



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
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：張德明 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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年6月
第25卷第6期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

美國食品藥物管理局 更新懷孕與哺乳風險標示

陳靖文

美國食品藥物管理局 (USFDA) 於2014年12月公佈新版懷孕與哺乳標示規則 (Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR)，並宣佈於2015年7月起，藥品仿單將全面依新制標示。於1979年起實行之懷孕用藥安全分級 (A, B, C, D, X) 將正式走入歷史，改以文字敘述呈現相關證據。

變動主因為舊制懷孕分級定義太過簡單，例如：多數上市新藥因無執行懷孕婦女之研究，用藥風險未知，但動物試驗中顯示不具風險，就直接將懷孕分級定為B級；分級D之涵義常被誤解為可能致畸胎，懷孕婦女不應使用，但事實上其對疾病控制之臨床效益可能高於未服藥之風險；分級X，亦被認為是致畸胎之代名詞，但應定義為懷孕婦女使用風險可能高於臨床效益較恰當。其次舊制並無討論孕齡婦女及妊娠期暴露用藥時間長短之影響，亦未提及懷孕改變藥物動力學之關係 (如胃腸蠕動降低、腎排除增加等) 與劑量調整之建議。此外，舊制最被詬病之處在於：(1) 絕大部份藥品僅提供動物試驗結果，人體試驗卻屈指可數，(2) 多數藥品懷孕分級源自流行病學研究，證據等級尚不及隨機控制試驗，(3) 近七成上市藥品被歸類於C級，過於浮濫。舊制分級容易誤導民眾及醫療專業人士之判斷。再者，舊制對哺乳婦女用藥安全性也缺乏相關資訊，故經上述種種考量，USFDA決定廢除使用超過30年之懷孕安全分級。

新制更新的資訊主要分為懷孕 (pregnancy)、哺乳 (lactation) 與男女生殖風險 (females and males of reproductive potential) 三區塊描述，內容包括各區用藥之風險摘要 (risk summary)、臨床考量 (clinical considerations) 與數據分析，分述如下：(1) 懷孕：內容包含懷孕暴露登錄資料 (pregnancy exposure registry)，蒐集用於懷孕婦女之資訊，並且整合了人體、動物試驗及藥理學資料。臨床考量部份則涵蓋疾病對母體或胎兒之風險、懷孕及產後劑量之調整、孕婦需考量之特殊不良反應等，並將既有的分娩與臨產 (labor and delivery) 相關資訊移併至此欄位。(2) 哺乳：併入原先授乳婦女 (nursing mothers) 相關資訊，包括藥品在人類乳汁中的含量、藥品對哺乳嬰兒的可能反應、藥品在乳汁生產與排除的反應，並提供最小暴露量、副作用之監測。(3) 男女生殖風險：為新增之項目，提供暴露藥品前、中、後期，是否需執行驗孕或避孕，或具不孕風險等。新制規範適用於2015年6月30日後上市之處方藥與生物製劑，2011年6月30日以後上市之處方藥則應陸續更新並補充文獻，以符合新制。非處方藥 (over-the-counter, OTC) 不適用新制，無需變更。

無論在醫療院所或社區藥局，懷孕婦女的用藥安全是醫療人員常被諮詢且倍受重視的議題，患有慢性疾病需長期服藥控制之孕齡女性，或是臨時急症需立即用藥緩解者，難免需

在懷孕前或懷孕時服藥，然因擔心影響胎兒健康而自行停藥之狀況亦時有所聞，此舉不僅對患者自身健康帶來風險，也可能因母體病情未有效控制而危及胎兒。過去懷孕分級舊制因分級較籠統，醫療人員沒有充份證據供懷孕患者參考，多以個人專業判斷進行治療。盼新制的實施能提供醫療人員及民眾更精確之懷孕、哺乳及生殖風險相關資訊，更加維護用藥安全。

藥品新知

Drug Update

Dexlansoprazole 治療胃食道逆流

胃食道逆流疾病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃中內容物不正常地沿消化道逆流，典型不適症狀包含心灼熱 (heart burn) 及胃酸逆流，亦可能造成吞嚥困難、乾咳、噁心及胸痛等，依其內視鏡檢查結果GERD可分為以下三種：(1) 非糜爛性逆流疾病 (non-erosive reflux disease, NERD)：僅有胃食道逆流症狀但未有黏膜發炎破損；(2) 糜爛性食道炎 (erosive esophagitis, EE)：因逆流導致胃食道黏膜組織發炎破損；(3) 巴瑞特氏食道症 (Barrett's esophagus, BE)。治療方式包括生活型態調整、藥物及手術治療，常見治療藥物為氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors, PPIs)、H₂受體拮抗劑 (histamine 2-receptor antagonists)、制酸劑及調節腸胃蠕動藥物等，其中以PPI為首選藥物，本院現有PPI品項比較如表所示。

Dexlansoprazole (Dexilant[®] DR) 為 lansoprazole 的R式鏡像異構物 (R-form enantiomer)，在健康受試者身上投予 lansoprazole 後檢測藥物血中濃度，顯示R-lansoprazole 無論是血漿濃度高峰值 (C_{max}) 或曲線下面積 (area under curve, AUC) 皆明顯高於S-lansoprazole，推測 lansoprazole 療效主要來自R-form，預期分離出的 dexlansoprazole 能更有效抑制胃酸分泌、幫助潰瘍癒合。根據一項多中心雙盲安慰劑對照試驗，針對947位心灼熱症狀持續超過六個月的非糜爛性逆流疾病患

參考資料：

1. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule. Retrieved December, 2014, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
2. Guidance for Industry and Staff: Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential- Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products- Content and Format. Retrieved December, 2014, from the World Wide Web: <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28242/pregnancy-lactation-and-reproductive-potential-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological>.

陳昱汝

者，隨機分派至 dexlansoprazole 每日30 mg、每日60 mg 與安慰劑三組，探討治療四週後心灼熱症狀改善情形，結果顯示在24小時無心灼熱症狀的天數比例，使用 dexlansoprazole 每日30 mg 及每日60 mg 組，其中位數分別可達54.9%及50.0%，顯著高於安慰劑組的17.5% ($p < 0.00001$)，且夜間無心灼熱症狀的比例，使用 dexlansoprazole 每日30 mg 及每日60 mg 組，其中位數分別可達80.8%及76.9%，亦顯著高於安慰劑組的51.7% ($p < 0.00001$)，而 dexlansoprazole 每日30 mg 及每日60 mg 兩組間並無顯著差異。

此外，在兩項針對 dexlansoprazole 的多中心雙盲試驗，將4092名經內視鏡確診糜爛性食道炎之成人患者，隨機分派至 dexlansoprazole 每日60 mg、每日90 mg 與 lansoprazole 每日30 mg 三組，評估治療八週後糜爛性食道炎癒合比例，結果顯示 dexlansoprazole 組整體而言可達92 – 95% 治癒率，優於 lansoprazole 組86 – 92% 治癒率，但並未達到統計顯著差異 ($p > 0.0025$)，且相較於 dexlansoprazole 每日60 mg，dexlansoprazole 每日90 mg 並未提供更多臨床效益。值得一提的是，此試驗中作者認為PPI對於感染幽門螺旋桿菌患者，相較於一般患者能達到較高的療效，為校正此干擾因子而排除幽門螺旋桿菌尿素試驗陽性病患，因此 dexlansoprazole 用於幽門螺旋桿菌相關消化性潰瘍之治療，仍須仰賴更

多研究證實。

臺灣衛生福利部於2012年12月核准dexlansoprazole用於非糜爛性逆流疾病及糜爛性食道炎之治療，針對糜爛性食道炎之治療建議劑量為每日60 mg持續治療八週，依患者狀況可考慮使用每日30 mg持續六個月的維持治療，而非糜爛性逆流疾病之症狀治療建議劑量為每日30 mg持續使用四週。傳統PPI吸收易受食物影響，故建議於早飯前服用，但dexlansoprazole無論是空腹或隨餐，於一天當中任何時間服用均不影響其胃酸抑制效果，且由於雙重緩釋腸溶劑型設計，兩種藥物顆粒能在腸道中不同pH值下釋出，分別於服藥後1-2小時及4-5小時產

生兩個藥物血漿濃度高峰值，延長藥物作用時間，半衰期1-2小時，主要藉由肝臟CYP3A4以及CYP2C19酵素代謝，經腎臟排除。臨床上最關心的PPI與clopidogrel (Plavix[®]) 交互作用，經研究顯示dexlansoprazole可安全與clopidogrel併用，不影響clopidogrel之療效。但對於吸收受酸鹼值影響的藥物如ketoconazole、atazanavir、digoxin等，因dexlansoprazole可能干擾其吸收，故不建議併用。腎功能不全者不須調整劑量，中度肝功能不全者建議劑量為每日30 mg，而臨床試驗中並未收錄重度肝功能不全者，應謹慎使用。此藥不可磨粉，管灌者可打開膠囊取出顆粒與20毫升液體混合後給予，常見副作用包

表、本院現有口服PPI比較

學名	Dexlansoprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
英文商品名	Dexilant [®] DR	Nexium [®]	Takepron [®] OD	Pantoloc [®] EC	Pariet [®] EC
中文商品名	德喜胃通	耐適恩	泰克胃通	保衛康治潰樂	百抑潰
規格含量	60 mg/cap	40 mg/tab	30 mg/tab	40 mg/tab	20 mg/tab
劑型	緩釋膠囊	耐胃酸錠	口溶錠	腸溶錠	腸溶錠
適應症	NERD及EE	1.NERD及EE 2.幽門螺旋桿菌根除療法 3.ZES 4.預防消化性潰瘍再出血 5.NSAID相關之胃潰瘍	1.NERD及EE 2.幽門螺旋桿菌根除療法 3.ZES 4.消化性潰瘍 5.NSAID相關之胃潰瘍	1.EE 2.幽門螺旋桿菌根除療法 3.ZES 4.消化性潰瘍	1.NERD及EE 2.幽門螺旋桿菌根除療法 3.消化性潰瘍
胃食道逆流疾病劑量	1# qd (空腹隨餐皆可)	1# qdac (空腹)	1# qdac (空腹)	1# qdac (空腹)	1# qdac (空腹)
腎功能不全	無須調整	無須調整	無須調整	無須調整	無須調整
肝功能不全	中度：30 mg 重度：無資料	重度：≤20 mg	重度：調降劑量	無須調整	無須調整
懷孕分級	B	B	B	B	B
管灌給予	可	可	可	不可	不可
管灌說明	打開膠囊，將內容物溶於水均勻混合後管灌給藥	溶於水均勻混合後管灌給藥	溶於水均勻混合後管灌給藥	不可剝半或磨粉	不可剝半或磨粉
健保單價(元)	23.8	21.5	18.5	18.4	14.1

註: NERD: non-erosive reflux disease ; EE: erosive esophagitis; ZES: Zollinger-Ellison syndrome

含腹痛、腹瀉及噁心等。

健保署於2014年1月將 dexlansoprazole納入給付，針對逆流性食道炎符合洛杉磯食道炎分級 (The Los Angeles Classification of Esophagitis) Grade A或Grade B患者，治療期間以四個月為限；Grade C或Grade D的患者最多可用藥一年；對於症狀擬似逆流性食道炎但上消化道內視鏡檢查無異常患者，若欲使用氫離子幫浦抑制劑，則需檢附24小時pH監測結果。然而此藥品用於NSAID或幽門螺旋桿菌相關之消化性潰瘍療效不明，尚未核准用於治療相關疾病。整體而言，dexlansoprazole增加服藥便利性且延長藥品作用時間，提供GERD患者另一個更為方便的治療新選擇。

參考資料：

1. Fass R, Chey WD, Zakko SF, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1261-72.
2. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation-results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:731-41.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年4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
04/10	因有可見微粒，Baxter International公司主動回收數批靜脈輸注射液，相關批號流通於美國及百慕達(Bermuda)。	本次回收肇因於該公司內部定期保養時發現可見微粒，並確認其微粒來自溶液傳輸系統幫浦(solution transmission system pump)。影響之靜脈輸注射液包括 0.9% sodium chloride injection、10% dextrose injection、5% dextrose injection及lactated ringer's injection。
04/22	因標示錯誤，Reckitt Benckiser公司主動回收部份批號之Mucinex Fast-MAX系列產品，包括: Mucinex Fast-MAX Night Time Cold & Flu、Mucinex Fast-MAX Cold & Sinus、Mucinex Fast-MAX Severe Congestion & Cough及Mucinex Fast-MAX Cold, Flu & Sore Throat。上述品項僅流通於美國境內。	Mucinex Fast-MAX系列產品為市售成藥，包括 acetaminophen、dextromethorphan、guaifenesin、phenylephrine、diphenhydramine等成份。本次回收肇因於前述瓶裝藥水之標示錯誤，瓶身正面標示無誤，標示內容為藥品之主成份；而瓶身背面對應之副作用標示則為錯誤標示。
04/24	因有可見微粒，Hospira公司主動回收一批Preservative-Free Bupivacaine HCl Injection, USP, 0.5% (5 mg/mL), 30 mL Single-dose (批號38-515-DK)，該批號僅流通於美國境內。	本次回收肇因於使用者通報藥瓶內有橘色及黑色可見微粒，經確認為iron oxide。針對此疏失Hospira已與玻璃供應商合作進行調查及分析根本原因，並執行相關改善措施。