

2012

JUNE
vol.38

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



※本刊物全文電子檔請至http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp

本 | 期 | 內 | 容

最新消息

藥品安全資訊	P.2
一、Strontium ranelate成分藥品安全資訊	P.2
二、Benzocaine成分藥品安全資訊	P.3
三、Drospirenone成分藥品安全資訊	P.4
四、Finasteride/dutasteride成分藥品安全資訊	P.5
五、Azithromycin成分藥品安全資訊	P.6
六、Meprobamate成分藥品安全資訊	P.7
七、Ursodeoxycholic acid成分藥品安全資訊	P.9
藥害救濟相關訊息	P.10

專題報導

Daptomycin造成血清肌酸磷酸上升之國內藥物不良反應探討	P.14
健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報探討	P.20

財團法人藥害救濟基金會

Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心

National Reporting Center of Adverse Drug Reaction in Taiwan

藥品安全資訊

一、Strontium ranelate 成分藥品安全資訊

歐盟人用醫藥品委員會（CHMP）近期評估含 strontium ranelate 成分藥品（Protos®）之風險與效益，認為該成分藥品用於停經後婦女之骨質疏鬆症，可降低髖骨（hip）與脊椎（spine）骨折之風險，其治療效益大於風險。依據一項法國之臨床研究指出，自 2006 年 1 月至 2009 年 3 月期間，共 199 件與本藥品有關之嚴重不良反應通報案例中，約 1/2 為靜脈血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE），1/4 為皮膚方面之嚴重不良反應。CHMP 回顧所有相關臨床文獻資料發現，老年人、曾有靜脈血栓栓塞（VTE）病史與暫時或永久無法行動（temporarily or permanently immobilized）的病人，發生 VTE 的風險較高。CHMP 建議，該成分藥品仿單「禁忌」欄應增列「現有或曾有 VTE 病史之病人，及暫時或永久無法行動者」，並更新 DRESS（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms）、SJS（Stevens – Johnson syndrome）及 TEN（toxic epidermal necrolysis）等皮膚方面嚴重不良反應之警語。

國內處理情形：

1. 該藥品中文仿單之「警語」及「不良反應」處已記載 VTE 與皮膚方面之嚴重不良反應等警語。
2. 有關增列之禁忌症部分，食品藥物管理局已聯絡許可證持有藥商修訂仿單，該廠商擬稿後將儘速向該局申請仿單更新事宜。

**醫療人員應注意事項：**

1. 醫師不宜處方含 strontium ranelate 成分藥品（Protos®）予現有或曾有 VTE 病史，及暫時或永久無法行動（temporarily or permanently immobilized）之病人。
2. 醫師宜審慎評估 VTE 高風險之病人（如 80 歲以上的老年人）使用含 strontium ranelate 成分藥品之風險與效益。
3. 處方含 strontium ranelate 成分藥品時，應告知病人嚴重皮膚過敏反應（SJS 及 TEN）可能發生於治療開始的前幾週；DRESS 則可能發生於治療開始的 3—6 週，其症狀包括皮疹、發燒、起水泡、黏膜損傷等，以利病人警覺提早回診檢視。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/03/news_detail_001471.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp

二、Benzocaine 成分藥品安全資訊

Benzocaine 可能造成罕見但嚴重的變性血紅素血症（methemoglobinemia），因此加拿大衛生部要求廠商將此風險加刊於含 benzocaine 成分藥品之仿單內及其外包裝。同時提醒病人使用含 benzocaine 藥品時，若發現虛弱、精神混亂、頭痛、呼吸困難，或皮膚顏色呈現蒼白灰色或藍色，可能為變性血紅素血症之症狀，請立刻停止使用此藥，並且諮詢醫師。

**國內處理情形：**

為確保病人用藥安全，食品藥物管理局除嚴密監測該藥品之安全性外，並分析國內不良反應通報情形，進一步評估是否需修訂該成分藥品仿單。



醫療人員應注意事項：

1. 為病人處方或指示病人使用該類藥品，應留意此變性血紅素血症之風險，並監測病人有無不良反應之發生，若發現虛弱、精神混亂、頭痛、呼吸困難，或皮膚顏色呈現蒼白灰色或藍色，可能為變性血紅素血症之症狀，請立刻停止使用此藥，並且諮詢醫師，或洽詢專業藥師。
2. 儘可能以最小使用量達到預期成效，勿大量或體表大面積使用 benzocaine 成分藥品。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_52-eng.php

三、Drospirenone 成分藥品安全資訊

美國 FDA 針對含 drospirenone 藥品與血栓風險之關聯性進行觀察性研究，根據此研究結果完成該類產品上市後資料之回顧，認為服用含 drospirenone 避孕藥可能比使用其他荷爾蒙避孕藥，具有較高發生血栓之風險，此相關研究結果將加刊於藥品仿單中。



國內處理情形：

1. 有鑑於避孕藥有導致血栓之風險，衛生署自 93 年起持續監測該藥之相關安全警訊及新聞發布，並於 100 年 12 月針對 Yaz® 與 Yasmin® 藥品進行整體性評估，認為目前文獻尚無一致性的結論，且該類藥品仿單內之禁忌症、警語及不良反應等多處都已刊載使用荷爾蒙類藥品可能增加栓塞及血栓疾病之風險，食品藥物管理局將持續嚴密監視該成分藥品之安全性。
2. 食品藥物管理局已通知藥品許可證持有藥商，儘速向該局申請案內藥品仿單更新，以提醒醫療人員及病人注意。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方該類藥品前應謹慎評估用藥之臨床效益及風險，病人如有下列情形應更加小心，包括抽菸、有血栓栓塞症家族史、肥胖（BMI 超過 30）、脂蛋白血障礙、高血壓、偏頭痛、心瓣膜疾病、心房纖維性顫動、長期不能活動、大手術、任何腿部的手術及重大創傷。
2. 醫療人員應提醒病人服藥期間應注意可能發生栓塞、血栓及其他血管疾病之不良反應。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>

四、Finasteride/dutasteride 成分藥品安全資訊

根據二項大型國際臨床試驗（the Prostate Cancer Prevention Trial/PCPT and the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial/REDUCE）結果顯示，50 歲以上的男性長期（超過 4 年）服用 finasteride 或 dutasteride，會些微增加高等級（high-grade）前列腺癌的風險。加拿大衛生部認為雖然發生 high-grade 前列腺癌為罕見的，而且目前認為服用 finasteride（5mg）、dutasteride 只是些微提高風險，但仍應將此新的風險訊息加註於仿單以提醒醫療人員注意。另，該 2 項研究並未納入 1mg 的 finasteride，但加拿大衛生部認為 1mg 的 finasteride 依然有潛在性風險。



國內處理情形：

「長期使用 finasteride 及 dutasteride 會些微增加高等級（high-grade）前列腺癌風險」之用藥安全訊息，已刊載於最新版藥品仿單之「警語及注意事項」章節內。食品藥物管理局為保障民眾用藥安全，將儘速蒐集國內、外相關安全資訊，針對該風險及臨床效益進行再評估。



醫療人員應注意事項：

處方含 finasteride 及 dutasteride 成分藥品前，醫師宜謹慎評估其臨床效益及風險，小心排除前列腺癌病人；開始治療後應定期追蹤，並監視病人用藥後之不良反應發生情形。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_38-eng.php

五、Azithromycin 成分藥品安全資訊

近期一篇發表於 New England Journal of Medicine (NEJM) 之研究發現，使用含 azithromycin 成分藥品於 5 天之治療療程中，比起使用 amoxicillin 及未使用藥物治療者，其心血管相關 (cardiovascular death) 或整體 (death from any cause) 死亡的風險有微幅增加。該研究為美國 Vanderbilt 大學分析田納西州 1992-2006 (14 年) 之醫療保險資料庫，發現使用 azithromycin (347,795) 相較於未使用藥物治療者 (1,391,180)，發生心血管相關的死亡有較高的風險 (HR 2.88; P<0.001)，且整體的死亡風險也較高 (HR 1.85; P=0.002)；另比起使用 amoxicillin (1,348,672) 的病人，發生心血管相關的死亡有較高的風險 (HR 2.49; P=0.002)，且整體的死亡風險也較高 (HR 2.02; P=0.005)。美國 FDA 評估該研究後並未發現新的風險，且表示所有巨環類藥物 (macrolides，如 clarithromycin 及 erythromycin 等) 皆有發生 QT 間隔延長 (QT interval prolongation)、Torsades de Pointes (TdP) 心律不整之風險，其風險很低，且已加註於仿單中提醒病人及醫療人員注意，正在服用該類藥品治療的病人在未經與醫師討論不應擅自停藥。



國內處理情形：

1. 此為已知之藥品不良反應，衛生署核准之藥品仿單中其「副作用」之「臨

床試驗」章節皆已載明「心血管：心悸、胸痛」，「上市後經驗」處亦已註明「心血管系統：低血壓、心悸、曾有包括心室性心搏過速之心律不整的報告，尚有極少數關於 QT 延長以及 torsades de pointes 的報告」。

2. 該研究並未發現新的風險，食品藥物管理局將持續監視國內不良反應發生情形。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師宜審慎評估有心血管病史之病人使用巨環類抗生素（macrolides，包括 azithromycin）之風險與效益。
2. 處方含 azithromycin 成分藥品時，應告知病人可能之心臟相關不良反應，其症狀如心悸、胸痛等，以利病人警覺提早回診檢視。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003833>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm304503.htm>

六、Meprobamate 成分藥品安全資訊

歐盟人用醫藥品委員會 (CHMP) 近期完成含 meprobamate 口服藥之臨床效益風險再評估，結果為：「含 meprobamate 成分藥品即使於正常使用情形下，仍有發生嚴重及可能致命之嚴重不良反應的風險 (包括昏迷)。同時，因該藥品具較狹窄的治療劑量範圍，易導致非蓄意性之劑量過高，增加上述嚴重不良反應之風險，包括年長的病人。另有些病人會對該藥品產生成癮性，長期使用後若突然停藥可能導致嚴重甚至致命性之副作用 (法國建議使用不超過 12 週)。」綜上 CHMP 認為含 meprobamate 之口服藥其風險高於臨床效益，因此 EMA 建議其會員國應暫停販售所有含有 meprobamate 成分藥品之口服劑型，並建議漸進於 15 個月內停止販售該成分藥品，讓醫師有足夠時間為個別病人找到最適當之治療方式。



國內處理情形：

食品藥物管理局 (TFDA) 已於 101 年 5 月 31 日公告「含 meprobamate 成分藥品之安全性再評估相關事宜」，並請該藥品之許可證持有藥商及相關公協會於 101 年 8 月 31 日前提供國內外所有相關安全性研究資料，TFDA 彙整資料後將儘速對該藥品進行安全性再評估作業。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師為病人處方該藥品時，應審慎評估病人之風險與效益。
2. 建議醫師宜審視目前仍服用該藥之個別病人，考量更換成其他適當之治療方式，並採並逐步漸進實施。
3. 鼓勵專科醫師或學會對於該成分藥品之實際臨床使用情形提供相關建議，並於 101 年 8 月 31 日前檢送至食品藥物管理局。



相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/meprobamate/human_referral_000293.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a

七、Ursodeoxycholic acid 成分藥品安全資訊

加拿大衛生單位於 2011 年 12 月 5 日發布含 ursodeoxycholic acid 成分藥品之仿單修正說明及提醒使用高劑量 ursodeoxycholic acid 之安全資訊。一項 5 年隨機雙盲之臨床研究顯示，以 ursodeoxycholic acid 成分藥品仿單建議治療劑量（13-15 mg/kg/day）的兩倍（28-30 mg/kg/day）來治療原發性硬化膽道炎（primary sclerosing cholangitis）之病人，相較於安慰劑對照組，其結果發生死亡、肝臟移植或 minimal listing criteria 的風險高出 2.1 倍，並有較高發生嚴重不良事件的風險（包含靜脈曲張、肝硬化及膽管癌，63% vs. 37%， $p < 0.01$ ）；

而肝功能指數進步亦不代表肝臟疾病狀況之改善。修訂之仿單已納入此臨床試驗結果的資料並建議開始使用含該成分藥品治療的前 3 個月應每月監測一次肝功能（包含 GGT、AST、ALT、alkaline phosphatase 及 bilirubin 等），之後則每 6 個月追蹤一次，若病人肝功能數值上升則應中止治療。



國內處理情形：

衛生署曾於 2008 年 5 月 16 日再評估該成分藥品，修正適應症為「膽固醇系膽結石之溶解、原發性膽道肝硬化（primary biliary cirrhosis, PBC）之肝功能改善」，用法用量為成人每日劑量 13-15 mg/kg，分 2-4 次服用。為確保病人用藥安全，食品藥物管理局除嚴密監測該藥品之安全性外，將儘速蒐集安全相關資料，修訂該成分藥品之仿單。



醫療人員應注意事項：

若使用高劑量含該成分藥品治療原發性膽道肝硬化之病人，宜謹慎評估並定期監測病人肝功能，以降低發生嚴重肝臟不良事件之風險。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2011/ursodiol_pc-cp-eng.php



藥害救濟相關訊息



一、衛生署公告修正「行政院衛生署藥害救濟申請書」

行政院衛生署中華民國 101 年 5 月 30 日 署授食字第 1011403471 號

公告新版「行政院衛生署藥害救濟申請書」（附表），並自即日起適用。

電子檔請至藥害救濟基金會官網下載！

網址：www.tdrf.org.tw/ch/06download/dow_01_list.asp。

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照行政院衛生署稿費支付標準（各機關學校出席費及稿費支給要點），補助稿費（580 元 / 千字）。

來稿請寄：

地 址：100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓

藥物安全簡訊 編輯組收。

電 話：(02)2396-0100 分機 208

E-mail：adr@tdrf.org.tw

(附表)

行政院衛生署藥害救濟申請書

限受理單位填寫
受理日期： 年 月 日
案件編號：

※申請類別：死亡給付 障礙給付 嚴重疾病給付

※申請資訊來源：醫療人員 藥袋標示 衛生機關 傳播媒體 親友介紹 其他 _____

受 害 人	姓 名		性 別		身分證字號	
	出生日期	民國	年	月	日(歲)	聯絡電話 (日) (夜)
	聯絡地址					

申 請 人	<input type="checkbox"/> 申請人為受害人本人(申請嚴重疾病給付、障礙給付)，免填申請人資料 <input type="checkbox"/> 申請人為受害人之法定代理人(申請嚴重疾病給付、障礙給付時，當受害人未成年或經監護宣告) <input type="checkbox"/> 申請人為受害人之法定繼承人(申請死亡給付)					
	姓 名		性 別		身分證字號	
	與受害人關係				聯絡電話	(日) (夜)
	聯絡地址					

申 請 事 實 (請 求 救 濟 事 件 之 經 過)	(一)用藥原因					
	用藥原因(疾病)					
	疑似引起嚴重不良反應之藥品名稱					
	藥品取得日期(處方日期)					
	藥品(處方)取得之醫療院所					
	(二)嚴重不良反應發生及處置					
	嚴重不良反應症狀					
	嚴重不良反應發生日期	年	月	日	就醫日期	年 月 日
	嚴重不良反應治療之醫療院所					
	診斷病名					
接受治療過程	<input type="checkbox"/> 住院：自____年____月____日至____年____月____日，共____日 <input type="checkbox"/> 其他治療：					
治療後情形						
(三)嚴重不良反應導致之結果						
<input type="checkbox"/> 死亡(日期：____年____月____日，檢附死亡證明書) <input type="checkbox"/> 障礙(疑似因嚴重不良反應造成永久性殘疾，且領有障礙手冊) <input type="checkbox"/> 嚴重疾病						

其 他 說 明	一、受害人是否有藥物過敏史？ <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有；藥物名稱：_____ 二、是否就本次事件與醫事機構或個人達成和解，或已取得補償或賠償？ <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 三、其他：
------------------	--

聲 明 事 項	一、本人確認上述申請資料屬實。 二、本人同意並委託行政院衛生署及其指定之財團法人藥害救濟基金會，向中央健康保險局及各級醫療院所調閱本件藥害救濟申請案因調查及審議所需之健保就醫紀錄及完整醫療病歷等資料。 <p style="text-align: right;">申請人簽章： _____</p> <p style="text-align: right;">申請日期： 年 月 日</p>
------------------	---

申請需檢附資料：

請寄：100台北市中正區羅斯福路1段32號2樓 財團法人藥害救濟基金會 收

申請死亡給付	申請障礙給付	申請嚴重疾病給付
1. 申請書正本 2. 受害前後病歷摘要 3. 受害後診斷證明書 4. 死亡證明 5. 解剖報告影本(若有,請檢附) 6. 申請人身分證正反面影本 7. 戶口名簿影本	1. 申請書正本 2. 受害前後病歷摘要 3. 診斷證明書 4. 身心障礙手冊正反面影本 5. 身分證正反面影本 6. 戶口名簿影本(申請人為法定代理人時檢附)	1. 申請書正本 2. 受害前後病歷摘要 3. 診斷證明書 4. 醫療費用收據影本 5. 身分證正反面影本 6. 戶口名簿影本(申請人為法定代理人時檢附)

申請藥害救濟應注意事項：

第一條 藥害救濟之請求權人如下：

- 一、死亡給付：受害人之法定繼承人。
- 二、障礙給付或嚴重疾病給付：受害人本人或其法定代理人。

第二條 藥害救濟之申請，請求權人應自知有藥害時起，三年內為之。

第三條 有下列各款情事之一者，不得申請藥害救濟：

- 一、有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任。
- 二、本法施行前已發現之藥害。
- 三、因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。
- 四、同一原因事實已獲賠償或補償，但不含人身保險給付在內。
- 五、藥物不良反應未達死亡、身體障礙或嚴重疾病之程度。
- 六、因急救使用超量藥物致生損害。
- 七、因使用試驗用藥物而受害。
- 八、未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用，但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。
- 九、常見且可預期之藥物不良反應。
- 十、其他經主管機關公告之情形

第四條 藥害救濟申請人檢附之資料不合程式者，主管機關或其所委託之機關（構）、團體得通知補正。藥害救濟申請人應於接獲通知後三十日內補正，逾期不補正者，不予受理。前項補正如有正當理由，藥害救濟申請人得於三十日補正期間屆滿前，申請延期一次。但延長期間不得逾三十日。

第五條 藥害救濟請求權人對救濟給付之審定如有不服，須於處分到達次日起三十日內，提起訴願。

第六條 藥害救濟審議結果僅作為判定救濟與否之依據，其是否成立其他民、刑事責任，應以司法機關裁判為準。

第七條 已領取藥害救濟給付而基於同一原因事實取得其他賠償或補償者，於取得賠償或補償之範圍內，應返還其領取之藥害救濟給付。但自人身保險所取得之給付不在此限。

以上規定，本人均已知悉，並願意遵守

此致 行政院衛生署

申請人簽章：_____

二、新書出版——用藥安全臨床教案選集



為了讓醫療人員更加了解處方用藥之正確性與合理性，本書作者蒐集過去十年來，行政院衛生署藥害救濟審議委員會完成審議的一千餘件藥害救濟申請案中，挑選三十二例具有代表性、警示性及教育性的示範案例改編為教案。針對個案因用藥問題引起之傷害進行概述，教導醫療人員於病人照護過程中應注意的事項與判斷，同時討論因用藥引起之問題表徵與後續應有之處置。期望醫療人員閱讀這些實際案例後，能對用藥更加謹慎、並對藥物不良反應適時警覺與及時處置。本書由財團法人藥害救濟基金會及財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會出版發行，意者請洽 (02) 2358-4097。

@ 線上試讀網址：

http://www.tdrf.org.tw/ch/06download/abo_99_list.asp?cdid=7

Daptomycin 造成血清肌酸磷酸上升之 國內藥物不良反應探討

林品慧¹、高純琇^{1、2、3}、蕭斐元^{1、3}、林淑文^{1、3}

¹ 國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所 ² 財團法人醫藥品查驗中心 ³ 國立臺灣大學醫學院藥學系



前言

Daptomycin 是一種環脂肽類 (cyclic lipopeptide) 抗生素，藥理機轉尚未完全清楚，但主要是與細菌細胞膜結合，藉由誘發膜電位的去極化，破壞 DNA、RNA 及蛋白質的合成，而造成細胞死亡。Daptomycin 對革蘭氏陽性菌有很好的抑制能力，臨床上做為治療抗藥性革蘭氏陽性菌感染症的後線用藥，尤其是 MRSA (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*) 引起的感染症。^{1,2,3}

在國內，注射劑型 daptomycin 於 2006 年底取得衛生署許可證，可用以治療對 daptomycin 具感受性的革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚和皮膚組織感染 (cSSSI)，包括 *S. aureus* (含 MRSA)、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* 與

vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*；*S. aureus* 引起之菌血症、右側感染性心內膜炎也是其適應症之一。但由於肺泡中的界面活性劑會與 daptomycin 結合，降低其抗菌功能，因此 daptomycin 不能用以治療肺炎。^{1,2,3}

根據仿單建議，daptomycin 一般使用劑量根據適應症而不同，治療 cSSSI 使用 4 mg/kg/day，連續給予 7 至 14 天；菌血症或右側感染性心內膜炎則為 6 mg/kg/day，連續給予 2 至 6 週。劑量依實際體重計算。² 由於 daptomycin 的殺菌力與感染部位的藥品濃度成正相關，因此治療嚴重感染或患處的藥品穿透性 (penetration) 不佳時，宜考慮提高使用劑量。Daptomycin 與血中蛋白結合率高達 90 ~ 93%，半衰期約 8 小時，有 78% 由腎臟排除。³ 因此若肌酐酸清除率 (creatinine

clearance) 小於 30 mL/min，則劑量需降低為隔日給予 4 ~ 6 mg/kg，血液透析病人則建議每週 3 次於透析後給藥。^{1,2}

在治療 cSSSI 與菌血症或右側感染性心內膜炎的第三期臨床試驗中，daptomycin 常見的副作用包括血清肌酸磷酸酶 (creatinine phosphokinase, CPK) 數值上升 (cSSSI: 2.8%，菌血症 / 心內膜炎: 6.7%)、注射部位反應 (6%)、腹痛 (6%)、噁心 (5.8%)、腹瀉 (5.2%)、紅疹 (4.3%)、嘔吐 (3.2%) 等；有症狀的肌肉病變 (myopathy) (0.2%) 因不常見，容易在臨床診療時被忽略。^{2,3} Daptomycin 引起的肌肉病變定義為肌肉痠痛或無力，並伴隨血清 CPK 大於正常值上限的十倍，僅發生於骨骼肌，心肌或平滑肌並不受此藥的影響。²⁻⁴ 一般而言，使用高劑量、長時間以 daptomycin 治療、或同時併用 HMG-CoA reductase 抑制劑 (statins) 的病人，較容易出現這種副作用。^{4-6, 8} 早期的臨床試驗使用一天兩次的給藥頻率，曾觀察到較多人發生肌肉病變，推測可能由於 daptomycin 作用機轉是改變細菌的細胞膜電位、造成胞內離子的釋出，相同的也造成人類骨骼肌肌肉細胞內 CPK 的釋出。後來將給藥方式更改成一天一次，讓受損的肌肉

細胞有修復的機會，成功地降低此副作用。^{2,9} 根據文獻顯示，CPK 上升的發生機率最高可達 6.7%，⁹ 無症狀 CPK 上升的機率為 1.8 ~ 2.8%，而肌肉無力、痠痛的發生機率約為 0.2 ~ 0.9%。³ 嚴重肌肉病變『橫紋肌溶解 (rhabdomyolysis)』的副作用在動物試驗中並未發現，但見於新藥上市後監測期，可導致急性腎衰竭，目前已有多篇案例報告此種嚴重副作用。^{9,10}

有文獻指出，使用 daptomycin 產生的 CPK 上升若未達正常值上限的五至十倍，病人通常不會表現出肌肉病變症狀，且於停藥後七至十天 CPK 就會恢復正常值。⁶ 另有研究發現，肌肉病變副作用可能和 daptomycin 的血中濃度有關，血中濃度較高者易發生此副作用，而血中濃度與給藥劑量相關，因此給藥劑量應務必依照腎功能調整。^{6,7} 不過不同文獻建議的劑量不盡相同，例如：仿單中建議劑量為每日 4 ~ 6 mg/kg²，但 Micormedex 與美國感染症醫學會 (IDSA) 靜脈導管感染治療指引建議，針對導管造成的菌血症可將 daptomycin 劑量提高至為每日 6 ~ 8 mg/kg。^{1, 11, 12} 健康受試者之 daptomycin 藥動學研究顯示，接受 14 天每日高達 12 mg/kg 的安全性無虞，¹³ 臨床上治療骨髓炎或

感受性降低的菌種時，也有每日使用 10 ~ 16 mg/kg 的案例報告，研究者並未發現 CPK 上升或肌肉病變的比例比一般劑量高。^{4,14} 但歐洲的資料庫分析發現，若 daptomycin 使用劑量高於每日 8 mg/kg 時，CPK 上升的比例會隨著治療期間延長而增加，治療 2 週到一個月 CPK 上升的比例是 3%、超過 1 個月則提高為 6.2%，而 230 位病人中只有 1 人發生有症狀的肌肉病變；15 人患有嚴重或特定感染症、長時間使用高劑量 daptomycin、同時併用降血脂藥物（如 statin 類）或紅麴、激烈運動、外傷（包括手術、大規模清瘡）等原因，或原本肌肉就有病變者，有較高的機率會發生此副作用，臨床上更應密切監測。^{1,2,6-9,15}



國內不良反應通報案件分析

回顧 2006 年至 2009 年藥物不良反應通報資料庫中，共有 5 位病人被懷疑因使用 daptomycin 而引起血中 CPK 上升，其中 1 位男性甚至發生急性腎衰竭。所幸這 5 件不良反應皆在停藥後獲得緩解。其中 4 個案例由廠商通報，僅有 1 例是由醫院通報的。所有不良反應與 daptomycin 的相關性皆為可能（possible）或極有可能

（probable）。詳細資料請見附表。

這 5 位病人使用 daptomycin 治療 MRSA 或 vancomycin-resistant enterococci (VRE) 感染。雖然有 3 位病人（案例一、二、五）使用仿單或 Micromedex 的建議劑量，每日 daptomycin 劑量約介於 5.2 ~ 7.1 mg/kg 之間，但其中 1 位病人的腎功能基準值與用藥期間的肌酐酸清除率均無記載，無法確定劑量是否適當。另外 2 位病人的單日使用量為 700 mg，然而通報資料未提供病人體重，若以國人平均體重約 60 公斤計算，這 2 位病人極可能使用了較高的劑量。比較適應症與使用劑量，可發現臨床使用劑量皆高於仿單的建議，例如每日使用 6 - 7 mg/kg 治療 cSSSI，這可能與感染範圍與嚴重度相關。

開始靜脈注射 daptomycin 後，約 4 ~ 13 天後即發現血中 CPK 值超過正常值，但有 3 筆通報資料缺乏病人在用藥前的 CPK 基準值、2 筆未記載病人的原有疾病（underlying diseases），因此無法斷定絕對是使用 daptomycin 造成的不良反應。血中 CPK 數值最高上升到 628 U/L（用藥後第 7 天，案例一）~ 41,700 U/L（停藥後第 16 天，案例五），中位數為 2,185 U/L。一旦 CPK 值超過 2,000

U/L、無論是否有肌肉病變，大多數醫師會立刻停藥，只有一位移植病人在 330 U/L 時即停藥。2 位有 CPK 基準值的病人，用藥期間第一次追蹤 CPK 值均在第 13 天，檢測當天 2 位均沒有抱怨肌肉不適；而無 CPK 基準值者，用藥期間第一次追蹤 CPK 值的時間點則早於有 CPK 基準值的病人，約落在 4 ~ 7 天。觀察到 CPK 值異常後，4 位病人的臨床醫師改以較密集的方式追蹤病人的 CPK 值，平均約 2 ~ 9 天後就再進行抽血監測，符合仿單的建議。但也有 1 位病人無再次追蹤的紀錄，僅在 4 天後停止 daptomycin 治療。CPK 的異常通常在停藥後會恢復，可在 3 份通報資料中觀察到。

5 位病人中，有 2 位病人（案例二、三）只有單純的血中 CPK 上升，並無臨床不適；案例一未描述是否有肌肉病變的情形；案例四、五則發生了肌肉病變的不良反應。其中案例四於長時間（34 天）使用 daptomycin 後，出現 CPK 升高、肌肉病變、橫紋肌溶解與急性腎衰竭。案例五的肝臟移植病人也發生 CPK 升高與肌肉病變的副作用。值得注意的是，案例五有同時併用 simvastatin（劑量未註明），而通報資料上顯示 simvastatin 的服用從未停止過，且 CPK 值在停

用 daptomycin 後仍持續上升，因此無法確定肌肉病變完全是由於 daptomycin 引起的。案例四的併用藥物經查並不會造成肌肉病變，但其他 3 例卻未記載同時併用藥品。



討論與結論

Daptomycin 引起之血中 CPK 上升雖為不常見的不良反應，但可能造成病人肌肉痠痛，嚴重時將導致橫紋肌溶解及急性腎衰竭等症狀。廠商已在仿單中加註使用此藥品時，須每週監測血中 CPK 濃度；若病人出現肌肉病變症狀且 CPK 濃度大於五倍正常值上限（1,000 mg/dL）、或沒有肌肉病變症狀但血中 CPK 濃度已大於十倍正常值上限（2,000 mg/dL）時應停藥。開始使用時，應盡快確認血中 CPK 濃度的基準值，做為每週追蹤比較的參考。若能確實執行此機制，應可在臨床上成功監測病人是否有不良反應的發生，以便及早處理。惟目前臨床上為達到最佳療效，使用劑量常在仿單建議的上限或超過目前仿單建議劑量，可能因此提高病人發生肌肉病變與橫紋肌溶解的比例與嚴重度，提醒臨床照顧者應進行更密切的監測與不良反應的通報，以確保病人用藥安全。



參考文獻

1. Micromedex®1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. Accessed May 2.
2. Product Information: Cubicin(R) IV injection, daptomycin IV injection. Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA, 2010.
3. Fenton C, Keating GM, MP Curran. Daptomycin. *Drugs* 2004; 64 (4): 445-455.
4. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton MI, et al. Safety of High-Dose Intravenous Daptomycin Treatment: Three-Year Cumulative Experience in a Clinical Program. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 177-180.
5. Veligandla SR, Louie KR, Malesker MA, et al. Muscle Pain Associated with Daptomycin. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1860-1862.
6. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, et al. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 59(12): 1568-1574.
7. DePestel DD, Hershberger E, Lamp KC, et al. Safety and Clinical Outcomes among Older Adults Receiving Daptomycin Therapy: Insights from a Patient Registry. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 551-561.
8. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009; 67 (9): 272-283.
9. Odero RO, Cleveland KO, and Gelfand MS. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Antimicrob Chemo*, 2009; 63(6): p. 1299-1300.
10. Papadopoulos S, Amanda MB, Susanne LE, et al. Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e108-e110.
11. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
12. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI et al. Safety and Clinical Outcomes when Utilizing High-Dose (≥ 8 mg/kg) Daptomycin Therapy. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1211-9.
13. Benvenuto M, Benziger DP, YankelevS, et al. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 50 (10): 3245-9.
14. Lichterfeld M, Ferraro MJ, Davis BT. High-dose daptomycin for the treatment of endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with intermediate susceptibility to glycopeptides. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Jan; 35(1): 96.
15. Utili R, Trostmann U, Gargalianos-Kakolyris P, et al. Safety of high-dose long-term daptomycin treatment (≥ 8 mg/kg/day over more than 2 or 4 weeks) in the European Cubicin® Outcome Registry and Experience (EU-CORE). In: Abstract of the 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), London, United Kingdom, March31-April 3, 2012.

附 表：

	案例一	案例二	案例三	案例四	案例五
性別 / 年齡 / 身高 / 體重	男性 / 32 歲 174 公分 / 82.6 公斤	女性 / 67 歲 未知 / 49 公斤	女性 / 55 歲 未知 / 未知	男性 / 未知 未知 / 未知	男性 / 52 歲 未知 / 67 公斤
原有疾病	未記載	未知	未知	Type A aortic dissection s/p Bentall's procedure and CABG surgery	高血脂、肝硬化及肝細胞癌、2007 年 10 月肝臟移植
入院診斷	臉部及脖子燒傷，傷口感染 MRSA	皮膚及軟組織 MRSA 感染	脊椎炎 (spondylitis)	感染性心內膜炎 (MRSA)	膽道細菌培養出 VRE
併用藥品	Meperidine 50 mg PRN	未知	未知	Clopidogrel, furosemide, propranolol, sennoside A, paracetamol, fexofenadine.	Simvastatin (報告中記載「從未停藥」), amlodipine, loratadine/pseudoephedrine, prednisolone, tacrolimus, G-CSF, fluconazole, piperacillin/tazobactam.
Dapto mycin 劑量頻率	2010/8/6-8/17 500 mg (6.1 mg/kg) QD (共 12 天)	2009/8/28-9/10 350 mg (7.1 mg/kg) QD (共 14 天)	2009/10/6-10/19 700 mg QD (共 14 天)	2009/10/2-11/5 700 mg QD (共 34 天)	2009/5/26-6/6 350 mg (5.2 mg/kg) QOD (共 12 天)
CPK 數值及肌肉症狀	2010/8/13 CPK : 628 U/L	2009/8/28 CPK : 50 U/L 2009/9/10 2934 U/L , 沒有肌肉痠痛症狀 2009/9/15 237 U/L	2009/10/10 CPK : 258 U/L 2009/10/19 CPK : 2185 U/L , 沒有肌肉痠痛症狀	10/8 : CPK : 287 U/L 10/9 : 88 U/L 10/16 : 34 U/L 11/5 : 4204 U/L (myoglobin:6459 ng/mL、urine myoglobin:1035 ng/mL) 抱怨兩腿肌肉痠痛，診斷為 rhabdomyolysis and acute renal failure 11/7 : 4082 U/L 11/9 : 2788 U/L 11/18 : 26 U/L	5/26 : 10 U/L 6/8 : 330 U/L 6/9 : 抱怨肌肉痠痛，出現皮膚疹 6/12 : 2992 U/L 6/16 : 16510 U/L 6/17 : 22008 U/L 6/19 : 28292 U/L 6/22 : 41700 U/L 6/24 : 20380 U/L 6/29 : 2255 U/L 6/30 : 肌肉痠痛與皮膚疹痊癒 7/1 : 869 U/L 7/6 : 310 U/L 7/13 : 135 U/L
腎功能	2010/8/5 CRE : 1.0 mg/dL	未記載	未記載	10/14 CRE : 0.93 mg/dL 10/16 1.05 10/19 1.13 11/2 1.49 11/5 1.76 11/10 2.11 11/18 2.88 (醫師認為是因 vancomycin 使 CRE 升高) 11/26 2.02	5/26 CRE: 3.76 mg/dL 6/19 CRE: 2.15 6/22 CRE: 1.73 8/17 CRE: 1.47
處置及結果	停藥並改成 teicoplanin 治療，後續 CPK 值並沒有記錄。	2009/9/10 停藥 2009/9/15 CPK : 237 U/L。	2009/10/19 停藥 後續結果並沒有記錄於 ADR 通報表中。	2009/11/5 停藥，以 hydration 治療 rhabdomyolysis, CPK 數值在兩個星期後降至正常值。但急性腎衰竭未記載是否有恢復至正常值。	2009/6/6 停用 daptomycin, 但 CPK 數值持續上升兩週後才降下來。
ADR 評估表可能性	極有可能 (probable)	極有可能 (probable)	極有可能 (probable)	極有可能 (probable)	可能 (possible)
通報者	醫院	廠商	廠商	廠商	廠商

註：CRE: serum creatinine

健康食品及膠囊錠狀食品 非預期反應通報探討

江姿宜¹ 黃靖雅^{1,2} 謝右文^{1,2}

¹ 中國醫藥大學藥學系碩士班 ² 中國醫藥大學附設醫院藥劑部

審稿：遲蘭慧 (財團法人藥害救濟基金會 諮詢宣導組組長)



前言

隨著民眾自我保健意識抬頭，市面上充斥著良莠不齊的保健產品，這些產品往往被冠上保健、強身、預防疾病等效果，各式各樣的名稱如「健康食品」、「保健食品」、「機能性食品」、「營養食品」、「有機食品」、「天然食品」……等紛紛出現。而此類產品在不同的國家亦有不同的名稱，美國稱保健食品為「膳食補充劑」(Dietary Supplement)，加拿大稱之為「天然健康產品」(Natural Health Products)，澳洲則稱為「補充藥物」(Complementary Medicine)、新加坡叫做「健康補充品」(Health Supplement)，菲律賓、泰國、印尼則稱為「食物補充品」(Food Supplement)。¹眾多的名稱，令消費者無法分辨，也因此讓民眾產生多吃多健康的錯誤認知。

由於很多的產品並未有標準的品管規範，而銷售的人員也未必具有專業背景，一旦民眾發生不良反應，相對的會增加診斷和治療困難。在這樣情況之下，使用保健產品其潛在的不良反應風險是否增加？民眾的健康安全由誰來把關？成了衛生主管單位重要的課題。



健康食品及食品之定義

在台灣，「健康食品」是法律名詞，根據健康食品管理法(民國95年05月17修正)第2條：本法所稱「健康食品」，指具有保健功效，並標示或廣告其具該功效之食品。本法所稱之保健功效，係指增進民眾健康、減少疾病危害風險，且具有實質科學證據之功效，非屬治療、矯正人類疾病之醫療效能，並經中央主管機關公告者。

經衛生署認證的「健康食品」，必須提出相關實驗及科學驗證其具有特定之保健功效，並經專家學者審查、評估其安全無虞及科學佐證之功效性等，才能稱之為「健康食品」，並需在產品包裝標示上標明核准之保健功效敘述、健康食品標章（「小綠人」橢圓標章，圖一）及證號等相關規定之標示。²但也不是將產品名稱換成：「保健食品」、「機能性食品」、「營養食品」、「有機食品」、「天然食品」或其他類似名稱，即可逃避該法之管理，只要食品的標示或其廣告內容涉屬中央主管機關認定之「特殊營養素」或「保健功效」，則該食品即應受健康食品管理法所規範²，根據健康食品管理法第6條：食品非依本法之規定，不得標示或廣告為健康食品。食品標示或廣告提供特殊營養素或具有特定保健功效者，應依本法之規定辦理之。

另外，「食品」定義在食品衛生管理法（民國97年06月11日修正）第2條：本法所稱食品，係指供人飲食或咀嚼之物品及其原料。本法所稱特殊營養食品，指營養均衡或經營養素調整，提供特殊營養需求對象食用之下列配方食品：一、嬰兒配方食品及較大嬰兒配方輔助食品。二、提供特定疾病病人之營

養需求，且必須在醫師、藥師或營養師指導下食用，以維持健康為目的之病人用食品。三、其他經中央主管機關公告指定特殊對象食用之食品。前項第二款所稱特定疾病，其範圍由中央主管機關定之。

在衛署字號方面，健康食品有2種，其健康食品查驗登記是雙軌制，第一軌以個案審查；第二軌以規格標準來申請。³第一軌個案審查，廠商須提供食品安全、保健功效等試驗證明，目前有13項保健功效評估方法，核發證號為衛署健食字第Axxxxx號；第二軌於96年12月31日施行，產品需符合衛生署訂定之規格標準，目前有魚油及紅麴兩種規格標準，已核發衛署健食規字第xxxxxx號。³雙軌制僅以字號做區隔，「小綠人」標章還是相同的。³目前衛生署已核定的保健功效有：免疫調節作用、調節血脂作用、調整腸胃功能、護肝（化學性）、改善骨質疏鬆、牙齒保健、延緩衰老功能、調節血糖、抗疲勞功能、輔助調節血壓功能、促進鐵吸收功能、輔助調節過敏體質、不易形成體脂肪等13項。⁴

「衛署食字號」，係衛生署核發一般公文之流水號，其中包括回覆函詢、陳情、檢舉案件之公文，或業者為進口膠囊、錠狀食品申請

查驗登記所核備之公文等。該字號與產品是否經許可或是否經檢驗合格等均無關，亦非認定產品具有特殊功效或醫藥效能。⁵ 鑒於常發生業者於產品之標示、宣傳及廣告不當引用衛署公文字號，誤導民眾以為產品經衛生屬署許可或檢驗合格，也使民眾誤以為食品均應有字號；甚至，有業者蓄意以產品上標示有衛生署衛署食字號公文字號，誤導

年7月1日前已上市之產品，如標有相關字號者，基於現狀之考量，原印刷包裝已上市同批號食品，得予沿用至有效日期止。⁵」

關於健康食品及食品之定義，在衛生署食品藥物管理局的網站都有詳細說明，以上列舉陳述希望能幫助民眾建立正確觀念，更加留意周遭保健產品的來源及安全性，以降低發生不良反應之風險。



圖一 「小綠人」標誌，出自行政院衛生署食品藥物管理局。

消費者，以掩護其偽藥身分，嚴重影響消費者健康。⁵ 因此衛生署明文規定：「自94年7月1日起製造之食品，均不得標示本署衛署食字公文字號或同等意義之字樣。而94



非預期反應之發生

根據行政院衛生署食品藥物管理局公告的定義：單一個人食用特定的產品後，可能基於產品成分對於身體或生理結構影響所造成的反應或個人體質因素而產生之反應。也就是說，因食用健康食品或任何保健用產品後，發生身體不適而就醫者，或食用健康食品沒有達到宣稱保健功效者，即為「非預期反應」。由於市面上充斥這各式各樣的保健產品，而通常一種產品又含有數種成分，且銷售的管道及人員，並不需要具備專業訓練。因此，民眾往往在不知情的情況下吃下過多的劑量，或者因併用其他藥品而發生交互作用，這些常是導致非預期反應發生的原因。

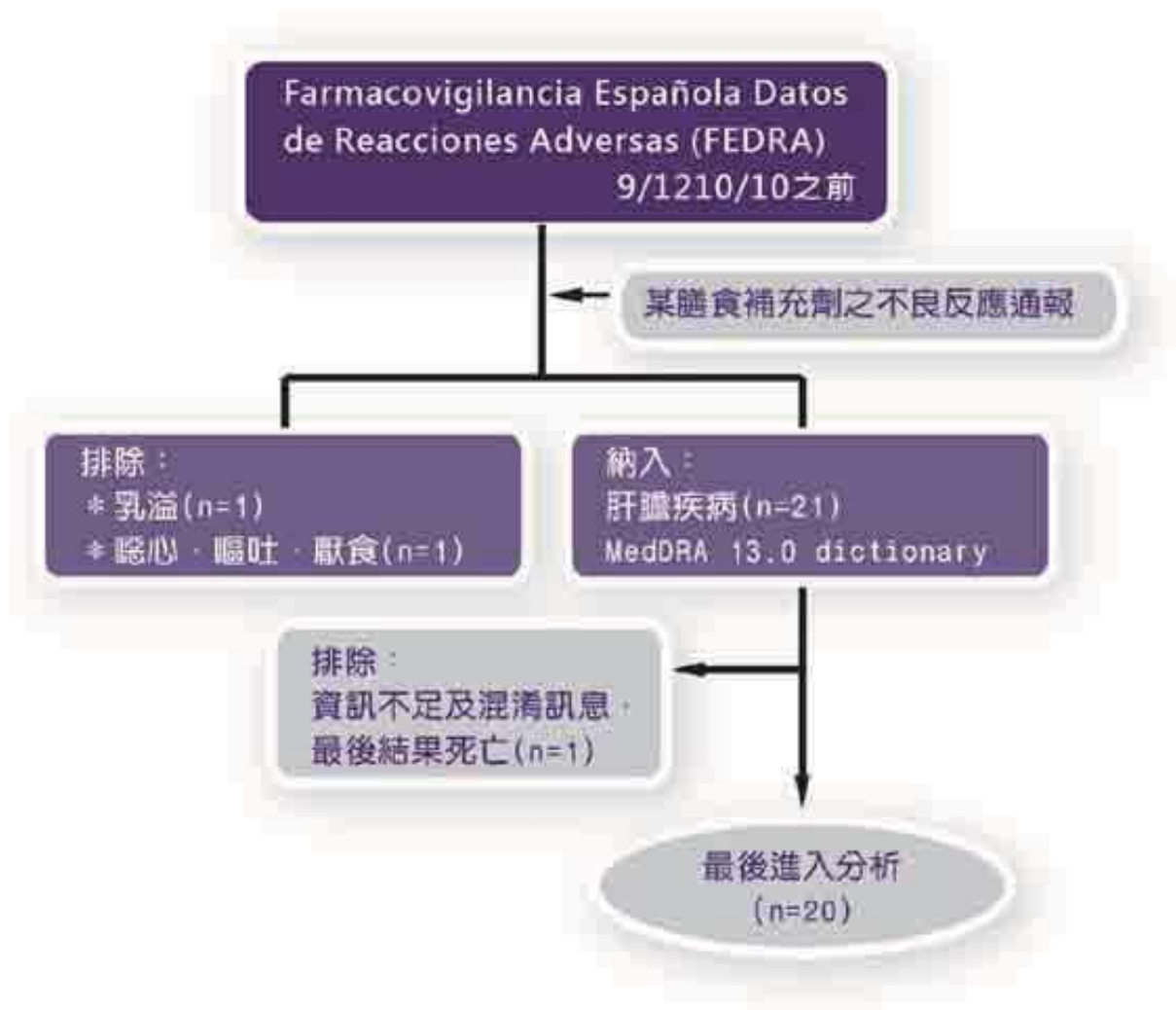


國外膳食補充劑「非預期反應」通報案例分析探討

最近幾年某膳食補充劑在歐洲各地因相關肝毒性副作用的案例報告而被關注，因此西班牙學者就 2003 年至 2010 年間，登錄於 Farmacovigilancia Española

Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) 不良反應自主通報系統的個案，進行上市後之安全性評估，提供某膳食補充劑非預期反應（肝毒性）的後續報告。⁶

此篇為回溯性研究，採用描述性統計分析，研究設計如圖二。



圖二 研究設計

納入分析項目包括不良反應診斷及通報日期、病人特徵（年齡、性別、體重、疾病史）、不良反應症狀（依 MedDRA Code 分類）、使用膳食補充劑的時間、肝臟生化指數、肝臟損傷類型、治療結果，以及其他數據如實驗室的診斷測試、併用藥物等。另外依病人使用膳食補充劑的種類數量進行描述，並使用 Karch and Lasagna algorithm 評估膳食補充劑與肝毒性的因果關係。

研究結果顯示病患平均年齡 49 歲（範圍 36 ~ 63 歲），女性占 80%，有 7 位病患的體重小於 70 公斤，其中有 12 位病人（60%）因此需要住院治療。病人停止服用膳食補充劑後，多數恢復正常肝功能指數，但有 2 位病患因再次服用導致肝功能指數再次上升。最後，有 17 位病患復原，2 位病患未知，1 位病患經切片證實為肝硬化。

由於保健產品跟藥物在診斷肝毒性的定義是一樣的，故判斷引起肝臟損傷的觀察條件也相同，包括病人特徵、生活習慣（飲酒、抽菸……等）、服用保健產品的時間、何時發生肝毒性、有症狀的時間、停止服用後的反應及時間、保健產品的成分跟劑量、併用藥物（劑量及頻率）、文獻資料……等。若以

上述判斷條件對應此篇研究，發現有幾個問題值得進一步討論。首先是關於膳食補充劑引起肝毒性的時序，在文章中並未說明。包括：(1) 起始時間（Onset）：從服用膳食補充劑到引起肝毒性這段時間；(2) 作用時間（Duration）：有肝毒性症狀時間；(3) 停止服用膳食補充劑到症狀解除的時間。其次在併用藥物方面：某些案例雖記載了併用藥物，可惜未能取得完整的劑量及服用時間資料。第三、此篇文章使用 Karsh and Lasagna algorithm⁷ 評估產生肝毒性的因果相關性，跟常用的 CIOMS 評估量表有明顯的差異。CIOMS 評估量表的內容包括發生時間與藥物使用之關聯、停藥後反應、危險因子、併用藥物、其他非藥物原因之排除、藥物毒性有關文獻、重新投藥之反應，並以各項評分加總後之分數，評估藥物與肝損傷之相關性。⁸ 而 Karsh and Lasagna algorithm 則是依序問了 5 個問題：(1) 事件是否符合時間序列？(2) 事件是否遵循已知懷疑藥物的反應模式？(3) 藥物停止（dechallenge）後是否改善？(4) 重新投藥（rechallenge）是否再發生？(5) 事件的發生是否已考慮其他因素（包括病人疾病特徵……等）的相關性？兩者在評估表的設計上，嚴謹度差異甚大。第

四、病人背景及干擾因子：病人背景包括疾病史、用藥史、家族史、生活飲食習慣……等皆未有詳細紀錄，可能影響其導致肝毒性的判讀結果。第五、此篇研究只將病人服用膳食補充劑的產品成分列出，並未呈現使用劑量及頻率，所以在判斷導致肝毒性之因果關係時，無法確切指出是哪一個特定產品或是由哪一種成分引起。

經由上述的討論，我們瞭解到分析膳食補充劑引起肝毒性時需注意的事項，在未來的研究中若能完整收集各項影響因素的資料，將可以增加研究結果的可利用性。



「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」⁹ 探討

在台灣，衛生署於 96 年委託財團法人藥害救濟基金會，進行「全國健康食品非預期反應通報系統」之建置籌劃工作，並於 97 年 3 月正式執行此計畫，包括通報系統網頁架設、制定通報表格與作業流程及宣導工作。此系統原以核定之健康食品為主，繼而擴大通報範圍，納入了錠膠劑型之一般食品，98 年修訂名稱為「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」。⁹

什麼情況下可以通報呢？根據

行政院衛生署食品藥物管理局公告的「非預期反應」定義即可通報。通報方式有兩種，即紙本通報模式和線上通報模式，通報流程如圖三。因食品之使用對象廣泛，故針對通報人之專業程度設計兩種表格，一種是給食品廠商及醫事人員填寫的「通報表」，另外則是給民眾、經銷商、消費通路及消保團體等填寫的「通報簡表」。若使用線上通報系統，則僅需在註冊時選擇身份別，系統會自動顯示符合身份別的通報表格。¹⁰

另外，在食品廠商及醫事人員填寫「通報表」的內容，除包含發生日期、通報中心接獲通報日期、通報者資料外，還分三大部分：I. 食用者基本資料、II. 非預期反應相關資料、III. 懷疑之食品。I. 食用者基本資料有性別、出生年份、體重、身高；II. 非預期反應相關資料有健康食品是否未達到宣稱之功效、非預期反應結果、通報事件描述（含發生時序、部位、症狀、嚴重程度及處置）、相關檢查及檢驗數據、其他相關資料（如懷孕、過敏、吸菸、喝酒、檳榔、慢性病史、肝腎疾病……等）；III. 懷疑食品之健康食品及膠囊錠狀食品的商品名、衛署字號、成分/含量、食用方式（劑量、頻率）、食用起迄日期、併用

藥品（中、西藥）及其他食品、停止食用或再次食用的反應、曾食用同類健康食品經驗……等。以上通報內容設計相當詳細，若食品廠商及醫事人員能確實詳細填寫，對於判斷健康食品或膠囊錠狀食品引起之非預期反應，將有極大的幫助。建立本土性的健康食品安全性資料，可預防或減少健康食品或膠囊錠狀食品引起之非預期反應發生。未來，專家學者更可利用此資料庫，進行相關流行病學研究，以提供政府保護民眾健康及執行公共衛生政策之參考。



綜合討論

西班牙的研究報告因在通報資料上未有完整記錄，如病人的基本特徵、服用膳食補充劑種類及併用藥物皆未詳加描述，也因此只能選擇較簡略的評估方式。雖然此研究的觀察時間長達8年，但最後進入分析的只有20件案例，這也許跟自主性通報無法完全對應真實發生的案例有關，也因案例數偏低，在進行整體分析時其證據力略顯薄弱。雖然如此，此研究對於食品使用的安全監視而言，已達到提供警訊的作用。國內目前的通報仍處於積極宣

健康食品及膠囊錠狀食品 非預期反應之通報流程



圖三 出自行政院衛生署食品藥物管理局

導階段，若通報者都能確實詳填通報記錄，將有助於專家學者分析非預期反應發生的因果相關性。



結語

由於「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」是屬於自主性通報，所以需要全民動起來，若有發現非預期反應時，應及時通報。透過通報個案之收集、分析及彙整，提供健康食品使用安全之相關訊息，並建立健康食品使用安全性監視機制，期能發現潛在危害大眾健康之非預期反應，達成維護廣大民眾健康的目的。



參考資料

1. 劉明欣《醫·藥·人》第92期
2. 健康食品相關FAQ (2009-12-25)
http://www.fda.gov.tw/itemize.aspx?itemize_sn=241&pages=1&site_content_sn=214
3. FAQ > 聽說健康食品有2種? 差別在哪裡?
http://hf.doh.gov.tw/TDRF_HUAS/Huas/FAQContent.aspx?FAQ_CODE=20
4. FAQ > 你知道什麼是健康食品嗎?
http://hf.doh.gov.tw/TDRF_HUAS/Huas/FAQContent.aspx?FAQ_CODE=19
5. 食品Q&A
http://www.fda.gov.tw/itemize_list.aspx?site_content_sn=214
6. Manso G, López-Rivas L et al. Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2011; 20: 1080-1087
7. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21: 247-54
8. 吳盈慧、黃曉鳳、陳麗芳。藥物導致肝傷害之回顧。《藥學雜誌》：第27卷第1期。Mar. 31 2011
9. 行政院衛生署「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」
http://hf.doh.gov.tw/TDRF_HUAS/Huas/Home.aspx
10. FAQ 通報表格為什麼有兩種? 我該如何選擇?
http://hf.doh.gov.tw/TDRF_HUAS/Huas/FAQContent.aspx?FAQ_CODE=16



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<http://adr.doh.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀食品非預期反應通報系統

<http://hf.doh.gov.tw>

FB粉絲專頁：食不相瞞有保障·即時通報保健康



全國藥物不良品通報系統

<http://recall.doh.gov.tw>



全國藥品療效不等通報系統

<http://dtirs.fda.gov.tw>



全國化粧品不良品通報系統

<http://cosmetic-recall.doh.gov.tw>

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 + 藥品安全有把關

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

指導單位：行政院衛生署食品藥物管理局

發行人：蕭美玲

總編輯：翁菟菲

編輯顧問：毛蓓領、林敏雄、高純琇、鄧玫君

編輯委員：林美淑、林國華、林淑文、陳文雯、遲蘭慧、戴雪詠、謝右文

執行編輯：沈君儀、鄧齡屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

地址：台北市中正區羅斯福路一段32號2樓

電話：(02)2358-7343 (02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>