

109 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析

蔡至穎、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

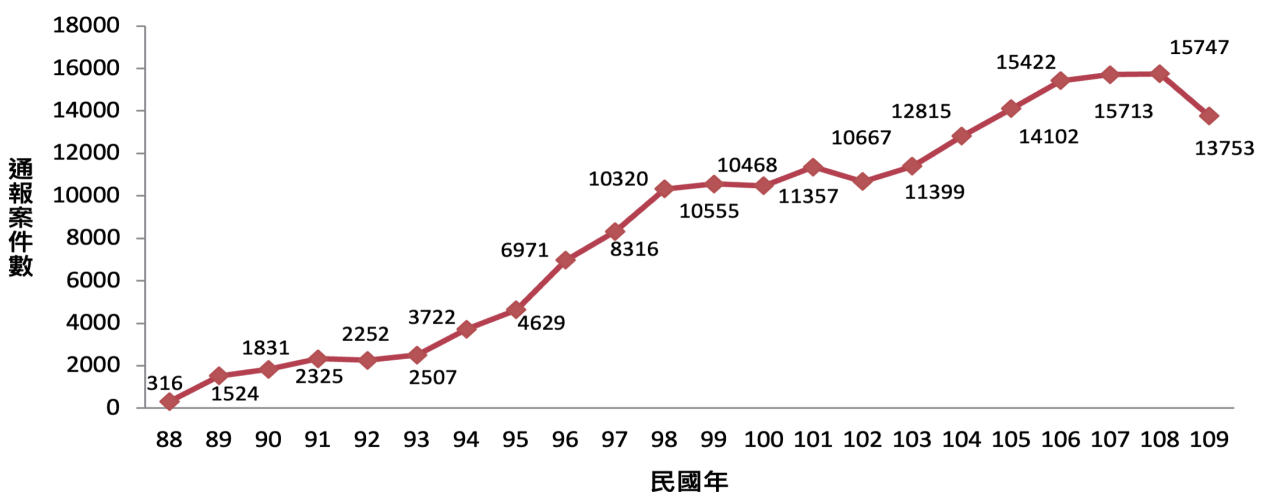
前言

藥品於上市前之臨床試驗雖有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資料等，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 18 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

109 年度通報案件分析

109 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 13,753 件。不良反應通報來源如同往年以醫療人員為主，占 75.87%；廠商通報案件占 23.06%；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 70.94%。通報個案以女性 53.97% 略高於男性的 44.31%；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 52.34%，小於 10 歲之兒童約占 1.45%，而大於 80 歲的通報個案則占 10.19%，另有 4.90% 的個案無註明年齡或是年齡數值異常。通報之不良反應嚴重性有 55.41% 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 26.06%，死亡與危及生命案例共占總通報數的 5.23%（表一）。

表一 109 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

類別	案件數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	10,435	75.87
藥師	9,756	70.94
醫師	372	2.70
護理師	51	0.37
其他醫療人員	253	1.84
未知	3	0.02
廠商	3,172	23.06
民眾	23	0.17
其他 / 空白	123	0.89
個案性別		
女	7,423	53.97
男	6,094	44.31

表一 109 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料 (續)

類別	案件數	百分比 (%)
未知	236	1.72
個案年齡 (歲)		
提供明確年齡		
0-9	199	1.45
10-19	286	2.08
20-29	789	5.74
30-39	1,018	7.40
40-49	1,664	12.10
50-59	2,399	17.44
60-69	2,827	20.56
70-79	1,972	14.34
≥80	1,401	10.19
提供年齡級距		
新生兒：小於 1 個月	2	0.01
胎兒：尚未出生	1	0.01
兒童：1 歲至 12 歲	7	0.05
青少年：12 歲至 18 歲	8	0.06
成人：18 歲至 64 歲	332	2.41
老年人：大於 65 歲	174	1.27
未註明 / 數值異常	674	4.90
通報之不良反應嚴重性		
死亡	491	3.57
危及生命	228	1.66
導致病人住院或延長病人住院時間	1,810	13.16
造成永久性殘疾	19	0.14
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	3,584	26.06
胎兒先天性畸形	0	0.00
非嚴重不良反應	7,621	55.41
年度總案件	13,753	100.00

分析全年度通報案件，前二十大常見懷疑藥品如表二所示。以抗腫瘤製劑、NSAIDs、顯影劑、抗生素等藥品為主。

表二 109 年度通報案件中前 20 位懷疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Cisplatin	455	1.81
Nivolumab	451	1.79
Bevacizumab	391	1.56
Fluorouracil	380	1.51
Diclofenac	352	1.40
Iopromide	338	1.35
Paclitaxel	334	1.33
Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	329	1.31
Ketorolac	327	1.30
Vancomycin	316	1.26
Levofloxacin	303	1.21
Iohexol	292	1.16
Acetylsalicylic acid	280	1.11
Sunitinib	279	1.11
Docetaxel	269	1.07
Carboplatin	263	1.05
Oxaliplatin	258	1.03
Pembrolizumab	258	1.03
Etanercept	250	0.99
Rituximab	250	0.99
小計	6,375	25.37
總計 *	25,127	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可能大於通報案件數。

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 109 年底止，依優先順序已完成 4,143 件嚴重通報案件之評估 (表三)。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 47.77%。然而評估為資料不全或無法評估之通報藥品症狀配對 (drug-symptom pair) 合計占 33.32%。

表三 109 年度上市後藥品嚴重不良反應通報案件之藥品症狀配對評估結果分析

類別	藥品症狀配對數	百分比 (%)
評估相關性		
幾乎確定	52	0.41
極有可能	477	3.72
可能	6,128	47.77
存疑	1,406	10.96
不相關	491	3.83
資料不全	3,204	24.97
無法評估 #	1,071	8.35
總計 *	12,829	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。

無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對。

另以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析嚴重通報案件中的懷疑藥品 (表四)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見 (占 50.58%)，抗感染用藥次之 (占 13.05%)，神經系統用藥第三 (占 9.78%)，這三類藥品約占所有嚴重通報案懷疑藥品的 73.41%。嚴重案件通報中前 20 位之懷疑藥品細項如表五，以 nivolumab、cisplatin、fluorouracil、bevacizumab、paclitaxel 為前 5 位之懷疑藥品。

表四 109 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 ATC 分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	9,317	50.58
Antiinfectives for systemic use	2,401	13.05
Nervous system	1,799	9.78
Musculo-skeletal system	1,062	5.78
Cardiovascular system	1,036	5.62
Alimentary tract and metabolism	865	4.71
Blood and blood forming organs	630	3.44
Various	467	2.55
Systemic hormonal preparations	308	1.69
Respiratory system	186	1.03
Genito urinary system and sex hormones	143	0.80
Dermatologicals	112	0.35
Sensory organs	68	0.39
Antiparasitic products, insecticides and repellents	38	0.23
總計 *	18,432	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可能大於通報案件數。

表五 109 年度嚴重通報案件中前 20 位之懷疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Nivolumab	472	2.56
Cisplatin	459	2.49
Fluorouracil	392	2.13
Bevacizumab	349	1.89
Paclitaxel	306	1.66
Pembrolizumab	290	1.57
Sunitinib	281	1.52
Adalimumab	279	1.51
Rituximab	258	1.40
Docetaxel	251	1.36
Etanercept	249	1.35
Denosumab	241	1.31
Carboplatin	234	1.27
Letrozole	228	1.24
Oxaliplatin	210	1.14
Tofacitinib	208	1.13

表五 109 年度嚴重通報案件中前 20 位之懷疑藥品 (續)

藥品	通報數	百分比 (%)
Vancomycin	192	1.04
Ruxolitinib	187	1.01
Cyclophosphamide	171	0.93
Gemcitabine	170	0.92
小計	5,427	29.43
總計	18,432	100.00

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類(表六) 分析國內嚴重不良反應案件之通報症狀，皮膚 (14.88%)、腸胃道 (9.35%)、全身及注射部位 (8.89%)、腫瘤 (8.54%)、血液及淋巴系統 (7.70%) 相關症狀占總通報症狀數約五成。嚴重案件通報中前 20 位之不良反應症狀細項如表七，以皮疹、嗜中性白血球低下、惡性腫瘤、史蒂文生氏 - 強森症候群等為常見通報之不良反應。

表六 109 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	2,743	14.88
Gastrointestinal disorders	1,723	9.35
General disorders and administration site conditions	1,638	8.89
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1,574	8.54
Blood and lymphatic system disorders	1,419	7.70
Nervous system disorders	1,339	7.26
Infections and infestations	1,203	6.53
Investigations	1,117	6.06
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	807	4.38
Metabolism and nutrition disorders	669	3.63
Injury, poisoning and procedural complications	593	3.22
Renal and urinary disorders	480	2.60
Hepatobiliary disorders	468	2.54
Immune system disorders	449	2.44
Musculoskeletal and connective tissue disorders	408	2.21
Eye disorders	388	2.11
Reproductive system and breast disorders	322	1.75
Vascular disorders	321	1.74
Cardiac disorders	315	1.71
Psychiatric disorders	183	0.99

表六 109 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類 (續)

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Endocrine disorders	133	0.72
Surgical and medical procedures	53	0.29
Congenital, familial and genetic disorders	25	0.14
Product issues	23	0.12
Ear and labyrinth disorders	16	0.09
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	15	0.08
Social circumstances	8	0.04
總計 *	18,432	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可能大於通報案件數。

表七 109 年度嚴重通報案件中前 20 位之不良反應症狀

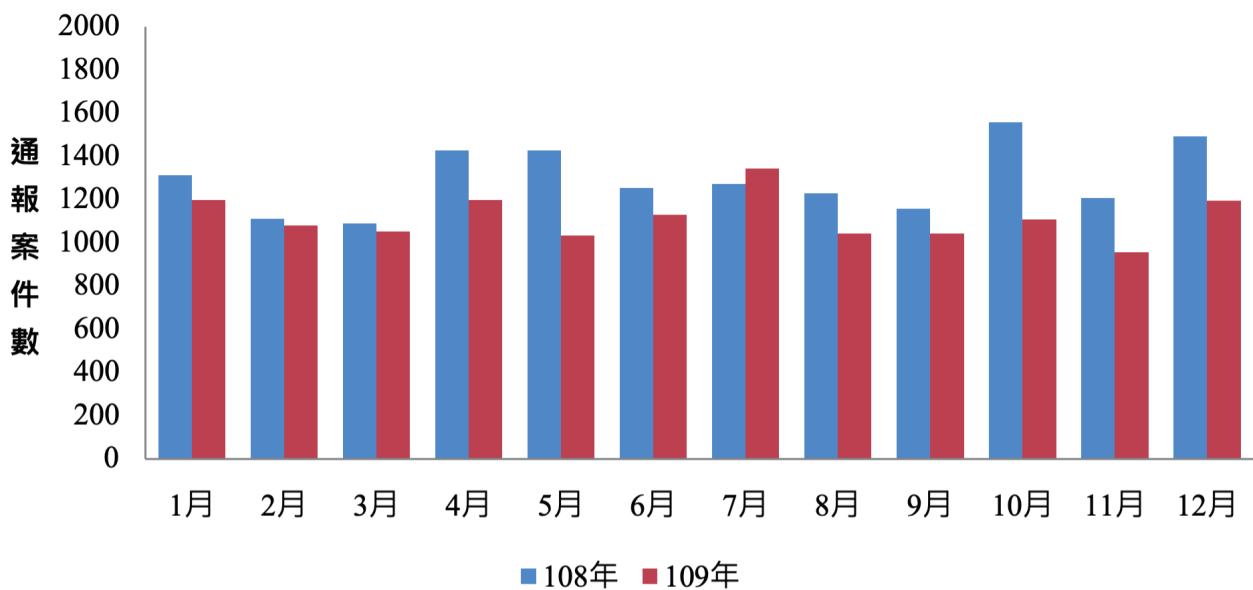
通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	892	4.84
Neutropenia	367	1.99
Neoplasm malignant	341	1.85
Stevens-Johnson syndrome	295	1.60
Death	294	1.60
Nausea	276	1.50
Pruritus	253	1.37
Vomiting	243	1.32
Diarrhoea	223	1.21
Thrombocytopenia	223	1.21
Leukopenia	217	1.18
Pyrexia	206	1.12
Acute kidney injury	199	1.08
Anaemia	193	1.05
Dyspnoea	193	1.05
Fatigue	193	1.05
Anaphylactic shock	187	1.01
Decreased appetite	177	0.96
Rash pruritic	175	0.95
Pneumonia	162	0.88
小計	5,309	28.82
總計	18,432	100.00

討論

自發性通報 (spontaneous report) 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、民眾或廠商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。

我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應

通報辦法」開始實施以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 108 年度的 15,747 件，顯示我國在通報數量部分已達相當程度，近年的通報案件數均維持在一萬件以上。然而 109 年度的通報量相較於去年減少近 2,000 件，可能與嚴重特殊傳染性肺炎 (covid-19) 疫情期間，民眾避免前往醫療院所，導致醫療利用率下降、處方量減少、不良反應發生情形減少有關。除醫院端外，廠商通報之不良反應案件大多仰賴一線醫療人員告知，疫情期間實施醫療院人員管制亦影響相關資料之蒐集。詳細通報案件數比較可參考圖二。



圖二 108-109 年上市後藥品不良反應通報案件數分布圖

經分析，我國的不良反應通報來源以醫療院所的醫療人員為主，其中又以藥師占最多數 (70.94%)，其他醫療人員 (1.84%) 也以藥劑部公共帳號或藥學實習生為大宗；在醫師通報方面，與去年 (0.72%) 相比，109 年度醫師通報率 (2.70%) 上升約 4 倍，顯示藥物不良反應通報逐漸受醫師們重視，通

報意願也逐漸升高。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、蕁麻疹等)，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。近年來，通報中心積極宣導正確的通報目的，建議通報者可優

先通報嚴重個案 (如導致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。當醫療人員或廠商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,不需文獻確切記載或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,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,但評估其通報之藥品症狀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,然仍可積極增進通報案件之質與量。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,以致相關案件通報後,大多因資料不足而無法評估。針對前述的情形,倘經評估有整體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。

109 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 (434/491 件),然有七成屬於資料不足、無法評估或不相關之案件。通報中心在接獲死亡案件並經初步評估後,會篩選具潛在安全訊號意義之案件進行綜合分析,再提交食品藥物管理署藥品安全評估諮議小組委員會議討論,提供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。109 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五件,經食品藥物管理署決議,公告三件仿單變更與發布兩則風險溝通表。詳細內容可參考表八。

表八 109 年度死亡再評估案件與風險管控措施決議

藥品	不良反應	風險管控措施決議
Pibrentasvir/ glecaprevir	肝傷害	含 pibrentasvir/glecaprevir 成分藥品之中文仿單應於 · 「禁忌症」新增「中度或重度乾損傷 (CP-B or C) 或曾發生肝功能代償不全者」。 · 「警語及不良反應」應包含「有顯著肝臟疾病患者可能具有肝功能代償不全或肝衰竭之風險」。 · 「不良反應」應包含「肝膽疾病：肝功能代償不全、肝衰竭、AST/ALT 肝臟生化檢驗數值上升」等相關敘述。
合併使用 valproic acid 與 topiramate	高血氨	· 含 topiramate 及 valproic acid 成分藥品之中文仿單應將「交互作用」處刊載之「高氨尿症」修正為「高血氨症」或「高氨血症」。 · 含 valproate 類藥品之中文仿單應於中文仿單「警語及注意事項」、「交互作用」、「不良反應」處統一加刊高血氨症及與 topiramate 交互作用之相關安全資訊。
Ertapenem	嚴重皮膚 不良反應	含 ertapenem 成分藥品之中文仿單應於「副作用」處加刊「史蒂文生氏 - 強森症後群 (SJS) 及毒性表皮壞死溶解症 (TEN)」。
Amiodarone	慢性肝衰竭	發布風險溝通表提醒臨床醫療人員及民眾注意長期使用 amiodarone 具有潛在慢性肝損傷風險，並注意相關臨床症狀及定期監測肝功能。
Cyclosporin	過敏性休克	發布風險溝通表提醒臨床醫療人員及民眾注意 cyclosporin 注射劑型具有潛在危及生命之嚴重過敏反應風險，並應監測病人臨床情況並備妥急救措施。

不良反應通報系統為自發性之通報系統，有許多方法學上先天的限制，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. 存在低度通報或偏差通報的情形，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、醫療人員已熟知認

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、發掘潛在安全訊號，以提供食品藥物管理署進行藥品管理參考之用。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

致謝

本會承接衛生福利部「藥品安全監視體系精進計畫」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝。