



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、Elvitegravir及cobicistat成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、Modafinil成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.2
- 三、直接口服抗凝血劑成分(DOACs)藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 四、Fingolimod成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.5
- 五、Maviret®、Zepatier®及Vosevi®藥品安全資訊風險溝通表.....p.6
- 六、CDK 4/6抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表.....p.8
- 七、Ivabradine成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.9

#### 醫材安全資訊

- 一、“百特”靜脈營養術灌注袋回收警訊.....p.11
- 二、廣泛使用的第三方軟體組件有URGENT/11網路安全弱點(Cybersecurity Vulnerabilities)而可能引發某些醫療器材使用期間的風險安全警訊.....p.12

### 專題報導

- 一、Carbimazole及methimazole成分藥品安全性探討.....p.15
- 二、大魚大肉配酒助興 小心急性痛風找上門.....p.25



# 藥品安全資訊

## 一、Elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/6/6 瑞士醫藥管理局發布有關含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品用於第二、第三孕期期間，可能因 elvitegravir 暴露量較低而增加治療失敗及人類免疫缺乏病毒 (HIV) 母子垂直感染之風險之安全性資訊。

1. 一項臨床研究 ( IMPAACT P1026s ) 結果指出，懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品，相較於配對之產後數據，會有 elvitegravir 和 cobicistat 暴露量較低之情形。藥物動力學數據顯示，使用 elvitegravir 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 81 %，在第三孕期則低 89 %；而 cobicistat 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 60 %，在第三孕期則低 76 %。
2. 目前未接獲懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品後發生 HIV-1 母子垂直感染的案例；然 elvitegravir 暴露量減少可能導致治療失敗以及增加 HIV 母子垂直感染的風險。
3. 懷孕期間不應使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品進行治療，若於藥物治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Genvoya<sup>®</sup>) 成分藥品共 1 張，其中文仿單於「警語及注意事項」和「生育、懷孕與授乳」僅刊載「育齡期婦女 / 男女性之避孕：服用 GENVOYA 期間，應採取有效避孕措施」、「懷孕期間，只有在對嬰兒的效益高於風險時，才可以使用 GENVOYA」，未刊載「在懷孕第二、第三孕期時可能因 elvitegravir 的低暴露量而增加治療失敗和 HIV 母子垂直感染風險」。
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項：

1. 處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，應告知服藥期間應採取有效避孕措施。
2. 含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品不應用於懷孕婦女，若病人於治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。
3. 應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

### 病人應注意事項：

1. 具有生育能力的婦女服用該成分藥品期間，應採取有效避孕措施。
2. 若女性病人於治療期間發現懷孕，或是計畫懷孕，請您立即回診，並與您的處方醫師詳細討論後續的疾病治療方針。
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.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc\\_evgcobi\\_pregnancy.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc_evgcobi_pregnancy.html)

## 二、Modafinil 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/6/20 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布安全資訊，因懷孕期間使用 modafinil 與發生胎兒重大先天性畸形 (包含先天性心臟異常) 具關聯性，故將懷孕婦女及計畫懷孕婦女列為使用禁忌。

1. 於動物實驗中發現 modafinil 具發育毒性後，美國 FDA 要求啟動 Nuvigil® (modafinil) 及 Provigil® (armodafinil, modafinil 的鏡像異構物) 的妊娠登錄 (Pregnancy Registry)，以探究懷孕期間暴露於 Nuvigil® 及 Provigil® 之相關妊娠與胎兒結果。
2. 2018 年 Nuvigil® 及 Provigil® 妊娠登錄的年度報告中記錄了自然流產與包含先天性心臟異常在內之重大先天性異常的病例。報告中指出與此藥品暴露相關之重大先天性異常 (17.3%) 與心臟異常 (4%) 的發生頻率大於在一般族群中觀察到的頻率 (分別為 3% 與 1%)。此外亦有先天性畸形、胎兒低度生長及嬰兒生長遲緩 (身體發育不良) 的上市後報告。
3. Health Canada 擬修訂 modafinil 之藥品仿單，將「懷孕婦女與計畫懷孕之婦女」列為禁忌症，並於「警語與注意事項」、「病人用藥指南」處加刊相關安全資訊。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 modafinil 成分藥品許可證共 1 張 (PROVIGIL TABLETS，衛署罕藥輸字第 000010 號)，許可證持有商為香港商艾維斯有限公司台灣分公司，其中文仿單於「注意事項」處刊載「由於服用普衛醒錠，及中斷治療一個月後，可能會降低固醇類避孕藥的效果」、「建議病患在治療期間內，如已懷孕或計畫懷孕時應告知醫生」，於「對胎兒的傷害」處刊載「大鼠與兔子中進行之試驗，於臨床顯著的暴露下曾觀察到發育毒性」等安全資訊。然未刊載「Modafinil 禁用於懷孕或可能懷孕之女性」等相關風險。
2. 本署現正評估是否針對含 modafinil 成分藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項：

1. Modafinil 禁用於懷孕或計畫懷孕之婦女。
2. 應與所有接受過 modafinil 治療或將要接受 modafinil 治療的女性病人討論於懷孕期間使用 modafinil 與胎兒相關的潛在風險。
3. 應確定所有育齡婦女於開始使用 modafinil 治療前一週內的妊娠試驗結果為陰性。
4. 告知所有育齡婦女於使用 modafinil 治療期間與停藥後 2 個月內須採用有效避孕措施。且因 modafinil 可能會降低固醇類避孕藥的有效性，使用固醇類避孕藥的病人須於 modafinil 治療期間與治療後 2 個月內採用替代或額外的避孕方法。

### 病人應注意事項：

1. 正值生育年齡之女性病人，應諮詢專業醫療人員有關使用 modafinil 期間的正確避孕措施。
2. 若您發現可能懷孕或計畫懷孕，請立即告知您的醫師。
3. 服藥期間若有任何疑問請諮詢專業醫療人員。若發生任何不良反應亦須通知專業醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>

## 三、直接口服抗凝血劑成分 (DOACs) 藥品安全資訊風險溝通表

2019/7/3 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布 DOACs 類藥品不建議用於抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS) 之病人，因其可能會增加發生復發性血栓之風險之安全性資訊。

1. 依據一項多中心研究 (TRAPS study) 結果顯示，在具血栓病史的抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS) 病人中，相較於使用 warfarin，使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。
2. 因 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 用於 APLS 病人的臨床試驗尚未完成，故目前關於這些成分用於 APLS 病人的臨床數據仍有限。然而相較於 vitamin K 拮抗劑 (例如：warfarin 或 phenprocoumon)，含 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 成分藥品亦可能會增加發生復發性血栓之風險。
3. 含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人，特別是高風險病人 (如下列 3 項抗磷脂試驗皆為陽性之病人：lupus anticoagulant、anticardiolipin antibodies 及 anti-beta 2

glycoprotein I antibodies)。

4. 對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓栓塞之 APLS 病人 ( 特別是高風險病人 )，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。
5. Swissmedic 擬更新含 DOACs 類成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 direct oral anticoagulants (DOACs) 類成分藥品，其中文仿單未刊載「不建議將含 DOACs 成分藥品用於抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome，APLS) 之病人」。
2. 本署現正評估是否針對該類成分藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項：

1. 一項研究結果指出，在具血栓病史之 APLS 病人中，相較於 warfarin，使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。而其他 DOACs 類藥品 (apixaban、edoxaban 與 dabigatran) 也可能具有相似風險。
2. 對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓栓塞之 APLS 病人 ( 特別是高風險病人 )，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。

### 病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若您具抗磷脂症候群病史 ( 一種導致血栓風險增加的免疫系統疾病 )，請務必告知醫師，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若於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.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-doak-aps.html>

## 四、Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/7/26 歐盟 EMA 發布安全資訊，治療多發性硬化症之藥品 Gilenya® (fingolimod) 會對胎兒造成傷害且可能會導致先天性缺陷。因此建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用 Gilenya®。

1. 上市後報告指出，於懷孕期間使用 fingolimod 的母親所產下的嬰兒發生重大先天性畸形的風險是在一般族群中觀察到的兩倍（根據歐洲以流行病學監測先天性異常的登錄資料 (EUROCAT) 指出一般族群的比例為 2-3%）。
2. 在母體時曾暴露於 fingolimod 的嬰兒最常被通報的嚴重畸胎為先天性心臟疾病（例如：心房及心室中膈缺損、法洛氏四重症）、腎臟及肌肉骨骼異常。
3. 歐盟 EMA 建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用 fingolimod。若於使用 fingolimod 時懷孕，必須停藥，且密切監測其妊娠狀況。
4. 為了降低此風險，育齡婦女於開始接受 fingolimod 治療前必須進行妊娠試驗，以確保沒有懷孕，且於治療期間及停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 fingolimod 成分藥品許可證共 1 張（Gilenya hard capsules，衛署罕藥輸字第 000025 號），許可證持有商為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單於「警語與注意事項」處刊載「對胎兒的風險 - 根據動物試驗，Gilenya 可能對胎兒造成傷害。因為 Gilenya 排除至體外約需 2 個月，育齡婦女在 Gilenya 治療期間及停藥 2 個月期間，應採取有效的避孕措施以避免懷孕」。然未刊載「Gilenya 禁用於孕婦與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女」等相關安全資訊。
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項：

1. 須告知育齡婦女 fingolimod 可能具有對胎兒造成傷害的風險。
2. 開始使用 fingolimod 治療育齡婦女前應確認其妊娠試驗結果為陰性。
3. 須告知育齡婦女於使用 fingolimod 期間與停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。
4. 須於育齡婦女計畫生育前 2 個月停用 fingolimod。
5. 若病人於使用 fingolimod 期間懷孕，建議立即停藥並告知病人 fingolimod 可能有傷害胎兒的風險。應密切監測其妊娠狀況及進行相關檢查（如：超音波檢查）。

### 病人應注意事項：

1. 育齡婦女於使用 fingolimod 期間必須採用有效的避孕措施。若您正在使用 fingolimod 且計畫生育，請事先諮詢醫師。計畫生育前必須至少停用 fingolimod 2 個月，而於這段期間亦須採取避孕措施。
2. 若您於使用 fingolimod 期間懷孕，請立即通知醫師。醫師將會進一步評估您的用藥並進行額外檢查以監測您的妊娠狀況。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢專業醫療人員，切勿於諮詢專業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/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>

## 五、Maviret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 及 Vosevi<sup>®</sup> 藥品安全資訊風險溝通表

2019/8/30 美國 FDA 發布使用 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 或 Vosevi<sup>®</sup> 治療中度至重度肝功能損害的慢性 C 型肝炎病人，可能會導致肝功能或肝功能衰竭惡化之警訊。(註：美國核准含 glecaprevir 與 pibrentasvir 複方成分藥品之商品名為 Mavyret<sup>®</sup>；我國核准相同複方成分藥品之商品名為 Maviret<sup>®</sup>。)

1. 美國 FDA 從不良事件通報系統 (FAERS) 資料庫與醫學文獻中接獲 63 例疑似使用 C 型肝炎藥品 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 及 Vosevi<sup>®</sup> 發生肝功能代償不全 (liver decompensation) 之不良反應案例，包含肝衰竭與死亡。該等案例多於開始用藥後 2 天至 16 週之間 (中位數為 22 天) 發生肝臟相關不良反應，最常通報為高膽紅素血症、黃疸、腹水及肝性腦病變。其中有 39 例於停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，而有 2 例於重新投藥後再次復發。
2. 於許多案例中，肝衰竭發生於具中、重度肝功能損害 (Child-Pugh B 或 C) 或具其他嚴重肝臟問題的症狀和病癥之病人，而此類病人不應該使用此類藥品。而於部分案例中，病人並無肝硬化或為代償性肝硬化伴有輕度肝功能損害 (Child-Pugh A)，但是有血小板數值下降或肝門靜脈 (將血液從消化器官運送到肝臟的血管) 壓力增加的情形。此外，部分案例原先已具有其他危險因子如肝細胞癌、酒精濫用或其他與嚴重肝臟相關疾病，皆可能會導致在使用這些 C 型肝炎藥品期間出現肝功能惡化或肝衰竭。
3. 美國 FDA 表示，Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup>、Vosevi<sup>®</sup> 皆含有 C 型肝炎病毒 (HCV) 蛋白酶抑制劑，並未核准用於中至重度肝功能損傷的病人。多數病人於停藥後症狀緩解或肝功能獲

得改善。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品許可證共 1 張 ( Zepatier® )，其中文仿單「用法用量」、「禁忌症」、「特殊族群 - 肝功能不全」已刊載「禁用於中度或重度肝功能不全 (Child-Pugh B 或 C) 的患者」等相關資訊。
2. 次查，我國核准含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品許可證共 1 張 ( Maviret® )，其中文仿單僅刊載「MAVIRET 不建議用於中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C)」，惟未將中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B) 列為禁忌症。
3. 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. 含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品 (Zepatier®) 禁用於中度或重度肝功能不全 (Child-Pugh B 或 C) 的患者；含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品 ( Maviret® ) 不建議用於中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C)。
2. 醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血 (variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。
3. 務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

### 病人應注意事項：

1. 若您服藥期間出現以下任何症狀，例如：疲倦、虛弱、食慾下降、噁心、嘔吐、眼睛或皮膚呈現黃色或糞便顏色變淡，請立即尋求醫療協助。
2. 為確保用藥安全，每次就醫皆應告知處方醫師自身完整病史及用藥史，例如：酒精濫用病史、是否曾經罹患 B 型肝炎、肝癌或其他肝臟疾病等，以便醫師評估您的用藥。
3. 服藥期間若有任何疑問請諮詢專業醫療人員，並切勿於諮詢前自行停藥。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and-voesevi-drug-safety-communication-due-rare-occurrence>

## 六、CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表

2019/9/13 美國 FDA 發布安全資訊，用於乳癌治療之 CDK 4/6 抑制劑類藥品（包含 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib）可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險。

1. 美國 FDA 回顧許可證持有商所進行之臨床試驗和其上市後安全性資料庫中疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品後發生特定型態的肺部發炎案例，稱為間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。雖然十分罕見，但卻有後果嚴重甚至死亡的個案。
2. 根據 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib 三項藥品之臨床試驗資料統計，有 1~3% 的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於 1% 病人的不良反應最終後果為死亡。在這些發生間質性肺病或非感染性肺炎的個案中，有些病人不具有肺部疾病的風險因子，但也有些病人具有至少 1 個風險因子。
3. 美國 FDA 經審慎評估後，已於 CDK 4/6 抑制劑類藥品的仿單中新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語以提醒醫療人員和民眾留意該風險。然而，美國 FDA 認為依處方使用此類藥品的整體效益仍大於其風險。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 palbociclib 成分藥品許可證共 3 張，許可證持有商為輝瑞大藥廠股份有限公司；核准含 ribociclib 成分藥品許可證共 1 張，許可證持有商為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單皆未刊載肺部發炎疾病相關安全資訊。
2. 次查，我國核准含 abemaciclib 成分藥品許可證共 4 張，許可證持有商為台灣禮來股份有限公司，其中文仿單僅於「臨床試驗經驗」處刊載「接受 VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人死亡原因包括：3 位 (0.9%) 病人因既存疾病死亡、3 位 (0.9%) 死於肺感染、3 位 (0.9%) 死於 VTE 事件、1 位 (0.3%) 死於肺發炎 (pneumonitis)，以及 1 位 (0.3%) 死於腦梗塞」，未刊載「間質性肺病」和「非感染性肺炎」等相關安全資訊。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

### 醫療人員應注意事項：

1. 使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品的病人可能發生罕見但嚴重，可能危及生命或導致死亡的間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。
2. 定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。

3. 若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷 CDK 4/6 抑制劑類藥品之治療並進行臨床評估。
4. 患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人應永久停用 CDK 4/6 抑制劑類藥品。
5. 應告知病人使用該類藥品可能發生的間質性肺病或非感染性肺炎風險，並建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫療人員。

### 病人應注意事項：

1. 若您於藥品治療期間出現新發生或惡化的肺部症狀，包括呼吸困難或呼吸不適、於休息狀態或低活動量時呼吸短促等，請立即回診尋求醫療協助。
2. 若您對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。未經醫療人員的指示，切勿自行停用藥品。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer>

## 七、Ivabradine 成分藥品安全資訊風險溝通表

食品藥物管理署再次提醒 **ivabradine** 僅能用於穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。

1. 全國藥物不良反應通報系統中曾接獲疑似使用 **ivabradine** 於急性失償性心衰竭病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例。
2. **Ivabradine** 僅能用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 $\geq 75$  的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用（應含最大可耐受劑量之  $\beta$ -阻斷劑），或用於對  $\beta$ -阻斷劑為禁忌症者。
3. 不穩定或急性心衰竭、治療前靜態心跳低於 70 下 / 分鐘、嚴重低血壓（ $< 90/50$  mmHg）、病竇症候群（sick sinus syndrome）、竇房阻斷（sinoatrial block）、第 3 度房室傳導阻斷（3rd degree AV block）、使用心律調節器者、心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定性的狹心症患者皆為使用 **ivabradine** 之禁忌族群。若誤用可能導致病人需要急救甚至死亡，在使用 **ivabradine** 治療前應確認病人是否適用 **ivabradine** 治療。
4. **Ivabradine** 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整（torsades de pointes），因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可

能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用 ivabradine。

### 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國目前核准含 ivabradine 成分藥品許可證共 3 張，其現行中文仿單於「禁忌」處刊載禁用於「治療前，靜態心跳低於 70bpm」及「不穩定或急性心衰竭」之病人，並於「特別警語及注意事項」處刊載「心律不整」、「加重 QT 區間延長的程度」等相關安全性資訊。
2. 目前臨床上有誤用含 ivabradine 成分藥品於急性失償性心衰竭的病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例，故本署發布風險溝通表加強提醒醫療人員 ivabradine 僅能用於穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。

### 醫療人員應注意事項：

1. Ivabradine 僅能用於慢性穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。在處方 ivabradine 前應確認病人是否適用 ivabradine 治療，並應監測病人心跳速率、心電圖及血壓。
2. 應避免使用 ivabradine 於有 QT 區間延長病史，或正在使用其他可能導致 QT 區間延長之藥物的病人；若必須併用，應進行密切的心臟監測。
3. 應告知病人心跳緩慢或心律異常相關症狀與徵兆（如低血壓、眩暈、疲倦等），並提醒病人服藥期間若出現任何不適的症狀應儘速回診就醫。

### 病人應注意事項：

1. 若您患有其他心臟相關疾病（如心肌梗塞、心律異常、使用心律調節器等），或近期曾發生急性心衰竭惡化，請於就醫時主動告知醫療人員，並告知目前是否正在服用其他任何藥品。
2. 服藥期間若出現任何不適症狀（如低血壓、眩暈、疲倦等），應立即就醫，若有任何疑問或疑慮亦請諮詢醫療人員。

# 醫材安全資訊

## 一、“百特”靜脈營養術灌注袋回收警訊

許可證字號：衛署醫器輸字第 022445 號

產品英文名稱：“Baxter” Exacta-Mix Eva Container

受影響規格 / 型號 / 批號：

名稱描述	型號	批號
灌注袋 250 ml	H938737	60124641、60151728
灌注袋 500 ml	H938738	60124655、60137713、60149811、60158774
灌注袋 1000 ml	H938739	60132900、60140869、60140870、60145055、60157729
灌注袋 2000 ml	H938740	60124662、60127209、60127210、60127211、60127212、60134211、60147006、60150432、60150437、60152681、60152682、60157745、60157747、60157749、60158777
灌注袋 3000 ml	H938741	60117117、60137159、60147963、60151606

發布對象：一般民眾 / 醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

### 警訊說明：(回收 / 矯正原因描述)

「靜脈營養術灌注袋」是由藥師和技術人員在藥局和調劑中心，調配複合成份藥液的容器，若未檢測到藥液袋滲漏，可能導致藥液的微生物污染，進而造成血液感染或空氣栓塞。百特總公司曾於 108 年 2 月自願性回收特定受影響批號產品，此次警訊為百特總公司對於額外批次有滲漏之風險所進行之回收行動，目前國內未收到任何嚴重傷害事件與產品滲漏相關的事件通報。

### 國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響型 / 批號產品共 73,199 袋，相關使用單位共 34 家，百特醫療產品股份有限公司已於 108 年 9 月 25 日通知受影響客戶並依照原廠通知進行自主性回收。前述回收行動預計 108 年 11 月 22 日前完成。

**廠商聯絡資訊：**

公司名稱：百特醫療產品股份有限公司

聯絡電話：02-23785000

聯絡人電子郵件：Taiwan\_QAreport@baxter.com

◎ 相關警訊來源 ( 網址 )：

澳洲 TGA：

<http://apps.tga.gov.au/PROD/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2019-RN-01434-1>

加拿大 Health Canada：<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71143r-eng.php>

**二、廣泛使用的第三方軟體組件有 URGENT/11 網路安全弱點 (Cybersecurity Vulnerabilities) 而可能引發某些醫療器材使用期間的風險安全警訊 ( 通類產品 )**

**警訊摘要：**

美國食品藥物管理局 ( FDA ) 提醒患者、醫療保健提供者、醫事機構人員和製造商注意網路安全弱點，可能會引發某些醫療器材與醫院網路的風險。FDA 尚未得知確定與這些網路弱點相關的不良事件，但是含有這些弱點的軟體已經公開可用。

安全研究人員已識別出名為 Urgent/11 的 11 個網路弱點，這些弱點可能使任何人以遠端控制醫療器材並更改其功能，導致服務拒絕，抑或導致資訊洩漏或邏輯缺失，進而可能妨礙器材功能。

這些弱點存在於支援電腦間網路通訊的 IPnet 第三方軟體組件。儘管初始的軟體供應商可能不再支援 IPnet 軟體，但是部分業者已取得執照，允許其在未有支援的情況下繼續使用該軟體。因此，該軟體可以被結合到仍使用在各種醫療和工業設備中的其他軟體應用、設備和系統中。

安全研究人員、醫療器材製造商及 FDA 已注意到以下操作系統的部分版本會受到影響。請注意，有弱點的 IPnet 軟體組件可能未包含於這些作業系統的所有版本中：

- VxWorks (by Wind River)
- Operating System Embedded (OSE) (by ENEA)
- INTEGRITY (by Green Hills)
- ThreadX (by Microsoft)
- ITRON (by TRON Forum)

- ZebOS (by IP Infusion)

部分醫療器材製造商已在積極評估哪些使用這些作業系統的設備會受到 Urgent/11 的影響，並確定風險和補救措施。幾家製造商已將目前為止確定為受影響的設備通知客戶，其中包括影像系統、輸液幫浦和麻醉機。FDA 預計將鑑別出更多醫療器材，含有與初始 IPnet 軟體相關的一個或多個弱點。

### FDA 給製造商的建議：

- 按照 FDA 網路安全後市場指引中的敘述進行風險評估，以評估這些弱點對醫療設備產品組合的影響並擬定風險降低計畫。請記住，這些弱點的性質使得攻擊不會被發現且無需使用者的互動。由於受影響的設備可能會將攻擊解釋為正常的和良性的網路通訊，因此對於現有的安全措施而言，攻擊可能仍然不可見。
- 與作業系統供應商合作，以確定是否有修補程式 (patch) 並實施建議的緩解方法。醫療器材製造商將需要評估和驗證設備的修補程式。
- 確保當前可能採用的任何緩解措施 (例如：防火牆、虛擬私人網路 (VPN)) 不受 Urgent/11 的影響。
- 擬定計畫更新醫療設備，以相容不受 URGENT / 11 漏洞影響的 OS 版本 (或通訊協定)。

### FDA 給醫療保健提供者的建議：

- 對於使用可能受影響醫療器材的病人給予建議。
- 提醒使用醫療器材的病人，如果他們認為醫療器材的操作或功能發生非預期變化，請立即尋求醫療協助。
- 與醫療器材製造商合作，找出您的設施中或患者使用的醫療器材可能會受到這些弱點的影響，並擬定風險降低計畫。

### FDA 給醫事機構員工的建議 (包括資訊科技人員)：

- 監控您的網路流量與日誌 (Log)，以察覺發生 URGENT/11 攻擊的跡象。
- 使用防火牆、虛擬私人網路 (VPN) 或其他科技將 URGENT/11 弱點降至最低。

### FDA 給患者與護理人員的建議：

- 與您的醫療保健提供者聯繫，查明您的醫療器材是否可能受到影響。請注意，在本則警訊發布時醫療保健提供者可能還未取得此資訊，當更多資訊可取得時，醫療器材製造商應聯繫其客戶。
- 如果您認為醫療器材的操作或功能發生非預期變化，請立即尋求醫療協助。

◎ 相關警訊來源 ( 網址 ) :

美 國 FDA : <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/urgent11-cybersecurity-vulnerabilities-widely-used-third-party-software-component-may-introduce>

---

## 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

---

# Carbimazole 及 methimazole 成分藥品安全性探討

劉好庭、曾昱婷、黃薇伊、陳文雯  
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

Carbimazole 及 methimazole (thiamazole) 同屬於 thionamide 類甲狀腺激素合成抑制藥品，臨床用於治療甲狀腺亢進。Carbimazole 為 methimazole 前驅藥物，其主要作用為抑制甲狀腺激素合成過程中碘離子的有機化和偶合反應，進而減少 triiodothyronine (T3) 及 thyroxine (T4) 的生成，且不會影響已存在於甲狀腺或血液循環中的甲狀腺激素之活性，也不干擾口服或注射甲狀腺激素的作用<sup>1</sup>。衛生福利部核准含 carbimazole 成分藥品製劑許可證共 2 張，核准含 methimazole 成分藥品製劑許可證共 12 張，皆為口服製劑，核准適應症為「甲狀腺機能亢進、甲狀腺中毒症、白色陀氏病、甲狀腺手術前治療基礎新陳代謝過高。」及「由於甲狀腺機能亢進引起之疾患如巴西多氏病、甲狀腺腫、甲狀腺炎、甲狀腺手術前後。」<sup>2</sup>。

Carbimazole 及 methimazole 可能造成的常見不良反應有皮疹、蕁麻疹、噁心嘔吐、味覺異常、關節疼痛或關節炎等，其他少見但嚴重的副作用則有顆粒性白血球缺乏症、再生性不良性貧血等與骨髓抑制相關之症狀<sup>1</sup>。近期歐洲醫藥管理局 (EMA) 及瑞士藥品管理局 (Swissmedic) 先後於 2019 年 1 月及 4 月發佈含 carbimazole

及 methimazole 成分藥品可能具有導致「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」風險之安全性資訊與相關行政措施<sup>3,4</sup>。有鑒於 carbimazole 或 methimazole 藥品可能具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內之藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻資料，以了解國內使用 carbimazole 及 methimazole 成分藥品之相關風險。

## 國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2019 年 11 月 30 日止，通報中心共接獲 252 件疑似因使用含 carbimazole 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性佔 22.2% (56 例)，女性佔 77.8% (196 例)，年齡中位數為 42 歲，年齡範圍介於 14-94 歲 (如表一)。Carbimazole 成分藥品通報案件之不良反應後果含死亡案 1 例，該案為 78 歲女性，通報懷疑使用 carbimazole 及 colchicine 後造成之顆粒性白血球減少，死亡原因為敗血性休克。另有危及生命案 6 例，通報不良反應症狀包含血小板低下、顆粒性白血球減少及急性肝炎等。導致病人住院或延長病人住院時間案 30 例，其他具重要臨床意義之嚴重不良反應案 45 例。所有通報案件症狀進

一步以 Medical Dictionary for Regulatory Activities ( MedDRA ) 分類，總計有 283 筆。其器官系統 ( system organ of class, SOC ) 分佈以 skin and subcutaneous tissue disorders 為最多，共有 188 筆，佔所有症狀筆數 66.4%，詳如表二及圖一。

此外，統計至 2019 年 11 月 30 日止，通報中心共接獲 480 件疑似因使用含 methimazole 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性佔 24.6% ( 118 例 )，女性佔 75.4% ( 362 例 )，年齡中位數為 43 歲，年齡範圍介於 14-96 歲 ( 如表一 )。Methimazole 成分藥品通報案件之不良反應後果含死亡案 5 例及危及生命案 12 例，上述案例皆通報血液相關不良

反應，死亡及危及生命原因皆為嚴重感染及相關併發症。另有導致病人住院或延長病人住院時間案 77 例，其他具重要臨床意義之嚴重不良反應案 79 例。所有通報案件症狀依 MedDRA 分類，總計有 504 筆。其器官系統分佈以 skin and subcutaneous tissue disorders 為最多，共有 293 筆，佔所有症狀筆數 58.1%，詳如表三及圖二。

而就本文探討之致畸胎風險及急性胰臟炎不良反應，在國內不良反應通報案件中未接獲有關孕婦使用 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後通報胎兒先天性畸形案例或其他任何不良反應，亦未接獲有關使用 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後發生胰臟炎及其相關症狀之通報。

表一、不良反應通報個案之基本資料及不良反應後果分析

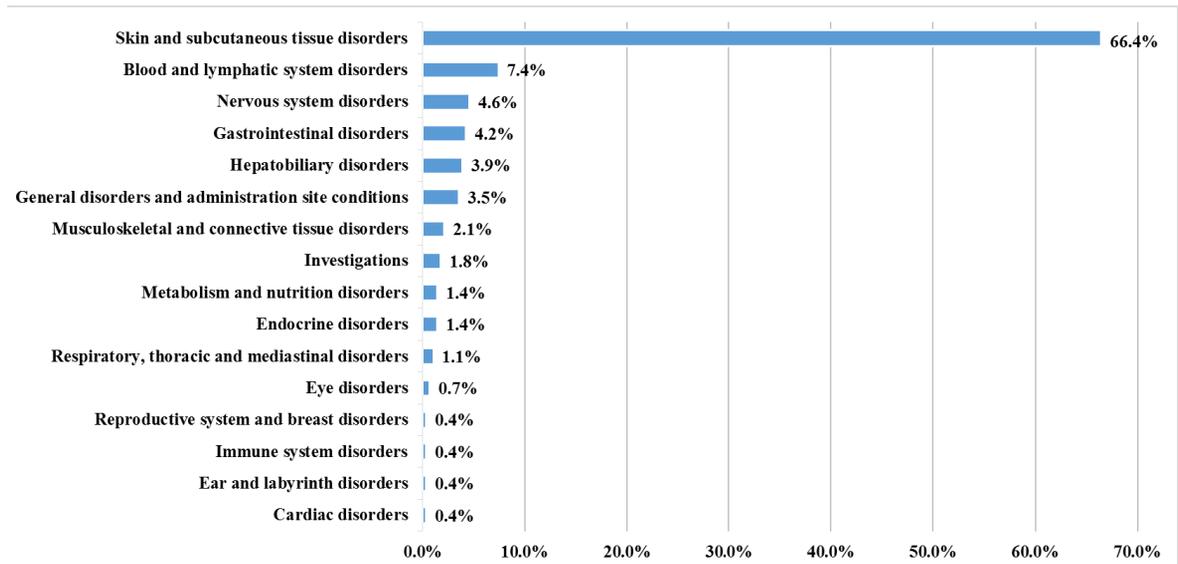
通報個案基本資料及不良反應後果	Carbimazole 案件數 (%)	Methimazole 案件數 (%)
<b>性別</b>		
男	56 (22.2)	118 (24.6)
女	196 (77.8)	362 (75.4)
<b>年齡 ( 歲 )</b>		
中位數 ( 範圍 )	42 (14- 94)	43 (14- 96)
<b>不良反應後果</b>		
死亡	1 (0.4)	5(1.0)
危及生命	6 (2.4)	12 (2.5)
導致病人住院或延長住院時間	30 (11.9)	77 (16.0)
其他嚴重不良反應 ( 具重要臨床意義之事件 )	45 (17.8)	79 (16.5)
非嚴重不良反應	170 (67.5)	307 (64.0)
<b>總數</b>	<b>252 (100)</b>	<b>480 (100)</b>

表二、Carbimazole 通報案件之不良反應症狀 (N=283)

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>21</b>	<b>Immune system disorders</b>	<b>1</b>
Agranulocytosis	10	Urticaria	1
Febrile neutropenia	2	<b>Investigations</b>	<b>5</b>
Leukopenia	5	Alanine aminotransferase increased	1
Neutropenia	1	Hepatic enzyme increased	2
Pancytopenia	2	Weight decreased	1
Thrombocytopenia	1	White blood cell count decreased	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>1</b>	<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>4</b>
Tachycardia	1	Decreased appetite	3
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	<b>1</b>	Increased appetite	1
Vertigo	1	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>6</b>
<b>Endocrine disorders</b>	<b>4</b>	Arthralgia	3
Goitre	1	Muscle spasms	1
Hyperthyroidism	3	Myositis	1
<b>Eye disorders</b>	<b>2</b>	Neck mass	1
Eye swelling	1	<b>Nervous system disorders</b>	<b>13</b>
Ocular hyperaemia	1	Dizziness	7
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>12</b>	Headache	5
Abdominal pain upper	1	Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1
Diarrhoea	2	<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>1</b>
Dysphagia	1	Dysmenorrhoea	1
Faeces discoloured	1	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>3</b>
Flatulence	2	Oropharyngeal pain	3
Gastrooesophageal reflux disease	1	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>188</b>
Nausea	3	Acne	1
Vomiting	1	Alopecia	5
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>10</b>	Angioedema	2
Application site pruritus	1	Laryngeal oedema	1
Febrile neutropenia	1	Pruritus	74
Nodule	1		

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Oedema peripheral	1	Pruritus generalised	3
Pyrexia	6	Rash	73
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>11</b>	Rash generalised	1
Hepatitis	1	Rash maculo-papular	1
Hepatitis acute	1	Rash papular	1
Hepatitis cholestatic	2	Rash pruritic	10
Hyperbilirubinaemia	1	Skin irritation	1
Jaundice	5	Urticaria	15
Jaundice cholestatic	1		

註：由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。



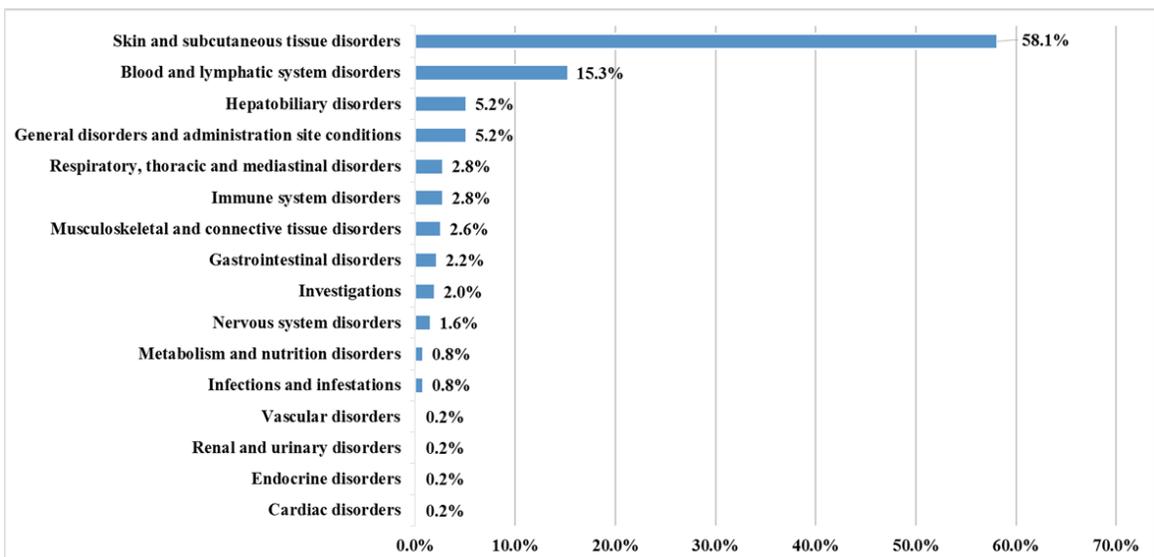
圖一、Carbimazole 通報案件不良反應症狀依器官系統分類 (SOC) 之分布

表三、Methimazole 通報案件之不良反應症狀 (N=504)

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>77</b>	<b>Investigations</b>	<b>10</b>
Agranulocytosis	30	Alanine aminotransferase abnormal	1
Aplastic anaemia	2	Alanine aminotransferase increased	3
Febrile neutropenia	13	Blood creatine phosphokinase increased	1
Leukopenia	12	Hepatic enzyme increased	2
Neutropenia	10	Liver function test abnormal	2
Neutrophilia	1	White blood cell count decreased	1
Pancytopenia	6	<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>4</b>
Thrombocytopenia	3	Decreased appetite	3
<b>Cardiac disorders</b>	<b>1</b>	Hypoglycaemia	1
Torsade de pointes	1	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>13</b>
<b>Endocrine disorders</b>	<b>1</b>	Arthralgia	5
Hypothyroidism	1	Back pain	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>11</b>	Lupus-like syndrome	1
Abdominal pain	1	Muscle spasms	1
Abdominal pain upper	1	Muscular weakness	2
Mouth ulceration	1	Myalgia	3
Nausea	4	<b>Nervous system disorders</b>	<b>8</b>
Oropharyngeal pain	1	Dizziness	2
Vomiting	3	<b>Headache</b>	<b>3</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>26</b>	Hypoaesthesia	1
Asthenia	1	Seizure	1
Chills	1	Tremor	1
Discomfort	1	<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>1</b>
Face oedema	1	Chromaturia	1
Febrile neutropenia	2	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>14</b>
<b>Malaise</b>	<b>1</b>	Cough	1
Oedema	2	Dry throat	1
Oedema peripheral	3	Dyspnoea	4
Pyrexia	14	Oropharyngeal pain	6
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>26</b>	Pharyngeal oedema	1
Drug-induced liver injury	1	Respiratory failure	1

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Hepatic function abnormal	2	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>293</b>
Hepatitis	6	Alopecia	2
Hepatitis acute	6	Angioedema	3
Hepatitis B	1	Blister	1
Hepatotoxicity	2	Drug eruption	1
Jaundice	7	Erythema	1
Liver disorder	1	Genital ulceration	1
<b>Immune system disorders</b>	<b>14</b>	Pigmentation disorder	1
Angioedema	1	Pruritus	71
Dermatitis allergic	1	Pruritus generalised	7
Eyelid oedema	1	Rash	121
Hypersensitivity	3	Rash erythematous	4
Insulin autoimmune syndrome	1	Rash generalised	8
Urticaria	7	Rash macular	1
<b>Infections and infestations</b>	<b>4</b>	Rash maculo-papular	2
Necrotising fasciitis	1	Rash pruritic	23
Oral candidiasis	1	Skin swelling	1
Peritonsillar abscess	1	Urticaria	44
Septic shock	1	Urticaria chronic	1
		<b>Vascular disorders</b>	<b>1</b>
		Shock	1

註：由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。



圖二、methimazole 通報案件不良反應症狀依器官系統分類 (SOC) 之分布

## 安全性資訊討論

甲狀腺亢進是孕婦常見的內分泌相關疾病之一，在妊娠期間若未妥善治療甲狀腺異常將提高胎兒早產、子癲前症 (preeclampsia) 等風險<sup>5</sup>。孕婦之藥物治療選擇包含 propylthiouracil 或 carbimazole 或 methimazole。此三項藥品皆屬於 thionamide 類甲狀腺激素合成抑制劑。目前已有許多流行病學研究探討關於孕婦使用這類抗甲狀腺藥品造成的胎兒先天性畸形風險。在一篇丹麥的族群研究中，母親於第一孕期接觸抗甲狀腺藥品比起懷孕期間未接觸藥品者，其小孩先天性缺陷盛行率較高 (propylthiouracil, 8.0% ; carbimazole/methimazole, 9.1% ; carbimazole/methimazole 和 propylthiouracil, 10.1% ; 曾使用抗甲狀腺藥品而孕期末使用者, 5.4% ; 從未使用抗甲狀腺藥品者, 5.7% ;  $P < 0.001$ )<sup>6</sup>。妊娠期間使用含 carbimazole 或 methimazole 成分所造成的胎兒畸形可能表現在胎兒不同器官系統上，包括神經系統、循環系統和消化系統等，目前已知包含先天性皮膚發育不全、後鼻孔閉鎖、臍膨出、食道閉鎖等畸胎症狀。在一篇探討孕婦使用 methimazole/carbimazole 或 propylthiouracil 造成胎兒先天性畸形的 12 篇文獻之統合分析中，妊娠期間使用 methimazole (或 carbimazole) 比起未接受抗甲狀腺藥品者會提高先天性畸胎的風險 (odds ratio(OR), 1.88 ; 95%CI, 1.33-2.65) ，比起使用 propylthiouracil 治療者亦有較高風險 (OR, 1.90 ; 95%CI, 1.30-2.78) 導致胎兒先天性畸形<sup>7</sup>。另有一篇韓

國研究顯示，在第一孕期接受 carbimazole (或 methimazole) 藥品治療，累積高劑量 (>495 mg) 比起低劑量 (1 至 126 mg) 造成畸胎風險更高 (adjusted OR, 1.87 ; 95%CI, 1.06-3.30) ，此研究亦發現在第一孕期甚至在懷孕之前的三個月內將 methimazole 轉換為 propylthiouracil 治療並無法下降胎兒畸胎的風險<sup>8</sup>。

針對使用含 carbimazole 及 methimazole 成分藥品造成的胰臟炎風險，目前除了 EMA 與 Swissmedic 發布關於急性胰臟炎之安全資訊外，尚未有其他國家對於該不良反應發布相關之警訊及行政措施。目前該風險所知文獻大多為案例報告，整理詳如表四，尚未有相關之大型流行病學研究<sup>9-16</sup>。綜觀這些案例報告以亞洲人為多數，所引起之急性胰臟炎可能在使用藥品 1 週至 1 個月後才發生胰臟炎，症狀大多在停藥後能夠緩解，但若再次給藥，復發急性胰臟炎的時間間隔會變短，可在數小時之內發生。目前推測造成胰臟炎機轉可能與該類藥品引起的自體免疫反應相關，但仍未有確切定論。

表四、使用 carbimazole 或 methimazole 藥品引起急性胰臟炎之案例報告

作者	地區	病人基本資料	懷疑藥品 / 適應症	發生時間 (天)	併用藥品	治療時間 (天)	是否再次投藥
Manabu Taguchi <sup>9</sup> , 1999	日本	66 歲女性	Carbimazole 45 mg daily /Graves' disease	21 天	不知	11 天	是。病人症狀好轉後，再次投藥當天第 2 劑量後 3 小時，再度發生相關症狀。
Monica Marazuella <sup>10</sup> , 2002	西班牙	33 歲女性	Carbimazole 45 mg daily /Graves' disease	30 天	無	3 天	是。暫時停藥後 7 天，再次給藥 24 小時後再度發生急性胰臟炎。
Chiaw Ling Chng <sup>11</sup> , 2011	新加坡	70 歲亞洲女性	Carbimazole 30 mg daily /Graves' disease	14 天	Nifedipine Propranolol	60 天	無。
Albin Abraham <sup>12</sup> , 2012	美國	80 歲女性 (高加索人種)	Methimazole 10mg /hyperthyroidism	30 天	Aspirin	4 天	無。
Mei Yang <sup>13</sup> , 2012	中國	18 歲女性	Methimazole 20mg daily /Graves' disease	4 天	不知	不知	是。2 年後，投藥了 4 次，每次使用後皆發生相關不良反應症狀。
Jung Hwa Jung <sup>14</sup> , 2014	韓國	51 歲韓國男性	Methimazole 20mg /Graves' disease	14 天	Bisoprolol, Aspirin	2 天	是。暫時停藥後 42 小時，再次給藥 5 小時後再度發生急性胰臟炎。
Katrina Agito <sup>15</sup> , 2015	美國	51 歲女性 (高加索人種)	Methimazole 10mg /subclinical hyperthyroidism	21 天	不知	2 天	是。停藥後一年使用，用藥 5 天發生胰臟炎。
Itsuka Kikuchi <sup>16</sup> , 2018	日本	76 歲日本女性	Methimazole 10mg /Graves' disease	24 天	Potassium iodide	3 天	無。

## 結語與建議

我國不良反應通報資料庫雖尚未接獲有關使用 carbimazole 或 methimazole 藥品導致胎兒先天性畸胎之通報，然目前流行病學資料已有充分證據顯示於第一孕期使用 carbimazole 或 methimazole 藥品可能增加胎兒先天性畸形風險，國外（如美國 FDA）仿單則已刊載孕婦需於第一孕期考慮是否選擇其他療法或以最低有效劑量給予此成分藥品與胎兒先天性畸形風險說明。故建議醫師或相關醫事人員在處方含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品於懷孕婦女前應審慎評估其臨床效益與風險。患有甲狀腺機能亢進之懷孕婦女應接受充分治療以避免母體或胎兒發生嚴重的併發症，並與醫師詳細討論疾病治療方針，密切接受身體狀況的監測。

而針對 carbimazole 或 methimazole 藥品導致急性胰臟炎之安全性資料，至今尚無相關之大型流行病學研究，僅有少數案例報告，國內目前亦未接獲使用含 carbimazole 或 methimazole 藥品造成急性胰臟炎之通報案件。然考量急性胰臟炎屬於可能危及生命之嚴重不良反應，且一些案例報告顯示曾使用 methimazole、carbimazole 後發生急性胰臟炎者，再次投藥後可能導致急性胰臟炎於短時間內復發，故提醒處方醫師或相關醫事人員及用藥民眾，如因使用 carbimazole 或 methimazole 後，出現疑似急性胰臟炎相關的臨床表現，需警覺相關不良反應或有可能與所使用藥物有關聯，宜及早處置以維護用藥安全。

### 參考文獻

1. Product Information: METHIMAZOLE oral tablet, methimazole oral tablet, Taiwan Biotech CO., LTD, Taoyuan TW.
2. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
3. European Medicines Agency: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/826440/2018
4. [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-neo-mercazole\\_carbimazol.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-neo-mercazole_carbimazol.html)
5. Männistö T, Mendola P, Grewal J, et al. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2725-2733. doi:10.1210/jc.2012-4233
6. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-4381. doi:10.1210/jc.2013-2831
7. Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;1-18.
8. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):405-413. doi:10.7326/M17-1398
9. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, et al. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(5):667-670.
10. Marazuela M, Sanchez de Paco G, Jimenez I, et al. Acute pancreatitis, hepatic cholestasis,

and erythema nodosum induced by carbimazole treatment for Graves' disease. *Endocr J*. 2002;49(3):315-318.

11. Chng CL, Kek PC, Khoo DH. Carbimazole-induced acute pancreatitis and cholestatic hepatitis. *Endocr Pract*. 2011;17(6):960-961
12. Abraham A, Raghavan P, Patel R, et al. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(2):223-231. doi:10.1159/000338652
13. Yang M, Qu H, Deng H-C. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid*. 2012;22(1):94-96. doi:10.1089/thy.2011.0210
14. Jung JH, Hahm JR, Jung J, et al. Acute pancreatitis induced by methimazole treatment in a 51-year-old Korean man: a case report. *J Korean Med Sci*. 2014;29(8):1170-1173. doi:10.3346/jkms.2014.29.8.1170
15. Agito K, Manni A. Acute Pancreatitis Induced by Methimazole in a Patient With Subclinical Hyperthyroidism. *J Investig Med high impact case reports*. 2015;3(2):2324709615592229. doi:10.1177/2324709615592229
16. Kikuchi I, Miyata N, Yoshimura Y, et al. Methimazole-induced acute pancreatitis : a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2018;0(0):0. doi:10.1007/s12328-018-0926-5

# 大魚大肉配酒助興 小心急性痛風找上門

財團法人藥害救濟基金會

**多**數現代人常在年節前後參加尾牙、春酒等宴席，餐餐大魚大肉配酒精，再加上日夜溫差氣候變化等因素，年節期間可說是痛風好發期，但這些美食當前，如何避免痛風急性發作？如何調整生活，避免痛風再發生呢？藥害救濟基金會特別整理痛風病程 4 階段、遠離痛風 5 原則，在年節享受美食時，也能顧健康。

## 吃大魚大肉就會引起痛風？

一提到痛風，都常聽人勸說避免吃高普林食物、火鍋湯底不要喝下肚等，但食物中所含有的普林多寡，與尿酸代謝之間有何關係呢？

普林 (purine) 主要由體內細胞分解所產生，少部分來自於所攝取的食物，體內的普林，經由肝臟代謝形成尿酸，再隨著尿液排出體外。由於血清中尿酸有 80% 來自體內胺基酸、核酸等分解，20% 是由食物代謝而產生，因此體內尿酸一旦產生過多或排泄不良，就會累積在體內，這些過多的尿酸，若形成尿酸鈉鹽結晶會如鐘乳石一般，沈積於骨組織及關節中，造成紅腫熱痛的發炎反應，就形成病人描述的，連風吹過都會感到疼痛難受的痛風性關節炎了。

尤其當男性每 100 毫升血液中的尿酸值在 7 毫克以上，女生在 6 毫克以上的高尿酸血症病人則可能發生痛風、腎臟結石、腎病變等。只是高尿酸血症雖然是造成痛風的最主要的危險因子，但臨床上卻發現高尿酸血症的病人僅有十分之一會發展出痛風性關節炎。而且除了高尿酸血症外，腎臟疾病、高血壓、代謝症候群等疾病，以及遺傳、年齡、性別、肥胖和飲食、喝酒等都是重要的因子。因此，財團法人藥害救濟基金會特別提醒，當發生關節疼痛症狀時，由於同樣呈現關節

病變的病因很多，即使是典型的痛風發作，仍然要由醫師診斷及治療，切勿自行用藥<sup>1、2、3、4、5</sup>。

## 痛風要不「藥」弄清病程四階段

臨床上痛風依病程分為四個階段，不同的階段，有不同的治療方式<sup>2、3</sup>：

- 一、無症狀高尿酸血症：此階段需要透過驗血才能發現，若無症狀發生，通常不需特別服用藥物，但須找出高尿酸發生的原因，並予以矯正；同時透過飲食、攝取水分或其他生活習慣的調整，降低血中的尿酸，避免病情進展到痛風。
- 二、急性痛風關節炎：急性痛風關節炎通常會自行好轉，但使用消炎止痛藥物治療可以迅速緩解疼痛。臨床上依病情使用非類固醇消炎止痛藥 (NSAID)、類固醇、秋水仙素 (colchicine) 來緩解疼痛。
- 三、不發作間歇期：目前臨床上對於痛風患者，控制血中的尿酸值極為重要，何時該開始長期使用降尿酸藥物尚未有共識。因此，曾發生急性痛風關節炎者，宜與醫生討論長期的治療方案，以預防關節炎發作和併發症。
- 四、慢性痛風石關節炎：長期不治療，痛風石結節可能在耳朵、皮下、關節等處發生，導致關節變形，嚴重時喪失關節活

動能力；也可能沉積在腎臟，影響腎臟功能。

以上第三與第四階段經醫師診斷後，可能須長期服用的降尿酸藥，目前臨床用於抑制尿酸產生的藥物如 allopurinol 及 febuxostat，國內外相關診治指引均不建議用於無症狀的高尿酸血症者。藥害救濟基金會提醒，極少數人會因體質關係，使用 allopurinol 或 febuxostat 後，可能會產生嚴重過敏的不良反應<sup>6、7</sup>，因此未經醫師診斷為痛風的民眾，切勿自行服用；若服用以上藥品產生不良反應時，應儘速回診就醫。

### 生活小改變 遠離痛風發作五原則

藥害救濟基金會提醒，如曾有痛風史的民眾，建議要依照醫囑服用藥物，並定期追蹤。此外透過改變生活及飲食習慣加以控制，減少痛風的急性發作，並預防痛風石的沉積。多注意生活五原則<sup>2、8、9</sup>：

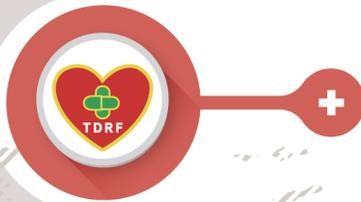
- 一、減少飲用酒精類飲料，酒精會增加尿酸的形成及降低其排泄。
- 二、避免飲用含果糖飲料，如：碳酸飲料、柳橙汁等
- 三、平時應攝取足夠的水分。
- 四、日常飲食注意量的節制，減少食用紅肉類、內臟及海鮮類等高普林食物。
- 五、適量運動，維持標準的體重及腰圍。

藥害救濟基金會提醒民眾「節慶要過，健康也要顧」，有痛風病史的民眾應注意飲食，並遵照醫囑按時服藥，另提醒民眾用藥期間應留意身體變化，若出現「疹」－皮膚紅疹、搔癢或水泡；「破」－口腔潰瘍；「痛」－喉嚨痛；「紅」－眼睛不適（紅腫、灼熱）；「腫」－眼睛、嘴唇腫；「燒」－發燒等，任一疑似藥物過敏症狀，應立即就醫，並主動告知用藥史，及早治療可避免嚴重藥害發生。

#### 參考資料：

- 註 1 衛生福利部國民健康署「痛風與高尿酸」，取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=637&pid=1210> 發佈日期：2004/11/08，修改日期：2018/01/02
- 註 2 台灣痛風與高尿酸血症 2016 診治指引，取自 [http://www.rheumatology.org.tw/news/News\\_Info.asp?/341.html](http://www.rheumatology.org.tw/news/News_Info.asp?/341.html)
- 註 3 台灣內科醫學會家庭醫學與基層醫療「痛風與高尿酸血症的診斷與治療新進展」，34 ( 3 )，103-112，取自 <file:///C:/Users/yujen02/Downloads/02-340402.pdf>
- 註 4 生物醫學 2012 年第 5 卷第 2 期：69-76 「痛風性關節炎」，取自 <http://www.biomedicine.org.tw/Upload/V5N2%20%E7%97%9B%E9%A2%A8%E6%80%A7%E9%97%9C%E7%AF%80%E7%82%8E%2069.pdf>
- 註 5 台大醫院 護理部「認識痛風性關節炎」，取自 <https://yldepweb.ylh.gov.tw/department/28/nurseform/%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E5%8F%8A%E5%85%A7%E5%88%86%E6%B3%8C%E7%96%BE%E7%97%85%E8%88%87%E7%85%A7%E8%AD%B7/108%E8%AA%8D%E8%AD%98%E7%97%9B%E9%A2%A8%E6%80%A7%E9%97%9C%E7%AF%80%E7%82%8E1080814.pdf>
- 註 6 衛生福利部 Allopurinol 成分藥品之用藥安全資訊，取自 <https://www.mohw.gov.tw/fp-206-22541-1.html>
- 註 7 含 febuxostat 成分藥品安全資訊風險溝通表，取自 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571&key=Febuxostat&scid=242>
- 註 8 高醫醫訊「痛風的飲食治療新觀念」，取自 <http://www.kmuh.org.tw/www/kmcj/data/10404/18.htm>
- 註 9 台北市立關渡醫院 何佳珍營養師，取自 <http://www.gandau.gov.tw/%E8%A1%9B%E6%95%99%E4%BF%9D%E5%81%A5/%E7%87%9F%E9%A4%8A%E4%BF%9D%E5%81%A5/%E8%AA%8D%E8%AD%98%E7%97%9B%E9%A2%A8.pdf>

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/site-Content.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統

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



發行人：何啟功  
總編輯：陳文雯  
編輯顧問：毛蓓穎、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：柏采實業有限公司  
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>