



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

2024 June vol.86

藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter

藥政新訊

- 一. 含valproate相關成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二. Statin類藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三. 含topiramate成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.5
- 四. 含baclofen成分之口服劑型藥品安全資訊風險溝通表.....p.7
- 五. 藥品嚴重不良反應通報辦法修正條文.....p.9

藥學新知

- 一. CAR-T細胞治療引發之常見不良反應：細胞激素釋放症候群.....p.11

專題文章

- 一. 112年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析.....p.14
- 二. SJS / TEN之兒童及少年族群藥害救濟案例分析.....p.25



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

含 valproate 相關成分藥品安全資訊 風險溝通表

歐洲藥品管理局 EMA、瑞士 Swissmedic、英國 MHRA 於 2023 年 8 月陸續針對母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童發生神經發育障礙 (neurodevelopmental disorders) 之風險發布安全資訊。

1. Valproate 相關成分藥品被核准用於治療癲癇和 / 或雙向情緒障礙症。一項分析來自丹麥、瑞典、挪威等北歐國家之登記資料庫數據之回溯性觀察型研究初步結果顯示，相較於使用抗癲癇藥品 lamotrigine 或 levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童 (年齡範圍 0 至 11 歲) 發生神經發育障礙之風險；然此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中。
2. 歐洲藥品管理局 EMA、瑞士 Swissmedic 及英國 MHRA 目前皆正在針對此潛在風險進行評估。
3. 瑞士 Swissmedic 已預防性修訂 valproate 相關成分藥品之仿單，於「警告及注意事項」、「懷孕、哺乳」等段落加刊前述風險之相關安全性資訊，並預計於仿單及病人用藥須知中新增加註育齡男性用藥之黑框警語。
4. 針對上述風險，歐洲藥品管理局 EMA 及英國 MHRA 已發布警訊，提醒男性病人不應在諮詢醫師前自行停藥，惟目前暫未採取其它風險管控措施，將待評估作業完成後再行公布。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 valproate 相關成分藥品許可證共 31 張，其中文仿單於「警語及注意事項」段落刊載「Valproate 有高度的致畸性，且胎兒在子宮中曝露於 valproate 有導致先天性畸形和神經發育缺陷的高度風險」；於「特殊族群注意事項」段落刊載「懷孕：不論 valproate 單藥治療或併用其他抗癲癇藥物之 valproate 多藥治療經常與懷孕的異常結果有關。現有的資料顯示，相較於沒有暴露於 valproate 的族群，valproate 單藥治療及多藥治療有較高的風險會導致重大先天畸形及神經發育缺陷」，**惟未刊載母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能會增加其孩童發生神經發育障礙風險之安全性資訊。**
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. 歐洲藥品管理局 EMA、瑞士 Swissmedic 及英國 MHRA 正在評估含 valproate 相關成分藥品相關數據，包括一項回溯性觀察型研究，初步結果顯示，相較於使用 lamotrigine 或 levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙的風險。
2. 此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中，目前仍在進行全面性重新評估作業中，尚未有最終結論。
3. 建議對正在服用含 valproate 相關成分藥品的男性病人進行衛教，除非醫師建議否則不得自行停藥。
4. 女性於妊娠期間使用 valproate 相關成分藥品亦可能導致其孩童具有出生缺陷及神經發育障礙等重大傷害之風險，應持續遵循現行對於女性病人懷孕的預防性風險管理措施。

病人應注意事項

1. 在尚未諮詢您的處方醫師之前，請勿自行停用含 valproate 相關成分藥品，或自行改變劑量；若您在沒有醫師的建議之下停藥，可能導致疾病的症狀惡化。
2. 母親受孕時，父親正使用含 valproate 相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加孩童神經發育障礙的風險；而女性於懷孕期間服用含 valproate 相關成分藥品，可能導致孩童發生出生缺陷及神經發育障礙的重大風險，故正值生育年齡之女性 / 男性病人，用藥前應諮詢專業醫療人員，並採行有效之避孕措施；如發現可能懷孕或計畫懷孕，請告知您的醫師，醫師將會重新評估對您的治療。
3. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>
2. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat.html>
3. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-re-analysis-of-study-on-risks-in-children-of-men-taking-valproate>

Statin 類藥品安全資訊風險溝通表

2023 / 9 / 26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布使用 statin 類藥品 (包含 atorvastatin、fluvastatin、lovastatin、pitavastatin、pravastatin、rosuvastatin、simvastatin 等成分之單 / 複方藥品) 可能導致重症肌無力之發生或惡化相關風險之安全資訊。

1. 英國 MHRA 於 1995 / 6 / 14 至 2023 / 6 / 19 期間，共接獲 10 例疑似使用 statin 類藥品後發生重症肌無力之不良反應通報案例，通報的可疑藥品包含 simvastatin、atorvastatin 及 pravastatin，然相對於 statin 類藥品廣泛的使用，這類不良反應案例十分罕見。
2. 經分析上述 10 例通報案例，其通報年齡中位數為 66 歲 (範圍介於 40 ~ 89 歲，多數為 60 歲以上)，通報症狀包含複視、言語與吞嚥困難、四肢無力及呼吸短促，從開始用藥至發生不良反應的時間介於數天至 3 個月；其中有 3 名個案為原有重症肌無力之症狀復發或惡化；另有 1 名個案再次使用 statin 後，又再次發生重症肌無力症狀。在這 10 例通報案例中共有 4 名個案需要住院治療，而多數個案不良反應結果為恢復中或已恢復；目前未接獲於英國境內死亡之案例通報。
3. 英國 MHRA 表示現有證據仍無法評斷不同 statin 成分、不同治療期間或不同藥品劑量對於發生重症肌無力風險之影響，亦無法得知在使用 statin 後新發生的重症肌無力屬於暫時性或永久性情形。
4. 近期一項歐洲醫藥管理局藥品安全監視與風險評估委員會 (EMA-PRAC) 的評估報告，建議於 statin 類成分藥品仿單新增關於新發生之重症肌無力或既有重症肌無力惡化相關風險之警語。英國藥物安全監視專家諮詢委員會 (Pharmacovigilance Expert Advisory Committee, PEAG) 經評估後，同意 EMA-PRAC 評估報告之建議，建議英國 MHRA 將此新的風險資訊告知醫療人員及民眾。此外，重症肌無力管理國際共識指引 (International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis, 2020 年版本) 中，亦已提及 statin 類藥品可能罕見地導致重症肌無力之發生或惡化相關風險。
5. 英國 MHRA 現正更新所有 statin 類藥品仿單，將重症肌無力及眼肌型肌無力症增列為發生頻率未知之不良反應，並同時加刊新的警語。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准 statin 類藥品許可證共 184 張 (ATC code : C10AA)，成分包括 simvastatin、atorvastatin、fluvastatin、lovastatin、pitavastatin、rosuvastatin 及 pravastatin 等，該等藥品中文仿單於「警語及注意事項」或「副作用 / 不良反應」段落刊載「可能會造成肌肉病變 (肌肉疼痛、壓痛或無力，並伴隨肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 濃度超

過正常值上限十倍)和橫紋肌溶解症」、「衰弱無力」等內容，惟未明確刊載重症肌無力或眼肌型肌無力症相關安全性資訊。

2. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 國際間曾有少數疑似使用 statin 類藥品後新發生重症肌無力、既有重症肌無力惡化或發生眼肌型肌無力症之案例報告。目前不良反應的發生頻率未知，但相對於 statin 類藥品廣泛的使用，這類案例十分罕見。
2. 從目前接獲的案例中可觀察到，多數個案在停用 statin 類藥品後恢復，但仍有少部分個案的症狀仍持續。另曾有個案於再次使用相同或另一種 statin 類藥品後症狀再復發的案例報告。
3. 請告知原先患有重症肌無力之病人於使用 statin 類藥品治療期間，應對於症狀惡化有所警覺，而疑似因使用 statin 類藥品後出現新發生重症肌無力的病人應轉介至神經專科，並評估此類病人用藥之臨床風險效益，必要時，停止 statin 治療。

病人應注意事項

1. Statin 類藥品是降低心血管疾病（如心絞痛、心肌梗塞和中風）風險的重要藥品，請勿在未諮詢處方醫師前自行停藥。
2. 若您有重症肌無力或眼肌型肌無力症病史，請於開始 statin 類藥品治療前告知您的處方醫師。
3. 若於用藥期間出現活動後手腳無力、複視、眼瞼下垂、吞嚥困難或呼吸短促等症狀時，請告知醫療人員；若出現嚴重呼吸或吞嚥困難，應立即尋求醫療協助。
4. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-very-infrequent-reports-of-myasthenia-gravis>

含 topiramate 成分藥品安全資訊 風險溝通表

2023 / 9 / 1 歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視與風險評估委員會 (PRAC) 發布安全警訊，說明懷孕期間使用 topiramate 成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙 (neurodevelopmental disorders) 之風險，並建議採取新的管控措施。

1. 含 topiramate 成分藥品在歐盟被核准用於治療癲癇和預防偏頭痛。已知於懷孕期間使用 topiramate 會導致胎兒嚴重的先天畸形 (birth defect)；目前歐盟限縮 topiramate 於懷孕期間不得用於預防偏頭痛，育齡女性使用 topiramate 時應採用有效的避孕措施。
2. 經 EMA-PRAC 評估現有數據，包含近期的三項觀察性研究，其中兩項研究採用之數據大多數來自相同的資料庫，結果顯示相較於未使用抗癲癇藥品之具癲癇病史的母親，於懷孕期間服用 topiramate 治療癲癇者，其所生的孩童發生神經發育障礙之風險增為 2 至 3 倍，特別是自閉症類群障礙 (autism spectrum disorder)、智能障礙 (intellectual disability) 及注意力缺陷過動症 (attention deficit hyperactivity disorder) 之風險。
3. EMA-PRAC 目前建議除非沒有其他合適的治療方式，否則懷孕期間不應使用 topiramate；另建議採取其他的風險管理措施，如藉由妊娠預防計劃 (pregnancy prevention program) 以提醒育齡女性有關懷孕期間服用 topiramate 之風險，以及在用藥期間採取有效避孕措施之必要性，避免孩童在子宮內暴露 topiramate。
4. EMA 將更新含 topiramate 成分藥品仿單，以加強前述風險之警示及應採取的措施，另將提供醫療人員及病人有關懷孕期間使用 topiramate 風險之衛教資料，並於每個藥盒內附有病人的警示小卡以及在產品外包裝加註醒目的警語。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 topiramate 成分藥品許可證共 29 張，其中文仿單核准適應症為「用於成人及兩歲以上兒童局部癲癇或併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於 PARTIAL ONSET SEIZURE 病患之單一藥物治療、預防偏頭痛」；惟未刊載用在懷孕婦女可能增加其兒童的神經發育障礙、自閉症類群障礙、智能障礙、注意力缺陷過動症等之風險。
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. 已知懷孕婦女使用 topiramate 會導致嚴重的胎兒先天畸形及生長遲滯。最近的研究數

據顯示，懷孕期間使用 topiramate 可能會增加兒童的神經發育障礙風險。故懷孕期間僅在預期利益超過對胎兒的可能傷害時，才能使用 topiramate。醫療專業人員應確認所有可能懷孕的病人充分了解懷孕期間服用 topiramate 之風險。

2. 對具生育能力的婦女進行治療與諮商時，處方醫師應權衡治療的效益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要在懷孕期間使用 topiramate，或病人在用藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。
3. 使用 topiramate 於育齡女性之治療，建議由具癲癇或偏頭痛治療經驗的醫師進行起始治療與監督。

病人應注意事項

1. 胎兒於子宮內接觸含 topiramate 成分藥品可能會導致先天畸形，且暴露 topiramate 的新生兒於出生時可能會比預期的體型更小、體重更輕。在子宮內暴露於 topiramate 還可能增加大腦功能發育問題的風險，如自閉症類群障礙、智能障礙及注意力缺陷過動症。
2. 若您於用藥期間計畫懷孕，請諮詢您的醫師。若您正在服用 topiramate 治療癲癇，請勿在未諮詢醫師的情形下停藥，因可能會對您或您的胎兒造成傷害。若您已懷孕或認為可能懷孕，請立即告知醫師。
3. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>

含 baclofen 成分之口服劑型藥品 安全資訊風險溝通表

2023 / 10 / 19 澳洲藥物管理局 (TGA) 發布警訊，應對使用含 baclofen 成分藥品可能導致病人有自殺意念或自殺相關不良反應之風險保持警覺。

1. 含 baclofen 成分藥品於澳洲核准之適應症為「抑制由多發性硬化症、脊髓損傷導致四肢僵硬或膀胱功能障礙引起之肌肉痙攣」；惟處方醫師可能於適應症外的情況使用該藥品。
2. 澳洲 TGA 經評估近期接獲使用該藥品之兩件死亡案例，發現適應症外使用高劑量 baclofen 治療酒精使用障礙 (alcohol use disorder) 時，可能使病人發生自殺之風險增加。
3. 澳洲 TGA 已更新含 baclofen 成分之口服劑型藥品仿單及用藥須知，修訂身心及神經系統疾病之警語內容，包括新增：曾接獲使用 baclofen 的病人發生自殺或與自殺相關事件，尤其用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症 / 躁症 / 瞻妄、曾有自殺意念或藥品濫用史之病人，可能使自殺風險增加；亦曾發生誤用、濫用、藥物依賴之案例；建議醫療人員應密切監測等。
4. 澳洲仿單已加註 baclofen 最佳的療效劑量範圍為每日 30 至 75 毫克，但有些住院病人之每日劑量可能需要達 100 毫克。
5. 澳洲 TGA 此次安全資訊僅針對含 baclofen 成分口服劑型藥品，不包括脊髓腔內注射使用之含 baclofen 成分藥品。

食品藥物管理署說明

1. 我國核准含 baclofen 成分之口服劑型藥品許可證共 28 張，核准適應症為「限於脊髓和大腦疾病或損傷引起的肌肉痙攣」，其中文仿單於「用法用量」處已刊載「通常成人初期量每日 3 次，每次服用 5 mg，視症狀之須要每隔四日每日可增量 15 mg，至每日 3 次，每次服用 20 mg，或至呈現療效為止，但一日劑量不可超過 80 mg。」；於「注意事項」處刊載「慎重投予：有精神障礙患者」及「副作用：精神神經系：偶有嗜眠、頭痛、頭重、知覺異常 (麻木)、筋肉痛、鎮靜、抑鬱、意識障害、幻覺、情緒不安定...；依存性：幻覺、錯亂」等安全性資訊，惟未刊載自殺意念或自殺、藥物依賴等不良反應；患有精神疾病、酗酒障礙及藥物濫用史之病人可能會使發生與自殺相關之風險增加等風險資訊。
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. 國外曾接獲使用 baclofen 的病人發生自殺或與自殺相關事件，以及誤用、濫用、藥物依賴之案例，應密切注意及謹慎用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症 / 躁症 / 瞻妄、曾有自殺意念或藥品濫用史的病人。
2. 請提醒病人及照護者須持續注意，倘用藥期間發生臨床症狀惡化、自殺行為或意念、行為異常變化等，應立即尋求醫療協助。
3. 若使用高劑量 baclofen，可能使發生自殺相關之風險增加，應密切注意病人之情形。

病人應注意事項

1. 若您曾患有酗酒、身心症、思覺失調症、憂鬱症 / 躁症 / 瞻妄、曾有自殺意念或藥品濫用史，請於就醫時告知處方醫師。
2. 若您於服藥期間出現病症惡化、自殺意念或行為、行為異常變化等，請立即尋求醫療協助。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/be-alert-if-you-are-taking-baclofen-high-doses>

藥品嚴重不良反應通報辦法修正條文

113 年 3 月 28 日 衛授食字第 1131400449 號

- 第一條 本辦法依藥事法第四十五條之一規定訂定之。
- 第二條 本辦法所稱藥品嚴重不良反應，指因使用藥品致生下列各款情形之一者：
- 一．死亡。
 - 二．危及生命。
 - 三．永久性殘疾。
 - 四．胎兒、嬰兒先天性畸形。
 - 五．病人住院或延長病人住院時間。
 - 六．其他可能導致永久性傷害之併發症。
- 第三條 醫療機構、藥局，及取得藥品製造或輸入許可之藥商（以下簡稱藥商）知悉前條藥品嚴重不良反應時，應至中央衛生主管機關指定之網路系統，填具通報表，通報中央衛生主管機關。
- 前項通報，必要時，得先以口頭、電話、傳真或電子郵件方式為之，並應依第六條或第七條所定期限，完成前項網路通報。
- 前二項通報，中央衛生主管機關認通報內容未盡明確或完整者，得令通報者限期補正。
- 第四條 前條通報表之填具，得逕依國際醫藥法規協和會（The International Council for Harmonisation，ICH）之電子傳輸標準化格式為之。
- 第五條 第三條之通報，其內容應包括下列事項：
- 一．通報人姓名、聯絡方式及其服務單位之名稱、地址。
 - 二．藥品嚴重不良反應發生日期及知悉日期。
 - 三．知悉藥品嚴重不良反應資訊來源。
 - 四．病人識別代號、性別，及年齡或出生日期。
 - 五．病人用藥資訊。
 - 六．藥品嚴重不良反應之類別、症狀及相關描述。
- 第六條 醫療機構及藥局為第三條第一項之通報，應依下列期限辦理：
- 一．第二條第一款及第二款：自知悉之次日起七日內。
 - 二．第二條第三款至第六款：自知悉之次日起三十日內。醫療機構及藥局辦理前項通報，得要求藥商提供產品相關資料，藥商不得規避、妨礙或拒絕。
- 第七條 藥商為第三條第一項之通報，應於知悉通報事由之次日起十五日內完成。

- 第 八 條 中央衛生主管機關接獲醫療機構及藥局通報藥品嚴重不良反應後，得將相關通報資料轉知藥商。
- 藥商接獲中央衛生主管機關前項轉知後，有新增、更新或補充通報資料者，準用第三條第一項、第二項及前條關於通報之規定。
- 第 九 條 藥商知悉藥品嚴重不良反應時，應主動調查及評估通報資料之成因相關性。
- 藥商依前項調查及評估結果，發現未預期或超出預期發生頻率之藥品嚴重不良反應，或有新增或變更禁忌、使用限制之必要者，應依藥品安全監視管理辦法第六條規定辦理。
- 第 十 條 醫療機構、藥局及藥商應保存藥品嚴重不良反應相關文件、資料；其保存期間如下：
- 一． 醫療機構及藥局：至少五年。
 - 二． 藥商：至藥品製造或輸入許可效期屆滿後五年。
- 中央衛生主管機關得要求醫療機構、藥局及藥商提供前項文件、資料；醫療機構、藥局及藥商不得規避、妨礙或拒絕。
- 第十一條 醫療機構、藥局及藥商，依本辦法蒐集、處理或利用個人資料時，應依個人資料保護法及其相關法規規定辦理。
- 第十二條 本辦法所定通報之受理、要求補正或提供相關文件、資料，中央衛生主管機關得委任所屬機關或委託相關機關（構）、法人或團體辦理。
- 第十三條 本辦法自中華民國一百十四年一月一日施行。

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（1100 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

CAR-T 細胞治療引發之常見不良反應： 細胞激素釋放症候群

王雅賢
花蓮慈濟醫院

嵌合抗原受體 (Chimeric antigen receptor ; CAR) T 細胞療法為新一類免疫治療，近期逐漸被使用在難治性或復發性之血液癌症，如非何杰金氏淋巴瘤、急性淋巴性白血病與多發性骨髓瘤。CAR-T 細胞治療透過基因修飾方式，使 T 細胞表面表現出能識別腫瘤表面抗原之受體；透過帶有專一性受體之毒殺型 T 細胞及記憶型 T 細胞，發揮抗腫瘤免疫反應。而在取得治療效果時，亦可能發生嚴重、甚至致命之毒性，最常見之不良反應為細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome ; CRS)，本文將介紹其病理生理學、風險因子、臨床症狀、分級與處置方式。

CRS 根據美國移植和細胞治療學會 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy ; ASTCT) 定義¹，是內源性或輸注的 T 細胞和 / 或免疫作用細胞活化及參與所產生的超生理 (supraphysiologic) 反應。臨床徵狀包含發燒、低血壓、心跳加快、缺氧與寒顫，亦可能導致心臟、肝臟及腎臟功能受損。在 CAR-T 治療下，CRS 的發生率為 30-100%，其中第三級以上之 CRS 佔比為 10-30%²。CRS 通常發生在細胞輸注後 1 至 14 天內 (中位數 2-3 天)，並可能持續 1 至 10 天。

CRS 之病理生理學為免疫作用細胞過度活化，釋放出發炎性細胞激素而導致上皮細胞受損與毛細血管滲漏，進而造成血液動力學不穩定及器官功能受損³。CAR-T 細胞活化會釋放細胞激素 IFN- γ 和 TNF- α ，並進一步刺激促發炎性 (pro-inflammatory) 細胞激素釋放，如 IL-6、IL-1、IFN- γ 、IL-10 等。而 CRS 風險因子包含腫瘤負荷、併發感染、CAR-T 細胞劑量及淋巴細胞清除化療 (lymphodepleting chemotherapy) 之強度²。

表一 ASTCT 細胞激素釋放症候群共識分級¹

分級	第一級	第二級	第三級	第四級
發燒	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^a			
合併				
低血壓	無	不需使用升壓劑	需要使用升壓劑 (可用或不用血管加壓素)	需要使用多種升壓劑 (不含血管加壓素)
及 / 或 ^b				
缺氧	無	需要以鼻導管或吹氣方式提供低流量氧氣 ($\leq 6\text{L/min}$)	需要以鼻導管、氧氣罩、非再吸入型面罩或 Venturi 面罩提供高流量氧氣 ($>6\text{L/min}$)	需要以正壓提供氧氣 (如 CPAP、BiPAP、插管及機械式呼吸輔助)

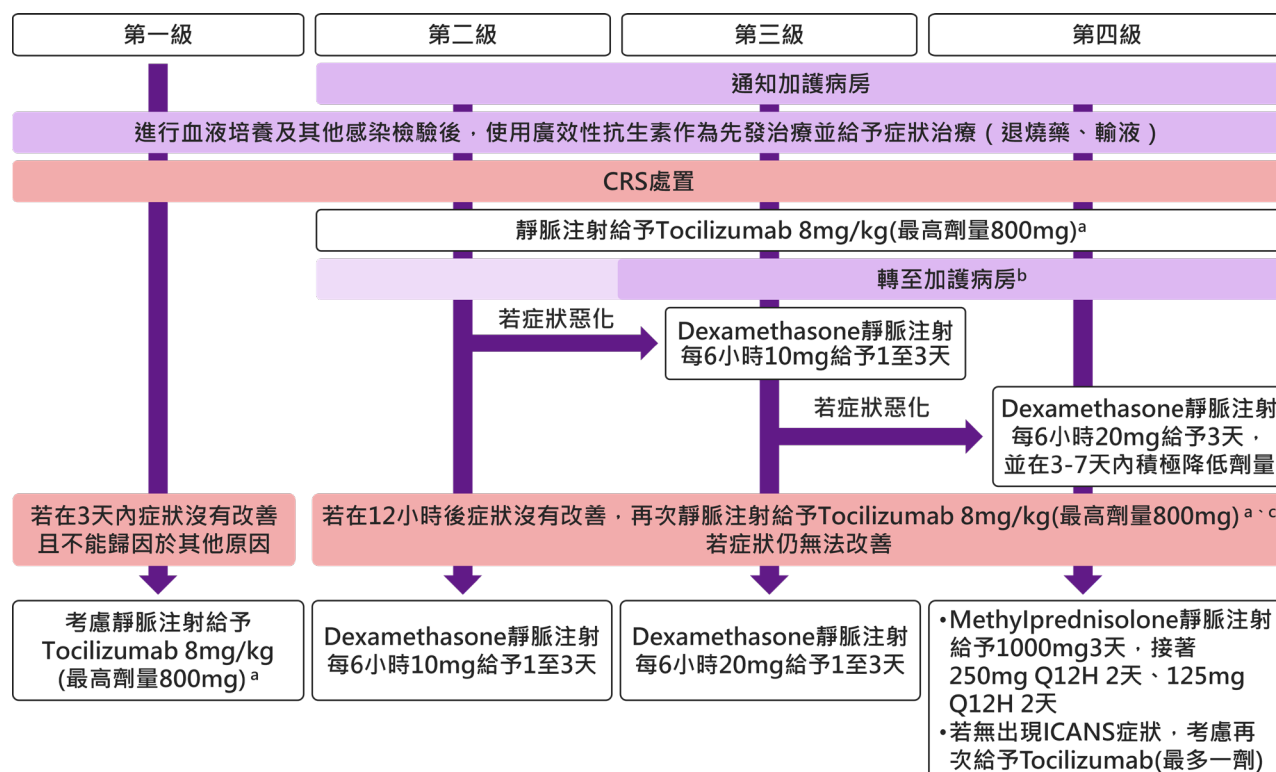
^a 發燒的定義是體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，且不能歸因於任何其他原因。在接受退燒藥或抗細胞激素療法（如：tocilizumab 或類固醇）治療之 CRS 的病人，發燒將不再作為 CRS 嚴重程度分級的參數，而 CRS 嚴重程度分級會由低血壓及 / 或缺氧來判定。

^b CRS 的等級由更嚴重的事件：不能歸因於任何其他原因的低血壓或缺氧決定。

處置方式

CRS 的處置方式包含症狀治療與 tocilizumab (IL-6 受體拮抗劑) + / - 類固醇。當使用兩劑 tocilizumab (8mg/kg) 仍無法控制時，則建議給予 dexamethasone。當 CRS 症狀控制下來後，應快速降低類固醇劑量。

若使用 tocilizumab 與類固醇仍無法妥善控制，則建議使用 siltuximab 或 anakinra (anakinra 台灣尚未上市) 等其他治療選擇，然而這些藥物的臨床數據仍有限，需更多試驗資料來證實療效與安全性。

圖一 CRS 治療流程²

^a < 30 公斤兒童的 tocilizumab 劑量為 12 mg/kg。

^b 在缺少經驗的醫療中心，建議將 grade 2 的病人轉至加護病房。

^c 對於 grade 2 CRS，若需要時，dexamethasone 可與第二劑 tocilizumab 同時給予。

圖一 CRS 治療流程² (續)

結論

隨著 CAR-T 細胞治療之案例與需求逐漸增多，CRS 的監測、預防與治療便成了十分重要的課題，仰賴多專科團隊的密切合作。目前仍有許多 CAR-T 細胞治療之臨床試驗正在進行中，我們對於 CRS 的認識也逐漸增多，期待未來研究結果能提供更多有效的治療選擇，在降低毒性的同時，不影響短期與長期的治療效益。

◎ 參考文獻：

1. Lee, D.W., et al., *ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(4): p. 625-638.
2. Hayden, P.J., et al., *Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)*. Ann Oncol, 2022. 33(3):p. 259-275.
3. Morris, E.C., et al., *Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy*. Nat Rev Immunol, 2022. 22(2):p. 85-96.

112 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

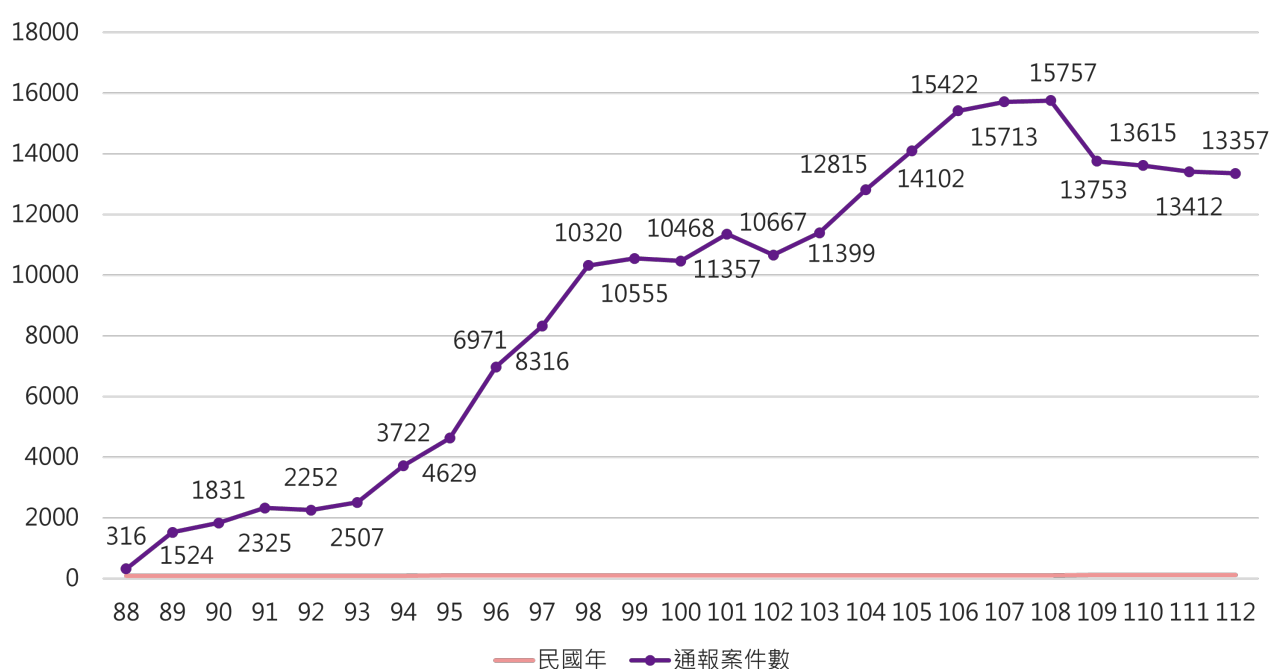
施維宜、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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 22 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

112 年度通報案件分析

112 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 13,357 件。不良反應通報來源以醫療人員為主，占 71.09%，廠商通報案件占 26.87%，來自民眾的通報則有 23 件。藥師為醫療機構通報的主要窗口，占所有通報者的 66.06%。不良反應通報個案以女性占 53.36% 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，共占所有通報案件的 56.35%，小於 10 歲之兒童占 1.77%，而大於 80 歲的通報個案則占 9.45%，另有 8.44% 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 50.61% 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 29.18%，死亡或危及生命案例共占總通報數的 6.59%（表一）。

表一 112 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	9,496	71.10
藥師	8,823	66.06
醫師	562	4.21
其他醫療人員	111	0.83
廠商	3,589	26.87
民眾	23	0.17
其他	249	1.86
個案性別		
女	7,127	53.36
男	5,650	42.30
未知	580	4.34
個案年齡		
提供明確年齡（歲）		
0-9	237	1.77
10-19	246	1.84
20-29	627	4.69
30-39	835	6.25
40-49	1,317	9.86
50-59	1,848	13.84
60-69	2,524	18.90
70-79	1,837	13.75
80-89	1,007	7.54

表一 112 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 (%)
大於等於 90	255	1.91
異常值 (999)	1	0.01
提供年齡級距		
胎兒：尚未出生	4	0.03
新生兒：小於 1 個月	8	0.06
嬰兒：1 個月至 1 歲	1	0.01
兒童：1 歲至 12 歲	37	0.28
青少年：12 歲至 18 歲	20	0.15
成人：18 歲至 64 歲	876	6.56
老年人：大於 65 歲	550	4.12
未知	1,127	8.43
通報之不良反應嚴重性		
死亡	663	4.96
危及生命	218	1.63
造成永久性殘疾	14	0.11
胎兒先天性畸形	1	0.01
導致病人住院或延長病人住院時間	1,803	13.50
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	3,898	29.18
非嚴重不良反應	6,760	50.61
年度總案件	13,357	100.00

以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析通報案件中的可疑藥品 (表二)，以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見 (占 27.94%)，抗感染用藥次之 (占 21.72%)，神經系統用藥第三 (占 10.40%)，這三類藥品約占所有嚴重通報案懷疑藥品的 60.06%。

表二 112 年度上市後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	4,558	27.94
Antiinfectives for systemic use	3,543	21.72
Nervous system	1,697	10.40
Musculo-skeletal system	1,564	9.59
Various	1,065	6.53
Alimentary tract and metabolism	1,047	6.42
Cardiovascular system	944	5.79

表二 112 年度上市後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 (%)
Blood and blood forming organs	466	2.86
Systemic hormonal preparations	464	2.84
Sensory organs	361	2.21
Respiratory system	242	1.48
Genito urinary system and sex hormones	188	1.15
Dermatologicals	115	0.70
Antiparasitic products, insecticides and repellents	42	0.26
Drugs without ATC code	19	0.11
總計 *	16,315	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。

另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三所示。以顯影劑、抗生素、抗腫瘤製劑、NSAIDs、全身性荷爾蒙製劑 (非性激素與胰島素)、眼科用藥等藥品為主。

表三 112 年度通報案件之可疑藥品前 20 位

藥品	通報數	百分比 (%)
iohexol	306	1.88
piperacillin/tazobactam	296	1.82
bevacizumab	286	1.75
diclofenac	266	1.63
iopromide	266	1.63
ketorolac	249	1.53
teriparatide	248	1.52
levofloxacin	246	1.51
celecoxib	237	1.45
ranibizumab	220	1.35
vancomycin	185	1.13
amoxicillin/clavulanic acid	181	1.11
rituximab	180	1.10
docetaxel	174	1.07
cisplatin	168	1.03
ciprofloxacin	163	1.00
atezolizumab	162	0.99

表三 112 年度通報案件之可疑藥品前 20 位 (續)

藥品	通報數	百分比 (%)
metoclopramide	162	0.99
ceftriaxone	161	0.99
cefazolin	154	0.94
小計	4,310	26.42
總計 *	16,315	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、可疑藥品為上市五年內新藥或不良反應為選定醫療事件 (designated medical events, DMEs) 的案件。截至 112 年底止，嚴重案件中依優先順序已完成 6,382 件通報案件之評估 (表四)。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 42.34%。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 28.73%。

表四 112 年度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	11	0.07
極有可能	289	1.85
可能	6,606	42.34
存疑	1,047	6.71
不相關	400	2.57
資料不全	2,766	17.73
無法評估 *	4,483	28.73
總計 **	15,602	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。

依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類 (表五) 分析，經排除藥品症狀配對相關性評估為不相關、資料不全或無法評估之嚴重不良反應案件的通報症狀，以皮膚和皮下組織產生異常 (27.27%)、血液和淋巴系統的異常 (10.10%)、神經系統的異常 (7.96%)、胃腸消化系統的異常 (7.77%)、呼吸道、胸部和縱膈發生異常 (5.96%) 等相關症狀占總通報症狀數超過五成。上述嚴重案件中通報前 20 位之不良反應症狀細項如表六，以皮疹、搔癢、嗜中性白血球低下症等為常見通報之不良反應症狀。

表五 112 年度嚴重通報藥品不良反應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	2,169	27.27
Blood and lymphatic system disorders	803	10.10
Nervous system disorders	633	7.96
Gastrointestinal disorders	618	7.77
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	474	5.96
General disorders and administration site conditions	458	5.76
Infections and infestations	404	5.08
Immune system disorders	345	4.34
Investigations	314	3.95
Metabolism and nutrition disorders	289	3.63
Eye disorders	253	3.18
Vascular disorders	202	2.54
Hepatobiliary disorders	199	2.50
Cardiac disorders	197	2.48
Renal and urinary disorders	188	2.36
Musculoskeletal and connective tissue disorders	146	1.84
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	72	0.91
Injury, poisoning and procedural complications	69	0.87
Psychiatric disorders	56	0.70
Ear and labyrinth disorders	23	0.29
Endocrine disorders	20	0.25
Reproductive system and breast disorders	8	0.10
Surgical and medical procedures	8	0.10
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2	0.03
Social circumstances	2	0.03
Product issues	1	0.01
總計 *	7,953	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。

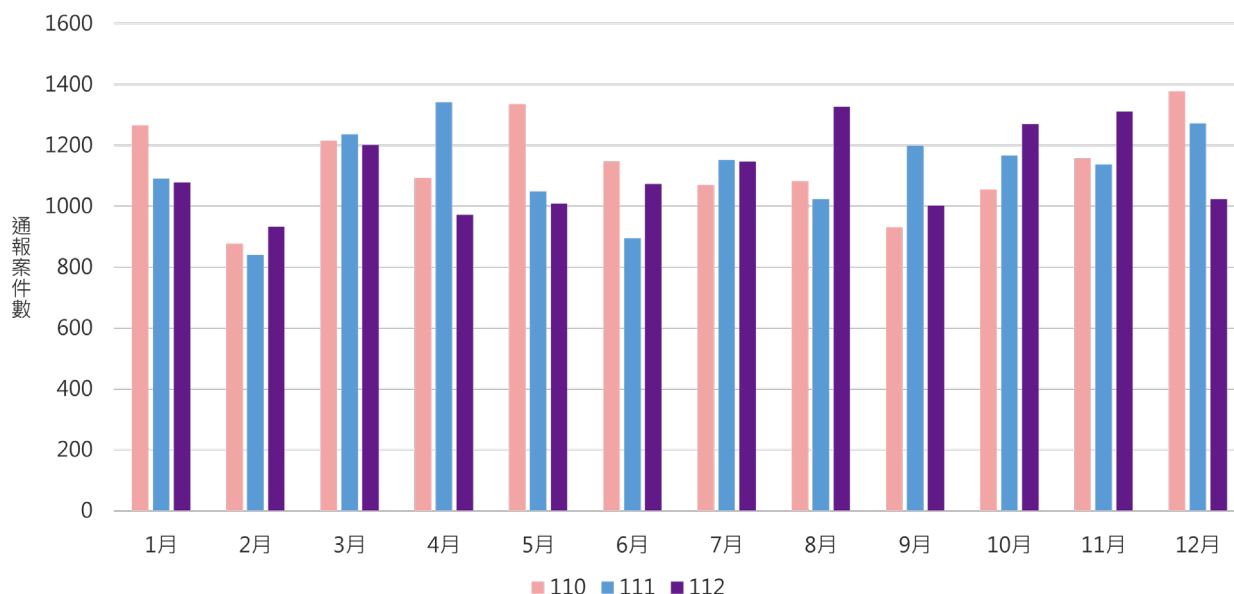
表六 112 年度嚴重案件中通報之不良反應症狀前 20 位

通報症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	896	11.27
Pruritus	258	3.24
Rash pruritic	201	2.53
Neutropenia	200	2.51
Anaphylactic shock	172	2.16
Thrombocytopenia	164	2.06
Leukopenia	161	2.02
Dyspnoea	155	1.95
Stevens-Johnson syndrome	155	1.95
Diarrhoea	109	1.37
Pyrexia	107	1.35
Vomiting	102	1.28
Nausea	97	1.22
Acute kidney injury	93	1.17
Eye swelling	89	1.12
Anaemia	88	1.11
Dizziness	86	1.08
Angioedema	85	1.07
Seizure	77	0.97
Urticaria	71	0.89
小計	3,366	42.32
總計	7,953	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。

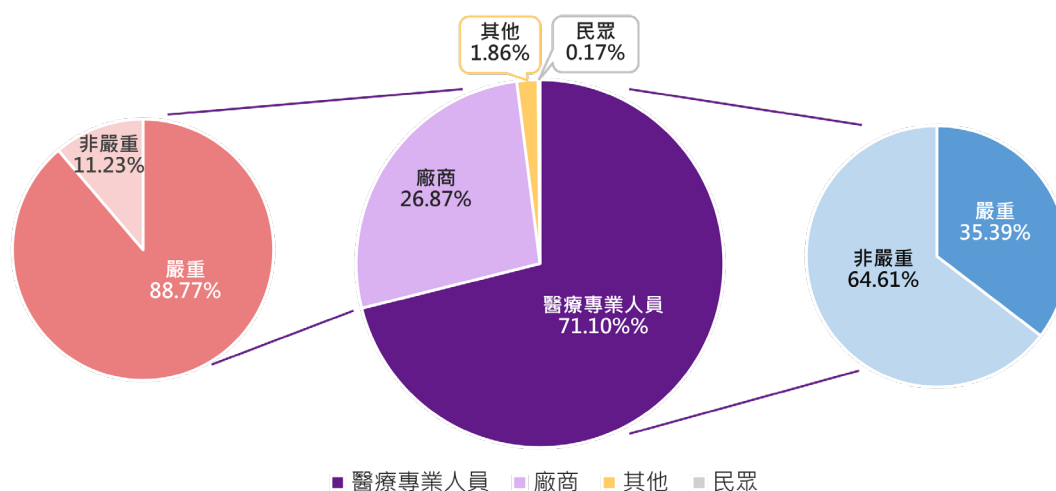
討論

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 2,507 件逐步提升至 112 年度的 13,357 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。112 年度的通報量相較於去年微幅減少 55 件。近三年通報案件數比較可參考圖二。



圖二 110-112 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 71.10%，其中又以藥師占最多數（66.06%）；然而探其原始通報來源則發現多來自醫師（49.20%）與其他醫療人員（32.74%），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；在醫師通報方面，與 111 年度（4.41%）相比，醫師通報率（4.21%）呈微幅下降。然醫院通報案件超過六成（64.61%）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、搔癢、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（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。



圖三 112 年度不良反應通報來源與案件嚴重度分析

在廠商通報部分，通報案件數逐年增加，112 年度廠商通報案件數達 3,589 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），然於已評估之 3,000 件廠商通報之嚴重不良反應案例中，其通報藥品症狀配對之成因相關性則發現以無法評估或不適用相關性評估（46.30%）、資料不全（24.17%）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。

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 36.91%，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（表七），前 5 名通報之可疑藥品分別為 teriparatide、piperacillin/tazobactam、ranibizumab、bevacizumab 與 celecoxib。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。

表七 112 年度個案年齡大於 65 歲之通報案件可疑藥品前 10 位

藥品	通報數	百分比 (%)
teriparatide	226	3.79
piperacillin/tazobactam	174	2.92
ranibizumab	128	2.15
bevacizumab	127	2.13
celecoxib	122	2.05
levofloxacin	112	1.88
atezolizumab	77	1.29
vancomycin	75	1.26
ceftriaxone	72	1.21
tofacitinib	67	1.12
小計	1,180	19.81
總計	5,957	100

* 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。

112 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 (640 / 663 件)，然有 69.91% 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。112 年度於藥品安全評估諮議小組委員會議討論之死亡再評估案件共有三件，經食品藥物管理署決議，已發布一則風險溝通表之風險管控措施。詳細內容可參考表八。

表八 112 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
linagliptin	bullous pemphigoid	發布風險溝通表，提醒醫療人員及民眾注意使用 DPP-4 抑制劑類藥品可能具類天皰瘡相關風險。

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。

結語

藥事法第 45-1 條及「藥品嚴重不良反應通報辦法」，分別於 93 年 4 月 21 日及 8 月 31 日正式公告 (該辦法已於 113 年 3 月 28 日發布修正，並更名為「藥品嚴重不良反應通報辦法」)，不僅提供藥品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品安全監視之觀念、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品不良反應發生，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。

SJS/TEN 之兒童及少年族群藥害救濟 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

台灣實施藥害救濟制度已經 25 年，除持續為因藥品不良反應而受害的病人或其家屬提供及時的救濟外，透過分析藥害相關資料，進一步探討藥害的成因及預防措施，以減少藥害發生的頻率和降低嚴重程度，期望將藥品傷害的處理由事後救濟轉向事前預防¹。分析歷年藥害救濟案例，皮膚相關不良反應一直都是案例數最多之疾病類別，其中又以嚴重皮膚不良反應 (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) 類型中的史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 占比最高²。SJS/TEN 雖為罕見之藥品不良反應，但因為具有高死亡率 (10-40%)³，如何事前預防，以及如何在 SJS/TEN 症狀初期，及早發現、及早治療，為 SJS/TEN 研究中極重要的目標。因兒童及少年族群的 SJS/TEN 研究文獻資料有限，本研究擬分析 1999 年至 2022 年間兒童及少年族群 SJS/TEN 藥害救濟審議案例之案例基本資訊、藥害救濟案例數及審議結果，特別是引發兒童及少年 SJS/TEN 之疑似藥品種類以及個別藥品統計，以提醒醫療人員留意處方相關藥品時，須留意可能發生之不良反應，以維護病人用藥安全。

方法

針對 1999 年至 2022 年經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之兒童及少年族群 (指未滿 18 歲) SJS/TEN 藥害救濟申請案例，分析案例基本資料、疑似致害藥品、臨床症狀 (黏膜侵犯部位)、治療 SJS/TEN 所使用的藥品、住院天數、長期併發症及死亡案例占比等資料。前述疑似致害藥品之藥品名稱，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 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 進行分類^[1]。案例再分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

^[1] TEN 包含 SJS/TEN overlap。

結果

1999 年至 2022 年間，經審議給予藥害救濟之 SJS/TEN 案例共 1094 件，其中有 90 件為兒童及少年族群（8.2%）。女性占 39 件（43.3%），男性占 51 件（56.7%），男女比例為 1.3：1。兒童（0-11 歲）和少年（12-17 歲）的案例數比例約為 3：1，個案年齡中位數為 7 歲（範圍 0 歲 4 個月至 17 歲）。依據給付類別統計，死亡、障礙及嚴重疾病之案例數分別為 5 件（占 5.6%）、2 件（占 2.2%）及 83 件（占 92.2%），給付總金額為新台幣 9,887,206 元，以救濟嚴重疾病案例之案例數和金額占比最高。SJS 有 68 件（占 75.6%），TEN 有 22 件（占 24.4%），詳細案例基本資訊及相關統計結果如表一。疑似藥品類別主要以抗癲癇藥（Antiepileptics；占 37.7%，如 carbamazepine、phenobarbital）為最多，其次為全身性使用之抗生素（Antibacterials for systemic use；占 29.2%，如 amoxicillin、co-trimoxazole）、抗發炎和抗風濕藥（Antiinflammatory and antirheumatic products；占 23.8%，如 ibuprofen、diclofenac），個別藥品排名詳見表二。

表一 1999 年至 2022 年獲得藥害救濟 SJS/TEN 之兒童及少年案例基本資訊

給予救濟（90 件）		
性別	案例數	百分比
女	39	43.3%
男	51	56.7%
年齡（歲）	案例數	百分比
兒童（0-11）	67	74.4%
少年（12-17）	23	25.6%
中位數（範圍）	7 歲 （0 歲 4 個月至 17 歲）	
給付類別	案例數	百分比
死亡	5	5.6%
障礙 ^a	2	2.2%
嚴重疾病 ^b	83	92.2%
給付金額	總金額（新台幣）	百分比
死亡	3,740,000	37.8%
障礙 ^a	1,800,000	18.2%
嚴重疾病 ^b	4,347,206	44.0%
總計	9,887,206	100.0%
皮膚不良反應	案例數	百分比
SJS	68	75.6%
TEN	22	24.4%

表一 1999 年至 2022 年獲得藥害救濟 SJS/TEN 之兒童及少年案例基本資訊 (續)

黏膜病灶	件次	百分比
口腔	75	83.3%
眼睛	57	63.3%
生殖部位	51	56.7%
未明示部位	2	2.2%
長期併發症 ^c	案例數	
呼吸器官障礙	1	
視覺障礙	1	
住院天數 (日)	平均±SD	中位數 (範圍)
總案例	21.7±20.6	15 (3-108)
SJS	18.2±18.1	12 (3-90)
TEN	32.6±24.3	27 (7-108)
治療	案例數	百分比
類固醇	61	67.8%
類固醇、IVIG	18	20.0%
IVIG	2	2.2%
類固醇、etanercept	1	1.1%
類固醇、IVIG、血漿置換	1	1.1%
其他 (抗組織胺、支持治療等)	7	7.8%

SJS：史蒂文生氏強生症候群、TEN：毒性表皮壞死溶解症、IVIG：靜脈注射人類免疫球蛋白。

^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，限因藥物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 長期併發症：指取得相關之身心障礙鑑定。

表二 1999 年至 2022 年通過救濟 SJS/TEN 兒童及少年案例之疑似藥品

藥品	件次	百分比
Antiepileptics	49	37.7%
Carbamazepine	19	38.8%
Phenobarbital	9	18.4%
Oxcarbazepine	8	16.3%
Lamotrigine	8	16.3%
Phenytoin	4	8.2%
Levetiracetam	1	2.0%
Antibacterials for systemic use	38	29.2%
Amoxicillin	6	15.8%
Amoxicillin/Clavulanate	6	15.8%
Co-trimoxazole	6	15.8%
Ceftriaxone	3	7.9%
Ampicillin/Sulbactam	2	5.3%
Azithromycin	2	5.3%
Teicoplanin	2	5.3%
other drugs	11	28.9%
Antiinflammatory and antirheumatic products	31	23.8%
Ibuprofen	16	51.6%
Diclofenac	12	38.7%
Mefenamic acid	3	9.7%
Other drugs	12	9.2%
總計	130	100%

討論

1999 年至 2022 年間，兒童及少年因使用藥品後發生 SJS/TEN 之嚴重皮膚不良反應，經審議後獲得藥害救濟的案例有 90 件，不良反應以 SJS 為主（占 75.6%）。依據多篇研究（包括成人或兒童族群）指出，SJS/TEN 案例中男性比例有略高於女性的情況⁴⁻⁶，本研究結果顯示男女比例為 1.3：1，男性比例略高，與前述研究結果相似。

依據 2017 年泰國 Techasatian 等人針對未滿 15 歲族群發生 SJS/TEN 之研究，結果顯示病人年齡之中位數為 7 歲，死亡率為 6.6%⁴，而台灣 Chi 等人於 2022 年針對未滿 18 歲族群發生 SJS/TEN 之研究顯示，病人年齡之中位數為 8 歲，死亡率為 2.1%⁷，前述二項研究皆觀察到 SJS/TEN 在兒童及少年族群有較低死亡率。對照本研究個案年齡之中位數為 7 歲，死亡案例僅占 5.6%，與前述研究結果相似。

另依據多篇國內外研究文獻顯示，未滿 18 歲族群發生 SJS/TEN 之案例中，疑似藥品類別以抗癲癇藥、抗生素、非類固醇消炎藥 (NSAIDs) 最常見^{4、7-9}。其中 2022 年 Chi 等人之台灣研究結果顯示抗癲癇藥 (如 oxcarbazepine、lamotrigine) 為大宗，抗生素 (如 amoxicillin、sulfamethoxazole) 次之，NSAIDs (如 diclofenac、ibuprofen) 居第三位⁷。對照本研究結果疑似藥品類別以抗癲癇藥 (如 carbamazepine、phenobarbital)、抗生素 (如 amoxicillin、co-trimoxazole) 及 NSAIDs (如 ibuprofen、diclofenac) 案例數最多 (表二)，與前述研究結果相符。

此外，因 SJS/TEN 之病程可能會侵犯黏膜部位，尤其眼睛受侵犯時會出現眼瞼 / 眼膜水腫、角膜上皮缺損、角膜潰瘍等相關症狀^{3-4、7、10-11} (如本研究有 63.3% 個案有眼睛黏膜侵犯，出現結膜炎或角膜潰瘍等情況)，可能會導致乾眼症、畏光或瞼球粘連 (symblepharon) 等長期併發症導致視覺障礙，故建議在病人住院治療 SJS/TEN 期間，應視情況會診眼科進行診斷及治療，出院後仍須持續追蹤病況，以期能減少病人視力相關之長期併發症。

有關 SJS/TEN 住院治療天數，依據國內外多篇未滿 18 歲族群之研究，包括 2011 年西班牙 Ferrándiz-Pulido 等人之研究，住院天數之中位數為 20.8 日⁸，2017 年泰國 Techasatian 等人之研究，平均住院天數為 14 日⁴，2018 年美國 Antoon 等人之研究，平均住院天數為 4.69 日¹²，2022 年台灣 Chi 等人之研究，SJS 住院天數之中位數為 11 日、TEN 住院天數之中位數為 21 日⁷，而對照本研究結果，SJS 住院天數之中位數為 12 日、TEN 住院天數之中位數為 27 日 (表一)，美國研究之住院天數明顯較短，台灣則與泰國及西班牙研究相近。推測其原因，可能與不同研究納入病人之年份不同，或與各國醫療與保險制度之差異有關。

另有關 SJS/TEN 之治療，研究指出主要以支持性療法為最基本之處置 (包括傷口照護、體液和營養補充、維持電解質平衡，以及疼痛控制等)。治療藥品則主要以全身性類固醇為主，但目前尚無標準治療¹³，分析本研究 SJS/TEN 相關治療藥品 (表一)，結果顯示以類固醇治療為主 (90%)，其中約有 70% 為單獨使用類固醇，但亦有案例使用靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG)、Anti-TNF- α agents (etanercept) 或接受血漿置換等治療。因使用 IVIG、Anti-TNF- α agents 等藥品用於 SJS/TEN 仍屬於適應症外使用 (off-label use)，故臨床上以適應症外藥品治療 SJS/TEN 時，建議依主管機關公告之原則 (前行政院衛生署 91 年 2 月 8 日衛署醫字第 0910014830 號函參照)，事先向病人或家屬充分說明處方藥品之目的或相關不良反應之風險，以避免可能的醫療爭議。

結語

分析 1999 年至 2022 年間兒童及少年族群因使用藥品後發生 SJS/TEN 而獲得救濟的案例，常見的致害藥品為抗癲癇藥（如 carbamazepine、phenobarbital）、抗生素（如 amoxicillin、co-trimoxazole）、NSAIDs（如 ibuprofen、diclofenac）。需要注意的是，雖然兒童及少年族群的死亡率較低，但因病程進展可能會侵犯多處黏膜部位（包括口腔、眼睛或生殖部位），而造成嚴重後遺症，故提醒醫療專業人員在處方使用前述常見致害藥品時，務必提醒病人 SJS/TEN 之早期徵兆，必要時盡快就醫治療，以降低不良反應發生風險及嚴重度，保障病人用藥安全。

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。

◎ 參考文獻：

1. Chen WW, Chien MY, Wu WL, et al. A Realistic Review of the Drug-Injury Relief System in Taiwan: Challenges, Lessons, and Achievements. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):847-854.
2. Huang PW, Chiou MH, Chien MY, et al. Analysis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Taiwan drug-injury relief system: 18-year results. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(8):1397-1405.
3. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011.
4. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr.* 2017 Jun;13(3):255-260.
5. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. *J Med Assoc Thai.* 2011 Aug;94 Suppl 3:S85-90.
6. Thammakumpee J, Yongsiri S. Characteristics of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a 5-year retrospective study. *J Med Assoc Thai.* 2013 Apr;96(4):399-406.
7. Chi MH, Chung WH, Hui RC, et al. Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Clinical features and outcomes in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2022 Sep;49(9):895-902.
8. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1153-1159.
9. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128(4):723-728.
10. Yang CW, Cho YT, Chen KL, et al. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2016 May;96(4):525-9.
11. 蕭淳方、魏碩才、黃美如等，史蒂文生 - 強生症候群治療及案例討論，*藥學雜誌* 2016；128：32(3)。
12. Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):182-187.
13. Cho YT, Chu CY. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:1503709.



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>



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

發行人：王必勝

總編輯：陳文雯

編輯顧問：柯博升、朱家瑜、林敏雄、林瑞宜

編輯委員：王郁青、吳宛倫、沈若楠、祁若鳳、林建良

林淑文、陳怡珊、黃薇伊、黃纖芬、趙必暉

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

