108 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

蔡至頴、郭婉如、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

界衛生組織(WHO)定義藥品安全監視(pharmacovigilance)為傾測、評估、瞭解及預防藥品不良反應或藥品相關問題的學問與政策。自1961年thalidomide事件後、WHO開始重視藥品安全性議題、並制定國際藥物監測計畫、通過提供可信、平衡的資訊來有效評估藥品的風險效益、增強病人用藥安全。

上市前臨床試驗雖經過嚴謹規範與法規單位嚴格的審查,但受限於受試者數量、收納條件、研究設計與觀察時間長度等,仍然有許多未知風險,如:特定族群(如孕婦、老人、幼兒)的用藥安全性、適應症外使用、其他少見或未知的不良反應等資料,須仰賴上市後藥品安全監視來持續監控藥品對於人體的風險,以減少與預防不良反應的發生。

自發性通報是藥品安全監視中最常見的方法之一,透過「不良反應通報系統」以經濟、廣泛且快速的方式收集醫療人員或民眾於使用藥品後發生不良反應之相關資訊,建立龐大的通報資料庫,再經由案例的評估彙整、資料分析以及安全訊號(signal)的偵測來發覺未知的、少見但嚴重的不良反應,進一步重新審視藥品在臨床使用上的利益風險,必要時採取風險管控措施以保障民眾的用藥安全。

自民國 87 年起·衛生署(現衛生福利部)委託中華民國臨床藥學會(現社團法人臺灣臨床藥學會)設置全國藥物不良反應通報系統·並於 92 年起委託財團法人藥害救濟基金會負責維運迄今·歷年來已累積超過17 萬件通報案件·其各年度通報案件數趨勢分布如圖一。



圖一 歷年國內藥品不良反應通報案件數

108 年度通報案件分析

108 年度全國藥物不良反應通報中心 (以下簡稱通報中心)共接獲上市後藥品不 良反應通報共 15,747 件。不良反應通報來 源如同往年以醫療人員為主·占 74.76%; 廠商通報案件占 25.09%;來自民眾的通報 則有 23 件。藥師仍為醫療機構通報的主要 窗口·約占所有通報者的 71.43%。通報個 案以女性 54.50% 高於男性的 43.50%;通 報個案的年齡主要為 50~79 歲的中老年病患,共占所有通報案件的 53.61%,小於 10 歲之兒童約占 1.85%,而大於 80 歲的通報個案則占 8.43%,另有 4.45% 的個案無註明年齡或是年齡記載異常。通報之不良反應後果有 52.77% 為非嚴重不良反應,其次為其他嚴重不良反應(具重要臨床意義之事件)占 28.32%,死亡或危及生命案例共占總通報數的 5.05%(表一)。

表一108年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

通報者身分 醫療人員	11770	
醫療人員	11770	
	11773	74.76
藥師	11249	71.43
醫師	123	0.78
護理師	86	0.55
其他醫療人員	311	1.97
未知	4	0.03
廠商	3951	25.09
民眾	23	0.15
個案性別		
女	8582	54.50
男	6850	43.50
未知	315	2.00
個案年齡(歲)		
0-9	292	1.85
10-17	347	2.20
18-29	891	5.66
30-39	1360	8.64
40-49	2127	13.51
50-59	2768	17.58
60-69	3379	21.46
70-79	2294	14.57
≥80	1328	8.43
未註明/數值異常	701	4.45
通報之不良反應後果		
死亡	569	3.61
危及生命	227	1.44
導致病人住院或延長病人住院時間	2162	13.73
造成永久性殘疾	19	0.12
其他嚴重不良反應(具重要臨床意義之事件)	4459	28.32
胎兒先天性畸形	2	0.01
非嚴重不良反應	8309	52.77
年度總案件	15747	100.00

通報中心優先評估死亡、危及生命、嚴重不良反應、懷疑藥品為監視中新藥或不良反應為選定醫療事件(designated medical events, DMEs)的案件。截至108年底止,依優先順序已完成6,680件嚴重通報案件

之評估(表二)。當中懷疑藥品與不良反應症狀的相關性(依WHO-UMC成因相關性評估標準),以評為「可能」者最多,占61.87%。然而評估為資料不全或無法評估之通報藥品症狀配對合計占18.9%。

表二 108 年度上市後藥品嚴重不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果分析

類別	症狀藥品配對數	百分比 (%)
評估相關性		
幾乎確定	28	0.17
極有可能	912	5.53
可能	10196	61.87
存疑	1461	8.86
不相關	770	4.67
資料不全	2468	14.97
無法評估	647	3.93
總計 *	16482	100.00

^{*}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。

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)分類分析嚴重通報案件的懷疑藥品(表三).以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見.

占 48.53%; 抗感染用藥次之,占 16.00%; 肌肉骨骼系統用藥第三,占 8.16%。這三類藥品約占所有懷疑藥品的 72.69%。

表三 108 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件經評估後之懷疑藥品分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	7998	48.53
Antiinfectives for systemic use	2637	16.00
Musculo-skeletal system	1345	8.16
Nervous system	979	5.94
Alimentary tract and metabolism	948	5.75
Cardiovascular system	718	4.36
Blood and blood forming organs	658	3.99
Various	532	3.23
Systemic hormonal preparations	234	1.42
Genito urinary system and sex hormones	164	1.00
Respiratory system	150	0.91
Dermatologicals	55	0.33
Sensory organs	46	0.28
Antiparasitic products, insecticides and repellents	18	0.10
總計 *	16482	100.00

^{*} 通報案件之可疑藥品數目可能大於一項,因此總通報可疑藥品數目大於通報案件數。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)器官系統分類(表型)分析國內嚴重不良反應通報症狀,皮

膚(18.24%)、腸 胃 道(10.42%)、全 身及注射部位(8.99%)、血液及淋巴系統 (8.85%)相關症狀占總通報症狀數約五成。

表四 108 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3006	18.24
Gastrointestinal disorders	1717	10.42
General disorders and administration site conditions	1481	8.99
Blood and lymphatic system disorders	1459	8.85
Investigations	1164	7.06
Infections and infestations	1083	6.57
Nervous system disorders	981	5.95
Metabolism and nutrition disorders	860	5.22
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	848	5.15
Neoplasms benign, malignant and unspecified	597	3.62
Injury, poisoning and procedural complications	468	2.84
Hepatobiliary disorders	430	2.61
Immune system disorders	380	2.31
Vascular disorders	362	2.20
Cardiac disorders	361	2.19
Renal and urinary disorders	344	2.09
Musculoskeletal and connective tissue disorders	325	1.97
Eye disorders	237	1.44
Psychiatric disorders	111	0.67
Endocrine disorders	60	0.36
Reproductive system and breast disorders	58	0.35
Surgical and medical procedures	54	0.33
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	40	0.24
Congenital, familial and genetic disorders	23	0.14
Ear and labyrinth disorders	16	0.10
Product issues	14	0.08
Social circumstances	3	0.01
總計 *	16482	100.00

^{*} 通報案件之不良反應症狀數目可能大於一項,因此總不良反應症狀數目大於通報案件數。

分析全年度通報案件,前二十大常見之 通報不良反應通報症狀及懷疑藥品如**表五**、 表六所示。通報症狀多以皮膚過敏反應、陽 胃道、血液等症狀為主。通報成分藥品以 NSAIDs、顯影劑、抗生素、抗腫瘤製劑等 藥品為主。

表五 108 年度通報前 20 名不良反應症狀

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	3110	9.76
Pruritus	803	2.52
Diarrhoea	537	1.69
Nausea	499	1.57
Dizziness	461	1.45
Vomiting	444	1.39
Neoplasm malignant	442	1.39
Rash pruritic	396	1.24
Pyrexia	364	1.14
Leukopenia	330	1.04
Dyspnoea	314	0.99
Thrombocytopenia	314	0.99
Fatigue	296	0.93
Neutropenia	293	0.92
Decreased appetite	292	0.92
Anaemia	288	0.90
Pneumonia	259	0.81
Urticaria	253	0.79
Diabetes mellitus inadequate control	248	0.78
Stevens-Johnson syndrome	244	0.77
小計	10187	31.98
總計	31857	100.00

表六 108 年度通報前 20 名懷疑藥品

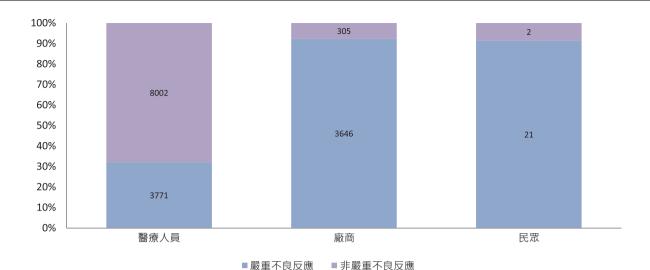
藥品	通報數	百分比 (%)
Ketorolac	380	2.03
Diclofenac	358	1.92
Iopromide	319	1.71
Levofloxacin	312	1.67
Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	273	1.46
Acetylsalicylic acid	270	1.44
Iohexol	270	1.44
Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	264	1.41
Denosumab	244	1.31
Insulin glargine	235	1.26
Metoclopramide	217	1.16
Celecoxib	212	1.13
Cefazolin	204	1.09
Vancomycin	202	1.08
Cisplatin	194	1.04
Ciprofloxacin	173	0.93
Fluorouracil	173	0.93
Nivolumab	172	0.92
Ibuprofen	168	0.90
Oxaliplatin	164	0.51
小計	4804	25.34
總計	18694	100.00

討論

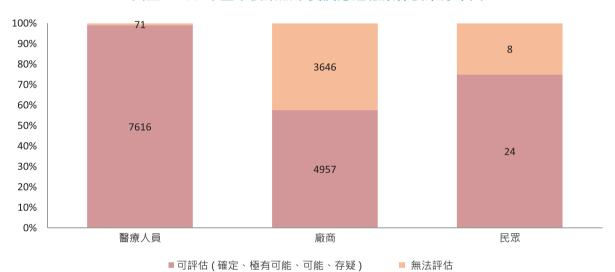
自發性通報系統是國際上最常用來偵測 安全訊號的方法之一,此種機制之系統建置 與執行成本相對較低,在專業評估者的監督 下,能提供相當多有用的分析結果,偵測未 知或罕見嚴重不良反應,找出藥品使用上潛在的安全性問題。目前世界衛生組織、美國、歐盟、日本等各先進國家皆已建立自己的藥品不良反應通報系統與資料庫,自發性通報系統已成為國際上藥品安全監視的必備運作模式。

我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應 通報辦法」開始實施及全國藥物不良反應通 報系統上線以來,通報案件數從 2,200 件逐 步提升至 108 年度的 15,747 件, 近年的通 報案件數均維持在一萬件以上且逐年增加, 顯示我國在通報數量部分已達相當程度。經 分析,我國的不良反應通報來源以醫療院所 之醫療人員為主,其中又以藥師占最多數, 探其原始通報來源則發現多來自醫師與護理 師,此情形可能反映了目前的臨床現狀:第 一線醫療人員發現藥物不良反應時會利用院 內特定的通報系統通知藥師瞭解不良反應狀 況,再由藥師填具通報表格上傳至通報中 心。透過院內良好的藥物安全監視體系及專 業醫療人員的努力,通常可獲得較完整的資 訊。然醫院通報案件近七成為非嚴重不良事 件,且多集中於仿單已記載且為醫療人員所 熟知的症狀 (例:皮膚紅疹、蕁麻疹),這 類型的通報資料雖能反映我國的不良反應發 生情形,但較無法偵測未知或少見之藥品安 全訊號。通報中心這幾年一直積極宣導正確 的通報目的,希望能導正各界之觀念,建議 通報者優先關注嚴重個案 (特別是死亡或危 及生命案件)、少見但常出現在藥品引起的 特定症狀(如選定醫療事件清單所列之不良 反應如嚴重皮膚不良反應、 肝衰竭等)、新 上市藥品(監視期內藥品)、國產新藥、專 案進口藥品等,以期相關資料有助於挖掘國 內藥品安全訊號。當醫療人員或藥廠懷疑該 不良反應與藥品具相關性,即可通報不良反 應案件至全國藥物不良反應通報中心,不需 文獻確切記載及完全排除既有疾病等相關因 素(即只要無法排除不良反應與藥品之關聯 性即可通報)。

在廠商通報部分,每年通報案件數逐 年增加至4,000件上下,雖以通報嚴重案 件(死亡、導致病人住院或延長病人住院時 間、其他嚴重不良反應)為主,但評估其症 狀藥品配對時則發現以不相關、無法評估、 資料不全者占大宗。此結果顯示廠商端逐漸 重視自身產品上市後的安全性,積極收集 相關資訊並通報藥品不良反應,只是通報 案件之質與量尚有增進之空間。近年來, 廠商基於市場行銷或加強使用者服藥順從 性之考量,針對高貴新藥如抗腫瘤及免疫 調節劑等執行相關商業計畫 (commercial programs) · 如病人關懷計畫(patient support programs)、疾病管理計畫 (disease management programs) 等, 主動定期了解病人使用藥品情況;然從病人 (親屬) 端得知不良反應後,可能因廠商未 積極收集相關資料、病人(親屬)不願提供 更進一步資訊或提供資訊不完整等,以致廠 商通報案件至中心後,大多因資料不足而無 法評估,針對前述的情形,如不良反應通報 中心評估整體有安全疑慮或資訊未明之處, 將進一步請廠商針對其所通報之相關案件系 列,進行總體性的分析評估,同時期望廠商 能建立此類計畫與藥品安全監視相關之作業 機制及標準作業流程,並盡可能收集完整案 件之相關資訊。詳細藥品不良反應嚴重程度 與相關性分布比例見圖二、三。



圖二、108年上市後藥品不良反應通報案件後果分布圖



圖三、108年上市後藥品嚴重不良反應通報案件之症狀藥品配對評估結果分布圖

108 年度的死亡通報案件較去年度略 為減少·主要通報來源為廠商 (522 件,占 死亡通報案件之 91.7%)·然有五成以上屬 於資料不足、無法評估或不相關之個案。通 報中心在接獲死亡案件並經初步評估後· 會篩選具潛在風險意義之案件進行綜合分 析·再提交食品藥物管理署藥物安全評估諮 議小組會議討論·予主管機關行政參考建 議·並針對議題與醫療人員及使用者進行適 當的溝通。108 年度於藥品安全評估諮議小 組委員會討論之死亡再評估案件共有三件,一件為70歲男性併用pembrolizumab與ipilimumab後發生急性心肌炎導致死亡,經藥安會討論後食藥署決議:含ipilimumab成分藥品之中文仿單應於「警語與注意事項-其他免疫相關不良反應,包括眼部症狀」之「其他臨床經驗」處加刊「心肌炎」相關不良反應之安全資訊。第二件為52歲女性使用terlipressin治療食道靜脈出血後,於兩天內發生缺氧及CK值異

常,診斷為橫紋肌溶解症,食藥署決議:含 terlipressin 成分藥品之中文仿單應於「不 良反應」處刊載「上市後經驗:曾有通報引 起橫紋肌溶解症之案例」。第三件為長期血 液透析病人使用 colchicine 治療 8 天後出現 急性中毒症狀與血液相關毒性。

本年度接獲 2 件胎兒先天性畸形案例通報,其中一件為明顯之通報錯誤 (65 歲男性疑似 nivolumab 所造成 colitis 導致住院),另 1 件為文獻案例報告通報,為 36 歲婦女疑似使用 mycophenolate mofetil 造成胎兒畸胎,目前國內含 mycophenolate mofetil 成分藥品仿單已於「特殊族群之使用」處刊載相關風險。

不良反應通報系統為自發性之通報系統,有許多先天上的限制,故而在解讀資料時應特別注意。

- 1. 本身缺少整體藥品使用量的資訊(分母)·故而通報的案件數僅代表分子· 無法直接推算發生率。
- 2. 存在低度通報的問題,即使從其他來源 獲得使用量,也僅能估算通報率而非發 生率。
- 3. 可能會有刺激性通報的效應,例如媒體 報導會造成某個時間點的通報量急遽攀 升。
- 4. 我國歷年的通報資料多集中於非嚴重或 是仿單已記載、醫療人員已熟知之案 例,故而會有通報集中於某類藥品或特 定症狀之趨勢。

自發性通報系統雖然有諸多限制,但仍 是藥品安全訊號偵測的重要資料來源,透過 通報個案的蒐集,才能儘早發現藥品未知或 罕見的不良反應。儘管無法單以通報資料確 認其因果關係,仍可結合其他進一步研究加 以評估,並嘗試歸納個別藥品不良反應的發 生模式,並尋找潛在風險因子及風險族群。

結論

藥事法第 45-1 條及「嚴重藥物不良反應通報辦法」,分別於 93 年 4 月 21 日及 8 月 31 日正式公告,不僅提供藥物不良反應通報的執行依據,也為國人用藥安全提供更多保障。上市後藥品安全性監視之精神,乃鼓勵新上市藥品之不良反應通報,藉以發現上市前研究族群使用藥品時未發生之不良反應型態或發生率極低之不良反應;依據法規,只要為國內核准上市之藥品,於使用後發生足以懷疑與藥品有關之嚴重不良反應,醫療機構與藥商皆有通報義務。

全國藥物不良反應通報中心除持續對於 藥物安全監視之觀念、方法進行宣導與推廣 外,亦積極應用收集的通報資料進行分析、 發掘潛在安全疑慮,以提供食品藥物管理署 進行藥品管理參考之用,並持續改善通報介 面使得通報藥物不良反應能更簡便、收集更 多相關資訊作為分析之用。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生,應依通報辦法規定,在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息,加強不良反應通報之宣導,並促進通報品質提昇,以維護國人用藥安全。

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反 應通報中心

專線: (02)2396-0100 傳真: (02)2358-4100