

Bosentan 的上市後藥品監測系統

文/ 鍾秀莉 藥師

徐美玲組長 審閱

過去這幾十年的藥物不良反應通報系統是靠醫療人員自發性通報為主(the spontaneous reporting of adverse drug reaction)。事實上，根據過去的報導，發現僅有 1-10%的藥物不良反應有被通報。由於藥物不良反應中心必須依靠被動性的蒐集不良反應事件而造成資料較少，不完全及有瑕疵的情形。所以，此系統無法真實地反應病人實際用藥所面臨的問題，無法早期發現藥物的缺點，更無法為新藥上市後的安全做為屏障。

最近許多的研究把焦點置於藥品上市後的監測系統 (pharmacovigilance)，目的在於改善通報率及加強藥品上市後的監控。Bosentan 於歐、美上市之初，就開始進行量身定做的安全監測系統，可以將之前未知的不良反應呈現出來，也可以確切了解究竟有多少病人使用此藥。如此，可真實了解藥物不良反應的發生率，因而當病人使用此藥物時，可適時地評估此藥對此病人的效益及危險度。

Bosentan (Tracleer[®]) 為口服 endothelin (ETA/ETB) 接受體的拮抗劑，FDA 於 2001 年 11 月 20 日核准上市。臨床上用來治療肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH)。肺動脈高壓在臨床上雖然少見，但屬於不容易治療的疾病，且病人預後大多不佳，在診斷後 3 年的存活率為 48%，5 年只有 34%，所以藥物的使用有其急迫性。Bosentan 臨床試驗的結果顯示在接受治療 3 年後，病人的存活率可提高至 86%。但是，這些 bosentan 的臨床試驗，最多收的案例數也只有 213 位，相較於心血管用藥的數以萬計，則是少的可憐。由於肺動脈高壓的案例數不多，所以臨床試驗無法收集足夠的資料來了解 bosentan 的臨床安全性。所以，藥物上市後的安全監測有其必要性，藉由上市後的監測來了解病人的臨床反應及個體差異性。

在 bosentan (Bosentan Randomized trial of Endothelin receptor Antagonist Therapy, BREATHE-1) 的研究，收錄了 213 位肺動脈高壓患者，其中 150 位為原發性肺動脈高壓。發現使用 bosentan 的病人較容易出現臉潮紅、腳水腫、鼻咽炎及肝指數異常，其中，以肝指數異常的發生率明顯偏高。另外，在收集了 8 個 placebo-controlled 研究分析後，發現 bosentan 劑量若每天達到 200mg 以上時，肝指數 ALT 和/或 AST 容易超過 3 倍正常上限值，且發生率為 11.2%，而安慰組只有 1.8%的發生率。此副作用通常發生在開始用藥後的 4 到 6 個月，發生的機率會隨著劑量的增加而上升，此為可逆反應。為了確保病患用藥安全，產品說明書上建議病患需定期檢測肝功能。一般建議先測病人用藥前的肝指數，接著每個月定期監測，或者是當劑量增加時，須於二星期後再測一次肝功能。另外，臨床試

驗也顯示出此藥物具畸胎性，因此建議已達育嬰年齡的女性需做避孕措施並於每個月做懷孕檢測，若已懷孕，則需終止孕程。

以下簡單介紹美國及歐洲對於 bosentan 上市後的藥物監測系統。

* 美國系統：

在美國，bosentan 只能經由 Tracleer[®] Access Program (T.A.P) 下販售，且只有少數的藥商 (specialty pharmaceutical companies) 具有資格販賣。開方醫師及病人都必須先在 T.A.P 註冊，且必須在同意書親筆簽名後，再以郵件或傳真方式寄回給藥商。同意書須先註明 (1)病人是因肺動脈高壓而使用 bosentan (2)醫生已告知使用此藥可能會出現肝功能指數異常及畸胎的危險性，所以，病患使用此藥必須定期監測肝功能。對於年輕女性，則提醒每個月需作懷孕測試。在美國，T.A.P 不僅監控了 bosentan 的買賣方式、對於肝功能及致畸胎性提供了監測及警示系統，也對於保險方面做了評估，可降低醫療費用；若是沒有保險的病患，依舊可經由 T.A.P 尋求支援。

此 T.A.P 系統監測是由藥商在每個月病人給藥前，先以電話聯繫病人是否有做肝功能檢測。若是病人不甚清楚是否做此檢查，則藥商有義務再次提醒醫師去做這些檢驗。若是病人拒絕再服藥或因病人死亡而停止服藥時，此時，藥商會請醫師了解病人停藥的原因是否與藥物有關，接著藥廠的 Actelion Global Drug Safety (GDS) 部門會繼續深入探討。若病人願意繼續服藥，藥商將藥送至病人後，需再告知醫生。對於年輕女性，藥商則會提醒病患做懷孕測試。已確定懷孕的婦女，需終止懷孕。研究發現，約有 3-7%的醫師會忘了做這些檢測，所以 T.A.P 系統是採取主動性追蹤。

美國採取的方式是原開發廠需將肝指數檢測結果異常、停藥或死亡的案例通報 FDA。但過去未對病患的資料做詳細的追蹤，故難以釐清究竟是疾病本身導致死亡，或者是藥物造成。在 2004 年後，FDA 要求肝指數異常或因藥物致死的案例需定期通報。若是病人出現下列情形，如孕婦物使用此藥，ALT/AST 大於 8 倍正常值上限，肝指數上升合併 bilirubin 濃度大於 2 倍正常值上限或因肝衰竭住院、移植、死亡時，限定於 15 天內需對 FDA 快速通報。

然而，此系統有其缺點: (1)需用人工作業，耗時且成本過高 (2)可能會干擾醫師作業 (3)需對藥商做更深入的訓練，讓他們了解通報作業是有其必要性 (4)必須進一步去追究這些通報的不良反應、停藥或死亡的案例是否真的與藥物有關。

* 歐洲系統：

在歐洲國家，bosentan 的販售也是非常嚴格的。首先，醫師必須在確切了解使用此藥物可能發生的危險性後才可以開立處方。Tracleer® Excellence (TRAX PMS) 是一種非介入性，網際網路運用的資料系統，用來監控藥品上市後使用的情形。目前歐洲有 18 個國家聯合使用此系統，但可因國家衛生政策不同，而做系統修正。基本上，此系統是在確定所有的開方醫師，能夠了解藥物安全的相關訊息，藉以確保病人用藥安全。另外，此系統每個月會定期追蹤病人的肝指數是否持續升高，並於每季評估是否有其他可能發生的危險 (potential safety signals)，並將不良反應通報至其他藥物監控機關，因而降低遺漏未通報率。此系統的另一特色是能快速取得資料並作分析，因此可定期提供此藥上市後的追蹤報導。

Bosentan 開方醫師不是採取強迫性進入 TRAX PMS 註冊，而是自願加入。一旦註冊後，這些醫師需要輸入病人的資料，而這些資料會經由安全的網路系統傳至中心資料庫。接著每週由 MAH'S GDS (marketing authorization holder, MAH; Global Drug Safety, GDS) 討論決定哪些 potential safety signal 存在而有可能危害病人。進一步再將這些因素分為藥物相關及非藥物相關的問題。藥物相關的問題包括因藥物而導致死亡、住院、終止懷孕、嚴重的副作用、肝功能異常、其他實驗室數據異常、移植及心室中膈切除。另外，GDS 也需了解病人為何開始施打 prostacycline，是不是因為 bosentsn 的治療效果不佳。非藥物相關的問題基本上是病人停藥的主因，像是病人要求或失去追蹤等等。

Bosentan 自發性的通報藥物不良反應約只有 10% 的比例，但在 TRAX PMS 系統監督下，通報率卻可高達 30%，將近 3 倍。可見此系統更可以反映出此藥物在臨床使用的真實情形。另外，在肝功能監測方面，藥商特別成立了 International Liver Safety Board (ILSB) 去監測這些病人的臨床反應。

有些肝指數輕微上升的病人在不停藥的情形下，肝功能會自動恢復正常。而肝指數明顯異常的病人，在指數恢復後也可再次用藥。若當病人出現全身性症狀，如疲倦、發燒、噁心或黃疸時 (ALT/AST 大於 3 倍正常上限值及 T-bilirubin 大於 3 倍正常上限值，但 alkaline phosphatase 小於 2 倍正常上限值)，會有 10% 的機率出現肝壞死的情形，所以需額外特別注意。

2002 年 5 月至 2004 年 11 月，TRAX PMS 共收錄了超過 3500 位病人，較臨床試驗的病人數多更多。在病人人數較多時，較可以看出病人對此藥物使用後的真實情形。像是肝功能異常方面，在 TRAX PMS 資料分析下，發現有 7.7% 的發生率，這與上市前的臨床試驗結果相近。因此，藉由這些臨床資料更可以明確地了解藥物不良反應的發生率及嚴重程度。

其實有許多的藥物在臨床試驗中因有顯著的治療效果，而提早終止試驗並上市，所以有許多的副作用或不良反應未在試驗中被發現，只能仰賴上市後的安全監測，做有效地監控藥品的療效及適時地發出用藥警訊。另外，東、西方人種族特性及用藥習慣的不同，療效、副作用的發生率及程度都可能有所差異。由於國內尚無這種嚴謹的監測系統，只能靠自發性通報藥物不良反應來觀察藥品上市後使用的情形。可惜的是，通報率不是很高。因此本院藥劑部採取主動性的尋找病房藥物不良反應發生事件，來了解藥品使用情形，並呈報至藥物不良反應中心。另外，藥劑部爲了病患用藥安全，在醫師開方時，畫面會適時地出現一些警語，如藥物交互作用、提醒監測肝腎功能或藥物血中濃度等，這些都是爲了避免藥物不良反應的發生。至於歐美國家的監測系統，由於耗費的物力人力相當多，花費更是可觀，所以國內要使用此監測系統更是難上加難，唯有各醫院做好用藥安全監測，才是直接有幫助的。

References:

- 1.Segal ES, Valette C, Oster L, et al. Risk management strategies in the postmarketing period- safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. Drug Safety. 2005; 28(11), 971-80.
- 2.Ford K. Pulmonary hypertension: new drug treatment in children. Archieives Disease in Childhood Education and Practice. 2005; 90(1), 99 ep15-ep20