

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.03 2021 年 07 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：簡述 Tolvaptan 用於治療心衰竭之
低血鈉

專題二：簡介亞硝酸類藥物不純物

伍、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

因應新冠肺炎疫情本年度第二次藥委會延期召開，故本期無決議通過之藥品異動。

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
110.07.14	健保審字第 1100057520 號	IIRI	公告異動含 irinotecan 成分藥品 Innocan Conc. Solution for I.V. Infusion 20mg/mL 2mL 及 5mL 共 2 品項藥品支付價暨修訂其藥品給付規定。
110.06.22	健保審字第 1100035660 號	OSTV、OLONS	公告勘誤 110 年 5 月 11 日健保審字第 1100035403 號公告事項之藥品給付規定標題日期，「9.51.Regorafenib (如 Stivarga)：(104/9/1、105/8/1、107/12/1、108/6/1、110/6/1)」修正為「9.51.Regorafenib (如 Stivarga)：(104/9/1、105/8/1、107/12/1、108/6/1、110/5/1、110/6/1)。
110.06.10	健保審字第 1100056783 號	OENTR	公告異動含 Sacubitril+Valsartan 成分藥品 (如 Entresto) 共 3 品項之支付價暨修訂其給付規定。
110.06.10	健保審字第 1100056684 號	無	公告異動含 lixisenatide 及 insulin glargine 成分複方藥品 (如 Soliqua) 共 1 品項之支付價暨修訂其給付規定。
110.06.10	健保審字第 1100035587 號	ICIM	公告異動含 certolizumab 成分藥品 (如 Cimzia) 之支付價格及修訂其藥品給付規定。
110.06.07	健保審字第 1100056633 號 公告	OXAR、 OXAR25	公告暫予支付含 rivaroxaban 成分藥品 Xarelto film-coated tablets 2.5mg 共 1 品項暨修訂其藥品給付規定
110.05.31	健保審字第 1100056432 號	IVANS、ITAR	公告暫予支付含 vancomycin 成分藥品 Vancover capsules 125mg、250mg 共 2 品項及其藥品給付規定。
110.05.28	健保審字第 1100056470 號	無	公告異動含 venetoclax 成分藥品 (如 Venclexta) 支付價暨修訂其給付規定。

110.05.28	健保審字第 1100056326 號	IOLA5、 IORE、IIRI	公告異動含 oxaliplatin 成分藥品 Oreotalip IV Injection 及含 irinotecan 成分藥品 Irican Solution for I.V. Infusion 支付價暨修訂其藥品給付規定。
110.05.27	健保審字第 1100056418 號	無	公告暫予支付含 entrectinib 成分藥品 Rozlytrek 200mg hard capsules 暨其藥品給付規定，修訂含 crizotinib 成分藥品（如 Xalkori）之給付規定。
110.05.18	健保審字第 1100035487 號 函	OVIE、 OEXV、 OHARV、 OMAV、OEPC	公告修訂 C 型肝炎全口服新藥之給付規定及 C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫。
110.05.14	健保審字第 1100056277 號	OOFE	公告修訂含 nintedanib 成分藥品（如 Ofev）之給付規定。
110.05.12	健保審字第 1100035403 號	OSTV、OLONS	公告修訂含 regorafenib 成分藥品（如 Stivarga）之給付規定。
110.05.12	健保審字第 1100035404 號	IENB5、 IHUM5、 ISIM、 IACRM、 OXELJ、ICIM	公告修訂治療成人類風濕性關節炎含 infliximab 成分藥品之藥品給付規定。
110.04.28	健保審字第 1100054601 號	無	公告暫予支付含 nadifloxacin 成分藥品 Nadixa Cream 10mg/gm、25gm 及其藥品給付規定。
110.04.28	健保審字第 1100054249 號	IOLA5、IORE	公告異動含 oxaliplatin 成分藥品 Oxliplatine-Mylan 5mg/mL Powder for Solution for Infusion 共 2 品項之支付價暨修訂其藥品給付規定。

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 2021/04/21	Bendamustine 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：無
<p>1. 使用含 bendamustine 成分藥品之病人可能因疾病及年齡的緣故，增加導致非黑色素瘤皮膚癌的風險。然而，在兩項已發表的臨床試驗 (BRIGHT 及 GALLIUM) 中顯示，使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人相較於使用其他淋巴瘤治療方案 (R-CHOP/R-CVP) 的病人，有較多非黑色素瘤皮膚癌的病例產生</p> <p>2. 此外，一份歐盟的評估報告中顯示，當病人使用含 bendamustine 成分藥品之治療方案時，通報 PML 案件數量有增加的情形。其中本次報告區間 (2018/1/7-2020/1/6) 全球有 42 件 PML 之通報案件，當中包含 11 件致命性案件；而前次報告區間 (2017/1/7-2018/1/6) 則有 9 件 PML 之通報案件，這些案例皆有併用其他藥品，多數病人使用 bendamustine 併用 rituximab 或 obinutuzumab，且多數 PML 之通報案例與使用 bendamustine 具明顯的時序關係，經統計，有 31 件案例病人發病前，最近期使用之療法即為含 bendamustine 成分藥品治療方案。</p> <p>3. 歐盟的評估報告認為含 bendamustine 成分藥品可能是導致 PML 發生的原因之一。已知該成分藥品會延長淋巴球低下症(lymphopenia) 及 CD4+ T 細胞的損耗，而此作用在 bendamustine 併用 rituximab 時會更顯著。</p> <p>4. 歐盟的評估報告建議將上述非黑色素瘤皮膚癌及 PML 風險加刊於藥品仿單及病人用藥資訊。</p> <p>◎食品藥物管理署說明：</p> <p>1. 經查，我國核准含 bendamustine 成分之藥品許可證有 4 張，其中文仿單皆未刊載非黑色素瘤皮膚癌及進行性多灶性白質腦病變 (PML) 相關安全資訊。</p> <p>◎醫療人員應注意事項：</p>	

1. 在臨床研究中觀察到，使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人發生非黑色素瘤皮膚癌（基底細胞癌及鱗狀細胞癌）之風險高於背景值。
2. 應對使用含 bendamustine 成分藥品的病人定期進行皮膚檢查，特別是具皮膚癌風險因子的病人（如：本身膚色較淺的病人；易曬傷、產生雀斑或皮膚發紅；具大量的痣；具皮膚癌個人或家族病史等）。
3. 在使用含 bendamustine 成分藥品治療的病人中，曾有極罕見 PML 之案例被報告，這些病人通常併用 rituximab 或 obinutuzumab。
4. 若使用含 bendamustine 成分藥品的病人出現新或惡化的神經、認知或行為障礙等，疑似 PML 相關症狀或徵兆時，應在鑑別診斷中將 PML 列入考量。若懷疑為 PML，建議實施檢查，如：腦部磁共振造影及腰椎穿刺（檢測腦脊髓液中是否具 JC 病毒 DNA），並停用 bendamustine 直到排除 PML。

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

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

簡述 Tolvaptan 用於治療心衰竭之低血鈉

李書葦藥師

一、前言

低血鈉症定義為血鈉值低於 135mEq/L，主要是血液中鈉離子和水的比例失衡，比例上而言是指水的比例過高。原因可能由於攝取過多的水分或水排泄功能受損(例如晚期腎功能衰竭或抗利尿激素 (ADH) 的過度分泌引起¹。血中鈉離子偏低會導致血中滲透壓下降，在中樞神經系統會造成暈眩、意識不清、甚至昏迷的現象。

本篇將要探討 Tolvaptan(Samsca[®])在臨床上治療心衰竭之低血鈉症所扮演的角色。

二、心衰竭與低血鈉的關係

心衰竭病人於短期內透過 ADH 濃度增加使體內水分堆積和低血鈉，長期可能會惡化心衰竭。此外，心衰竭透過降低腎絲球過濾率和增加近端腎小管鈉與水的再吸收來限制遠端腎小管水的輸送，從而限制水的排泄。心衰竭也會刺激口渴，導致飲水量增加²。在臨床研究發現 ADH 與症狀嚴重程度呈正比，與死亡率成正相關。低血鈉是心衰竭的臨床表現之一，研究指出持續低血鈉和住院的死亡率是相關的，校正低血鈉也能增加存活率。使用 tolvaptan 能治療心衰竭的症狀，因是 aquaretics，所以和 loop diuretics 相比，較不會影響血行動力學和器官的功能。

治療低鈉血症患者的方法取決於低血鈉症的持續時間、低鈉血症的嚴重程度、症狀的存在和嚴重程度，以及是否存在先前存在的顱內病變(例如近期創傷性腦損傷、近期顱內手術或出血，或顱內腫瘤等)。起始治療後，後續治療可能因低鈉血症的原因而異。

低血鈉症若校正速度過快(如>12 mEq/L/24 小時)會有引起滲透壓去髓鞘症候群(osmotic demyelination syndrome (ODS)的風險。滲透壓去髓鞘症候群會導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷甚至是死亡³。

三、Tolvaptan(Samsca[®])之治療機轉簡介

Tolvaptan(Samsca[®])為一種抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH；又名 arginine vasopressin, AVP)的受體拮抗劑，可以阻斷 AVP 與其表面受體的結合。ADH 一般儲存於腦下垂體，當血液滲透壓上升或是缺乏水分時便會分泌，其擁有多種受體，分為：V1a、V1b 和 V2 受體，V1 受體主要分布在血管及心臟，V1a 和 V1b 受體主要分別引發血管收縮和促腎上腺皮質激素釋放；V2 受體多數分布在集尿管，藉由增加細胞內的 cAMP 進而讓細胞產生 aquaporin-2，促進抗利尿反應，增加水分的再吸收。

Tolvaptan(Samsca[®])是選擇性 V2 受體拮抗劑(selective V2 receptor antagonist)，為口服藥物，能夠促進排尿，阻斷水分再吸收，使得血鈉濃度上升，只單純排除水分，不影響鈉和鉀等電解質排出量，稱之 Aquaretic。其作用機轉和結果與排鈉利尿劑(例如 Furosemide)不同。排鈉利尿劑藉由排鈉促進排水，卻無法提升血鈉值，可能還會使低血鈉情況趨益嚴重⁴。

美國 FDA 核准 Tolvaptan 主要的適應症為治療高容積性低血鈉症 (hypervolemic hyponatremia) 或等容積性低血鈉症 (euvoletic hyponatremia)，包括心衰竭、肝硬化和 SIADH(抗利尿激素分泌不當症候群)的病人。

目前衛生福利部衛生署核可之適應症如下：

- (1) 治療 SIADH 引起之臨床上明顯之低血鈉症 (指血鈉濃度 < 125 mEq/L，或低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水份療法無效者)
- (2) 心臟衰竭或肝硬化引起之臨床上明顯之低血鈉症 (指血鈉濃度 < 125 mEq/L 具有低血鈉相關症狀且對限制水份療法無效者)⁵

四、Tolvaptan(Samsca[®])之健保規定⁶

- (1) 限用於住院病人罹患心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症 (血清鈉濃度低於 125mEq/L)，經傳統治療(包括限水，loop diuretics 及補充鹽分等) 48 小時以上症狀仍無法改善之成年患者，鈉濃度達 125mEq/L(含)以上應即停藥。
- (2) 每位病人每年限給付 3 次療程，同次住院限給付 1 次療程。每次療程最多給付 4 日，每日最多給付 1 粒。
- (3) 須於使用後監測肝功能，肝功能指數大於正常上限 3 倍者應停用。

五、總結

Tolvaptan(Samsca[®])可以減少初期心衰竭症狀和改善低血鈉，也能改善水腫，使體重減輕且不使腎功能惡化，但長期使用 tolvaptan 治療心衰竭之低血鈉對死亡率或發病率沒有顯著差異，無法改善整體的死亡率，仍需更多的臨床證據來佐證^{7,8,9}。

參考資料

1. Sterns, R. H. (2021, June 11). *Overview of the treatment of hyponatremia in adults*. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-hyponatremia-in-adults>
2. Sterns, R. H., & Gottlieb, S. S. (2020, September 16). *Hyponatremia in patients with heart failure*. <https://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-patients-with-heart-failure>
3. Sterns, R. H. (2019, November 19). *Osmotic demyelination syndrome (ODS) and overly rapid correction of hyponatremia*. <https://www.uptodate.com/contents/osmotic-demyelination-syndrome-ods-and-overly-rapid-correction-of-hyponatremia>
4. Nemerovski, C., & Hutchinson, D. J. (2010). Treatment of hypervolemic or euvoletic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clinical therapeutics*, 32(6), 1015-1032.
5. 衛生福利部食品藥物管理署. 伸舒康錠 15 毫克. 許可證詳細內容. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02025296>
6. 衛生福利部中央健康保險署. (2021, June 25). 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-110.07.01 生效(110.06.25 更新). 藥品給付規定. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46
7. Sterns, R. H., & Gottlieb, S. S. (2020, September 16). *Hyponatremia in patients with heart failure*. <https://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-patients-with-heart-failure>
8. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al.: SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.
9. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963-1971
10. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-1331.

專題二

簡介亞硝酸類藥物不純物

陳宥伸藥師

一、前言

近年來關於食安品質事件，最令人印象深刻的莫過於 2011 年所爆發的塑化劑事件，其影響產品包含飲料、麵包或糕點製品，甚至延燒至保健食品及藥品，受影響的品項及廠商極多，根

據政府公告截至 2011 年 7 月 4 日，受污染產品共銷毀 2093.1 噸，且尚有 1499.1 噸待銷毀¹，可見這次事件的影響層面之廣。

藥物做為治療疾病的重要角色，根據 108 年全民健康保險統計資料，108 年臺灣門診藥費佔門診健保支出的 33%，排名第二；另外住院藥費也佔了住院健保支出的 12.8%，排名第三位²，可見在醫療產業中，藥物使用的數量及金額都不容小覷。因此如果要有高品質的醫療，藥物品質的監控也是不可或缺的環節，因此各國政府除了藥物上市前的控管，還必須在上市之後持續監控，我國主管機關衛生福利部亦轄有食品藥物管理署（食藥署）來負責控管國內各項藥品。

二、藥物召回事件

2018 年 7 月歐洲藥品管理局（The European Medicines Agency；EMA）公告在 valsartan 中發現一種亞硝胺類物質：N-亞硝基二甲胺（N-nitrosodimethylamine；NDMA）而召回相關產品³，其後美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration；FDA）也發布相關公告⁴，而我國食藥署亦啟動相關調查監控此事件⁵。事件主要是由於在中國浙江天宇及浙江華海製藥公司所生產的原料中含有 NDMA 這種不純物，這次事件的處理原則如下：

- 受污染之藥物下架召回。
- 告知正在使用 valsartan 的患者不應自行停藥。
- 正在使用受影響藥物患者更改處方其他 valsartan 藥物或者替代療法。

經過這次事件國際間也開始重視藥物受 NDMA 污染的情況，並且公告相關藥物檢驗方法及規範。之後 EMA、FDA 與我國食藥署也數度發佈關於亞硝胺類相關不純物的藥品警訊，包含有 sartan 類藥物、rifampicin、ranitidine 及 metformin^{6,7}。

主管機關對於不同藥物的處置情況也不盡相同，例如美國 FDA 在 2019 年 9 月 13 日公告發現 ranitidine 藥物含有 NDMA 的內容中，並無要求停止使用該藥物，也沒有召回該藥物，反而該月 24 日公告藥廠主動召回藥品。但是在 2020 年 4 月 1 日公告全面召回，因為藥品保存時間過長或保存不當（超過室溫）會造成 NDMA 的量大幅上升。

三、亞硝胺類物質

從一開始 2018 年發現的 NDMA 之外，後續又發現數種亞硝胺類藥物不純物，包含 N-nitrosodiethylamine（NDEA）、N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid（NMBA）這些物質⁸。大多數的亞硝胺類物質被認為具有致癌性，在國際癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer；IARC）被歸類在 1、2A、2B 與 3 級物質⁹。

以 NDMA 為例，NDMA 廣泛存在於我們的生活周遭，在菸草、食物、水、洗浴用品、化妝品、各種其他家居用品甚至汽車內部空氣都曾經被發現存在 NDMA。NDMA 被認為具有肝毒性及致癌性，但是不同機構對於 NDMA 訂定的容忍量有所不同（如表一），美國國家環境保護局（Environmental Protection Agency；EPA）將飲用水的 NDMA 容忍量訂為 7 ng/L，其癌症風險大約為十萬分之一，相比之下，2016 年煙草相關癌症的發病率約為男性十萬分之 250 和女性十萬分之 148¹⁰。另外也有報告指出分析加工肉類中，每磅熏火腿的亞硝胺含量高達 2182ng，每磅熏肉的亞硝胺含量高達 1782ng¹¹。

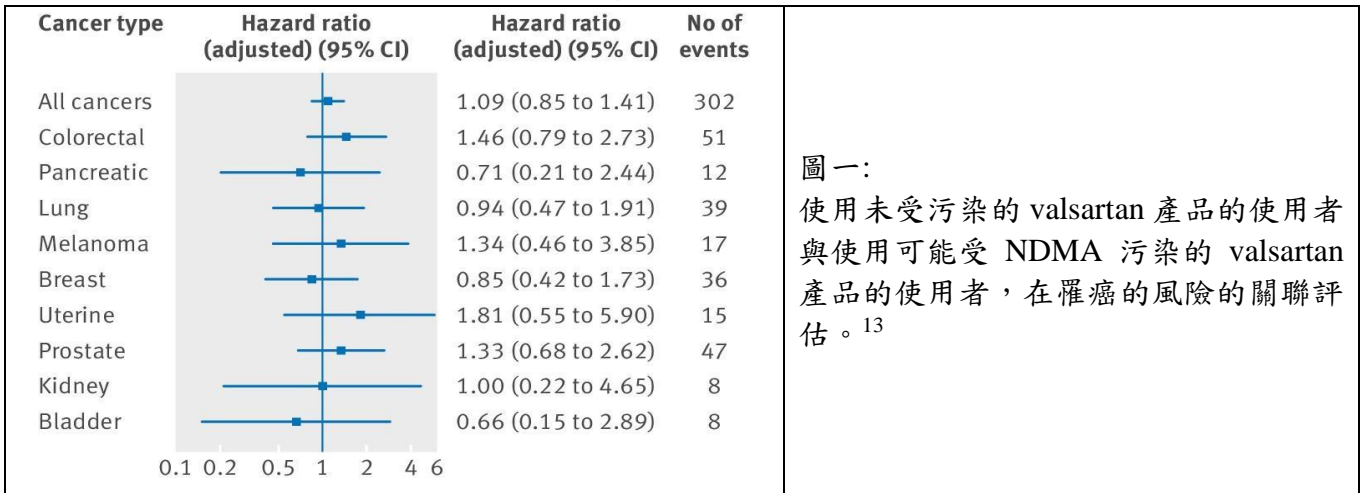
單位	建議
世界衛生組織（World Health Organization；WHO）	100 ng/L.（水）
美國國家環境保護局（Environmental Protection Agency；EPA）	7 ng/L.（飲用水）
美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration；FDA）	總攝取量：96 ng/天

表一：各單位對 NDMA 暴露量訂定的容忍量¹²

對於為什麼藥物會受到亞硝胺類物質的污染，目前還沒有確切的原因，可能是在製藥過程中

意外產出，製藥設備受汙染，或者由製藥的原料直接帶入，因此我國食藥署亦參考歐盟公告了相關藥物的亞硝酸類不純物暫定限量表，藉以控管國內相關藥物的品質¹³。

目前美國每日攝取的 NDMA 量設定為 96ng，FDA 認為如果長期在每天超過 96ng 的暴露量可能會增加罹患癌症的風險，如果處於低於這個暴露量長達 70 年亦不會增加罹癌風險¹⁴。2018 年一篇丹麥研究指出，回溯約五千名沒有癌症病史的使用 valsartan 病患，觀察暴露於 NDMA 與未暴露於 NDMA 的病患，其結果顯示沒有統計學上意義（見圖一）。因此目前仍然認定 NDMA 與癌症風險的因果關係仍然不確定，需要更多的研究來評估相關的風險¹⁵。



四、結語

在 2018 年初次公布藥物受 NDMA 汙染的新聞時，病患對於這個資訊相當緊張，近幾年也有多個藥物遭到主管機關召回，尤其 sartin 類藥物及 metformin，更是三高患者每天需要服用的藥品，更引發病患的恐慌。但是如同前段所述，這類亞硝酸類物質其實廣泛存在於我們的生活中，甚至是食物中，反而在這些藥物中發現的量並不高，依據美國 FDA 估計約 8000 人每天服用受 NDMA 汙染的 valsartan 最高劑量（320mg）四年後會增加一例癌症¹⁶。

儘管如此，亞硝酸類物質存在於藥品中仍然是個重要的品質課題，就算只是很低的含量，也使病患處在不必要的風險之中，另外高齡病患可能有多種藥物長期同時使用，食物與飲水也可能攝入未知量的亞硝酸類物質。

美國藥師協會雜誌（Journal of the American Pharmacists Association）於 2020 年的建議為如果無法及時取得替代藥物或療法時，不建議自行停用藥物，因為長期控制疾病的好處仍大於暴露風險，尤其是血壓或血糖的急性症狀可能具有緊迫性。如果正在使用受汙染的藥物，請主動與藥師或其他醫療人員聯繫，協助處方替代藥物或使用替代療法。在這些藥物事件中，藥師可以給予病患或者醫療團隊更多的支持，暢通的傳達這些資訊可以幫助病患平衡用藥上的擔憂，也可以讓醫療團隊做出更加適當的醫療決策¹²。

參考資料

- 衛生福利部. (2011, July 4). 持續督導銷毀塑化劑汙染之食品，確保不外流，以維護食品安全. 100 年衛生福利部新聞. <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-25269-1.html>
- 衛生福利部. (2020, December). 108 年全民健康保險醫療統計年報. 全民健康保險統計. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/np-5034-113.html>
- European Medicines Agency. (2018, July 5). EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some being recalled across the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity-some>
- U.S. Food and Drug Administration. (2019, November 13). FDA Updates & Press on ARB Recalls: Valsartan, Losartan and Irbesartan. Drug Safety and Availability. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
- 衛生福利部. (2018, July 7). 食藥署調查使用中國大陸浙江華海製藥公司 valsartan 原料藥之異常事件說明. 107 年衛生福利部新聞. <https://www.mohw.gov.tw/cp-3796-42488-1.html>
- European Medicines Agency. Nitrosamine impurities. Human regulatory. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
- U.S. Food and Drug Administration. (2021, February 24). Information about Nitrosamine Impurities in Medications. Drug Safety and Availability. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>
- U.S. Food and Drug Administration. (2020, June 2). What to Know and Do About Possible Nitrosamines in Your Medication. Consumer Updates.

- <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-know-and-do-about-possible-nitrosamines-your-medication>
9. 財團法人藥品查驗中心. (2020, August 10). *Sartan* 類原料藥中亞硝胺類不純物之審查重點與考量. 當代醫藥法規月刊第 118 期. <https://www3.cde.org.tw/Content/ebook/FlippingBook%20Files/RMV118/RMV118all/>
 10. U.S. Environmental Protection Agency: Technical fact sheet- N-nitroso-dimethylamine (NDMA). https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-10/documents/ndma_fact_sheet_update_9-15-17_508.pdf
 11. Park, J. E., Seo, J. E., Lee, J. Y., & Kwon, H. (2015). Distribution of seven N-nitrosamines in food. *Toxicological research*, 31(3), 279-288
 12. Eads, A. V. (2020). Pharmacists are key in interpreting clinical implications of N-nitrosodimethylamine contamination in medications. *Journal of the American Pharmacists Association*, 60(6), e100-e104.
 13. 衛生福利部食品藥物管理署. (2019, April 1). 公告內容. FDA 藥字第 1081402520 號函. http://regulation.cde.org.tw/doc_data_display?sid=2746&doctype2=
 14. Woodcock, J. (2020). Statement from Janet Woodcock, MD, director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research, on impurities found in diabetes drugs outside the US 2019.
 15. Pottegård, A., Kristensen, K. B., Ernst, M. T., Johansen, N. B., Quartarolo, P., & Hallas, J. (2018). Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *bmj*, 362.
 16. Center for Drug Evaluation and Research. *Laboratory analysis of valsartan products*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-analysis-valsartan-products>

伍、藥物諮詢 Q & A

提醒：以下 COVID-19 疫苗相關資訊於 2021/07/22 最後更新，如有任何疑慮請諮詢您的醫療人員以獲取最新資訊。

Q1 接種 COVID-19 疫苗與其他疫苗要間隔多久？

A1 根據臺灣疾病管制署網站，目前尚無足夠之資訊來確認 COVID-19 疫苗和其他疫苗同時接種是否會影響疫苗之有效性或安全性，因此不建議與其他疫苗同時接種。建議先完成 COVID-19 疫苗完整接種後，再接種其他疫苗。不論接種 COVID-19 疫苗前或後，建議與其他疫苗間隔至少 14 天，若小於上述間隔，則各該疫苗亦無需再補種。¹
雖然美國疾病管制預防中心目前已將 COVID-19 疫苗間隔更新為和其他疫苗可在不考慮時間的情況下接種，可以同時接種或在 14 天內接種²。但考慮我國疫苗品項與美國略有不同，建議依照我國疾病管制署間隔至少 14 天。

Q2 施打疫苗不可以吃阿斯匹林嗎？

A2 根據臺灣疾病管制署網站，AstraZeneca COVID-19 疫苗及 Moderna COVID-19 疫苗的接種後注意事項：使用抗血小板或抗凝血藥物或凝血功能異常者施打後於注射部位加壓至少 2 分鐘，並觀察是否仍有出血或血腫情形。使用阿斯匹林或抗凝血劑並不是這兩個疫苗的禁忌症³，因此如果使用阿斯匹林或抗凝血劑仍然可以施打 COVID-19 疫苗，但是施打前請告知醫療人員病史、用藥史、疫苗接種史及過敏史。

Q3 害怕打針過敏，可以採取什麼措施來預防？

A3 任何藥物或疫苗，包括 COVID-19 疫苗，都可能引起嚴重的過敏反應，但是嚴重的過敏反應是非常少見、且可治療的⁴。為即時處理接種後發生率極低的立即型嚴重過敏反應，請民眾接種後應於接種單位或附近稍作休息留觀 15 分鐘，離開後請自我密切觀察 15 分鐘。如果是針對先前曾因接種疫苗或任何注射治療後發生急性過敏反應之民眾，接種後仍請於接種處或附近留觀至少 30 分鐘¹。目前臺灣疾病管制署對於施打疫苗沒有任何預防性用藥的建議。美國疾病管制預防中心也不建議預防性使用抗組織胺，因為可能會掩蓋真正過敏時的皮膚反應，延遲治療的黃金時間。施打疫苗後若有疼痛或發燒等免疫反應再服用退燒藥 (Acetaminophen) 或消炎止痛藥即可，不建議預防性使用，目前缺乏使用此類藥品是否會影響誘發疫苗抗體反應的資料，所以有症狀再服用。²

Q4 已預約回診施打骨質疏鬆的針劑，可以和疫苗一起打嗎？

A4 依美國骨質疏鬆症基金會 (The National Osteoporosis Foundation; NOF) 與眾多學會共同發表的 COVID-19 疫苗接種與骨質疏鬆症管理聯合指南，患者若是服用口服雙磷酸鹽藥品，請繼續使用，目前無資料顯示會影響 COVID-19 疫苗的效果或增加不良反應發生。而注射針劑則整理於下列表格中供參考

藥名	施打頻率	與 Covid-19 疫苗時間
Zoledronic acid (Aclasta [®])	每年	建議間隔一週
Denosumab (Prolia [®])	每半年	建議間隔 4-7 天
Ibandronate (Bonviva [®])	每三個月	建議間隔一週
Teriparatide (Forteo [®])	每天	不需間隔，每天使用。

需間隔原因並不是會影響療效或增加不良反應，Zoledronic acid 及 Ibandronate 是因兩者施打後常見局部紅腫熱痛等發炎反應，建議間隔一週，以便區別發炎反應是哪個藥品造成的。

Denosumab 間隔 4-7 日原因也同上列藥品，但若調整給藥週期，不建議超過上次給藥後的 7 個月，如需必要同時給藥，請施打於不同上臂或更換為腹部或大腿。Teriparatide 建議持續使用，每天更換不同部位施打。

此指南目前仍缺乏明確實證數據。建議主要基於眾多學會的專家意見，參與學會列於下表。⁵

American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)
American Association of Clinical Endocrinology (AACE)
Endocrine Society
European Calcified Tissue Society (ECTS)
International Osteoporosis Foundation (IOF)
National Osteoporosis Foundation (NOF)

資料來源:

1. 衛生福利部疾病管制署. (2021, June 26). 接種對象與期程、注意事項. COVID-19 疫苗 Q&A. https://www.cdc.gov.tw/Category/QAPage/JCyOJznV52tt35_bDBeHfA.
2. Centers for Disease Control and Prevention. (2021, July 16). *Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines*. Clinical Care. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
3. 衛生福利部疾病管制署. (2021, June 6). 疫苗簡介. COVID-19 疫苗. <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/epjWGimoqASwhAN8X-5Nlw>.
4. 衛生福利部疾病管制署. (2021, March 23). 疫苗安全. COVID-19 疫苗 Q&A. <https://www.cdc.gov.tw/Category/QAPage/U6RuirseItWaY9Nd7LuWXA>.
5. National Osteoporosis Foundation. (2021, March 9). *Joint Guidance on COVID-19 Vaccination and Osteoporosis Management from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS, IOF, and NOF*. NOF in the News, Statement. <https://www.nof.org/news/statement-joint-guidance-on-covid-19-vaccination-and-osteoporosis-management-from-the-asbmr-aace-endocrine-society-ects-iof-and-nof/>.

本期結束