



藥學專業

## 探討 Fentanyl 和 Vancomycin 於病態肥胖病人之劑量調整

黃宜淞、林于婷

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

### 摘要

病態肥胖患者因為脂肪組織比率高導致藥物動力學參數與常人不同。近年來，與病態肥胖患者相關的藥物動力學研究發表多數著重校正藥物動力學的參數，卻不一定能在臨床上的用藥調整與建議給予及時的幫助。而病態肥胖對於藥物之藥效學與安全性的影響也是此族群用藥最重要的考量。本文將介紹 fentanyl 和 vancomycin 用於病態肥胖病人的劑量建議與調整。(1) 有文獻指出 fentanyl 呼吸抑制的副作用與使用劑量成正比，因此病態肥胖的患者若使用真實體重換算的 fentanyl 劑量，可能會增高致死性呼吸衰竭的風險，若給予劑量太低恐其藥效無法達到臨床目標。根據英國及愛爾蘭麻醉師協會指引建議使用除脂體重 (lean body weight) 來換算 fentanyl 劑量。(2) 2020 年 ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) 針對病態肥胖族群使用 vancomycin 的建議與監測目標有新的專家共識。指引的監測目標從先前的監測血中藥物低谷濃度 (trough) 建議更改成 24 小時血中濃度曲線下面積 AUC<sub>24</sub> (area under curve) / 最小抑菌濃度 MIC (minimum inhibitory concentration)，對於嚴重感染的成年肥胖患者建議負荷劑量 (loading dose) 為實際體重的 20-25 mg/kg，低於普遍成人的建議負荷劑量 (25-35 mg/kg)，並將負荷劑量單次的上限定為 3000 mg，並且須密切監測 vancomycin 血中濃度。

### 前言

Fentanyl 是一種作用在  $\mu$ -opioid receptor 的類鴉片鎮靜止痛劑。對於從未使用過類鴉片藥物的患者，fentanyl 有效止痛的最低血清濃度為

0.3-1.5 ng/ml，當血清濃度高於 2 ng/ml 時，副作用發生之機率會增高，最小有效濃度與產生毒性的濃度會隨耐受性的增加而增加。Fentanyl 作為全身麻醉誘導劑：低劑量使用為 0.5-1  $\mu$ g/kg，適合比較疼痛的小手術。特定患者的麻醉誘導 (例如心肌功能較差的患者) 可使用高劑量 10 至 25  $\mu$ g/kg。如果使用實際體重來計算肥胖患者的劑量，則可能會導致 fentanyl 濃度過高，連續使用 fentanyl 可能會導致代謝產物在體內的蓄積[1]。Vancomycin 主要用於治療革蘭氏陽性菌感染疾病，對於嚴重 MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 感染的病人是重要的武器之一。腎功能正常的一般成人使用的維持劑量為每 8-12 小時單次投與 15-20 mg/kg，並依患者年齡、肥胖以及腎功能等，調整劑量[2]。

由於肥胖患者的生理變化及構造改變，對於藥效學的影響更加難以預測，如以實際體重作為藥物劑量之計算，可能無法達到藥物原本預期的藥效，甚至增加藥品不良事件產生的風險。建議根據患者進行個別化給藥，同時監測藥物血中濃度和觀察患者的臨床治療反應進行藥物劑量調整。

### 病態肥胖的定義[3-4]

病態肥胖會依據幾個方式來做診斷。身體質量指數 BMI (body mass index) 是體重 (kilogram) 除以身高米平方 (meter squared) 的粗略計算，是臨床最常用來診斷肥胖的依據。BMI 無法得知身體的組成以及肌肉與骨骼所佔的比例，因此需

要其他的方式來輔助診斷，例如腰圍。以亞洲成人的標準來看，女性腰圍超過 80 公分，男生超過 90 公分為腰圍過粗，此標準可反映腹部脂肪堆積造成的腹部肥胖。雙能量 X 光吸收儀是一種測量骨密度的儀器，用來分析身體組成，也可測量肌肉、脂肪的量和百分比，可作為準確判斷病態肥胖的方式。此外，電腦斷層和核磁共振也可當作診斷之工具。這些精密的檢查方式花費高，不符合經濟效益，故在一般臨床診斷還是以 BMI 和腰圍作為主要依據。

衛生福利部公布成人 BMI 超過  $24 \text{ kg/m}^2$  就屬於體重過重，超過  $27 \text{ kg/m}^2$  則屬於肥胖[3]。根據世界衛生組織定義 BMI 高於  $30 \text{ kg/m}^2$  以上為肥胖，超過  $40 \text{ kg/m}^2$  則屬於嚴重過重或是病態肥胖[4]（表一）。

## 肥胖族群的藥物動力學[5-6]

### 1. 吸收

肥胖會造成胃排空加快、增加腸道通透性以及臟器的血流。但口服的生體可用率（bioavailability）在肥胖族群中通常不受影響，但可能在病態肥胖（ $\text{BMI} > 40 \text{ mg/m}^2$ ）中增加，因此肥胖患者的吸收與一般人並沒有太重大的改變。

### 2. 分佈

親脂性化合物易擴散進入脂肪組織，親脂性藥物的分佈體積  $V_d$ （volume of distribution）會隨著身體脂肪組成的增加而增加。相反的，親水性藥物被限制於特定區域，例如血液和細胞外液，由於這些區域的體積不會隨著真實體重呈現線性變化，所以肥胖患者  $V_d$  的增加無法透過真實體重預估，因此要預測治療目標濃度的劑量變得更加困難。在病態肥胖患者中， $V_d$  的變化可能取決於多種藥物的特性，例如藥物的親脂性、藥物結構在體內解離（ionization）的程度、血液中血漿的比率和蛋白質結合率等均可能改變藥物動力學參數。但根據各種研究，理想體重（ideal body weight）可應用於親水性藥物，因為藥物分佈大多存在於瘦肉組織（lean tissue）

### 3. 代謝與清除

肥胖對藥物代謝與清除的影響取決於藥物特性和患者生理因素，包括所涉及藥品代謝的酵素（cytochrome）、器官提取率（extraction ratio）、肝臟血流量和藥物運送蛋白（drug transporters）

的變化，以及病態肥胖持續時間。

肥胖與腎功能的變化及影響目前還無定論，有研究顯示腎臟血流量和腎絲球過濾率會因為肥胖而增加，部分研究則指出嚴重肥胖與慢性腎病有著密切的相關。目前認為肥胖患者的腎絲球過濾率開始會因代償性的超過濾（ultrafiltration）而增強，但最後會因腎小球內壓力持續升高而下降。提取率 ER（extraction ratio）被定義為藥物從器官清除與供應該器官血流的比率，因此了解藥物提取率的數值為低（ $\text{ER} \leq 0.3$ ）、中等（ $0.3 < \text{ER} < 0.7$ ）或高（ $\text{ER} \geq 0.7$ ），可以預測藥物清除率對生理因素的依賴性。清除率可以從流向器官（例如肝臟或腎臟）的血流量（ $Q$ ）和提取率（ER）的乘積計算。高提取率藥物（high extraction ratio drugs）的清除率對於清除器官的血流量變化敏感，血流量的增加會增加器官排出的藥物量，文章藥物 fentanyl 為高提取率藥物。但目前肥胖族群對於血流量的影響尚未完全明確，部分研究觀察到肥胖患者的肝血流量可能會增加，因此高提取率藥物的清除率在肥胖患者可能會增加。肥胖患者肝臟的異常脂肪沉積、脂肪變性和發炎會導致非酒精性脂肪肝病 NAFLD（non-alcoholic fatty liver disease），進而影響肝臟酵素和藥物運送蛋白的表現活性及肝臟血流量。肥胖患者的各種不同因素會導致藥物代謝與清除的結果受到影響。

### 4. 成人體重描述（表二）[6]

#### (1) 實際體重 TBW（total body weight）：

部分脂溶性藥物以總體重換算，對於高劑量會產生毒性的藥物總體重並不適用，例如某些抗生素和化療藥物的腎毒性或神經毒性，以及抗凝血劑的出血副作用。

#### (2) 除脂體重：反映所有「非脂肪」身體組成的重量，包括肌肉和血管器官，例如肝臟和腎臟。

#### (3) 理想體重：使用理想體重時，所有相同身高和性別的患者將接受相同的劑量，有可能會導致劑量不足。

#### (4) 調整體重 ABW（adjusted body weight）：對於肥胖患者使用調整體重計算劑量主要用於氨基糖苷類抗生素（aminoglycoside），藥物特



異性校正因子為 0.4 代入公式用於估計調整後的體重。

## 藥物文獻建議

### 1. Fentanyl

Fentanyl 是 morphine 的合成衍生物。與其他 opioid 藥物相比，fentanyl 幾乎沒有釋放 histamine 的特性。因此，它是血液動力學不穩定或支氣管痙攣患者的首選。Fentanyl 止痛效果大約是 morphine 的 100 倍，由於脂溶性較高和血腦屏障滲透性強而起效較快。Fentanyl 的脂水分配係數對數值  $\log P$  大於 3，是屬於在有機相的親脂性高、親水性低的化合物。根據藥物動力學的推論，建議親脂性高的藥物可能要使用實際體重作為劑量換算。然而 fentanyl 卻為例外，在建議指引的文獻中，發現 fentanyl 使用除脂體重給與治療更加的合適且安全[7]。但目前沒有前瞻性研究比較肥胖和體重正常患者中，透過體重調整 fentanyl 劑量所造成的影響。根據英國及愛爾蘭麻醉師協會指引，針對大多數麻醉劑較少依照實際體重 TBW 給藥，其原因可能會增加相對過量的風險與副作用。目前在麻醉醫學會專家的討論結果建議使用除脂體重計算例如 morphine、fentanyl、rocuronium、propofol (induction) 等藥物，或調整體重  $ABW(kg)=IBW+0.4(TBW-IBW)$  作為計算藥物劑量如 alfentanil、low molecular weight heparin、propofol (infusion) 等藥物，不同麻醉藥品有不同的建議使用體重，而非使用實際體重[8]。除脂體重無論實際體重如何，男性除脂體重很少超過 100 公斤，女性很少超過 70 公斤，因此能估算藥物劑量的上限值[8]。使用複雜的除脂體重公式時，在危急情況下，容易出現計算錯誤，因此在  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  患者，也可考慮使用調整體重作為 fentanyl 的劑量換算。

### 2. Vancomycin

Vancomycin 主要用於革蘭氏陽性菌感染特別是 MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 感染，vancomycin 屬於親水性高的抗生素，具有中低等  $V_d$  和清除率  $CL$  (clearance)，理論上應該使用調整體重或除脂體重計算其給

藥劑量[8]。但在過去十年中，幾項研究對 vancomycin 負荷劑量 (loading dose) 進行的評估結果顯示，給負荷劑量能快速達到血中治療濃度的目標範圍，根據 2020 年 ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) 建議以實際體重換算 20 至 35 mg/kg 作為負荷劑量，能降低期間治療濃度不足的風險[9]。嚴重感染的病態肥胖病人 vancomycin 之單次負荷劑量，會由於 vancomycin 的分佈體積與體重之間並非為線性關係，且分布體積會隨實際體重的增加而減少，建議使用實際體重為基準給與劑量 20 至 25 mg/kg，且單次不得超過 3000 mg[10]。病態肥胖也可能增加 vancomycin 相關腎毒性的風險，其原因可能為使用實際體重計算的維持劑量導致劑量過高。對於肥胖病患者來說，除了考量體重與劑量之外，是否使用負荷劑量與維持劑量的大小應由感染的嚴重程度和達到治療濃度的緊迫性決定。

在  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  肥胖病人計算經驗性 vancomycin 的維持劑量必須先計算 vancomycin 的清除率 ( $CL$ )，公式為： $9.656-[0.078 \times \text{年齡}] - [2.009 \times SCr] + [0.04 \times TBW^{0.75}] + [1.09 \times \text{性別}]$  [成人年齡以年為單位；血清肌酐 ( $SCr$ ) 是以 mg/dL 為單位；實際體重以 kg 為單位；0.75 是指數縮放；男性參數是 1，如果是女性為 0] [10]。估計日劑量 (四捨五入到最接近的 250 mg)：估計  $CL$  (L/hr)  $\times 500 \text{ mg hr/L}$ 。當 vancomycin 的  $CL$  估計值  $\leq 3 \text{ L/hr}$ ，每 24 小時給藥一次，或每 12 小時分次給藥。如果估計值  $CL > 3 \text{ L/hr}$ ，則將每日劑量分開，每 6 至 12 小時給藥一次[11]。藥物血中濃度監測 TDM (therapeutic drug monitoring) 被認為是 vancomycin 治療計畫的重要一環，透過監測血中波谷 (trough) 的濃度為 5-15 mg/L，腦膜炎和嚴重感染建議波谷濃度為 15-20 mg/L，可以作為肥胖病人使用藥物的安全性與療效的評估，也可以透過藥物血中濃度監測進行劑量上的調整[11]。2020 年 ASHP 將監測目標訂為 24 小時血中濃度曲線下面積  $AUC_{24}$  (area under curve) / 最小抑菌濃度  $MIC$  (minimum inhibitory concentration) 應為 400-600 mg\*h/L，大部分 MRSA 菌株  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ ，vancomycin

不建議用在 MIC > 2mg/L 的菌株，可能增加治療失敗的風險與增加藥物副作用[12]，公式計算的劑量可透過血中藥物濃度監測結果進行評估與調整。

## 討論

1. 在病態肥胖患者中的藥物動力學參數包含分佈容積 Vd、清除率 CL，可能因藥物與蛋白質的結合而發生變化。理論上肥胖的病人在服用高度親脂性藥物後的分佈體積會顯著的增加。親脂性較低的化合物分佈體積變化很小或沒有變化。重症病人常使用的鎮靜止痛藥 fentanyl 則屬例外，它是一種高度親脂性藥物，但顯示在肥胖族群的分佈並沒有顯著變化[13]。
2. 藥物血中濃度監測被認為是肥胖族群劑量調整的重要依據。根據不同的藥品，監測血中濃度的時機與方法皆會影響判讀的結果，肥胖的病人身體組成不同於正常人，對於治療指數狹窄的藥品或是具有濃度相關副作用之藥品，其影響更加難以預測，故此族群在臨床上更需要

密切進行藥品血中濃度監測。Vancomycin 在部分文獻提出使用調整體重 ABW 作為肥胖病人的劑量換算[14]，針對維持劑量的體重依據尚無定論，因此藥物血中濃度監測可以作為評估療效與副作用的標準，目前還無法透過單一的計算公式去評估不同族群的最佳治療劑量。

## 結語

病態肥胖患者的藥物分佈容積變化，受多種因素影響像是藥物特異性和肝腎功能的變化，因此僅根據藥物特性（如親脂性）難以預測其與肥胖病患相關的變化。目前大多數藥物的藥效學和藥物動力學的參數變化資訊有限，故無法透過單一概論推測使用劑量。因此必須要透過個別藥物的文獻結果、藥物血中濃度監測及臨床用藥的反應來評估病態肥胖病人的劑量合理性。預判病態肥胖患者的最佳劑量並不容易，在許多情況下個別生理臟器的變化與藥物特性的資訊並不明確。使用實際體重來計算維持劑量無法準確地預期臨床治療反應，也可能會增加不良反應的風險。

表一 成人肥胖分類[3-4]

分類	BMI (WHO)	BMI (Taiwan)
正常體重	$18.5 \leq \text{BMI} \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$	$18.5 \leq \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$
過重	$25 \leq \text{BMI} \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$	$24.0 \leq \text{BMI} < 27.0 \text{ kg/m}^2$
肥胖	Class 1 (mild)	$30 \leq \text{BMI} \leq 34.9 \text{ kg/m}^2$
	Class 2 (moderate)	$35 \leq \text{BMI} \leq 39.9 \text{ kg/m}^2$
	Class 3 (severe/morbid obesity)	$\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$

表二 成人體重描述

實際體重 TBW (total、actual) body weight	真實測量體重
除脂體重 LBW (lean body weight)	$\text{LBW (男, kg)} = (9270 * \text{TBW (kg)}) / (6680 + 216 * \text{BMI (kg/m}^2))$ $\text{LBW (女, kg)} = (9270 * \text{TBW (kg)}) / (8780 + 244 * \text{BMI (kg/m}^2))$
理想體重 IBW (ideal body weight)	男性： $45.4 + 0.89 \times (\text{身高 (cm)} - 152.4) + 4.5$ 女性： $45.4 + 0.89 \times (\text{身高 (cm)} - 152.4)$
調整體重 ABW (adjusted body weight)	$\text{ABW (kg)} = \text{IBW} + \text{F} \times (\text{TBW} - \text{IBW})$ F = 藥物特異性校正因子 (0.3-0.6)

## 參考文獻

1. Fentanyl: Drug information.UpToDate. Copyright 1978-2023 Lexicomp, Inc. <https://reurl.cc/bDXRVE>
2. 藥品仿單: vancomycin
3. 衛生福利部：  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1757>
4. World Health Organization (WHO)：  
<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
5. Cornelis S, Sjoerd DH, Roger JMB, et al: Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14 (3) : 275-85.
6. Michael B, Amy L: Drug dosing in obese adults. Aust Prescr 2017; 40: 189-93.
7. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, et al. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. British Journal Anaesthesia. 2005; 95 (3) : 377-83.
8. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: association of anaesthetists of Great Britain and Ireland society for obesity and bariatric anaesthesia. Anaesthesia. 2015; 70 (7) : 859-76.
9. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists (ASHP/IDSA/SIDP). Am J Health Syst Pharm. 2020; 77 (11) : 835-64.
10. Grass RL, Dunn R, Hong J, et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (11) : 30816.
11. Vancomycin: Drug information. UpToDate. Copyright 1978-2023 Lexicomp, Inc. From <https://reurl.cc/OGqN1R>
12. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, et al. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections- a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2018; 24 (2) : 97-104.
13. Luc ec de baerdemaeker, Eric p mortier, & Michel mrf struys. (2004). Pharmacokinetics in Obese Patients. BJA Education, 4 (5) , 169-171.
14. 葉春蘭、蘇慧真、王慧瑜：分析肥胖病人用 Vancomycin 藥動學。藥學雜誌。2014; 30 (2) : 64-8



## 藥學專業

## 2021-2022 年長庚體系中藥不良反應通報評估與特殊案例探討

林昀珊<sup>1</sup>、李慧娟<sup>1</sup>、陳蕙婷<sup>2</sup>、周佳玉<sup>1</sup>

1. 林口長庚紀念醫院中藥科
2. 桃園長庚紀念醫院中藥科

## 前言

2020 年某中醫診所誤用鉛丹之硃砂事件，引發全國中醫藥團體檢討中藥用藥安全之議題；2021 年衛福部重新建置「中藥藥品安全監測通報系統」，並自 2022 年 1 月 1 日啟用其通報功能，顯示中藥用藥安全逐漸受到該有的重視。中藥不良反應通報件數雖不如西藥眾多，但落實通報以建立中藥用藥安全之防護機制，已是時勢所趨。本文藉由整理體系醫療資訊系統之通報資料，分析 2021-2022 年各院區中藥不良反應通報概況，並針對特殊個案進行探討，期許能提高各職類醫療人員對於中藥不良反應之警覺性。

## 2021-2022 年中藥不良反應通報概況

2021-2022 年長庚各院區中藥不良反應通報 25 件，成案納入評估共計 17 件。通報案件基本資料與評估結果分析，如表一所示。通報來源以門診病患最多，通報端以藥師最多，兩者均佔 88.24%；通報個案當中，13 件為女性病人，4 件為男性病人；年齡層多為青壯年（15-65 歲），佔 58.82%，而年齡大於 66 歲（含）的長者佔 35.29%。

中藥不良反應評估結果分析，嚴重度大部分為輕度，佔 94.12%，僅有 1 件中度案例，並無重度案例。成因相關性以 Naranjo score 評分，大部分為「可能」案例，佔 58.82%，「極有可能」案例佔 29.41%，無「確定」案例。本研究之分析結果與張恒鴻等於 2021 年發表的臺灣中草藥



不良反應通報之評估結果相似，皆顯示中草藥不良反應嚴重度大多數為「輕度」，因果關係多為「可能」[1]。

中藥不良反應有數種造成原因，在此次分析結果中，以「不希望之藥理反應」最多，計有 16 件，佔 69.57%，其次為「過敏」，計有 5 件，「劑量過高」與「特殊體質」各有 1 件。在處理方式的統計結果中，多數中藥不良反應停藥即可緩解（佔 52.94%），少數需投予解藥、改變藥物治療或減少劑量。另有兩例以改變中藥服用的方式來處理，其一是調整龜鹿二仙膠的服藥時間，改善其引起失眠的不良反應；另一是將飲片滑石的使用方式調整為「需要時使用」，改善其造成腹脹、腹痛、腹瀉的不良反應。

每件通報個案可能使用多種中藥藥品，通報藥品整理如表二所示，濃縮中藥粉末（科學中藥）通報件數最多，共計 19 件，中藥製劑（含丸劑與膠囊）通報 9 件，中藥飲片僅 2 件。此通報件數之差異可能與全民健保給付項目或國人用藥習慣有關，方便攜帶和服用的科學中藥，仍為目前中藥服用方式之主流。多數藥品通報皆為單一個案，唯紅麴膠囊、龜鹿二仙膠濃縮丸和臺灣清冠一號（清冠一號）各有兩件通報案例。其中，兩件清冠一號通報皆為輕度不良反應，一件為本院開立，藥師評估該病案極有可能因使用清冠一號而引起腹瀉之藥物不良反應；另一件為他院開立，入住本院後評估其可能為清冠一號引起之肝臟相關不良反應。清冠一號為 2021 年衛福部為因應新冠肺炎疫情而緊急授權製造供應之中藥濃縮顆粒，對於其副作用和不良反應仍有許多未明之處。目前已知清冠一號藥性偏涼，少數胃腸較虛弱或敏感的病人，有可能在服藥後導致輕微腹瀉。而在肝臟不良反應的部分，雖然清冠一號中之黃芩、桑葉及薄荷等藥材組成，有幫助肝臟機能修復之作用，但新冠肺炎病毒可能會影響肝臟功能，再加上確診時用藥複雜度增加等因素，都可能與此肝臟不良反應相關。因此，醫療從業人員臨床上使用清冠一號時應有更多警覺。

通報案件發生之部位與症狀分析，如表三所示，以發生在腸胃道系統之比例最高，共計

通報 10 件，其中，腹瀉和腹痛為最常發生的不良反應症狀，各佔 14.29%；其次為皮膚及皮下組織，共計 8 件，而皮膚癢疹的發生比例（itching 10.71%，rash/eruption 10.71%）僅次於腹瀉和腹痛；此外，頭暈（dizziness）和肝功能異常（liver dysfunction）等各有 2 件，也是較常發生的不良反應症狀。

### 嚴重度為中度之不良反應個案討論

2021-2022 年長庚各院區通報之中藥不良反應，嚴重度多為輕度，僅有 1 件由基隆院區評估之中度案例，Naranjo scale 總分 6 分，為「極有可能」由中藥引起之「中度」不良反應，已於 2021 年通報至全國中藥不良反應通報中心。

此案例為一名 65 歲女性，有高血壓及高血脂病史但目前無藥物治療。曾因服用 rosuvastatin 致皮膚過敏，也曾因食用牡蠣過敏。該病人於 2021 年 1 月 17 日因反覆性舌頭刺痛感約 5 個月而求助中醫，服中藥後舌刺痛感減少但舌苔漸出，併有眼刺痛感、眼睛分泌物較多且略微出血，以及雙側頭痛等症狀，中醫於 1 月 27 日於原處方加上洗肝明目湯 1.5g 每日三次給予 7 天緩解眼刺痛。就診當天服用 2 包，隔日兩手臂內側起紅疹及搔癢，停服中藥後症狀緩解，於 1 月 30 日再次服用中藥，又發生相同症狀，病人隨即停藥，並至社區診所針劑及口服藥改善不適症狀，2 月 1 日病人提前回診時已無皮膚癢疹的狀況。評估用藥品項及時序，顯示僅洗肝明目湯為 1 月 27 日首次服用的藥品，故懷疑不良反應為此中藥方劑所致。

依據本院藥品綜合查詢及藥廠資訊，此案例並未超過洗肝明目湯之一般成人日用量（2g 每日二至三次），評估病人可能對方劑中某成分過敏。洗肝明目湯由當歸、川芎、羌活、防風、梔子、薄荷、連翹、黃連、甘草、決明子、黃芩、菊花、生地黃、桔梗、荊芥、赤芍、蔓荊子、石膏、白蒺藜等 19 種中藥組成。查詢相關文獻，發現菊花之複方水煎劑曾發生與此案例類似的皮膚過敏報導。1996 年一名 35 歲女性病人，原以銀翹散加減方治療其呼吸道感染，後因增加目赤症狀，於原方減去荊芥、防風，加懷菊花 10 g，水煎服 10 分鐘後即感覺全身搔癢，繼而出現紅色丘疹[2]。2009 年另一名 27 歲哺乳期女性病人，經診斷為乳汁鬱積，熱毒內盛而致乳房疼痛，中醫處以按摩治療並開立

金銀花、蒲公英、菊花等三味清熱解毒藥，當日服後下午即出現點片狀微癢的全身皮疹[3]。除了上述菊花相關方劑的致敏案例，國內外也有許多菊花致接觸性皮炎的討論和研究[4-6]。

中藥引起的皮膚不良反應以蕁麻疹樣藥疹為主，占比高達 50.8%，其造成原因繁多，可能與中藥產地、來源、製程和使用方式有關，也可能與病人的年齡、性別、健康狀態和遺傳體質相關[7]。如 2009 年之案例報告說明，其過敏之發生可能與正處於哺乳期之體質變化有關[3]。而本院個案曾有西藥和食物過敏史，過去常服用中藥，並未出現過敏反應，此次服用洗肝明目湯致皮疹發癢之不良反應，雖評估菊花為其最可疑的致敏中藥，也不能排除與其遺傳體質及身體狀況之變化有關。不論如何，中草藥使用時，應充分考慮病人的體質、健康狀態及藥物與食物過敏史等背景資料，謹慎選擇用藥，並留意病人用藥後的反應，以提升臨床用藥之安全性。

### 紅麴不良反應個案討論

本院所使用之紅麴膠囊 (LipoCol Forte) 為普遍應用於高血脂症之中藥，每顆膠囊含有 600 mg 發酵紅麴 (*Monascus purpureus* Went)，內含 lovastatin 5.76 mg，該成分屬 HMG-CoA reductase inhibitors，主要由肝臟酵素 CYP3A4 代謝。由於其藥理作用和代謝過程，臨床上須特別留意中西藥交互作用和相同藥理等作用，醫療人員應多留意此類潛在個案，以避免不良反應發生。

在本次統計結果當中，有兩例紅麴膠囊相關的不良反應，如表四所示。雖經評估無中西藥交互作用之虞，卻顯示出紅麴膠囊本身的不利反應發生率高於其他中藥（皆為單一個案）。綜觀此兩例不良反應，其一屬特異體質，另一例為長期服用紅麴膠囊的病人，因感覺不適且健檢得知肝功能指數異常後，經諮詢後調整藥品服用方式。

由於紅麴膠囊使用頻率相當高，臨床上除

了須留意中西藥交互作用之外，也須小心紅麴之橫紋肌溶解症、肌肉病變等相關副作用，及其對肝功能之影響，建議長期服用者應定期監測肝功能，尤其針對肝功能不佳之病人。而根據中醫師全聯會訂定之相關規定，紅麴膠囊處方於高血脂症病人，第一年應每 36 個月抽血檢查肝功能一次，第二年後應至少每 6-12 個月檢查一次，除了追蹤療效亦可監測肝功能異常、橫紋肌溶解症等副作用產生。已達治療目標後，得依病況考慮減量至最低有效劑量，並持續追蹤治療，以確保病人之用藥安全[8]。

### 結論

綜觀長庚體系之西藥不良反應，每一季的通報件數皆約兩百多件，而 2021-2022 年之中藥不良反應通報僅 25 件，有兩種可能原因，其一、中藥相對較安全，所以不良反應發生率較低；其二、醫療從業人員對於中藥不良反應之認知不足，導致無法覺察不良反應，使得通報率偏低。其實，中藥不良反應之臨床表現多樣，易與傳統中醫所謂的「暈眩反應」混淆，而每種中藥又含有多種成分，使得中藥不良反應在確認相關性及驗證可疑藥物之程序上煞費時間與心力，而需要更多的教育訓練與用藥安全宣導。

張恒鴻等於 2021 年發表的臺灣中草藥不良反應通報評估，系統性整理臺灣中草藥不良反應通報系統 (Taiwan Adverse Drug Reaction Reporting System for Herbal Medicine, TADRRS-HM) 1998-2016 年之間的通報案例 [1]，為本土中草藥不良反應通報評估建立基礎。而長庚紀念醫院為臺灣規模最大的醫療體系，通報資料有其代表性意義，本文首次藉由長庚體系的資訊化通報資料，系統性整理 2021-2022 年長庚各院區中藥不良反應通報概況，並進一步探討洗肝明目湯與紅麴膠囊等不良反應個案，期許能讓醫療從業人員對於中藥不良反應有更進一步的認識，進而善加利用不良反應通報系統，以提升中藥用藥安全。

表一 2021-2022年長庚體系中藥不良反應通報案件基本資料與評估結果分析 (n=17)  
通報案件之基本資料 不良反應分析

分析項目	通報個案數 (%)	分析項目	通報個案數 (%)
<b>通報者類型</b>		<b>嚴重程度</b>	
醫師	2 (11.76)	輕度	16 (94.12)
藥師	15 (88.24)	中度	1 (5.88)
<b>通報院區</b>		<b>可能造成原因 (n=23) 註</b>	
林口	1 (5.88)	不希望之藥理反應	16 (69.57)
桃園	5 (29.41)	過敏	5 (21.74)
基隆	2 (11.76)	劑量過高	1 (4.35)
高雄	9 (52.94)	特異體質	1 (4.35)
<b>病人來源</b>		<b>因果關係評估 (Naranjo score)</b>	
門診	15 (88.24)	極有可能 (5-8分)	5 (29.41)
急診	1 (5.88)	可能 (1-4分)	10 (58.82)
住院	1 (5.88)	存疑 (≤0分)	2 (11.76)
<b>病人年齡</b>		<b>處理方式</b>	
<15歲	1 (5.88)	停藥	9 (52.94)
15-65歲	10 (58.82)	停藥並投與解藥	2 (11.76)
66-79歲	6 (35.29)	停藥並改變藥物治療	2 (11.76)
<b>病人性別</b>		減低藥物劑量	2 (11.76)
男	4 (23.53)	其他	2 (11.76)
女	13 (76.47)		

註：每件通報個案可能有多種造成原因

表二 中藥不良反應通報藥品分析

單味中藥 (n=11)			中藥方劑 (n=10)			中藥製劑 (n=9)		
分類	藥品名稱	n	分類	藥品名稱	n	分類	藥品名稱	n
清熱藥	青蒿	1	和解劑	半夏瀉心湯	1	濃縮	龜鹿二仙膠濃縮丸劑	2
	蒲公英	1		逍遙散	1	丸劑	龍膽瀉肝濃縮丸劑	1
安神藥	龍骨	1	祛痰劑	辛夷清肺湯	1		黃連解毒濃縮丸劑	1
	牡蠣	1		半夏白朮天麻湯	1	膠囊	紅麴膠囊	2
固澀藥	海螵蛸	1	安神劑	酸棗仁湯	1		黃連膠囊	1
平肝息風藥	地龍	1		柴胡加龍骨牡蠣湯	1	其它	臺灣清冠一號	2
理氣藥	路路通	1	癰瘍劑	散腫潰堅湯	1			
補益藥	白朮	1	瀉下劑	調胃承氣湯	1			
解表藥	鵝不食草	1	理血劑	桃核承氣湯	1			
溫裏藥	炮附子(飲片)	1	明目劑	洗肝明目湯	1			
利水滲濕藥	滑石(飲片)	1						

註：每件通報個案可能使用多種中藥藥品



表三 中藥不良反應發生部位與症狀分析

生理系統分類	不良反應症狀	n (%)
腸胃道系統 (Gastrointestinal system disorders)	diarrhea	4 (14.29)
	abdominal pain	4 (14.29)
	abdominal distension	1 (3.57)
	dry mouth	1 (3.57)
皮膚及皮下組織 (Skin and subcutaneous tissue disorder)	itching	3 (10.71)
	rash/eruption	3 (10.71)
	edema	1 (3.57)
	urticaria	1 (3.57)
神經系統 (Nervous system disorders)	dizziness	2 (7.14)
	tremor	1 (3.57)
	numbness	1 (3.57)
	headache	1 (3.57)
肝臟系統 (Liver system disorders)	liver dysfunction	2 (7.14)
精神相關症狀 (Psychiatric disorders)	insomnia	1 (3.57)
心血管系統 (Cardiac disorders)	dysrhythmia	1 (3.57)
代謝與內分泌系統 (Metabolic and endocrine disorders)	night sweats	1 (3.57)

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位或兩種以上的症狀

表四 紅麴膠囊不良反應之通報案例

案編	年齡 性別	處方 天數	用法 用量	檢驗 數據	不良反應症狀	嚴重 程度	停藥	併用其他藥品
1	65 歲/女	14 天	1 PC BID	無	初次服用一顆紅麴膠囊後出現眩暈、頭痛等症狀。隔日暈眩、頭痛消失，但出現牙齦腫脹發炎便停藥，並致電藥局諮詢	輕	是，且續服後又出現相同症狀	無
2	57 歲/女	2022/2/24 -11/3， 共 248 天	1PC QD	2022/6/6 ALT/GPT : 28 U/L 2022/11/3 ALT/GPT : 78 U/L	於 11 月自覺疲倦感增加，且例行健檢得知肝指數異常，約高於正常值上限兩倍	輕	無，改 QOD 服用	1.Levetiracetam 2.Perampanel 3.Denosumab 4.Fexofenadine 5.Calcium+Vit D3

### 參考文獻

- Chang HH, Chiang SY, Chen PC, et al. A system for reporting and evaluating adverse drug reactions of herbal medicine in Taiwan from 1998 to 2016. *Sci Rep.* 2021 Nov 2;11 (1) :21476.
- 宋志剛，服懷菊花出現過敏反應 1 例，*中國中藥雜誌*，1996 (21) :123。
- 牛凱云、王晉予，湯劑致過敏反應 1 例，*Chinese Journal of Information on TCM*，2009，16 (6) :110。
- 蔣惠平、錢利興、劉學勤等，杭白菊致接觸性皮炎臨床分析，*臨床皮膚科雜誌*，1995 (1) :6。
- Paulsen E, Andersen KE. Contact sensitization to florists' chrysanthemums and marguerite daisies in Denmark: A 21-year experience. *Contact Dermatitis.* 2020 Jan;82 (1) :18-23.
- Sharma SC, Tanwar RC, Kaur S. Contact dermatitis from chrysanthemums in India. *Contact Dermatitis.* 1989 Aug;21 (2) :69-71.
- 雷麗、蔡露，中藥引起皮膚不良反應的臨床表現及原因分析，*臨床合理用藥*，2021，14 (10) :162-164。
- 中華民國中醫師公會全國聯合會 (104 年 7 月 2 日)。檢送本會訂定「龜鹿二仙膠使用規範及適應症」、「壽美降脂一號使用規範及適應症」。發文字號：(104) 全聯醫總成字第 0850 號。



## 衛福部公告

## 2023 年 10-12 月藥物安全警訊

**衛福部公告含 valproate 成分藥品安全評估相關事宜** (摘自 2023/10/16 衛福部食藥署公告)

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：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；現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施，提醒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。

**衛福部公告含 Statin 類成分藥品安全評估相關事宜** (摘自 2023/11/10 衛福部食藥署公告)

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: 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; 現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施, 提醒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。

#### **衛福部公告含 topiramate 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2023/11/17 衛福部食藥署公告)**

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 defects)；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：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；現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施，提醒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。

#### **衛福部公告含 baclofen 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 2023/11/27 衛福部食藥署公告)**

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：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；現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施，提醒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。

#### **衛福部公告含 neбивolol 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜**（摘自 2023/11/27 衛福部食藥署公告）

衛福部依據藥事法第 48 條，修訂含 neбивolol

成分藥品之中文仿單：

1. 「禁忌」段落加刊「嚴重肝功能不全」（Child-Pugh Class C）。
2. 「用法用量」段落應包含：肝功能不全-建議用於中度肝功能不全病人（Child-Pugh Class B）的初始劑量為 2.5 mg，每天一次；如因治療需要則可緩慢調升劑量。Nebivolol 對嚴重肝功能不全的病人（Child-Pugh Class C）尚未有相關研究，因此，這些病人應禁用 neбивolol。
3. 「藥物動力學特性」段落應包含：特殊族群藥物動力學-肝臟疾病：中度肝功能不全者（Child-Pugh Class B）之 d-neбивolol 血中峰值濃度（C<sub>peak</sub>）增加至約 3 倍、曲線下面積（AUC）增加至約 10 倍、擬似清除率（apparent clearance）則下降 86%。對嚴重肝功能不全的病人（Child-Pugh Class C）尚未有相關研究，因此，這些病人應禁用 neбивolol。

#### **衛福部公告含 nifedipine 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜**（摘自 2023/12/08 衛福部食藥署公告）

衛福部依據藥事法第 48 條，修訂藥品之中文仿單：

1. 短效劑型：
  - (1) 限縮適應症為「狹心症（心絞痛）：包括血管痙攣性心絞痛、慢性穩定型心絞痛。高血壓：使用 nifedipine 短效劑型治療高血壓，可能會發生血壓驟降、反射性心搏加速而引起心血管併發症。僅在無其他適合療法時，才可使用 nifedipine 短效劑型治療高血壓，且不建議舌下投予 nifedipine 膠囊。」。
  - (2) 「警語及注意事項」處加刊本藥品治療高血壓可能會引起心血管併發症、不建議以舌下方式投予本藥品、懷孕與哺乳婦女等族群，經醫師評估其風險效益後才可考慮使用本藥品等安全性資訊。
  - (3) 「副作用/不良反應」處加刊本藥品用於治療高血壓急症曾發生腦部血流障礙之案例等安全性資訊，並刪除孕婦及可能懷孕之婦女禁

用之資訊。

2. 持續性藥效劑型：

- (1) 限縮適應症為「狹心症(心絞痛)：包括血管痙攣性心絞痛、慢性穩定型心絞痛。高血壓。」。

- (2) 「警語及注意事項」處加刊懷孕與哺乳婦女等族群，經醫師評估其風險效益後才可考慮使用本藥品等安全性資訊，並刪除孕婦及可能懷孕之婦女禁用之資訊。



## 藥物不良反應通報分析

### 2023年第四季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

王思璇

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

2023年第四季(10-12月)全院區藥物不良反應共接獲299件通報，排除18件非藥物不良反應、19件重複通報、7件無法評估案例、3件資料不全案例，最後進行評估之案例為252件。通報個案之基本資料如表一所示，通報來源以住診病患最多，佔49.21%；通報者以醫師最多，佔56.75%；通報個案平均年齡約58.85歲(範圍介於0-95歲)，65歲以上者佔43.25%。

評估結果分析如表二所示，嚴重度以中度最多，佔59.18%；造成原因以過敏最多，佔61.70%。

通報案件通報藥品分類統計如表三所示，通報最多之前三類藥品依序為抗感染(不含J06及J07)(81件，佔32.40%)，抗腫瘤與免疫刺激劑(49件，佔19.60%)及診斷用藥(26件，佔10.40%)。

通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚之比例最高(120件，佔39.60%)，其次為呼吸系統(29件，佔9.57%)；另發生症狀如表五所示，以發生rash/eruption最多，有80件(佔22.41%)，其次為itching，有52件(佔14.57%)，第三為dyspnea有16件(佔4.48%)，未歸類症狀有37件(佔10.36%)。通報案件中有42件(佔16.67%)需通報至全國藥物不良反應中心；需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有202件(佔80.16%)。

第四季共通報16件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療、治療需7天以上能恢復、其他)，全部重度案例列如表六。

第四季通報案件中以iohexol案件最多，共22例，其次依序為ceftriaxone 11例與docetaxel 10例，茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列如表七。

表一 2023年度第四季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%
<b>通報院區</b>		
林口	125	49.60
嘉義	42	16.67
高雄	31	12.30
基隆情人湖	21	8.33
土城	14	5.56
台北	11	4.37
桃園	5	1.98
雲林	2	0.79
基隆	1	0.40
<b>通報來源</b>		
住診	124	49.21
門診	123	48.81
急診	5	1.98
<b>通報者</b>		
醫師	143	56.75
藥師	55	21.83
護師	54	21.43
<b>年齡(歲)</b>		
平均年齡		58.85±19.94
<b>年齡層</b>		
<17	11	4.37
18-30	8	3.17
30-39	15	5.95
40-49	35	13.89
50-59	46	18.25
60-64	28	11.11
65-69	32	12.70
70-79	36	14.29
>=80	41	16.27
<b>性別</b>		
女性	132	52.38
男性	120	47.62



表二 2023年度第四季評估結果分析

變項名稱	個案數%	
<b>不良反應嚴重度</b>		
輕度	84	34.29
中度	145	59.18
重度	16	6.53
<b>相關性</b>		
存疑	5	2.04
可能	216	88.16
極有可能	23	9.39
確定	1	0.41
<b>造成原因</b>		
過敏	145	61.70
不希望藥理反應	74	31.49
特異體質	16	6.81
<b>處理方式</b>		
未停藥但投與解藥	20	8.37
未停藥僅密切觀察	10	4.18
投與解藥並改變藥物治療	36	15.06
急救	1	0.42
停藥	46	19.25
停藥，改變藥物治療	38	15.90
停藥並投與解藥	85	35.56
減低藥物劑量	2	0.84
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.42

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%
抗感染 (不含 J06, J07)	81	32.40
抗腫瘤與免疫刺激劑	49	19.60
診斷用藥	26	10.40
心臟血管系統	16	6.40
代謝	12	4.80
Analgesics 止痛	9	3.60
泌尿道與性荷爾蒙製劑	9	3.60
血液製品與造血系統相關用藥	8	3.20
Nervous 神經	7	2.80
呼吸系統	6	2.40
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	5	2.00
其他	5	2.00
免疫	4	1.60
Psycholeptics 精神	3	1.20

藥品分類	通報件數	%
抗過敏	2	0.80
胃腸道	2	0.80
眼、耳製劑	2	0.80
Anesthetics 麻醉	1	0.40
皮膚製劑	1	0.40
抗寄生蟲、驅蟲劑	1	0.40
營養、電解質	1	0.40

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四 通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數%	
皮膚	120	39.60
呼吸系統	29	9.57
腸胃系統	28	9.24
心臟血管	26	8.58
其他	24	7.92
神經系統	23	7.59
眼耳口鼻	14	4.62
肝臟系統	13	4.29
精神系統	7	2.31
血液	5	1.65
代謝、內分泌	4	1.32
泌尿生殖系統	4	1.32
骨骼肌肉關節	4	1.32

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五 通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數*%	
Rash/ eruption	80	22.41
Itching	52	14.57
Others	37	10.36
Dyspnea	16	4.48
Hypersensitivity	13	3.64
Dizziness	13	3.64
Nausea	9	2.52
Hypotension	8	2.24
Urticaria	8	2.24
Abdominal pain	7	1.96
Tachycardia	7	1.96
Chest tightness	6	1.68

\*僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六 2023 年度第四季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	Hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, jaundice	不希望之藥理反應, 特異體質
重度 2	Influenza, inactivated, split virus or surface antigen	Neuropathy	特異體質
重度 3	Carisoprodol	SJS	過敏
重度 4	Cefoperazone/sulbactam	Anaphylactic shock	過敏
重度 5	Peramivir	Acute psychosis	其他：機轉未知
重度 6	Vancomycin	DRESS	過敏
重度 7	Levofloxacin	Rash/ eruption	過敏
重度 8	Oxaliplatin	Tachycardia, dyspnea, chest tightness	過敏
重度 9	Influenza, inactivated, split virus or surface antigen	Myalgia, weakness	特異體質
重度 10	Carboplatin	Hypotension, hypersensitivity, rash/ eruption	過敏
重度 11	Amlodipine	Edema, others	不希望之藥理反應, 特異體質
重度 12	Ceftriaxone	Respiratory distress, hypotension, others	過敏
重度 13	Cyclophosphamide	Hepatotoxicity, jaundice, hyperbilirubinemia	不希望之藥理反應, 特異體質
重度 14	Bupivacaine	Weakness	不希望之藥理反應
重度 15	Oxaliplatin	Heart blockade, hypotension, anaphylactic shock	過敏
重度 16	Antithymocyte immunoglobulin ( rabbit )	Serum sickness	過敏

縮寫對照：SJS, Steven-Johnson syndrome；DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

表七 2023 年度第四季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數				
1	Iohexol	22	中度	Rash/eruption	7				
				Itching	5				
				Others	2				
				Dyspnea	1				
				Vomiting	1				
				Periorbital edema	1				
				Nausea	1				
				Urticaria	1				
				Dizziness	1				
				Dysphagia	1				
				Red eyes	1				
				Edema	1				
2	Ceftriaxone	11	中度	Rash/ eruption	5				
				Itching	3				
				Urticaria	1				
				Liver dysfunction	1				
				Others	1				
				Hypotension	1				
				Respiratory distress	1				
3	Docetaxel	10	中度	Dyspnea	3				
				Others	3				
				Tachycardia	2				
				Hypersensitivity	2				
				Chest tightness	2				
				Dysrhythmia	1				
				Red eyes	1				
				Respiratory distress	1				
				Itching	1				
				4	Oxaliplatin	10	中度	Itching	6
								Rash/ eruption	5
Abdominal pain	1								
Hypertension	1								
Cough	1								
Angioedema	1								
Others	1								
Tachycardia	1								
Heart blockade	1								
Dyspnea	1								
Chest tightness	1								
Hypotension	1								
Anaphylactic shock	1								
5	Teicoplanin	8	中度					Rash/ eruption	5
				Itching	3				
				Chills	1				
				Dyspnea	1				
				Urticaria	1				
6	Cisplatin	8	中度	Itching	3				



排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				Abdominal pain	3
				Dyspnea	3
				Hypersensitivity	2
				Others	2
				Nausea	1
				Rash/eruption	1
				Dizziness	1
				Tachycardia	1
				Angioedema	1
7	Piperacillin and tazobactam	7	中度	Rash/ eruption	5
				Itching	1
8	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	6	中度	Others	2
9	Sulfamethoxazole and trimethoprim	6	中度	Rash/ eruption	2
				Renal dysfunction	2
				Thrombocytopenia	1
				Neutropenia	1
				Agranulocytosis	1
				Others	1
10	Levofloxacin	6	中度	Rash/ eruption	2
			重度	Rash/ eruption	1
11	Paclitaxel	6	中度	Rash/ eruption	2
				Hypersensitivity	2
				Cough	1
				Short of breath	1
				Itching	1
12	Carboplatin	6	中度	Rash/ eruption	2
				Hypotension	2
				Dyspnea	2
				Hypersensitivity	1
				Itching	1
				Chest tightness	1
				Others	1
			重度	Rash/ eruption	1
				Hypotension	1
				Hypersensitivity	1
13	Vancomycin	5	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	2
				Hypersensitivity	1
				Dyspnea	1
14	Furosemide	4	中度	Hypokalemia	2
				Hyponatremia	1
15	Rosuvastatin	4	中度	Liver dysfunction	1
16	Meropenem	4	中度	Rash/ eruption	3
				Hypotension	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
17	Linagliptin	3	中度	Others	2
				Dizziness	1
				Pain	1
18	Ertapenem	3	中度	Urticaria	1
				Seizure	1
				Hypotension	1
19	Acemetacin	3	中度	Itching	1
				Rash/ eruption	1
20	Morphine	3	中度	Vomiting	1
				Confusion	1
				Hypotension	1
				Nausea	1
				Others	1

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療