



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付  
北投郵局證  
許可  
北台字第2395號  
新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

發行人：林芳郁 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：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

103年3月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有  
第24卷第3期 編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濛、李婉詩、王苾如 翻印必究

消息報導

News Watch

## 臺北榮總數位化藥物不良反應 連結病歷與藥學知識庫通報系統

周月卿

藥物不良反應 (adverse drug reaction, ADR) 在本院定義為「因診斷、預防或治療而投予藥物後，發生的非有意、非所要的有害影響，但不包括蓄意過量投予或濫用」，醫療人員在臨床上若發現疑似ADR案例時，應及時通報以利統計分析藥品上市後之相關安全資訊供醫療界參考，以提升病人用藥安全。

為提供醫療人員便捷通報界面，提高通報效率，本院藥學部於102年起規劃「數位化藥物不良反應通報系統」取代紙本作業，院內醫療人員可於應用系統入口 (<https://web9.vghtpe.gov.tw/Signon/myFunctions.jsp>) 及藥學部網頁 ([http://homepage.vghtpe.gov.tw/~pharm/drugSE/pharm\\_m\\_home.htm](http://homepage.vghtpe.gov.tw/~pharm/drugSE/pharm_m_home.htm)) 登入ADR通報系統，本系統可連結病人電子病歷資料及藥學知識庫，讓使用者可直接於本系統內整理相關用藥記錄、檢驗數值及藥學文獻資料等，同時系統會自動計算Naranjo score總分，顯示藥品

與該不良反應相關程度，完成通報後會自動產生衛生福利部公佈的藥物不良反應通報表。

據統計，原以紙本通報每件案例至少需花費3小時以上，現改以數位化通報每件可節省約略70%通報時間，同時為減輕線上醫療人員工作負荷，僅需花費數分鐘時間即可完成必填欄位，後續再由藥學部追蹤補填。通報完成案件中，Naranjo score $\geq$  6分之有意義案件再經「用藥安全評估小組」開會審議通過後，則通報至全國藥物不良反應通報中心。未來本系統將利用全國藥品檔 (不限本院藥品檔) 於醫師處方系統，將ADR藥品及不良反應註記於病人之病歷首頁，且醫師可視病人當時發生之實際狀況勾選是否需於下次開立處方時進行處方攔截或警示查核。最後特別感謝林院長芳郁與陳副院長天雄支持推動相關用藥安全政策、資訊室協助程式設計，使本系統於102年11月1日順利上線。



## 消息報導

## News Watch

# Tigecycline (Tygacil®)

## 用於適應症及非適應症皆造成死亡率增加

陳佳慧

Tigecycline (Tygacil®, 老虎黴素, 50 mg/vial) 屬於抑菌性抗生素, 結構類似四環黴素, 可抑制細菌蛋白質轉譯 (translation), 對於抗藥性格蘭氏陽性菌如 vancomycin-resistant *enterococci*、methicillin-resistant *S. aureus*、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, 以及其他厭氧菌和非典型細菌等, 都有好的抑菌效果, 然而對於 *P. aeruginosa*、*Proteus* 等格蘭氏陰性菌則無效。此藥於2005年經美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 及2006年臺灣衛生署 (現食品藥物管理署) 核准用來作為治療複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染, 以及社區感染性肺炎。一般建議首次劑量為100 mg, 維持劑量為50 mg每12小時靜脈輸注一次, 每次輸注30-60分鐘。由於近年來抗藥性細菌逐年成長並成為醫院內感染的主要原因之一, 因此tigecycline上市後隨即在後線抗生素中佔有重要地位。

而正當tigecycline如日中天被廣泛使用於臨床時, 美國FDA於2010年提出一警訊, 表示綜合分析13個第三期及第四期臨床試驗, 發現使用tigecycline死亡率4.0% (150/3788), 控制組抗生素死亡率3.0% (110/3646), 經調整後的風險差 (risk difference, RD) 為0.6% (95% CI 0.1-1.2), 換算NNH (number needed to harm) 是167人, 即每167人使用tigecycline相較於其他抗生素將增加1人死亡風險, 而死亡風險最高者為使用於呼吸器相關的肺炎患者, 並非美國及臺灣核准適應症。在美國FDA第一次發佈警訊後, Prasad等人於2012年發表整合分析 (meta-analysis), 其收錄10篇已發表及3篇未發表之隨機對照實驗 (randomized controlled trial, RCT), 包含用於適應症之5篇腹腔內感

染、3篇皮膚及皮膚結構感染、2篇社區感染性肺炎, 以及非適應症之院內感染性肺炎、糖尿病足感染各1篇的研究結果顯示tigecycline組死亡率4% (148/3788) 高於控制組抗生素死亡率3% (106/3646), RD為0.7% (95% CI 0.1-1.2) 與先前的結論一致, 且tigecycline亦有較高治療失敗率, RD為2.9% (95% CI 0.6-5.2)。此外, 在針對用於適應症的研究進行的次組分析也發現, tigecycline依然有較高死亡率, RD為0.6% (95% CI 0.0-1.2), 雖然個別適應症分析並無任一項達到統計上差異, 但顯示tigecycline即使用於核准適應症亦有較高死亡率。追溯此嚴重風險未能於tigecycline上市前被偵測的原因, 可能與當時所有不劣性試驗 (non-inferiority trial) 的無差異臨界值 (margin) 定為15%較為寬鬆有關, 如此設計雖可達到減少樣本數、研究時間及成本的目的, 但卻也同時衍生不良反應不易被即時偵測的缺點。

歷年來的研究結果使得tigecycline的安全性考量被日益重視, 但實際肇因目前仍未有定論, 而根據tigecycline治療失敗率較控制組抗生素高的結果推測, 可能與其屬於抑菌性、而非殺菌類抗生素有關。此外, 由於此藥脂溶性極高, 分佈體積廣 (5-10 L/kg), 在標準劑量使用下達穩定狀態後的血中濃度仍僅有0.6 mcg/mL, 對於嚴重感染伴隨高度菌血症風險的病患而言, 以上兩種藥品特性可能導致不良治療結果。另美國FDA於2005年分析某4篇tigecycline臨床試驗時亦發現使用tigecycline出現「嚴重的感染」不良反應的比例較對照組高 (62% vs. 38%), 其中敗血症 ( $p=0.03$ )、傷口癒合異常 ( $p=0.04$ )、肺炎 ( $p=0.09$ )、其他感染症 ( $p=0.14$ ), 顯示使用tigecycline可能存在治療

效果不彰之風險。但除上述推論外，尚無法排除是藥品本身毒性或未知機轉造成藥品無法完全排除等因素導致死亡風險增加之可能性。

由於近幾年的研究結果仍顯示tigecycline會增加病人死亡率，與先前的結論一致，且即使用於核准適應症病人亦有相同趨勢，因此美國FDA於2013年9月再度發佈警訊表示「Tigecycline無論用於適應症或非適應症皆會增加死亡風險」，須將此警訊標示於藥品相關文件及

說明書中，並且特別提醒健康照護人員須在沒有其他抗生素選擇的情況下才使用此藥治療，以免增加病人的死亡風險。

#### 參考資料

1. Prasad P, Sun J, Danner RJ, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. CID 2012;54:1699-709.
2. Yahav D, Lador A, Paul M, et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systemic review and meta analysis. J Antimicrob Chemother 2011;66:1963-71.

#### 預防用藥疏失

#### Medication Error Alert

## Rifater<sup>®</sup> vs. AkuriT-4<sup>®</sup>

(抗結核)

(抗結核)

王榮輝

**案例：**醫師處方Rifater<sup>®</sup> [isoniazid (INH) 80 mg + rifampicin (RMP) 120 mg + pyrazinamide (PZA) 250 mg] 5# qd予肺結核病人 (病人體重65公斤)，藥師於發藥指導時，病人表示初次使用抗結核藥物，經與醫師確認後，更改處方為AkuriT-4<sup>®</sup> [INH 75 mg + RMP 150 mg + ethambutol (EMB) 275 mg + PZA 400 mg]。依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication

Error Reporting and Prevention, NCC MERP)用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

**討論：**Rifater<sup>®</sup>與AkuriT-4<sup>®</sup>皆為複方抗結核藥物，AkuriT-4<sup>®</sup>較Rifater<sup>®</sup>多了EMB成份。依2013年更新的台灣結核病診治指引第五版，未曾使用過結核病藥物的新病人，建議療程為六個月的標準處方，前兩個月的初始治療使用INH、RMP、EMB及PZA (AkuriT-4<sup>®</sup>)，後四個月維持治療使用INH、RMP及EMB，

表、本院複方抗結核藥品比較

英文商品名	Rifinah 150 <sup>®</sup>	Rifinah 300 <sup>®</sup>	Rifater <sup>®</sup>	AkuriT-4 <sup>®</sup>
中文商品名	樂肺寧150	樂肺寧300	衛肺特	立剋核-4
學名及含量	INH 100 mg RMP 150 mg	INH 150 mg RMP 300 mg	INH 80 mg RMP 120 mg PZA 250 mg	INH 75 mg RMP 150 mg EMB 275 mg PZA 400 mg
劑量	<50 kg 3# qd >50 kg 應改用Rifinah 300 <sup>®</sup> 2 # qd	<50 kg 應改用Rifinah 150 <sup>®</sup> 3 # qd >50 kg 2 # qd	30-39 kg 3 # qd 40-49 kg 4 # qd >50 kg 5 # qd	30-37 kg 2 # qd 38-54 kg 3 # qd 55-70 kg 4 # qd ≥71 kg 5 # qd
健保價	7.5元	13.5元	11.5元	16.5元

註：INH: isoniazid，RMP: rifampicin，EMB: ethambutol，PZA: pyrazinamide

並建議治療肺結核時應儘量使用複方藥品以提高病人服藥順從性，減少抗藥性的發生，本院複方抗結核藥品如附表。常用每日劑量為INH 4-6 mg/kg、RMP 8-12 mg/kg、EMB 15-20 mg/kg及PZA 15-30 mg/kg，如遇腎功能不良病患(Clcr<30 ml/min)，EMB和PZA須調降

頻次至每週3次。Rifater®與AkuriT-4®皆為複方抗結核藥品但組成不同，本病患若僅服用Rifater®可能造成治療不完全，並增加抗藥性之風險，藥師於發藥時應再次確認病患服藥時程以避免此類疏失再度發生。

## 用藥新警訊

### Medication Watch

# 2014年1月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
1/8	美國FDA警告：若一天內使用sodium phosphate一次以上，可能因嚴重脫水、血中電解質（如鈣離子、鈉離子、磷離子）濃度異常導致罕見但嚴重之腎臟、心臟損傷，甚至死亡。FDA提醒應依仿單建議劑量使用；未經醫師評估，切勿自行讓5歲以下兒童服用口服溶液；2歲以下兒童禁止使用灌腸製劑。	Sodium phosphate為鹽類瀉劑（saline laxatives），市售產品包括口服溶液及灌腸劑，建議劑量為每日1次，連續使用不超過3天。美國FDA曾於2008年警告，使用高劑量口服磷酸鹽製劑清腸可能會造成腎臟損傷，並要廠商將其加註於藥品說明書之最高風險警示（boxed warning）。本次分析發現多數發生腎、心損傷及死亡之案例為單次服用超過建議劑量，或24小時內使用1次以上；不同投與途徑產生之不良反應嚴重度相當，灌腸並未較口服安全。高風險族群包括：幼童、55歲以上、脫水、腎病、腸阻塞或腸發炎，及使用可能傷害腎臟之藥品（如利尿劑、ACEIs、ARBs、NSAIDs）等病患。本院現有品項為Phospho-soda® oral saline laxative。
1/14	為了降低acetaminophen引起肝損傷及過敏反應的風險，美國FDA要求醫療人員停止處方及調劑含acetaminophen成份含量超過325 mg之複方藥品，以避免病人因不當使用過量acetaminophen導致肝臟損傷。如果必要時，仍可處方每次服用2顆（單次用量共650 mg）。此外，同時提醒患者服用acetaminophen不宜超過每日最大劑量4 g，且不可在服藥期間飲酒。	美國FDA發現意外服用過量acetaminophen為發生急性肝損傷之常見原因，嚴重時可導致肝衰竭、肝移植甚至致死，因此於2011年要求藥廠限期於2014年1月14日前將每顆口服複方錠劑、膠囊中acetaminophen的最大單位含量降低為325 mg。截至目前仍有部分藥廠未配合執行，美國FDA表示未依規定變更單位含量者，將於近期内註銷其藥證。由於acetaminophen為市售止痛、解熱、綜合感冒成藥中常見之成份，針對含acetaminophen之成藥FDA將另行提出管理措施。目前台灣衛生福利部核准含acetaminophen成份含量超過325 mg之複方藥品共計124張許可證，衛福部表示將蒐集國內相關資料後評估是否進行進一步管控。本院現有含acetaminophen複方製劑藥品為Ultracet® tab (acetaminophen 325 mg + tramadol 37.5 mg)。
1/31	美國FDA表示正針對testosterone可能導致之心血管事件風險進行調查，現階段FDA對於testosterone與此風險之相關性尚未有結論。	因近期發表之兩觀察型研究結果指出，男性使用testosterone治療會增加心血管事件風險，FDA正蒐集相關資訊進行評估。FDA強調，testosterone僅核准用於合併醫療相關問題所導致之testosterone低下或缺乏（如因化療、遺傳、或腦下垂體和下視丘結構問題導致之無法正常製造testosterone）。本院現有品項為Andril Testocap® cap 40 mg，Nebido® inj 1000 mg及Androgel® gel 50 mg/5g。
1/17	曼秀雷敦公司主動回收越南製造之樂敦系列眼藥水（包括：Rohto Arctic、Rohto Ice、Rohto Hydra、Rohto Relief、Rohto Cool eye drops）。	本次回收肇因於該公司對於越南廠設備及無菌管控之檢討，該產品均為成藥（over-the-counter）並銷售於美國境內各藥局及零售商。本次回收不包括日本製造之同系列產品，產地越南均標示於包裝及眼藥瓶上，越南產製之批號內均加註V（如 Lot 3E1V），亦可供辨識。