

112 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

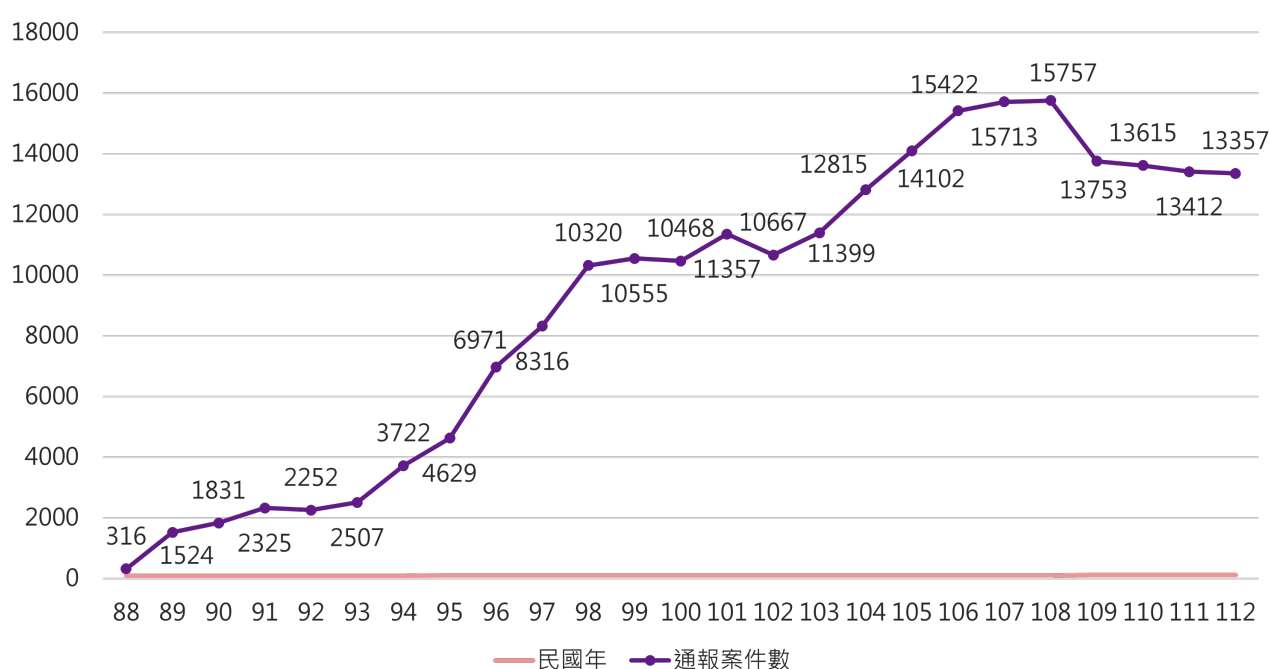
施維宜、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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。

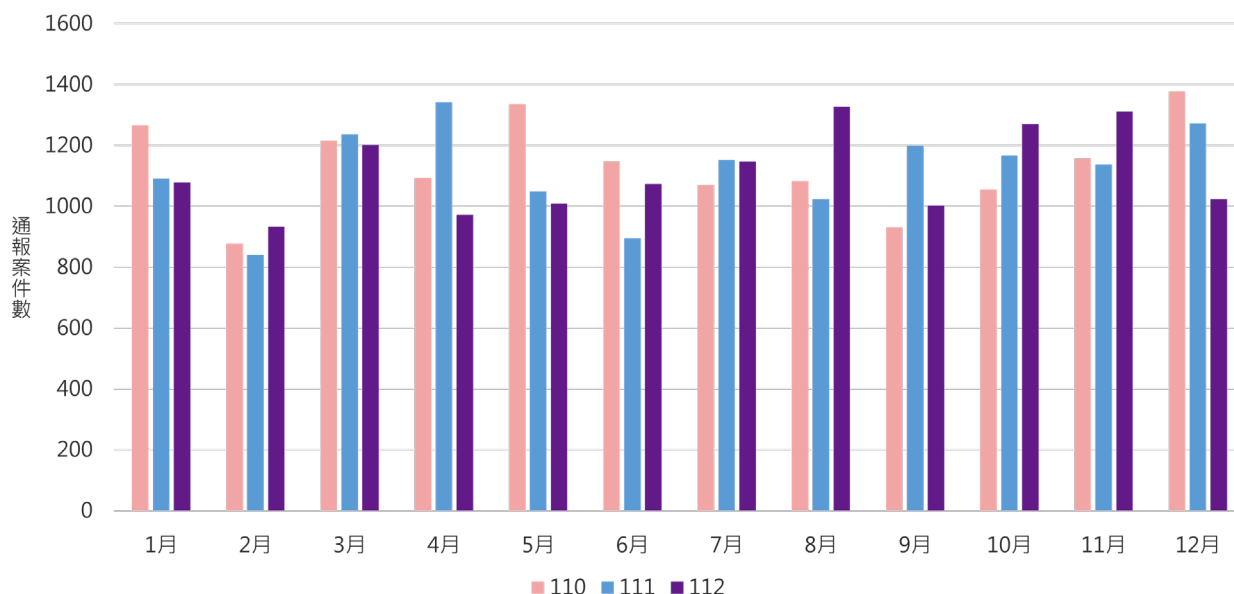
表六 112 年度嚴重案件中通報之不良反應症狀前 20 位

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。

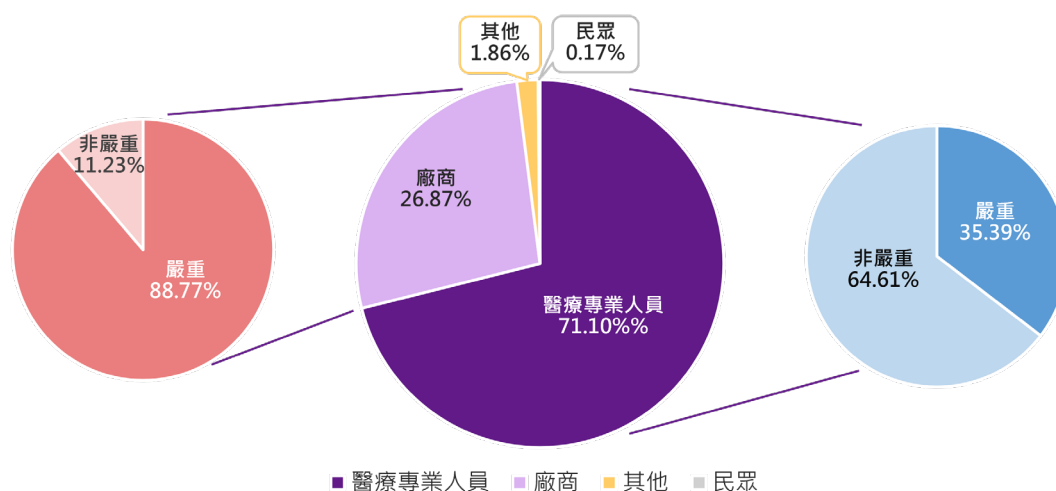
討論

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。