建議評估期間預防性地暫停販售含 fenspiride 成分藥品，以保障病人用藥安全。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准該成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載「服用本劑極少數有輕微上腹痛及輕微心悸發生」等相關警語，惟未提及「QT prolongation 及 torsades de pointes」。
2. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 近期動物實驗結果及歐盟 EMA 之少數通報案例中發現含 fenspiride 成分藥品可能會引起 QT prolongation 及 torsades de pointes 之不良反應。
2. 處方含 fenspiride 成分藥品時，應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診。

病人應注意事項

1. 使用含 fenspiride 成分藥品期間可能有發生心律異常之風險。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fenspiride-containing-medicinal-products>

二、Tofacitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/2/25 美國 FDA 發布，於一項進行中的安全性試驗中發現類風濕性關節炎病人使用較高劑量含 tofacitinib 成分藥品時，可能增加發生肺部血栓與死亡的風險之安全性資訊。

1. 美國 FDA 於首次核准含 tofacitinib 成分藥品時要求廠商執行類風濕性關節炎病人使用該成分藥品之安全性臨床試驗，以評估心臟相關事件、癌症以及伺機性感染等風險，使用劑量分別為 10 毫克每日兩次和 5 毫克每日兩次且分別併用 methotrexate。最近分析結果發現，類風濕性關節炎病人使用含 tofacitinib 成分藥品 10 毫克每日兩次相較於 5 毫克每日兩次或 TNF 抑制劑，可能增加肺部血栓與死亡的風險。
2. 美國 FDA 並未核准含 tofacitinib 成分藥品 10 毫克每日兩次之劑量用於治療類風濕性關節炎，此劑量頻次僅被核准用於治療潰瘍性結腸炎。
3. 該試驗中使用含 tofacitinib 成分藥品 10 毫克每日兩次之病人將轉換為使用 5 毫克每日兩次，試驗持續進行，預計於 2019 年底完成，美國 FDA 將持續進行追蹤調查。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准該成分藥品用於治療類風濕性關節炎之建議劑量為 5 毫克每日兩次（持續性藥效錠劑量為 11 毫克每日一次），潰瘍性結腸炎之建議劑量為 10 毫克每日兩次。
2. 本署將持續追蹤該臨床試驗最終結果。

醫療人員應注意事項

1. 處方含 tofacitinib 成分藥品時，應依仿單核准之適應症與對應之建議劑量。
2. 應監控病人是否出現肺栓塞的癥候與症狀，並建議病人當發生相關症狀時，應立即尋求醫療協助。

病人應注意事項

1. 切勿於諮詢醫療專業人員前，自行停藥或改變劑量，因可能會使疾病惡化。
2. 使用 tofacitinib 治療期間，若發生肺部血栓症狀或下列其他不尋常的症狀時，請立即尋求醫療協助：
 - (1) 突然呼吸短促或呼吸困難
 - (2) 胸痛或背部疼痛
 - (3) 咳血
 - (4) 過度流汗
 - (5) 皮膚濕黏 (clammy) 或略顯藍色 (bluish colored)

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM631989.pdf>

三、Febuxostat 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/2/21 美國 FDA 發布，一項大型安全性臨床試驗的結果顯示 febuxostat 相較於 allopurinol 可能增加心血管相關死亡及全死因死亡 (all-cause mortality) 的風險之安全性資訊。

1. 美國 FDA 於核准含 febuxostat 成分藥品時要求廠商執行一項大型上市後安全性臨床試驗 (CARES trial)，以評估心血管相關安全性。該試驗納入 6,190 名受試者，使用含 febuxostat 成分藥品或含 allopurinol 成分藥品。主要試驗終點 (綜合心血管不良事件，包含心血管相關死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風與不穩定型心絞痛) 顯示 febuxostat 沒有比 allopurinol 差，但個別分析卻發現，相較於 allopurinol，febuxostat 可能增加心血管相關死亡 (Hazard Ratio: 1.34, 95% CI: 1.03-1.73) 及全死因死亡 (Hazard Ratio: 1.22, 95% CI: 1.01-1.47)。
2. 美國 FDA 經審慎評估上述風險後，將含 febuxostat 成分藥品限縮使用於經 allopurinol 治療無效或使用 allopurinol 發生嚴重副作用之病人，並將於含 febuxostat 成分藥品仿單新增加框警語警示上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准該成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」處刊載心血管事件相關警語，惟未提及「增加心血管相關死亡及全死因死亡的風險」。
2. 針對是否更新含 febuxostat 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 一項大型安全性臨床試驗的結果顯示，含 febuxostat 成分藥品可能增加心血管相關死亡及全死因死亡的風險。
2. 應密切注意使用含 febuxostat 成分藥品的病人是否出現心血管相關不良反應症狀或癥候。
3. 應告知病人含 febuxostat 成分藥品可能有心血管風險，並提醒病人若出現相關症狀 (如：胸痛、呼吸短促、心跳加快或不規律、單側肢體麻痺或無力、頭暈、說話困難、突發性劇烈頭痛) 時，須立即尋求緊急醫療協助。

病人應注意事項

1. 若您有心臟相關疾病或中風的病史請告知醫療人員。
2. 使用含 febuxostat 成分藥品期間若出現不適症狀 (如：胸痛、呼吸短促、心跳加快或不規律、單側肢體麻痺或無力、頭暈、說話困難、突發性劇烈頭痛等)，應立即尋求緊急醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥，因可能會使疾病惡化。

相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm>

醫材安全資訊

一、乳房植入物相關の間變性大細胞淋巴瘤 (BIA-ALCL) —致健康照護提供者函

產品名稱：乳房植入物

發布對象：健康照護提供者，專業為放射學、病理學、整形外科、整容外科、一般外科、內科、婦產科、腫瘤學、一般診療 / 家醫科、專科護理師

摘要

美國食品藥物管理局 (FDA) 希望增進上述人員對所有乳房植入物 (無論其填充物或質地) 與 BIA-ALCL 之間的關聯認知。FDA 收到的報告指出，隆乳患者的乳房植入物，在其相鄰的疤痕莢膜 (capsule) 內，有增加產生 BIA-ALCL 的風險。

FDA 希望所有的健康照護提供者都對 BIA-ALCL 有所認知，特別是對於乳房植入物周圍發生新腫脹、腫塊或疼痛的患者，以促進此惡性腫瘤的診斷。FDA 亦請健康照護提供者向該局通報乳房植入物患者的 BIA-ALCL 案例，包括通報個別的案例，以及在執業期間可能發生的比率。

背景說明

BIA-ALCL 是一種間變性大細胞淋巴瘤，不是乳房組織的癌症。當乳房植入物植入體內時，是被置放於乳房組織後方或胸部肌肉之下。隨著時間的過去，在植入物周圍形成稱為莢膜的纖維性疤痕，將植入物與乳房的其餘部分隔開。在接受乳房植入物的患者中，通報案例顯示 BIA-ALCL 通常是發現在鄰近植入物本身，且包含於纖維莢膜內。

自 2011 年 FDA 提出關於 BIA-ALCL 的報告以來，不少相關醫學文獻已被發表，包括其他病史、BIA-ALCL 自然病史及長期結果的綜合審查。目前的文獻報導了對 BIA-ALCL 發病率的不同估算值，估計的發病率範圍高至每 3,817 名患者中有 1 人，低至 30,000 名患者中有 1 人 (Clemens 等，2017 ; Loch-Wilkinson 等，2017 ; De Boer 等，2018)。雖然大多數 BIA-ALCL 發生於植入絨毛面植入物的患者，且文獻中報導的大多數案例都是接受絨毛面植入物，但也有患者接受光滑面植入物的 BIA-ALCL 通報案例，以及許多未包括植入物表面紋理資訊的案例。

截至最近期的醫療器材通報 (Medical Device Reporting, MDR) 資料更新，FDA 已收到總共 660 件 BIA-ALCL 的通報案例，並已謹慎審查此 660 件案例，以去除重複通報，且透過以下方式確認 BIA-ALCL 的診斷：醫師、病理學 / 細胞學的檢測結果為陽性、或生物標誌物 CD30 陽性及生物標誌物 ALK 陰性。FDA 的額外數據分析發現 457 件獨特的 MDR 案例與 BIA-ALCL 相關，其中包括可能歸因於 BIA-ALCL 的 9 名患者死亡。然而，值得注意的是，在診斷的當下，患者可能有原先的乳房植入物，或者她們可能曾有一次或多次替換過植入物。

雖然 MDR 案例提供了有關植入物在診斷 BIA-ALCL 時的資訊，但它們通常不提供患者的乳房植入物病史資訊。更多的案例已透過 FDA 與其他監管機構、科學專家及乳房植入物製造商的聯繫所發現。最近的期刊文章探討了 BIA-ALCL 的可能風險因素，包括產生絨毛面表面的方法及生物膜 (biofilm) 的作用。此外，大部分已公布關於治療的資訊，描述了移除植入物及植入物周圍的莢膜，並在一些患者中使用化療及放射治療。

雖然被發現為 BIA-ALCL 的案例數量，與估計全球每年有 150 萬名接受乳房植入物的患者人數，相較之下為少數，但迄今為止，已審查確認的資料及公布的資訊顯示，接受乳房植入物患者有增加 BIA-ALCL 的風險。

FDA 建議事項

在向 FDA 通報的大多數 BIA-ALCL 案例中，是當患者於初次手術部位完全癒合後，出現與植入物相關的症狀時 (如疼痛、腫塊、腫脹或不對稱)，患者尋求醫學治療而被診斷。這些症狀是起因於乳房植入物周圍的液體堆積 (血清腫，seroma) 或團塊。藉由檢查乳房植入物周圍的液體及莢膜，導致 BIA-ALCL 的診斷。

因此，FDA 建議健康照護提供者

- 在植入之前，提供所有患者乳房植入物製造商的標籤，包括患者特異性標籤，以及其他先前的教材，並確保她們了解不同類型植入物的利益與風險。大多數確診的 BIA-ALCL 案例發生在絨毛面植入物的患者中，然而，僅曾接受光滑面乳房植入物的患者中也有已知案例。
- 在治療遲發性、植體周圍血清腫患者時，請考慮 BIA-ALCL 的可能性。在一些情況下，患者的乳房植入物附近出現一個或幾個團塊。如果您有疑似 BIA-ALCL 的患者，請將患者轉診至跨學科醫療團隊進行評估。
- 採集新鮮的血清腫液及莢膜的代表性部分，送病理學檢測以排除 BIA-ALCL。診斷評估應包括血清腫液或團塊的細胞學評估：Wright Giemsa 染色、以細胞免疫化學染色或流式細胞儀檢測分化簇 (CD30) 及間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 標誌物。

- 與患者的跨學科醫療照護團隊，協調制定個人化的治療計畫。在選擇治療方法時，請考慮現行的臨床規範指南，例如來自整形外科基金會（The PSF）或國家綜合癌症網路（NCCN）的指南。
- 向 FDA 的 MedWatch 安全資訊及不良事件通報系統，通報所有已確診為 BIA-ALCL 乳房植入物患者的案例。
- 將 BIA-ALCL 的案例報告提交至「乳房植入物與 ALCL 病原學及流行病學之患者登錄成果資料庫」（PROFILE Registry），以便更好地瞭解 BIA-ALCL 的原因及治療。

相關警訊來源（網址）

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm630863.htm>

國內通報方式

依《嚴重藥物不良反應通報辦法》第 3 條規定略以，因藥物所引起之嚴重藥物不良反應發生時，醫療機構、藥局、藥商應依本辦法填具通報書，連同相關資料，向全國藥物不良反應通報中心通報（通報網頁入口：本署網站首頁 > 業務專區 > 通報及安全監視專區 > 通報入口（我要通報）> 醫療器材不良事件通報）。

二、安全使用外科縫合器及縫合釘—致健康照護提供者函

摘要

美國食品藥物管理局 (FDA) 對於體內用外科縫合器及縫合釘的相關不良事件越來越感到擔憂，並特此提供健康照護者更多建議，以協助保護患者安全及降低與此相關的不良事件風險。此外，FDA 宣布將採取新的行動，以確保這些器材能被安全使用。

由於體內用外科縫合器及縫合釘於使用時為一套系統，FDA 分析了外科縫合器及植入式縫合釘所提交的醫療器材報告，以全面瞭解這些器材的安全概況。當前進行的分析發現，自 2011 年 1 月 1 日至 2018 年 3 月 31 日，FDA 收到了超過 41,000 件體內用外科縫合器及縫合釘的個別醫療器材報告，包括：366 件死亡、超過 9,000 件嚴重傷害、超過 32,000 件故障。

FDA 認為這些報告中所發現的許多問題，主要歸因於體內用外科縫合器，因為正確的縫合釘形成，在很大程度上乃取決於縫合器的正常功能和使用。在這些不良事件報告中最常通報的一些問題，包括：縫合釘打開或變形、誤發射、發射困難、縫合器未能射出縫合釘、不當使用縫合釘（例如：使用者將縫合釘用於錯誤的組織，或對組織使用錯誤尺寸的縫合釘）。外科縫合器及縫合釘的故障或誤用，可能導致手術過程延長或非原訂計畫的額外手術介入，這可能導致其他併發症，例如：出血、敗血症、瘻管形成 (fistula formation)、體內組織或器官撕裂、癌症復發風險增加、死亡。

FDA 建議事項

- 閱讀並謹慎遵循：縫合器製造商的使用說明。
- 準備不同尺寸的縫合釘，並根據組織類型及厚度，選擇合適尺寸的卡匣。
 - 如果下壓縫合器的手柄有困難，可能需要選擇不同尺寸的縫合釘。
 - 避免在太厚或太薄（相對於所選縫合釘）的組織上使用縫合器，因為這可能會導致縫合釘變形。
 - 請注意，不同的公司可能會在卡匣上使用不同的色彩配置，來指示不同的縫合釘尺寸。
- 如果患者的組織是水腫性的（液體腫脹）、易碎的組織（在輕觸或操作時容易撕裂、斷成碎片或流血的組織）或壞死（組織死亡），則考慮其他選擇，因為縫合釘不太可能穩固地將組織釘在一起。
- 熟悉縫合釘預定處周圍的結構：
 - 檢查非預期的結構（如膀胱）或異物（如夾子），是否不在要縫合釘的縫合的範圍內。

- 避免在大血管（如主動脈）上使用。
- 避免將縫合器夾在脆弱的組織上，因為即使沒有發射縫合釘，夾緊仍可造成傷害。
- 如果在血管上使用縫合釘時發生了縫合器故障，當縫合器仍在組織上閉合的時候，應在放開縫合器之前先將血管夾緊或結紮。

FDA 行動

為進一步促使體內用外科縫合器及縫合釘能被安全及有效地使用，FDA 打算在 2019 年公布一份徵求公眾意見的指引草案，包含向外科縫合器及縫合釘製造商提出產品標籤的描述建議。

由於不良事件的通報數量增加，FDA 規劃於 2019 年舉行醫療器材諮詢委員會一般及整形外科手術器材小組公開會議，討論將體內用外科縫合器重新分類為第二等級是否適當。目前，體外用及體內用之外科縫合器被規範為第一等級醫療器材，無須向 FDA 提交上市前案件。將體內用外科縫合器重新分類為第二等級，將對其進行上市前通知審查，並允許 FDA 建立強制性的特殊管制，以協助減輕該器材的已知風險。

相關警訊來源 (網址)

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm632938.htm>

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（1020 元 / 千字）。

來稿請寄

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓

藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02) 2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

107 年度藥害救濟審議案例分析

施麗雅、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

一、前言

我國為使正當使用合法藥物而受害者之權益能受到保障，減少訴訟爭端進而健全醫藥產業之發展，著手規劃並制定藥害救濟制度，自民國 88 年起試行「藥害救濟要點」，89 年 5 月 31 日經總統公布施行「藥害救濟法」，90 年依據藥害救濟法成立財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱基金會），使執行藥害救濟相關業務更臻完善¹。本文就 107 年度藥害救濟業務之執行情形及申請案例審議結果進行分析統計。

二、方法

本文彙整 107 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案件。分析資料包含個案基本資料、藥品所致之不良反應、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。其中「藥品所致之不良反應」以及「疑似導致藥害之藥品名稱」係依藥害救濟審議委員會就各案件之審定結果為準，

並依 MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）以及 ATC 編碼系統（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）進行分類。案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

三、107 年度藥害救濟申請案件資料及審議結果

107 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會完成審定之案例計有 191 件。經統計，受害人之平均年齡為 54.1 歲（範圍 6M~93Y）。依受害嚴重程度之類別統計，申請死亡、障礙及嚴重疾病之案件數分別為 53 件（占 27.7%）、17 件（占 8.9%）及 121 件（占 63.4%），其餘關於年齡、性別之詳細資料詳見表一。

就本年度申請案件分析申請人獲知藥害救濟訊息之資訊來源管道，顯示民眾大多是藉由醫療專業人員告知申請資訊或協助申請為主，占 46.0%，其餘來源比例詳見圖一所示。

表一 107 年度經審定之申請案例基本資料

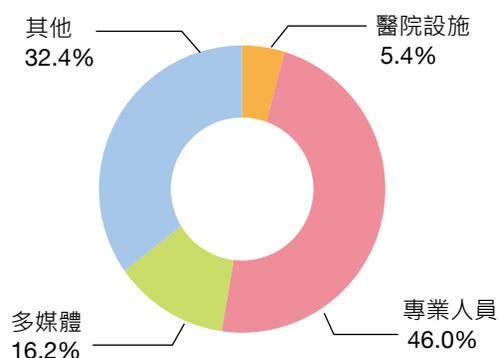
| (共 191 件) | 案例數 | | | 百分比 (%) |
|-----------|-----|----|-----|---------|
| | 女 | 男 | 合計 | |
| 申請類別 | | | | |
| 死亡 | 18 | 35 | 53 | 27.7 |
| 障礙 # | 10 | 7 | 17 | 8.9 |
| 嚴重疾病 * | 66 | 55 | 121 | 63.4 |

表一 107 年度經審定之申請案例基本資料 (續)

| (共 191 件) | 案例數 | | | 百分比 (%) |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 女 | 男 | 合計 | |
| 年齡 (歲) | | | | |
| <10 | 4 | 5 | 9 | 4.7 |
| 10-19 | 2 | 3 | 5 | 2.6 |
| 20-29 | 11 | 5 | 16 | 8.4 |
| 30-39 | 7 | 9 | 16 | 8.4 |
| 40-49 | 13 | 12 | 25 | 13.1 |
| 50-59 | 16 | 15 | 31 | 16.2 |
| 60-69 | 23 | 19 | 42 | 22.0 |
| 70-79 | 10 | 11 | 21 | 11.0 |
| >80 | 8 | 18 | 26 | 13.6 |
| Mean±SD | 52.4±20.7 | 55.8±22.9 | 54.1±21.9 | - |

障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

* 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。



圖一 藥害救濟申請案件資訊來源分析

註：其他包括：親友告知、本身已知、衛生單位轉介或病友團體資訊、藥商等

本年度經審議給予藥害救濟給付之申請案共 114 件，依據給付類別統計，分別為「死亡給付」27 件、「障礙給付」4 件及「嚴重疾病給付」83 件，給付總金額約為新台幣 2 仟萬元，給付比率為 59.7%，

審定給付類別及金額統計如表二；此外，經審定不予救濟之案件數為 77 件，占審定案件之 40.3%，其審定不予救濟之理由統計詳見表三。

表二 107 年度經審定給予救濟之申請案例類別及金額

| 給予救濟 (114 件) | 案例數 (%) | 總金額* (%) |
|-----------------|----------------|-----------------------|
| 死亡給付 | 27 (23.7) | 12,775,000 (64.1) |
| 障礙給付 | 4 (3.5) | 4,505,000 (22.6) |
| 嚴重疾病 給付 | 83 (72.8) | 2,649,823 (13.3) |
| 總計 | 114 (100.0) | 19,929,823 (100.0) |

* 單位：新台幣 (元)

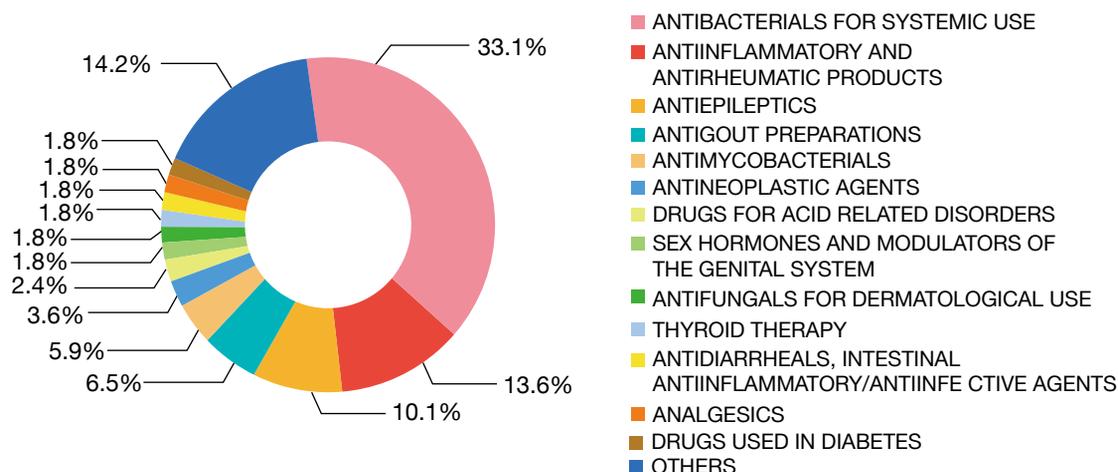
表三 107 年度經審定之申請案例不予救濟之理由統計 *

| 不予救濟之理由 | 案例數 | 百分比 |
|---|-----|-------|
| 與藥品無相關 | 42 | 54.5 |
| 常見且可預期之藥物不良反應 | 18 | 23.4 |
| 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用 | 8 | 10.4 |
| 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度 | 4 | 5.2 |
| 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 | 2 | 2.6 |
| 藥害救濟之請求權，自請求權人知有藥害時起，因三年間不行使而消滅 | 2 | 2.6 |
| 非屬藥物直接引起之不良反應 | 1 | 1.3 |
| 總計 | 77 | 100.0 |

* 參考藥害救濟法第 13 條各款及其他行政規定

經審議符合救濟案件中，疑似導致藥害的藥品類別以全身性使用之抗生素所占比例最高 (33.1 %)，其次依序為抗發炎和抗風濕藥 (13.6 %)、抗癲癇藥物 (10.1 %)。另將藥害型態以藥物不良反應器官分類代碼 (System Organ Classes, SOC) 分類，屬於藥物導致皮膚及皮下組

織疾患不良反應者 (如：史蒂文生氏 - 強生症候群等)，共計有 84 件次占最多數 (64.6 %)，其次依序為免疫系統疾患 10 件 (7.7 %)、肝膽疾患 9 件 (6.9 %)。詳細藥物類別及不良反應型態統計如圖二、表四所示。



圖二 107 年度獲救濟給付案例之藥物類別 (ATC) 統計

表四 107 年度經審定給予救濟給付案例之不良反應型態統計 (件次)

| 所涉及器官系統 | 性別 | | 次數 |
|--|-----|-----|------|
| | 女 | 男 | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 46 | 38 | 84 |
| Immune system disorders | 5 | 5 | 10 |
| Hepatobiliary disorders | 2 | 7 | 9 |
| Blood and lymphatic system disorders | 6 | 1 | 7 |
| Cardiac disorders | 1 | 4 | 5 |
| Nervous system disorders | 2 | 2 | 4 |
| Renal and urinary disorders | 0 | 3 | 3 |
| Gastrointestinal disorders | 1 | 1 | 2 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 | 0 | 2 |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 1 | 1 |
| Eye disorders | 0 | 1 | 1 |
| General disorders and administration site conditions | 1 | 0 | 1 |
| Vascular disorders | 1 | 0 | 1 |
| 總計 | 67* | 63* | 130* |

* 一案件可能涉及 1 種以上之不良反應型態

表五 106/107 年度經審議給予救濟案例之疑似藥物排名

| 排名 | 106 年度 | 107 年度 |
|----|---|--|
| 1 | Allopurinol | Allopurinol |
| 2 | Rifampicin /Isoniazid/Pyrazinamide (單方或複方) | Diclofenac 、 Vancomycin |
| 3 | Piperacillin/Tazobactam | - |
| 4 | Co-trimoxazole 、 Diclofenac 、 Levofloxacin | Lamotrigine 、 Levofloxacin 、 Piperacillin/Tazobactam |
| 7 | Esomeprazole 、 Ibuprofen 、 Phenytoin 、 Sulfasalazine 、 Vancomycin | Carbamazepine 、 Ibuprofen 、 Mefenamic acid 、 Rifampin/ Isoniazid/Pyrazinamide (單方或複方) |

於「死亡給付」案例 27 件中，有 12 件係因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應，例如：史蒂文生氏 - 強生症候群（SJS）、毒性表皮壞死溶解症（TEN）、剝落性皮膚炎等，其他包含發生免疫系統疾患有 5 件，發生心臟疾患有 4 件，發生肝臟疾患有 3 件，以及發生血液系統疾患併發肝衰竭、血液及淋巴系統疾患、抗精神病藥物惡性症候群者各有 1 件。申請死亡給付之案件，若經審議認為死因主要與受害人自身既有罹患疾病（underlying disease）之病程延續、高齡相關之器官功能老化或於治療期間出現其他併發症（complicated syndrome）等因素較有關聯性，縱使藥害事件並非導致個案死亡之主因，藥害救濟審議委員仍採取從寬救濟之審議原則，會視個案死亡與藥害之因果關聯程度而酌予部分救濟給付。

107 年度「障礙給付」4 件案例中，包括 1 件為使用肌肉鬆弛劑引起過敏性休克、缺氧性腦病變，1 件為使用免疫抑制劑引起雙眼疾患，1 件為使用全身性抗生素引起腦病變，以及 1 件為使用生殖系統的性激素和調節劑、抗出血劑引起腦血管病變。前述案例均依照「身心障礙者鑑定作業辦法」之規定，經鑑定為不同等級之障礙情形；其中 1 案例經審議認為個案障礙之發生可以合理認定與所使用藥物有關聯，其餘 3 案例經審議認為，障礙的原因係與個案自身既有的疾病狀態、病程延續或生活習慣等因素有關聯，但考量個案具體情狀暨障礙，與用藥所發生不良反應之时序及關聯性，以對個案較有利之審議原則，從寬酌予救濟。

至於 83 件「嚴重疾病給付」案例中，以使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應者為最多，有 68 件（占 81.9 %），其餘包括用藥後發生過敏性休克或過敏症狀（4 件）、急性肝炎（2 件）、腸胃道疾患（2 件）、肌肉骨骼系統疾病（2 件）、血液及淋巴疾患、急性腎疾患併乳酸酸血症、心臟疾患、神經系統疾患以及血管疾患等不良反應，導致有住院、延長住院時間且需接受緊急處置以防止永久性損害等具體情狀，符合嚴重疾病之給付要件而獲得救濟。

四、討論

自 88 年至 107 年止，藥害救濟申請案件數已達 3,306 件，而經藥害救濟審議委員會完成審議者計 3,097 件²⁻¹⁶，其中符合藥害救濟要件而獲得給付者共計 1,805 件，平均給付率為 58.3 %。107 年度經審議之藥害救濟申請案件給付率亦達 59.7 %，藥害救濟審議委員會基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨，經審議認為無法排除不良反應與所使用藥物無關聯者，採取從寬認定原則，並視個案具體情狀暨其與使用藥物產生不良反應之關聯程度酌予救濟。於歷年救濟案件中，死亡、障礙、嚴重疾病救濟給付分別為 533 例（29.5 %）、82 例（4.6 %）、1190 例（65.9 %），救濟總金額共新台幣 4 億 7 仟餘萬元。

107 年度經審議給予救濟案例之受害人平均年齡較前一年度低，可能為年齡層小於 10 歲的申請案件增加而降低了平均年齡，而分析該族群之用藥原因以癲癇、感冒發燒及急性咽炎等為主，疑似藥品分類有抗癲癇藥物、非類固醇消炎止痛

藥物及抗生素等，不良反應型態分類則以皮膚為主；另外將全年度符合救濟案例之藥品以 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 進行分類，全身性使用之抗生素 (antibacterials for systemic use) 占第一位，其次依序為抗發炎和抗風濕藥 (antiinflammatory and antirheumatic products)、抗癲癇藥 (antiepileptics)、抗痛風製劑 (antigout preparations) 及抗分枝桿菌藥 (antimycobacterials)。不良反應型態分類則仍以皮膚為大宗，占所有案件 (次) 的 6 成以上。至於疑似導致藥害藥品排名 (如表五)，則仍以抗痛風製劑 allopurinol 之申請案件頻次為最多，另有 3 種非類固醇消炎止痛劑 diclofenac、ibuprofen 及 mefenamic acid 列入前 10 大可疑藥品之中，推測可能為這類藥品廣泛被處方與普遍使用，但部分醫療人員及民眾對於該類藥品可能會引起嚴重不良反應仍缺乏認知或未能及時警覺不良反應早期症狀的情形。本年度前 10 大可疑藥品 lamotrigine、carbamazepine 成分之抗癲癇藥，亦為常見引起皮膚不良反應的藥品，依據行政院衛生署 (現為衛福部) 衛署藥字第 0950308352 號之公告事項，lamotrigine 成分藥品可能引嚴重皮疹包括 Stevens-Johnson Syndrome(SJS) 之不良反應，且發生於兒童機率大於成人；一般認為起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮疹不良反應發生率，故處方 lamotrigine 治療時需特別留意使用的劑量。此外，中央健康保險署已有給付 HLA-B 1502 基因檢測項目，針對未曾使用 carbamazepine 之病人，建議醫師處方

carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病患是否對該藥有過敏病史，並宜對未曾檢測者先進行 HLA-B 1502 基因檢測，謹慎評估用藥風險效益，以期減少藥害發生率。

本年度申請資訊來自於醫療專業人員之比例仍為大宗，但與去年相比，申請資訊來自於多媒體等非醫療專業人員的案件比例則是增加。分析 107 年度經審定不予救濟之原因中，以所申訴藥害與藥物之使用無關聯者為最多，占 54.5 %；其次為申請人主張之藥害為常見且可預期之藥物不良反應，占 23.4 %；而未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用則再次之。分析與藥物無關之案件，有的是確認無藥害事實，有的可能僅為發生臨床不良事件與藥物使用的時間點相近，但非藥物不良反應所致，故本會仍期望能藉由專業醫療人員於第一線提供民眾藥害救濟制度的正確訊息，並適時協助民眾申請藥害救濟，以避免這類與藥物無關之申請案件；另一方面，本會除了持續建立多元申請救濟的管道，也結合數位多媒體等資源，期能讓民眾對藥害救濟制度能有更正確的認知，讓正當使用合法藥物而受害者能獲得及時救濟。

藥害救濟申請案件之審議結果是衛生福利部藥害救濟審議委員會經過通盤檢視病程，並依據藥害救濟法相關規定、臨床實證及文獻佐證等綜合考量，審慎做出的決議。當申請案件因為常見且可預期之藥物不良反應，或因未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用者 (藥害救濟法第 13 條第 8 款及第 9 款參照)，未能獲得藥害救濟之給付時，審議結果往往不符合申請人的期望或認知，可能反而衍生

糾紛，為避免上述情形，醫病間的充分溝通極其重要，建議醫療人員於處方藥品治療前，務必詳細告知病患用藥的目的、可能相關的不良反應及提醒注意的事項，並於治療期間持續監測不良反應的發生且及時處置，將有助於降低不良反應的嚴重度並且減少相關醫療爭議事件。

五、結語

107 年度經審議給予藥害救濟之案例，藥害不良反應的型態以皮膚相關之不良反應為主，十大救濟的疑似藥物有抗痛風製劑 allopurinol，非類固醇消炎止痛藥如 diclofenac、ibuprofen、mefenamic acid，全身性使用之抗生素如 vancomycin、levofloxacin、piperacillin/tazobactam，抗癲癇藥如 lamotrigine、carbamazepine，抗結核病藥 rifampin/isoniazid/pyrazinamide（單方或複方），而前述相關藥品或分類亦常見於歷年審議救濟的疑似藥品前十名排行榜中，故希望藉由本篇統計資料，再次提醒醫師處方常見發生藥害的藥品時要格外警覺，審慎用藥及評估相關風險與效益，並依仿單或指

引建議適時進行相關檢驗、監測並提醒病人用藥應注意事項，若有出現藥害先兆症狀亦需及時診斷，方能及時採取適當措施，而病患端亦須對不良反應有認識，才能在不良反應發生時儘速返診治療，透過醫病雙方共同努力，以減少不良反應的發生，維護用藥安全。

為減少藥害發生及降低藥物不良反應造成之傷害，以及改善醫療用藥品質，本會結合全國藥物不良反應通報中心，持續藥害救濟相關宣導，如分享藥害救濟法規、藥害救濟實務運作、審議案例分析等議題，並於所發行之《藥物安全簡訊》，設立藥害救濟專欄，期能提升民眾對藥物使用安全性的認知，同時加強各醫療人員對藥物不良反應的認識與防範。展望未來，本會仍將持續協助衛生福利部落實用藥安全與藥害救濟等政策，除了使受藥患者獲得及時救濟，更期能達到降低藥害發生之積極目標。

六、致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理計畫」，並接受食品藥物管理署指導，僅此致謝。

參考資料

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003；1：8-11。
2. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004；6：16-19。
3. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2005；9：20-24。
4. 林國華、高純琇、回德仁。94 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2006；13：22-28。
5. 林國華、高純琇、回德仁。95 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2007；17：21-28。
6. 林國華、遲蘭慧、顏秀瓊。96 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2008；21：20-28。
7. 遲蘭慧、林國華、顏秀瓊。97 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2009；25：17-28。
8. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。98 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2010；29：17-28。
9. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。99 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2011；33：18-28。
10. 巫蕙宜、林國華、翁苑菲。100 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2012；37：20-28。
11. 巫蕙宜、遲蘭慧、翁苑菲。101 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2013；37：20-28。
12. 朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏。102 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2014；46：9-16。
13. 朱美蓓、沈若楠、陳文雯、蔡翠敏。103 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2015；49：17-24。
14. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。
15. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。105 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2017；58：10-16。
16. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。106 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2018；62：14-21。

Rituximab 用於風濕免疫疾病的 B 型肝炎病毒再活化風險

洪儷瑜¹、梁薰尹²、黃薇伊²、陳文雯²

¹ 台北醫學大學藥學系、² 財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

一、前言

Rituximab 為人鼠嫁接單株抗體，藉由與 B 淋巴細胞表面 CD20 橫跨膜抗原結合，啟動補體依賴的細胞毒殺作用及抗體依賴的細胞毒殺作用，利用人體免疫反應促使 B 淋巴細胞溶解。我國目前上市之 rituximab 成分藥品，其適應症包含非何杰金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎¹。

美國 FDA 於 2013 年針對免疫抑制與抗癌作用藥物 ofatumumab (Arzerra®)、rituximab (Rituxan®) 之 B 型肝炎病毒再活化 (Hepatitis B virus, HBV reactivation) 風險發布安全警訊²。我國含 rituximab 成分藥品仿單亦依循美國 FDA 建議新增相關資訊以提醒醫療人員，於仿單加註 HBV 再活化之加框警語及新增相關安全資訊，如：開始以 rituximab 治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc；整個治療期間及治療結束後數個月應監測 HBV 再活化的徵象；當病人發生 HBV 再活化，應立即停用 rituximab 並開始適當的治療。

為減少 HBV 再活化風險，我國健保署於 2009 年起對於接受癌症化學療法之慢性 B 型肝炎帶原者予以健保給付預防性抗病毒藥物 lamivudine (如 Zeffix®)、entecavir (如 Baraclude®)、telbivudine (如 Sebivo®)、tenofovir (如 Viread®)。

雖 rituximab 最常使用於腫瘤科及風濕免疫科，然而目前抗病毒藥物僅給付予腫瘤科適應症。有鑑於使用 rituximab 於風濕免疫疾病亦可能有 HBV 再活化風險，本研究以國內不良反應通報案件進行分析，以了解 rituximab 用於風濕免疫疾病之 B 型肝炎病毒再活化風險。

二、方法

本研究利用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集至 2019 年 3 月 12 日止疑似 rituximab 引起 HBV 再活化之國內通報個案。納入條件包括通報案件之評估表中藥物學名為 rituximab (ATC code 為 L01XC02)，且其不良反應症狀為以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼後，常用字彙 (Preferred term, PT) 為「HBV reactivation」或「hepatitis B reactivation」者。為盡可能篩選出所有 rituximab 引起 B 型肝炎病毒再活化之通報案件，降低通報者主觀判斷影響，另搜尋 PT 為「hepatitis」或「hepatitis B」之案件，並瀏覽其通報表中不良反應敘述內容，倘符合 HBV 再活化表現如：「血清之 HBV DNA 濃度急遽上升」或「於先前病毒感染檢測為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 者體內檢測出 HBsAg (+)」之案件亦納入分析。

本研究採用描述性統計分析不良反應通報案件之分布情形，以中位數及其範圍表示年齡、用藥至發病時長等連續變項，以個數及百分比表示適應症、性別、不良反應後果等類別變項。

三、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，截至 2019 年 3 月 12 日止，共接獲 73 件疑似 rituximab 引起 HBV 再活化之通報案件。分析適應症，風濕免疫科共有 32 件 (43.8%)，其中，類風濕性關節炎即佔 27 件；36 件為腫瘤科 (49.3%)，5 件未知適應症 (6.8%)，詳見表一。

依適應症檢視通報案件基本特性如表二，兩科別皆以女性案例為多 (風濕免疫科：N=22, 68.8%；腫瘤科：N=19, 52.8%)；風濕免疫科個案之年齡中位數為 57.4 歲 (範圍：8-78)，較腫瘤科個案之 60.0 歲 (範圍：40-81) 稍年輕。另依不良反應後果分析，19 件死亡案件中腫瘤科佔 14 件，風濕免疫科佔 3 件 (適應症皆為類風濕性關節炎，死亡案件詳述見表三)。圖一顯示風濕免疫科通報案件數於近年有大幅增加之趨勢，尤其類風濕性關節炎之案件由 105 年度接獲 1 件上升至 106 年度之 5 件，107 年度則達 11 件。

分析 32 件風濕免疫科案件之不良反應發生型態，先前病毒感染檢測之結果為 HBsAg (-)/anti-Hbc (+) 共 6 件，HBsAg (-)/anti-HBs (+) 者共 5 件，HBsAg (+) 者共 6 件；18 件有併用至少一種之免疫抑制劑或生物製劑；無任何案件有記錄投與預防性抗病毒藥；從投與第一劑 rituximab 至發生 HBV 再活化的時間中位數為 27 個月，詳見表四。

比較不同適應症之案件，整體而言，風濕免疫科案件使用 rituximab 劑量較腫瘤科案件低；相較於腫瘤科之案件有 8 筆通報曾投與預防性抗病毒藥，風濕免疫科案件並無任何接受預防性抗病毒藥之記錄。另風濕免疫科之案件發生 HBV 再活化的用藥至發病時間較腫瘤科案件長 (中位數 27 個月 vs 5 個月)，詳見表五。

表一 Rituximab 引起 HBV 再活化通報案件之適應症分類

| 適應症 | N (%) |
|---|-------------------|
| 風濕免疫科 | 32 (43.8%) |
| 類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) | 27 |
| ANCA 相關血管炎 (ANCA-associated vasculitis) | 2 |
| 特發性血小板缺乏紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura) | 1 |
| 僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis) | 1 |
| 全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus) | 1 |
| 腫瘤科 | 36 (49.3%) |
| 瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma) | 19 |
| 淋巴瘤 (lymphoma) | 6 |
| 濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) | 5 |
| 非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) | 4 |
| 小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma) | 1 |
| 華氏巨球蛋白血症 Waldenstrom's macroglobulinaemia | 1 |
| 未知適應症 | 5 (6.8%) |
| 總計 | 73 |

ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies

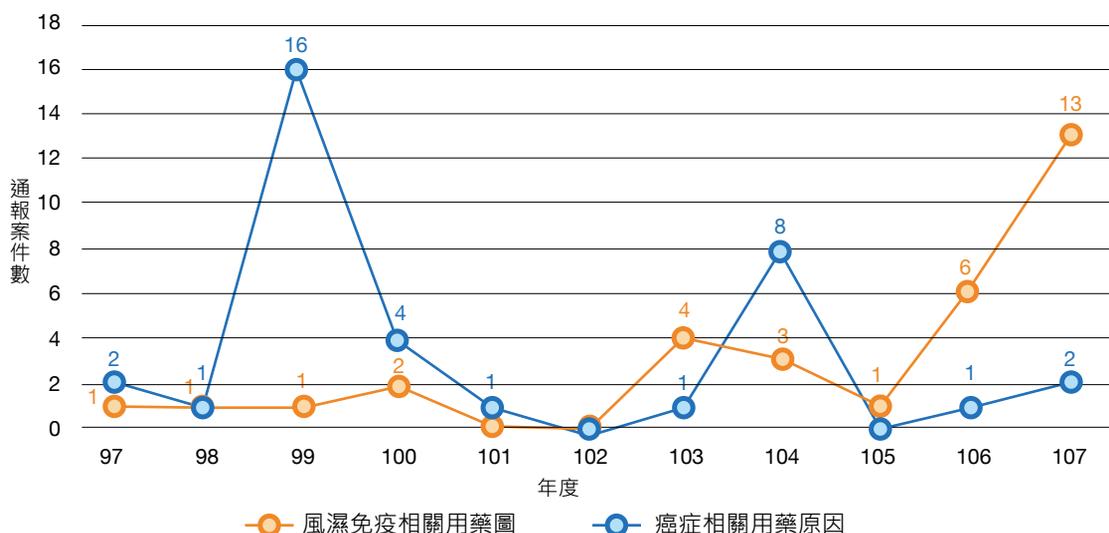
表二 Rituximab 引起 HBV 再活化通報案件之基本特性 (N=73)

| | | 風濕免疫科 N(%) | 腫瘤科 N(%) | 未知適應症 N(%) |
|-----------|-----------------|-------------|------------|----------------|
| 性別 | 男 | 10 (31.3) | 16 (44.4) | 2 (40.0) |
| | 女 | 22 (68.8) | 19 (52.8) | 3 (60.0) |
| | 不知 | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) |
| 年齡 | 中位數 (範圍) | 57.4 (8-78) | 60 (40-81) | 66.2 (45-69.8) |
| 不良反應後果 | 死亡 | 3 (9.4) | 14 (38.9) | 2 (40.0) |
| | 危及生命 | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) |
| | 導致病人住院或延長病人住院時間 | 9 (28.1) | 2 (5.6) | 0 (0.0) |
| | 其他嚴重不良反應 | 18 (56.3) | 5 (13.9) | 2 (40.0) |
| | 非嚴重不良事件 | 2 (6.3) | 14 (38.9) | 1 (20.0) |
| 總計 | | 32 | 36 | 5 |

表三 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 引起 HBV 再活化後通報死亡之案例彙整 (N=3)

| 編號 | 年齡、性別 | 適應症 | 用藥至發病時長 | 病史 / 合併用藥 | 先前病毒檢驗型態 | 案件描述 |
|----|------------|---------|---------|---|----------|--|
| 1 | 74 歲 女性 | 類風濕性關節炎 | 3 個月 | HBV、HBsAg (+) / hydroxychloroquine、leflunomide、methotrexate、sulfasalazine、minocycline | HBsAg(+) | 病人於未知日期開始使用 rituximab (劑量 / 頻次未知) · 3 個月後發生 HBV 再活化。後於某未知日期 · 實驗室檢查結果顯示病人肝功能指數上升 (ALT 526U/L、Total bilirubin 7.9mg/dL) · 且 HBV 病毒量 25,400IU/mL · 並開始接受 entecavir 治療 · 病人於某未知日期死於未知原因。 |
| 2 | 62 歲 男性 | 類風濕性關節炎 | 6 個月 | HBV / 中草藥、methotrexate、DMARDs | 未通報 | 病人於 2008/01/07 始接受 rituximab (1000mg 每 2 週投與) · 後於 2008/06/06 出現黃疸症狀 · 實驗室檢查結果顯示肝功能指數上升 (確切檢查項目未知) · 病人被診斷有 HBV reactivation 並入院治療。接受治療後 · HBV 再活化緩解 · 然病人於 2008 年 6 月底因敗血症死亡。 |
| 3 | 69 歲 女性 | 類風濕性關節炎 | 12 個月 | HBV / methotrexate、prednisolone | HBsAg(-) | 病人於 2009 年 8 月開始用 rituximab (1000mg 每 2 週投與) · 2010 年 4 月接受最後一劑投與後 · 2010 年 8 月發生 HBV 再活化 (HBV 病毒量高但 ALT、AST 正常 · HBsAg 由陰性轉為陽性) · 病人於 2010/12/02 因 B 型肝炎引起之猛爆性肝炎伴隨肝衰竭入院 · 並因肝性腦病變及肝昏迷轉至加護病房 · 病人最終於 2010/12/16 死於肝衰竭。 |

圖一 使用 rituximab 後發生 HBV 再活化之歷年通報案件數



表四 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態 (N=32)

| | 類風濕性關節炎 (N=27) | ANCA 相關血管炎 (N=2) | 特發性血小板缺乏紫斑症 † (N=1) | 僵直性脊椎炎 † (N=1) | 全身性紅斑狼瘡 † (N=1) |
|---|-------------------|---|---------------------|----------------|-----------------|
| 用藥劑量、頻次 | 1,000mg Q2W-QM | ANCA 陽性血管炎： 700mg Q6M、顯微性多 血管炎：800mg QW | 500mg Q2W | 500mg Q2W | - |
| 未通報/ 通報不齊全 (人) | 未通報：5、 通報不齊全：9 | 0 | 0 | 0 | 未通報：1 |
| 病毒感染檢測型態 (人) | | | | | |
| HBsAg (-) | 1 | - | - | 0 | 1 |
| HBsAg (-)/ anti-HBc (+) | 6 | - | - | 0 | 0 |
| HBsAg (-)/ anti-HBc (+)/ anti-HBs (+) | 1 | - | - | 0 | 0 |
| HBsAg (-)/ anti-HBs (+) | 5 | - | - | 0 | 0 |
| HBsAg (+) | 5 | - | - | 1 | 0 |
| HBsAg (+)/ anti-HBc (+) | 2 | 1 | - | 0 | 0 |
| 未通報 (人) | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 |

表四 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態 (N=32)(續)

| | 類風濕性關節炎 (N=27) | ANCA 相關血管炎 (N=2) | 特發性血小板缺乏紫斑症 † (N=1) | 僵直性脊椎炎 † (N=1) | 全身性紅斑狼瘡 †(N=1) |
|--------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|----------------|----------------|
| 併用 ≥ 1 種免疫抑制劑或生物製劑 (人) | 14/15* | 2/2* | - | 1 | 1 |
| 常見之併用免疫抑制劑或生物製劑 | Methotrexate、prednisolone、leflunomide | Azathioprine、methylprednisolone、cyclosporine | - | Adalimumab | Prednisolone |
| 未通報 (人) | 12 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 預防性抗病毒藥 (人) | 0/5* | 0/1* | - | - | - |
| 未通報 (人) | 22 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 用藥至發病時長 (月) | 中位數：27 (範圍：3-84) | ANCA 陽性血管炎：36、顯微性多血管炎：1.5 | 1 | 11 | 26 |
| 未通報 (人) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |

「未通報」乃通報者未於通報表提供該項目之相關資訊，「通報不齊全」乃通報之資訊不足，如僅提供頻次者

* 分母為有通報資料可參考之人數

† 適應症外用藥

表五 不同適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態比較

| | 風濕免疫科 (N=32) | 腫瘤科 (N=36) |
|---------------|---|--------------------------------|
| 用藥劑量、頻次 | <ul style="list-style-type: none"> ●類風濕性關節炎： 1,000mg Q2W-QM ●其他風濕免疫疾病： 700mg Q6M、800mg QW、500mg Q2W | 375 mg/m ² · QM-Q3M |
| 未通報 (人) | 6 | 16 |
| 預防性抗病毒藥 (人) | 0/6* | 8/13* |
| 未通報 (人) | 26 | 23 |
| 用藥至發病時長 (月) | 中位數：27 (範圍：3-84) | 中位數：5 (範圍：2-23) |
| 未通報 (人) | 3 | 15 |

「未通報」乃通報者未於通報表提供該項目之相關資訊

* 分母為有通報資料可參考之人數

四、討論

B 淋巴細胞於人體內藉產生中和抗體 (neutralizing antibodies) 阻止 HBV 散播以達到清除病毒之目的，然而 rituximab 作用機轉為抑制 B 淋巴細胞增殖，導致病人用藥後有較高的機率發生 HBV 再活化。許多文獻已證實 rituximab 顯著增加 HBV 再活化的風險³⁻⁵，但多數研究皆針對腫瘤科適應症進行，較少以風濕免疫科病人作為研究目標對象。

為探討 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之不良反應發生型態，本研究分析國內疑似因使用 rituximab 引起 HBV 再活化之通報案件，於風濕免疫科案件中，女性所佔比例為男性的兩倍之多，此結果應與風濕免疫疾病之發生率本以女性居多有關，其發生率約為男性之二至三倍⁶；而風濕免疫科案件之年齡中位數為 54.7 歲，與國內外文獻中觀察到 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化普遍發生於 50 歲以上者一致^{7,8}。此外，風濕免疫科個案用藥前之病毒檢驗型態，帶有 HBV 者 (包含 HBsAg (+)、HBsAg (+)/anti-HBc (+)) 佔最多，共有 9 例，感染過 HBV 正處於回復空窗期者 (HBsAg (-)/anti-HBc (+)) 有 6 例。在一篇於希臘進行之前瞻性藥物監視研究，收錄 234 名於 2006 年至 2011 年接受 rituximab 標準劑量治療之類風濕性關節炎病人，五年研究期間共有 3 名病人發生 HBV 再活化，平均於使用 rituximab 的第 1 至 2 個週期發病，其中有 2 位之病毒感

染檢測為 HBsAg (+)、1 位為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人，經抗病毒藥治療後皆康復⁸。顯示 rituximab 引起之 HBV 再活化不僅會發生於 B 型肝炎病毒帶原者，亦會發生於過去曾感染 B 型肝炎病毒但表面抗原呈陰性者。國內目前亦有二篇研究探討不同病毒檢驗型態之類風濕性關節炎病人使用 rituximab 之 HBV 再活化風險：陳等人於 2006 至 2012 年在台北榮民總醫院進行回溯性世代研究，納入 123 位 HBsAg (+)、使用風濕免疫藥物 (含 glucocorticoid、synthetic DMARDs、biological DMARDs) 且未接受預防性抗病毒藥之病人，發生 HBV 再活化之人數有 30 人 (24.4%)⁹。田等人則於 2000 年至 2015 年在彰化基督教醫院進行回溯性世代研究，在 44 位 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 病人之中有 4 位發生 HBV 再活化 (9.1%)⁷。根據 2018 年 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Hepatitis B Guidance 記載，風濕免疫疾病治療藥物所引起的 HBV 再活化，病毒感染檢測為 HBsAg (+)/anti-HBc (+) 者之感染率較檢測結果為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人高 (12.3% vs 1.7%)¹⁰。本研究中雖檢驗型態為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之人數反而較 HBsAg (+)/anti-HBc (+) 多 (N=6 vs N=3)，但通報系統之案件需被動仰賴通報者通報，須考量其提供之案件資訊可能有缺漏，以及未通報之案件無法被納入觀察之限制。

本研究也發現，rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之通報量於近兩年增加，探討其原因可能為近年醫療人員對於 rituximab 造成 HBV 再活化之認知增加，進而影響通報量；亦可能為我國民眾使用 rituximab 造成 HBV 再活化之發生案件數有實際增加的趨勢，惟此次分析存在先天之限制：自主性通報系統資料庫僅能統計通報件數，且未有使用人口母群體的資料，無法推論實際國內此風險之發生率，後續尚需由健保資料庫或其他具國家人口代表性之資料庫分析方可確知國內發生率。

曾有文獻比較 rituximab 用於風濕免疫科及腫瘤科適應症後引起 HBV 再活化之差異，rituximab 於腫瘤科適應症治療引起 HBV 再活化之發生率較風濕免疫科高 (23.8-41.5% vs 9.1%)、用藥至發病時間亦較快 (10.4±9.2 個月 vs 24 個月)，且死亡率達 50%⁷。依適應症分析本研究通報案件，腫瘤科案件數較風濕免疫科稍高，不良反應後果亦以腫瘤科案件較為嚴重，其死亡案例數較多。於所有案件之藥物劑量與使用頻次皆符合仿單規範前提之下，風濕免疫科案件從用藥至發生 HBV 再活化的時間較腫瘤科案件晚 (中位數：27 個月，平均為 4 個用藥週期後發病)，與現有文獻相似⁷。再者，文獻顯示 rituximab 用於腫瘤科適應症之常用劑量較風濕免疫科適應症高，且其常併用高劑量類固醇及其他抗癌藥物 (如 anthracycline 類衍生物)，與通報案件之分析結果一致；雖文獻中提及 rituximab 用於風濕免疫科適應症所併用之類固醇劑量較低，然而已有

其他研究證實類固醇為類風濕性關節炎病人使用 rituximab 導致 HBV 再活化的風險因子 (adjusted HR, 26.37; 95%CI, 3.16-220.25)⁹。本研究超過半數之風濕免疫科案件皆曾併用類固醇或其他免疫抑制劑，顯示臨床上因併用 rituximab 及相關治療藥品造成病人免疫活性降低而增加 HBV 再活化風險仍為治療上之一大隱憂。醫療人員使用 rituximab 於此類 HBV 再活化高風險病人之前，應更謹慎評估併用藥品所造成之 HBV 再活化風險。

本次分析僅於腫瘤科案件中觀察到少數接受預防性抗病毒藥物之案例，並無觀察到風濕免疫科案件之病人有接受預防性抗病毒藥物。探究其原因，其一可能為國內健保並未給付預防性抗病毒藥予使用 rituximab 於風濕免疫科適應症之病人；此外，通報案件中僅少數通報表內容有清楚描述有無預防性投藥，於統計結果上可能有低估實際接受預防性抗病毒藥之疑慮。檢視國際上相關學會如 AASLD 或 European Association For The Study Of The Liver (EASL) 發表之臨床指引皆建議病毒感染檢測為 HBsAg (+) 之病人使用免疫抑制或細胞毒殺藥物前應投與預防性抗病毒藥以減少 HBV 再活化之風險^{10,11}。對於 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 族群，Varisco 等人於義大利針對 33 名使用 rituximab 之 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 病人進行回溯性研究，於 5 年之研究期間無任何 HBV 再活化案例發生，作者認為該族群用藥導致 HBV 再活化之風險相當低，抗病毒藥物之投與並非必要¹²。然而目前已有國內研究顯示

rituximab 相較於 TNF-alpha inhibitors 顯著增加 HBV 再活化風險 (adjusted HR, 16.51; 95%CI, 1.82-149.67)⁹。我國文獻及不良反應通報系統資料亦觀察到 rituximab 即使是使用於過去曾感染過 HBV 但現在已非帶原者的患者，甚至成功免疫者，都可能造成嚴重的 HBV 再活化以及猛爆性肝炎。我國為 HBV 高盛行地區¹³，HBsAg 帶原者比例為 15-20%¹⁴。現行 rituximab 藥品仿單中建議，對於病毒檢驗型態為 HBsAg (+) 或 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人，應於使用 rituximab 期間定期監測肝炎或 HBV 再活化的臨床及實驗室徵象，並視情況考量抗病毒藥物治療方有助於控制 HBV 再活化的風險。醫療人員在給予藥物前亦應依據病人之疾病及併用風濕免疫治療藥品引起 HBV 再活化之風險高低，評估是否需投與預防性抗病毒藥物。

雖通報系統資料有些許先天上之限制，仍是偵測藥品安全訊號之重要資料來源，經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，近年仍有觀察到 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之通報案件，其中不乏不良反應後果為死亡之案例。與腫瘤科案件相比，風濕免疫科案件接受 rituximab 治療之劑量較低，用藥至發生不良反應時長較久，且案例中無人接受預防性抗病毒藥物投與。建議醫療人員應注意風濕免疫疾病病人使用 rituximab 引起之 B 型肝炎再活化風險，民眾若先前感染過 B 型肝炎，建議於治療前諮詢專業醫師有關 B 型肝炎病毒再活化之監測及預防治療之考量。

五、結論

參考資料

1. 莫須瘤注射劑 (Rituximab) [仿單]. 羅氏大藥廠股份有限公司. 2016.
2. FDA Drug Safety Communication. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm> 3/.
3. PaulS, DicksteinA, SaxenaA, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379-388. doi:10.1002/hep.29082
4. YeoW, ChanTC, LeungNWY, 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):605-611. doi:10.1200/JCO.2008.18.0182
5. HsiaoL-T, ChiouT-J, GauJ-P, et al. Risk of Reverse Seroconversion of Hepatitis B Virus Surface Antigen in Rituximab-Treated Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Large Cohort Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1321. doi:10.1097/MD.0000000000001321
6. YuK-H, SeeL-C, KuoC-F, Choul-J, ChouM-J. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(2):244-250. doi:10.1002/acr.21820
7. TienY-C, YenH-H, ChiuY-M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):831-836.
8. VassilopoulosD, DelichaEM, SettasL, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):893-900.

9. ChenM-H, ChenM-H, LiuC-Y, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis.* 2017;215(4):566-573. doi:10.1093/infdis/jiw606
10. TerraultNA, LokASF, McMahonBJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
11. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
12. VariscoV, ViganoM, BatticciottoA, et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *J Rheumatol.* 2016;43(5):869-874. doi:10.3899/jrheum.151105
13. HsuC, TsouH-H, LinS-J, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology.* 2014;59(6):2092-2100. doi:10.1002/hep.26718
14. ChenY-M, ChenH-H, HuangW-N, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1145-1151. doi:10.1111/1756-185X.13582



用藥注意 1 2 3

嚴重藥害不要來

財團法人藥害救濟基金會 衛生福利部食品藥物管理署

1 正當使用合法藥



使用具有衛生福利部許可證字號之合法藥品。

在合法之醫療院所及藥局，依醫藥專業人員指示及藥品標示使用藥物。

查閱藥袋(盒)標示或藥品說明書，了解藥品正確使用資訊。

2 用藥期間藥警覺

建議主動向社區藥局藥師或醫藥專業人員諮詢用藥注意事項與藥物不良反應

常見可預期的藥物不良反應，其中「常見」一詞是依據世界衛生組織(WHO)定義，發生率大於或等於1%。



皮膚紅疹



疲倦



黃疸



牙齦出血



便血



腹痛



眩暈



肌肉痠痛



呼吸困難

3 藥物過敏要記錄

藥物過敏紀錄卡

姓名：

若您曾經有過敏紀錄，請將此卡連同健保卡隨身攜帶，就醫時主動出示。

財團法人藥害救濟基金會 衛生福利部食品藥物管理署 關心您

【我對下列藥物過敏】
請將您會過敏的藥名記錄在本卡，也可請醫療人員(社區藥局)協助填寫。

| 藥名 | 反應 |
|----|----|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

- 請醫師協助將過敏藥物註記於健保醫療資訊雲端查詢系統，並同時記錄於藥物過敏紀錄卡上，隨身攜帶。
- 每次就醫時，主動告知醫療人員自身疾病史及過敏史。
- 領藥時，與藥師再次核對藥物，避免誤用過敏藥物。

任何不適症狀持續發生或逐漸惡化

請立即回診就醫

正當使用合法藥物，卻發生嚴重藥物不良反應，導致嚴重疾病(住院)、障礙或死亡，可申請藥害救濟。

正當使用合法藥 藥害救濟有保障

藥害救濟諮詢專線：(02)2358-4097

藥害救濟官網：www.tdrf.org.tw

廣告

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



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

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=4243>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：毛蓓領、杜培文、高純琇、劉明勳、鍾飲文
編輯委員：朱家瑜、吳宛倫、沈若楠、林敏雄、林淑文、
林瑞宜、黃義侑、黃薇伊、楊正昌、蕭斐元、
謝右文、簡美夷
執行編輯：翁家明、陳曉梅
設計印刷：漢翼創意有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

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
地址：台北市中正區愛國東路22號10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>