



# 藥物不良反應評估 與通報系統介紹

奇美醫院藥劑部 黃郁蓁

檢驗  
檢查值



藥物  
不良反應

Odds ratio = 1357

Han Chinese

HLA-B\*1502 (+) → Carbamazepine → Steven Johnson syndrome



新病患：處方前宜進行HLA-B 1502基因檢測 (健保給付1次)

舊病患：使用4個月未出現SJS/TEN相關症狀可繼續處方

# Carbamazepine

- 臨床用途：抗癲癇、情緒穩定劑、三叉神經痛
- 25-33% SJS (台灣) vs. 5-6% SJS (歐洲)



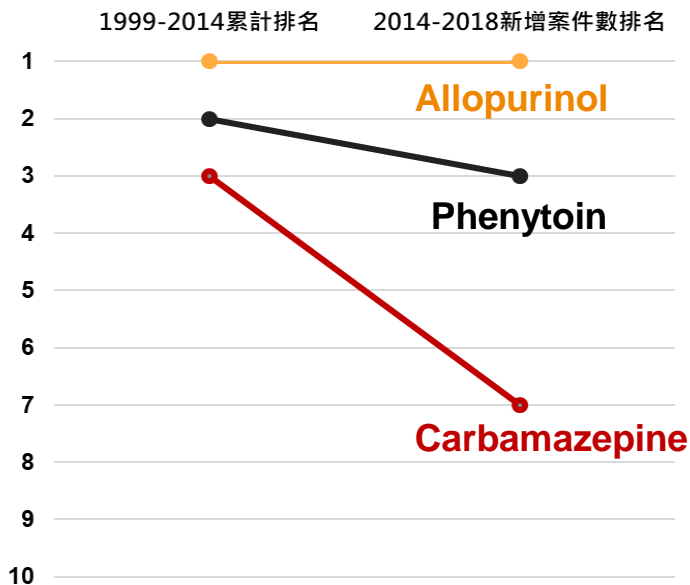
## 藥害救濟給付案之可疑藥品前十名

(1999-2014.1)第1~197次審議會

排名	藥品學名	案例數
1	Allopurinol	173
2	Phenytoin	114
3	Carbamazepine	107
4	Rifampin /Isoniazid/Pyrazinamide	68/68/66
5	Diclofenac	49
6	Co-trimoxazole	35
7	Mefenamic acid	30
8	Lamotrigine	29
9	Ibuprofen	26
10	Cefazolin	26

台灣的藥害救濟與防治

## 藥害救濟給付案之可疑藥品排名



# Carbamazepine

- 臨床用途：抗癲癇、情緒穩定劑、三叉神經痛
- 25-33% SJS (台灣) vs. 5-6% SJS (歐洲)



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B\*1502 Screening in Taiwan

Pei Chen, Ph.D., Juei-Jueng Lin, M.D., Chin-Song Lu, M.D., Cheung-Ter Ong, M.D., Peiyuan F. Hsieh, M.D., Chih-Chao Yang, M.D., Chih-Ta Tai, M.D., Shey-Lin Wu, M.D., Cheng-Hsien Lu, M.D., Yung-Chu Hsu, M.D., Hsiang-Yu Yu, M.D., Long-Sun Ro, M.D., et al., for the Taiwan SJS Consortium\*

23家醫院, 4855 台灣人  
進行HLA-B\*1502基因檢測:  
- 372 (7.7%) 陽性  
- 4483 (92.3%) 陰性

陰性者使用carbamazepine  
2 個月, 0人發生SJS/TEN

# 本日任務清單

- 藥物不良反應簡介
- 藥物不良反應評估流程
- 藥物不良反應通報系統與管控機制
- 藥物不良反應臨床案例分享

# 本日任務清單

## 藥物不良反應簡介

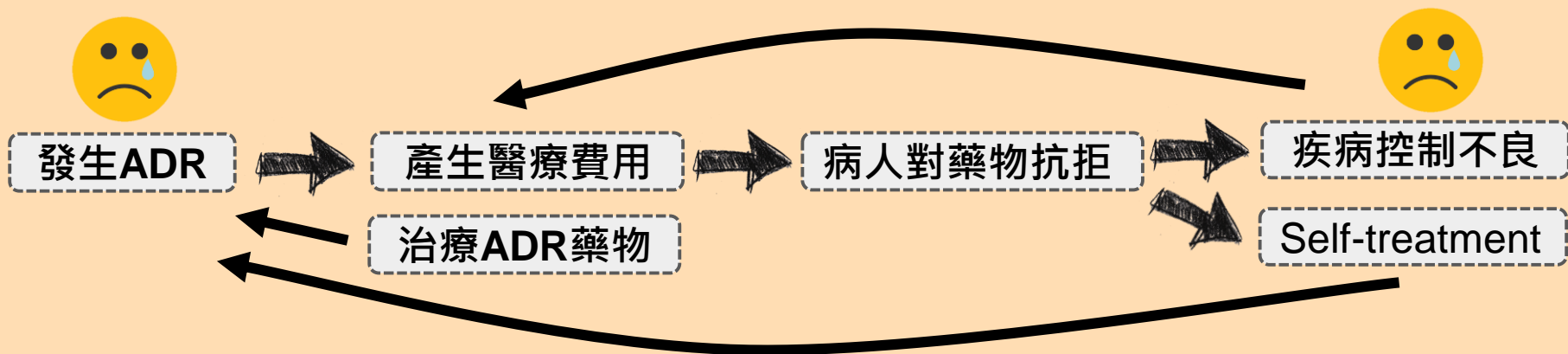
藥物不良反應評估流程

藥物不良反應通報系統與管控機制

藥物不良反應臨床案例分享

# 為什麼進行藥物不良反應評估

每100位病人	5人	因藥物不良反應而住院
每100位住院病人	10-20人	於住院期間發生不良反應
每100位住院病人	6人	因發生不良反應而需延長住院天數
每1000位住院病人	1-3人	因嚴重不良反應而死亡



# 藥物不良反應 (Adverse drug reaction, ADR) 定義



藥物

臨床使用目的之正常劑量



未意圖發生 & 有害

診斷, 治療,  
預防疾病,  
調節生理功能



藥物於任何劑量使用於臨床所需時  
發生因果相關之未意圖&有害之反應

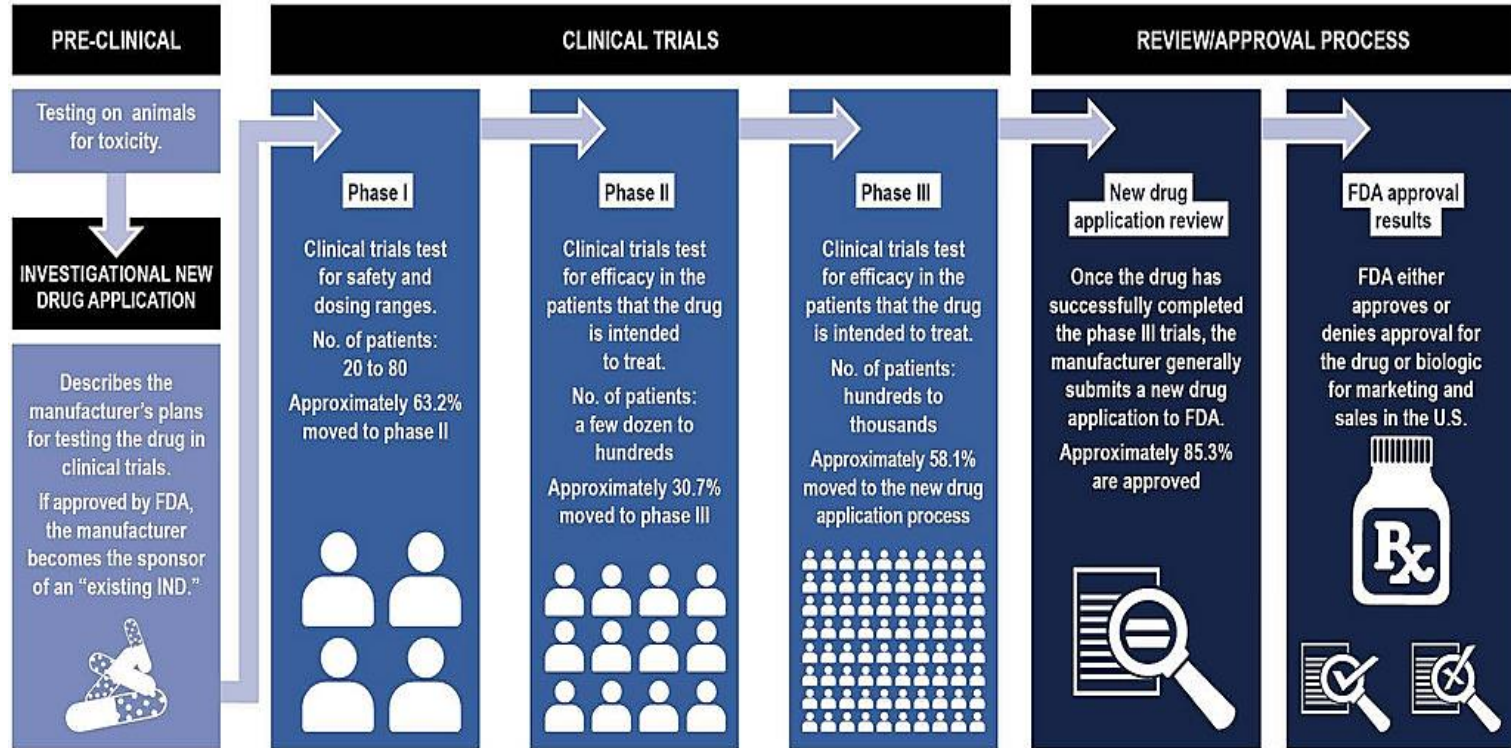


# 台灣藥物不良反應通報定義

根據ICH與WHO，並反應國內國情：

基於證據、或是可能的因果關係，而判定在**任何劑量**下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。

# 藥物的前半輩子 (臨床前/臨床試驗不良反應監測)



# 藥物的後半輩子 (上市後不良反應監測)

## Premarketing phase

相對較短用藥期間, 排除特殊族群  
(e.g. 小孩, 孕婦, 肝腎不良, 免疫不全)

劑量相關ADR才較能被發現

(臨床試驗可偵測ADR發生率需  
“大於 3/臨床試驗人數” 發生率;  
若低於此發生率則難以被發現)

## Postmarketing surveillance

隨上市時間累積用藥期間  
真實世界族群使用情況

發現先前未知的、  
少見的ADR

Risk-benefit ratio、  
替代藥物可行性

$Z > B$

$Z < B$

要求仿單加註警語  
要求加註黑框警訊  
(Black box warning)  
限制臨床端使用

要求  
藥品  
下市

# Thalidomide 海豹肢



藥物不良反應  
黑歷史，  
1959

Thalidomide (1957) 緩解孕吐  
51國銷售 (1956-1962)  
1959第一例德國醫師通報海豹肢女嬰  
46多國共報告約1萬例胎兒海豹肢

# 那 些 年 被 下 市 的 藥 物

學名	商品名	適應症類別	狀態	下市原因
Phenformin	---	糖尿病用藥	1957 ~ 1978	致命乳酸中毒
Cisapride	---	胃腸道用藥	1993 ~ 2000	心律不整 (QT↑)
Rofecoxib	Vioxx <sup>®</sup>	COX-2抑制劑	1995 ~ 2004	心血管事件
Sibutramine	Reductie <sup>®</sup>	減肥用藥	1997 ~ 2010	心血管事件
<u>Rosiglitazone</u>	Avandia <sup>®</sup>	糖尿病用藥	2010 歐盟下市, FDA限用 2015解禁	心衰竭風險增加
<u>Calcitonin</u> 鼻噴劑	Miacalcic <sup>®</sup>	骨質疏鬆症	2012 歐盟下市; FDA刪骨鬆適應證	癌症風險
Ketoconazole口服	---	抗黴菌用藥	2013 歐盟下市; FDA限用	嚴重肝損傷,QT↑

# 加註仿單警語 (以 Celecoxib 為例)

## 4. 禁忌症

CELEBREX 禁用於：

- 已知對 celecoxib、aspirin 或其它 NSAIDs 過敏的患者。
- 曾對磺胺類(sulfonamides)產生過敏反應的患者。
- 曾於服用 aspirin 或其它 NSAIDs 之後出現氣喘、蕁麻疹、或過敏反應的患者。此類患者曾有對 NSAIDs 產生嚴重類過敏反應(有些具有致死性)的報告[見警語和注意事項(5.7, 5.12)]。
- 治療冠狀動脈繞道手術(CABG)後的疼痛症狀[見警語和注意事項(5.1)]。
- 活動性消化道出血的患者[見警語和注意事項(5.4)]。

## 5. 警語和注意事項

本藥品之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用，國人長期使用本藥品之安全性尚未建立。患有心血管病變等高危險群病人，應特別謹慎使用。

### 5.1 心血管血栓栓塞事件

長期使用 CELEBREX 可能會升高發生可能致命之嚴重不良心血管血栓事件、心肌梗塞及中風的風險。在 APC 試驗 (Celecoxib 腺瘤預防試驗) 中，就發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點指標(裁定結果)而言，celecoxib 400 毫克每日兩次與安慰劑相比較的風險比率為 3.4 (95% CI 1.4 - 8.5)，celecoxib 200 毫克每日兩次則為 2.8 (95% CI 1.1 - 7.2)。此複合終點指標的 3 年累計發生率分別為 3.0% (20 例/671 位受試者) 與 2.5% (17 例/685 位受試者)，安慰劑組則為 0.9% (6 例/679 位受試者)。兩個 celecoxib 劑量組中的發生率較安慰劑組升高的現象主要都是心肌梗塞的發生率升高所致[見臨床研究(14.5)]。

COX-2 選擇性與有些不具選擇性的 NSAIDs，都可能伴有類似的風險。已知患有心血管疾病或具有心血管疾病危險因子的患者可能會有較高的風險。為使接受 CELEBREX 治療之患者發生心血管不良反應的潛在風險降至最低，應採用符合個別病患之治療目標的最低有效劑量及最短療程。即使先前未曾出現心血管症狀，醫師與患者仍應留意是否發生此類事件。應告知患者嚴重的心血管毒性有哪些徵兆與症狀，以及萬一發生時應採取哪些步驟。

## 加註仿單警語 (以 Pioglitazone 為例)

警語：

- (一) Thiazolidinediones 類藥品，包括藥品成分 (Rosiglitazone、Pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之嚴重不良反應。病患一開始使用藥品名稱治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察並患是否有心臟衰竭之徵候 (包括快速體重增加、呼吸困難、和 / 或水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。
- (二) ACTOS 不建議使用於有心臟衰竭症狀之病人。心臟衰竭狀態第三級或第四級 (紐約心臟協會『NYHA』 Class III 或 IV cardiac status) 的病人禁止使用本藥品。

# 藥物的使用可能是雙面刃



藥效

副作用

抗生素好像  
有可能喔？



吃了抗生素一直拉肚子



# 藥物不良反應通報可能是雙面刃



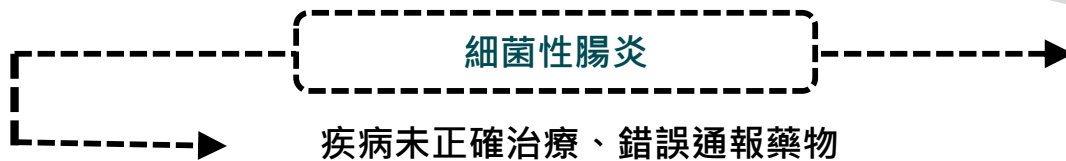
吃了抗生素一直拉肚子

可能是藥物反應，先停藥，  
幫你通報不良反應



吃了抗生素一直拉肚子

可能是藥物反應，先停藥，  
幫你通報不良反應



Point  
1

## 如何確定病人症狀為藥物導致

# 藥物不良反應通報可能是雙面刃

我對抗生素過敏



社區型肺炎

過敏史

- 食物(無已知過敏史)
- 非食物(無已知過敏史)
- Amoxicillin/clavulanic acid(PENICILLIN類) 過敏程度:疑似[皮膚(局部)-皮疹。]
- Cefuroxime(CEPHALOSPORIN類) 過敏程度:疑似[皮膚(局部)-皮疹。]
- Moxifloxacin(QUINOLONES類) 過敏程度:重度[皮膚-皮疹。其他-頭暈。]
- Teicoplanin(GLYCOPEPTIDE類) 過敏程度:疑似[皮膚(局部)-皮疹。]
- [32663599] 登錄日期:[2018-05-03]

...



Point  
2

作正確的藥物不良反應通報

# 本日任務清單

藥物不良反應簡介

藥物不良反應評估流程

藥物不良反應通報系統與管控機制

藥物不良反應臨床案例分享

# 藥物不良反應評估目的 & 管控機制概念圖

藥物不良反應



評估傷害是否為藥物不良反應所導致

確立藥物不良反應



進行藥物不良反應通報

避免再次曝露藥物造成重覆傷害

“重度”or “可能性高” 對外通報

依嚴重度作醫囑開立管控

“重度 and 可能性高者” 作對外通報+於藥物安全委員會討論

# 評估藥物不良反應，你/妳要知道的是...

藥物為什麼  
發生不良反應？

致病機轉

為什麼發生在  
他/她身上？

危險因子

怎樣處理藥物  
不良反應？

處置與預防

# 藥物不良反應發生過程



藥物

- 藥物本身
- 賦形劑
- 給藥劑量
- 給藥方式、輸注時間
- 藥物動力學交互作用
- 藥效學交互作用
- 藥劑學交互作用

- 副作用、毒性作用
- 過敏反應、繼發反應

症狀



病人

易感族群 發生率會更高

- 特殊族群：兒童、老人、孕婦
- 疾病因素：肝/腎不全、整體功能↓
- 藥物因素：多重藥物、交互作用
- 營養狀態不良
- 基因差異 (HLA-association)

併用藥物數量	ADR (%)
5種	4.2%
6-10種	7.4%
11-15種	24.2%
16-20種	40.0%
21種以上	45.0%

共用藥物多 發生率會更高

# 藥物不良反應分類

依發生機轉

依發生率

依onset 時間

依嚴重度

Type A

80%

- 劑量相關、可預期的藥理作用
- 發生率高、通常致死率低

範例：

減量, 暫時停藥

嗎啡類止痛藥 → 便秘  
一代抗組織胺 → 嗜睡  
阿斯匹靈 → 胃腸道出血

Type B

20%

- 劑量無關、不可預期的作用 (特異/免疫反應)
- 較Type A不常見、致死率通常較Type A高

範例：

停藥, 避免再用

盤尼西林抗生素 → 支氣管收縮  
Allopurinol → SJS  
Carbamazepine → SJS

- Allopurinol : HLA-B\*5801
- Abacavir : HLA-B\*5701
- Carbamazepine : Han Chinese with HLA-B1502、Japanese / European with HLA-A\*3101

已知相關性高, 檢驗陽性即避免再用

# 藥物不良反應評估工具

**Naranjo score**

廣用的藥物不良反應評估工具

**RUCAM scale**

藥物肝炎 - 藥物不良反應評估工具

**ALDEN**

SJS, TEN - 藥物不良反應評估工具

**RegiSCAR score**

DRESS - 藥物不良反應評估工具

因果相關性



時序相關性



劑量相關性

RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method  
ALDEN: algorithm of drug causality for epidermal necrolysis



# 藥物不良反應可能性評估要點



## 因果相關性

文獻佐證的相符症狀、致病機轉、危險因子

## 時序相關性

用藥後才發生  
停用藥物可能緩解  
再次投藥後再發生

與文獻相符的  
**onset, duration**

## 劑量相關性

不良反應發生與劑量/血中濃度成正比

# 急診藥物不良反應評估

急診病歷、急診醫囑  
急診護理記錄、藥歷查詢  
過去就診病歷、過敏史查詢等

日期	類別	科別	班別	診號	醫師	應斷
2017-01-11	門診	骨科	P	35	林昇輝	未明示側性脛骨閉鎖性骨折之初期照護
2017-01-11	門診	一般內科	P	24	葉子洪	未明示關節歸類於他處感染症及寄生蟲疾病所致的直接感染
2016-12-21	住院	一般內科	9001C	出院	葉子洪	未明示關節歸類於他處感染症及寄生蟲疾病
2016-12-21	急診	急診科	A	126	鄭詠澤	未明示關節歸類於他處感染症及寄生蟲疾病
2016-11-15	門診	骨科二診	T	25	林昇輝	未明示側性脛骨閉鎖性骨折之初期照護
2016-09-12	門診	骨科四診	A	40	林昇輝	未明示側性脛骨閉鎖性骨折之初期照護
2016-09-07	門診	骨科	P	15	林昇輝	未明示側性脛骨閉鎖性骨折之初期照護
2016-08-15	門診	感染科	A	31	李健明	未明示側性小腿其他部位非壓迫性慢性潰瘍
2016-08-01	門診	感染科	A	26	李健明	未明示側性小腿其他部位非壓迫性慢性潰瘍

## 紀錄彙總

查詢說明 離開

病人紀錄 病人紀錄總表 病人紀錄預覽

病歷號: 7223888 姓名: 謝松田 性別: 男 生日: 060/04/30 科別: 7900急診科 日期: 2016-12-21

疼痛情形。

【管路紀錄】日期時間：2016/12/21 15:15 記錄者：楊涼竹

01. 重置靜脈留置(左上肢)一IC尺寸20號IC、穿皮膚無痛、無滲漏、無紅腫、無疼痛、無發熱、無過敏反應、無其他不適。  
護理紀錄：病人因右手滴注抗生素處癢且感不適，經醫師劉裕彰知，囑移右手留置針，並改用其他藥物使用，病人可接受。

【急診護理紀錄】日期時間：2016/12/21 15:15 記錄者：楊涼竹

護理紀錄：追蹤：Ceftazidime(1gm/V) 針. 1GM SL. 滴注 in V. 30min. 再繼續追蹤！



紀錄連結欄位	急診醫囑	急診給藥	急診護理
謝松田於 [2016-12-21 13:29 ~ 2016-12-21 20:46] 的急診病歷			
(非)外傷	檢傷分級	TPR	BP
非外傷	3	36 /104/20	155/95
主述	Right knee swelling for one week		
現在病史	This 45 y/o male patient with underlying DM and Hx of osteomyelitis of right tibia and femur, ulcer of right knee swelling, erythematous change for one week Associated with chills Denied fever, chest pain, abdominal pain		
體檢發現	【Consciousness】 Clear。 【HEENT】 Conjunctiva: not anemic ; Sclera: not icteric。 【Chest】 Lungs: Clear breathing sound ; Heart: regular heart beat。 【Abdomen】 Soft ; no tenderness ; no rebounding pain ;。 【Extremity】 Right knee swelling, erythematous change ; normal。		

# 住院藥物不良反應評估

入院病摘、病程記錄、出院病摘、  
住院護理記錄、會診記錄、  
藥歷查詢、過去就診病歷、過敏史查詢等

入院診斷	Cerebral vascular accident with right putaminal hemorrhage
出院診斷	1. Right putaminal hemorrhage s/p stereotactic aspiration 2. Respiratory failure s/p endotracheal tube with ventilator dependence and extubation 3. Hypertension 4. Gouty arthritis 5. Pneumonia 6. Cerebral vascular accident with right putaminal hemorrhage (Cerebral infarction) 7. Drug eruption, suspect Piperacillin related
主訴	Slurred speech and left side weakness this morning
現病史	This 36 y/o male patient suffered from slurred speech and left side weakness this morning. He was brought to our ER for help. At our ER, patient consciousness was clear. Slurred speech was noted. Four limbs muscle power: right grade "5", left side grade "0". Arrange brain CT revealed right putaminal hemorrhage with mild perifocal edema, causing mass effect. Under his impressed of CVA with right putaminal hemorrhage. He was admitted to ICU for close monitor and treatment.

住院治療經過

This 36 y/o male patient suffered from slurred speech and left side weakness. He was brought to our ER for help. At our ER, brain CT revealed right putaminal hemorrhage with mild perifocal edema, causing mass effect. He was admitted to ICU for close monitor and treatment on 12/27. In ICU, keep peridipine continued for BP control, but unstable oxygen and SOB so intubation and keep propofol sedation. CXR: infiltration and consolidation at bilateral lung so add A/Bx: pitamycin on 12/29. Stereotactic aspiration and drainage of right putaminal hemorrhage was done on 12/30. Post op, give propofol sedation \*3 days used. Removal of EV consulted for CVA program. However, the lab: sputum culture yield MRSA so add antibiotics t. allergy after fortum + targocid then dermatology successful and extubated on 1/9. So, he was tra 1/10 fro keep further care. During ward, respect Citrobacter koseri and 解除接觸隔離. Now, h and prepare transferred to chronic center.

藥歷僅代表臨床醫師開立處方，無法代表病人實際用藥記錄！

17557990 郭永隆 用藥史區間 01/20/2017 08/13/2009 藥品搜尋

曾經使用過的藥品	依藥品分類排序	01/11	01/10	01/09	01/08	01/07	01/06	01/05
Betamethasone Cream 2.5mg/5gm					住院	住院		
Ceftazidime (1gm/V) 針							住院	住院
Metoclopramide (10mg/2ml) 針						住院	住院	
Hydrocortisone (100mg) 針							住院	
Teicoplanin (200mg/V) 針							住院	
Diphenhydramine (30mg/ml) 針							住院	
PROPOFOL 2% (50ml/B T) 針							住院	
Mannitol (20%, 100ml) 針								住院
Sinquant Cream 10gm								
Morphine (10mg/ml) 針								
Urokinase (60 KIU) 針								

600

大號	追蹤	報到	姓名	床號	發出時間	發出醫師	接受醫師	科別	實際回	履歷
008A	01/16/2017 11:56	葉昭宏	蕭瑞琦	5100	蕭瑞琦					
008A	01/10/2017 16:14	葉昭宏	林主國	7740	林主國					
008A	01/06/2017 14:20	葉昭宏	郭百珊	7770	郭百珊					
008A	12/27/2016 15:38	葉昭宏	駱遠明	5100	駱遠明					
008A	01/05/2017 11:03	葉昭宏	余文良							

會診主旨 回藥資料暫存 暫存資料取出

會診內容  
Dear Dr:  
This 36 year old male, A case of right putaminal hemorrhage s/p, this time his skin rash (Allergy) after antibiotics : Fortum\*2times, targicid \*3 times . so we need your expertised

會診建議及理由 173 核准簽核藥品

會診診斷 (簽名)  
Drug eruption, suspect Piperacillin related

會診記錄 Brief history Significant physical findings Significant lab data

1. Avoid possible culprit. Piperacillin should be considered first.  
2. Solumedrol 40mg qd iv  
3. Incidal 1# po bid  
4. Diprosone cream, bid, topical use over lesions  
Thanks

院內系統 - ipa309查閱記錄 版本: 1.0.394 登入者: 黃郁慧 院區: 奇美醫療財團法人奇美醫院 維護人員: 鄭如欣 機碼: 5204

科別 整形外科 生日 069/01/27 性別 男

過敏史 Ceftazidime 過敏程度: 疑似(皮膚(局部)-皮疹。); penicillin Test結果: Negative 陰性反應

日期 01/04/2017 01/07/2017 處置/治療 生命徵象 CPCR 皮膚/管路/約束 親子同意 結案追蹤 入院評估 出院評估 轉送紀錄 病理檢查 透析紀錄 入院評估 出院評估 全選 / 各別選

時間 0000 2400

表格式 條列式

40mg (Sin... 眼液) 1滴 OPH TID

原因: 其他 前端發紅, 移除管路外觀: 完整 員 //郭盈

針。【Diphenhydramine(30mg/ml)針。 Vena(30mg/ml) 30 M

說明: in (N.S 500ML) 50ml run 30min 使用原... 病人四

藥物過敏, 依醫囑予執行 //郭盈位