

藥物主動監視 (Pharmacovigilance) 與 藥物流行病學 (Pharmacoepidemiology) 介紹

2004.07.07 李長興

- 藥物主動監視(Pharmacovigilance)一是研究在大族群下，已上市藥物臨床使用實際狀態的安全性。
- 在 1961-1962 發生了 thalidomide tragedy 的大悲劇。這個悲劇造成了今日藥物管理系統的建立，而這個管理機制包括在新藥臨床使用前必須由有公信力的藥物管理機構來發給執照。
- 在過去 25 年在英國最少有 30 種藥物因為安全理由而被吊銷執照。
- 第一個需要 Pharmacovigilance 的理由是，在英國一個新藥物要申請執照，在臨床安全部分所必須擁有的病人中位數僅只要超過 1500 個。而且，不能因為增加執照申請一種重要新藥時所需病患數，而造成病患更大傷害。因此，一旦新藥上市，藥物安全就十分仰賴藥物的主動監視了。
- 第二個需要 Pharmacovigilance 的理由是，接受發給執照後藥物的病患群跟參與上市前臨床試驗研究的自願者或病患種類不同。藥物一旦上市，可能會用在年紀大病人，有多種疾病病人，及同時接受多種藥物治療的病人。
- 第三個問題是醫師對於偵測及通報藥物不良反應通常比較慢或沒效率。
- 在澳大利亞因為藥物不良反應而住院的發生率佔總住院的 2.4%~3.6%之間，在法國跟美國更高。而且即使醫師夠警覺也很難診斷出到延後表現藥物不良反應。
- 藥物在上市前並非所有危害都已經知道。這句話已經被提出超過 30 年，即使如此，很多開立處方者仍然認為有執照的藥物就是“安全”的，當某一小部分藥物因為沒有預期的藥物毒性而被取消執照時，他們都十分訝異。而且病人更是認為取得執照的藥物是“絕對安全”的，而非認為藥物安全的概況是，此藥物是在預期效用與潛在疾病狀態下，有可接受的安全。
- 在研究方法的問題上，研究報告顯示，專業主動通報方法仍要持續，但對於要廣泛長期使用的上市新藥建議要進行“上市後主動監視”(post-marketing surveillance (PMS))，研究同時指出藥物主動監視的病例記錄連結方法及以處方為基礎的方法可以預測可能的範圍。
- 長遠來看，病人的安全不止靠管理單位的藥物執照管制，而且靠著上市後藥物的主動監視，pharmacovigilance，而且最重要的是對於新的安全訊息訊號進行確認及駁斥，對於假的訊號存疑以保護病人接受需要藥物治療的權利。
- Pharmacovigilance 是 pharmacoepidemiology 中的一支。而在 pharmacoepi-demiology 的研究方法中分成“hypothesis-generating”或“hypothesis-testing”兩大類。

- Hypothesis-generating studies，目標是針對沒有預期的藥物不良反應 ADRs；hypothesis-testing studies 目標是針對任何可能被升高的疑問做澄清。
- 在主動藥物不良反應通報方面，在英國從 1964 年開始使用"yellow card"，在美國用 MedWatch form，這種方式的好處是所有藥物在使用全程都在監控中，可以真正偵測到少見的藥物不良反應。缺點是指提供少數"分子"。
- 處方事件監控 (Prescription Event Monitoring (PEM))：這是一種 PEM，結合公共衛生監視及主動通道的方法，在英國國家衛生部中，處方被家醫科醫師開出，一旦被配出藥，處方被送到中央處方批價局 (Prescription Pricing Authority (PPA))，PPA 提供藥物安全研究機構 (Drug Safety Research Unit (DSRU)) 新藥處方單的複印與監控。在第一次處方開立後 6~12 個月後，DSRU 對原始開立處方醫師送出"green form"問卷。優點是提供了分子(通報數)與分母(藥物暴露數)都是在觀察期間可以準確的被蒐集。而且醫師對於處方病人的沒有選擇誤差，主要缺點是只有 50~70%的"green form"回報率，有被回報病人跟沒回報病人可能有差別。
- Hypothesis-testing studies 包括 Case-Control Studies，Cohort Studies 及 Randomized Controlled Trials (RCTs)等，而用大量病歷資料庫連結，以家庭醫師處方(暴露資料)和出院病例摘要(結果資料)連結的研究屬於世代研究(Cohort Studies)。

第一章 何謂藥物流病學 (Pharmacoepidemiology)

背景

近來現代的醫學因製藥的醫療設備比以前更強大，雖然給我們提供更好的醫療保健，但也產生更多藥物傷害。近來的資料指出，每年 100000 美國人死於藥物不良反應(ADRs)，和每年 1 千 5 百萬美國人因藥品不良反應而住院，而 20-70% ADRs 或許是可預防的。其實藥物監控規定的歷史與災難性的藥品不良反應的歷史是平行發展。也引起 pharmacoepidemiology 這領域的發展。

pharmacoepidemiology 的定義

pharmacoepidemiology 是研究群眾對藥品使用和作用的學問。

這字包含 pharmaco (藥) 和 epidemiology (流行病) 二字；為了更好了解什麼是和什麼不是包含於這新 field 範圍，比較其他有關係 fields 是有用的，首先比較臨床 pharmacology，然後比較 epidemiology。

與臨床藥理學 (clinical pharmacology) 的比較

藥理學是研究藥品作用的學問。

臨床藥理學是研究藥品作用於人類的學問。

Pharmacoepidemiology 顯然含於臨床藥理學之內。

臨床藥理學意圖藥物最佳化的使用，其一的中心原則是那個療法應是個人量身訂做到這特定需要的病人。這個人化的療法需要決定危險及利益比率，如此做需要注意這藥品潛在有益的和有害的作用，和知道這病人的臨床狀態，及如何更改這治療成功的或然率。舉例，一病人有嚴重的感染，嚴重的肝臟損害，和輕度的腎臟損害，考慮是否使用 gentamicin 治療他的感染，知道 gentamicin 有小的腎臟損害是不夠的，一個好的醫生必須知道那一病人有損害肝臟比正常肝臟承受較大的腎臟損害風險。

Pharmacoepidemiology 可用於供應關於任何藥物有益的和有害的資訊，因此於使用任何特別的藥於任何特別的病人時，可提供危險及利益平衡更好的評估。

臨床藥理學傳統上是分成二基本領域：pharmacokinetics (藥物動力學) 和 pharmacodynamics (藥效動力學)。

Pharmacokinetics 是研究投於藥物後達到血清或血中的藥量濃度，涉及藥物的吸收、分佈、代謝和排出。

Pharmacodynamics 是研究藥劑量和藥物作用的關係。

這二學可預測一病服藥後的效果。

Pharmacoepidemiology 包括這二學的成分，它不涉及需要藥品濃度的測量，

但 pharmacoepidemiology 能被使用於闡明一藥物的 pharmacokinetics，諸如：當一病人同時地服用 cimetidine，aminophylline 是否較引起反胃。但這不是主要的應用。

更確定地說，pharmacoepidemiology 的領域是關切本身藥物不良反應。

不良反應傳統上分成二型：

A 型反應：因原本藥效的放大造成。

B 型反應：因藥的不預期的奇怪藥物作用造成。

A 型反應較常見，與藥量有關，可預防，且較不嚴重。他們通常能夠經由簡單的減少藥量來處置。傾向發生於：

1. 服用比需要藥量更多藥量。
2. 服用傳統劑量，但他們因新陳代謝或者排泄這藥品異常慢，導致藥濃度太高。
3. 身上雖正常的藥濃度，某些原因讓他們過度地對藥物敏感。

B 型反應較罕見，與藥量無關，不可預防，且潛在地較嚴重。處置通常需要藥物的停止，他們或許是由於過敏反應或免疫反應，或許是另外特質的反應到這藥物，像一些遺傳感受性(e.g.，葡萄糖 6-phosphate dehydrogenase deficiency)或者其他機轉。

而研究最難預知的藥物不良反應其實是 pharmacoepidemiology 主要的焦點。

通常藥物不良反應研究方式是靠自動報告有關藥物造成發病或死亡案件蒐集來的。

但是確定藥物不良反應報告案件的因果關係可能很不易。往往需學院研究，工業，FDA，和法律組成調查 epidemiology 的領域。更確定地說，研究不良作用已經被研究不良事件取代及補充。

前者（研究不良作用），調查者檢查藥品事件報告，並對於是否這不良事件是真正地由於這藥品造成，試圖作成主觀的臨床的判斷。

後者（研究不良事件），常進行控制下的研究，試圖探討暴露組比未暴露組是否更有不良作用。

臨床藥理學（研究不良作用）與流行病學（研究不良事件）的結合發展成新的領域：pharmacoepidemiology。

與流行病學（epidemiology）的比較

流行病學（epidemiology）是研究群眾疾病的分佈和決定因子。

pharmacoepidemiology 研究群眾對藥品使用和作用的學問，所以顯然也在 epidemiology 之內。

流行病學傳統上分傳染病學及慢性病學，pharmacoepidemiology 偏重於利用慢性病流行病學的技巧研究藥品作用。

雖然 pharmacoepidemiology 的應用有可能是用於藥物上市前臨床試驗，但主要的應用在於上市後的藥物監測。因此 pharmacoepidemiology 是應用 epidemiology 的方法於臨床的藥理學。

歷史背景

藥品規則的歷史於美國及其他已開發國家類似。

最初是在 1906，為過度的攪假藥和錯誤商標制定食物和藥品法律。於 1937，超過 100 人因服用含 diethylene glycol 飲料，死於腎衰竭，因而 FDA 制定食品藥物化妝品法案，規定藥物需要臨床前毒性測試。

直到 1950，chloramphenicol 引起再生不良性貧血，不良藥物反應受到注意，於是 1952，第一本不良藥物反應的教科書出版。AMA 理事會也建立不良藥物反應通報及蒐集案件。於 1960，FDA 開始整理不良藥物反應通報並贊助醫院藥品監視計畫。

於 1961 冬天，"thalidomide 災難"：子宮內暴露到 thalidomide 造成稀有的新生兒四肢的缺陷（海豹足）。於 1962 通過 Kefauver-Harris 修正案：在用於人類前，藥物需要通過臨床前的藥理學和毒物學的安全測試。1960，1970，和 1990 陸續出現不良藥物反應通報，已經將純粹不良藥物作用演變成不良藥物事件。

於 1970，流病專家成立藥物流病學機構來研究。也發展了 pharmacoepidemiology，除了不良藥物作用，也應用於研究有益的藥物作用，健康經濟學，生活品質，臨床研究分析。

於 1990 美國臨床藥理治療學會及於 1996，國際臨床藥理治療學會提出準則：好的藥物和疫苗流病準則。

現在藥品認可過程

包含前臨床期的動物實驗及後面三階段的臨床試驗。

階段 I：是這藥品最初嘗試於人類，受試者通常是少數健康志願者，目的是決定這藥品於人類的新陳代謝和安全劑量範圍和排除任何常見毒性的反應。

階段 II：是這藥品最初嘗試於病人，受試者是少數的病人，目的是獲得這藥品在 pharmacokinetics 和在藥物可能的功效及不良反應更多資訊，並決定這每日劑量和服用法以備進行嚴格的階段 III 的試驗。

階段 III：是這藥品最初的隨機化臨床研究，實行於更大的病人群，一般而言於 500 和 3000 病人，為了更嚴格評價一藥品的功效和毒性。符合 FDA 標準，至少須有一個隨機化的臨床試驗在美國做。

Pharmacoepidemiology 潛在貢獻：

(A) 補充上市前研究資訊

- (a) 較高精確
- (b) 上市前研究沒有包含的病人群，例如，老人、小孩及懷孕的女人
- (c) 其他藥品和其他疾病對藥物的干擾
- (d) 比較同作用的其他藥物

(B) 未出現於以前上市前研究的新發現

- (a) 發現以前未被發現的藥效及不良反應
 - a. 不常見的不良反應
 - b. 延遲的不良反應
- (b) 藥物服用方式及藥效率
- (c) 藥物過量的作用
- (d) 藥物的經濟效益

(C) 一般的貢獻

- (a) 關於藥品安全的再確認
- (b) 於倫理與法律上義務的建立

第二章 藥物流病學可以採用的研究設計

本章主要講述以下的三個部分：科學方法的概觀、判定因果關係的必要條件；最後則是對個別的研究設計做一回顧。

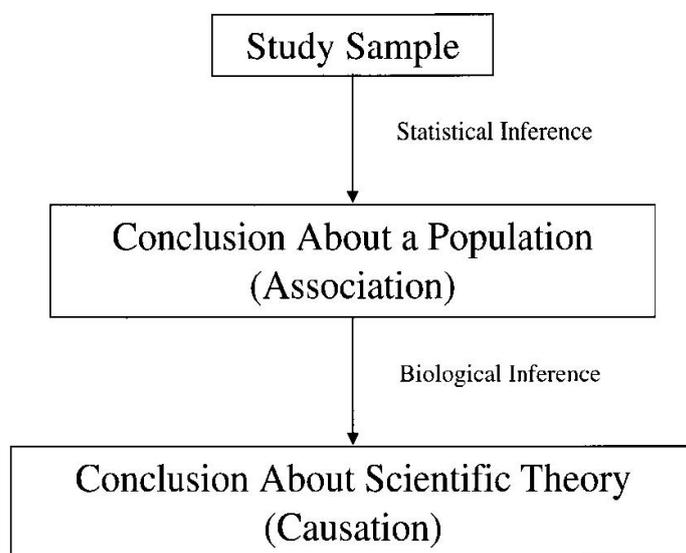
科學方法的概觀

科學方法主要是根據圖 2.1 的三個步驟。

第一步：一個人研究一個研究的樣本

第二步：綜合研究樣本所觀察到的資訊，導出適用於大眾的結論。這個結論又可以稱之為關聯。

第三步：再次綜合資訊，將導出科學理論或因果關係的結論



執行研究常犯的錯誤

研究的結果可分為以下四種：

1. 無相關性
2. 人為的錯誤相關：造成的原因有二；(一) 機率 (Chance) 造成的又稱做非系統性的因素；(二) Bias 又稱系統性的因素，如訪談者已先知道假設對某部分族群訪談時會有不一樣的態度，此種錯誤無法經由統計修正。
3. 干擾因子(Confound)：解決的方法如下表

Table 2.2. Approaches to controlling confounding

(1) Random allocation
(2) Subject selection
(a) Exclusion
(b) Matching
(3) Data analysis
(a) Stratification
(b) Mathematical modeling

4.真正的因果關係

其中主要的錯誤就是：random error、bias 及 Confound 三種

判定因果關係的必要條件

就如表 2.3 所示共有五項¹。

Table 2.3. Criteria for the causal nature of an association

(1) Coherence with existing information (biological plausibility)
(2) Consistency of the association
(3) Time sequence
(4) Specificity of the association
(5) Strength of the association
(a) Quantitative strength
(b) Dose-response relationship
(c) Study design

但並非一定要符合所有的條件才可判定有因果關係，不過如果符合較多的條件則可說因果關係越強。

流行病學的研究設計

介紹了個案報告、個案系列(Case series)、趨勢分析、對照研究、世代研究及隨機臨床試驗六種研究設計各種的優缺點列於下表：

Table 2.4. Advantages and disadvantages of epidemiologic study designs

Study design	Advantages	Disadvantages
Randomized clinical trial (experimental study)	Most convincing design Only design which controls for unknown or unmeasurable confounders	Most expensive Artificial Logistically most difficult Ethical objections
Cohort study	Can study multiple outcomes Can study uncommon exposures Selection bias less likely Unbiased exposure data Incidence data available	Possibly biased outcome data More expensive If done prospectively, may take years to complete
Case-control study	Can study multiple exposures Can study uncommon diseases Logistically easier and faster Less expensive	Control selection problematic Possibly biased exposure data
Analyses of secular trends	Can provide rapid answers	No control of confounding
Case series	Easy quantitation of incidence	No control group, so cannot be used for hypothesis testing
Case reports	Cheap and easy method for generating hypotheses	Cannot be used for testing

表中越下面的研究方式證據力就越小。

而最常被拿來比較的則是對照研究跟世代研究的不同。世代研究是以有暴露跟沒暴露作為蒐集個案的分別而對照研究則是以發病跟未發病作為收案的條件。而臨床研究根據這個差別可歸為世代研究的一個特例。

結論

這些研究方法除了臨床試驗外都可稱做觀察性的研究設計或非實驗性的研究設計。其中表的底下三種稱為描述性研究通常用來產生假說，其餘的稱為分析研究主要可對假說做進一步的驗證。

Reference:

1. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58: 295 – 300.

Prescription-event Monitoring(處方事件監控)

簡介

- 沒有一個藥在上市前，就知道它的危害了，即使是臨床實驗或動物實驗都沒辦法完全顯示出藥的所以副作用。
- 只能在藥物在使用過一段時間累積大量病人後才能知道。
- 在醫療法從 1968 年以來 20 年中，有 13 個藥物因為臨床安全問題而取消藥證 (1)。

處方

- PEM 是在醫師對病人開立處方時，不會讓醫師意識到對處方決定權的干涉。
- 要是從每天臨床使用的真實狀況蒐集來的，不像臨床試驗是經過篩選的病人，不真實的使用狀況。
- 在英國每個人都要有國家衛生院的，病人要拿著醫師處方給藥師，藥師要向中央藥局輸出藥單才能領到費用。
- 在離第一次處方開出後平均 3 到 12 個月，一般大概都半年，DSRU 會向開處方醫師寄出“green form” 問卷來詢問有關任何事鍵的訊息。
- 這個系統提供了一個家庭醫師跟國家機構直接接觸去追蹤或對有需要溝通的任何訊息。
- 所有懷孕時，在停止用藥三個月內，都需要對懷孕結果或死亡死因未明或可能跟藥物有關的都要通報。
- 因此，暴露評估由 NHS 蒐集被監控藥物的處方，結果的資料由 green form 問卷跟追蹤流程來蒐集。
- 若有 ADR 時是使用“yellow card”來通報。
- 若分析電腦資料，每個研究可以分析 2500 個病人。

- 在 65 個 PEM 研究裡 green form 的回覆率大概 $57.94 \pm 7.95\%$ 。平均的世代樣本數大概是 10979 個病人。蒐集了 16.28 個月的期間 (median 14; interquartile range 10 and 23)。

優點

- 1. PEM 是在醫師對病人開立處方時，不會讓醫師意識到對處方決定權的干涉。(避免像在臨床試驗的選擇誤差)
- 2. 統一的評分表及提供實際在每天臨床使用的發生的狀況(克服了臨床試驗所面臨的問題，真實的代表了整個族群)
- 3. 因為是涉及了事件本身，在方法上能夠偵測到不良反應或症候群，因為沒有通報的醫師會想到是跟藥物的關係。
- 4. 這個系統提供了一個家庭醫師跟國家機構直接接觸去追蹤或對有需要溝通的任何訊息。(可以充分瞭解所有的干擾，誤差與相同的議題)
- 5. 可以允許醫師只填 green form 而不依賴醫師填 yellow card
- 6. 成功地持續提供超過 10000 個病人的資料，讓新藥可以有大家族一段長時間的上市後主動監測。
- 7. 提供一個以流行病學方法為基礎的技術來對訊息或假說本身來進行推論或否證。

缺點

- 1. 並非所有的 green forms 都會回傳，可能會隱藏了一些不明的資料源。
- 2. 雖然一些前驅研究正在醫院裡進行，PEM 限制在只有在家庭醫師的使用。
- 3. 無法量測病人使用發給藥物的醫囑遵從度。
- 4. 在結果資料的蒐集必須靠非電子化大量人力的方法，所以必須克服讓有更多醫師使用電腦。
- 5. 涉及病人隱私信任的議題試很敏感的，在十分依賴醫師與醫師間的接觸來透討公共衛生問題。

長期潛伏的不良反應

- 在上市前的試驗中，因為只能短期的頻率，在長期所造成的反應，容易被忽略。例如在 finasteride 的 PEM 研究中，在上市後的第一個月之後，才發現有陽痿/無法射精及性慾減低的報告(2)。

背景效應(Background Effects)

- 3045 個在 green form 的 ADR 報告, 只有 275 (9.0%) 在 yellow cards 有報告(3)。
- 當醫師面對不是他們預期的反應時他們會比較積極的報告(4)。
- 在英國的實行結果是, 在上市新藥產生疑似的不良反應, 成人年紀: 30~59 歲; 大於 19 歲裡, 60% 是女性。

疾病研究的誤差

- 在 PEM 研究的討論中都必須注意事件的結果是否涉及機率, 被治療的疾病, 一起發生的疾病, 一起服用的藥物, 自行購買的藥物, 之前服用藥物的持續效應, 共同方向(channeling)問題, 所造成整個結果的干擾及誤差。

Reference:

1. Rawlins MD, Mann RD. Monitoring adverse events and reactions. In: A Textbook of Pharmaceutical Medicine, Current Practice. Mann RD, Rawlins MD, RM Auty (eds), Carnforth: Parthenon, 1993; 319.
2. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MDB and Mann RD. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14 772 patients. Br J Urol 1996; 78: 379~84.
3. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV and Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“black triangle”) drugs in general practice: observational study. Br Med J 1998; 317: 119 ~ 20.
4. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL and Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 505~11.

Hepatic Adverse Drug Reactions

- 肝臟是實際上主要對所有藥物及外來物質生化轉換的器官，因此，藥物引起的肝傷害幾乎是所有處方用藥的潛在併發症。
- 肝臟在藥物發展過程中毒性最常見的標的器官。(1)
- 儘管在毒物研究方面已經有進步，但在肝臟毒性的人類及動物研究仍相當少。(2)
- 肝毒性仍然是終止新化合物試驗的主因，佔所有終止原因的1/3。(3)
- 定義：藥物不良反應(An adverse drug reaction (ADR))是指當藥物正常使用在人類疾病預防、診斷及治療的劑量時所發生有害的，不可預期的任何反應(4)。這樣的反應是與可預測的藥物過量反應不同的。
- 為了藥物肝傷害個案定義及因果關係推論國際專家團體提供了一個診斷藥物引起肝毒性的標準結構(5)。
- 當可以切片或解剖時，肝毒性斷定以組織學為主。但若無法切片，必須以生畫檢查的異常來判定。若肝傷害是肝細胞型"hepatocellular"的，alanine aminotransferase (ALT)升高兩倍以上，或ALT 比上alkaline phosphatase (ALP)升高五倍以上。若肝傷害是膽汁鬱積型的"cholestatic"，ALT升高兩倍以上，ALT比上ALP升高兩倍或兩倍以下。混合型的，則是ALT比上ALP升高介於2到5之間。以時間而言，這些數據升高在3個月內，稱為急性，若超過3個月稱慢性。
- 在評估藥物肝毒性發生頻率的方法方面，這方面的流行病學調查還很少，控制的臨床試驗有封閉及前驅性觀察的好處，然而新藥上市前臨床試驗所需對象樣本中位數僅需1500人，很少會有超過100人服藥超過1年(6)，若以一年10000人次會發生1次以power0.95來估計，大約需觀察30000人(7)。再者，臨床試驗的病人都是挑選過的，不能將結果適用於一般廣大人羣。在英國，上市後監視，主要來自主動通報，主動通報可以持續監視大量病人在藥物暴露全程，因此稀有藥物反應可以被觀察到。但只有10%的嚴重藥物反應及2-4%不嚴重的藥物反應被通報(6)。
- 利用從處方資料來的藥暴露史的資料連結，有前瞻性觀察與廣泛的確認病例的好處。然而，大多數的結果如死亡、住院及出院診斷只能當這些病人在醫院發生較嚴重的反應的資料連結研究。另外，因為緊急住院病人待在醫院時間可能少於大多數藥物引發肝疾病的最小潛伏期（5天到3個月），所以肝藥物不良反應可能會被低估。
- 雖然對藥物肝毒的警覺已經增高，而且多使用毒性較低的藥物，但這幾年來由於處方數量及藥物種類增加，藥物引發肝毒性的絕對頻率並未減少(8)。
- 藥物肝傷害大概佔全部藥物不良反應報告的3.5%~9.5%，佔所有致死不良反應的14.7%(9)。藥物引起的黃疸大概佔2~6%，大概佔所有急性肝炎的10%(10)。藥物引起慢性肝炎大概僅佔6%(11)，藥物引起的肝癌不到1%(12)。
- 在1960年代，chlorpromazin最常跟肝毒性有關連，1970年代halothane佔了藥物肝

毒反應報告25%。

- 在世界各地，第二多引起肝傷害的如isoniazid等抗結核的藥也常被通報(12)(13)。
- 由於高危險性的藥物都被相對滴危險性藥物所取代，因此這些過去少有反應但現在經常處方的藥物就在肝毒性上就變的很重要，如non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac and sulindac, antimicrobials such as co-amoxiclav, flucloxacillin and erythromycin, and H2 antagonists等(14)。
- 此外，像"Ecstasy" (娛樂性amphetamine)及草藥產品等過去被認為低毒性的物質的肝毒性問題也逐漸增加(15)(16)。
- 診斷方面：藥物當成肝傷害原因的重點並不在於總數量，而在於反應的嚴重度以及潛在的可逆性，提供藥物引起的病因的一個判斷。不良肝反應會很像肝的其他疾病，早期診斷跟適時的停掉藥物可以避免嚴重肝衰竭，及緊急進一步處理(17)，若沒有早期診斷出肝毒性有很多報告病例顯示會造成死亡(18)。
- 因果關係判斷上：對肝毒性診斷上缺乏特定檢驗方法，指出了要確定有關連藥物對肝臟反應的確定貢獻很難。對藥物引起肝傷害診斷的方法牽涉到醫師的警覺，反應的其他因素排除以及間接證據的客觀考量。
- 決策樹模式：Stricker演算基礎的模式，有三點因素：1.臨床—病理與病程具體性。2.介於疑似藥物的服用/停用及肝傷害開始與消失的時序性。3.觀察其他可能原因的排除。有幾個缺點：1.但所有因子都是相同加權。2.量性數據被簡化成質性“是”或“否”的答案。3.最後，"probable" and "possible"項目會因觀察者之間語義的不同而有有差別(19)。
- 貝式模式(Bayesian model)：根據貝式理論所訂出因果判定問題的邏輯性方法。這個模式使用事件背景頻率，特殊案例個人臨床表現，及其他隱藏原因的可能。但使用耗時，因此不能使用在大量不良肝毒性反應。
- 1990年，在國際醫療科學組織國際會議(Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS))贊助下，請專家對不良肝反應定義與診斷基準，訂出了一個標準。這個國際性一致性基準"International consensus criteria"結合了時序性原則(藥物治療與反應的時序性)與臨床性準則(排除造成特定肝傷害的可能原因)。
- 最近研究，86%的疑似肝臟藥物不良反應可以被歸類藥物相關或藥物非相關的類別。
- 另一個簡易的計分系統叫”臨床診斷計分表” "Clinical Diagnostic Scale" (CDS) (或稱 Maria & Victorino scale) (表2)，與CIOMS 計分表比較，CDS在評估長潛伏期及在停止服用後進展較慢的藥物方面比較差。而且比較容易有分數低估的狀況，比如對於再一次暴露有反應與肝外症狀的計分是一樣的。而且再次暴露有倫理問題，肝外症狀大多數是因為免疫過敏反應，很少見，但這個方法還是提供了一個確定的計分方法可以臨床是清楚確定大於17分後確定反應與藥物有關。大於9分就必須進一步觀察，在臨床上有實用的價值。

Reference:

1. Ballet F (1997) Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol* 26 (Suppl 2): 26-36.
2. Lumley C (1990) Clinical toxicity: could it have been predicted? Pre-marketing experience. In: Lumley CE, Walker SR. eds. *Animal Toxicity Studies. Their Relevance to Man*. Lancaster: Quay Publishing. pp. 49-57.
3. Spriet-Pourra C. Auriche M (1994) *Drug Withdrawal from Sales*, 2nd edn. Richmond: PJB Publications.
4. Anon. (1969) International drug monitoring. The role of the hospital. World Health Organization Technical Report Series 425: 5-24.
5. Benichou C (1990) Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* II: 272-6.
6. Rawlins MD (1995) Pharmacovigilance: paradise lost. regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Cnll Phys London* 29: 41-9.
7. Stricher BHCh (1992) *Drug-Induced Hepatic Injury*, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier Science.
8. Larrey D (2000) Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 32:77-88.
9. Friis H, Andreasen PB (1992) Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 232: 133-8.
10. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JGC (2001) The causes of obvious jaundice in South West Wales: perception versus reality. *Gm* 48: 409-13.
11. Aithal GP., Day CP (1999) The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 44: 731-5.
12. Farrell GC (1994) *Drug-Induced Liver Disease*. London: Churchill Livingstone.
13. Ostapowicz G, Fontana RJ, Larson AM, Davern T, Lee WM and the Acute Liver Failure Study Group (1999) Etiology and outcome of acute liver failure in the USA: preliminary results of a prospective multi-center study. *Hepatology* 30: 221 A.
14. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Cuesta FSDL (2001) Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 33: 123-30.
15. Larrey D (1997) Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 26 (Suppl 1): 47-51.
16. Andreu V, Mas A, Bi'uguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, Rodes J (1998) Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 29: 394-7.

17. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE (1999) Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *J Am Med Assoc* 281: 1014-8.
18. Moulding T (1999) Toxicity associated with isoniazid preventive therapy. / *Am Med As.wc* 282: 2207-8.
19. Stricher BHCh (1992) *Drug-Induced Hepatic Injury*, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier Science.
20. Lavelle SM, Kavanagh JM (1995) *Clinical Presenhuin of Jaundice in Europe: Occurrence and Diagnostic Value of Clinical Findings*. Galway, Ireland: Project Management Group-Ericterus Project.
21. Maria VA, Victoi-ino RM (1997) Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 26:664-9.

Chapter 39 Validity of Pharmacoepidemiology Drug and Diagnosis

謝淑卿

研究結果(論)的真實性取決於原始資料的正確性(validity, 效度)。由於藥物流行病學研究的原始資料常取自於問卷、行政資料及整合性的資料庫，因此常會有來自臨床上及方法學上的問題，例如受訪者回憶的能力(recalling abilities)及許多測量工具、不同訪問者與受訪者及研究設計等，皆會導致測量錯誤(measurement error)及錯分(misclassification)：

- 一、測量錯誤：受個體的認知過程(cognitive theory of autobiographical memory)及回憶重構影響(memory reconstruction)影響最大。
- 二、錯分會使藥物流行病學研究中的藥物暴露(drug exposure)與疾病結果(disease outcome)的分類錯誤，而發生偽陰性(false negative)及偽陽性(false positive)，又分 1) 區辨性錯分(differential misclassification) -被錯分變項的分類程度隨著另一變項的特質程度而改變時，此種錯分會遠離無關(null)，即產生變項間的顯著差異；2) 非區辨性錯分(non-differential misclassification)-被錯分變項的分類程度與另一變項的特質程度互為獨立時，此種錯分會趨近於無關(null)，但此僅為一般二分變項(bi-variate)常見的趨勢，多組變項及極端分佈的二分變項仍會出現遠離無關或甚至相反的結果。

而了解測量錯誤的量性指標有：

- 一、信度 (reliability)－可比較來自相同資料源的結果。
- 二、同意度 (agreement)－可比較來自不同資料源的結果，不同資料源中並未有所謂“黃金標準”(gold standard)或較優的一個。
- 三、效度或正確性(validity or accuracy)－可比較來自不同資料源的結果，不同資料源中有所謂“黃金標準”(gold standard) 或較優的一個。

當比較分類工具效度時，二分的暴露/結果分類方法可用敏感性(sensitivity)及專一性(specificity)，屬連續分類法則用標準差、標準誤及 Product-moment correlation coefficient。若比較二份皆不完美的分類工具信度，可用同意百分比(the percent agreement)及 κ coefficient，屬連續的暴露/結果分類法則用組內相關係數(Intra-class correlation coefficient)。

Copland, et al (1977)根據所蒐集的實証資料指出：相關性預測值與相關性真值間的誤差可以是由疾病頻率，暴露頻率，敏感性及專一性所構成的函數；但 Product-moment correlation coefficient，組內相關係數，同意百分比及 κ coefficient 卻無法構成誤差函數。

Chapter 43 Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology

藥物流行病學中所探討的藥物暴露(drug exposure)與疾病結果(disease outcome)是極不穩定的變項，為使結果愈趨正確，應避免隨機與系統性錯誤 (random or systematic error)；而藥物流行病學研究常發生的方法學上的問題及解決方法為^{1, I, ii, iii, iv, v}：

一、選擇性偏差 (selection bias)

指藥物暴露與疾病結果間存在不尋常與不相等的關係，又稱為樣本扭曲偏差 (sample distortion bias)，可再細分為：

- a. 引介偏差 (referral bias)
- b. 自我選擇性偏差 (self-selective bias)
- c. 流行性偏差 (prevalent bias)
- d. protopathic bias

研究者應在研究設計階段即考慮此種偏差，可以隨機抽樣、一致化的遴選病人程序、減少病人流失、追蹤紀錄、僅選取發病個案(incidence)及隨機分派個案等方式減少選擇性偏差。

二、資訊偏差 (Information bias)，又分：

- (一) 區辨性錯分(differential misclassification)－被錯分變項的分類程度隨著另一變項的特質程度而改變時，此種錯分會遠離無關(null)，即產生變項間的顯著差異。
- (二) 非區辨性錯分(non-differential misclassification)－被錯分變項的分類程度與另一變項的特質程度互為獨立時，此種錯分會趨近於無關(null)，但此僅為一般二分變項(bi-variate)常見的趨勢，多組變項及極端分佈的二分變項仍會出現遠離無關或甚至相反的結果。

研究者應在研究設計階段即考慮此種偏差，可以盲化(blinding)、使用標準測量工具及使用客觀、定義完整的遴選標準等方式減少資訊偏差的情形。

三、干擾(Confounding)

當有其它因素亦同時是結果的危險因子時，如併用藥物、共有疾病、疾病嚴重度、及年齡等。

研究者可在研究設計及結果分析階段控制干擾因子的影響：

- a. 研究設計時－可利用隨機、配對(matching)及限制(restriction)等方式。
- b. 結果分析時－可利用標準化(standardization)、分層(stratification，Mantel-Haenszel 方法)、或多變項分析及模式等方式。

Pharmacoepidemiology Chapter 44

藥物流行病學研究設計及統計分析的新方法

雖然流行病研究方法近二十年的進步，也帶動藥物流行病學研究方法的進步，但是藥物流行病學仍面臨其獨特的三方面的問題：

1. 如何從世代 (cohort) 作取樣 (sampling)？因為藥害 (drug adverse events) 發生率很小，往往於上市前沒發現，於上市後若要蒐集足夠藥害事件，需要很大的世代，若是蒐集世代每一個人資料需要花費很多時間及金錢，即使蒐集到了，藥物使用、時間、經常是多樣且複雜。所以一定需要以新方法作有效且正確的取樣。
2. 只有部分資料，如何避免干擾 (confounder)？藥物流行病學研究的資料往往不完整，尤其是對照組，傳統研究方法會沒發現干擾因子而造成偏差，因此需要新的設計及分析方法。
3. 如何處理短暫急性藥害的結果評估？這是藥物流行病學常遇到的問題，需要新且正確的設計及分析方法。

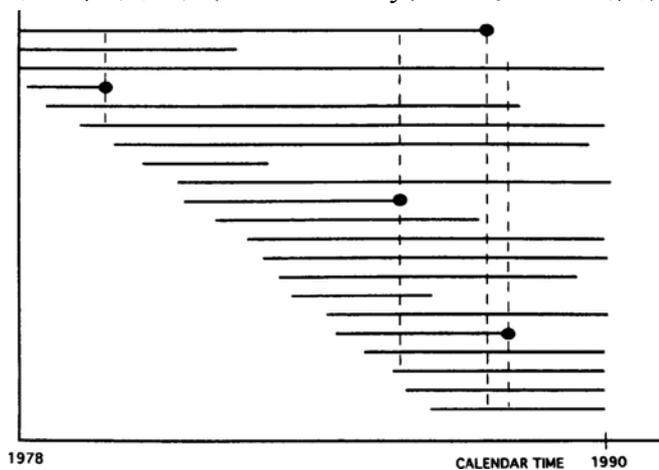
解決之道

如何從世代 (cohort) 作取樣 (sampling) ?

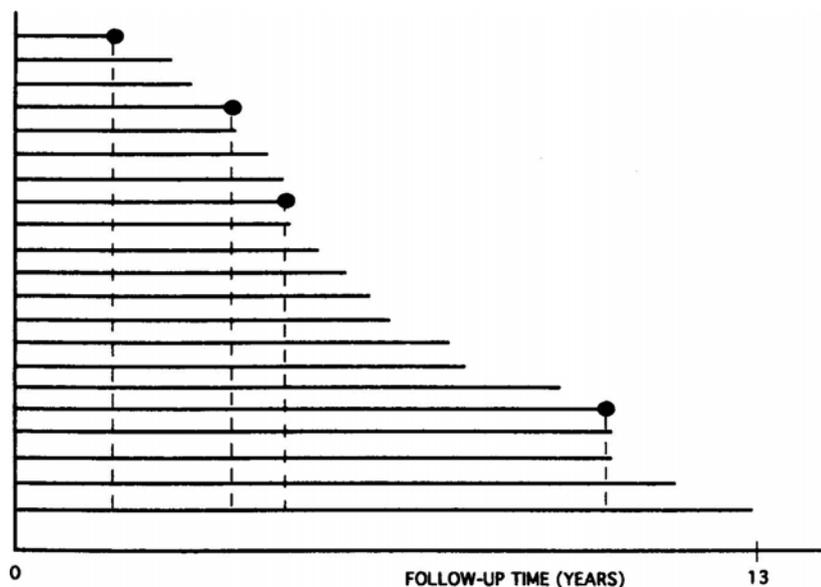
世代 (cohort) 的定義：在某特定時間內 (有進出時間) 符合相同資格 (經驗或背景) 的一群人。

可依時間橫軸 (time axis) 分為進入時間不同及相同兩種世代。

進入時間不同 (variable-entry) 世代：以日曆當時間橫軸，如圖：



進入時間相同 (fixed-entry) 世代：以追蹤時間當時間橫軸，如圖：



Risk set：世代中，某時間點可能會有藥害事件的一群人，相對於 case (某時

間點有藥害事件)來說,就是某時間點無藥害事件的一群人,如圖畫虛線是相對應之 risk set。用途是作為相對於 case 的對照組取樣。

Cohort effect: 以日曆當時間橫軸,會發生隨年代不同產生不同結果。可以依年代不同劃分數個 subcohort 減少此 Cohort effect。而在進入時間相同(fixed-entry)世代,則用 stratification and regression methods 即可減少此 Cohort effect。

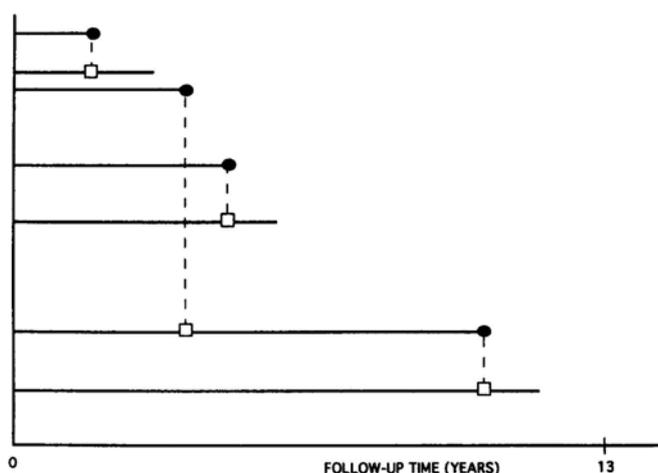
Nested Case-Control design

在 cohort 內,依據 risk set 選出對照組¹

步驟:

1. 要有時間橫軸
2. 所有 cases 都入選
3. 依據 cases 找出所有 risk sets 人
4. 從每一個 risk set 隨機抽樣出一至多個對照組人

如圖:



一個人可以被重複選取,前面是 control 後來變成 case (如第 6 人),但如果藥物暴露及共變因子是時間相關,重複選取可能會有問題,可以用 stratified nested case-control study 讓 each case 對應的 control 的 subcohort 各自不重複。

一般 control/case 比以 4:1 最常用,但若藥物暴露頻率低、或是每一單位其假說的 relative risk 常變動、或是有同時其他因子及其他藥物一起評估時,可能需要更多倍數(10 倍以上)。

與 cohort 研究一樣,主要作 cohort 內比較(internal comparison),但也可與外面比較(external comparison),只需以年齡、性別、日曆作調整,例如 SMR、SIR。

但是它又不是 cohort 的隨機取樣,(因為藥物暴露時間久被選上機會高而產生

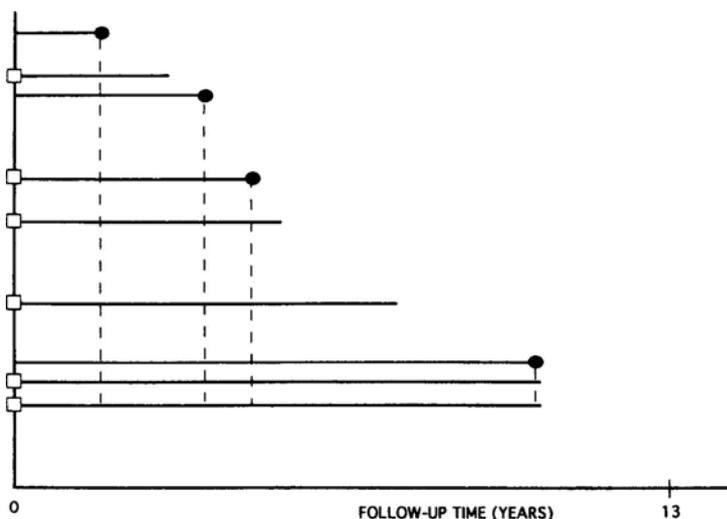
偏差) 可進一步使用取樣結構法去配合外面 cohort²。

Case-Cohort design

步驟³：

1. 選 cohort 內所有 cases
2. 從 cohort 隨機取樣當對照組

如圖：



所以也是一種 cohort study，只是 cases 全加入。

也是一種 nested case-control study，只是沒 match。

但它很獨特，因為取樣是很複雜，需要電腦軟體來做。

好處是⁴：

1. 有能力用同一取樣研究不同事件
2. 可以依照研究需要，改變時間橫軸變項 (日曆改成追蹤時間)
3. 可以輕鬆 external comparison

但 nested case-control study 也有好處

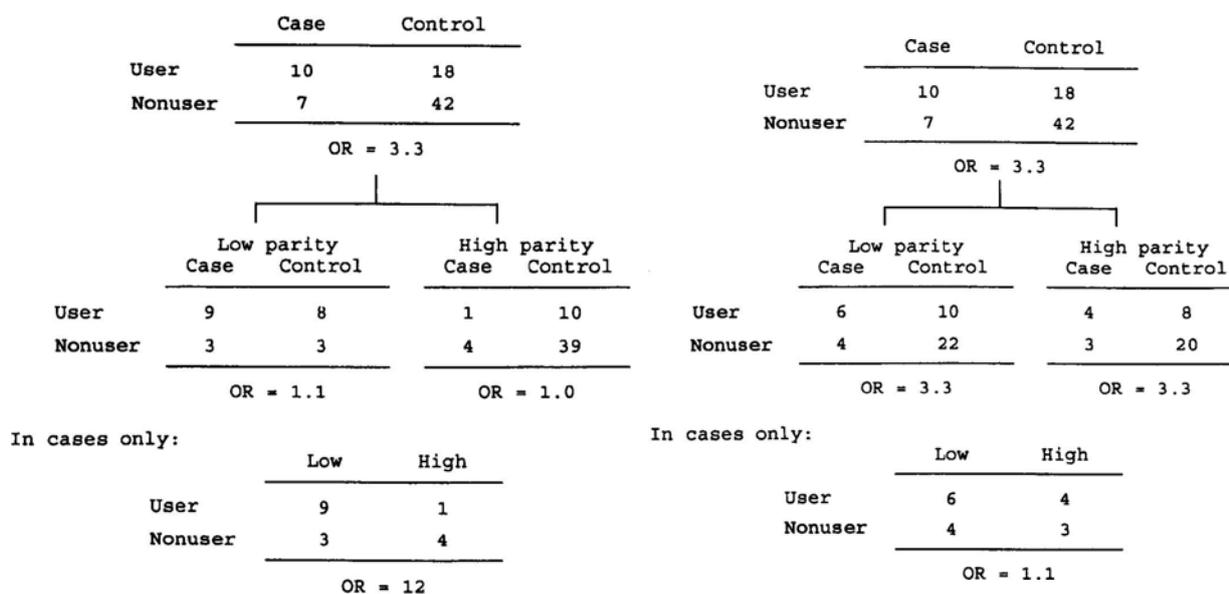
1. power 計算簡單，易決定 sample size
2. 只需蒐集暴露時間及共變項
3. 不用大型電腦軟體來做

Partial Confounder Data

Confounder: 如果某一因子加入會改變結果，該因子即是 confounder

找出 confounder 方法

1. 傳統用分層假說法(hypothetical stratification), 如圖: use estrogen and endometrial cancer with stratification by parity⁵



Parity is a confounder.

Parity is not a confounder

2. 沒有 confounder data 用時，可利用勝算比調整法(adjusted odds ratio), 例如 Table 44.1 不知對照組的抽煙人數，但懷疑抽煙是 confounder，可以由較可靠的外面資料（全國抽煙人口比例）來當對照組的抽煙比例，計算出勝算比⁶。

Table 44.1. Data from a case-control study of theophylline use and cardiac death in asthma, with the smoking confounder data missing for controls³⁶

	Cases		Controls	
	Use	Non use	Use	Non use
All subjects	17	13	956	3124
Stratified by smoking:				
smokers	14	5	*	*
non-smokers	3	8	*	*

*These frequencies are missing for controls.

Adjust OR 勝算比： $OR_{adj} = P_0(w - y) / [(1 - P_0)y]$

where $y = \{v - [v^2 - 4(r - 1)wx]^{1/2}\} / [2(r - 1)]$, $v = 1 + (r - 1)(w + x)$ when $r \neq 1$ (and $y = wx$ when $r = 1$),

r is the odds ratio between exposure and confounder among the cases,

x is the probability of exposure among the controls and w is the prevalence of the confounder among the controls.

The latter (w) is the only unknown and must be estimated from external sources.

3. 若是只有一些人 (case 及 control 都有) 才有完整 confounder 資料, 使用兩階段取樣法 (two-stage sampling): 第一階段是蒐集所有人的藥物暴露及結果; 第二階段是於第一階段的人, 取樣並獲得其所有 confounder 資料。可以類似 case-control study 取樣, 也可做平衡設計 (balanced design), 讓 case control 取樣數相等, 並作調整, 在 case 極少時是很好方法⁷。

TABLE 1. Expected Number of Individuals for Two-Stage Samples According to Different Sampling Strategies of Stage 1 Population*

	Cases		Controls		Total
	LBW	No LBW	LBW	No LBW	
Total population (referent)	58	1,438	170	14,541	16,207
Random sample†	1.4	35.5	4.2	358.9	400
Case-control design†	7.8	192.2	2.3	197.7	400
Balanced design†	58	114	114	114	400

* LBW = low birthweight.

† Expected cell totals.

case: asthma.

TABLE 2. Low Birthweight and Preschool Asthma: Historically Reconstructed Cohort of Children Followed between Birth and the Attainment of Age 4 Years through Linkage to Manitoba Health Computerized Physician Services Records*

Variables	One-Stage Design: Full Cohort (N = 16,207) = Gold Standard		Two-Stage Design: Case-Control Selection Allocation, n(2) = 400		Two-Stage Design: Balanced Selection Allocation, n(2) = 400	
	OR	SE (ln OR)	OR	SE (ln OR)	OR	SE (ln OR)
LBW (adjusted)	2.16	0.20	2.09	0.98	0.30	0.45
LBW (adjusted and corrected)			2.26	0.67	2.16	0.45†
Prematurity	1.30	0.13	1.38	0.59	1.20	0.50
Gender, male	1.72	0.06	1.75	0.21	1.70	0.21
RDS	1.50	0.20	1.33	1.10	1.55	0.34
Birth asphyxia	1.23	0.10	1.28	0.39	1.16	0.34
TTN	1.38	0.17	1.35	0.91	1.30	0.71

* Each of the above results is based on 1,000 independent samples. LBW = low birthweight, defined as <2,000 gm. Crude OR in the full cohort is 1.65. RDS = respiratory distress syndrome; TTN = transient tachypnea. LBW (adjusted) = coefficient is adjusted for presence of covariates but not corrected for unequal sampling fraction and stage 1. LBW (adjusted and corrected) = coefficient is also corrected for unequal sampling fraction and information from stage 1 (Figure 2).
† When two-stage sample size is 800 instead of 400, SE (ln OR) decreases to 0.36 (from 0.45).

Within-subject design

於處理急性藥害的短暫結果評估時用
有三法：

Case-Crossover Design：

crossover study in the cases only

要符合三點：

1. 是急性藥害的短暫作用
2. 作用時間 (effect period or time window of effect) 很清楚
3. 每個人都有過去一段時間使用此藥的情形 (頻率)

如 table 44.2 求出一段時間之藥物使用造成結果及其 risk 及 no-risk 次數
依照興趣的主題作 2x2 table 比較⁸

Table 44.2. Hypothetical data for a case-crossover study of β -agonist exposure in last 4 hours and the risk of ventricular tachycardia in asthma

Case No.	β -agonist use* in last 4 hours (a_i)	Usual β -agonist use in last year	Periods of risk (N_{1i})	Period of no-risk (N_{0i})
1	0	1/day	365	1825
2	1	6/year	6	2184
3	0	2/day	730	1460
4	1	1/month	12	2178
5	0	4/week	208	1982
6	0	1/week	52	2138
7	0	1/month	12	2178
8	1	2/month	24	2166
9	0	2/day	730	1460
10	0	2/week	104	2086

* Inhalations of 200 mcg: 1 = yes, 0 = no. $RR = \Sigma a_i N_{0i} / \Sigma (1 - a_i) N_{1i}$.

case 1

	VT	Periods of risk
Drug exposure (within 4 hr)	0	365
No drug exposure	1	1825

case 2

	VT	Periods of risk
Drug exposure (within 4 hr)	1	6
No drug exposure	0	2184

所有 cases 以 Mantel-Haenszel technique combine → $RR = 3.0$

TABLE 4. Selected data from the pilot phase of the Onset Study, a case-crossover study University, 1989

Subject	Sexual activity during past year			
	Last time before MI	Usual frequency	Concurrence odds*	
			Observed	Expected
1	5 minutes	1/year	1:0	1:8,765
2	90 minutes	2/week	0:1	104:8,662
3	2 days	2/month	0:1	24:8,742
4	3 days	1/week	0:1	52:8,714
5	7 days	2/week	0:1	104:8,662
6	11 days	3/month	0:1	36:8,730
7	14 days	2/month	0:1	24:8,742
8	21 days	2/month	0:1	24:8,742
9	35 days	2/month	0:1	24:8,742
10	20 years	0/year	0:1	0:8,766
Mantel-Haenszel estimate of relative risk			Numerator:	8,765
			Denominator:	392
			Ratio:	= 22
(95 percent CI†)				(3.2-160)

* The observed concurrence odds (1:0 or 0:1) are the odds that exposure was less than one hour before random event during the past year would have fallen within one hour after an episode of exposure (assuming hypothesized trigger is here assumed to be one hour long, with a minimum induction time of zero).

† CI, confidence interval.

Drug use	Person-year	No. of crashes	Rate per 1000	RR
None in 365 days	21578	254	11.3	1.0
Former use	6600	77	12.0	1.1
Indeterminate	4993	76	16.2	1.4
Current use	5530	88	17.2	1.5
Anti-depressant	844	18	24.4	2.2

9

好處是可以排除了與時間無關的 confounder，也沒有 selection bias，但不能排除與時間有關的 confounder，而且要注意 information bias

Case-time-control design

Case-crossover study 需要假設有暴露時間趨勢，而 Case-time-control design 則可調整暴露時間趨勢，所以可以去除未測到 confounder 之偏差效應，例如藥物適應症¹⁰。例如在 case-control study 發現吃 β blocker 高劑量的人易導致死亡，但是否因為吃 β blocker 高劑量的人病情本來就比較嚴重，而我們也沒病情記載資料，所以用 Case-time-control design 則可以排除高低劑量之干擾因素，找出吃 β blocker 高劑量的人是否易導致死亡的真相。

用 discordant (前低後高或者前高後低) 原理：

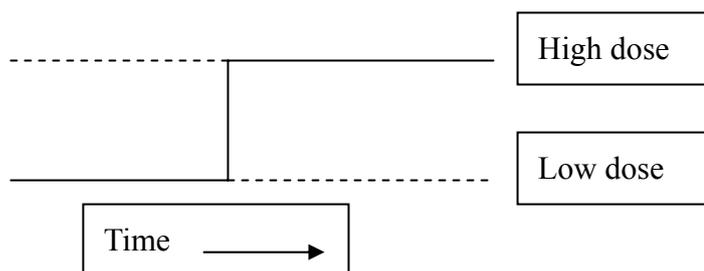


Table 44.3. Illustration of a case-time-control analysis of data from case-control study of fatal or near-fatal asthma and β -agonist use

	Cases		Controls		OR	Adjusted	
	High	Low	High	Low		OR	95% CI
Current β -agonist use	93	36	241	414	4.4	3.1	1.8-5.4
Discordant* use (case crossover)	29	9			3.2		1.5-6.8
Discordant* use (control crossover)			65	25	2.6		1.6-4.1
Case time control	29	9	65	25	1.2		0.5-3.0

* Discordant from exposure level during reference time period.

Drug Database Designs

利用電腦資料可以快速獲得可考的答案，尤其只需簡單的藥物暴露、個人資料、結果資料時。而若連結別的資料（如醫院）則會很複雜。

方法有三：

Prescription sequence analysis

若 A 藥導致藥害事件，需要用 B 藥來治療，則根據 B 藥是否有隨 A 藥使用增加而增加，來判斷 A 藥是否導致藥害事件¹¹。

Prescription symmetry analysis

同時比較 A、B 藥，比較先用 A 藥再用 B 藥組及先用 B 藥再用 A 藥組，評估 A 藥 B 藥用藥情形是否相等或相異¹²？

Channeling

Channeling：不同疾病程度或預後的病人會特意選擇不同的同類藥¹³。

例如吸 fenoterol 比吸 sulbutamol 造成氣喘病人較多死亡，可能不是藥物的作用，而是疾病嚴重度有差別，所以猜測是否吸 sulbutamol 病人疾病較嚴重則改吸 fenoterol？所以由下面分三個 subcohort 並蒐集其原來用藥及改藥情形，再與疾病嚴重度相關來判定是否¹⁴。

References:

1. Liddell FDK, McDonald JC, Thomas DC. Methods of cohort analysis appraisal by application to asbestos mining. *J R Stat Soc A* 1977; 140: 469-91.
2. Suissa S, Edwardes MD, Boivin JF. External comparisons in nested case - control designs. *Epidemiology* 1997; 9:72-8.
3. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986; 73: 1-11.
4. Wacholder S. Practical considerations in choosing between the case-control and nested case ± control designs. *Epidemiology* 1991; 2: 155-8.
5. Suissa S. Statistical methods in pharmacoepidemiology: principles in managing error. *Drug Safety* 1991; 6: 381-9.
6. Suissa S, Edwardes M. Adjusted odds ratios for case - control studies with missing confounder data in controls. *Epidemiology* 1997; 8: 275-80.
7. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998; 9: 309-15.
8. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 144-53.
9. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 873-83.
10. Suissa S. The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology* 1998; 9: 441-5.

11. Petri H, De Vet HCW, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Stat Med* 1988; 7: 1171-5.
12. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996; 7: 478-84.
13. Crane J, Pearce N, Flatt A, Jackson R, Ball M, Burgess C, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-1983: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-22.
14. Blais L, Ernst P, Suissa S. Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta-agonists. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1161-9.

Chapter 22 Data Mining

藥物不良反應的相關資料龐大，其中包括世界衛生組織 (WHO) Uppsala Monitoring Center (UMC) 已接受的近 3 百萬筆個案報告、已發表的文獻及各種臨床研究等，因此該如何從這些大量、複雜的資料庫中發現早期訊號(early signal)，就必須尋找一套超越人腦、能夠屏除偏見、及自動化的電腦軟體做資料採礦 (Data mining)，該軟體可以定期地使用 proportional reporting ratio (PRR)、odds ratio (OR) 或 Yules Q 等方法尋找出值得注意的藥物－不良反應型態(Patterns)及關聯 (association)，在這種背景需求下，UMC 發展了 BCPNNⁱ (Bayesian confidence propagation neural network)，它是根據 Bayesian law 所發展出來的電腦軟體，可以每季自動就現有資料庫已存的資料及新近通報的個案報告做一次資料處理，之後是否有信號(signal)產生則根據 IC 值(Information component)而定，IC 值的公式如下：

$$IC = \log_2 P(x, y) / P(x) P(y)$$

Px = the probability of a specific drug being listed on a case report

Py = the probability of a specific ADR being listed on a case report

Pxy = the probability of a specific drug-adverse reaction combination being listed on a case report

該系統並能計算出 IC 值信賴區間 (confidence interval)，以解釋 IC 值的強硬度 (robustness)；當通報個案數增加，信賴區間便會縮小^{錯誤！尚未定義書籤。}，所得的 IC 值便預可信。凡 IC 值大於 0 的 AE-drug 便會交由 UMC 及各會員國的專家審查、討論，或做進一步的流行病學調查。

然而 BCPNN 軟體仍有其限制，整理如下：

1. 因資料量大，容易出現偽陽性結果；
2. 目前仍無黃金標準足以檢驗該系統的執行效度；而該系統的執行成效為：陽性預測力 44%，陰性預測力 85%ⁱ；
3. 通報案例所用專有名詞不一致；
4. 經偵測為無相關(non-association)的案例並不代表明確的無關(definite negative association)；
5. 只能針對資料的”量”(quantitative) 進行檢驗，而無法考量通報案例的嚴重性，對於單一但危害生命的 AE 事件無法早期偵測；
6. BCPNN 所呈現的結果不足以代表藥物流行病學結果，因為通報不足 (under-reporting) 及選擇性通報 (selectively reporting) 仍是被動性通報系統的重大缺失。

因此，由 BCPNN 軟體所獲得的結果是非常不確定且初步的(preliminary)，該結果會隨時間產生極大的變化ⁱ。而資料採礦(data mining)亦常會演變成資料海撈 (data dredging) 的情形。不過，UMC 仍嘗試改良該偵測軟體，並企圖擴展該軟體的功能到能夠偵測出那些基礎變項的人群較會因哪種藥發生那一類的 AE。

The Use of Pharmacoepidemiology to Study Beneficial Drug Effects

簡介：

- 此章主要在澄清關於藥物有益作用各種不同類型的定義。
- 討論藥物效用的上市後研究的需要。
- 顯示藥物效用研究所產生的各種研究方法的問題，同時提出解決方法。
- 評估所提出解決方法成功的頻率。

定義：

- 沒有預期的傷害效益 Unanticipated harmful effects。
- 在先前的上市前藥物檔案或臨床試驗研究沒有預測到藥物作用。
- 是屬於 Type B 不良反應。
- 一個重大的研究挑戰是，在藥物上市後儘快發現重要的未預期有害效應。
- 預期的傷害效應 Anticipated harmful effects。
- 在臨床前及上市前研究的基礎上可以被預期的多餘藥物效果。
- 屬於 Type A reactions or Type B 反應。
- 沒有預期的有益效益 Unanticipated beneficial effects
- 藥物上市的時間的需要效應沒被預期。
- 雖然這些效用在醫療上市有用的，但假如他們在給藥物前的目的沒有他們還是算副作用。
- 主要的挑戰是發現這種型的藥物作用。例如其他非阿司匹靈的非固醇類抗發炎藥物有無相同的抗凝血藥效¹。次要劑量這樣事件的頻率。

藥物流行病學臨床研究問題

1. 藥物有無達到預期藥效？
2. 當實際使用時有無達到預期效果？
3. 當相同的 indication 時，無其他包括長期效果？
4. 當相同的 indication 時，比其他的替代療法達到更好的預期效果？
5. 在上述問題外，還有很多其他因子會影響效果：
 - (a) 不同的藥物攝取：單位時間不同的劑量，時間內藥物的散佈，攝取的時間。
 - (b) Indication 的特徵：嚴重度，跟隨時間的改變，疾病的亞型。
 - (c) 病人的特徵：年齡，性別，種族，地理，遺傳，醫囑性，有其他疾病，服用其他藥物(包括酒精及抽煙)²。

現在可以解決的方法

- 並非所有藥物有效性研究都必須用隨機臨床研究³。
- 問題不需要比較(分析)，只需要簡單臨床觀察(個案報告)就足夠了。
- 但疾病必須先被確定，要去對疾病自動痊癒的根真正要務療效的方面要給予區分。
- 正式非實驗性研究：在 indication 裡沒有.confounding。
- indication 裡有.confounding，但理論上可被控制。例如利用 multiple regression model

Reference:

1. Boston Collaborative Drug Surveillance Group. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. Br Med J 1974; 1: 440-3.
2. Strom BL, Melmon KL, Miettinen OS. Postmarketing studies of drug efficacy: Why? Am J Med 1985; 78: 475 -80
3. Strom BL, Miettinen OS, Melmon KL. Postmarketing studies of drug efficacy: when must they be randomized? Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 1-7.

第三十五章 腸胃道藥物不良反應

賴銘南摘譯

三十多年前醫院監測發現藥物不良反應，腸胃道佔 20-24%¹，但近年來較少研究。1997 年美國一家超過 4000 床醫院，於 247 藥物不良反應案例中有 18% 是腸胃道²。

在法國，腸胃道也是最常見的藥物不良反應，佔 27%，腸胃道出血佔 13%³。腸胃道常見的藥物不良反應：有腸胃道蠕動障礙、胃排空改變、營養吸收干擾、抗生素引起偽膜性腸炎、腸胃發炎、狹窄、出血、潰瘍、穿孔⁴。

於食道常發生藥物引起食道炎⁵，往往誤診為食道逆流⁶，可以因停藥而症狀痊癒，常見藥物有四環黴素類抗生素、氯化鉀、alendronate, ferrous, quinidine, naproxen, aspirin 等⁷。於上腸胃道，常發生的藥物有 NSAID，alendronate，導致腸胃發炎、狹窄、出血、潰瘍、穿孔。

於下腸胃道，常發生的藥物有治療囊腫性纖維化的胰液補充液及三麻疫苗。

於大腸，引起大腸偽阻塞的藥物有 Clonidine, Imipramine, Amitriptyline, Nimodipine, 安胎藥 靜脈注射 Magnesium 及 nifedipine, IL-2, Diltiazem, Morphine, Fludarabine, Activated charcoal, Sorbitol and papaveretum 加上 theophylline 過量⁸。

首先介紹 NSAID

於英國，每年超過兩千萬的開藥次數⁹；估計全世界超過三千萬人每天在服用¹⁰；將近 50% 使用者是超過 60 歲⁹。

估計造成上腸胃道出血的每年發生率是每十萬人口 50 至 150 人¹¹。長期使用者有 1 至 4% 造成出血、潰瘍、穿孔¹²。於常服止痛藥的關節炎病人有 13% 造成胃潰瘍，11% 造成十二指腸潰瘍¹³。但不同種類 NSAID 會有不一樣程度的副作用，例如 ibuprofen, diclofena 最少腸胃道傷害，而 tolmetin, piroxicam, ketoprofen 有最大的腸胃道傷害¹⁴。

尤其 Aspirin 在一項研究中，吃 Aspirin 得腸胃道出血有 2.4%，而吃安慰劑為 1.42%，並且與劑量大小及改良釋放劑型無關¹⁵。

NSAID 有較高機率腸胃道副作用：服用的第一個月、較高劑量、有消化道潰瘍

過去病史（增加 3-4 倍）、年紀大、女性（有些研究認為）、合併使用類固醇（增加 2-3 倍）、SSRI 抗憂鬱藥、抗凝劑。此外使用選擇性抑制 COX-2 的 NSAID 類較不會有腸胃道副作用¹⁶。

NSAID 對腸道副作用較不嚴重，所以只有死後病理解剖發現，使用 NSAID 比未使用 NSAID 得小腸潰瘍是 8.4% 對 0.6%，長期使用 NSAID 是 13.5%，短期使用是 6.3%，有 4.1% 引起常穿孔、腹膜炎而死亡¹⁷。此外也報導會引起大腸潰瘍、出血、穿孔、狹窄、大腸炎、憩室併發症、慢性腸炎疾病的復發。

Bisphosphonates 可促進骨頭吸收，治療骨質疏鬆症及 Paget's 病。尤其 Alendronate 會造成食道炎、食道潰瘍及狹窄¹⁸。Pamidronate 也會造成食道炎。一項 Alendronate 規模研究，其副作用發生率是 3%（22 病人食道炎、2 病人食道潰瘍、15 病人胃炎、1 病人胃潰瘍）¹⁹。

Selective serotonin re-uptake inhibitors（SSRI）選擇性血清素再回收抑制劑。會造成上腸胃道出血，長期使用者為 3.1%，而未使用者為 1%，會因合併使用 NSAID 而更增加上腸胃道出血機率²⁰。

胰液補充液

90% 的囊腫性纖維化病人需要胰液補充液來治療，但會引起纖維性大腸病變及狹窄。發現小於 12 歲、使用量超過每餐每公斤 6000 脂肪酶單位連續六個月、有胎糞腸阻塞及遠端腸狹窄、腸手術、慢性腸炎疾病病史者較會發生²¹，其成分中的 Methacrylic acid 可能是元兇，也有報導過在兩位非囊腫性纖維化病人身上因需胰液補充液而發生纖維性大腸病變。

輪狀病毒

是全世界小小孩發生虛脫性腹瀉主要原因，造成一億兩千五百萬例腹瀉及超過八十萬人死亡。於 1998 年發明輪狀病毒疫苗，但施打 11 個月後發生 15 例腸套疊，其中 87% 是第一劑²²。於 1999 年研究，施打輪狀病毒疫苗者是 17.2%，而未施打者是 12.8%，尤其施打第一劑後的 3 至 14 天最高峰²³。

麻疹腮腺炎德國麻疹（三麻）疫苗

於 1995 年，被認為與慢性腸炎疾病（克隆氏病及潰瘍性大腸炎）有關係²⁴。在 1964 年左右出生的族群研究發現，至今追縱有 3.01 相對危險成為克隆氏病，有 2.53 相對危險成為潰瘍性大腸炎。但在 1997 年英國的 140 位潰瘍性大腸炎病人案

例對照研究卻無法證實²⁵。於 1998 年發現三麻疫苗會導致 12 位小孩出現吸收不良、神經受損、或自閉症，平均發生於施打疫苗後 6.3 天²⁶。但在 1998²⁷ 及 2000 年²⁸ 芬蘭長期追蹤 180 萬小孩，發現只有 31 位有腸胃症狀、20 位需住院、最常見副作用是腹瀉(55%)，平均發生於施打疫苗後 20 小時至 15 天，沒發現與慢性腸炎疾病有關係。

References

1. Hurwitz N, Wade OL (1969) Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* i: 531.
2. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL (1997) The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *J Am Med Assoc* 111: 307-11.
3. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B (2000) Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Br Med J* 320: 316.
4. Bateman DN, Aziz EE (1998) Gastrointestinal disorders. In: Davies DM, Ferner RE, deGlanville FI, eds, *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5th edn. London: Chapman & Hall Medical, pp. 259-74.
5. Pemberton J (1970) Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br Heart J* 32: 267.
6. Bonavina L, DeMeester TR, McChesney LM, Schwizer W, Albertucci M, Bailey RT (1987) Drug-induced oesophageal strictures. *Ann Surg* 206: 173-83.
7. Bott S, Prakash C, McCallum RW (1987) Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 82: 758-63.
8. Iredale JP (1993) Drugs causing gastrointestinal obstruction. *Adv Drug Reactions Toxicol Rev* 12: 163-75.
9. Langman MJS (1988) Ulcer complications and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 84 (Suppl 2A): 15-9.
10. Gibson T (1988) Non-steroidal anti-inflammatory drugs -another look. *Br Rheumatol* 27: 87-90.
11. Gilbert DA (1990) Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 36: S8-S13.
12. Singh G (1998) Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 105 (Suppl II): S31-S8.

13. McCarthy DM (1989) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* 96: 662-74.
14. Henry D, Lim LL-Y, Garcia-Rodriguez LA, Gutthun SP, Carlon JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT[^](496) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 312: 1563-6.
15. Derry S, Loke YK (2000) Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of aspirin: meta analysis. *Br Med J* 32\ : 1183-7.
16. Clemett D, Goa KL (2000) Celecoxib. A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 59: 957-80.
17. Alison MC, Howatson AC, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI (1992) Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med* 327: 749-54.
18. Levine J, Nelson 13 (1W7) Esophageal stricture associated with alendronate therapy. *Am J Med* 102: 489-91.
19. Park B-J, Couse J, Shatm D, Stergachis A (2000) Incidence of adverse oesophageal and gastric events in alendronate users. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 9: 371-6.
20. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA, Montero D (1999) Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Br Med J* 319: 1106-9.
21. oroWtz DS, Grand RJ, Drurie PR and the Consensus Committee (1995) Use of pancreatic enzyme supplements for patients With cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 127, 681-4.
22. US Department of Health and Human Services (1999a) Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-9. *Morbidity and Mortality Weekly Rep* 48: 577-81.
23. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Lvingwood JR (200) Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *New Engi J Med* 344: 564-72.
24. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ (1995) Is measles vaccine a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 345: 1071-4.
25. Feeney M, Clegg A, Wmwood P, Snook J (1997) A case control study[^] of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 350: 764-6.

26. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thompson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker Smith JA (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351: 637-41.
27. Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M (1998) No evidence for measles, mumps and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 351: 1327-8.
28. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H (2000) Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Inf Dis J* 19: 1127-34.

第三十四章 皮膚藥物不良反應

曾韋綸

簡介：

藥物臨床試驗時，紅疹發生率約 0.1-1%不論是在用藥組或是對照組都是相同。嚴重的皮膚藥物不良反應約佔所有皮膚反應的 2%。

據 CIOMS 的嚴重的藥物不良反應定義為：會導致死亡或有生命威脅或是需要長期住院，還是會造成病人有特定的失能¹。但因為住院可跟社經地位以及醫療的可近性有關，我們將嚴重皮膚反應定義為：增加死亡的機會（即使很小）或者會導致急性皮膚衰竭還是侵犯到內臟者。以下就對各常見皮膚不良反應簡介。

最常見的 ADR 約吃藥的 4-14 天產生，重新吃藥的時候會很快發生。需要跟病毒性紅疹、急性排斥反應以及川崎氏並鑑別診斷。治療以類固醇及支持療法為主。常見藥物為 Allopurinol、aminopenicillins、cephalosporins，antiepileptic agent 及 antibacterial sulphonamides。

為第一型過敏反應，會癢，當真皮層或皮下組織受侵犯時則叫 Angioedema。通常在 36 小時內發生會維持數個小時到一天，嚴重時會導致死亡（anaphylaxis）。持續時間小於六週者稱為急性，反之則為慢性。可用 RAST、ELISA 及 Prick-test 檢驗。常見藥物為 NSAID 或 ACEI。

Photosensitivity

分為

Phototoxicity：光跟皮膚下的光敏感物質反應造成，可以利用避開白天吃藥改善。

Photoallergy：光轉換藥物為過敏免疫物質，建議完全停藥。

發炎反應損傷血管所致。在用藥後 7-12 天產生，重複用藥為 3 天產生。常見藥物為 Allopurinol、NSAID、cimetidine、penicillin、hydantoin、sulphonamides and propylthiouracil。

■ Diagnosis criteria：

- An acute pustular eruption
- Fever above 38C
- Neutrophilia with or without a mild eosinophilia

- Subcorneal or intraepidermal pustules on skin biopsy
- Spontaneous resolution in less than 15 days

發生約在用藥兩天內，紅疹持續約 1-2 周。常見藥物為 antibiotics

DRESS/Hypersensitivity

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndroms) 常見於 antiepileptic (1/1000) 及 Sulphonamides (1/10000) 會侵犯許多器官如肝腎肺等。常見於黑人，約在用藥後的 2-6 週才出現比其他皮膚反應都晚。高效價的類固醇會有幫助。

紅色的疹子會在身體任何部位也會侵犯黏膜如生殖器或嘴唇。用藥兩天後發生。常見藥物為 phenazone、barbiturates、tetracycline、sulphonamides and carbamazepine。

為慢性的免疫疾病，因抗體跟皮膚中的 Desmosomes 反應所致。在西方約 10% 的此病為藥物引發。常見藥物為 d-penicillamine 其有 thiol radical 的藥物如 Captopril。

是 TEN 發生率約 0.4-1.2 人每百萬病例；SJS 則是 1-6 人每百萬病例。是 Cell-mediated cytotoxic reaction 攻擊上皮細胞。約在第一次吃藥 7-12 天後發生。常見藥物為 pyrazolone、NSAID、allopurinol、anticonvulsants、antivacterial sulphonamides...etc。

Other drug induced cutaneous reaction

Serum sickness eruption：常見小孩有發燒發疹，用藥 1-3 週後發生。

Anticoagulant induced skin necrosis：為 heparin 或 warfarin 引發，3-5 天發生。

Pseudolymphoma：常見藥物為 butobarbital、carbamazepine、ACE 等。

報告皮膚不良反應

■ Distribution of lesions：(病灶分布)

- Face
- Hands, feet
- Photoexposed vs covered areas

■ Number of lesions (病灶數目)

■ Pattern of individual lesion (病灶的外觀)

■ Mucous membrane involvement (是否侵犯黏膜)

■ Duration of the eruption (紅疹持續時間)

■ Associated symptoms (相關症狀)

- Fever
- Pruritis (搔癢)
- Lymph node enlargement

■ Photo picture (拍照)

要包含以上各點並請皮膚科醫師鑑定。

第三章 藥物流病學的樣本計算

曾韋綸

簡介：

考慮樣本大小可以分成研究完成時以及剛開始研究的時候。當一個研究完成後發現兩組有差異則有效樣本已經足夠；當兩組的差異沒有統計意義時有兩個方式：

- 一、可以檢查信賴區間以便能使研究有足夠的有效樣本數去偵測兩者微小的差異。
- 二、另一個方法則是用計畫研究時相同的觀點去探討問題。有個流程可以幫助讀者對這個方式更了解¹。

本章將討論如何計算所需的研究樣本數，包含世代研究，對照研究以及個案系列。

計算世代研究及對照研究樣本大小

Table 3.1. Information needed to calculate a study's sample size

For cohort studies	For case-control studies
(1) α or type I error considered tolerable, and whether it is one-tailed or two-tailed	(1) α or type I error considered tolerable, and whether it is one-tailed or two-tailed
(2) β or type II error considered tolerable	(2) β or type II error considered tolerable
(3) Minimum relative risk to be detected	(3) Minimum relative risk to be detected
(4) Incidence of the disease in the unexposed control group	(4) Prevalence of the exposure in the undiseased control group
(5) Ratio of unexposed controls to exposed study subjects	(5) Ratio of undiseased controls to diseased study subjects

上表列出了兩種研究計算樣本時所要考慮與準備的資訊

*其中 Type I 及 Type II error 是研究者依照需求而定（一般定在 $\alpha=0.05$ $\beta=0.1$ or 0.2 ）。

*relative risk 則是看所偵測的差異有多大一般認為 2.0 以上為顯著的差異。

*而暴露組與非暴露組（世代研究）及罹病組與非罹病組（對照研究）的比率則是看暴露與罹病的樣本是否為稀有，一般而言非暴露組及非罹病組的個數越多則 statistical power 越大，但很少超過 1:4 因為當此時再增加非暴露組及非罹病

組的個數時，statistical power 增加有限。

*最後對照組中的盛行率則是必須由其他的參考資料、之前的研究以及 pilot study 中得到，如果沒有則是由專家依據合理的範圍加以預測 (simple guess)

*當有數個因子要偵測時，則須依以上原則分別計算個因子所需樣本數之後取最大的。

當以上的五點資料都收好之後就可計算樣本數，本書採用的是 Schlessman 的模式²。將上面的五個值分別代入下面的公式：

世代研究：

$$N = \frac{1}{[p(1-R)]^2} \left[Z_{1-\alpha} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{K}\right) U(1-U)} + Z_{1-\beta} \sqrt{pR(1-Rp) + \frac{p(1-p)}{K}} \right]^2$$

where p is the incidence of the disease in the unexposed, R is the minimum relative risk to be detected, α is the type I error rate that is acceptable, β is the type II error rate that is acceptable, $Z_{1-\alpha}$ and $Z_{1-\beta}$ refer to the unit normal deviates corresponding to α and β , K is the ratio of number of control subjects to the number of exposed subjects, and

$$U = \frac{Kp + pR}{K + 1}$$

$Z_{1-\alpha}$ is replaced by $Z_{1-\alpha/2}$ if one is planning to analyze the study using a two-tailed α . Note that K does not need to be an integer.

對照研究：

$$N = \frac{1}{(p - V)^2} \left[Z_{1-\alpha} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{K}\right) U(1 - U)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p(1 - p)/K + V(1 - V)} \right]^2$$

where $R, \alpha, \beta, Z_{1-\alpha}$, and $Z_{1-\beta}$ are as above, p is the prevalence of the exposure in the control group, K is the ratio of undiseased control subjects to diseased cases,

$$U = \frac{p}{K + 1} \left[K + \frac{R}{1 + p(R - 1)} \right]$$

and

$$V = \frac{pR}{1 + p(R - 1)}$$

而至於計算出來的樣本數則可利用本書附錄 A 中的表，利用查表的方式求出來。

個案系列的樣本數

這種研究方法比較像 Phase IV 的藥品上市後的觀察研究，例如為了研究 Cimetidine 是否會造成 agranulocytosis，蒐集了10000個服用此藥個案其中沒有一個有此併發症。

此研究的樣本數是假設事件的發生是跟據 Poisson 分布，通常取95%信賴區間。

Table A17. Tabular values of 95 percent confidence limit factors for estimates of a Poisson distributed variable^a

Observed number on which estimate is based (n)	Lower limit factor (L)	Upper limit factor (U)	Observed number on which estimate is based (n)	Lower limit factor (L)	Upper limit factor (U)	Observed number on which estimate is based (n)	Lower limit factor (L)	Upper limit factor (U)
1	0.0253	5.57	21	0.619	1.53	120	0.833	1.200
2	0.121	3.61	22	0.627	1.51	140	0.844	1.184
3	0.206	2.92	23	0.634	1.50	160	0.854	1.171
4	0.272	2.56	24	0.641	1.49	180	0.862	1.160
5	0.324	2.33	25	0.647	1.48	200	0.868	1.151
6	0.367	2.18	26	0.653	1.47	250	0.882	1.134
7	0.401	2.06	27	0.659	1.46	300	0.892	1.121
8	0.431	1.97	28	0.665	1.45	350	0.899	1.112
9	0.458	1.90	29	0.670	1.44	400	0.906	1.104
10	0.480	1.84	30	0.675	1.43	450	0.911	1.098
11	0.499	1.79	35	0.697	1.39	500	0.915	1.093
12	0.517	1.75	40	0.714	1.36	600	0.922	1.084
13	0.532	1.71	45	0.729	1.34	700	0.928	1.078
14	0.546	1.68	50	0.742	1.32	800	0.932	1.072
15	0.560	1.65	60	0.770	1.30	900	0.936	1.068
16	0.572	1.62	70	0.785	1.27	1000	0.939	1.064
17	0.583	1.60	80	0.798	1.25			
18	0.593	1.58	90	0.809	1.24			
19	0.602	1.56	100	0.818	1.22			
20	0.611	1.54						

^aHaenszel W, Loveland DB, Sirken MG. Lung cancer mortality as related to residence and smoking history. I. White males. *J Natl Cancer Inst* 1962; 28: 947-1001.

假設 1000 位服用新藥的病人中有三人有肝毒性，則我們可以對表中的觀察個數 3 的位置而的到上下界的數字於是我們可以說 incidence rate (95%信賴區間) 是 0.003 (0.000618(0.206*0.003)-0.00876(2.92*0.003))

三的公式：有一個叫簡單的算法叫三的公式，也就是當在 X 個觀察個體中沒有任何事件的話，我們可以說有 95%把握此事件的發生不會超過 3/X。也就是假如 3000 人都沒有新藥 ADR 則 incidence rate 為 0.001(3/3000)。

參考資料：

1. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983; 99: 248 - 51.
2. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case ± control studies of disease. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 381 - 4.

懷孕的藥物安全 Drug Safety in Pregnancy

INTRODUCTION

- 1.雖然藥物主動監視在生殖的不良反應上有很多，從自然流產到長期的出生後功能缺損或學習障礙，但這章主要著眼於大的先天異常。
- 2.先天異常是美國嬰兒死亡率的主要原因。

懷孕婦女用藥的頻率與多樣性 (FREQUENCY AND VARIETY OF MEDICATION USE AMONG PREGNANT WOMEN)

- 1.許多研究證實懷孕婦女經常在懷孕期間使用各種不同藥物。
- 2.在美國跟歐洲的研究孕婦每人平均使用 4.7 種藥物，平均 3~11 顆。
3. 1996 年在法國抽樣研究 1000 名婦女，99%在懷孕期間使用超過 1 種藥物，而接受了平均 13.6 張的處方。
- 4.在美國預估有高達 56%在懷孕前不適當的接觸了藥物。
- 5.非預期的嬰兒暴露常發生在大多數胎兒生長的關鍵期，造成藥物引起畸形。
- 6.各種不同會發生在育齡婦女相對常見的疾病必須要治療，例如憂鬱症，(8.0-20.0%)，氣喘(0.4-1.3%)，癲癇(0.4-1.0%)，及風濕性關節炎(1.02.0%)。

上市前有關生殖安全的資料來源 (PRE-MARKETING SOURCES OF DATA REGARDING REPRODUCTIVE SAFETY)

- 1.在上市前階段，傳統上評估藥物安全，例如隨機抽樣臨床試驗，不能適用於懷孕的人。
- 2.假如在臨床試驗及間發生無預料的懷孕，要將暴露藥物後的風險的初步知識，告知孕婦。

上市後有關生殖安全的資料來源 POST-MARKETING SOURCES OF DATA REGARDING REPRODUCTIVE SAFETY

- 1.臨床個案報告(*Clinician case reports*):
是看當在文獻是有關碼親因為某種特殊藥物的暴露造成出生嬰兒的影響(有發表造成的誤差)一系列的個案報告可以強烈建議可以形成假說，而用其他方法來證實。
- 2.中央不良反應事件通報系統(*Centralized adverse event reporting systems*)能有系統的從不同來源提供個案報告蒐集。
優點：個案報告即時的從不同來源蒐集，並進一步找出有無潛在的議題。
限制：在醫學文獻上出現的個案報告，必須是自動發生，有誤差，且沒有已知

暴露的母群體，來對沒受影響的婦女做比較來評估發生率。

3.藥物登錄(*Drug registries*): 在 1962 年就已經在瑞典建立鋰劑服用時的登錄的方法。(目標性的追蹤研究 *targeted follow-up study*)

優點: 即時並集中查明暴露的孕婦, 平行地觀察新藥的處方使用 (特別是暴露很少的藥)

4.登錄的方法提供了一個與對照族群先天畸形發生率與確定暴露的婦女的比較母群體。

限制: 主要是婦女自動的通報登錄, 難去預估樣本數, 不足的效力去評估特定先天異常的增加風險。

5.出生缺陷的監測系統(*Birth defects monitoring or surveillance systems*): 提供了一個對事件不正常的群聚發生, 以族群或醫院為基礎的確認。可以早期提供預警。

6.出生缺陷的個案對照研究(*Birth defects case-control studies*): 第一部先建立假說—驗證的個案—對照研究設計, 第二步對正在發生的藥物引發先天畸形進行個案—對照研究。

優點: (1)任何個案—對照研究的優點, 例如對一個已知個案數的關連署可以增加效力。

(2)相對於在一個已知族群相對完整的先天缺陷確定, 同步在同一族群裡進行對照族群選擇, 可以增加診斷歸類的效力。

(3)在資料使用的彈性。

限制: (1)與任何有關回溯性研究資料與選擇對照時的限制。

(2)再有缺陷與對照沒有缺陷碼親不同程度的回憶誤差。

(3)對有興趣或特殊的缺陷選擇連結上的失誤。

(4)新藥使用的頻率缺乏, 關連性微弱, 造成偵測困難。

7.大世代研究: 在一個有限時間內的以一個正在進行的族群或醫院為基礎。

8.小世代研究: 在北美及歐洲都是 *Teratology Information Services (TIS)* 來主導, 著眼於某些特定藥物。

這些研究以向 *TIS* 諮詢懷孕期藥物安全的民眾為基礎。而以沒有暴露的名重為對照。

優點: 對某些特定懷孕結果的追查, 對一些兒童接觸暴露造成大極小的缺陷的評估。

缺點: (1)樣本數。可以以聯合諮詢中心網來短時間內增加樣本多樣性、代表性及樣本數的效果。

(2)對一些單一缺陷的增加風險無法有效評估。

9.資料庫連結研究: 可以用較少經費, 而有大世代研究的優點。

優點: (1)大樣本及一些資料的取得容易。

(2)避免母親暴露歸類研究上的誤差。

限制：沒有個案的接觸。對個案缺陷診斷上的盼對歸類會因為病例記錄品質的問題而有限制。