

2023 March vol.81



藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<https://www.tdrf.org.tw/safety05/>

藥政新訊

- 一、Alecensa®(alectinib)藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、含anagrelide hydrochloride成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三、含infliximab成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.5
- 四、含dexmedetomidine成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.7

專題文章

- 刺激型瀉劑類藥品濫用與誤用之風險探討.....p.9

活動報導

- 第五屆臺灣藥學聯合學術研討會「生物製劑的藥品安全監視與研究發展」
專題.....p.17



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

Alecensa[®] (alectinib) 藥品安全資訊 風險溝通表

2022/2/15 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布轉知 Alecensa[®] (alectinib) 許可證持有商針對 alectinib 造成溶血性貧血提出警告及預防措施，並已於仿單中建議藉由調整劑量以改善發生溶血性貧血之風險。

1. 在 Alecensa[®] (alectinib) 臨床試驗中曾有溶血性貧血的案例被通報，而上市後使用經驗中亦曾接獲相關案例，故溶血性貧血被認為是 alectinib 的風險之一。
2. 近期針對溶血性貧血案例的一份累計性資料分析結果顯示，多數通報的溶血性貧血事件結果可透過調整使用劑量獲得改善。
3. 若血紅素濃度 <10 g/dL 並且懷疑溶血性貧血則應中斷 alectinib 治療，且開始適當的實驗室檢查。
4. 若確診溶血性貧血，應中斷 alectinib 治療，直到症狀消退並以較低劑量恢復治療或是永久停藥。另劑量調整的建議已刊載於仿單中之用法用量處。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 alectinib 成分藥品許可證共 1 張，由台灣中外製藥股份有限公司持有，惟其中文仿單未刊載溶血性貧血等相關安全資訊。
2. 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. Alecensa[®] (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。
2. 溶血性貧血為具臨床重要性之不良反應，並且可透過調整適當劑量來降低風險。
3. 若病人的血紅素值低於 10 g/dL 且懷疑可能是溶血性貧血時，應停用 alectinib 並進行實驗室檢驗；若經確認為溶血性貧血，該藥品應停用至病人恢復，並以較低劑量重啟治療或永久停藥。
4. 應告知病人該藥品具溶血性貧血風險，並指導病人若出現不明原因的頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等症狀，應立即回診尋求醫療協助。

病人應注意事項

1. Alecensa® (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。
2. 若您於使用該藥品後出現任何可能為溶血性貧血之相關徵候或症狀，例如頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等，請立即回診尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮，請諮詢醫療人員，切勿自行停用藥物。

◎ 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-alecensa-alectinib.html>

含 anagrelide hydrochloride 成分 藥品安全資訊風險溝通表

2022/2/22 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布致醫療人員函 (direct healthcare professional communication, DHPC) , 提醒醫療人員有關突然停用 Xagrid® (anagrelide hydrochloride) 可能增加血栓性併發症 (包含腦梗塞) 之相關風險, 並更新仿單以包含血栓、腦梗塞之相關風險資訊及用藥建議。

1. 根據 Xagrid® 許可證持有商之累計性安全性資料庫顯示, 截至 2021 年 8 月 6 日止, 共接獲 15 件停藥後近期內發生血栓併發症 (包含腦梗塞) 之案例。經評估認為腦梗塞連同其他血栓併發症, 儘管為個案本身既有的情況或疾病之一部分, 但也可能因突然停止 anagrelide hydrochloride 治療、劑量不足或療效不佳的情形下發生。
2. 突然停用 anagrelide hydrochloride 後發生腦梗塞的機轉與血小板數量反彈性增加有關。血小板數量通常在停藥後 4 天內開始增加, 並於 1 至 2 週回到基值 (baseline level), 甚至可能反彈超出基值。
3. 考量上述血栓相關併發症 (包含腦梗塞) 風險, 應避免突然停止 anagrelide hydrochloride 治療。如有藥品劑量中斷或停止治療的情形時, 應頻繁監測血小板數值。
4. EMA 將更新 Xagrid® 仿單中「警語及注意事項」和「不良反應」處以反映最新的風險資訊和用藥建議。

食品藥物管理署說明

1. 經查, 我國核准含 anagrelide hydrochloride 成分藥品許可證共 5 張, 其中文仿單皆未刊載突然停藥可能增加血栓性併發症 (包含腦梗塞) 等相關內容, 刊載情形簡述如下:
 - (一) 於「用法用量」處刊載「臨床監測: 當劑量中斷或停止治療時, 血小板數目反彈的情況變化無常, 但血小板數目通常會在 4 天內開始上升, 在一到兩個星期內回到基線水準, 甚至可能反彈到基線水準以上。應時常監測血小板數目」。
 - (二) 於「用於特定族群 - 懷孕」處刊載「血栓事件如中風、深層靜脈栓塞或心肌梗塞可能是血小板增多症的併發症」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. 由於可能發生血小板數量突然增加而發生潛在致死性血栓併發症 (包含腦梗塞) 之風險，應避免突然停止 anagrelide hydrochloride 治療。如有藥品劑量中斷或停止治療的情形時，應頻繁監測血小板數值。
2. 應告知病人突然停用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品可能增加血栓併發症 (例如腦梗塞) 之風險，並指導病人如何識別早期的癥候和症狀；若出現不明原因的頭痛、頭暈、說話含糊不清、嘴歪眼斜、單側虛弱無力、感覺異常、步態不穩、視覺障礙、意識不清等相關症狀時，應立即尋求醫療協助。

病人應注意事項

1. 突然停用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品治療可能增加血栓併發症 (包含腦梗塞) 風險。
2. 若您於使用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品期間或是停藥後出現任何可能為血栓相關併發症 (包含腦梗塞) 之癥候或症狀，例如：不明原因的頭痛、頭暈、說話含糊不清、嘴歪眼斜、單側虛弱無力、感覺異常、步態不穩、視覺障礙、意識不清等，請立即回診尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員，請勿自行停用藥物。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xagrid-anagrelide-hydrochloride-risk-thrombosis_en.pdf

含 infliximab 成分藥品安全資訊 風險溝通表

2022/3/7 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布 DHPC 提醒醫療人員於懷孕及產後哺乳期間曾使用 infliximab 之病人，其嬰兒應延遲接種活性疫苗 (live vaccines)，並將修訂仿單中針對嬰兒暴露於含 infliximab 成分藥品之風險資訊以及其接種活性疫苗之適當時間及施打建議。

1. 一項前瞻性研究之結果顯示，infliximab 可穿透胎盤，並於出生後 12 個月大的嬰兒體內仍可檢測到該藥品濃度。曾暴露於 infliximab 的嬰兒可能增加感染的風險，包含可能致死的嚴重瀰漫性感染，例如曾接獲嬰兒於出生後接種活性疫苗卡介苗 (Bacillus Calmette Guérin, BCG) 後發生瀰漫性 BCG 感染的案例。
2. EMA 建議，若嬰兒於胎兒時期曾暴露於 infliximab，則於出生後 12 個月內不應接種活性疫苗。如經醫師評估個別嬰兒接種活性疫苗之臨床效益顯著大於風險，且嬰兒血中已無檢測出 infliximab，抑或是該藥品暴露時間僅限於妊娠第一孕期，則可考量於較早的時間點接種。
3. 少數已發表的研究文獻顯示，母乳中可檢測到少量的 infliximab，其濃度可達母體血中藥品濃度之 5%；嬰兒經由母乳暴露於 infliximab 後也可於血中檢測到 infliximab。EMA 建議，除非於嬰兒血中無法檢測出 infliximab，否則不建議哺乳期間使用 infliximab 的母親讓其嬰兒接種活性疫苗。
4. 歐盟將更新 infliximab 之藥品仿單、用藥須知及病人提醒小卡內容，以包含目前針對嬰兒於子宮內或於母親哺乳期間具暴露於 infliximab 成分藥品的風險及接種活性疫苗之建議。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 infliximab 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單刊載與 EMA 所建議之不應給予 12 個月內嬰兒接種活性疫苗等相關敘述不一致，且未載明育齡女性使用該藥品時需考慮適當之避孕措施，以及於最後一次 infliximab 治療後建議持續避孕至少 6 個月，刊載情形簡述如下：
(一) 於「警語及注意事項」處刊載「接種疫苗及活毒疫苗 / 治療用感染性藥物：對於懷孕期間接受 infliximab 治療的女性病人所生產的嬰兒，給予活毒疫苗時需謹慎小心 (曾有這類嬰兒給予 BCG 疫苗而發生 BCG 感染致死個案)，因為 infliximab 已知可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。於懷孕期間接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，

出生後建議至少六個月的等待期再給予任何活性減毒疫苗」。

(二) 於「使用於特定族群」處刊載「懷孕：infliximab 可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。因此，這些嬰兒發生感染的風險可能增加，給予這些嬰兒活毒疫苗時必須謹慎小心。這些嬰兒於出生後建議至少六個月的等待期，再給予任何的活性減毒疫苗（例如，卡介苗或輪狀病毒疫苗等其他活性減毒疫苗）」；「哺乳：已發表的文獻顯示，人類母乳中含有少量 infliximab。由於 infliximab 會在胃腸道中大量分解，預期受哺乳嬰兒的全身暴露量很低.....關於 infliximab 對泌乳的影響尚無資料。應連同母親對於 infliximab 的臨床需求，以及受哺乳幼童對 infliximab 或母體潛在狀態可能產生的不良反應，綜合考量哺乳對發育及健康的效益」。

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. 曾於子宮中暴露於 infliximab 藥品的嬰兒可能增加具感染的風險。若嬰兒於胎兒時期曾暴露於 infliximab，於出生後 12 個月內不建議接種活性疫苗。如經醫師評估個別嬰兒接種活性疫苗之臨床效益顯著大於風險，且嬰兒血中已無檢測出 infliximab，抑或是該藥品暴露時間僅限於妊娠第一孕期，則可考量於較早的時間點接種。
2. 接受母乳哺育期間暴露 infliximab 之嬰兒不建議接種活性疫苗，除非於嬰兒血中未檢測出 infliximab 藥品濃度。
3. 醫療人員應衛教使用 infliximab 治療之女性病人，若曾於懷孕或哺乳期間用藥，應與兒科醫師討論嬰兒接種活性疫苗之適切性。

病人應注意事項

1. 若您於懷孕、哺乳期間，可能懷孕或有懷孕計畫，應於使用 infliximab 前主動諮詢醫師；若於懷孕期間使用 infliximab，嬰兒可能會有增加的感染風險。
2. 若您曾於懷孕或哺乳期間使用 infliximab，請務必於您的嬰兒接種疫苗前告知兒科醫師有關 infliximab 的使用情形。除非經醫師評估後建議施打，否則您的嬰兒不建議於出生後 12 個月內或於接受母乳哺育期間接種活性疫苗（如卡介苗）。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-infliximab-remicade-flixabi-inflectra-remsima_en.pdf

含 dexmedetomidine 成分藥品 安全資訊風險溝通表

2022/3/1 瑞士藥品管理局 (Swissmedic) 發布轉知含 dexmedetomidine (Dexdor®) 成分藥品許可證持有商依據一項臨床試驗 (SPICE III study) 研究發現，含 dexmedetomidine 成分藥品用於 ≤ 65 歲之加護病房 (ICU) 重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時，可能增加其死亡風險，進而提出警告，並已於該成分藥品之仿單加註相關警語。

1. 依據一項臨床試驗 (SPICE III study) 結果顯示，相較於使用其他鎮靜藥品予加護病房 (ICU) 重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時，使用含 dexmedetomidine 成分藥品於 ≤ 65 歲之年齡層中可能具有較高之死亡風險 (勝算比 odds ratio 1.26 ; 95% 信賴區間為 1.02~1.56)，惟目前其作用機轉尚不清楚。
2. 此種年齡影響死亡率的異質性 (heterogeneity) 情形，於較早使用高劑量 dexmedetomidine 成分藥品於深度鎮靜之非術後病人最為顯著；且隨 APACHE II 評分指標增加而上升。
3. 另含 dexmedetomidine 成分藥品用於輕度鎮靜或用於大於 65 歲之病人時，未發現對死亡風險有影響。
4. 含 dexmedetomidine (Dexdor®) 成分藥品許可證持有商已修訂其仿單，以包含上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 dexmedetomidine 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單未刊載用在 ≤ 65 歲的年齡層中，相較於其他鎮靜藥物使用，dexmedetomidine 具更高之死亡風險等相關警語。
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. 目前有研究顯示相較於使用其他鎮靜藥品進行深度鎮靜時，使用含 dexmedetomidine 成分藥品於 ≤ 65 歲之加護病房 (ICU) 重症需呼吸器輔助年齡層中可能具有較高之死亡風險；然該藥品用於輕度鎮靜或用於大於 65 歲之病人時未發現對死亡風險有影響。
2. 處方含 dexmedetomidine 成分藥品時，應審慎評估並衡量個別病人用藥之臨床效益及風險，特別是用於 ≤ 65 歲之 ICU 病人，且用藥期間請注意並提醒病人及其照護者若出現

不適症狀應立即尋求醫療協助。

3. 用藥前請充分告知病人及其照護者該藥品之臨床效益及風險。

病人應注意事項

1. 若您或您的照護對象於用藥期間若有任何身體不適，請立即尋求醫療協助，勿自行停藥。
2. 若您或您的照護對象對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

◎ 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-dexdor-dexmedetomidin.html>

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品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 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥品安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

刺激型瀉劑類藥品濫用與誤用之風險探討

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

便秘為一種症狀而非疾病，可能與飲食缺少纖維質、水分攝取不足、久坐、缺乏運動、生活作息不規律、精神壓力、藥物副作用或與其他共病有關。目前臨床上治療便秘的瀉劑藥品主要有五大類，分別為膨脹性緩瀉劑、滲透壓瀉劑、刺激型瀉劑、軟便劑、潤滑劑。英國國家健康與照顧卓越研究院（The National Institute for Health and Care Excellence, NICE）指引建議成人之便秘治療先以改變飲食與生活習慣為主，若無效則先使用膨脹性緩瀉劑，而後再加上或替換成滲透壓瀉劑，若上述皆無效才建議使用刺激型瀉劑¹。

考量刺激型瀉劑類藥品曾有濫用與誤用之案例報告，英國醫藥品管理局（MHRA）一直密切評估其安全性。過去採取的風險管控措施包括於部分產品中加刊警語，警示此類藥品不能幫助減肥及長期服用可能有害。2020年8月英國進行全面性的效益與安全性評估後，發布警訊限制此類成分藥品於一般商店及超市中之包裝尺寸、修訂建議使用年齡及新增安全警語，告知病人過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及潛在破壞腸道功能的風險²。

目前台灣核准之刺激型瀉劑皆為處方藥或醫師藥師藥劑生指示藥，須由醫師開立處方或於藥局經由藥師/藥劑生販售。有鑑於此類藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻，以了解國內使用刺激型瀉劑之相關風險。

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2020年8月25日止，共接獲刺激型瀉劑類藥品（包含 bisacodyl、senna/sennosides、sodium picosulfate 成分）不良反應通報案例共計 151 件，其中 bisacodyl 有 48 件、senna/sennosides 有 86 件、sodium picosulfate 有 17 件，各成分藥品詳細之通報個案基本資料分析如表一。

刺激型瀉劑類藥品通報案件之不良反應症狀共計有 191 筆，依 MedDRA 器官系統分類進行分析，發現以 Gastrointestinal disorders 通報 83 筆症狀為最多，通報症狀包括腹瀉、腹痛等，其次為 Skin and subcutaneous tissue disorders 通報 55 筆。Metabolism and

nutrition disorders 共 7 筆包括低血鉀、低血鈉等，詳細通報症狀之器官系統分析如表二。

檢視 4 件死亡與危及生命案件，1 件為使用 sennosides 後通報猛爆性肝炎與急性腎損傷之不良反應，然因資料不全無法評估，剩餘 3 件皆為使用 bisacodyl 後發生之不良反應，包含 1 件為大腸鏡檢前清腸，口服使用 bisacodyl 與 castor oil，並於大腸鏡檢後發生缺血性大腸炎，導致多重器官衰竭而死亡。此案造成缺血性大腸炎原因除病人本身高齡、心血管疾病與心衰竭病史需限水造成灌流下降、術中增加腸壁壓力造成血流下降之外，亦無法排除因清腸而造成大腸灌流下降致使不良反應發生¹。另外 2 件皆為使用 bisacodyl 栓劑後發生休克之情形，但由通報內容敘述之病程亦無法排除為個案本身感染症造成敗血性休克之可能。

所有通報案件中有 2 例個案為兒童，1 例為 5 歲男性使用 bisacodyl 栓劑後肛痛、腹脹；另一例為 4 歲女性使用 sennosides 後出現大片癢疹，此 2 案於停止使用藥品後症狀皆緩解。

另有 1 例個案疑似 bisacodyl 藥物濫用導致高醛固酮症與低血鉀之不良反應。該案例為 37 歲女性，自 16 歲開始過量使用 bisacodyl 20-40 顆 / 天 (口服或栓劑)，因過於消瘦、閉經、貧血、低血鈉、低血鉀、代謝性鹼毒症入院，X 光檢查顯示右鎖骨、肱骨、肋骨、脊椎多處骨折，DEXA 顯示極度骨質疏鬆，心臟功能雖正常但二尖瓣脫垂、心室間隔異常、二尖瓣閉鎖不全及心包膜積液。因疑似 bisacodyl 過量導致高醛固酮症造成低血鉀，入院後給予 PPN 營養補充，曾一度因再餵食症候群導致心臟肥大、肺水腫、胸腔積液與呼吸窘迫，於降低補充卡路里速度、給予白蛋白和利尿劑後緩解，出院持續使用居家 PPN，4 個月間體重從 18 公斤增加至 30 公斤且胸壁厚度增加，後因導管感染而停止使用。

表一 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之個案基本資料分析 (N=151)

項目	Bisacodyl N (%)	Senna/Sennosides N (%)	Sodium picosulfate N (%)
性別			
男	25 (52.1)	50 (58.1)	4 (23.5)
女	23 (47.9)	36 (41.9)	13 (76.5)
年齡 / 歲 (中位數, 範圍)	67.5 (5-90.9)	69 (4-98)	62.1 (39.1-83)
不良反應嚴重性			
死亡	2 (4.2)	1 (1.2)	0 (0)
危及生命	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)
造成永久性殘疾	0 (0)	0 (0)	0 (0)
導致病人住院或延長病人住院時間	4 (8.3)	5 (5.8)	1 (5.9)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	8 (16.7)	12 (14.0)	0 (0)
非嚴重不良反應	33 (68.8)	68 (79.1)	16 (94.1)
總計	48 (100)	86 (100)	17 (100)

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Cardiac disorders	0	1	1	2
Palpitations	0	1	1	2
Endocrine disorders	1	0	0	1
Hyperaldosteronism	1	0	0	1
Eye disorders	2	2	1	5
Eye oedema	1	1	0	2
Eye swelling	1	0	0	1
Periorbital oedema	0	1	0	1
Swelling of eyelid	0	0	1	1
Gastrointestinal disorders	26	49	10	85
Abdominal discomfort	0	1	0	1
Abdominal distension	1	0	0	1
Abdominal pain	13	3	1	17
Abdominal pain upper	1	0	0	1
Diarrhoea	6	33	0	39
Eructation	0	1	0	1
Lip swelling	1	2	0	3
Nausea	1	5	4	10
Swollen tongue	0	0	1	1
Vomiting	3	4	4	11
General disorders and administration site conditions	2	2	2	6
Cold sweat	0	0	1	1
Drug interaction	0	0	1	1
Hypothermia	1	0	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	1
Pain	0	1	0	1
Pyrexia	1	0	0	1
Hepatobiliary disorders	0	2	0	2
Hepatitis fulminant	0	1	0	1
Jaundice	0	1	0	1
Immune system disorders	0	1	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	1
Infections and infestations	0	1	0	1
<i>Clostridium difficile</i> colitis	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	0	0	1

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Intentional overdose	1	0	0	1
Investigations	0	2	0	2
Alanine aminotransferase increased	0	1	0	1
Liver function test abnormal	0	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	3	2	2	7
Decreased appetite	0	1	0	1
Hypokalaemia	2	1	1	4
Hyponatraemia	1	0	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0	0	1
Musculoskeletal pain	1	0	0	1
Nervous system disorders	0	3	9	12
Dizziness	0	1	6	7
Headache	0	0	3	3
Myoclonus	0	1	0	1
Sedation	0	1	0	1
Psychiatric disorders	1	0	0	1
Drug abuse	1	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	1	0	1
Acute kidney injury	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	1	2	5
Dyspnoea	1	0	1	2
Hiccups	1	1	0	2
Nasal congestion	0	0	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	18	32	5	55
Blister	1	1	0	2
Erythema	1	1	0	2
Night sweats	1	0	0	1
Pruritus	0	5	0	5
Pruritus generalised	0	2	0	2
Rash	13	13	5	31
Rash generalised	0	1	0	1
Rash pruritic	0	4	0	4
Skin exfoliation	1	2	0	3
Stevens-Johnson syndrome	0	1	0	1
Urticaria	1	2	0	3

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Surgical and medical procedures	0	0	1	1
Prophylaxis of nausea and vomiting	0	0	1	1
Vascular disorders	2	0	0	2
Hypotension	1	0	0	1
Shock	1	0	0	1
總計	59	99	33	191

* 單一個案可能會有一個以上的通報症狀

藥品安全性資訊探討

瀉劑濫用常見於飲食障礙症之患者，刺激型瀉劑因使用方便且效果好而最被濫用，也是發生最多不良反應的藥物，因其快速且直接刺激直腸蠕動，長期使用可能會造成大腸黑色素病變 (melanosis coli)、腸神經受損、腸胃道功能喪失。厭食症患者往往因長期節食造成腸胃蠕動慢導致便秘；暴食症患者則因對食物熱量過度執著，誤解瀉劑可以抑制熱量吸收，因此使用瀉劑來舒緩進食之愧疚感。瀉劑濫用造成一個惡性循環：當患者使用瀉劑造成脫水、體重下降時，腎素 - 血管收縮素系統會想辦法保留水分而過度分泌醛固酮，造成水腫、體重上升，患者因此再次使用瀉劑，長期下來腸胃逐漸適應，而需要更大的劑量才能達到效果。除因大量水瀉導致低血鉀外，高醛固酮症亦使低血鉀的情形更加嚴重，可能造成腸胃道蠕動減緩、心律不整、腎功能不全、代謝性鹼中毒或橫紋肌溶解之不良反應，嚴重者可能需洗腎^{3,4}。

Copeland 等人於 1994 年曾發表一篇瀉藥濫用導致洗腎之危及生命案例報告，個案為 27 歲女性，高中時因減肥開始有濫用瀉劑的情形，使用非處方 phenolphthalein 和 docusate，曾於 23 歲時因嚴重低血鉀導致肌肉無力、橫紋肌溶解症入院，給予輸液補充鉀離子後好轉。27 歲因呼吸困難、嚴重代謝性酸中毒入急診，嚴重低血鉀、低血容，給予輸液後無好轉，因此插管、給予呼吸器、急性洗腎後好轉。18 個月後，個案又因全身無力、肌肉痙攣、無力、手足、嚼肌抽筋、頭暈入急診，診斷腎衰竭、低血鉀、低血鈣和橫紋肌溶解症，給予 sodium bicarbonate、magnesium sulfate、calcium gluconate 治療，腎臟超音波顯示急性腎小管壞死 (ATN)。起初個案否認瀉劑濫用，但後來承認使用瀉劑和軟便劑，家人表示個案常不吃飯且有飯後催吐的情形，個案於 8 天後恢復且出院，住院期間精神科無法說服個案參加治療。作者建議對於飲食障礙患者出現無力或橫紋肌溶解之情形，需懷疑低血鉀且監測電解質、CPK、creatinine 與 BUN 數值，且需教育此類病人瀉劑無法用於減肥且需補充充足水分以避免脫水、便秘與腎傷害⁵。

因考量刺激型瀉劑曾有誤用或濫用之案例報告，英國 MHRA 多年來持續密切評估其安全性，英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，現有證據顯示刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用，且已被廣泛使用多年。然 CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能有低度通報 (under-reporting) 的情形。英國之藥品許可證持有商 (marketing authorisation holders, MAHs) 接獲共 167 件 bisacodyl 相關報告，其中 84 件為嚴重案件，5 件造成死亡；包含 1 件為年輕暴食症患者，每天使用超過 100 顆 bisacodyl 持續 2 年，副作用為非嚴重腹痛與藥效下降，亦有 1 個案有厭食症與長期瀉藥濫用病史，過量使用 80 顆 bisacodyl 後送入急診，最終因多重器官衰竭死亡。共有 49 件 senna 相關誤用、濫用或故意過量之通報案例 (包含 53 筆藥物不良反應症狀)，7 件為嚴重案件；包含 1 個案長達 23 年期間持續使用最大劑量 (90 顆 / 天) senna 成分藥品，每天皆發生腸胃道急性事件，且患有大腸激躁症、低血壓和骨質疏鬆症等多種疾病。共有 12 件 sodium picosulfate 通報案例，個案皆與飲食障礙相關 (包含 34 筆藥物不良反應症狀)，一半為長期藥物濫用¹。自 2020 年 8 月發布警訊後，英國已進行仿單更新，說明如未經處方建議者，不應將該類藥品用於未滿 12 歲兒童，並新增安全警語，告知病人過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及潛在破壞腸道功能的風險。

對於兒童便秘治療部分，兒童慢性便秘與生理、心理及社會因素均有相關，需全面性評估過去病史與進行理學檢查。絕大多數的便秘沒有病理上的問題，90-95% 的兒童便秘屬於功能性便秘 (functional constipation, FC)，常因兒童排斥排便的不舒服感而有憋便的情形，使得糞便滯留腸道⁶。

根據 2006 年北美兒科腸胃學會 (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHN) 臨床指引，兒童兩周以上無排便或排便困難，排除其他可能原因後，若有糞便阻塞情形，可口服潤滑劑 (mineral oil)、高滲透性瀉劑 (polyethylene glycol, PEG) 加電解質 (magnesium hydroxide, magnesium citrate, lactulose, sorbitol) 或刺激型瀉劑 (senna, bisacodyl) 單用或合併使用，也可使用灌腸劑 (phosphate soda enemas, saline enemas 或 mineral oil enemas 經直腸給予)。嬰兒較適合使用 glycerin 塞劑，避免使用 mineral oil、刺激性瀉劑與灌腸，大一點的兒童則較適合 bisacodyl 栓劑。選用原則以口服藥物優先，若無效時才考慮塞劑、灌腸劑。一旦去除糞便阻塞後，需持續使用瀉劑以預防再次復發，並維持良好排便習慣，可使用潤滑劑或高滲透壓性瀉劑，刺激性瀉劑可於短期需要時使用，但不建議長期使用⁷。

根據 2017 年更新之英國 NICE 指引，在排除其他可能原因後，建議使用 PEG 加電解質當作一線治療，若使用 2 周後無效可加上刺激型瀉劑；若病人對於 PEG 無法耐受時，可單

用另一種刺激型瀉劑或併用滲透型瀉劑如 lactulose。於排便正常後持續使用維持療法數周至數月，預防再次便秘；勿突然停藥，需觀察排便狀況慢慢減量⁸。

為提供臨床人員更清楚之治療原則，2014 年北美兒科腸胃學會與歐洲兒科腸胃學會 (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHN)) 聯合整理目前文獻、指引與專家意見，統一建立新的實證臨床建議。經參考 252 篇文獻後，建議使用 PEG 與灌腸劑為兒童排除糞便阻塞之一線首選藥品，且以口服 PEG 使用 3-6 天為優先考量。維持療法亦以 PEG 為首選，若無 PEG 則可以 lactulose 替代，milk of magnesia、mineral oil 與刺激型瀉劑可做為 add-on 或二線療法，治療時間至少 2 個月，在無任何便秘症狀後 1 個月或確保兒童已建立規律如廁習慣後，則可緩慢減量、停藥⁹。

刺激型瀉劑因直接作用於結腸黏膜，因此常造成腹部絞痛或腹瀉導致脫水、電解質流失如低血鉀等不良反應，對於胃腸道阻塞、腹痛、噁心嘔吐之患者則為禁忌。因此一般建議為短期使用，若發生腸胃道相關之副作用則須立即停止使用並諮詢醫療人員。經查兒童安全性文獻，僅 PEG 與 lactulose 有較多臨床試驗佐證其有效性及安全性，因此上述指引皆以 PEG 為一線治療。刺激性瀉劑僅一篇比較 senna 與 lactulose 之研究，共收納 21 名小於 15 歲長期便秘之兒童，結果顯示使用 senna 的病人有較多的副作用如腸絞痛與腹瀉且達顯著差異 ($p < 0.001$)，作者建議使用 lactulose 為較有效且副作用較少的治療¹⁰。兒童若需使用刺激型瀉劑，則須更加小心並注意是否有副作用發生。

討論與結論

刺激型瀉劑因其快速且直接刺激直腸蠕動、使用方便且效果好而最被濫用，也是發生最多不良反應的藥物。濫用多發生於飲食障礙患者，如厭食症或暴食症，此類患者往往誤解瀉劑可以抑制熱量吸收、降低體重，導致長期濫用的情形，造成脫水、電解質異常、甚至橫紋肌溶解或需洗腎等嚴重不良反應。國內截至 2020 年 8 月 25 日止共接獲 7 筆刺激型瀉劑類藥品通報代謝、營養相關不良反應症狀，包括低血鉀、低血鈉等，1 件因過度使用 bisacodyl 導致高醛固酮症與低血鉀等嚴重不良反應；國外亦有誤用、濫用或故意過量使用刺激型瀉劑導致危及生命之案例。

為確保民眾之用藥安全，我國衛生福利部食品藥物管理署於 2021 年 5 月 10 日發布公告，要求刺激性瀉劑類非處方藥品應修訂中文仿單，於「使用上注意事項」處修訂建議使用年齡為「12 歲以下兒童使用前應洽醫師診治」及加刊與「減重」及「過度使用」等相關安全性資訊，內容包含「刺激型瀉劑無法抑制卡路里吸收，因此不能幫助減重。此類藥品會導致水瀉、腹痛與脫水，並因脫水造成短期體重下降。嚴重脫水可能會造成顫抖、無力、視覺模糊、暈厥、腎損傷，甚至死亡，往往需要藥物治療。過度使用刺激型瀉劑可能會導致電解

質不平衡，體內鈉、鉀、鎂、磷為維持神經肌肉所需之特定電解質，破壞此平衡可能會造成大腸及心臟功能異常。為避免上述風險，需避免過度或不正確的使用瀉劑。」。

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。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報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，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Over-the-counter stimulant laxatives: benefit-risk review. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 18 August 2020.
<https://www.gov.uk/government/publications/public-assessment-report-of-over-the-counter-stimulant-laxatives-benefit-risk-review/over-the-counter-stimulant-laxatives-benefit-risk-review>.
2. New restrictions introduced on sales of stimulant laxatives to counter risks from overuse. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 18 August 2020.
<https://www.gov.uk/government/news/new-restrictions-introduced-on-sales-of-stimulant-laxatives-to-counter-risks-from-overuse>.
3. Joan Brunton. Laxative Abuse in Eating Disorders. Royal College of Psychiatrists. 10 March 2017.
https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/members/faculties/eating-disorders/laxative-abuse-in-eating-disorders-ed-faculty-resp.pdf?sfvrsn=6605a8ef_2.
4. Mehler PS, Rylander, M. (2015). Bulimia Nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders*, 3(1). doi:10.1186/s40337-015-0044-4.
5. Copeland P, M: Renal Failure Associated with Laxative Abuse. *Psychother Psychosom* 1994;62:200-202. doi: 10.1159/000288923.
6. 邱瓊令 陳英貞 林明興。兒童便秘之診斷與處理。基層醫學 第二十二卷第十二期 (2007)。行政院衛生署台南醫院家庭醫學科 p444-449.
7. Evaluation and Treatment of Constipation in Children. (2006). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(3), 405–407.
8. Constipation in children and young people. National Institute for Health and Care Excellence. Last updated: 13 July 2017.
9. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Feb;58(2):258-74.
10. Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin*. 1977;4(8):540-3.

第五屆臺灣藥學聯合學術研討會「生物製劑的藥品安全監視與研究發展」專題

編輯部整理

歷經 2 年多新冠疫情的嚴峻考驗，在許多醫藥先進的努力不懈下，終於在 2022 年末迎來了曙光。此次疫情，藥界不畏艱難擔起重任，專業被大眾看見，是防疫中不可或缺的角色。本次由台灣藥學會及臨床藥學會主辦、臺大藥學專業學院及臺大醫院藥劑部承辦的 2022 年第五屆臺灣藥學聯合學術研討會，也在疫情受到控制下，得順利以實體舉辦，近 1,300 人參與盛會，互動熱絡，讓交流更有溫度。

在後疫情時代，不論是新藥開發、藥學教育或是藥事照護都面臨新的挑戰與改變，藥學的發展更多元及創新，因此，本次研討會以「藥學新視野」為主題，為期兩日的議程，廣泛的研討藥學發展的現在與未來。大會特別演講也邀請到重量級的貴賓：中央研究院翁啟惠院士介紹精準健康與廣效疫苗的發展，成果令人驚豔；以及臺北市聯合醫院黃勝堅前總院長引領藥學人們以人本精神出發，從社會的需求反思專業的發展，相當發人深省。

本次大會延續 2021 年第三屆臺灣藥學聯合學術研討會，邀請許多藥學專業團體共同協辦，提供相當全面的學術主題演講，藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）也連續兩年協辦此一藥學界的年度盛事。圍繞大會主題「藥學新視野」，基金會以近年快速發展且廣泛使用的生物製劑為主軸，協助籌劃「生物製劑的藥品安全監視與研究發展」的特色主題研討。

生物製劑是近年來藥物治療的新主流之一，每年都有許多新產品上市，廣泛應用在癌症、風濕免疫、氣喘、過敏等領域，甚至也做為新冠肺炎治療的輔助用藥，通常具有良好的治療效果，也提供病人更多的治療選項。有別於過往討論療效用法、健保給付等議題，基金會更關注上市後的使用安全議題，特別是生物製劑的特殊作用機轉，帶來與傳統小分子藥品不同的風險。故本次邀請業界及本會講者，於大會首日的下午議程時段，分享從臨床前的安全考量、上市後藥品安全監視與不良反應通報、藥害救濟案例分析、及藥物流行病學運用在安全性研究與決策的經驗。

臨床前安全性考量

「生物藥品的結構、蛋白質摺疊及轉譯後修飾都會影響其臨床特性，」前醫藥品查驗中心藥毒理小組長、現任沛爾生技副產品開發長簡文斌博士解釋，因此很難像小分子藥品有較一體適用的方法，生物藥品需要以具有彈性（flexible）、依個案特性（case-by-case）及基於科學的方法（science-based approach）進行臨床前安全評估。主要的目標是要找出

安全合適的劑量進入人體試驗、識別潛在的目標器官毒性及其可逆性，以及識別可用於臨床監測的安全參數。

此外，簡博士也提到在臨床前安全評估需特別考量的幾個重點，包含測試動物物種或模式的選擇、免疫原性 (Immunogenicity)、細胞激素釋放症候群及 First-in-Human (FIH) 劑量等。其中，免疫原性可能導致 anti-drug antibodies (ADA) 的產生，不只可能造成嚴重的過敏反應，也可能因中和抗體而影響療效；FIH 劑量則除了如同傳統小分子藥品考量 NOAEL (no observed adverse effect level) 與最大安全起始劑量外，同時還需要考量 MABEL (minimal anticipated biological effect level) 與最小生物活性效應。



上市後藥品安全監視及藥害救濟案例分析

由於生物製劑的結構複雜與製程繁複，任何製造步驟的改變皆會影響產品品質，進而影響安全性及有效性。「因此生物製劑的上市後安全性監視極為重要，」基金會的蔡至穎藥師特別強調，透過藥品不良反應通報資料的蒐集，可以偵測出潛在的安全訊號，及早評估及管控可能的用藥風險。

此外，她也同樣指出，免疫原性 (Immunogenicity) 是生物製劑在臨床使用上最主要的安全考量之一，產品因素 (例如主成分、不純物或是包裝容器等)、治療因素 (例如給藥途徑、劑量頻率等) 或病人 / 疾病因素，都是免疫原性發生的成因之一，最終可能導致嚴重過敏反應、脫靶效應、療效減低或是其他免疫相關的副作用，例如紅血球生成素引起之抗體

導致的純紅血球再生不良。

由於生物製劑的品質對製程改變、冷鍊運輸、保存條件等因素很敏感，不同製造廠或生產批次的產品變異性較大，「所以在通報不良反應時，商品名及批號的資訊尤為重要，」蔡藥師最後提醒，藥師在通報時，應盡可能正確的提供相關訊息，唯有良好的通報品質，才有助於釐清藥品安全問題，以盡可能預防不良反應的再次發生。

在藥害救濟的部分，邱睦涵藥師則指出，歷年與生物製劑相關之案例共有 58 件，有逐年增加的趨勢，其中，22 件獲藥害救濟給付，通過比率約為 38%；不予救濟的理由中，以所申訴之藥害屬常見且可預期之不良反應為最多（占 47%），其次為與藥品無相關（41%）。另外，疑似藥品類別以抗腫瘤藥之案件數最多（占 60.9%），其次為免疫抑制劑（占 21.7%）；藥品不良反應類型以「皮膚及皮下組織疾患」者最常見（占 50%），均屬於嚴重皮膚不良反應，例如 SJS 或 TEN。

邱藥師進一步以案例解析生物製劑的風險及不予救濟的可能原因。提出藥害救濟申請，不見得一定會獲得救濟，還需就藥害的嚴重程度、是否為常見可預期、與用藥相關性等給付要件，由衛生福利部的藥害救濟審議委員會審議是否予以救濟。例如 bevacizumab 引發之胃腸道穿孔就屬於常見且可預期的不良反應。最後，邱藥師再次提醒，藥品安全並非零風險，瞭解風險之所在共同守護其安全，期盼從事後的救濟走向事前的預防。



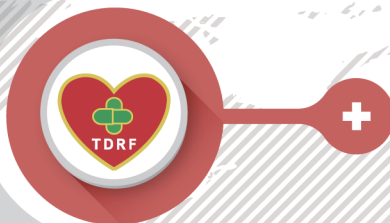
藥物流行病學運用在安全性研究

在我國的上市後藥品安全監視中，除了利用藥品不良通報系統被動地蒐集資料外，同時也使用衛生福利資料進行主動監視，「這是一種相輔相成的安全監控機制。」基金會的梁薰尹藥師強調，運用這些豐富的真實世界資料，經適當分析後可產出具有代表性的真實世界證據，以釐清、評估藥品之風險效益，並作為主管機關擬定藥品風險管控措施之參考。

而我國的主動監控機制已運行超過 10 年，累積了許多相關的分析研究成果，梁藥師接續以腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF inhibitor, TNFi) 為例，分享應用健保資料進行結核病風險評估與上市後風險管理計畫成效性評估之研究經驗。研究結果證實國內使用 TNFi 的風濕性關節炎病人有較高的結核病感染風險，食品藥物管理署因此於 2012 年公告 TNFi 上市後風險管理計畫，建議於用藥前應先進行完整結核病篩檢評估，包含潛伏性結核感染者都應先接受治療後方可使用 TNFi。後續於 2018 年的成效評估研究發現，執行風險管理計畫後的結核病發生率呈現下降的趨勢、病人接受潛伏性結核感染治療之比例提升，皆顯示風險管理計畫的成效良好。

本場次活動壓軸，特別邀請到服務於美國 Amgen 藥廠的林子傑博士，以跨海視訊的方式，從產業界的經驗，分享如何應用真實世界資料進行藥品上市後的安全研究及作為主管機關的決策依據。林博士以其團隊近期發表的一篇研究「Myocardial Infarction and Stroke Risks Among Patients Who Initiated Treatment with Denosumab or Zoledronic Acid for Osteoporosis」，深入剖析藥物流行病學方法學的運用，以產出高品質的真實世界證據。本場次活動在講師豐富的演講內容及與會聽眾熱情的參與下，畫下完美的逗點，帶著滿滿的收穫，繼續參與大會隔日精彩的議程。

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/IG粉絲專頁：聰明用藥醫點通



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



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：王必勝

總編輯：陳文雯

編輯顧問：毛蓓穎、朱家瑜、林敏雄、林淑文、林瑞宜

編輯委員：祁若鳳、吳宛倫、沈若楠、林建良、黃薇伊

蕭斐元、謝右文、簡美夷

執行編輯：周珮瑜、翁家明

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>

ISSN 2959-0248



9 772959 024000