

111 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

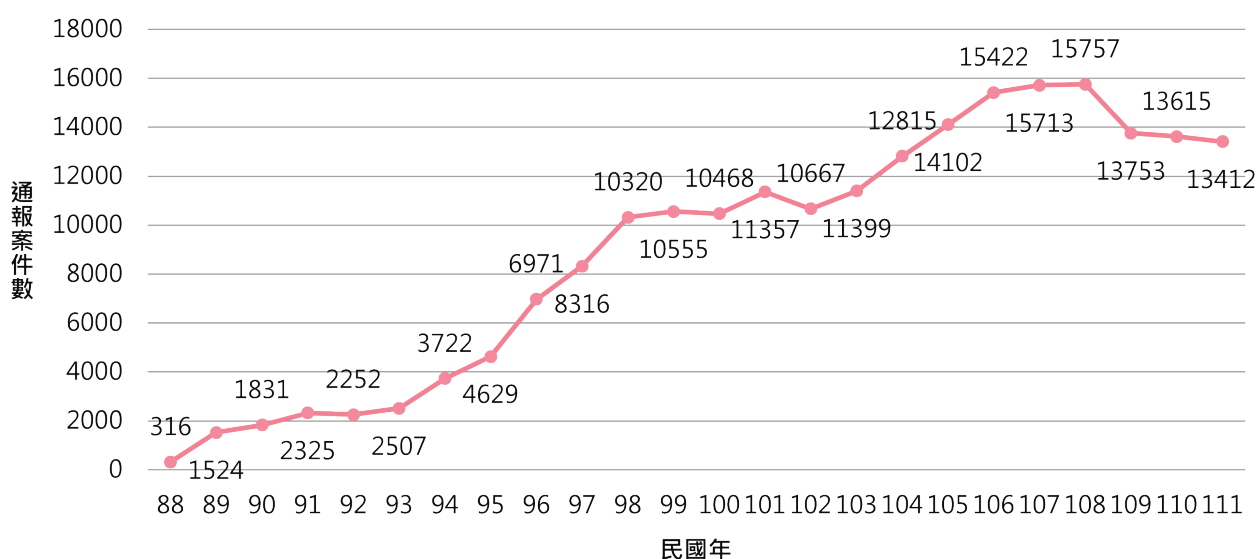
施維宜、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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（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

111 年度通報案件分析

111 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 13,412 件。不良反應通報來源以醫療人員為主，占 69.08%，廠商通報案件占 28.90%，來自民眾的通報則有 21 件。藥師為醫療機構通報的主要窗口，占有所有通報者的 63.83%。不良反應通報個案以女性占 53.09%，略高於男性；於明確提供年齡的部分，個案年齡主要為 40~79 歲的中老年病患，共占有所有通報案件的 57.47%，小於 10 歲之兒童個案占 1.32%，而大於 80 歲的通報個案則占 9.91%，另有 8.08% 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 52.55% 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 28.25%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 6.58%（表一）。

表一 111 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	9,265	69.08
藥師	8,561	63.83
醫師	592	4.41
其他醫療人員	112	0.84
廠商	3,876	28.90
民眾	21	0.16
其他	250	1.86
個案性別		
女	7,120	53.09
男	5,690	42.42
未知	602	4.49
個案年齡		
提供明確年齡 (歲)		
0-9	177	1.32
10-19	230	1.71
20-29	575	4.29
30-39	808	6.02
40-49	1,335	9.95
50-59	1,990	14.84
60-69	2,496	18.61

表一 111 年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料 (續)

	案件數	百分比 (%)
70-79	1,887	14.07
80-89	1,071	7.99
大於等於 90	257	1.92
異常值	20	0.15
提供年齡級距		
胎兒：尚未出生	1	0.01
新生兒：小於 1 個月	2	0.01
嬰兒：1 個月至 1 歲	7	0.05
兒童：1 歲至 12 歲	32	0.24
青少年：12 歲至 18 歲	20	0.15
成人：18 歲至 64 歲	920	6.86
老年人：大於 65 歲	521	3.88
未知	1,063	7.93
通報之不良反應嚴重性		
死亡	680	5.07
危及生命	202	1.51
導致病人住院或延長病人住院時間	1,678	12.51
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)	3,789	28.25
胎兒先天性畸形	3	0.02
非嚴重不良反應	7,048	52.55
年度總案件	13,412	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。以抗腫瘤製劑、眼科用藥、顯影劑、抗生素、非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)、全身性荷爾蒙製劑 (非性激素與胰島素) 等藥品為主，其中又以 bevacizumab、ranibizumab、iopromide、piperacillin/tazobactam、iohexol 為前 5 名通報之可疑藥品。

表二 111 年度案件中前 20 名通報之可疑藥品

藥品	通報數	百分比 (%)
bevacizumab	360	2.14
ranibizumab	295	1.75
iopromide	279	1.66
piperacillin/tazobactam	279	1.66
iohexol	253	1.50
diclofenac	206	1.22
teriparatide	204	1.21
celecoxib	203	1.20
cisplatin	187	1.11
pembrolizumab	174	1.03
vancomycin	170	1.01
levofloxacin	169	1.00
rituximab	164	0.97
ciprofloxacin	162	0.96
docetaxel	156	0.93
nivolumab	156	0.93
ceftriaxone	152	0.90
rivaroxaban	148	0.88
oxaliplatin	146	0.87
paclitaxel	145	0.86
小計	4,008	23.78
總計 *	16,858	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 111 年底止，嚴重案件中依優先順序已完成 4,005 件通報案件之評估 (表三)。當中可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 59.74%。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 27.90%。

表三 111 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 (%)
相關性評估		
幾乎確定	4	0.04
極有可能	337	3.53
可能	5,702	59.74
存疑	743	7.78
不相關	96	1.01
資料不全	1,571	16.46
無法評估 *	1,092	11.44
總計 **	9,545	100.00

* 無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對。

** 由於評估係針對通報案件中之所有藥品與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的相關性評估結果。

另以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析嚴重不良反應案件中的通報可疑藥品 (表四)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見 (占 41.08%)，抗感染用藥次之 (占 17.27%)，神經系統用藥第三 (占 7.02%)，這三類藥品約占所有嚴重通報案件可疑藥品的 65.37%。

表四 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件之可疑藥品 ATC 分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	3,580	41.08
Antiinfectives for systemic use	1,505	17.27
Nervous system	612	7.02
Musculo-skeletal system	499	5.72
Blood and blood forming organs	445	5.11
Alimentary tract and metabolism	419	4.81
Systemic hormonal preparations	370	4.25
Sensory organs	360	4.13
Cardiovascular system	350	4.02
Various	318	3.65
Genito urinary system and sex hormones	87	1.00

表四 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報案件之可疑藥品 ATC 分類 (續)

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Respiratory system	84	0.96
Dermatologicals	46	0.53
Antiparasitic products, insecticides and repellents	39	0.45
總計 *	8,714	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。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類分析已評估之嚴重不良反應案件之通報症狀 (表五)，以皮膚及皮下組織 (23.36%)、全身及注射部位 (12.56%)、血液及淋巴系統 (10.98%)、腸胃道 (7.77%) 相關症狀居多。

表五 111 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	2,230	23.36
General disorders and administration site conditions	1,199	12.56
Blood and lymphatic system disorders	1,048	10.98
Gastrointestinal disorders	742	7.77
Nervous system disorders	664	6.96
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	509	5.33
Infections and infestations	385	4.03
Investigations	352	3.69
Immune system disorders	315	3.30
Injury, poisoning and procedural complications	297	3.11
Metabolism and nutrition disorders	276	2.89
Hepatobiliary disorders	260	2.72
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	224	2.35
Vascular disorders	209	2.19
Renal and urinary disorders	190	1.99
Cardiac disorders	188	1.97
Musculoskeletal and connective tissue disorders	148	1.55
Eye disorders	147	1.54

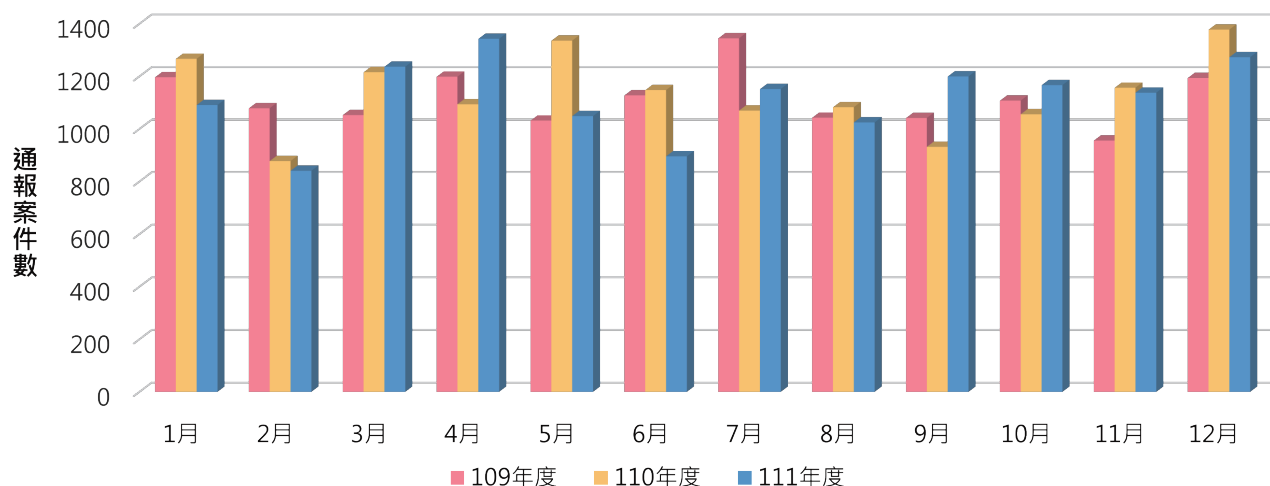
表五 111 年度上市後嚴重藥品不良反應通報症狀之器官系統分類 (續)

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Psychiatric disorders	52	0.54
Endocrine disorders	39	0.41
Reproductive system and breast disorders	27	0.28
Surgical and medical procedures	20	0.21
Congenital, familial and genetic disorders	9	0.09
Ear and labyrinth disorders	8	0.08
Social circumstances	4	0.04
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2	0.02
Product issues	1	0.01
總計 *	9,545	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

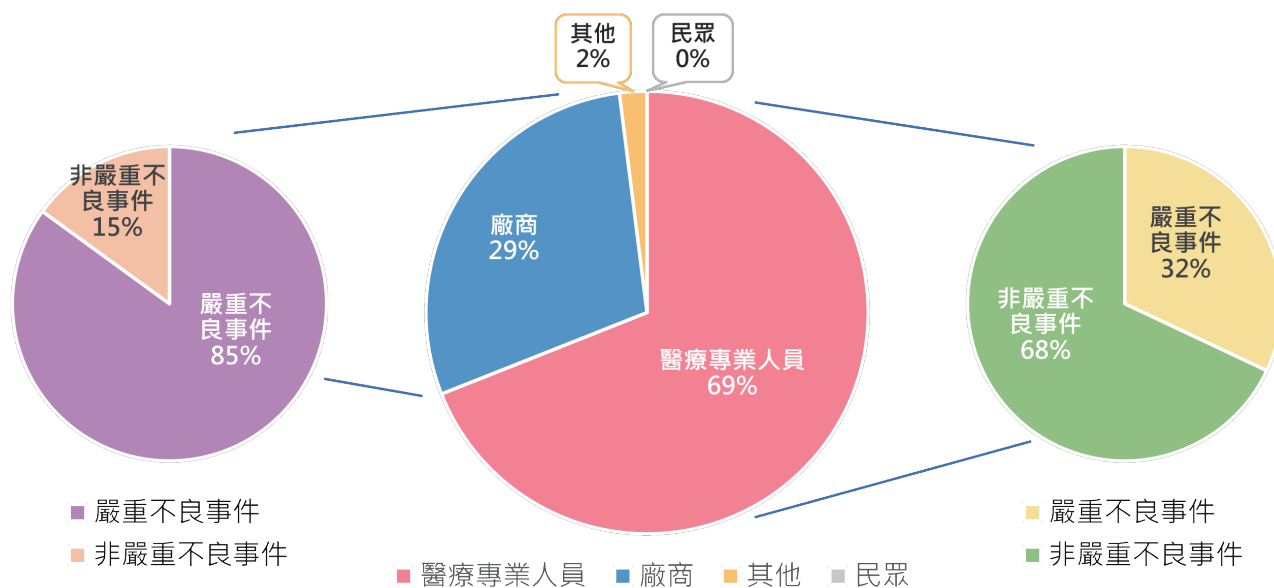
我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」開始實施以來，通報案件數從 2,200 件逐步提升至 111 年度的 13,412 件，顯示我國在通報數量部分已達相當程度，近年的通報案件數均維持在 1 萬件以上。然而 111 年度的通報量相較於去年減少近 200 件，可能與嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 疫情期間，民眾避免前往醫療院所，導致醫療利用率下降、處方量減少、不良反應發生情形減少有關。除醫院端外，廠商通報之不良反應案件大多仰賴一線醫療人員告知，疫情期間實施醫療院所人員管制亦影響相關資料之蒐集。近三年通報案件數比較可參考圖二。



圖二 109-111 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 69.08%，其中又以藥師占最多數（63.83%）。然而探其原始通報來源則發現多來自醫師（42.22%）與其他醫療人員（21.72%），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品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；在醫師通報方面，與 108 年度（0.72%）、109 年度（2.70%）、110 年度（3.34%）相比，111 年度醫師通報率（4.41%）仍呈上升趨勢，顯示藥品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（67.71%）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、腹瀉等），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（如上市 5 年內藥品）、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。

在廠商通報部分，通報案件數逐年增加，111 年度廠商通報案件數達 3,876 件，占總通報案件之 28.90%，雖以通報嚴重案件（死亡、危及生命、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資料不全、無法評估或不適用相關性評估者占大宗。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 111 年度醫療專業人員及廠商通報之不良反應與案件嚴重度分析

通報案件的個案年齡分布與以往相同，其中屬老年者（年齡 >65 歲）共占 36.44%，分析此年齡層案件通報的可疑藥品，以全身性荷爾蒙製劑（非性激素與胰島素）占最多數（表六），前 5 名通報之可疑藥品分別為 teriparatide、ranibizumab、piperacillin/tazobactam、bevacizumab 與 rivaroxaban。其中 teriparatide 用於骨質疏鬆治療、ranibizumab 為黃斑部病變與視網膜病變之治療藥物，此類疾病皆好發於老年族群。

表六 111 年度個案年齡大於 65 歲之案件通報可疑藥品前 10 名

藥品	通報數	百分比 (%)
teriparatide	198	1.17
ranibizumab	188	1.12
piperacillin/tazobactam	159	0.94
bevacizumab	134	0.79
rivaroxaban	127	0.75
celecoxib	81	0.48
nivolumab	81	0.48
pembrolizumab	68	0.40
rituximab	67	0.40
vancomycin	66	0.39
小計	1,169	6.93

111 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 (633/680 件)，然有 85.94% 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。111 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 4 件，經食品藥物管理署決議，公告 4 件仿單變更與發布 1 則風險溝通表。詳細內容可參考表七。

表七 111 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
midostaurin	drug interaction	<p>含 midostaurin 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> 「警語及注意事項」段落加刊 midostaurin 併用強效 CYP3A4 誘導劑相關安全性資訊。 「交互作用」段落刊載可能影響 midostaurin 血中濃度之 CYP3A4 誘導劑 / 抑制劑藥品，及修訂相關藥動學資料內容。
azathioprine	bone marrow suppression	<p>含 azathioprine 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> 「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。 發布風險溝通表提醒臨床醫療人員及民眾注意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，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，在使用 azathioprine 時須密切監測病人之血球計數等安全資訊。
torasemide	Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis	<p>含 torasemide 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> 「副作用 / 不良反應 - 上市後經驗」段落加刊「曾發生嚴重皮膚不良反應，包含史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)」之安全性資訊。

表七 111 年度死亡再評估案件與風險管控措施決議 (續)

藥品	不良反應	風險管控措施決議
methotrexate	neutropenia, thrombocytopenia, and oral ulcer	<p>含 methotrexate 成分藥品之中文仿單應於</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「禁忌」處：統一系列入「嚴重腎功能不全 (CrCl 小於 10 mL/min)。」 • 「用法及用量」處：修訂腎功能不全病人之劑量調整內容，並加刊腎功能不全者 (CrCl 小於 60 mL/min 均應嚴密監控毒性反應的發生等相關敘述。 • 「警語及注意事項」處：統一新增高劑量之 leucovorin 救援療法及腫瘤 / 非腫瘤疾病是否補充葉酸或 leucovorin 之使用建議等相關安全資訊。 • 「過量」處：使用過量後預期發生毒性反應，建議所使用之 calcium folinate 劑量應相等於或高於 methotrexate 之施用劑量，且應儘速給予等相關安全資訊。

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。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，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。