



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年01月

第31卷第1期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千瀾、李婉詩、朱佩欣

版權所有

翻印必究

藥品新知

Drug Update

Ceftazidime/avibactam用於CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 感染

黃偉倫

隨著後抗生素時代來臨，抗藥性細菌的出現使醫療照護系統面臨巨大挑戰。根據2020年臺灣院內感染監視資訊系統第三季季報顯示，*K. pneumoniae* (10.8%)、*E. coli* (8.3%)、*P. aeruginosa* (5.6%)、*A. baumannii* (5.2%)、*Enterobacter* spp. (3.5%) 為醫學中心加護病房醫療照護相關感染主要之革蘭氏陰性菌，且碳青黴烯抗藥性腸道菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 比例自2009年開始有增加之趨勢，由5.0%上升至26.1%，碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎桿菌 (carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, CRKP) 比例更由7.1%上升至44.4%。因此，如何合理使用抗生素，是臨床人員重要的課題。

Ceftazidime (CAZ) 為第三代頭孢菌素 (cephalosporins)，可抑制細菌細胞壁合成而殺菌；avibactam (AVI) 為非 β -lactam 結構之 β -lactamase inhibitor，可抑制 Ambler class A (如 CTX-M、KPC)、class C (如 AmpC) 及部份 class D (如 OXA-48) β -lactamase 之活性，使 CAZ 不被水解。體外試驗 (INFORM global surveillance) 顯示，34,062 株 Enterobacteriaceae 中 99.5% 對 CAZ/AVI 具敏感性 (敏感性：MIC $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ；抗藥性：MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)。ESBL (+)、AmpC (+) 菌株之敏感性分別為 99.9%、100.0%；KPC (+)、OXA-48 (+)、MBL (-) 菌株之敏感性分別為 98.7%、98.5%、97.7%；而 MBL (+) 菌株僅為

3.4%。臺灣 CRKP 菌株以 KPC、OXA-48 基因為主，顯示 CAZ/AVI 治療 CRE 感染之潛力。

第三期臨床試驗顯示，於治癒測試時，CAZ/AVI 之臨床治癒率不劣於對照組，包括 RECLAIM trial (複雜性腹腔內感染，mMITT: CAZ/AVI 81.6% vs. meropenem 85.1%) 與 REPROVE trial (院內及呼吸器相關肺炎，cMITT: CAZ/AVI 66.8% vs. meropenem 73.0%)；RECAPTURE trial (複雜性泌尿道感染) 則顯示 CAZ/AVI 之症狀緩解且微生物清除比例不劣於對照組 (mMITT: CAZ/AVI 71.2% vs. doripenem 64.5%)。CAZ/AVI 最常見之不良事件為腸胃道症狀，如腹瀉、噁心、嘔吐，與對照組相似。然而目前針對 CAZ/AVI 治療 CRE 感染之研究尚無雙盲隨機分派試驗，以觀察性研究為主，且收錄之病人人數較少。

Tumbarello 等人分析 2016 至 2017 年 KPC-producing *K. pneumoniae* 感染症病人，發現使用 CAZ/AVI (n=104) 之 30 天死亡率顯著低於對照組 (n=104) (36.5 vs. 55.7%, $p=0.005$)。van Duin 等人於 2018 年分析 2011 至 2015 年 CRE 感染症使用 CAZ/AVI (n=38) 或 colistin (n=99) 之療效，顯示 CAZ/AVI 組之 30 天院內死亡率顯著較 colistin 組低 (9% vs. 32%, $p=0.001$)。Tsolaki 等人分析 CRE 感染之重症病人 (使用呼吸器、感染症發作時 SOFA score >3 、APACHE II score >10) 使用 CAZ/AVI (n=41) 或對照組 (使用不含 CAZ/AVI 之抗

生素處方， $n=36$) 之差異。CAZ/AVI組在SOFA score改善情形 (Day 4: -1.80 vs. 0.84, $p=0.006$ 、Day 10: -2.38 vs. 1.20, $p=0.003$)、微生物清除率 (94.3% vs. 67.7%, $p=0.021$)、臨床治癒率 (80.5% vs. 52.8%, $p=0.010$)、28天存活率 (85.4% vs. 61.1%, log-rank test=0.035) 皆較佳，且較少病人復發 (2 vs. 12, $p=0.042$)。兩組於day 0、day 4、day 10之肝、腎功能與凝血測試皆無顯著差異，CAZ/AVI組血中肌酸酐則有較低的趨勢；分別有2位、4位病人於感染後第五天使用連續性腎臟替代治療 ($p=0.653$)。

Oronato等人於2019年統合分析11篇CAZ/AVI治療CRE感染之文獻，以瞭解CAZ/AVI組合或單一療法治療CRE感染之療效，結果顯示組合療法 ($n=202$) 與單一療法 ($n=194$) 之死亡率 (38.7% vs. 31.2%, RR 1.20, 95%CI 0.89-1.61) 及微生物清除率 (63.3% vs. 61.9%, RR 1.05, 95%CI 0.84-1.31) 相似，唯收納人數偏少。Bassetti等人則建議，針對CRE (KPC、OXA菌種) 感染，抗生素選擇包括CAZ/AVI，並且可合併colistin、tigecycline、aminoglycosides、fosfomycin治療。若對CAZ/AVI具抗藥性，則可使用colistin或aminoglycosides合併carbapenems及/或tigecycline (尤其是胃腸道與肺部感染) 及/或fosfomycin。

CAZ/AVI分別於2015年、2018年取得美國與臺灣FDA許可，並自109年6月1日起納入臺灣健保給付。雖然CAZ/AVI對部份加護病房致病菌如*Acinetobacter* spp.、*Stenotrophomonas* spp.缺乏可信之抗菌效力，但可作為對CAZ/AVI具敏感性之CRE感染的治療選擇。CAZ/AVI須以靜脈輸注2小時，藥物動力學顯示CAZ/AVI 90%以上以原型經腎排除，半衰期約2.7小時，故須依腎功能調整劑量。劑量在Ccr>50 mL/min病人為2.5 g Q8H，Ccr≤50 mL/min之建議劑量，以及本院現有靜脈注射型針對治療CRE感染之抗生素品項如表。

參考資料：

1. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02320-19.
2. Bassetti M, Peghin M, Vena A, et al. Treatment of infections due to MDR gram-negative bacteria. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:74.

參考資料：

1. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02320-19.
2. Bassetti M, Peghin M, Vena A, et al. Treatment of infections due to MDR gram-negative bacteria. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:74.

表、本院現有靜脈注射型針對治療CRE感染之抗生素品項

學名	Ceftazidime/avibactam	Tigecycline	Colistin	Amikacin	Fosfomycin
商品名	Zavicefta	Tygacil	Colimycin	Acemycin	UFO
含量規格	2.5 g/vial (2 g/0.5 g)	50 mg/vial	2 MU (160 mg CMS; 66.8 mg colistin)/vial	500 mg/vial	2 g/vial
用法用量	2.5 g Q8H	LD: 100 mg MD: 50 mg Q12H	(Express as CBA) LD: 4 mg/kg MD: 180 mg Q12H	Extended interval: 15 mg/kg QD Traditional: 15-20 mg/kg/day in 2-3 divided doses	4 g Q6H-8 g Q8H (Max: 16-24 g/day)
副作用	搔癢、噁心、嘔吐、腹瀉等。	噁心、嘔吐、腹瀉、光敏感、急性胰臟等。	腎毒性、頭痛、腸胃不適等。	腎毒性、耳毒性等。	噁心、腹部痙攣等。
注意事項	需依腎功能調整劑量：Ccr 31-50: 1.25 g Q8H Ccr 16-30: 0.94 g Q12H Ccr 6-15: 0.94 g Q24H ESRD, HD: 0.94 g Q48H	腎功能不全、HD、Child-Pugh A/B: 不需調整劑量 Child-Pugh C: MD: 25 mg Q12H	Ccr 0-90需依腎功能調整劑量；其中HD: 65 mg Q12H + 40-50 mg with next dose after HD end CVVH: 200 mg Q12H	需監測血中濃度；需依腎功能調整劑量：GFR 10-50: 7.5 mg/kg Q24-72H GFR<10: 7.5 mg/kg Q48-72H IHD: 5-7.5 mg/kg Q48-72H CVVH: LD: 10 mg/kg MD: 7.5 mg/kg Q24-48H	鈉離子含量高 (14.5 mEq/g)；需依腎功能調整劑量：Ccr 30-40: 70% dose Ccr 20-30: 60% dose Ccr 10-20: 40% dose Ccr<10: 20% dose HD: 2 g at end of HD

註：CBA: colistin base activity; LD: loading dose; MD: maintenance dose; Ccr及GFR單位為mL/min

藥品諮詢

Question & Answer

中藥含重金屬之限量基準

林益生

問：最近新聞報導鉛中毒案讓我憂心忡忡，請問坊間中醫門診使用的濃縮中藥安全嗎？

答：衛生福利部訂有中藥濃縮製劑含異常物質之限量基準，規範中藥濃縮製劑含重金屬之限量。若使用通過藥品優良製造規範的藥廠產製之中藥濃縮製劑，其品質均有法規把關。

臺灣衛生福利部中醫藥司針對中藥材、中藥濃縮製劑與傳統製劑分別設有準則規定其重金屬限量。其中一般中藥材含重金屬以「分項重金屬限量基準」為通則性規範，包括中藥材砷須 ≤ 3.0 ppm、鉛須 ≤ 5.0 ppm、鎘須 ≤ 1.0 ppm、汞須 ≤ 0.2 ppm，但經衛生福利部指定之特定品項中藥材，得個別適用「總重金屬限量基準」、「特定分項重金屬限量基準」或「不適用」重金屬限量基準通則性規範。「總重金屬限量基準」規定龜板膠、鹿角膠、阿膠等11味藥總重金屬須 ≤ 20 ppm；地龍、芒硝、代赭石等14味藥總重金屬須 ≤ 30 ppm。「特定分項重金屬限量基準」規定澤瀉、牡丹皮、貝母等50味藥含砷量須 ≤ 5 ppm；昆布、海帶、冬蟲夏草等6味藥不適用砷含量。連翹、細辛、魚腥草等19味藥含鉛量須 ≤ 10 ppm；桂皮、桂枝、杜仲等8味藥含鉛量須 ≤ 15 ppm；乾漆、卷柏、鉛丹等5味藥不適用鉛含量。丹參、甘草、白芍等6味藥含鎘量須 ≤ 0.3 ppm；細辛、旋覆花、百合等6味藥含鎘量須 ≤ 1.5 ppm；海螵蛸、墨旱蓮、薑黃等15味藥不適用鎘含量。鬱金

1味藥含汞量須 ≤ 0.5 ppm；乾漆不適用汞含量。「不適用」重金屬限量基準通則性規範包括白石英、磁石、瑪瑙等8味藥。法規規定中藥材含重金屬之限量基準整理如表一。

中藥濃縮製劑與傳統製劑(如丸、散、膏、丹等)含重金屬分別以「中藥濃縮製劑含異常物質之限量標準」與「中藥傳統製劑含異常物質限量標準」為規範。中藥濃縮製劑含總重金屬須 ≤ 30 ppm，其中臺灣中藥典公告之200項基準方，砷含量須 ≤ 3.0 ppm、鉛含量須 ≤ 10 ppm、鎘含量須 ≤ 0.5 ppm、汞含量須 ≤ 0.5 ppm。22項內服傳統製劑也須符合上述標準。中藥濃縮製劑與傳統製劑含重金屬之限量基準整理如表二。

凡經通過藥品優良製造規範的藥廠產製之中藥濃縮製劑，均須符合藥品查驗登記審查準則第86條第3款，中藥濃縮製劑重金屬應符合中央衛生主管機關公告之規定。此外，根據上市中藥監測辦法第2條第2款，中央主管機關每年會訂定上市中藥監測計畫，監測中藥材與中藥製劑之砷、鉛、鎘、汞或總重金屬，以保障中藥用藥安全。故優良製造規範的藥廠產製之中藥濃縮製劑，其品質均須符合政府公告之限量要求，另各醫療院所多設有送第三方公正單位抽驗之機制，雙重把關病人用藥安全。

參考資料：

1. 衛生福利部中醫藥司。中藥材含重金屬限量基準。衛部中字第1051861110號。2016。
2. 衛生福利部中醫藥司。公告修正「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」之適用範圍及其實施日期。署授藥字第1000002752號。2011。



表一、中藥材含重金屬之限量基準

基準名稱	適用範圍	限量
分項重金屬 限量基準	一般中藥材 (係指總重金屬限量基準、特定分項重金屬限量基準與不適用重金屬限量基準以外之中藥材)	砷≤3.0 ppm 鉛≤5.0 ppm 鎘≤1.0 ppm 汞≤0.2 ppm
總重金屬限量 基準	龜板膠、鹿角膠、阿膠、水蛭、沒藥、乳香、血竭、虻蟲、馬勃、石燕、鐘乳石	總重金屬≤20 ppm
	地龍、龍骨、龍齒、白(明)礬、皂礬、玄明粉、芒硝、代赭石、赤石脂、自然銅、膽礬、礞石、爐甘石、五靈脂	總重金屬≤30 ppm
特定分項重金屬 限量基準	澤瀉、牡丹皮、龍膽、貝母、地骨皮、黃芩、葛根、栝樓根(天花粉)、牛膝、柴胡、桔梗、黃連、遠志、鬱金、延胡索、何首烏、莖朮、羌活、苦參、紫草、乾薑、升麻、芍藥(川芍)、桑白皮、知母、豬苓、天麻、天門冬、吐根、防風、半夏、白芷、白朮、附子、白茅根、木香、高良薑、萆薢根、細辛、地黃、白芍、赤芍、蒼朮、大黃、當歸、麥門冬、茯苓、海螵蛸、石菖蒲、三七	砷≤5.0 ppm
	昆布、海帶、海藻、冬蟲夏草、雄黃、砒石	不適用砷限量
	連翹、細辛、廣藿香、菟絲子、魚腥草、杜仲葉、丁豎朽、巴戟天、伸筋草、側柏葉、骨碎補、黃蘗(黃柏)、蟬蛻、鵝不食草、紅花、川牛膝、淫羊藿、淡竹葉、白花蛇舌草	鉛≤10.0 ppm
	枇杷葉、桂皮、桂枝、杜仲、白及、五加皮、滑石、薄荷	鉛≤15.0 ppm
	乾漆、卷柏、萬點金(岡梅；燈稱草)、鉛丹、密陀僧	不適用鉛限量
	丹參、甘草、白芍、赤芍、黃耆、紅耆	鎘≤0.3 ppm
	細辛、旋覆花、瞿麥、百合、蟬蛻、茵陳	鎘≤1.5 ppm
	昆布、海帶、海藻、海螵蛸、蛇床子、墨旱蓮(旱蓮草)、烏藥、鵝不食草、川牛膝、萬點金(岡梅；燈稱草)、丁豎朽、蚶殼草(老公根；積雪草；雷公根)、骨碎補、枸骨葉、薑黃	不適用鎘限量
	鬱金	汞≤0.5 ppm
	乾漆	不適用汞限量
不適用重金屬 限量基準	白石英、禹餘糧、浮石(海浮石)、無名異、陽起石、磁石、瑪瑙、銅綠	

ppm: parts per million

表二、中藥濃縮製劑與傳統製劑含重金屬之限量基準

基準名稱	適用範圍	限量
濃縮製劑含異常物質限量標準	200項基準方	砷≤3.0 ppm 鉛≤10.0 ppm 鎘≤0.5 ppm 汞≤0.5 ppm
	所有單方製劑、複方製劑	總重金屬≤30 ppm
傳統製劑含異常物質限量標準	天王補心丹、龜鹿二仙丸、養肝丸、消痔丸、龍膽瀉肝湯、六味地黃丸、上中下通用痛風丸、調經丸、寧嗽丸、獨活寄生湯、杞菊地黃丸、還少丹、參苓白朮散、八味地黃丸、濟生腎氣丸、斑龍丸、知柏地黃丸、加味逍遙散、藿香正氣散、黃連解毒湯、桑螵蛸散、川芎茶調散(含各種傳統劑型及其加減方)	砷≤3.0 ppm 鉛≤10.0 ppm 鎘≤0.5 ppm 汞≤0.5 ppm 總重金屬≤30 ppm

ppm: parts per million