

113 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析

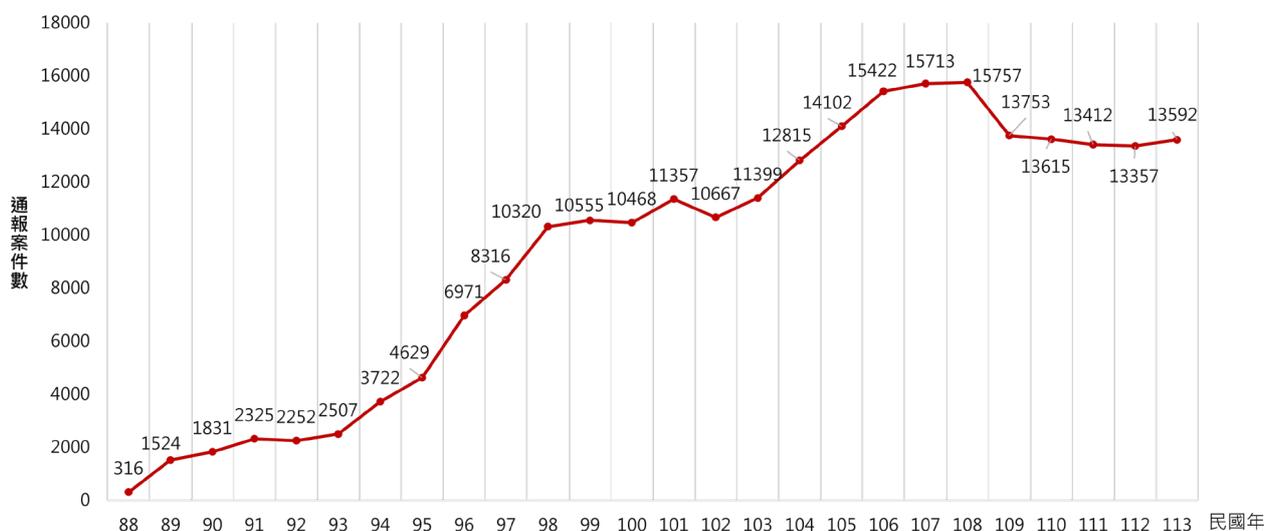
許勻馨、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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，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

113 年度通報案件分析

113 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 13,592 件。不良反應案件的通報來源以醫療人員為主，共占 73.68%，其中以藥師為醫療人員通報者大宗，廠商通報案件則占 24.75%，來自民眾之通報案件則有 112 件 (0.82%)。不良反應案件中女性個案占 51.39%，多於男性的 43.33%；年齡分布以 40-79 歲為主，另有 10.54% 的個案未註明年齡。不良反應案件中以非嚴重不良反應占 51.75% 為最多，其次為其他可能導致永久性傷害之併發症，占 27.1%，死亡與危及生命案件則共占總通報案件數的 6.71% (表一)。

表一 113 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	10,014	73.68
藥師	9,216	67.80
醫師	441	3.24
其他醫療人員	357	2.63
廠商	3,364	24.75
民眾	112	0.82
其他	102	0.75
個案性別		
女	6,985	51.39
男	5,889	43.33
未知	718	5.28
個案年齡		
提供明確年齡 (歲)		
0-9	218	1.60
10-19	248	1.82
20-29	513	3.77
30-39	779	5.73
40-49	1,276	9.39
50-59	1,885	13.87
60-69	2,252	16.57
70-79	1,950	14.35
80-89	969	7.13

表一 113 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 (%)
≥90	183	1.35
異常值 (999)	3	0.02
提供年齡級距		
胎兒：尚未出生	1	0.01
新生兒：小於 1 個月	6	0.04
嬰兒：1 個月至 1 歲	8	0.06
兒童：1 歲至 12 歲	58	0.43
青少年：12 歲至 18 歲	30	0.22
成人：18 歲至 64 歲	997	7.34
老年人：大於 65 歲	783	5.76
未知	1,433	10.54
通報之不良反應嚴重性		
死亡	622	4.58
危及生命	290	2.13
永久性殘疾	16	0.12
胎兒、嬰兒先天性畸形	1	0.01
病人住院或延長病人住院時間	1,945	14.31
其他可能導致永久性傷害之併發症	3,684	27.10
非嚴重不良反應	7,034	51.75
年度總案件	13,592	100.00

I. 醫療人員通報嚴重不良反應案件分析

113 年度由醫療人員通報之嚴重不良反應案件共 3,495 件，通報包含 4,577 筆可疑藥品及 4,983 筆不良反應症狀。以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類分析通報案件中的可疑藥品，以抗感染用藥占 36.68% 為最多，抗腫瘤及免疫調節用藥占 18.42% 次之，神經系統用藥占 9.9% 為第三，此三類藥品占完成譯碼通報案件中可疑藥品的 65% (表二)；進一步分析前十大常見可疑藥品，以抗生素、抗腫瘤、NSAIDs 等藥品為主 (表三)。

表二 113 年度醫療人員通報嚴重不良反應案件之可疑藥品 ATC 分類

通報藥品 ATC 分類	通報數	百分比 (%)
Anti-infectives for systemic use	1,679	36.68
Antineoplastic and immunomodulating agents	843	18.42
Nervous system	453	9.90
Musculo-skeletal system	422	9.22
Alimentary tract and metabolism	341	7.45
Cardiovascular system	268	5.86
Various	239	5.22
Blood and blood forming organs	155	3.39
Systematic hormonal preparations	59	1.29
Respiratory system	43	0.94
Dermatologicals	29	0.63
Genito urinary system and sex hormones	20	0.44
Antiparasitic products, insecticides and repellents	16	0.35
Sensory organs	10	0.22
總計 *	4,577	100.00

* 通報案件中可疑藥品可能多於一項，因此總通報可疑藥品數可能大於通報案件數

表三 113 年度醫療人員通報嚴重不良反應案件之可疑藥品前 10 位

可疑藥品	通報數	百分比 (%)
piperacillin and beta-lactamase inhibitor	149	3.26
vancomycin	94	2.05
amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	90	1.97
ceftriaxone	87	1.90
diclofenac	83	1.81
levofloxacin	82	1.79
iopromide	73	1.59
cefazolin	70	1.53
iohexol	70	1.53
paclitaxel	69	1.51
小計	867	18.94
總計 *	4,577	100.00

* 通報案件中可疑藥品可能多於一項，因此總通報可疑藥品數可能大於通報案件數

以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官系統分類分析通報案件不良反應症狀，以皮膚和皮下組織產生異常 (36.44%)、血液和淋巴系統的異常 (8.27%)、神經系統的異常 (7.65%)、胃腸消化系統的異常 (6.64%)、呼吸系統異常 (6.2%) 等相關症狀占總通報症狀數超過六成 (表四)；另統計通報數前 10 位的不良反應症狀，以皮疹、搔癢、過敏性休克、呼吸喘等為最常見 (表五)。

表四 113 年度醫療人員通報嚴重不良反應案件之不良反應症狀器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1,816	36.44
Blood and lymphatic system disorders	412	8.27
Nervous system disorders	381	7.65
Gastrointestinal disorders	331	6.64
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	309	6.20
Immune system disorders	304	6.10
General disorders and administration site conditions	267	5.36
Investigations	170	3.41
Metabolism and nutrition disorders	157	3.15
Vascular disorders	137	2.75
Eye disorders	123	2.47
Hepatobiliary disorders	121	2.43
Cardiac disorders	113	2.27
Musculoskeletal and connective tissue disorders	102	2.05
Renal and urinary disorders	92	1.85
Injury, poisoning and procedural complications	42	0.84
Psychiatric disorders	39	0.78
Infections and infestations	36	0.72
Reproductive system and breast disorders	9	0.18
Endocrine disorders	9	0.18
Ear and labyrinth disorders	8	0.16
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2	0.04
Social circumstances	1	0.02
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.02
Surgical and medical procedures	1	0.02
總計 *	4,983	100.00

* 通報案件中不良反應症狀可能多於一項，因此總不良反應症狀數可能大於通報案件數

表五 113 年度醫療人員通報嚴重不良反應案件之不良反應症狀前 10 位

不良反應症狀	通報數	百分比 (%)
Rash	596	11.96
Rash pruritic	320	6.42
Pruritus	163	3.27
Anaphylactic shock	154	3.09
Dyspnoea	152	3.05
Stevens-Johnson syndrome	113	2.27
Thrombocytopenia	95	1.91
Leukopenia	95	1.91
Urticaria	89	1.79
Vomiting	83	1.67
小計	1,860	37.33
總計 *	4,983	100.00

* 通報案件中不良反應症狀可能多於一項，因此總不良反應症狀數可能大於通報案件數

分析以 WHO-UMC 成因相關性評估標準完成評估之 6,703 筆可疑藥品 - 不良反應症狀配對 (drug-symptom pair)，其中以「可能」占 74.3% 為最多，而評估結果為「資料不全」或「無法評估」者共占 6.36% (表六)。

表六 113 年度醫療人員通報嚴重不良反應案件之藥品症狀配對相關性評估

相關性評估結果	藥品症狀配對數	百分比 (%)
幾乎確定	11	0.16
極有可能	669	9.98
可能	4,980	74.30
存疑	544	8.12
不相關	73	1.09
資料不全	302	4.51
無法評估 *	124	1.85
總計 **	6,703	100.00

* 無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對

** 相關性乃針對通報案件中所有藥品症狀配對進行評估，因此單一案件可能有一個以上的相關性評估結果

II. 廠商通報嚴重不良反應案件分析

113 年度由廠商通報之嚴重不良反應案件共 2,976 件，通報包含 4,178 筆可疑藥品及 7,033 筆不良反應症狀。分析通報案件中的可疑藥品，可發現前十大常見可疑藥品多為抗腫瘤或免疫調節藥品（表七）；以 MedDRA 器官系統分類分析通報案件不良反應症狀，以全身性的障礙和投藥部位狀況（18.95%）、感染和寄生蟲感染（10.66%）、檢查和檢驗結果（6.87%）、胃腸消化系統的異常（6.28%）、呼吸系統異常（6.1%）、神經系統的異常（5.96%）等相關症狀占總通報症狀數超過五成（表八）。

表七 113 年度廠商通報嚴重不良反應案件之可疑藥品前 10 位

可疑藥品	通報數	百分比 (%)
durvalumab	249	5.96
pembrolizumab	143	3.42
ranibizumab	108	2.58
osimertinib	102	2.44
teriparatide	93	2.23
bevacizumab	87	2.08
nivolumab	75	1.80
amivantamab	68	1.63
tofacitinib	67	1.60
atezolizumab	65	1.56
小計	1,057	25.30
總計*	4,178	100.00

* 通報案件中可疑藥品可能多於一項，因此總通報可疑藥品數可能大於通報案件數

表八 113 年度廠商通報嚴重不良反應案件之之不良反應症狀器官系統分類

不良反應症狀	通報數	百分比 (%)
General disorders and administration site conditions	1,333	18.95
Infections and infestations	749	10.66
Investigations	483	6.87
Gastrointestinal disorders	443	6.28
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	429	6.10
Nervous system disorders	419	5.96
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	416	5.91
Injury, poisoning and procedural complications	394	5.60

表八 113 年度廠商通報嚴重不良反應案件之之不良反應症狀器官系統分類 (續)

不良反應症狀	通報數	百分比 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	322	4.58
Blood and lymphatic system disorders	314	4.46
Hepatobiliary disorders	241	3.43
Eye disorders	201	2.86
Renal and urinary disorders	174	2.47
Cardiac disorders	158	2.25
Metabolism and nutrition disorders	156	2.22
Musculoskeletal and connective tissue disorders	151	2.15
Immune system disorders	150	2.13
Vascular disorders	132	1.88
Psychiatric disorders	102	1.45
Surgical and medical procedures	89	1.27
Congenital, familial and genetic disorders	80	1.14
Endocrine disorders	37	0.53
Reproductive system and breast disorders	24	0.34
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	22	0.31
Ear and labyrinth disorders	10	0.14
Social circumstances	5	0.07
總計 *	7,034	100.00

* 通報案件中不良反應症狀可能多於一項，因此總不良反應症狀數可能大於通報案件數

分析以 WHO-UMC 成因相關性評估標準完成評估之 2,415 筆可疑藥品 - 不良反應症狀配對，其中以「資料不全」占 41.33% 為最多 (表九)。

表九 113 年度廠商通報嚴重不良反應案件之藥品症狀配對相關性評估

相關性評估結果	藥品症狀配對數	百分比 (%)
極有可能	8	0.33
可能	535	22.15
存疑	386	15.98
不相關	192	7.95
資料不全	998	41.33
無法評估 *	296	12.26
總計 **	2,415	100.00

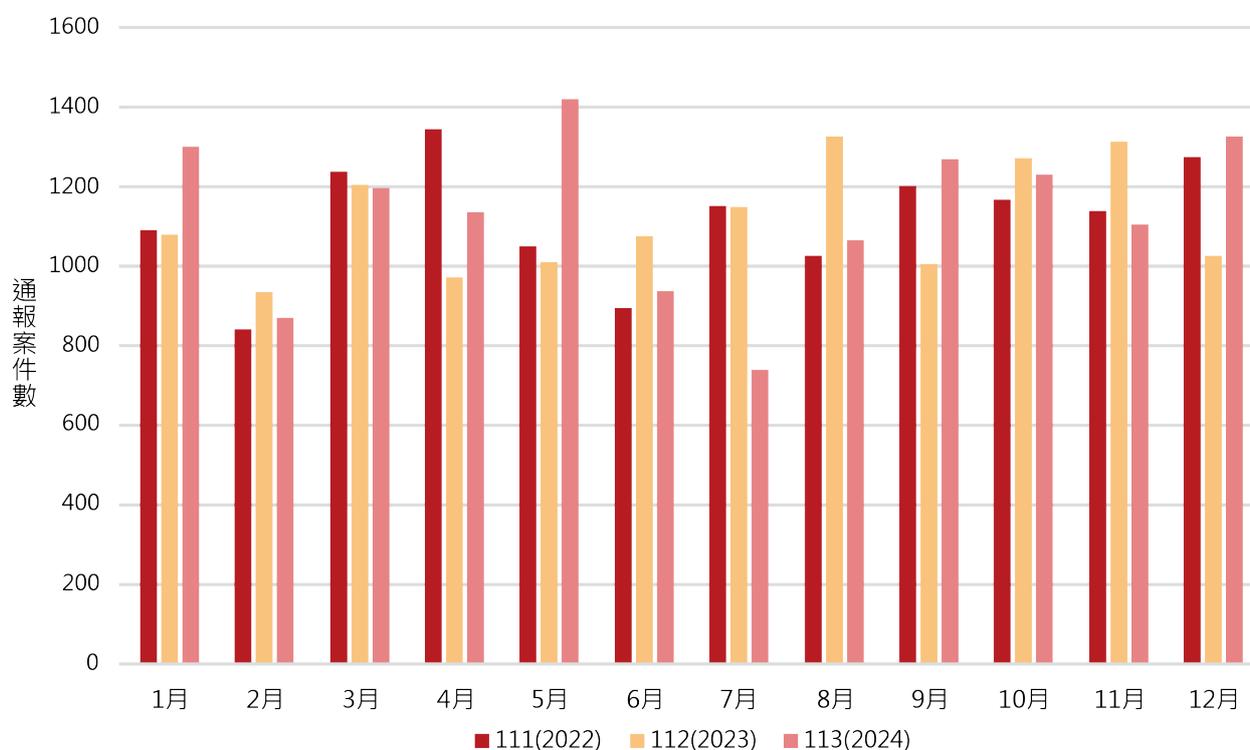
* 無法評估包含不適用相關性評估之藥品症狀配對

** 相關性乃針對通報案件中所有藥品症狀配對進行評估，因此單一案件可能有一個以上的相關性評估結果

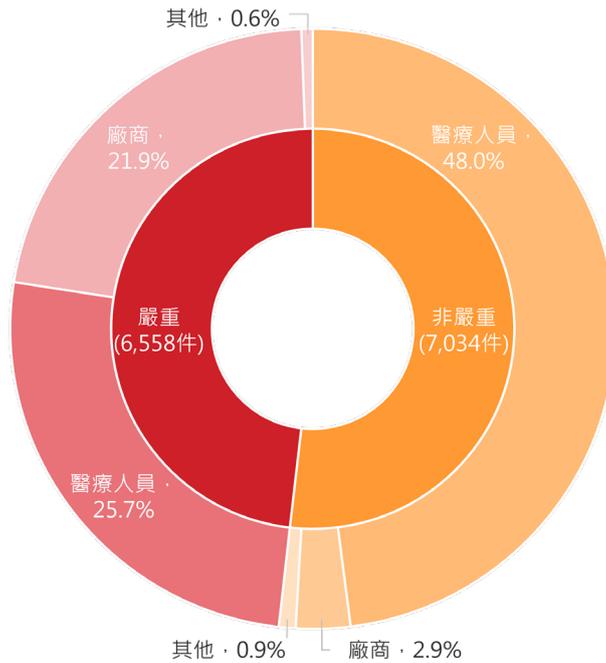
討論

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 113 年度的 13,592 件（相較上年度增加 235 件），近年通報案件數皆維持在一萬件以上，顯示我國在通報數量部分已達相當程度。近三年之不良反應通報案件數比較可參考圖二。

分析我國不良反應案件的通報來源，以醫療人員占總通報案件數的 73.68% 為主，其中又以藥師占 67.8% 為最多（表一）。檢視嚴重度不同的不良反應案件通報來源可發現，醫療人員占非嚴重不良反應案件通報來源的 92.68%，然而嚴重不良反應案件中，醫療人員的通報數量雖仍多於廠商，但兩者占比較為接近（圖三）。



圖二 111-113 年上市後藥品不良反應通報案件數分布情形



圖三 不良反應案件嚴重性與通報來源分析

比較 113 年度醫療人員及廠商通報之嚴重不良反應案件中的可疑藥品前十名可見，醫療人員通報較多抗生素之不良反應案件，廠商則多通報上市後五年內藥品（如 durvalumab、pembrolizumab 等）之不良反應案件（表三、表七）。

探討醫療人員通報之不良反應案件中，多數為非嚴重不良反應案件，且通報的不良反應症狀多為發燒、皮膚疹、搔癢、腹痛、腹瀉、頭暈、頭痛等仿單已刊載且為醫療人員熟知的症狀，雖然確實反映臨床狀況，但較難協助偵測少見或未知的藥品安全性訊號。為提升醫療人員對不良反應通報目的認知，通報中心也積極加強宣導，提醒醫療人員於通報不良反應案件時，可加強注意並優先通報 (1) 嚴重不良反應案件（如死亡、危及生命案件），(2) 缺乏上市後臨床經驗的藥品（如新上市藥品、國產新藥、專案進口藥品等），(3) 少見但被認為與藥品有較高相關性之不良反應（如選定醫療事件所列之史蒂文斯 - 強生症候群（Stevens-Johnson syndrome）、肝衰竭等），或 (4) 已知為與藥品相關但觀察到通報頻率異常升高或出現群聚（cluster）現象之不良反應，希望藉此獲得更充足之臨床用藥經驗與資料，以協助監測及探勘國內的藥品安全訊號。

廠商通報之不良反應案件方面，113 年度共接獲廠商通報 3,364 件不良反應案件（較去年度減少 225 件），其中超過八成 (88.47%) 為嚴重不良反應案件，然分析已完成評估之通報案件中，可疑藥品與不良反應症狀配對的相關性評估結果以資料不全占 41.33% 為最多，無法評估亦占 12.26%，顯示廠商雖已符合法規要求通報嚴重藥品不良反應案件，但因案件資訊缺漏，致使後續難以評估案件與藥品之相關性。另分析由廠商通報最多之可疑藥品為 pembrolizumab、durvalumab 等治療癌症之免疫治療藥品，推測應與廠商近年來針對

抗腫瘤、免疫調節兩大類新藥積極執行病人關懷計畫 (patient support programs) 等主動追蹤病人用藥之計畫有關，期望廠商善加利用以蒐集病人用藥期間發生不良反應之詳細資料，並進一步針對相關通報案件系列 (case series) 進行全面性分析，同時針對上市後臨床經驗仍較缺乏的新藥定期進行整體風險與效益之評估。

113 年度接獲的死亡通報案件較去年減少，主要通報來源為廠商 (112 年度接獲 663 件 / 113 年度接獲 576 件)，然有 83.3% 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。113 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 6 件，經食品藥物管理署決議，已公告 4 件仿單變更與發布 3 則風險溝通表之風險管控措施。詳細內容參考表十。

表十 113 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
azathioprine	drug interaction	<ol style="list-style-type: none"> 含 azathioprine 成分藥品中文仿單應於 <ul style="list-style-type: none"> 「禁忌」處加刊正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 的病人禁用 febuxostat。 「警語及注意事項」段落加刊併用黃嘌呤氧化酶抑制劑相關安全性資訊。 「交互作用」Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol 及其他黃嘌呤氧化酶抑制劑段落刪除原 febuxostat 相關敘述，加刊 febuxostat 對黃嘌呤氧化酶的抑制作用可能顯著增加 azathioprine 或 mercaptopurine 的血中濃度而導致毒性並修訂相關藥動學與臨床試驗資料內容。 同時修訂含 mercaptopurine 成分藥品中文仿單「禁忌」、「用法用量」、「警語及注意事項」、「交互作用」，及含 febuxostat 成分藥品中文仿單「警語及注意事項」、「交互作用」、「臨床藥理學」中相關內容。
ceftazidime	toxic epidermal necrolysis	<ol style="list-style-type: none"> 含 ceftazidime 成分藥品中文仿單應於「不良反應」段落加刊嚴重皮膚不良反應相關內容。 另案評估含 piperacillin/tazobactam 成分藥品中文仿單中嚴重皮膚不良反應之刊載情形。
ketorolac	syncope	<ol style="list-style-type: none"> 發布風險溝通表，提醒醫療人員注意含 ketorolac 成分注射劑型藥品之適應症為「短期 (≤ 5 天) 使用於緩解無法口服病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後」，且使用 ketorolac 注射劑型時應備有急救設備，並確實執行注射後 30 分鐘內監測病人之措施。 評估是否須執行其他降低風險管控措施。

表十 113 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	pancytopenia, toxic epidermal necrolysis	發布風險溝通表，提醒醫療人員注意 methotrexate 用於腎功能不全者（包含接受血液透析及腹膜透析者）可能因排除半衰期延長，導致 methotrexate 及其活性代謝物於人體內蓄積，引起包括骨髓抑制、胃腸道毒性及嚴重皮膚不良反應等嚴重並可能危及生命之不良反應。
high dose ascorbic acid	crystal nephropathy, acute kidney injury	<ol style="list-style-type: none"> 含 ascorbic acid 單方成分注射劑型藥品中文仿單應於 <ul style="list-style-type: none"> 「警語及注意事項」段落加刊草酸鹽腎病變及腎結石、G6PD 缺乏症病人發生溶血相關內容。 「不良反應」段落加刊長期使用高劑量 ascorbic acid 可能導致急性及慢性草酸鹽腎病變相關內容。 發布風險溝通表，提醒醫療人員注意長期注射高劑量 ascorbic acid 之草酸鹽腎病變風險。
teicoplanin	toxic epidermal necrolysis	<ol style="list-style-type: none"> 含 teicoplanin 成分藥品中文仿單應於 <ul style="list-style-type: none"> 「警語及注意事項」段落加刊嚴重皮膚不良反應相關內容。 「不良反應」段落加刊嚴重皮膚不良反應相關內容。 刪除「副作用」段落原刊載內容。

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

自發性藥品不良反應通報為藥品上市後安全監視策略的基石，目的在發現上市前研究族群使用藥品時未曾出現之不良反應型態或發生率極低之不良反應。我國藥事法第 45-1 條（93 年 4 月 21 日增訂）、112 年 1 月 1 日實施之「藥品安全監視管理辦法」及 114 年 1 月 1 日實施之「藥品嚴重不良反應通報辦法」，旨在針對國內核准上市之藥品提供藥品不良反應通報執行依據，也規範醫療機構與藥商之通報義務，為國人用藥安全提供更多保障。

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，亦積極應用全國藥物不良反應通報系統所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。