

2023 June vol.82



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、Prolia® (denosumab 60mg) 藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、含azathioprine成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三、Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品安全資訊風險溝通表.....p.5

藥學新知

- 台灣嚴重皮膚不良反應SCARs：個案數變化趨勢與常見致害藥品.....p.8

專題文章

- 111年度藥害救濟審議案例分析.....p.10



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

Prolia[®] (denosumab 60mg)

藥品安全資訊風險溝通表

2022/5/17 英國醫藥品管理局 (MHRA) 發布使用 Prolia[®] (denosumab 60mg) 於兒童及青少年族群時，可能發生嚴重且危急生命之高血鈣風險，故不建議 Prolia[®] 用於 18 歲以下病人之安全資訊。

1. 曾於使用 Prolia[®] (denosumab 60mg) 治療 18 歲以下成骨不全症 (osteogenesis imperfecta) 病人的臨床試驗中，發生嚴重且危及生命之高血鈣合併急性腎損傷，並需住院治療之案例。
2. 截至 2022/5/17，全球共接獲 20 例疑似 18 歲以下兒童及青少年病人適應症外使用 (off-label use) Prolia[®] (denosumab 60mg) 後發生高血鈣之通報案例；其中有部分案例為停藥後發生反彈性高血鈣 (rebound hypercalcemia)。
3. 近期一項歐洲文獻經回顧 Prolia[®] (denosumab 60mg) 之嚴重高血鈣案例後建議加強警示，不建議該藥品用於 18 歲以下兒童及青少年族群；英國 MHRA 考量上述建議及相關安全性數據後，決議更新英國 Prolia[®] 仿單，不建議 denosumab 60 mg 用於 18 歲以下之兒童及青少年，以警示嚴重高血鈣之安全疑慮。

另有治療骨巨細胞瘤及預防腫瘤之骨轉移相關骨骼事件之 Xgeva[®] (denosumab 120 mg) 藥品，已知其在用於骨骼成熟之青少年及成人治療骨巨細胞瘤時，可能於停藥後發生具臨床意義之高血鈣症 (反彈性高血鈣)。而骨骼正在生長的病人使用 Xgeva[®]，亦曾有於停藥後發生具臨床意義之高血鈣案例報告。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准 Prolia[®] (denosumab 60mg) 藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「特殊族群之使用 - 兒童之使用」段落刊載「Prolia 並不建議用於年齡小於 4 歲的小兒病人，因為其骨骼生長快速，且 Prolia 可能會對齒列及長骨生長具有不良影響」、「Prolia 在小兒病人中的安全性及有效性尚未確立。使用 Prolia 治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的骨骼生長，也可能會抑制齒列生長」等安全資訊，**惟未刊載 18 歲以下族群使用該藥品之高血鈣風險相關安全資訊。**
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. 在臨床試驗及適應症外之使用經驗中，曾有接獲兒童及青少年病人使用 Prolia[®] (denosumab 60mg) 發生嚴重且危及生命之高血鈣通報案例，這些案例發生在 Prolia[®] 治療期間或是最後一次給藥後的數週至數月。
2. 嚴重高血鈣可能導致急性腎損傷、昏迷、心律異常及心跳停止。考量高血鈣風險之嚴重性，不建議 Prolia[®] (denosumab 60mg) 用於 18 歲以下兒童和青少年病人。
3. 應告知病人使用 Prolia[®] (denosumab 60mg) 可能之高血鈣風險，並告知病人或其照護者，若出現多渴、多尿、嘔吐、昏昏欲睡、意識混亂、專注障礙、感覺身體不適、便秘、肌無力等症狀，應立即回診尋求醫療協助。
4. 另 Xgeva[®] (denosumab 120 mg) 目前仍被核准用於骨骼發育成熟之青少年，治療其骨巨細胞瘤，於停藥後亦曾有發生反彈性高血鈣之通報案例。在停止 Xgeva[®] 治療後，應監測病人高血鈣病徵及症狀，並給予適當的處置。

病人應注意事項

1. 曾有兒童及青少年病人使用 Prolia[®] (denosumab 60mg) 發生嚴重且危及生命之高血鈣通報案例，這些案例可能發生在 Prolia[®] 治療期間或是最後一次給藥後的數週至數月。
2. 嚴重高血鈣可能導致急性腎損傷、昏迷、心律異常及心跳停止。若於用藥期間或停藥後出現任何可能為高血鈣的相關徵候或症狀，例如多渴、多尿、嘔吐、昏昏欲睡、意識混亂、專注障礙、感覺身體不適、便秘、肌無力等症狀時，請立即尋求醫療協助。
3. 若您對使用 denosumab 成分藥品有疑問或疑慮請諮詢醫療人員，醫師將進一步審慎評估您用藥的風險及效益。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-60mg-prolia-should-not-be-used-in-patients-under-18-years-due-to-the-risk-of-serious-hypercalcaemia>

含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險 溝通表

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用含 azathioprine 成分藥品，引起全血球低下 (pancytopenia) 而導致死亡之嚴重不良反應通報案例。

1. Azathioprine 之活性代謝物會經由硫嘌呤甲基轉移酶 (thiopurine methyltransferase · TPMT) 及 Nudix hydrolase 15 (此水解酶由 NUDT15 基因編碼) 兩種酵素，進行代謝及去活化作用。
2. 全國藥物不良反應通報中心接獲數件疑似使用含 azathioprine 成分藥品導致全血球低下 (pancytopenia) 之不良反應通報，當中包含死亡及危及生命之案例，並有個案基因檢測結果顯示 NUDT15 基因表現型為弱代謝型 (poor metabolism)。
3. 目前已知 TPMT 及 NUDT15 具基因多型性，其基因變異型與 azathioprine 代謝相關，而有關藥品基因體學相關文獻研究內容綜整如下：
 - (1) TPMT 基因表現為弱代謝型者，發生於歐美及非裔族群之機率較高 (約 0.3%)，於東亞裔族群之發生機率較為罕見；NUDT15 基因表現為弱代謝型者，發生於東亞裔族群之機率約為 2% (具風險之基因變異頻率約為 9.8%)，於歐美族群中較為罕見 (<1%)。
 - (2) 此兩類基因多型性具有種族特異性，根據目前研究指出，TPMT 及 NUDT15 之酵素代謝基因型雖可於用藥前由基因檢測發現，卻無法辨識所有可能造成 azathioprine 不良反應或毒性之風險因素，故**基因檢測仍無法取代定期進行全血球監測在臨床治療上之必要性**。

食品藥物管理署說明

1. 考量國內曾接獲疑似使用含 azathioprine 成分藥品於體內缺乏 TPMT 或 NUDT15 酵素活性之病人，發生全血球低下 (pancytopenia) 不良反應之案例，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：我國含 azathioprine 成分藥品中文仿單應於「警語及注意事項」段落刊載 TPMT 缺乏、NUDT15 基因變異可能增加骨髓抑制風險，以及用藥期間應密切監測全血球之相關安全性資訊。
2. 為保障民眾用藥安全，本署已要求我國含 azathioprine 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險。

醫療人員應注意事項

1. 先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性之病人對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感；NUDT15 表現微弱代謝型者在亞裔族群中發生頻率較高，此類病人使用 azathioprine 治療時，可能會增加嚴重的骨髓抑制風險，並可能導致病人危及生命或死亡之後果。
2. 目前基因檢驗尚無法辨識出所有具嚴重毒性風險因子的病人，因此**在使用 azathioprine 時須密切監測病人之血球計數**。
3. 使用 azathioprine 期間，應特別監測血液毒性是否發生，必要時調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。開始使用 azathioprine 的 8 週內，建議最少每週進行一次全血細胞監測 (包含血小板)，高劑量下或有嚴重腎臟 / 肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。使用 azathioprine 8 週後，建議每月進行一次全血細胞監測或者至少間隔不要超過 3 個月。
4. 血球計數一旦出現異常下降的徵兆，應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

病人應注意事項

1. 曾有使用含 azathioprine 成分藥品發生嚴重不良反應之通報案例。若您為先天性硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性缺乏者，或已知 NUDT15 基因具變異者，或正在或即將合併使用其他免疫抑制藥品者，請於用藥前主動告知處方醫師。
2. 若您於使用含 azathioprine 成分藥品期間，出現疲倦、噁心嘔吐、喉嚨痛、發熱、發冷、口腔潰瘍、不正常出血或瘀血、呼吸急促，或任何疑似感染現象等癥候，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 藥品安全資訊風險溝通表

2022/9/12 加拿大 Health Canada 發布醫療人員風險溝通函，因考量國際間接獲 2 例與使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 相關的致命性急性肝衰竭案例，故將修訂仿單以加刊致命性急性肝衰竭風險與修訂肝功能監測指引。

1. 近日國際間接獲 2 例年齡分別為 4 個月及 28 個月，以 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 治療脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy · SMA) 後發生急性肝衰竭而死亡之案例。
2. 此 2 件死亡案例的共同臨床表徵總結如下：
 - 初期表現為用藥後第 1 至 2 週內發生無症狀的肝轉胺酶上升，並以增加劑量的 prednisolone 治療。
 - 肝毒性的臨床表現包括嘔吐、虛弱、肝轉胺酶再次上升，症狀發生在用藥後的第 5 至 6 週，大約在開始 prednisolone 劑量調降後的 1 至 10 天。
 - 肝功能迅速惡化，隨後進展為肝性腦病變、多重器官衰竭，病人於使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 後的第 6 至 7 週死亡。
3. 加拿大 Health Canada 將更新仿單以包含致命性急性肝衰竭風險及修訂肝功能監測指引。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「用量與用法」刊載「在給予 onasemnogene abeparvovec 前，需要進行基期實驗室檢測，包含肝臟功能：丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 和總膽紅素」、「接受 onasemnogene abeparvovec 輸注後，應監測肝臟轉胺酶至少 3 個月」、「在輸注 onasemnogene abeparvovec 前 24 小時開始，建議之免疫調節療程等相關說明。」，另於「特殊警語與使用注意事項」中提及「肝臟損傷：施用 AAV 載體可能導致轉胺酶上升，其可能是嚴重反應。曾發生急性嚴重肝臟損傷。已有肝功能不全或急性肝病毒感染的病人，可能會有更高肝臟損傷風險。輸注前，應透過臨床檢驗及實驗室檢測(例如：肝臟轉胺酶 AST 和 ALT，以及總膽紅素) 評估所有病人的肝臟功能。為緩和可能上升的轉胺酶，所有病人在接受 onasemnogene abeparvovec 輸注前後，應接受全身性皮質類固醇治療。在接受輸注後，應監測肝臟功能至少 3 個月。在已有肝

功能不全的狀況下輸注 onasemnogene abeparvovec 的風險與效益，應與不治療病人的風險作仔細之權衡。應於 onasemnogene abeparvovec 輸注後 30 天每週評估 AST/ALT/ 膽紅素，之後於額外 60 天每 2 週監測一次，直到皮質類固醇逐漸調降劑量結束，或視情況延長。在 AST/ALT 低於 2 倍 ULN 之前，不應進行降低 prednisolone 劑量。」及「不良反應」中提及該成分藥品可能會造成肝臟轉胺酶暫時上升、嘔吐以及肝膽異常等安全性資訊。惟未刊載致命之急性肝衰竭等相關安全訊息。

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. 曾接獲使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 治療的病人發生致死性急性肝衰竭的通報案例。建議在開始使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 治療前，應對所有病人進行肝臟轉胺酶及肝臟合成功能檢查(包含 AST、ALT、總膽紅素、凝血酶原時間、白蛋白、PTT 及 INR)。
2. Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 用藥前及用藥後 30 天內應給予所有病人皮質類固醇 (口服 prednisolone 或等效藥物)。
3. 在使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 治療後，應定期監測肝功能 (AST、ALT、總膽紅素) 至少 3 個月，或經臨床評估後延長監測時間。若懷疑病人有肝損傷，建議進一步的檢查 (白蛋白、凝血酶原時間、PTT 及 INR)。
4. 建議實驗室檢驗監測之頻率如下：
 - 用藥後第 30 天內應每週監測；
 - 皮質類固醇調降劑量期間應每週監測，或因應臨床需要增加頻率；
 - 皮質類固醇調降劑量期結束後，若病人之臨床狀況正常且檢驗無明顯的發現，於接續的 60 天內應隔週監測，或視情況延長。
5. 對於肝功能檢查結果惡化、或發生急性病徵 / 症狀之病人，應進行臨床評估並嚴密監測。
6. Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 輸注後的 30 天期間結束時，病人若未發生肝功能顯著變化(臨床檢查正常、總膽紅素、ALT 及 AST 數值低於 2 倍正常值上限)，應於接下來的 28 天逐漸調降皮質類固醇的劑量並謹慎監測，不可斷然停用皮質類固醇。
7. 密切監測任何疑似肝損傷之徵象，若病人對相對於口服 prednisolone 1 mg/kg/day 之反應不佳，和 / 或疑似發生急性嚴重肝損傷或急性肝衰竭，應諮詢小兒腸胃科或肝臟專科醫師。
8. 發生肝毒性時可能需調整皮質類固醇的治療計畫，包括延長用藥期間、和 / 或增加劑量，

或更緩慢地逐步調降劑量。

9. 應告知病人的照護者 / 家長關於 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 的已知肝損傷風險，包含曾有死亡案例及定期監測之必要性。若病人出現可能為肝功能不全的徵象或症狀應進行肝損傷之評估。

病人應注意事項

1. Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 可能引起免疫反應而損傷兒童的肝臟，甚至可能導致嚴重後果，包括肝衰竭及死亡。如果孩子具有肝臟相關疾病，應於用藥前主動告知醫療人員。
2. 若孩子於用藥後發生嘔吐、黃疸（皮膚或眼白呈黃色）、或警覺性降低等症狀，請立即尋求醫療協助。
3. 若家長 / 照護者對使用 Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec) 藥品治療有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://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure>

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

台灣嚴重皮膚不良反應 SCARs : 個案數變化趨勢與常見致害藥品

編輯部整理

嚴重皮膚不良反應 (Severe Cutaneous Adverse Reactions , SCARs) 是由藥品所引起之致命性罕見疾病。有鑑於 SCARs 相關之全國性文獻相當缺乏，藥害救濟基金會藉由健保資料庫分析，致力於了解台灣 SCARs 歷年案例數變化與常見致害藥品，以利後續相關政策制定與執行。本研究已發表於 2022 年第十四屆亞洲藥物流行病學研討會 (ISPE's 14th Asian Conference on Pharmacoepidemiology) 。

本研究採用回溯性研究設計，首先篩選出國內過去 15 年間 (2001-2015 年) SCARs 相關之住院案例，再回溯觀察嚴重皮膚不良反應發生前所有藥品之暴露情況，並根據過去文獻中採取的適當標準 (表 1) 來判斷嚴重皮膚不良反應，是否可能為藥品所引起以及何種藥品為可能之可疑藥品，據以分析歷年嚴重皮膚不良反應案例數、嚴重皮膚不良反應案例歷年之基本特性、當次住院情況及頻率最高之可疑藥品成份。

表一 潛在致害藥品與 SCARs 之相關性分數

定義	3 分	2 分	1 分	0 分
開始使用藥品至 SCAR 發生之時間間隔	5-28 日	29-56 日	1-4 日	---
過去文獻中藥品與 SCAR 之相關性	非常相關	相關	懷疑	未知

SCARs 之年度個案數變化

於 2001 至 2015 年間共有 15,608 個 SCARs 案例，個案數自 2006 年起有逐年下降之趨勢，由 2006 年之 1,206 案下降至 2015 年之 805 案。所有個案中，因果相關性分數大於 4 分之個案占總體個案數之半 (7,911 案)，且亦有明顯之下降趨勢，由 2006 年之 604 案下降至 2015 年之 353 案。

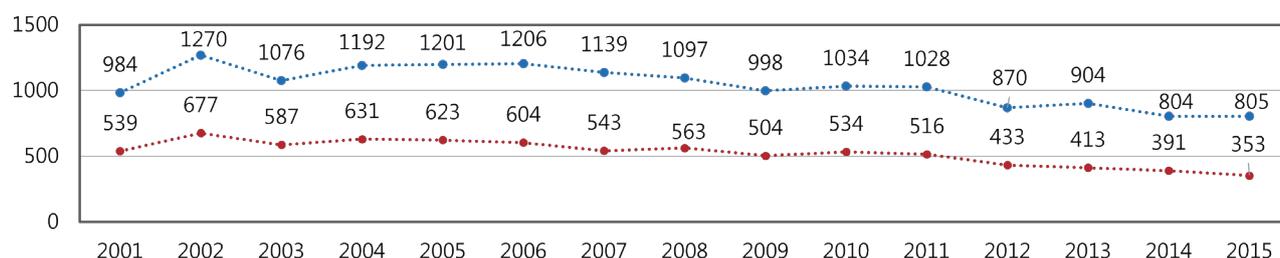


圖 1 歷年藥品相關之 SCARs 個案數 (藍色：因果相關性 1-6 分；紅色：相關性 4-6 分)

SCARs 之嚴重程度

研究中針對因果相關性分數大於 4 分之個案進行嚴重程度評估，以住院天數及是否入住加護病房作為指標。結果顯示各年度間 SCARs 之嚴重程度相近，住院天數超過 30 日之個案佔總體 8-11%，而入住加護病房之比例為 10-14% (圖 2)。

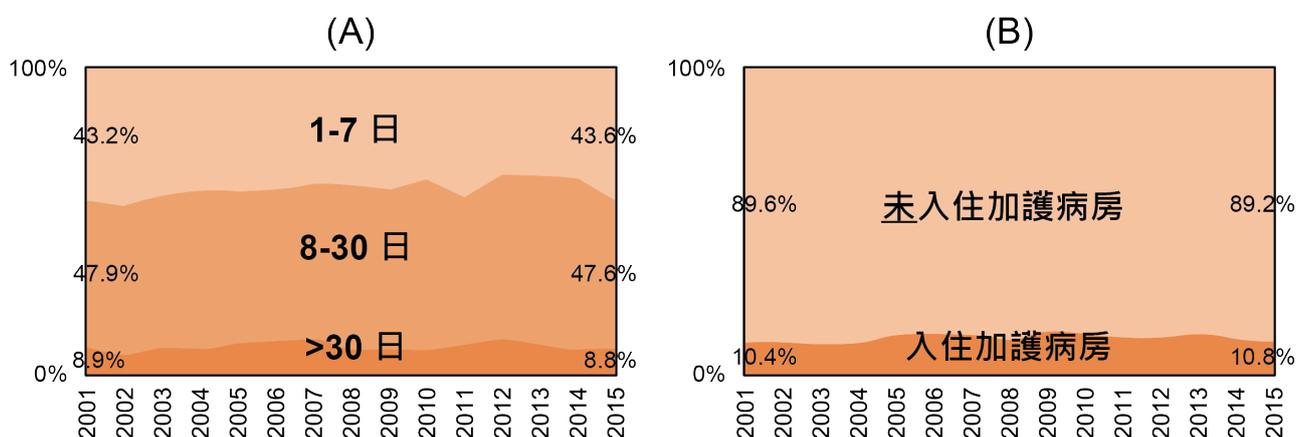


圖 2 歷年 SCARs 之嚴重程度：(A) 住院天數 (B) 入住加護病房

常見致害藥品

研究期間之常見致害藥品種類以抗痛風、抗癲癇、抗發炎藥品及抗生素為主，且各年度間狀況相似。然而，個別藥品所引起之 SCARs 個案數則有顯著的改變，舉例來說：2001-2006 年位居致害藥品第一名之 carbamazepine，在 2010 年新增健保給付「HLA-B 1502 基因檢測」後，SCARs 個案數出現顯著的下降；2007-2014 年位居常見致害藥品第一名之 allopurinol，於 2014 年放寬 febuxostat 的健保給付條件後，由 allopurinol 引起之個案亦有顯著的下降。

總體而言，本篇研究指出台灣近年 SCARs 個案數量顯著下降，且此變化主要來自於 carbamazepine 及 allopurinol 給付相關政策之修訂，顯示持續追蹤並找出潛在致害藥品及後續相關風險管控政策之介入之重要性。

◎ 參考資料：

Chih-Wan Lin, Wei-I Huang, Wen-Wen Chen, Fei-Yuan Hsiao. 2022. Temporal Trends in Drug-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Taiwan: A Nationwide Study. [Poster]. ISPE's 14th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, 21-23 October, Tainan, Taiwan.

111 年度藥害救濟審議案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

為了使正當使用合法藥品而受害的民眾獲得即時的救助，我國於民國 87 年著手規劃藥害救濟制度，自 88 年起試行「藥害救濟要點」，89 年 5 月 31 日經總統公布施行「藥害救濟法」，90 年成立財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）協助主管機關執行藥害救濟相關業務，讓正當使用合法藥品而受害者獲得及時救濟，減少醫療訴訟紛爭，期能保障消費者、醫療院所及製藥業者之權益，健全醫藥產業之發展 [1]。本文統計與分析 111 年度藥害救濟申請案例和審議結果，以提醒臨床醫療專業人員，注意常見的致害藥品及相關不良反應類型，共同維護民眾用藥安全。

方法

本文彙整 111 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案例，分析資料包含個案基本資料、藥品所致之不良反應、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案例審議結果等。其中藥品所致之不良反應以及疑似導致藥害之藥品名稱，係以藥害救濟審議委員會就各案例之審定結果為依據，並依 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 以及 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 進行分類，案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

111 年度藥害救濟申請案例資料及審議結果

111 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會完成審定之案例計有 191 件，受害人之平均年齡為 55.7 歲（範圍 0~90 歲）。依申請之類別統計，申請死亡、障礙及嚴重疾病給付之案例數分別為 62 件（占 32.5 %）、10 件（占 5.2%）及 115 件（占 60.2 %），另有 3 件（占 1.6%）同時申請嚴重疾病及障礙給付，1 件（占 0.5%）申請人先申請嚴重疾病給付，而後因受害人死亡，由其法定繼承人另申請死亡給付。其餘關於年齡、性別之詳細資料，詳見表一。

分析案件申請人獲知藥害救濟訊息之資訊來源顯示，民眾大多是藉由醫療從業人員告知申請資訊或協助申請為主，占 56.0 %，其餘獲知藥害救濟資訊之來源及占比，詳見圖一所示。

表一 111 年度經審定之申請案例基本資料

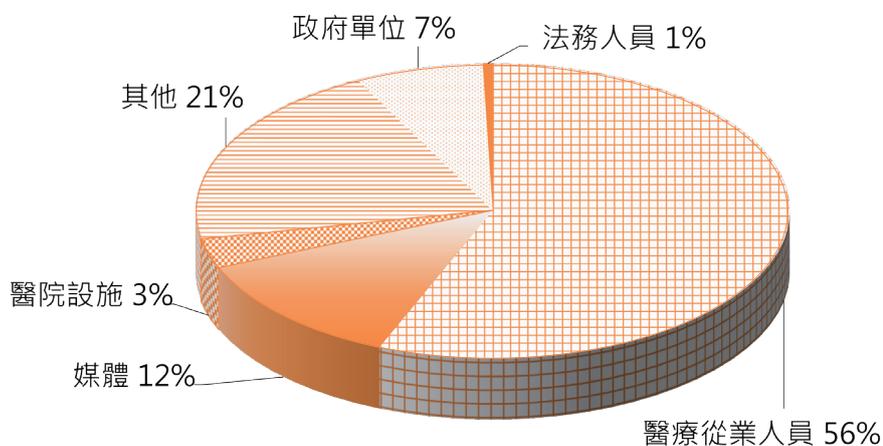
(共 191 件)	案例數			百分比 (%)
	女	男	合計	
申請類別				
死亡	22	40	62	32.5
障礙 ^a	5	5	10	5.2
嚴重疾病 ^b	71	44	115	60.2
嚴重疾病 / 障礙 ^c	1	2	3	1.6
嚴重疾病 / 死亡 ^d	1	0	1	0.5
年齡 (歲)				
<10	2	1	3	1.6
10-19	1	2	3	1.6
20-29	10	5	15	7.9
30-39	9	7	16	8.4
40-49	18	12	30	15.7
50-59	11	15	26	13.6
60-69	28	23	51	26.7
70-79	14	17	31	16.2
>80	7	9	16	8.4
Mean±SD	53.8±18.8	57.9±18.3	55.7±18.7	-

^a 障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

^b 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥品不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

^c 兼具障礙及嚴重疾病之申請類別。

^d 申請人先申請嚴重疾病類別，而後因受害人死亡，由其法定繼承人另申請死亡給付之類別。



註：醫療從業人員包括：醫師 92 件、藥師 3 件、護理師 3 件及醫院其他工作人員 6 件。

圖一 111 年度藥害救濟申請案件之資訊來源統計

本年度經審定予以救濟之申請案共 125 件，依據給付類別統計，包含死亡給付 36 件、障礙給付 4 件及嚴重疾病給付 85 件，給付總金額為新台幣（以下同）40,605,103 元，給付率為 65.4%，審定給付類別及金額統計如表二；此外，經審定不予救濟之案例數為 66 件，占審定案例之 34.6%，其審定不予救濟之理由，以所訴之藥害與藥品無相關為最多，共 24 件；其次為所訴之藥害屬常見且可預期之藥物不良反應，共 19 件，詳見表三。

表二 111 年度經審定予以救濟案例之給付類別及金額

給付類別	案例數 (%)	總金額 (%)
死亡給付	36 (28.8)	31,976,250 (78.7)
障礙給付	4 (3.2)	4,875,000 (12.0)
嚴重疾病給付	85 (68.0)	3,753,853 (9.2)
總計	125 (100.0)	40,605,103 (100.0)

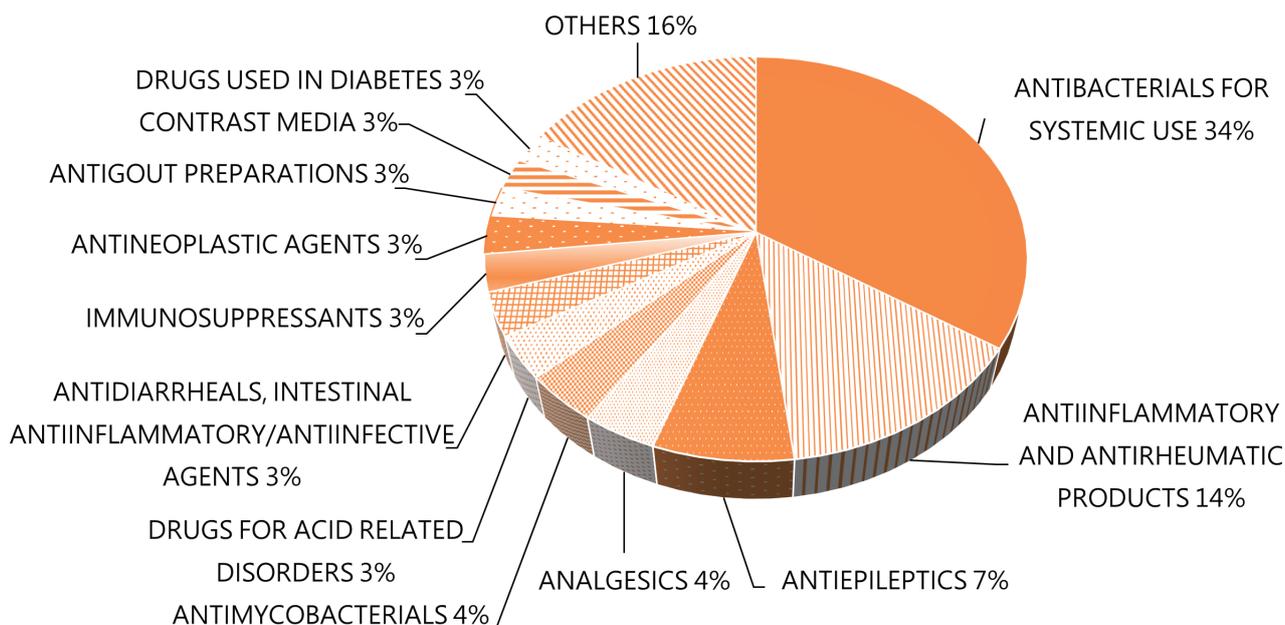
表三 111 年度經審定不予救濟案例之理由統計

原因*	案例數	百分比 (%)
與藥品無相關	24	36.4
常見且可預期之藥物不良反應	19	28.8
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	11	16.7
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	6	9.1
同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內	2	3.0
其他經主管機關公告之情形	2	3.0
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任	1	1.5
因使用試驗用藥物而受害	1	1.5
總計	66	100.0

* 參照藥害救濟法第 3 條、第 13 條各款及主管機關公告規定

本年度經審定之藥害救濟申請案例為 191 件，其中獲得藥害救濟給付之 125 件案例，共涉及 115 項藥物，以 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 編碼系統進行分類，全身性使用之抗生素 (antibacterials for systemic use) 占第一位 (34%)，其次為抗發炎和抗風濕藥 (antiinflammatory and antirheumatic products) 占 14%，其餘分類為抗癲癇藥 (antiepileptics) 占 7%，止痛劑 (analgesics) 及抗分枝桿菌藥 (antimycobacterials) 皆占 4%，如圖二所示。若依藥品品項分析，則以 rifampin/isoniazid/pyrazinamide/ethambutol (單方或複方)、amoxicillin/clavulanate、levofloxacin、celecoxib 案件數為最多 (6 件)，其次為 ceftriaxone、piperacillin/tazobactam 及 sulfasalazine (各 5 件)，如表

四所示。另將藥品不良反應以 MedDRA 器官系統代碼 (System Organ Classes, SOC) 分類，以皮膚及皮下組織疾患 (Skin and subcutaneous tissue disorders) (如：史蒂文生氏 - 強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀等) 共 82 件次為最多 (60.7%)，其次為肝膽疾患 (Hepatobiliary disorders) 11 件次 (8.1%)，免疫系統疾患 (Immune system disorders) 為 10 件次 (7.4%)，位居第三，如表五所示。



圖二 111 年度獲救濟給付案例之藥品類別 (ATC) 統計

表四 107-111 年度經審定予以救濟案例之疑似藥品排名

排名	107 年度	108 年度	109 年度	110 年度	111 年度
1	Allopurinol	Co-trimoxazole	Rifampin/Isoniazid/ Pyrazinamide (單方或複方)	Celecoxib	Rifampin/Isoniazid/ Pyrazinamide/ Ethambutol (單方或複方)、 Amoxicillin/Clavulanate、 Levofloxacin、Celecoxib
2	Diclofenac、 Vancomycin	Ibuprofen、 Sulfasalazine	Celecoxib	Diclofenac、 Sulfasalazine、 Amoxicillin/Clavulanate	Ceftriaxone、 Piperacillin/tazobactam、 Sulfasalazine
3	Lamotrigine、 Levofloxacin、 Piperacillin/Tazobactam	Allopurinol、 Piperacillin/ Tazobactam	Allopurinol、 Amoxicillin、 Diclofenac、 Mefenamic acid	Allopurinol、 Ciprofloxacin、 Cephalexin	Allopurinol、 Lamotrigine、 Diclofenac、 Co-trimoxazole
4	Carbamazepine、 Ibuprofen、 Mefenamic acid、 Rifampin/Isoniazid /Pyrazinamide (單方或複方)	Amoxicillin/ Clavulanate、 Rifampin/Isoniazid /Pyrazinamide (單方或複方)	Carbamazepine、 Levetiracetam、 Oxcarbazepine、 Cephalexin、 Co-trimoxazole、 Meropenem、 Vancomycin、 Sulfasalazine、 Ethambutol	Rifampin/Isoniazid/ Pyrazinamide (單方或複方)、 Ethambutol、 Ibuprofen、 Levofloxacin、 Ampicillin/Sulbactam	Carbamazepine、 Levetiracetam、 Azathioprine、 Ketorolac、Mefenamic acid、Tramadol、 Cefepime、Cefoxitin、 Teicoplanin
5	-	Acetaminophen、 Diclofenac、 Ceftriaxone、 Levofloxacin	-	Esomeprazole、 Iopromide、 Lamotrigine、 Etoricoxib、Nivolumab、 Piperacillin/tazobactam	-

表五 111 年度經審定予以救濟案例之不良反應型態統計 (件次)

所涉及器官系統	性別		次數
	男	女	
Skin and subcutaneous tissue disorders	35	47	82
Hepatobiliary disorders	7	4	11
Immune system disorders	5	5	10
Nervous system disorders	5	3	8
Blood and lymphatic system disorders	3	3	6
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	1	3	4
Metabolism and nutrition disorders	1	2	3
Renal and urinary disorders	1	2	3
Gastrointestinal disorders	0	2	2
Eye disorders	1	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	0	2
Vascular disorders	0	1	1
Psychiatric disorders	0	1	1
總計	61*	74*	135*

* 一案例可能涉及 1 種以上之不良反應型態

111 年度 36 件死亡給付之案例中，有 24 件係因使用藥品後發生嚴重皮膚不良反應，如：史蒂文生氏 - 強生症候群 (SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (TEN)、SJS/TEN 重疊症候群、藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀 (DRESS) 等，其他案例包含 3 件血液及淋巴系統疾患 (例如：全血球減少、血栓性微血管病變)、3 件肝臟疾患 (例如：肝衰竭、肝功能異常)、2 件免疫系統疾患 (例如：過敏性休克)、2 件代謝和營養疾患 (例如：乳酸性酸血症、乳酸中毒)、1 件神經系統疾患 (例如：癲癇)、1 件同時有皮膚和肝膽疾患 (例如：DRESS、急性肝衰竭)。進一步分析這 36 件獲死亡給付之案例，2 件經審議認為個案本身無其他相關已知危險因子，其死亡原因合理認定應與所使用藥品有關聯，符合死亡給付救濟之要件，依藥害救濟給付標準，分別給付 200 萬和 300 萬元；其他案例經審議認為其死亡原因與自身既有疾病 (underlying disease) 之病程延續、高齡相關之器官功能老化或於治療期間出現其他併發症 (complicated syndrome) 等因素較有關聯性，縱然無法排除與藥品無關聯，但藥害事件並非導致個案死亡之主因。故藥害救濟審議委員會秉持從寬救濟之精神，視個案具體情狀暨死亡與使用藥品產生不良反應之關聯程度酌予救濟給付。

111 年 4 件障礙給付之案例中，2 件因使用抗結核藥品後續引起眼睛功能障礙，1 件因使用抗生素和類固醇後續引起神經系統功能障礙，1 件因使用精神治療劑後續引起史蒂文生

氏 - 強生症候群 - 毒性表皮壞死溶解症重疊症候群導致呼吸系統障礙。前述案例均依照「身心障礙者鑑定作業辦法」之規定，經鑑定為不同等級之障礙情形。上述申請障礙類別之案件，3 件經審議認為個案本身無其他相關已知危險因子，其障礙原因應與所使用藥品有關聯，依其障礙等級，給予最高額度給付。1 件經審議認為障礙原因與個案自身既有疾病之病程延續較有關聯，但考量個案具體情狀暨障礙與使用藥品產生不良反應之關聯程度，依其障礙等級，於最高額度範圍內酌予救濟，障礙給付為 67.5 萬元。

至於 85 件嚴重疾病給付案例中，以使用藥品後發生皮膚及皮下組織疾患不良反應（例如：史蒂文生氏 - 強生症候群、毒性表皮壞死溶解症等）者占大多數，有 56 件（占 65.9%）；另因使用抗生素、抗精神病藥品等發生神經系統疾患（例如：腦病變、抗精神病藥物惡性症候群等）有 7 件；因使用抗生素、顯影劑等發生免疫疾患（例如：過敏性休克等）有 5 件；因使用抗結核藥品、生物製劑發生肝膽疾患（例如：藥品性肝傷害）有 4 件；因使用甲狀腺治療藥、免疫抑制劑發生血液和淋巴系統疾患（例如：顆粒性白血球缺乏症等）有 2 件；因使用荷爾蒙藥品而發生呼吸道、胸腔及縱膈腔疾患（例如：肺栓塞）有 2 件；其餘案例為使用非類固醇抗發炎藥（NSAIDs）或顯影劑發生腎臟及泌尿道疾患、使用疾病修飾抗風濕病藥物（disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）發生免疫和肝膽疾患、使用免疫抑制劑發生胃腸道疾患等不良反應，導致住院、延長住院時間且需接受緊急處置以防止永久性損害等具體情狀，符合藥害救濟嚴重疾病給付要件，依個案至醫療機構診療所支出並具有正式收據之必要醫療費用給予救濟。

討論

（一）給付率及救濟金額分析

自民國 88 年至 111 年，藥害救濟申請案件數已達 4,077 件，經藥害救濟審議委員會完成審定者計 3,825 件 [2-20]，符合藥害救濟給付要件者共計 2,278 件，其中死亡、障礙及嚴重疾病給付之案件分別為 660 例（29%）、106 例（5%）、1,512 例（66%），救濟金額共新台幣 5 億 9 仟餘萬元，平均給付率為 59.6%。

111 年度經藥害救濟審議委員會審定之藥害救濟申請案件共 191 件，獲得救濟者為 125 件，給付率為 65.4%，給付金額為 40,605,103 元。111 年度給付案件數與往年相近，惟其救濟給付金額較 110 年度（22,554,249 元）增加。分析其原因，應與 110 年度修正「藥害救濟給付標準」，將藥害事件發生在 110 年 9 月 1 日以後之死亡及障礙給付上限調高至 300 萬元有關。111 年度適用前述修正規定之案件數增加，致使該年度之救濟給付金額較 110 年增加。

近年藥害救濟申請案件之給付率達六成以上，係因藥害救濟審議委員會在審議案件時，

基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨，從寬認定藥害與藥品之關聯性，遇有無法排除不良反應與所使用藥品無關聯者，亦視個案具體情狀暨其與使用藥品產生不良反應之關聯程度酌予救濟。

(二) 不良反應型態及疑似藥品分析

111 年度救濟案例之不良反應型態，依 SOC 分類仍以皮膚及皮下組織疾患 (skin and subcutaneous tissue disorders) 占比最高 (占 60.7%)，第 2 位為肝膽疾患 (hepatobiliary disorders) (占 8.1%)，第 3 位為免疫系統疾患 (immune system disorders) (占 7.4%)，與近年救濟情況相似 [21]。疑似導致藥害的藥品，依 ATC 編碼系統分類後，以全身性使用之抗生素 (antibacterials for systemic use) 占比最高，其次為抗發炎和抗風濕藥 (antiinflammatory and antirheumatic products)，亦與近年的統計資料類似。

分析近年疑似藥品排名 (見表四)，除抗痛風製劑 allopurinol 外，仍以全身性使用之抗生素 (如：amoxicillin/clavulanate、levofloxacin、ceftriaxone、piperacillin/tazobactam、co-trimoxazole 等)、非類固醇抗發炎藥 NSAIDs (如：celecoxib、diclofenac、ketorolac 等)、抗結核藥 [rifampin/isoniazid/pyrazinamide/ethambutol (單方或複方)]、抗風濕藥 (sulfasalazine)、抗癲癇藥 (lamotrigine、carbamazepine、levetiracetam) 之案件數最多。此外，同 110 年度之分析 [20]，111 年度亦有氫離子幫浦阻斷劑 (如 pantoprazole、lansoprazole 等) 引發嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 之藥害救濟申請案 (共 6 件)，以及 4 件因使用癌症免疫檢查點抑制劑療法 (Immune checkpoint inhibitor, 如 nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab) 誘發免疫相關不良事件 (Immune-related adverse events, irAE) 之藥害救濟申請案件，臨床上須持續關注相關藥害事件。

(三) 不予救濟原因分析

分析不予救濟之原因，以申請人主張之藥害「與藥品無相關」者為最多 (共 24 件)，案件數與 110 年度 (25 件) 相似。第二名為「常見且可預期之藥物不良反應」，有 19 件，較 110 年度案件數 (26 件) 減少。「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」則自 110 年的 3 件增加至 11 件，為不予救濟原因的第三名。

進一步分析屬「常見且可預期之藥物不良反應」而不予救濟的案例，以抗腫瘤藥品相關案例為最多 (例如：nivolumab 引起免疫性間質性肺炎、pemetrexed 引起間質性肺炎等)。另分析因「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」(藥害救濟法第 13 條第 8 款、前行政院衛生署 100 年 9 月 28 日署授食字第 1001403071 號函參照) 而不予救濟之案件，包括因腎絲球腎炎使用 azathioprine、因疱疹後多發性神經病變或神經痛使用 carbamazepine 或 oxcarbazepine、因新陳代謝疾患使用 fluoxetine 等案例。

提醒醫療人員，應與病人或家屬充分溝通處方藥品目的、不良反應風險或發生率，於處方後持續監測病況。若為適應症外使用，依行政院衛生署（現衛生福利部）91年2月8日衛署醫字第0910014830號函示藥品「仿單核准適應症外的使用」原則，需事前向病人說明，並取得同意，以維護病人用藥安全及避免可能的醫療爭議。

(四) 留意潛在用藥風險

藥害救濟審議委員會於案件審議過程中，認為有必要提醒或建議醫療院所／相關單位注意之事項，會建請主管機關發文提醒，以維護民眾用藥安全。主管機關依111年度藥害救濟審議委員會會上建議，發文提醒醫療院所或相關單位用藥注意事項共計15件次，其中2件為未對使用抗結核藥品者定期進行肝功能檢查，3件為使用lamotrigine起始劑量過高之案件。

提醒醫療人員在處方抗結核病藥品時，除須留意並追蹤可能發生之嚴重皮膚過敏、肝臟、視力相關不良反應外，針對不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染之病人，在治療結核病前建議為病人開立相關檢查，例如B型肝炎病毒表面抗原（HbsAg）和C型肝炎病毒抗體（anti-HCV Ab）；在治療結核病人前以及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排全血球計數（CBC）、白血球分類計數（WBC）、肝功能相關指數 [AST、ALT、膽紅素（bilirubin）] 等血液及生化檢查，以落實處方前之風險評估及治療期間藥品不良反應監控，維護病人用藥安全 [22]。

此外，依據lamotrigine藥品仿單資訊 [23]，lamotrigine起始劑量過高、增加劑量過快，均可能增加嚴重皮疹不良反應發生率。故提醒臨床醫師，處方使用lamotrigine前，須特別留意給予的起始劑量及增加劑量的時間間隔是否恰當，亦須注意lamotrigine與其他藥品之交互作用（如valproate會降低lamotrigine之代謝而延長其半衰期），須適時調整劑量，以減少嚴重皮疹不良反應的發生風險。

結語

分析111年度經審定予以藥害救濟之案例，以發生嚴重皮膚不良反應占最多數，肝膽疾患和免疫疾患次之。疑似藥品分類則以全身性使用之抗生素最多，其次為抗發炎和抗風濕藥，其餘分類為抗癲癇藥、止痛劑及抗分枝桿菌藥等。希望藉由本年度分析資料，提醒臨床醫師處方相關藥品時，應依照仿單或指引審慎評估其適應症、處方劑量及風險，並進行相關檢驗及監測，後續亦需追蹤檢查是否有不良反應發生。同時，須與病人或其家屬說明清楚藥品不良反應的前兆症狀，以期能在不良反應發生初期及早發現並就醫，若不幸發生嚴重藥害，也能及時提供管道給予協助，保障病人權益。本會將持續根據多年經驗，進行各種藥害救濟宣導與分享，運用多元管道來協助民眾申請藥害救濟，並藉此提供醫療人員及民眾正確訊息，減少醫療糾紛及爭議，共同維護用藥安全。

致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝。

◎ 參考資料：

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003；1：8-11。
2. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004；6：16-19。
3. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2005；9：20-24。
4. 林國華、高純琇、回德仁。94 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2006；13：22-28。
5. 林國華、高純琇、回德仁。95 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2007；17：21-28。
6. 林國華、遲蘭慧、顏秀瓊。96 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2008；21：20-28。
7. 遲蘭慧、林國華、顏秀瓊。97 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2009；25：17-28。
8. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。98 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2010；29：17-28。
9. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。99 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2011；33：18-28。
10. 巫蕙宜、林國華、翁菀菲。100 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2012；37：20-28。
11. 巫蕙宜、遲蘭慧、翁菀菲。101 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2013；37：20-28。
12. 朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏。102 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2014；46：9-16。
13. 朱美蓓、沈若楠、陳文雯、蔡翠敏。103 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2015；49：17-24。
14. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。
15. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。105 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2017；58：10-16。
16. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。106 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2018；62：14-21。
17. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。107 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2019；67：9-15。
18. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。108 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2020；71：4-11。
19. 邱睦涵、簡美夷、陳文雯。109 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2021；74：18-27。
20. 邱睦涵、簡美夷、陳文雯。110 年度藥害救濟審議案例分析。藥品安全簡訊，2022；78：6-16。
21. 歷年藥害救濟統計資料。取自 <https://www.tdrf.org.tw/apply04/>，瀏覽日期：2023/2/18。
22. 結核病診治指引（第七版），衛生福利部疾病管制署，2022 年 3 月。
23. Lamictal® (lamotrigine) 中文仿單 (衛署藥輸字第 020509 號、衛署藥輸字第 020510 號)。

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

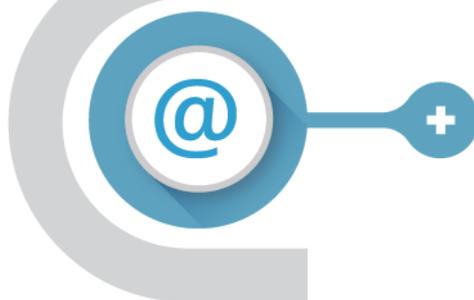
<http://www.tdrf.org.tw>

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：毛蓓領、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