

114 年度國內上市後藥品不良反應通報 案例分析

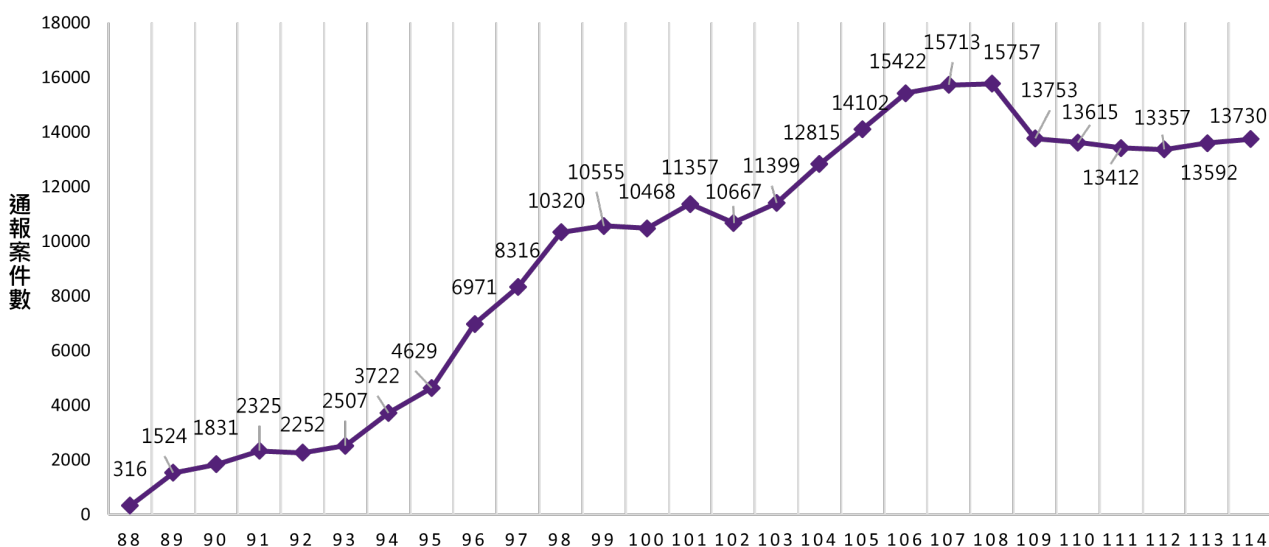
張鈺敏、許勻馨、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

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 25 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

114 年度國內不良反應通報資料分析

114 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 13,730 件。不良反應案件的通報來源以醫療人員為主，共占 70.74 %，其中以藥師為醫療人員通報者大宗，廠商通報案件則占 27.61%，來自民眾之通報案件則有 143 件（1.04 %）。不良反應案件中女性個案占 53.45 %，多於男性的 43.22%；年齡分布以 40-79 歲為主（55.91 %），另 114 年度未接獲通報年齡為異常值（999）之案例，而有 10.29 % 的個案未註明年齡。不良反應案件中以非嚴重不良反應占 53.38 % 為最多，其次為其他可能導致永久性傷害之併發症，占 22.08 %，死亡與危及生命案件則共占總通報案件數的 7.75 %（表一）。

表一 114 年度上市後藥品不良反應案件基本資料

類別	個案數	百分比 (%)
通報者身分		
醫療人員	9712	70.74
藥師	9670	70.43
醫師	12	0.09
其他醫療人員	30	0.22
廠商	3791	27.61
民眾	143	1.04
其他	84	0.61
個案性別		
女	7339	53.45
男	5934	43.22
未知	457	3.33
個案年齡		
提供明確年齡（歲）		
0-9	215	1.57
10-19	255	1.86
20-29	570	4.15
30-39	808	5.88
40-49	1312	9.56
50-59	1819	13.25
60-69	2487	18.11
70-79	2058	14.99
80-89	955	6.96

表一 114 年度上市後藥品不良反應案件基本資料 (續)

類別	個案數	百分比 (%)
≥ 90	190	1.38
提供年齡級距		
胎兒：尚未出生	3	0.02
新生兒：小於 1 個月	5	0.04
嬰兒：1 個月至 1 歲	4	0.03
兒童：1 歲至 12 歲	41	0.30
青少年：12 歲至 18 歲	22	0.16
成人：18 歲至 64 歲	875	6.37
老年人：大於 65 歲	698	5.08
未知	1413	10.29
通報之不良反應嚴重性		
死亡	690	5.03
危及生命	373	2.72
永久性殘疾	25	0.18
胎兒、嬰兒先天性畸形	2	0.01
病人住院或延長病人住院時間	2279	16.60
其他可能導致永久性傷害之併發症	3032	22.08
非嚴重不良反應	7329	53.38
年度總案件	13730	100.00

I. 醫療人員通報嚴重不良反應案件分析

114 年度由醫療人員通報之嚴重不良反應案件共 2,700 件，通報包含 3,420 筆可疑藥品及 3,892 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 34.65 % 為最多，抗腫瘤及免疫調節用藥占 19.44 % 次之，神經系統用藥占 10.53 % 為第三，此三類藥品占通報可疑藥品的 64.62% (表二) ；進一步分析前十大常見可疑藥品，以抗生素、NSAIDs、抗腫瘤等藥品為主 (表三) 。

表二 114 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	1185	34.65
Antineoplastic and immunomodulating agents	665	19.44
Nervous system	360	10.53
Musculo-skeletal system	340	9.94
Alimentary tract and metabolism	290	8.48
Cardiovascular system	191	5.58
Various	139	4.06
Blood and blood forming organs	111	3.25
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	41	1.20
Respiratory system	34	0.99
Dermatologicals	25	0.73
Genito urinary system and sex hormones	18	0.53
Antiparasitic products, insecticides and repellents	13	0.38
Sensory organs	8	0.23
總計 *	3420	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 114 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	91	2.66
vancomycin	73	2.13
ketorolac	62	1.81
diclofenac	62	1.81
ceftriaxone	61	1.78
amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	61	1.78
teicoplanin	58	1.70
paclitaxel	58	1.70
cefepime	55	1.61
docetaxel	53	1.55
小計	634	18.54
總計 *	3420	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 (35.48%)、神經系統的異常 (8.07%)、血液和淋巴系統的異常 (7.73%)、胃腸消化系統的異常 (7.12%)、呼吸系統異常 (5.91%) 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、癢疹、史蒂芬強森症候群、呼吸喘等為最常見 (表五)。

表四 114 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	1381	35.48
Nervous system disorders	314	8.07
Blood and lymphatic system disorders	301	7.73
Gastrointestinal disorders	277	7.12
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	230	5.91
Immune system disorders	225	5.78
General disorders and administration site conditions	200	5.14
Metabolism and nutrition disorders	152	3.91
Investigations	138	3.55
Vascular disorders	115	2.95
Cardiac disorders	98	2.52
Hepatobiliary disorders	96	2.47
Renal and urinary disorders	91	2.34
Eye disorders	81	2.08
Musculoskeletal and connective tissue disorders	64	1.64
Psychiatric disorders	41	1.05
Infections and infestations	35	0.90
Injury, poisoning and procedural complications	30	0.77
Endocrine disorders	10	0.26
Reproductive system and breast disorders	5	0.13
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	0.08
Ear and labyrinth disorders	2	0.05
Surgical and medical procedures	2	0.05
Congenital, familial and genetic disorders	1	0.03
總計 *	3892	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 114 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	441	11.33
Rash pruritic	159	4.09
Anaphylactic shock	142	3.65
Pruritus	140	3.60
Stevens-Johnson syndrome	105	2.70
Dyspnoea	102	2.62
Thrombocytopenia	76	1.95
Urticaria	71	1.82
Leukopenia	68	1.75
Acute kidney injury	62	1.59
小計	1366	35.10
總計 *	3892	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 4,148 筆可疑藥品 - 不良反應症狀配對 (drug-symptom pair)，其中以「可能」占 80.50 % 為最多，而評估結果為「資料不全」或「無法評估」者共占 5.65 % (表六)。

表六 114 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	13	0.31
極有可能	287	6.92
可能	3339	80.50
存疑	251	6.05
不相關	24	0.58
資料不全	184	4.44
無法評估 *	50	1.21
總計 **	4148	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

114年由廠商通報之嚴重不良反應案件共3,600件，通報包含5,312筆可疑藥品及5,156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 器官系統分類分析案件不良反應症狀，以全身性的障礙和投藥部位狀況（16.06 %）、感染和寄生蟲感染（9.46 %）、皮膚及皮下組織異常（7.85 %）、損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症（7.27 %）、胃腸消化系統的異常（6.59 %）、檢驗異常（6.50 %）等相關症狀占總通報症狀數超過五成（表八）。進一步檢視通報之不良反應，並排除當中以不良反應結果（如死亡、住院等）作為症狀之通報，以及仿單標示外使用、藥品缺乏療效等通報情況，則廠商通報症狀以肺炎、發燒、嗜中性白血球低下、呼吸喘、腹瀉、皮疹、過敏性休克等最為常見。

表七 114 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 (%)
amivantamab	275	5.18
pembrolizumab	157	2.96
enfortumab vedotin	119	2.24
durvalumab	118	2.22
tofacitinib	115	2.16
bevacizumab	101	1.90
cyclophosphamide	97	1.83
rituximab	85	1.60
golimumab	85	1.60
carboplatin	76	1.43
小計	1228	23.12
總計	5312	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

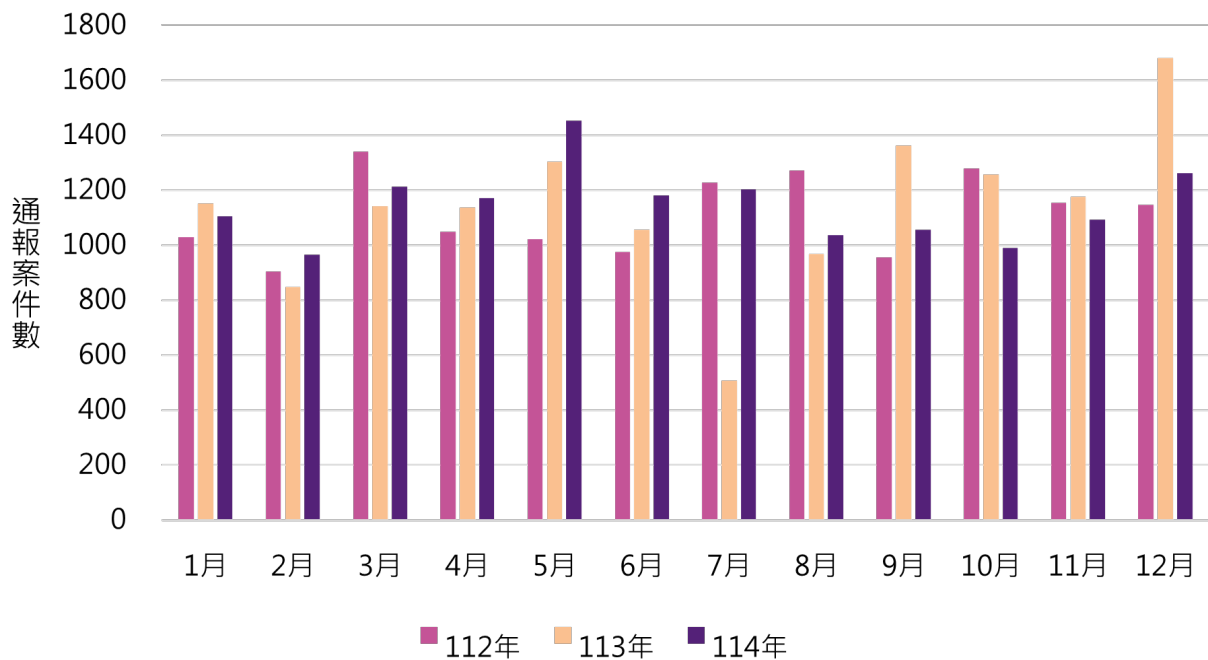
表八 114 年度廠商通報嚴重不良反應案件之不良反應症狀器官系統分類

不良反應症狀器官系統分類	通報數	百分比 (%)
General disorders and administration site conditions	828	16.06
Infections and infestations	488	9.46
Skin and subcutaneous tissue disorders	405	7.85
Injury, poisoning and procedural complications	375	7.27
Gastrointestinal disorders	340	6.59
Investigations	335	6.50
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	323	6.26
Nervous system disorders	303	5.88
Blood and lymphatic system disorders	285	5.53
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	252	4.89
Metabolism and nutrition disorders	185	3.59
Cardiac disorders	161	3.12
Vascular disorders	132	2.56
Immune system disorders	129	2.50
Musculoskeletal and connective tissue disorders	117	2.27
Renal and urinary disorders	115	2.23
Hepatobiliary disorders	87	1.69
Eye disorders	85	1.65
Psychiatric disorders	64	1.24
Surgical and medical procedures	62	1.20
Endocrine disorders	38	0.74
Reproductive system and breast disorders	12	0.23
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	12	0.23
Congenital, familial and genetic disorders	8	0.16
Ear and labyrinth disorders	6	0.12
Social circumstances	5	0.10
Product issues	4	0.08
總計 *	5156	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

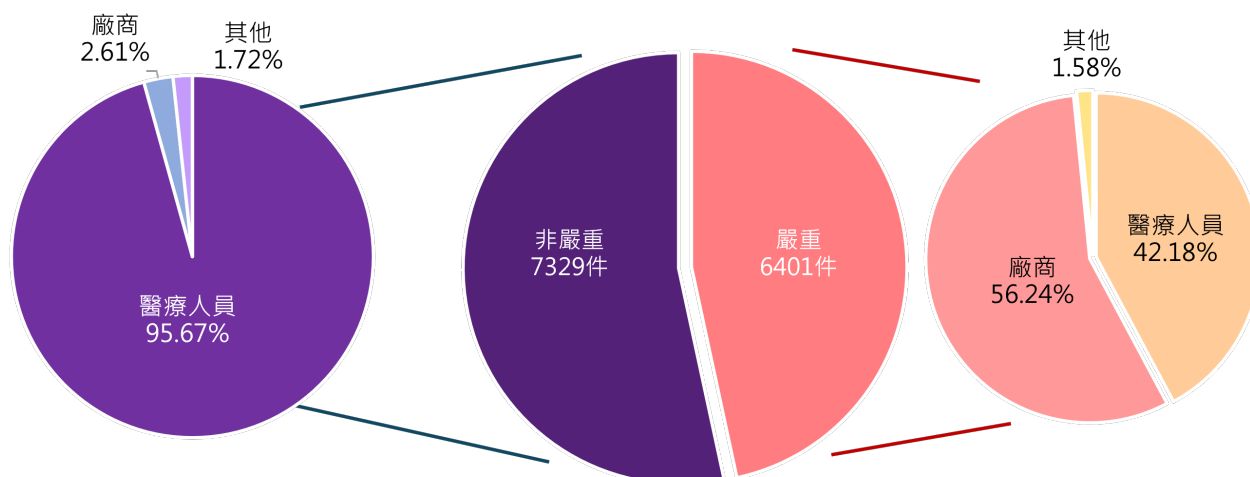
討論

我國自民國 93 年「嚴重藥物不良反應通報辦法」(現更名「藥品嚴重不良反應通報辦法」)開始實施以來，通報案件數從 2,507 件逐步提升至 114 年度的 13,730 件(相較去年度增加 138 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請參考圖二。



圖二 112-114 年上市後藥品不良反應通報案件數分布情形

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 70.74 % 為主，其中又以藥師通報為最多(表一)。分別檢視嚴重與非嚴重不良反應案件通報來源後發現，來自醫療人員之通報占非嚴重不良反應案件的 95.67%，而在嚴重不良反應案件方面，114 年度以來自廠商之通報所占比例較高(56.24%)，醫療人員則占 42.18%，不同於前一年度(113 年度)兩者占比相近且來自醫療人員的通報數量較高。不良反應案件嚴重性及通報來源詳細分析請見圖三。



圖三 不良反應案件嚴重性與通報來源分析

檢視 114 年度醫療人員及廠商通報之嚴重不良反應案件中的藥品 ATC 分類及可疑藥品前十名 (表二、表三、表七)，醫療人員通報較多抗生素、NSAIDs、抗腫瘤或神經系統用藥之不良反應案件，廠商則通報較多抗腫瘤及免疫調節用藥之不良反應案件，其中包含上市後五年內藥品成分，如 amivantamab、enfortumab vedotin 等。

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，通報的不良反應症狀多為皮疹、搔癢、蕁麻疹、呼吸喘、過敏性休克，或為抗腫瘤藥品引起之白血球低下、血小板低下等仿單已刊載且為醫療人員熟知的症狀，雖然確實反映現今臨床狀況，但較難協助偵測少見或未知的藥品安全性訊號。為進一步提升醫療人員對不良反應通報目的認知，通報中心積極加強宣導，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、生物相似藥、專案進口藥品、再生醫療製劑等)；(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帝芬強森症候群、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，114 年度共接獲廠商通報 3,791 件不良反應案件 (較去年度增加 427 件)，其中超過九成 (94.9%) 為嚴重不良反應案件。分析完成評估案件之可疑藥品與不良反應症狀配對的相關性結果，以資料不全比例最高 (33.18%)，無法評估亦占 16.03%。與去年度相比，資料不全 (41.33%) 及無法評估 (12.26%) 之案件比例下降，推測可能與近年法規要求蒐集完整通報資訊，以及定期宣導成果展現有關；但仍有近五成完成評估之案件因資訊缺漏，致使後續難以評估案件與藥品之相關性。另分析廠商通報最多之可疑藥品為 amivantamab、pembrolizumab、enfortumab vedotin、durvalumab 等抗腫瘤藥品，這些藥品除了免疫療法外，也涵蓋新機轉之雙特異性抗體及抗體藥物複合體藥品，推測與廠商近年來針對抗腫瘤之新藥執行病人關懷計畫 (patient support programs)

等主動追蹤病人用藥之計畫有關。而廠商通報較多之不良反應症狀如肺炎、發燒、嗜中性白血球低下，與上述藥品之可預期不良反應基本吻合。考量此類藥品之上市後經驗有限，仍有賴高品質通報資料，以增進安全訊號偵測及臨床用藥安全性，期望廠商建立此類計畫之藥品安全監視相關標準作業流程，盡可能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，以協助偵測這類藥品於國內的藥品安全訊號，作為上市後藥品風險管理之依據。

114 年度接獲的死亡通報案件 (690 件) 較去年 (621 件) 增加，主要通報來源為廠商。然有 81.49 % 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。114 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共有 4 案，後經食品藥物管理署決議，已公告 4 件仿單變更之風險管控措施。詳細內容請參考表十。

表十 114 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
Cisplatin	ventricular fibrillation	含 cisplatin 成分藥品中文仿單應於： 「警語及注意事項」段落加刊「心臟毒性：發現 cisplatin 與心臟毒性有關。病人可能發生臨床異質性靜脈血栓栓塞性事件 (clinically heterogeneous venous thromboembolic events)、心肌梗塞、腦血管病變 (cerebrovascular accident)、血栓性微血管病變和腦動脈炎。已通報有肺栓塞病例，包括死亡事件。」 「副作用 / 不良反應」段落加刊「心臟異常：心血管異常 (冠心病、鬱血性心衰竭、姿勢性低血壓、血栓性微血管病變、心律不整、心搏過緩、心搏過速、心跳停止和心臟疾病等) 」
Fluorouracil	ventricular fibrillation	含 fluorouracil 成分藥品中文仿單應於： 「警語及注意事項」段落加刊「心毒性：根據上市後報告，fluorouracil 可能造成心毒性，包括：心絞痛、心肌梗塞 / 缺血、心律不整和心臟衰竭。通報之心毒性風險因子包含以連續滴注 (infusion) 給藥 (非一次性推注 <bolus> 給藥)，及患有冠狀動脈疾病者。發生心毒性時應暫停使用 fluorouracil。心毒性已緩解的病人重新授予 fluorouracil 的風險目前尚未確立。」

表十 114 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
Fluorouracil	hyperammonemic encephalopathy	含 fluorouracil 成分藥品中文仿單應於： 「警語及注意事項」段落加刊「高血氨腦病變 (hyperammonemic encephalopathy)：根據上市後報告，fluorouracil 可能在不具有肝臟疾病或其他可辨別病因之狀況下引起高血氨腦病變。相關徵兆和症狀通常在開始輸注 fluorouracil 後 72 小時內發生，包含精神狀態改變、混亂、定向障礙、昏迷或共濟失調，同時伴隨血氨值上升。發生高血氨腦病變時應暫停使用 fluorouracil 並開始降血氨治療。發生高血氨腦病變相關危險因子包含有：同時有感染症、脫水、肝腎異常、便秘、肌肉流失、併用化學治療 (cisplatin、oxaliplatin)、較高劑量之 fluorouracil ($\geq 1,800 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)。在高血氨腦病變已緩解的病人重新投予 fluorouracil 的風險目前尚未確立。」 - 副作用 / 不良反應段落加刊「高血氨腦病變」
Furosemide	severe cutaneous adverse reactions (SCARs)	含 furosemide 成分藥品中文仿單應於「副作用 / 不良反應」段落刊載嚴重皮膚不良反應相關風險： 「不常見：搔癢症、蕁麻疹、疹子、水泡性皮炎、多形性紅斑、類天疱瘡、剝落性皮炎、紫斑、光敏感性。頻率未知：史蒂芬強生徵候群、毒性表皮壞死、AGEP(急性廣泛性發疹性膿疱症)、DRESS(藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀)、苔蘚樣反應 (lichenoid reactions)。」

不良反應通報系統為自發性之通報系統，囿於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，例如媒體報導或網路社群效應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、醫療人員熟知之案例，故而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，或是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。