

110 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

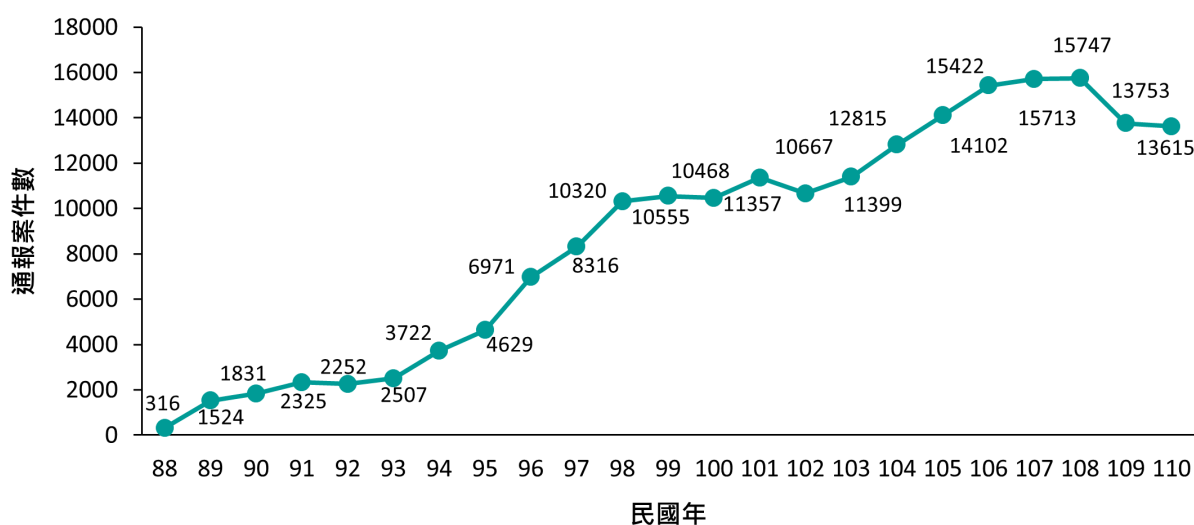
洪儷瑜、蔡至穎、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會、全國藥物不良反應通報中心

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 20 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

110 年度通報案件分析

110 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 13,615 件。不良反應通報來源以醫療人員為主，占 71.20%，廠商通報案件占 26.87%，來自民眾的通報則有 31 件。藥師為醫療機構通報的主要窗口，占有通報者的 67.12%。不良反應通報個案以女性占 52.89% 略高於男性；個案年齡主要為 40~79 歲的中老年病患，共占有通報案件的 54.71%，小於 10 歲之兒童占 1.43%，而大於 80 歲的通報個案則占 8.91%，另有 8.96% 的個案無註明年齡或是通報之年齡數值異常。案件通報之不良反應嚴重性有 56.00% 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 25.24%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 5.94%（表一）。

表一 110 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	9,694	71.20
藥師	9,139	67.12
醫師	455	3.34
其他醫療人員	100	0.73
廠商	3,658	26.87
民眾	31	0.23
其他	232	1.70
個案性別		
女	7,201	52.89
男	5,756	42.28
未知	658	4.83
個案年齡 (歲)		
提供明確年齡		
0-9	195	1.43
10-19	225	1.65
20-29	558	4.10
30-39	868	6.38
40-49	1,310	9.62
50-59	1,973	14.49
60-69	2,400	17.63
70-79	1,766	12.97
80-89	991	7.28
大於等於 90	222	1.63
異常值 (999)	58	0.43
提供年齡級距		

表一 110 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 (%)
胎兒：尚未出生	17	0.12
新生兒：小於 1 個月	3	0.02
嬰兒：1 個月至 1 歲	8	0.06
兒童：1 歲至 12 歲	36	0.26
青少年：12 歲至 18 歲	15	0.11
成人：18 歲至 64 歲	1,169	8.59
老年人：大於 65 歲	639	4.69
未知	1,162	8.53
通報之不良反應嚴重性		
死亡	588	4.32
危及生命	221	1.62
導致病人住院或延長病人住院時間	1,725	12.67
造成永久性殘疾	12	0.09
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	3,436	25.24
胎兒先天性畸形	8	0.06
非嚴重不良反應	7,625	56.00
年度總案件	13,615	100.00

分析全年度案件所通報的可疑藥品，前二十大常見可疑藥品如表二所示。以顯影劑、抗腫瘤製劑、NSAIDs、抗生素等藥品為主，其中又以 iopromide、bevacizumab、ketorolac、diclofenac、acetaminophen 為前 5 名通報之可疑藥品。

表二 110 年度案件中前 20 名通報之可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
iopromide	345	2.04
bevacizumab	305	1.81
ketorolac	259	1.53
diclofenac	255	1.51
acetaminophen	247	1.46
piperacillin and tazobactam	239	1.41
iohexol	232	1.37
levofloxacin	227	1.34
ranibizumab	214	1.27
vancomycin	191	1.13
celecoxib	185	1.10

表二 110 年度案件中前 20 位通報之可疑藥品 (續)

藥品	通報數	百分比 (%)
cisplatin	183	1.08
fluorouracil	175	1.04
oxaliplatin	169	1.00
teriparatide	157	0.93
pembrolizumab	154	0.91
ciprofloxacin	150	0.89
gemcitabine	148	0.88
docetaxel	142	0.84
atezolizumab	140	0.83
小計	4,117	24.37
總計 *	16,893	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、可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 110 年底止，嚴重案件中依優先順序已完成 2,076 件通報案件之評估 (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 56.68%。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 27.81%。

表三 110 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	3	0.07
極有可能	154	3.72
可能	2,346	56.68
存疑	389	9.40
不相關	96	2.32
資料不全	1,060	25.61
無法評估 #	91	2.20
總計 *	4,139	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。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表四) 分析嚴重不良反應案件之通報症狀，皮膚及皮下組織 (21.33%)、全身及注射部位 (14.83%)、血液及淋巴系統 (6.60%)、腸胃道 (6.33%) 相關症狀占總通報症狀數近五成。

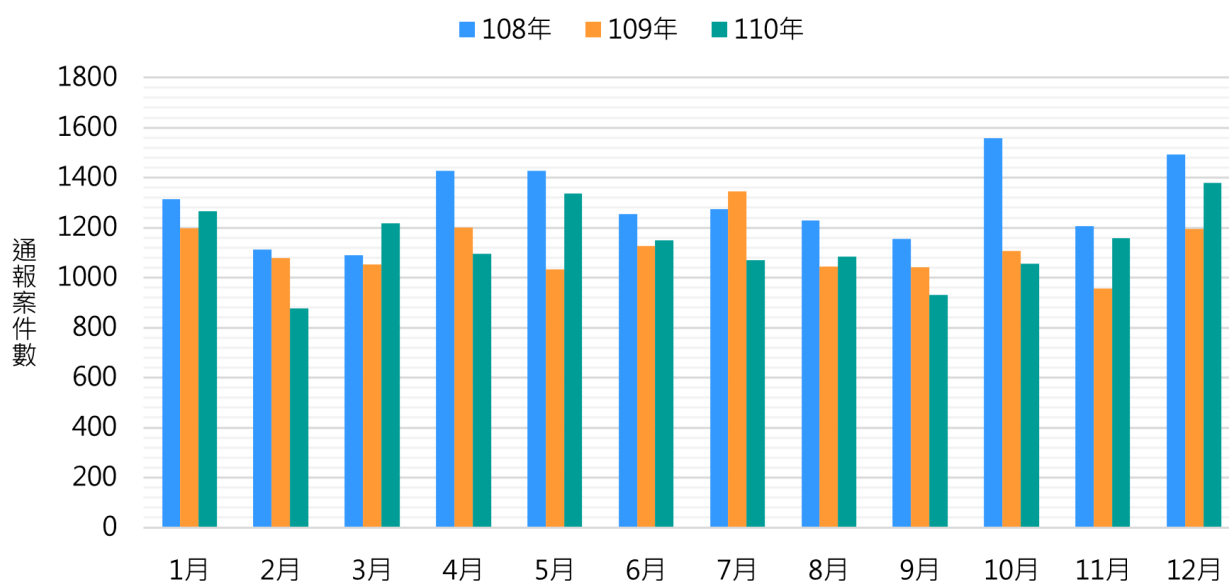
表四 110 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	883	21.33
General disorders and administration site conditions	614	14.83
Blood and lymphatic system disorders	273	6.60
Gastrointestinal disorders	262	6.33
Nervous system disorders	252	6.09
Infections and infestations	247	5.97
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	238	5.75
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	221	5.34
Investigations	176	4.25
Hepatobiliary disorders	160	3.87
Immune system disorders	147	3.55
Vascular disorders	118	2.85
Metabolism and nutrition disorders	104	2.51
Renal and urinary disorders	103	2.49
Cardiac disorders	100	2.42
Eye disorders	76	1.84
Musculoskeletal and connective tissue disorders	64	1.55
Injury, poisoning and procedural complications	52	1.26
Psychiatric disorders	25	0.60
Reproductive system and breast disorders	9	0.22
Endocrine disorders	8	0.19
Ear and labyrinth disorders	4	0.10
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	0.07
總計 *	4,139	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。

討論

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 110 年度的 13,615 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 年度與 110 年度之通報量相較於 108 年度皆減少近 2,000 件，推論可能與持續受嚴重特殊傳染性肺炎 (covid-19) 疫情影響，民眾避免前往醫療院所，而使醫療利用率下降、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所告知，疫情期間實施醫療院所人員管制亦影響相關資料之蒐集。近三年通報案件數比較可參考圖二。

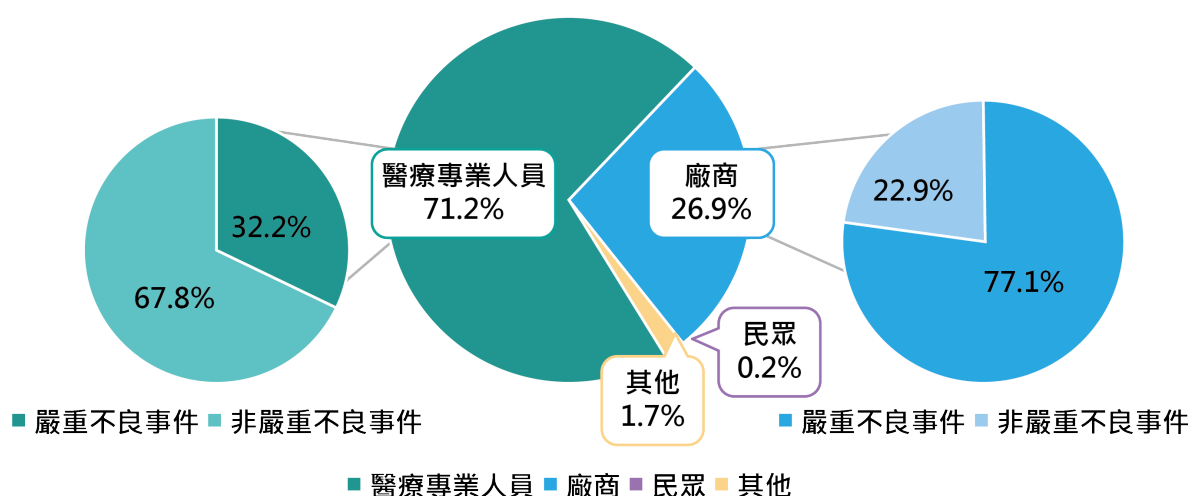


圖二 108-110 年上市後藥品不良反應通報案件數分布圖

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，占總通報案件之 71.2%，其中又以藥師占最多數 (67.12%)。然而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。然醫院通報案件近七成為非嚴重不良事件 (圖三)，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，通報案件數逐年增加，110 年度廠商通報案件數達 3,658 件，占總通報案件之 26.87%，雖以通報嚴重案件（死亡、危及死亡、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（圖三），然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。



圖三 110 年度不良反應通報來源與案件嚴重度分析

通報案件的個案年齡分布與以往相同，主要集中於 50 至 80 歲之中老年病患，共占 45.09%，推論可能與此年齡層有較多共病或併用藥品相關。分析此年齡層案件通報的可疑藥品，以抗腫瘤製劑占最多數（表五），前 5 名通報之可疑藥品分別為 bevacizumab、ranibizumab、iopromide、atezolizumab 與 oxaliplatin。其中抗腫瘤製劑如 bevacizumab、atezolizumab 與 oxaliplatin 之適應症多為大腸直腸癌、肺癌與婦癌，該適應症癌別之好發年齡多為中老年，另 ranibizumab 為治療黃斑部病變與視網膜病變之藥物，此類眼部疾病亦好發於中老年人。

表五 110 年度案件中個案年齡介於 50-80 歲之前 10 名通報可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
Bevacizumab	199	2.56
Ranibizumab	150	1.93
Iopromide	115	1.48
Atezolizumab	95	1.22
Oxaliplatin	83	1.07
Piperacillin (Sodium);Tazobactam (As Sodium)	82	1.05
Gemcitabine	80	1.03
Folinic Acid	78	1.00
Celecoxib	72	0.93
Iohexol	69	0.89
小計	1,023	13.15

110 年度接獲的死亡通報案件較去年度略為增加，主要通報來源為廠商（525/588 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。

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尚有不少方法學上的限制，目前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