

基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊
VOL.25, NO.01 2021 年 01 月

<http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/>

發行人：院長 黃暉庭

編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

參、衛生福利部公告藥品警訊

肆、專題一：川崎氏症的藥物治療

專題二：簡述偏頭痛的新穎預防治療：降鈣素基因相關胜肽阻斷劑(CGRP antagonists)

伍、新進藥品介紹：Ozempic inj 2mg/1.5mL

陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

依據 2020.12.02 本年度第三次藥委會議決呈院長室，發布藥品異動情形如下：

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	許可證字號	藥理分類/適應症	備註
1	Mesyrel 50mg Tablet	OTRAZ	Trazodone	衛署藥製字第 033664 號	Antidepressant – Serotonin reuptake inhibitor / 治療各種型態之抑鬱症。	
2	Lanoxin 0.25mg Tablet	ODIG	Digoxin	衛署藥輸字第 009554 號	Cardiovascular System – Cardiac Drugs / 心臟衰竭、心房撲動、心房纖維顫動、陣發性上室性心搏過速	
3	Witgen 10mg Tablet	OWIT1	Memantine	衛署藥製字第 046612 號	Neuromuscular System – Neurodegenerative Disease / 治療中重度及重度阿滋海默症	
4	Ozempic inj 2mg/1.5mL	IOZE	Semaglutide	衛部菌疫輸字 第 001107 號	Blood glucose lowering drugs - Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues / 單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。	用法為每週注射一次
5	OKWE 20 mg Capsule	OOKW	Omeprazole	衛署藥製字第 044270 號	Drugs for peptic ulcer – Proton Pump Inhibitor / 十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群。	

6	Duphalac oral soln 500mL (667mg/mL)	LDUP5	Lactulose	衛署藥輸字第025302號	Osmotically acting laxatives / 患病期慢性便秘、門系肝腦病變 (portal systemic encephalopathy)、肝昏迷前期 (hepatic precoma)、肝昏迷 (hepatic coma)	
7	Pantoloc I.V. 40 mg	IPAN4	Pantoprazole Sodium	衛署藥輸字第023306號	Drugs for peptic ulcer – Proton Pump Inhibitor / 中度及嚴重逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Eiilson Syndrome	只建議使用於不適於口服投予的情況
8	Albumin 20% 50mL (TBSF)	IALB20	Albumin	衛署菌疫輸字第000842號	Blood substitutes and plasma protein fractions / 低蛋白血症、休克、燒傷。	
9	Rancad 500mg extended release Tablet	ORANC	Ranolazine	衛部藥輸字第027827號	Antianginal and anti-ischemic agents / 治療穩定心絞痛 (stable angina)：已使用第一線心絞痛藥 (如β受體阻斷劑及/或鈣離子阻斷劑) 未能適當控制或無法耐受第一線心絞痛用藥的穩定心絞痛 (stable angina) 病人，ranolazine 可作為併用或替代治療以改善症狀。	限絕對自費
10	Capain 30mg film coated Tablet	OCAPA	Nefopam	衛署藥製字第026272號	Other analgesics and antipyretics / 鎮痛	
11	Tedalin 100mg Chewable Tablet	OTED	Fe (III) Hydroxide Polymaltose Complex	衛署藥製字第046166號	Iron, trivalent / 預防及治療鐵質缺乏症、缺鐵性貧血症。	咀嚼錠
12	Cefaclor 25 mg/mL, 60 mL suspension	LCEF	Cefaclor monohydrate	衛署藥製字第040659號	Second generation cephalosporins / 甲族乙型溶血性鏈球菌、葡萄球菌、肺炎雙球菌、大腸桿菌、奇異變形桿菌、克霍氏肺炎桿菌、嗜血桿菌、淋球菌等病原菌所引起之感染症。	加入 38mL 冷水後搖勻，泡製後需冷藏 2-8°C, 可保存 14 天
13	Flumarin inj 1 gm	IFMR	Flomoxef (Sodium)	衛署藥輸字第024321號	Second generation cephalosporins / 對本劑有感受性之下列病原菌所引起之嚴重感染: 葡萄球菌屬、鏈球菌屬 (腸球菌除外)、肺炎球菌、peptostreptococcus 屬、Branhamella catarrhalis、淋菌、大腸菌、Klebsiella 屬、Proteus 屬、Influenzae 菌、Bacteroides 屬。	

14	Calmsit cream 15gm	ECASI	每 gm 含： Betamethasone valerate 0.5 mg + Phenylephrine HCl 1 mg + Lidocaine HCl 25 mg	衛部藥製字第 059413 號	Steroid + Sympathomimetic + Local anesthetics / 外痔核、痔出血、痔疼痛、肛門周圍炎、肛門搔癢症、肛門濕疹、肛門潰瘍、肛門裂創。
----	--------------------	-------	--	---------------------------------	---

二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Cirzodone 50mg Tablet (Trazodone)	OCIZ	請改用同成分藥物 Mesyrel 50mg。
2	Digosin 0.25mg (專案進口) (Digoxin)	ODIG2	請改用同成分藥物 Digoxin 0.25mg。
3	Ebixa 10mg Tablet (Memantine)	OEBI	請改用同成分藥物 Witgen 10mg。
4	Victoza inj 6mg/mL, 3mL (Liraglutide)	IVIC	請改用其他降血糖藥品。新進藥物 Ozempic inj 2mg/1.5mL 同為 GLP-1 藥物，但成分不相同。
5	VesYCA 150mg Tablet (Ranitidine)	OVES	請改用其他口服 H ₂ -blocker 藥物。
6	Duphalac soln 300mL(667mg/mL) (Lactulose)	LDUP	請改用新進同品項大包裝 Duphalac oral soln 500mL (667mg/mL) 取代。
7	Pantoprazole inj 40mg (Pantoprazole)	IPAN5	請改用同成份藥品 Pantoloc I.V. inj 40 mg 取代。
8	Albumin 25% 50mL(Albutein) (Albumin)	IALB	請改用新進藥物 Albumin 20% 50mL (TBSF)，但是成分濃度不相同。
9	Sulindac 200mg Tablet (Sulindac)	OSUL	請改用其他 NSAIDs。
10	Ferrin 150/0.025/1mg Capsule (Iron(III) + Cyanocobalamin + Folic acid)	OFRIN	請改用院內其他口服鐵劑。
11	CetaZONE inj 1gm (Cefmetazole)	ICET	請改用院內其他頭孢子類抗生素取代。
12	Xylmol oint 15gm (Zinc Oxide+ Lidocaine+ Aluminum Acetate+Hydrocortisone)	EXYL	請改用院內其他痔瘡藥膏或栓劑。

三、更換廠牌者 (因廠商停產或缺貨替代)

	缺貨藥品	暫代藥品
1	Ansures ER 500mg Tablet (Metformin) (壽元化學)	Glucophage 500mg Tablet (Metformin) (嘉德藥品)
2	Xylmol oint 15gm (Zinc Oxide + Lidocaine + Aluminum Acetate + Hydrocortisone) (杏輝藥品)	High-Xylmol oint 10gm (Betamethasone + Phenylephrine + Lidocaine) (杏輝藥品)
3	Fadin Lyo inj 20mg (Famotidine) (生達化學)	Stogamet 200mg/2mL injection (Cimetidine) (瑞士藥廠)
4	LEUPLIN 3M 11.25mg inj (Leuprorelin) (台灣武田)	ZOLADEX LA 10.8mg DEPOT (Goserelin) (臺灣阿斯特捷利康)
5	Vancomycin inj 1gm (Vancomycin) (台灣諾華)	Vanlyo 1g Inj. (Vancomycin) (台裕化學製藥)
6	Nuxitam 1200mg (Piracetam) (瑩碩生技/歐帕生技)	Syntam F.C. Tablet 1200mg (Piracetam) (健喬信)

四、其他

1. 購買[IVAXS] VaxigripTetra 0.5mL/dose、[IFLUCEL] Flucelvax quad 0.5mL/dose (細胞型) 因應流感季節使用。
2. 購買[IGW20] 20% Vitagen inj (Glucose) 20mL、[ISOLC] Solu-Cortef inj 100mg 供產後護理之家使用。

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：<http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21>。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 KM 網站查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=2483>

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

刊登日期	發文字號	院內品項代碼	內容
110.01.19	健保審字第 1100034752 號	IIG3	公告修訂含高單位免疫球蛋白成分之藥品給付規定。
110.01.18	健保審字第 1100034764 號	無	公告暫予支付含 isavuconazole 成分藥品 Cresemba 100 mg capsules 及 Cresemba 200 mg powder for concentrate for solution for infusion 共 2 品項暨其藥品給付規定。
110.01.15	健保審字第 1100050210 號	IKAD1, IKAD6, OTYK	公告暫予支付含 trastuzumab emtansine 成分藥品 Kadcyla 100mg/vial 及 160mg/vial 共 2 品項暨其藥品給付規定、修訂含 lapatinib 成分藥品 (如 Tykerb) 之給付規定，及異動 Herceptin Vial 440mg 和 Herceptin solution for injection 支付標準。
110.01.15	健保審字第 1100050208 號	IIXE, IHALA, OCAP5	公告暫予支付含 ixabepilone 成分藥品 Ixempra for injection 15mg/vial 暨其藥品給付規定，修訂含 eribulin 成分藥品 (如 Halaven) 及含 capecitabine 成分藥品 (如 Xeloda) 之給付規定。
110.01.15	健保審字第 1100034775 號	OZYT	公告修訂含 abiraterone 成分藥品 (如 Zytiga) 之給付規定。
109.12.01	健保審字第 1090065127 號	無	公告暫予支付含 brivaracetam 成分藥品 Briviact Film-Coated Tablets 50mg 及 100mg 共 2 品項藥品暨修訂其藥品給付規定。
109.12.01	健保審字第 1090064854 號	無	公告暫予支付含 pancreatin 成分藥品 Creon 25000 及 Creon 40000 共 2 品項及其藥品給付規定。
109.12.01	健保審字第 1090064826 號	無	公告暫予支付含 deferasirox 成分藥品 Jadenu Film-Coated Tablets 180mg 共 1 品項。
109.11.25	健保審字第 1090064821 號	無	公告暫予支付含 glycopyrronium/formoterol fumarate dehydrate 7.2/5mcg/dose 120 doses 氣化噴霧劑 (Bevespi Aerosphere 7.2/5.0 mcg Pressurised Inhalation, Suspension)
109.11.18	健保審字第 1090064387 號	無	公告異動含 erythromycin lactobionate 成分藥品 Erythrocin lactobionate-I.V. (健保代碼 BC20266277) 之支付價格及修訂其藥品給付規定。
109.11.17	健保審字第 1090064773 號	無	公告暫予支付含 damoctocog alfa pegol 成分藥品 Jivi 250 IU、500 IU、1,000 IU 及 2,000 IU 共 4 品項暨其藥品給付規定。
109.11.16	健保審字第 1090064772 號	無	公告暫予支付含 lamivudine/ dolutegravir 成分藥品 Dovato film-coated tablets 共 1 品項。
109.11.16	健保審字第 1090076000 號	無	公告暫予支付含 miglustat 成分之罕見疾病藥品 Zavesca hard capsule 100mg。

109.11.16	健保審字第 1090064766 號	ISKY	公告暫予支付含 risankizumab 成分 (如 Skyrizi) 藥品之支付價格及其藥品給付規定。
109.11.13	健保審字第 1090076004 號	IEYL, ILUC3	公告修訂眼科新生血管抑制劑之藥品給付規定。
109.11.12	健保審字第 1090036591 號	OLONS	公告修訂含 trifluridine/tipiracil 成分藥品 (如 Lonsurf) 之給付規定。
109.11.12	健保審字第 1090036590 號	IORE	公告修訂含 oxaliplatin 成分藥品之給付規定。
109.11.12	健保審字第 1090036560 號	IOZE	公告修訂糖尿病用藥含 semaglutide (如 Ozempic) 之藥品給付規定。
109.11.12	健保審字第 1090036558 號	無	公告修訂藥品給付規定通則。
109.11.11	健保審字第 1090036573 號	無	公告修訂血液治療藥物之給付規定
109.11.11	健保審字第 1090036538 號	IBOT	公告修訂含 botulinum toxin type A 藥品之給付規定。
109.11.10	健保審字第 1090036525 號	無	公告異動含 blinatumomab 成分藥品 (如 Blincyto) 之支付價格及修訂其藥品給付規定。
109.11.06	健保審字第 1090036524 號	無	公告修訂含 Modafinil 成分藥物(如 Provigil Tablets 200mg)之藥品給付規定。
109.10.26	健保審字第 1090063743 號	無	公告異動含 infliximab 成分藥品(商品名 Remicade)之支付價格及修訂該成分藥品給付規定。
109.10.16	健保審字第 1090062797 號	無	公告暫予支付含 lamivudine/ tenofovir disoproxil/ doravirine 成分藥品 Delstrig

註：請直接點選超連結至衛生福利部中央健康保險署查看公告內容，或查閱 HIS 系統藥物諮詢中「健保用藥規定」。

參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期 2020/10/05	Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Roaccutane 10mg
<p>1. Isotretinoin 成分藥品在英國被核准用於對全身性抗生素和局部外用藥品之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡。Isotretinoin 雖可有效治療痤瘡，但因具顯著風險（包括孕期暴露可能具致畸胎作用及潛在發生精神病與性功能障礙之風險），使用時需要專業醫療人員進行監測。另外，isotretinoin 應僅限由皮膚科醫師進行處方。</p> <p>2. 英國人體藥物委員會（Commission on Human Medicines，CHM）在病人及其代表對 isotretinoin 部分不良反應特性及嚴重性提出顧慮後，成立 isotretinoin 專家工作小組針對現有證據進行獨立評估。此次評估目標旨在審查關於精神不良反應及性功能障礙潛在風險之現有證據（如停藥後不良反應是否會持續一段時間），並建議是否需針對 isotretinoin 採取進一步風險最小化措施或對上述風險提高警示。</p> <p>3. 於評估期間，MHRA 提醒醫療人員於處方或調劑 isotretinoin 成分藥品時應注意以下重要風險及相關注意事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 精神疾病不良反應 曾有使用 isotretinoin 的病人發生憂鬱、焦慮及精神病症狀 (psychotic symptoms) 的案例被報導，並曾有自殺想法或企圖自殺及自殺的案例，惟其被報導頻率極為罕見。 應告知被處方 isotretinoin 的病人，當他們認為心理健康受到影響或正在惡化時應如何應對，亦應建議其家人及朋友協助注意病人是否出現精神疾病的潛在症狀。 處方者應監測所有使用 isotretinoin 的病人是否出現憂鬱徵兆，並於必要時將病人轉介予適當的治療。有憂鬱症病史或家族史之病人應採取額外的照護。若病人有任何可能與精神疾病症 	

狀有關的顧慮都應與處方者討論且可能須停用 isotretinoin。然而，精神疾病症狀可能不會在停用 isotretinoin 後完全緩減，病人可能需進一步進行精神或心理評估

● **性功能障礙**

Isotretinoin 與性功能障礙具關聯性，主要涉及勃起功能障礙、性慾降低及陰道乾燥。此類不良反應的發生率仍未知，但目前被認為是罕見的。

● **致畸胎**

Isotretinoin 跟所有口服 retinoid 類藥品同樣為強效的致畸胎成分，若於子宮中暴露會與高發生頻率之嚴重且危及生命的胎兒先天性畸形具關聯性。因此，isotretinoin 禁用於育齡婦女，除非其符合避孕計畫 (Pregnancy Prevention Programme) 的所有條件。

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國曾於 95 年 8 月發布新聞稿提醒患者服用 isotretinoin 應嚴格進行避孕措施，並於 108 年 11 月完成與致畸胎及精神相關疾病相關風險之再評估作業。

2. 次查，我國核准含 isotretinoin 成分藥品許可證共 3 張（2 張口服膠囊及 1 張外用凝膠），其仿單刊載情形如下：

● 口服膠囊劑型：於「禁忌症」、「警告及注意事項」「特殊族群的使用」處刊載「禁用於懷孕或餵哺母乳的婦女」、「具致畸胎性。當口服羅可坦®時不論任何用量甚至短時間，如果發生懷孕，有極高危險性產下畸形兒，所有曾曝露於羅可坦®的胎兒有可能受影響」、「禁用於具生育能力的婦女，除非該女性患者符合下列避孕計劃的所有條件」等致畸胎風險相關安全資訊。此外，精神相關風險亦已刊載於「警告及注意事項」及「不良反應」處，惟未刊載性功能障礙之風險。

● 外用凝膠劑型：本署於 108 年 12 月要求該藥品許可證持有商於仿單起始處加刊「懷孕」相關敘述之加框警語(Boxed warning)，惟未要求加刊精神相關疾病及性功能障礙等警語。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 口服 isotretinoin 適用於對全身性抗生素及局部外用藥物之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡（例如：小結節或囊胞型痤瘡），**建議應由確實瞭解其風險的皮膚科醫師處方此類藥品，並執行監測病人狀況之義務。**

2. **Isotretinoin 具嚴重致畸胎風險，禁用育齡婦女，除非符合避孕計劃中的所有條件。**處方此成分藥品時應告知病人此類藥品會有嚴重致畸胎風險及須確實採取避孕措施。

3. 應充分告知病人 isotretinoin 的潛在風險，包括：若病人感覺心理健康受影響或惡化時應尋求醫療協助。

4. 應警覺 isotretinoin 之嚴重不良反應，例如：使用此類藥品的病人出現性功能障礙。

附件：[Isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/10/20

Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表

院內品項：無

1. 2020/8/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全性資訊，baricitinib (Olumiant®) 可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。

2. 歐盟評估報告回顧臨床試驗及各國上市後使用經驗中疑似使用 baricitinib 後發生憩室炎的案例，結果顯示 baricitinib (Olumiant®) 可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，應特別審慎使用於具風險因子的病人族群（例如具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品）。

3. 在使用 baricitinib 治療類風濕性關節炎的臨床試驗中，共有 21 名發生憩室炎的個案（發生率為 0.16/100 人年[95%信賴區間: 0.10-0.24]），其中包含 3 名個案合併有腸胃道穿孔之症狀。統計 21 名個案中有 7 名有憩室病 (diverticulosis) 或憩室炎病史；而併用藥品部分，21 名個案中有 13 名接受長期皮質類固醇治療、9 名長期使用非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs) 以及 4 名使用 aspirin 成分藥品。此外，在 baricitinib 用於其他非於英國核准之適應症的臨床試驗中亦有憩室炎的通報案例。整體而言，於臨床試驗中觀察到使用 baricitinib 後發生憩室炎的頻率為 0.43%（不常見）。

- 在臨床試驗以外的上市後使用經驗中，截至 2019 年 12 月 31 日止，各國共接獲 35 件疑似使用 baricitinib 後發生憩室炎之不良反應通報案例報告（無死亡案例），其中有 25 個案例有憩室炎的病史和/或長期使用 NSAIDs、皮質類固醇或鴉片類藥品，上述皆為憩室炎已知的重要風險因子。然而，當中仍有 10 名個案未具有憩室炎相關病史或使用其他併用藥品等可能的干擾因素。另有 5 名個案併發腸胃道穿孔之症狀。
- 根據這些臨床試驗和藥品上市後使用經驗中的個案報告，使用 baricitinib 後發生憩室炎的時間範圍約為 6 天至 6 年，而多數的個案發生憩室炎是在用藥超過 90 天之後。
- 歐盟經評估後已建議將憩室炎風險（頻率為不常見）新增至產品仿單，並建議醫療人員應審慎使用該成分藥品於發生憩室炎的高風險族群。

◎**食品藥物管理署說明：**

- 經查，我國核准之含 baricitinib 成分藥品許可證共 2 張，其中文仿單**未刊載憩室炎和腸胃道穿孔風險之相關安全資訊**。

◎**醫療人員應注意事項：**

- 曾有使用 baricitinib (Olumiant®) 後發生憩室炎和腸胃道穿孔的個案報告，多數（但非全部）個案同時併用可能增加發生憩室炎風險的藥品，故應審慎使用 baricitinib (Olumiant®) 於發生憩室炎的高風險族群，例如先前曾有憩室相關疾病的病人及長期使用可能增加發生憩室炎風險的藥品（NSAIDs、皮質類固醇、鴉片類藥品）的病人。
- 應告知病人使用 baricitinib (Olumiant®) 之風險，並告知病人若用藥期間出現嚴重腹痛並伴隨有發燒、噁心、嘔吐或其他可能的憩室炎症狀時，應立即尋求醫療協助。
- 若使用 baricitinib (Olumiant®) 的病人出現新的腹部徵候或症狀，醫療人員應確保能即時評估病人之臨床情況以盡早發現憩室炎或腸胃道穿孔並給予適當處置。

附件：[Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/10/27	Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Durogesic D-trans Patch 12mcg/h、Fentanyl patch 25mcg/hr
-----------------	---

- 2020/9/23 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，針對鴉片類藥品用於治療非癌痛病人之風險進行評估後，**建議將 fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品禁用於未曾使用過鴉片類藥品 (opioid-naive) 的病人**
- 由於鴉片類藥品之處方於英國引起極大關注，因此英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 於 2019 年召集專家工作小組，針對鴉片類藥品用於緩解非癌疼痛之效益與風險進行評估。於此次評估中顯示，在未曾使用過及使用過鴉片類藥品的病人中，皆曾有與使用 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品具關聯性之嚴重傷害案例，其中包含死亡案例。截至 2020 年 5 月英國接獲 13 件未曾使用過鴉片類藥品的病人使用 fentanyl 藥品後發生呼吸抑制之通報案例，另有從其他鴉片類藥品轉換成使用不適當之高劑量 fentanyl 藥品後出現呼吸抑制的通報案例。
- 使用 fentanyl 藥品具有相當程度呼吸抑制風險，尤其是對於未曾使用過鴉片類藥品的病人。即使為長期使用鴉片類藥品的病人，若 fentanyl 藥品劑量增加過快也存在顯著風險。
- Fentanyl 為一種強效鴉片類止痛藥，fentanyl 貼片劑型藥品 12µg/hr 之劑量相當於每日高達 45mg 之口服嗎啡劑量。**
- 由於 fentanyl 藥品具有顯著呼吸抑制之風險，fentanyl 穿皮貼片劑型藥品只能用於已對鴉片類藥品具耐受性之非癌症病人。**英國人體藥物委員會建議加強現有警語，且將未曾使用過鴉片類藥品的非癌症病人列為 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品之禁忌症。**
- Fentanyl 的初始劑量應基於病人鴉片類藥品之用藥史，並參採各藥品仿單以獲知起始劑量及劑量轉換之相關資訊。

◎**食品藥物管理署說明：**

- 經查，我國核准含 fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品許可證共 12 張，其中文仿單於「**警語及注意事項**」處刊載：未使用過及未有類鴉片耐受性的情形-未使用過類鴉片藥物的病人使用吩坦尼穿皮貼片劑當作起始類鴉片藥物治療曾與極罕見的顯著呼吸抑制和/或死亡案例有關。即使未使用過類鴉

片藥物的病人使用最低劑量的吩坦尼穿皮貼片劑當作起始治療，仍有發生嚴重或危及生命的換氣不足之可能性。**建議將吩坦尼穿皮貼片劑用於已有類鴉片藥物耐受性的病人**。惟未將「未曾使用過鴉片類藥品的非癌症病人」列為禁忌症。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 處方 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品前，應先審慎評估病人病史及用藥資訊(例如：是否對鴉片類藥品具耐受性)。
2. 處方 fentanyl 穿皮貼片劑型藥品時，請提醒病人以下重要資訊：
 - 勿使用超過仿單建議之處方劑量。
 - 遵照貼片之正確使用頻率，避免觸碰到貼片的黏著面並於完成黏貼後用清水洗手。
 - 勿裁剪貼片及避免貼片暴露於高溫處，包括：熱水(泡澡及淋浴)。
 - 使用新貼片前應確保舊貼片已移除。
 - 遵循仿單之使用說明，安全地貯存及適當的處理已使用過或不需要之貼片。
 - 特別重要的是將貼片置於遠離兒童視線及置於兒童無法觸及之處。
2. 讓病人及照護者了解 fentanyl 過量之症狀及徵兆，並建議若病人疑似有 fentanyl 過量之情形應盡快尋求醫療協助。
3. 提醒病人即使在治療劑量下，長期使用鴉片類藥品治療非癌疼痛(超過 3 個月)也會增加依賴性及成癮性之風險。

附件: [Fentanyl 成分穿皮貼片劑型藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/11/05	Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：無
-----------------	--

1. 2020/9/14 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布含 pirfenidone 成分藥品與其藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 風險之相關安全性資訊
2. 使用含 pirfenidone 成分藥品的病人發生之 DILI 不良反應常以暫時性且臨床上無徵兆的肝臟轉胺酶上升形式被通報，但也有罕見的案例可能涉及嚴重的臨床後果，其中包括死亡的個案。
3. 近期接獲用於治療特發性肺纖維化病人之含 pirfenidone 成分藥品發生嚴重肝臟不良事件(含死亡個案)的通報案例。多數被通報的肝臟不良事件發生在開始治療的 6 個月內。由於這些案例並沒有發現其他可能的病因或干擾因子，因此被視為與 DILI 相關的臨床個案，惟缺乏合理的藥效學機轉，發生 DILI 可能起因於對 pirfenidone 產生特異體質反應(idiosyncratic reaction)。
4. 加拿大已完成含 pirfenidone 成分藥品產品仿單安全性資訊的更新以包含 DILI 風險。

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准之含 pirfenidone 成分藥品許可證共 1 張，其中文仿單刊載與 DILI 之相關警語如下：
 - (1) 於「使用注意事項」處刊載「**慎重投與：肝功能不全患者(有可能會使肝功能惡化)**」及「肝轉胺酶升高：接受 Pirespa 治療的患者曾通報 ALT 或 AST 升高大於正常值 3 倍，罕見合併膽紅素升高。在 Pirespa 開始治療前，應執行肝功能檢查 (ALT、AST 與膽紅素)，在起初 6 個月，每月檢查一次，以後每 3 個月檢查一次。若肝功能指數明顯升高，應調整劑量或停止治療」。
 - (2) 於「副作用」處刊載「**重大副作用：肝功能不全、黃疸 (0.1~<1%)**，因可能出現有 AST (GOT)、ALT (GPT) 等升高之肝功能不全、黃疸，而導致肝臟功能衰竭，所以需定期做檢查並注意觀察，如發現異常請立即中止投藥並做適當處置」。
 - (3) **未將「嚴重肝功能受損及末期肝臟疾病的病人」列為使用禁忌。**

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 曾有病人使用 pirfenidone 後發生嚴重肝臟不良事件(含死亡個案)的案例報告。
2. 於開始使用 pirfenidone 治療前應執行肝功能檢查 (ALT、AST 及 bilirubin)；療程開始後的前 6 個月應每個月進行一次檢查，之後為每 3 個月檢查一次。

- 對於出現可能為肝損傷相關症狀（如疲累、厭食、右上腹不適、深色尿液或黃疸）的病人應即時進行肝功能檢查。
- 使用 pirfenidone 的病人若發生肝臟酵素（ALT、AST 或 bilirubin）上升時應考量停藥或調整劑量（詳見下表）。

檢驗數值/肝損傷相關徵候或症狀	處置
ALT 及/或 AST 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)，且未伴隨高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia)	<ul style="list-style-type: none"> 停止給予其他可能造成干擾的藥物，排除其他因素，並且密切監測病人狀態 視病人臨床狀況調整 pirfenidone 使用，可考慮維持建議劑量、降低劑量或暫停用藥 當肝功能指數回復正常，可依病人的耐受程度，重新遞增至每日建議劑量，並且密切監測病人狀態
ALT 及/或 AST 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限，且伴隨可能為肝損傷的臨床徵候/症狀或高膽紅素血症（排除有已知顯著的未接合型高膽紅素血症，如 Gilbert's syndrome 之病人）	<ul style="list-style-type: none"> 立即停用 pirfenidone 密切監測病人狀態直到肝功能指數 (AST、ALT 及 bilirubin) 回復正常及症狀緩解 不可再次使用 pirfenidone
ALT 及/或 AST 大於等於 5 倍正常值上限（不論膽紅素數值為何）	<ul style="list-style-type: none"> 立即停用 pirfenidone 密切監測病人狀態直到肝功能指數 (AST、ALT 及 bilirubin) 回復正常 不可再次使用 pirfenidone

- 不建議使用含 pirfenidone 成分藥品於嚴重肝功能損傷或末期肝臟疾病的病人；應審慎用於先前已有輕至中度肝功能損傷 (Child-Pugh Class A 和 B) 的病人，並應密切監測其肝功能。
應告知病人使用含 pirfenidone 成分藥品之風險，以及若用藥期間出現可能為肝損傷之相關症狀時應停藥並立即尋求醫療協助。

附件：[Pirfenidone 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/11/16	胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：NovoRapid, Levemir, Toujeo, Insulatard, NovoMix 30, NovoMix 50
-----------------	---

- 2020/9/23 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，使用胰島素的病人可能於注射部位出現皮膚澱粉樣變性症 (cutaneous amyloidosis) 而影響血糖控制。
- 胰島素被用於治療所有類型的糖尿病 (包括第 1 型、第 2 型及妊娠糖尿病)。自行注射胰島素的病人須於身體同一區域內輪流注射，每周或每兩周應徹底地更換注射部位 (例如：從腹部更換到大腿)，且需注意不同的注射部位可能會影響血糖數值。
- 近期一份歐洲之評估報告中回顧胰島素注射點發生胰島素衍生之皮膚澱粉樣變性症案例，認為皮膚澱粉樣變性症與所有胰島素及含胰島素藥品之間具有明確之因果關係。
- 胰島素衍生之澱粉樣變性症是一種由胰島素小纖維 (insulin fibrils) 組成的特定局部皮膚澱粉樣變性症形式，可能是由於胰島素累積在注射部位所導致，尤其是重複皮下注射胰島素之部位。
- 歐洲評估了使用所有類型胰島素藥品引起胰島素衍生之澱粉樣變性症之案例，並透過免疫組織化學分析及進一步使用質譜儀分析法確認胰島素存在於類澱粉蛋白中。案例分析顯示皮膚澱粉樣變性症會導致血糖控制不佳 (造成高血糖及低血糖)。許多案例中顯示病人將胰島素重複注射於相同注射點，而非輪替注射。在有提供血糖控制結果之案例中，多數病人於開始正確輪流更換注射點後其血糖控制恢復正常。
- 評估報告指出，無法從現有數據估計使用胰島素之病人發生皮膚澱粉樣變性症之頻率，但極少收到此類通報案例。文獻中指出，皮膚澱粉樣變性症的病例可能被低度通報或被誤診為脂肪組織增生 (一種由胰島素的生長因子作用而導致的脂肪細胞普遍增生)。脂肪組織增生及澱粉樣變性症兩者之特性皆為皮膚腫塊。然而，脂肪組織增生的病灶屬小葉型，並會在停止注射胰島素後消退，類澱粉蛋白病灶則較結實堅硬且不會快速消退，通常需要手術切除治療。
- 將胰島素注射於類澱粉蛋白病灶上可能會延遲胰島素的吸收而影響血糖控制，然而這種皮膚變化被認為是局部性的。儘管有些皮膚澱粉樣變性症被通報為嚴重的情況，但大多數是由於病人住院

切除類澱粉蛋白病灶而被通報為嚴重案件。澱粉樣變性症除了會影響血糖控制外，尚未發現具其他併發症。

8. 目前英國正在進行更新所有含胰島素藥品的仿單及病人用藥說明以包含皮膚澱粉樣變性症之風險，MHRA 並提出以下建議以減少此風險：

- 固定將胰島素注射於同一注射點之病人會增加在注射點發生皮膚澱粉樣變性的風險，而類澱粉蛋白腫塊會使胰島素吸收不足進而導致糖尿病控制不佳。為預防或降低此情況，應建議病人在同一區域內輪替注射。
- 突然將注射點從患有皮膚澱粉樣變性症的位置更換為非病灶處（例如：將注射部位從軀幹更改為腿部）的病人可能有低血糖風險。因此，病人應於更換注射部位後仔細監測血糖，或考量是否調整胰島素或糖尿病藥品劑量，以避免發生低血糖。

◎**食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准含胰島素成分藥品許可證共 25 張，其中文仿單刊載情形如下：

- (1) 「劑量及用法處」刊載：每次注射應在指定之幾個注射部位，以輪流之方式轉換不同的注射部位。
- (2) 「皮膚及皮下組織異常處」刊載：注射部位有可能出現脂肪代謝障礙(lipodystrophy)，因而延緩胰島素的局部吸收結果。經常更換注射區域內的注射部位有助於降低或避免這些反應。
- (3) 未刊載皮膚澱粉樣變性症相關安全性資訊。

◎**醫療人員應注意事項：**

1. 注射所有類型的胰島素都可能會導致類澱粉蛋白沉積於注射部位(皮膚澱粉樣變性症)。皮膚澱粉樣變性症會干擾胰島素吸收，若將胰島素注射於病灶處會影響血糖控制。
2. 提醒病人於同一注射區域內輪流更換不同的注射點，以減少或預防皮膚澱粉樣變性症及其他皮膚反應(例如：脂肪代謝異常(lipodystrophy))的風險。
3. 當病人的胰島素注射點出現皮下腫塊時，應考慮將皮膚澱粉樣變性症作為脂肪代謝異常的鑑別診斷。

附件：[胰島素成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/11/24	非類固醇消炎藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Tonec 100mg, Cataflam 25mg, Diclofenac SR 100mg, Voren 75mg/amp, 12.5 mg/sup, Lonine200mg, Lacoza SR 400mg, Idofen 20mg/ml, Indoy 25 mg, Keto10 mg; 30 mg/amp, Ponstan 250 mg, Seladin250 mg, Celebrex 200 mg, Arcoxia 60 mg, Mobicam15 mg
-----------------	--

1. 美國 FDA 發布警訊，懷孕 20 週左右或以上之孕婦使用非類固醇消炎藥品 (NSAIDs) 可能造成胎兒出現罕見但嚴重的腎臟問題，使得胎兒周圍的羊水量低下，並可能造成併發症。NSAIDs 通常用於緩解疼痛及退燒，此類藥品包含 aspirin、ibuprofen、naproxen、diclofenac 及 celecoxib 等成分。在孕期約 20 週後，胎兒的腎臟會製造大部分羊水，因此若腎臟出現問題可能會導致羊水量低下。羊水可以提供胎兒緩衝的環境，並幫助胎兒肺部、消化系統與肌肉的發育。
2. 美國 FDA 回顧醫學文獻及不良事件通報資料庫 (FAERS) 中與孕期使用 NSAIDs 發生胎兒羊水量過低 (oligohydramnios) 或出現腎臟問題之相關案例。大部分案例顯示羊水量過低大部分被發現於第三孕期，但也有多數案例顯示羊水量過低之情形於孕期 20 周左右發生，羊水量低下之情形約在使用 NSAIDs 後 48 小時到數週不等被檢測出來。多數案例中，停用 NSAIDs 後 3 至 6 天羊水量低下之情形會恢復正常，然而當再次使用同一成分之 NSAIDs 後又會再發生同樣情形。
3. 醫學文獻中有關新生兒發生腎衰竭之案例報告顯示，其胎兒在子宮內暴露於 NSAIDs 之時間從 2 天至 11 天不等，有 20 名新生兒案例在子宮內暴露於 NSAIDs 之情況下於出生第一天即出現腎功能不全，其嚴重程度差異很大，從 3 天內可恢復正常至持續出現無尿到需要透析或輸血。11 件死亡案例中有 8 名新生兒與腎衰竭或由透析導致之併發症有直接因果關係。
4. 截至 2017 年 7 月 21 日止，FAERS 共接獲 35 例孕婦使用 NSAIDs 發生胎兒羊水量過低或腎功能障礙之通報案例，皆為嚴重案件。其中 5 例新生兒死亡通報案件均與新生兒腎衰竭相關。所有案

件均與孕期使用 NSAIDs 發生羊水過少或新生兒腎功能不全具時序關聯性，羊水過少的情形最早發生於孕期 20 週。其中 11 件案例在停用 NSAIDs 後羊水量低下的情形恢復正常。

5. 美國 FDA 正採取以下措施：

● 處方類 NSAIDs

修訂仿單以包含有關胎兒之腎臟問題會導致羊水量低下之風險相關敘述。並建議懷孕 20 週或以上之孕婦避免使用 NSAIDs，而非現行仿單中所刊載之孕期 30 週以上避免使用。在孕期約 30 週時使用 NSAIDs 可能會導致胎兒出現心臟問題。若醫療專業人員認為病人有必要在孕期 20 至 30 週時使用 NSAIDs，則應限制以最低有效劑量及最短期間治療。仿單修訂內容亦包含若 NSAIDs 的治療時間超過 48 小時，醫療專業人員應考慮使用超音波監測羊水狀態。

● 用於成人的非處方類 NSAIDs

修訂仿單以包含上述新增之風險資訊。此類藥品現行仿單已刊載避免於孕期最後 3 個月內使用 NSAIDs 之警語，因其可能會導致胎兒出現問題或於分娩時出現併發症，現行仿單已建議孕婦與哺乳婦女在使用此類藥品前先諮詢醫療專業人員。

● 上述建議並不包括在孕期任何時候在醫療專業人員的指示下使用 81 mg 的低劑量 aspirin 治療某些與妊娠相關的情況。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 NSAIDs 藥品許可證共 1287 張，其中醫師處方藥品許可證共 929 張，醫師藥師藥劑生指示藥品共 358 張，其中文仿單分別刊載之情形如下：

(1) 醫師處方藥品:刊載「第三期孕期會增加胎兒動脈導管過早閉合的風險」、「孕婦從妊娠 30 週開始應避免使用 NSAIDs」、「懷孕後期應避免使用，因可能會導致動脈導管過早閉鎖」等相關警語。

(2) 醫師藥師藥劑生指示藥品:於「使用上注意事項」處刊載有以下情形者，使用前請洽醫師診治：「孕婦、計畫懷孕或可能懷孕婦女及哺乳婦」。

(3) 醫師處方藥品及醫師藥師藥劑生指示藥品均未刊載懷孕 20 週以上之孕婦避免使用 NSAIDs 及可能導致羊水量低下之風險。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 懷孕 20 週或以上之孕婦使用 NSAIDs 可能會導致胎兒腎功能障礙並導致羊水過少。羊水量低下之情形通常於停止使用 NSAID 後恢復正常。

2. 依現行仿單建議，應避免處方含 NSAIDs 藥品於妊娠 30 週以上之孕婦，因可能導致胎兒動脈導管過早閉合的風險。

3. 若有必要於孕期 20 至 30 週期間使用 NSAIDs，應盡可能限制以最低有效劑量及最短期間治療。若孕婦於使用 NSAIDs 期間發生羊水過少之情形，應停用 NSAIDs 並追蹤其臨床徵狀。

附件:[非類固醇消炎藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/11/26	Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Colchicine 0.5mg
-----------------	---

1. 全國藥物不良反應通報中心接獲數例嚴重腎功能不全病人疑似使用 colchicine 導致全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等嚴重不良反應通報案例，其中包含死亡及危及生命之案例。查部分案例係因併用強效 CYP3A4 抑制劑如 clarithromycin 或 p-glycoprotein 抑制劑如 amiodarone 等藥品而產生交互作用，導致 colchicine 毒性反應。

2. 腎功能不全病人因腎清除率下降，使得 colchicine 血中濃度增加，可能導致嚴重不良反應，建議此類病人需依腎功能調整使用劑量。對於肝功能不全或併用具交互作用藥品者，也應審慎投與並

適時調整使用劑量。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 考量國內曾接獲使用含 colchicine 成分藥品導致嚴重不良反應之通報案例，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：含 colchicine 成分藥品應依使用族群（包含一般族群、肝腎功能不全及併用交互作用藥品者）調整使用劑量。另，由於兒童及青少年療效及安全性尚未建立，故不建議含 colchicine 成分藥品使用於兒童及青少年。
2. 為保障民眾用藥安全，本署已要求國內含 colchicine 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布風險溝通表提醒醫療人員該藥品應依使用族群（包含一般族群、肝腎功能不全及併用交互作用藥品者）調整使用劑量。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 腎功能不全病人使用 colchicine 可能導致嚴重不良反應，如全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等，國內亦曾接獲因而導致死亡或危及生命之通報案例。對於治療此類病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），依腎功能調整劑量或調整重複療程之次數與間隔，並進行密切監測。
2. 對於治療嚴重肝功能不全病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），考量調低劑量、重複療程次數或考慮其他替代療法。輕至中度肝功能不全病人雖無需調整劑量，但應審慎投與並密切監控用藥期間之不良反應情形。
3. 考量兒童及青少年療效及安全性尚未建立，故不建議含 colchicine 成分藥品使用於兒童及青少年。
4. Colchicine 經由 CYP3A4 與 p-glycoprotein 代謝與運輸，病人若使用 colchicine 前 14 天內曾使用強效、中效 CYP3A4 抑制劑或 p-glycoprotein 抑制劑亦需調整 colchicine 之使用劑量。

附件:[Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/12/03

Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

院內品項：Cinolone 250mg tab, Ciproxin 200mg iv, Cravit 500mg tab; 250mg iv, Avelox 400mg iv, Dolcol 250mg tab

1. 近期一份流行病學研究的結果顯示，使用全身作用型 fluoroquinolone 類藥品相較於使用其他抗生素 (amoxicillin 或 azithromycin) 的病人，約增加 2 倍導致二尖瓣和主動脈瓣閉鎖不全之風險。
2. 曾接獲數例疑似使用 fluoroquinolone 類藥品的病人導致心臟瓣膜閉鎖不全（可能影響任一心臟瓣膜）的通報案例，並經醫學證實其與用藥之因果關聯為極有可能 (probable) 或可能 (possible)。這些資料顯示 fluoroquinolone 類藥品可能導致心臟瓣膜閉鎖不全。
3. 此外，一份實驗研究指出，主動脈肌纖維母細胞（取自主動脈病變（包含主動脈閉鎖不全）病人）暴露於 ciprofloxacin 下會導致膠原蛋白降解。此項發現提供 fluoroquinolone 類藥品與引起結締組織降解、心臟瓣膜閉鎖不全之相關見解，而膠原蛋白降解作用亦被認為是 fluoroquinolone 類藥品可能引起肌腱和主動脈相關疾患的原因。
4. 可能增加心臟瓣膜閉鎖不全的風險因子包含先天性或曾有心臟瓣膜相關疾病病史、結締組織疾患 (如 Marfan syndrome 或 Ehlers-Danlos syndrome)、透納氏症候群 (Turner Syndrome)、貝賽特氏症 (Behcet's disease)、高血壓、類風溼性關節炎和感染性心內膜炎等。
5. EMA 經評估現有證據後，認為 fluoroquinolone 類藥品可能增加心臟瓣膜閉鎖不全風險，故建議全身作用型及吸入型 fluoroquinolone 類藥品用於心臟瓣膜閉鎖不全的高風險族群，應於審慎評估臨床風險效益及考量其他治療選項後才能使用。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 fluoroquinolone 類藥品成分包含 levofloxacin、ciprofloxacin、moxifloxacin、norfloxacin、ofloxacin、gemifloxacin 及 pefloxacin 等共 111 張藥品許可證，其中文仿單皆未刊載心臟瓣膜閉鎖不全之相關安全資訊。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 全身作用型 fluoroquinolone 類藥品可能增加心臟瓣膜閉鎖不全風險。
2. 可能誘發心臟瓣膜閉鎖不全的臨床情況包含先天性或曾有心臟瓣膜相關疾病病史、結締組織疾患(如 Marfan syndrome 或 Ehlers-Danlos syndrome)、透納氏症候群 (Turner Syndrome)、貝賽特氏症 (Behcet's disease)、高血壓、類風溼性關節炎和感染性心內膜炎等，建議使用全身作用型 fluoroquinolone 類藥品於上述高風險族群時，應先審慎評估臨床風險效益及考量其他治療選項後再使用。
3. 應指導病人若出現任何心臟瓣膜閉鎖不全相關症狀，如急性呼吸困難、新發作的心悸、或出現腹部/下肢水腫情況時，應立即尋求緊急醫療協助。

附件:[Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/12/15 | **Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表**
院內品項：Wellbutrin XL 150mg

1. 近期歐洲回顧 bupropion 的安全性資料後指出，至少有 8 件血清素症候群的案例（可能會危及生命的情況）被認為是由 bupropion 及血清素作用藥品間可能的交互作用而導致。另有 6 件案例具充足證據顯示與 bupropion 使用過量有關，多數為病人蓄意使用超過處方之劑量。
2. 血清素症候群為一種血清素活性被過度激化的醫源性障礙(iatrogenic disorder)，其潛在機轉涉及 5-HT1A 受體的過度刺激。通常發生於同時使用或在沒有足夠的藥品洗除期間 (washout period) 狀況下接續使用 2 種或多種不同藥理作用的血清素作用藥品。然而，血清素症候群亦可能與使用單一血清素作用藥品有關，特別是在高劑量使用下。
3. 血清素症候群的徵兆與症狀可能包括精神狀態改變（如：躁動、幻覺、昏迷）、自律神經失調（如：心搏過速、血壓不穩定、體溫過高）、神經肌肉異常（如：反射亢進、動作失調、僵直）及腸胃道症狀（如：噁心、嘔吐、腹瀉）。若疑似發生血清素症候群，應根據症狀之嚴重程度考慮降低 bupropion 劑量或停藥。
4. 英國已更新含 bupropion 成分藥品仿單及病人用藥說明書以包含 bupropion 併用血清素作用藥品（如：選擇性血清素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)或血清素與正腎上腺素回收抑制劑(serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRIs)）可能具血清素症候群風險之相關警語。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 bupropion 成分藥品之許可證共 13 張，其中文仿單於「藥物交互作用」處刊載「雖然 bupropion 不會被 CYP2D6 同功酶代謝，人類 P450 的體外研究卻已證實，bupropion 及 hydroxybupropion 是 CYP2D6 途徑的抑制劑。一項人體藥物動力學研究顯示，投予 bupropion 使得 desipramine 的血中濃度升高。直到投與最後一劑 bupropion 後至少 7 天，仍然有這種作用。因此本品與主要由這種同功酶代謝的藥物併用時（例如某些乙型阻斷劑、抗心律不整劑、選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)、三環抗憂鬱劑、抗精神病劑），這些併用的藥物必須由最低劑量開始。如果將本品加入原先已經接受由 CYP2D6 代謝之藥物治療的病人，則必須考慮降低既有藥物的劑量，特別是治療指數狹窄之藥物」，惟未刊載「bupropion 併用 serotonergic drugs（例如 SSRIs 或 SNRI）可能導致 serotonin syndrome」之相關安全資訊。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 曾有血清素症候群案例被報導與合併使用 bupropion 及其他血清素作用藥品(例如 SSRIs 或 SNRIs) 有關。
2. 若臨床上需合併處方含 bupropion 成分藥品與其他血清素作用藥品時，建議採取以下措施：

勿超過建議之使用劑量。

提醒病人於治療開始及任何劑量變化時可能會出現血清素症候群的輕微症狀，若出現相關症狀須尋求醫療協助。

3. 若病人疑似出現血清素症候群，應根據症狀的嚴重程度降低 bupropion 劑量或停藥。

附件:[Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/12/08 **Niraparib 成分藥品安全資訊風險溝通表**
院內品項：無

1. 近期一份含 niraparib 成分藥品安全資訊評估報告中顯示曾有使用該成分藥品後發生嚴重高血壓之案例報告，其中包含發生罕見高血壓危象 (hypertensive crisis) 不良反應 (發生率可能達 1/1000)，該不良反應最早可能於開始 niraparib 治療第一個月內發生。
2. 該評估報告亦顯示曾有 5 例發生可逆性後腦病變症候群(PRES)之罕見案例(發生率可能達 1/1000)，其中 2 例來自臨床試驗，另 3 例來自上市後使用經驗。在 5 名案例中，有 4 名具有嚴重高血壓之不良反應，有 3 名於開始治療之第一個月期間發生 PRES。目前對於曾使用該成分藥品後發生 PRES 的病人，再次使用含 niraparib 成分藥品治療之安全性仍未知。
3. 英國 MHRA 已依據此份評估報告修訂產品仿單之警語內容，將高血壓危象和可逆性後腦病變症候群增列為罕見不良反應，且建議更頻繁地監測血壓，特別是在治療初期 (用藥的第一年期間，前兩個月至少應每周監測血壓，而後為每月監測；用藥一年後則應定期監測)。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 niraparib 成分藥品製劑許可證共 1 張，其中文仿單於「警語及注意事項」處刊載「對心血管的影響：接受治療的病人曾發生高血壓及高血壓危象。在試驗 1 (NOVA) 中，接受治療的病人發生第 3-4 級高血壓的比例為 9%，相較於接受安慰劑治療病人為 2%。低於 1% 的病人因高血壓而停藥。在治療期間，第 1 年每月監測一次血壓及心跳速率，之後定期監測。密切監測心血管疾病病人，特別是冠狀動脈功能不足、心律不整、高血壓。如果有必要，可使用降血壓藥物治療高血壓，並調整 niraparib 藥品的劑量」；於「不良反應」處刊載「高血壓」；惟中文仿單中未刊載「可逆性後腦病變症候群」相關安全性資訊。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 曾有使用含 niraparib 成分藥品後發生高血壓、高血壓危象和可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 之案例報告。醫療人員於處方前應告知病人使用該成分藥品之風險及審慎評估其臨床效益及風險，並提醒病人如出現如癲癇、頭痛、意識改變、視覺障礙、皮質性失明等情形，應立即回診告知醫療人員。
2. 建議於使用含 niraparib 成分藥品治療期間，第 1 年每月監測一次血壓及心跳速率，之後定期監測。密切監測心血管疾病病人，特別是冠狀動脈功能不足、心律不整、高血壓。如果有必要，可使用降血壓藥物治療高血壓，並調整 niraparib 藥品劑量。
3. 若病人出現高血壓無法藉由降血壓藥品達有效控制、高血壓危象，或發生可逆性後腦病變症候群時，應停藥並給予適當臨床處置。

附件:[Niraparib 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/12/15 **Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表**
院內品項：無

1. EMA 近期回顧含 fingolimod 成分藥品之安全性資料，除接獲曾有 3 例使用該成分藥品治療之病人發生肝衰竭進而需進行肝臟移植之通報案例，亦接獲其他具臨床意義之肝損傷通報案例，其肝損傷症狀，包含顯著的血清肝臟酵素上升及膽紅素上升等，而該等不良反應最早可能在首次給藥的 10 天後發生，亦可能於長期使用後發生。
2. 在上市前臨床試驗床試驗期間，接受含 fingolimod 成分 0.5 毫克藥品治療的成人病人有 8% 出現肝臟轉胺酶(ALT)上升超過正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 的 3 倍或以上，有 1.8% 出現 ALT 上升超過正常值上限的 5 倍。當病人 ALT 上升超過正常值上限 5 倍時應停藥，且部分病人於停藥

後再次使用含 fingolimod 成分藥品治療會再次發生 ALT 上升，顯示該不良反應與該成分藥品間具相關性。

3. 含 fingolimod 成分藥品非常常見之不良反應，但依據近期接獲通報案例之嚴重情形，EMA 將強化該成分藥品仿單中有關肝功能監測和停藥標準之建議以降低 DILI 風險：

- 在開始治療前、治療期間的第 1、3、6、9 及第 12 個月應執行肝功能檢查（包含血清膽紅素），且之後應定期監測肝功能至停藥後的 2 個月。
- 若無臨床症狀，但肝臟轉胺酶檢驗值：
 - ◇ 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限且未伴隨膽紅素上升時，應更頻繁監測肝功能（包含血清膽紅素及鹼性磷酸酶）。
 - ◇ 至少 5 倍正常值上限或至少 3 倍正常值上限且伴隨膽紅素上升時，應停藥。若病人的肝功能檢驗值回復正常，於審慎評估風險效益後可考慮重新使用含 fingolimod 成分藥品進行治療。
- 若出現疑似肝功能障礙的臨床症狀：
應即時確認肝臟酵素和膽紅素值，若確認有顯著肝損傷時應停藥。除非病人的肝損傷症狀和徵候證實有合理的替代病因，否則不應再次使用該成分藥品治療。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 fingolimod 成分藥品許可證共 2 張，許可證持有商皆為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單刊載如下：

i. 「禁忌症」：「重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)」。

ii. 「警語及注意事項」刊載「對肝臟的影響：接受 Gilenya 治療的病人可能會有肝臟酵素的上升(ALT, GGT, AST)。在開始使用 Gilenya 治療前，需有近期的(例如 6 個月內)轉胺酶(transaminase)及膽紅素血中濃度的報告。在臨床試驗期間，8%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的成人病人出現肝臟轉胺酶濃度上升正常值上限 (ULN) 的 3 倍或以上，接受安慰劑的受試者則為 1.9%。1.8%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人和 0.9%接受安慰劑的受試者，出現肝臟轉胺酶濃度上升正常值上限 (ULN) 的 5 倍。有些病人重新接受 Gilenya 治療時，會再出現肝臟轉胺酶濃度上升，認為與治療藥品有關。大多數的血中肝臟轉胺酶濃度上升，發生在 6- 9 個月內。在停止 Gilenya 治療後約 2 個月內，血清轉胺酶濃度就會回到正常範圍內。病人若有肝臟功能障礙的症狀時，例如不明原因的噁心，嘔吐，腹痛，疲倦，食慾不振，或黃疸及/ 或出現深色尿液，應監測肝臟酵素的濃度。若有明顯的肝臟損害時，應停止 Gilenya 治療。曾患有肝臟疾病的病人，服用 Gilenya 治療時，可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。」。

iii. 「不良反應」刊載「肝臟酵素濃度上升 (ALT, GGT, AST)：很常見」及「肝功能：接受 Gilenya 治療的病人可能會有肝臟酵素的上升(ALT, GGT, AST)。在臨床研究中，分別有 8.0%及 1.8%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的受試者出現無症狀的血中肝臟轉胺酶濃度上升超過正常值上限(ULN) 3 倍及 5 倍。大多數的血中肝臟轉胺酶濃度上升，發生在 6~ 9 個月內。在停止 Gilenya 治療後約 2 個月內，ALT 就會回到正常範圍內。少數受試者出現 ALT 上升超過正常值上限 5 倍且繼續使用 Gilenya 治療，其升高的 ALT 約在 5 個月內回到正常範圍內」。

iv. 「使用於特殊族群」刊載「肝功能不全：Fingolimod 在重度肝功能不全病人的暴露量會增加一倍，而非 fingolimod-phosphate。重度肝功能不全的病人不可使用本品。輕度至中度肝功能不全病人無需調整劑量」。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療的病人發生急性肝衰竭而需肝臟移植以及具臨床意義之肝損傷案例。

2. 含 fingolimod 成分藥品禁用於重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的病人。

3. 在開始使用含 fingolimod 成分藥品治療前，需有近期的(例如 6 個月內)轉胺酶及膽紅素血中濃度的報告。

4. 病人若有肝臟功能障礙的症狀時，例如不明原因的噁心，嘔吐，腹痛，疲倦，食慾不振，或黃疸及/或出現深色尿液，應監測肝臟酵素的濃度。若有明顯的肝臟損害時，應停止該成分藥品治療。曾患有肝臟疾病的病人，服用該成分藥品治療時，可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。
5. 應告知病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等，應立即回診尋求醫療協助。

附件 [Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期 2020/12/31 **Dimethyl fumarate 成分藥品安全資訊風險溝通表**
院內品項：無

1. 進行性多灶性白質腦病 (PML) 是一種由 JC 病毒 (John-Cunningham virus, JCV) 伺機性感染所引發之嚴重疾病，可能導致死亡或嚴重失能，其危險因子包含免疫系統改變或減弱。
2. 在超過 475,000 名使用含 dimethyl fumarate 成分藥品治療之病人中，有 11 名個案發生 PML 之不良反應，這些病人都被發現其絕對淋巴球計數 (absolute lymphocyte count, ALC) 減少，其中 3 案是為輕度淋巴球減少，8 案為中至重度淋巴球減少，而淋巴球減少是導致 PML 發生之危險因子。
3. 歐盟 EMA 鑑於病人於輕度淋巴球減少 (淋巴球計數 $\geq 0.8 \times 10^9/L$ 且低於正常值下限) 情況下亦出現 PML 之不良反應，故更新該成分藥品使用建議如下：
 - 含 dimethyl fumarate 成分藥品禁止使用於疑似或確診為 PML 的病人。
 - 若病人有重度淋巴球減少 (淋巴球計數 $< 0.5 \times 10^9/L$) 的情形，不應使用含 dimethyl fumarate 成分藥品進行治療。
 - 若病人的淋巴球計數低於正常範圍，在開始使用該成分藥品治療前應先對於可能的原因完成徹底的評估。
 - 對於重度淋巴球減少 (淋巴球計數 $< 0.5 \times 10^9/L$) 持續超過 6 個月的病人，應停用含 dimethyl fumarate 成分藥品。
 - 若確認病人發生 PML，須永久停用含 dimethyl fumarate 成分藥品。

◎ 食品藥物管理署說明：

一、經查，我國核准含 dimethyl fumarate 成分藥品許可證共 2 張，許可證持有商為衛采製藥股份有限公司，其現行中文仿單刊載如下，惟未刊載「Dimethyl fumarate 禁用於疑似或確認為 PML 的病人」等。

(一) 「特殊警語和使用注意事項」：

1. 血液/實驗室檢驗：

- (1) 接受 Tecfidera 治療的病人可能發展為嚴重的長期淋巴細胞減少。
 - (2) 開始使用 Tecfidera 治療前，必須做完現時的全血細胞計數檢查-包含淋巴細胞。如果淋巴細胞計數被發現低於正常範圍，在開始使用 Tecfidera 治療前，應先對於可能的原因完成徹底的評估。
 - (3) 開始治療後，每三個月必須做包含淋巴細胞的全血細胞計數檢查。對於淋巴細胞計數低於 $0.5 \times 10^9/L$ 持續超過 6 個月的病人，應考慮中斷 Tecfidera 治療。
 - (4) 如果儘管淋巴細胞計數持續低於 $0.5 \times 10^9/L$ 而仍繼續治療，建議提高警覺。淋巴細胞計數應被密切關注直到病人復元。在病人復元且缺少其它可供選擇的治療方式時，是否要在治療中止之後重新開始 Tecfidera 的治療，應根據臨床判斷來做決定。應評估淋巴細胞計數大於或等於 $0.5 \times 10^9/L$ 且低於 $0.8 \times 10^9/L$ 達 6 個月以上之患者利益/風險。
2. 進行性多灶性白質腦病 (PML)：在中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下，PML 案例曾發生於含 dimethyl fumarate 成分藥品以及其它含有 fumarates 的藥品。
 3. 感染：如果治療持續於中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下，不可排除會有包含進行性多灶性白質腦病 (PML) 等伺機性感染的風險。

(二) 「不良反應」刊載「進行性多灶性白質腦病 (PML)：頻率未知」及「PML 曾發生於中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下」。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 開始使用含 dimethyl fumarate 成分藥品治療前，必須做完現時的全血細胞計數檢查-包含淋巴細胞。如果淋巴細胞計數被發現低於正常範圍，在開始使用 Tecfidera 治療前，應先對於可能的原因完成徹底的評估。
2. 於開始治療後，每三個月必須做包含淋巴細胞的全血細胞計數檢查。對於淋巴細胞計數低於 $0.5 \times 10^9/L$ 持續超過 6 個月的病人，應考慮中斷治療。
3. 如果儘管淋巴細胞計數持續低於 $0.5 \times 10^9/L$ 而仍繼續治療，建議提高警覺。若病人的淋巴球計數持續大於或等於 $0.5 \times 10^9/L$ 且低於 $0.8 \times 10^9/L$ 超過 6 個月，建議重新評估其臨床效益及風險。
4. 當病人出現疑似為 PML 的症狀或徵候時，應停用含 dimethyl fumarate 成分藥品並進行適當的診斷評估；若確認病人發生 PML，建議永久停用該成分藥品。
5. 應告知病人含 dimethyl fumarate 成分藥品可能會發生 PML 風險，並指導病人若出現任何神經學障礙相關的症狀或徵候，例如單側身體無力、遲緩、視覺、認知或記憶變化、方向感混淆及人格改變持續數天以上等，應立即回診尋求醫療協助。另建議病人可告知伴侶或照護者有關正在接受的治療，因為他們可能會注意到病人本身沒有意識到的症狀。

附件: [Dimethyl fumarate 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

詳細內容，請自行至本院 KM-衛生福利部公告藥品警訊專區查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=13327>

肆、專題一

川崎氏症的藥物治療

梅僑恩藥師

一、前言

首例川崎氏症是由日本人川崎富作於 1961 年發現。目前病因仍不確定。亞洲地區的疾病盛行率較高，男性：女性約 1.5：1，主要影響小於 5 歲的病人，6 個月~1 歲的嬰兒發生率最高，是嬰幼兒發生血管炎的常見原因之一¹。川崎氏症目前無預防方法，治療以藥物治療為首選。

二、川崎氏症的病程與診斷標準

1. 病程

病人會先出現非特異性的症狀（腹痛、咳嗽……等等），7~10 天後開始發燒（ $>39^{\circ}C$ to $40^{\circ}C$ ），進入急性發病期。發燒後 2~3 天內眼睛結膜出現充血症狀，發燒 5 天內口腔粘膜和嘴唇會呈現乾裂、泛紅，且可能出現咽喉紅腫及草莓舌，手掌及腳底會發紅、浮腫，在 2~3 週後手指、腳趾頂端會有脫屑、脫皮的情形¹。

亞急性期，即發病後 10~21 天左右，會出現心臟及關節的症狀。大約 30% 的川崎氏症患者，在診斷時發現了冠狀動脈擴張。大約 7.5% 至 25% 的川崎氏症患者患有關節炎，常侵犯的關節有髖關節、膝關節、踝關節、腕關節等，關節炎是自限性的且不會變形²。

2. 診斷標準

根據 1967 年川崎富作訂立的臨床診斷標準，病人發燒五天後，若以下 5 項中有 4 項以上符合，即可診斷為典型的川崎氏症²。

- (1) 頸部淋巴結腫大，直徑大於 1.5 公分
- (2) 皮膚多樣性紅疹或卡介苗注射處發紅
- (3) 咽喉發炎或合併草莓舌或嘴唇紅腫乾裂
- (4) 雙眼非化膿性結膜炎
- (5) 四肢末端紅腫或脫皮、肛門脫皮

有約 15% 的川崎氏症未能符合上述標準，稱為非典型川崎氏症。美國心臟協會與美國兒科醫學會 2017 年在川崎富作訂立的臨床診斷標準中加入了非典型川崎氏症的診斷標準¹。

3. 川崎氏症的藥物治療

美國心臟協會與美國兒科醫學會 2017 治療指引：初始治療為 aspirin（80~100 毫克/公斤/

天，分為一天四次，日本用 30~50 毫克/公斤/天) 與靜脈給予免疫球蛋白 (Intravenous immune globulin, 簡稱 IVIG) (2 克/公斤, 單一劑量, 給予 10~12 小時) 併用¹。患者退燒達 48 小時後, 改用低劑量的 aspirin, 每天 3~5 毫克/公斤, 使用 6~8 週, 但若在檢查中發現冠狀動脈異常, 則要長期服用低劑量的 aspirin 防止血栓¹。

經評估具有 IVIG resistance 的病人建議在初始治療中加上全身性類固醇^{3,8}。目前全身性類固醇的用法仍無統一的方案³。

針對台灣兒童 IVIG resistance 的危險因子, 可利用 formosa score 進行評分, 總分達 3 分即可認為有 IVIG resistance⁴。

2 分: 嗜中性球 ≥ 60%

1 分: 淋巴結腫大、白蛋白 < 3.5 克/分升

一般在發病後十天內 IVIG 治療效果最好¹, 但是發病後 4 天內 IVIG 較容易發生 IVIG resistance⁵。如果在第十天後才診斷為川崎氏症, 仍應接受 IVIG 及 aspirin 治療¹。

接受第一劑 IVIG 後的 36 小時~2 週內出現持續性或反覆高燒, 稱為頑固型川崎氏症 (Refractory Kawasaki Disease)¹。一旦復發, 需再次接受 IVIG 及 aspirin 治療, 且要搭配類固醇⁶。

三、藥物個論

1. 免疫球蛋白 (Immune globulin)

作用機轉目前不確定¹。在患病的前 10 天內, 通過靜脈注射免疫球蛋白 (Intravenous immunoglobulin, IVIG) 治療, 與未使用 IVIG 治療的兒童相比, 可顯著降低冠狀動脈異常的患病率¹。接受 IVIG 治療的兒童, 川崎氏症的死亡率極低, 介於 0.1~0.3%¹。大部份患者 IVIG 完畢後的 36 小時內, 其發燒、紅疹會漸漸消退, 紅血球沉降速率也會下降¹。

台灣健保給付:

需符合典型川崎氏症診斷標準, 或只符合三項臨床症狀, 但心臟超音波有冠狀動脈病變。

IVIG 限

(1). 區域醫院(含)以上教學醫院使用)

(2). 具有小兒心臟醫師證書之小兒科醫師, 並有小兒心臟超音波儀器之醫院實施

(3). 病發十天內使用

2. 阿斯匹靈 (aspirin)

因其抗發炎作用和抗血小板作用, 是最早用於川崎氏症的治療方法之一。但是, 尚不清楚是否添加 aspirin 比單獨使用 IVIG 能夠提供更大的抗發炎作用¹。

在台灣的一項回溯型研究中, 患有川崎氏症的兒童分成兩組, 一組是初始治療使用 >30 毫克/公斤/天的 aspirin 直到發燒消退, 然後接受 3~5 毫克/公斤/天的 aspirin (n=305), 另一組是初始治療就開始使用 3~5 毫克/公斤/天的 aspirin (n=546)。兩組在 IVIG resistance、冠狀動脈病變的形成或住院時間方面無顯著差異⁷。

主要需特別注意的副作用是雷氏症候群 (Reye's Syndrome)¹, 因此建議針對 6 個月以上的兒童, 每年施打流感疫苗, 對於長期使用大劑量 aspirin 的兒童尤其重要。

3. 糖皮質素 (Glucocorticoids)

因其抗發炎作用, 早在 IVIG 之前, aspirin 就已經用於川崎氏症¹。一項隨機, 開放式, 盲法試驗對 248 位具有高 IVIG resistance 的重度川崎氏症日本患者進行研究, 發現按照“RAISE”方案使用 prednisolone 治療的患者的冠狀動脈異常比起單獨使用 IVIG 和 aspirin 治療明顯降低 (3% vs 23%)⁸。

使用糖皮質素較需注意的是的心搏過緩, 在一項針對 176 名嚴重川崎氏症患者的日本回溯型隊列研究中, 2012 年 2 月合併 IVIG 與 prednisolone 的患者的的心搏過緩的發生率顯著高於在此日期前單獨使用 IVIG 的發生率 (79% vs 7%)⁹。

四、後續追蹤

根據臨床指引, 如果沒有冠狀動脈擴大, 在 4~6 週之後就不需要再接受兒童心臟科追蹤, 定期評估心血管疾病即可¹⁰。

第一級：任何階段皆沒有冠狀動脈變化

可不用服藥，作息無限制，每五年回診追蹤一次。

第二級：得病時曾有冠狀動脈擴張，但已恢復正常

同第一級，但每三到五年追蹤一次。

第三級：有一個冠狀動脈瘤<4 毫米 (Z score +2.5 至 5)

服用 aspirin 直到動脈瘤消失，運動量須限制，一年追蹤一次。

第四級：有一個以上冠狀動脈瘤 4 至 8 毫米 (Z score +5 至 10) 或很多個

服用 aspirin+warfarin (控制 INR: 1.5~2)，運動量須限制，至少半年追蹤一次。

第五級：有一個以上冠狀動脈瘤>8 毫米 (Z score >10) 或攝影發現冠狀動脈阻塞者

服用 aspirin+warfarin+beta blocker，運動量須限制，至少半年追蹤一次。

五、結論

川崎氏症是影響兒童日後發展為後天心臟病的重要原因之一，發病原因目前仍未被確定，及早確診，及早治療可以改善預後。初始藥物治療使用 IVIG 以及 aspirin，如果有 IVIG resistance，則需再加上全身性類固醇，而出院後也須依照醫囑，定時回診追蹤及服藥。

參考資料：

1. McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., ... & Pahl, E. (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, *135*(17), e927-e999.
2. Robert, S. Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 20, 2021.)
3. Robert, S. Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 20, 2021.)
4. Lin, M. T., Chang, C. H., Sun, L. C., Liu, H. M., Chang, H. W., Chen, C. A., ... & Wu, M. H. (2016). Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, *115*(5), 350-355.
5. Muta, H., Ishii, M., Egami, K., Furui, J., Sugahara, Y., Akagi, T., ... & Matsuishi, T. (2004). Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *The Journal of pediatrics*, *144*(4), 496-499.
6. Robert, S. Kawasaki disease: Refractory Kawasaki disease. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 20, 2021.)
7. Kuo, H. C., Lo, M. H., Hsieh, K. S., Guo, M. M. H., & Huang, Y. H. (2015). High-dose aspirin is associated with anemia and does not confer benefit to disease outcomes in Kawasaki disease. *PloS one*, *10*(12), e0144603.
8. Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., Takeuchi, K., Nakamura, T., Arakawa, H., ... & Morikawa, A. (2012). Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet*, *379*(9826), 1613-1620.
9. Nagakura, A., Morikawa, Y., Sakakibara, H., & Miura, M. (2017). Bradycardia associated with prednisolone in children with severe Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, *185*, 106-111.
10. 林銘泰. (2014, October). 川崎症的小兒心臟科醫師觀點. https://epaper.ntuh.gov.tw/health/201410/child_1.html. (Accessed on January 20, 2021.)

專題二

簡述偏頭痛的新穎預防治療：降鈣素基因相關胜肽阻斷劑(CGRP antagonists)

吳佩真藥師

一、前言

偏頭痛的治療可分為兩個層面，一是急性發作時緩解疼痛，另一是針對慢性反覆頭痛的預防治療。每月頭痛發作超過 15 天、且每月至少 8 天有偏頭痛相關的症狀，稱為慢性偏頭痛。偏頭痛全球盛行率約 10-15 %，其中約有 2 % 具慢性偏頭痛的傾向。偏頭痛發作時可能影響到病人的工作與日常生活，除了頭痛症狀外，偏頭痛與憂鬱症、泛焦慮症、失眠等精神疾病有所謂的共病症(comorbidities)，即偏頭痛患者可能併有一到兩種以上的身心相關症狀，因此增加了治療上的難度。臨床-發現有數十年病史的慢性或偶發性偏頭痛患者，對於偏頭痛的藥物(例如：鈣離子通道阻斷劑、β 受體阻斷劑、抗憂鬱藥物、傳統抗癲癇藥物等) 已出現療效不足的情形。近年藥廠發展出單株抗體-降鈣素基因相關胜肽阻斷劑 (calcitonin gene related peptide antagonists, CGRP antagonists)，用於成人偏頭痛的預防治療，是飽受疾病困擾的偏頭痛患者的一大福音。

二、機轉介紹

CGRP antagonists 是一種治療慢性偏頭痛的標靶藥物，作用機轉可由偏頭痛的致病因素來了解。偏頭痛最知名的兩個學說分別是：三叉神經血管系統 (trigeminovascular system) 與皮質擴散

抑制路徑 (cortical spreading depression)，兩條生理路徑都與神經傳遞物質-血清素或神經胜肽物質相關，而神經胜肽物質之中有一種稱為降鈣素基因相關胜肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)。當偏頭痛的誘發因子產生時，生成了頭痛的痛覺傳遞，刺激痛覺訊息整合的中樞-視丘，接著活化視丘附近的三叉神經血管系統，使三叉神經突觸末端釋放出更多的 CGRP，進而作用在大腦顱內的血管平滑肌，使血管擴張、發炎物質增加，引起偏頭痛的一連串症狀。而另一條皮質擴散抑制路徑也與三叉神經血管系統相關，也是受到外在刺激時，引起大腦枕葉區附近的皮質不正常活化，產生一些電解質不平衡 (如:鉀離子細胞外濃度增加) 及神經傳遞物質的變化 (如:血清素的減少與神經胜肽物質的增加)，間接活化周遭的三叉神經血管系統，而放大痛覺的訊號，最後導致偏頭痛的發作。藥廠根據這些偏頭痛致病因素而研發出兩大類藥物：降鈣素基因相關胜肽阻斷劑 (CGRP antagonists) 與降鈣素基因相關胜肽受器阻斷劑 (anti-CGRP receptor antibodies)，都是可以抑制痛覺的下游傳遞，以減少訊號放大，降低偏頭痛的發作。

三、臨床使用

CGRP antagonists 與以往的偏頭痛預防治療藥物相較之下，有較小的副作用，副作用如注射部位的紅腫不適，以及少見的藥物過敏。藥物的劑型包括：一個月一次或三個月一次的注射劑，以及一個月一次的口服製劑。臨床治療上，提升不少病患的服藥順從性，有效達到預防性治療的目標-降低偏頭痛發作的頻次、強度與時間。中或重度肝腎功能不全者，無須調整劑量，目前用於 18 歲以下的安全性則尚未確立。

未來新藥將朝向更具療效、耐受性、較少禁忌症的方向研發，目前已有許多不同機轉的藥物正在發展，除了 CGRP antagonists (如：olcegepant、erenumab、telcagepant、galcanezumab)、anti-CGRP receptor antibodies (如：gepants 類小分子)，還包括：nitric oxide synthetase inhibitors 和 glutamate receptor antagonists。此外，另一研發重點為給藥途徑，例如：經皮吸收的 sumatriptan。

四、總結

偏頭痛的治療需要多管齊下才能達到有效控制，其中藥物的選擇也需要考量到病人的共病症、禁忌症和副作用等。若急性藥物療效不佳或已有急性藥物過度使用的現象，則需要考慮加上預防性的藥物來治療；非藥物療法的方面，建議病人適度放鬆心情、減少咖啡因等刺激性食物的攝取和壓力。另外，應鼓勵病人積極參與自我頭痛管理、使用頭痛日記紀錄頭痛發作狀況，以提供醫師對於藥物選擇的臨床評估，達到最佳治療的策略。

參考資料

1. FDA. (2019, January 29). *Novel Mechanism for Migraine Treatment and Prevention*. New Drug Class Employs Novel Mechanism for Migraine Treatment and Prevention. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/new-drug-class-employs-novel-mechanism-migraine-treatment-and-prevention>. (Accessed on January 20, 2021.)
2. Galcanezumab. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com>. (Accessed on January 20, 2021.)
3. Ivan G., & Todd J. S. Chronic migraine. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 20, 2020.)
4. F Michael Cutrer, MD. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 20, 2021.)

伍、新進藥品介紹

Ozempic inj 2mg/1.5mL (胰妥讚 注射劑)

一、劑型與劑量

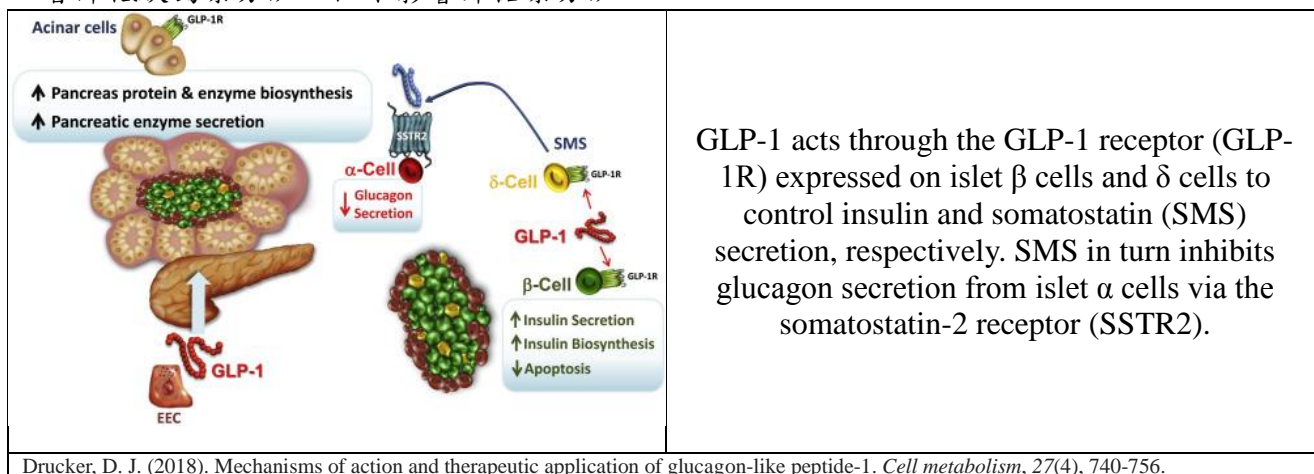
預充填、拋棄式、單一病人使用的注射筆，每次注射劑量 0.25 mg 或 0.5 mg，澄清無色溶液藥品，成分為 Semaglutide 1.34 mg/mL。

二、適應症

單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。

三、作用機制

Semaglutide 是一種 GLP-1 類似物，與人類 GLP-1 有 94% 序列相似度。Semaglutide 的作用類似 GLP-1 受體促效劑，可選擇性結合 GLP-1 受體並將其活化，與原生性 GLP-1 的目標一致。GLP-1 是一種生理激素，對葡萄糖和食慾調節及心血管系統具有多種作用。葡萄糖及食慾的作用特別經由胰臟及腦部的 GLP-1 受體達成。Semaglutide 降低血糖的方式取決於葡萄糖濃度，體內血糖濃度高時，會刺激胰島素分泌並降低升糖素分泌。降低血糖的作用機轉也包括在餐後初期小幅延遲胃排空。低血糖時，semaglutide 會降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。



Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740-756.

四、用法用量

胰妥讚起始劑量為每週一次皮下注射 0.25mg，連續四週。0.25mg 是初始治療的劑量，對血糖控制沒有效果。0.25 mg 劑量持續四週後，增加至每週一次 0.5mg。每週劑量 0.5mg 至少四週後，如果需要加強血糖控制，可增加至每週一次 1 mg。最大建議劑量為每週一次 1 mg。

五、藥物動力學

1. 吸收：投與後 1 至 3 天達到最高濃度，每週投與一次，在 4 至 5 週後達到穩定狀態暴露量。皮下注射 0.5 mg 及 1 mg semaglutide 後，穩定狀態平均濃度分別約為 16nmol/L 及 30 nmol/L。Semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 的暴露量隨劑量等比增加。在腹部、大腿、上臂等部位皮下注射，其藥物暴露量相近。皮下注射的絕對生體可用率為 89%。
2. 分佈：平均分佈體積約為 12.5 L。Semaglutide 與血漿白蛋白廣泛結合 (>99%)。
3. 代謝：在排出前透過蛋白質水解切割肽骨架，及後續之脂肪酸側鏈 β -氧化而廣泛被代謝。
4. 排除：排除路徑為經由尿液及糞便；約 2/3 的 semaglutide 相關物質由尿液排出，約 1/3 由糞便排出。
5. 便排出。約 3% 劑量是以 semaglutide 原型由尿液排出，清除率約為 0.05 L/h。排除半衰期約為 1 週，使用最後一劑後，semaglutide 存在於血液循環中約 5 週。

六、特殊族群

1. 懷孕：在動物試驗中顯示具生殖毒性。懷孕女性使用 semaglutide 的資料有限，因此懷孕期間不可使用 semaglutide。如果病人想要懷孕或已懷孕，應停用 semaglutide。由於 semaglutide 的半衰期較長，計畫懷孕前至少兩個月應停用 semaglutide。
2. 哺乳母親：大鼠的泌乳實驗顯示，semaglutide 會分泌至乳汁中。由於無法排除哺乳嬰幼兒的風險，哺乳期間不應使用 semaglutide。
3. 兒童：針對 18 歲以下的兒童和青少年，尚未確立安全性及療效，目前沒有相關資料。
4. 肝功能受損：肝功能不全的病人不需調整劑量，用於重度肝功能不全病人的經驗有限。治療這些病人時，應特別謹慎。
5. 腎功能受損：輕度、中度或重度腎功能不全的病人不需調整劑量，用於重度腎功能不全病人的經驗有限。不建議用於末期腎病的病人。

七、禁忌使用

本身或家族有甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer, MTC) 病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群 (multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, MEN 2) 及對藥物活性成分或任一賦形劑過敏的病患禁用。

八、常見不良反應

最常通報的不良反應是胃腸道問題，包括噁心 (極常見)、腹瀉 (極常見)、嘔吐 (常見)。一般而言，這些反應皆為輕度或中度，持續時間也很短。

九、警語及注意事項

1. 不應用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸中毒，也不能替代胰島素。
2. 錯過劑量：如果錯過一劑藥物，應在 5 天內儘快施打。如果超過 5 天則應跳過，依原訂時程繼續注射下一劑。如果需要時可改變每週注射的日期，但兩次注射之間應至少相隔 3 天 (超過 72 小時)。選定新的注射日之後，應持續每週注射一次。
3. 投與方式：每週注射一次，可在一天中的任何時間注射，不論是否進食。皮下注射到腹部、大腿或上臂，可以改變注射部位，不需調整劑量。胰不可以靜脈注射或肌肉注射方式投與。
4. 藥品保存：使用前應於冰箱冷藏 (2 至 8°C)，開始使用以後可保存於 30°C 以下或冰箱冷藏，開始使用後的保存期限為 6 週。請勿冷凍。注射筆使用後必須套回注射筆蓋，以避免光線照射。每次注射後請務必取下針頭。外觀如果不是透明無色或接近無色，請不要使用。

參考資料：

1. Ozempic® 藥物仿單
2. Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740-756.

陸、藥物諮詢 Q & A

Q. 為什麼醫生建議我要打肺炎鏈球菌疫苗? 疫苗有分種類嗎?

A. 肺炎鏈球菌一般常潛伏於人體鼻腔中，當免疫力下降時，病菌開始入侵呼吸道及血液中，引發多種嚴重侵襲性疾病，包括：敗血症、肺炎、腦膜炎、骨髓炎、心包膜炎、溶血性尿毒症、腹膜炎等。疾病好發於高危險群，包含下列六大類疾病：

- 脾臟功能缺損或脾臟切除
- 先天或後天免疫功能不全 (含括愛滋病毒感染者)
- 人工耳植入者
- 慢性腎病變 (含括腎病症候群)
- 腦脊髓液滲漏
- 接受免疫抑制劑或放射治療的惡性腫瘤及器官移植者

施打疫苗的目的是降低侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD)，並不是打完疫苗就不會得肺炎。台灣自 2007 年開始推行 75 歲以上老人肺炎鏈球菌多醣體疫苗接種，從 2008 至 2013 年監測資料中發現，平均年發生率為每 10 萬人口 3.2 人，平均致死率為 18.2%，75 歲以上的老人致死率為 35.5%。2020 年因新冠肺炎疫情，國人踴躍施打肺炎鏈球菌多醣體疫苗，注重手部清潔及維持社交距離等動作，去年全年整體確定病例僅 224 人，死亡病例 15 人，死亡率約 7%。肺炎鏈球菌有 92 種以上血清型，大約只有 30 種血清型會感染人體，目前常見的侵襲性感染集中於其中的 10 多種血清型，目前國內核准的肺炎鏈球菌疫苗有 2 種，分別為：13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗及 23 價多醣體肺炎鏈球菌疫苗。下表整理兩種疫苗的資料。

	13 價	23 價
商品名	沛兒肺炎鏈球菌 13 價結合型疫苗	紐蒙肺多價性肺炎鏈球菌疫苗
適應症	可用於出生 2 個月至 17 歲嬰兒及兒童與青少年的主動免疫接種，以預防血清型	預防肺炎鏈球菌性肺炎及肺炎鏈球菌性菌血症。

	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌(<i>Streptococcus pneumoniae</i>)引起的侵入性疾病。也可用於預防 2 歲以下嬰幼兒血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌引起的中耳炎。18 歲(含)以上之成人與老年人的主動免疫接種，以預防血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌引起的侵入性疾病和肺炎。	
規格	0.5 ml/vial	25 ug/0.5ml/vial
適用年齡	2 個月以上	2 歲以上
成人建議接種時程	目前暫無再接再種建議，若與 23 價疫苗需間隔 1 年。	5-10 年再接再種一劑，若與 13 價疫苗需間隔 1 年。
藥廠	輝瑞	默沙東
血清型	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
儲存方式	儲存於 2~8°C (冷藏貯存) 不超過 25°C 的溫度下可維持穩定 4 天	儲存於 2~8°C (冷藏貯存)
注意事項	注射針筒排氣前，請先振搖使藥液呈白色均勻懸浮液	同時接種 Zostavax 會使 Zostavax 免疫生成性降低，不應同時接種
不良反應	注射部位不良反應、發燒、煩躁、困倦、睡眠不安、嘔吐、食慾不振或腹瀉。	注射部位不良反應：酸痛、紅斑、溫熱感及結塊、發燒、衰弱、身體不適。

接種肺炎鏈球菌疫苗可有效減少因感染肺炎鏈球菌導致嚴重併發症或死亡的風險，近年來，專家建議於流感季節時，可與流感疫苗於同一時間不同部位施打，每年公費疫苗標準略有變動，請注意疾管署公告。

參考資料

1. 沛兒肺炎鏈球菌13價結合型疫苗 藥物仿單
2. 紐蒙肺多價性肺炎鏈球菌疫苗 藥物仿單
3. 衛生福利部疾病管制署. 110年第1週侵襲性肺炎鏈球菌感染症疫情週報. 侵襲性肺炎鏈球菌感染症疫情週報. <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/ovzLWaTkEERzAkuxmv29vg>. (Accessed on January 20, 2021.)
4. 許家瑜, 王恩慈, 周玉民, & 顏哲傑. (2014). 2008-2013 年間國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症流行情形. *疫情報導*, 30(22), 451-463.

本期結束