



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

113年2月
第34卷第2期

主編：周千澄 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

長期使用氫離子幫浦抑制劑的安全性評估

顏家拓

氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitors, PPIs) 是目前全球使用最廣泛的強效胃酸抑制藥品，可快速且不可逆地阻斷胃酸分泌，故病人只需短期使用4-8週可加速受損食道黏膜的修復及緩解各種與胃酸相關病徵。因PPIs的耐受性良好且安全性高，鮮少發生嚴重副作用，加上近年各國陸續放寬使用條件及給付限制，促使PPIs成為目前治療與預防消化性潰瘍及胃食道逆流疾病之首選用藥的同時，也造成了各種潛在不適當用藥行為的發生，舉凡長期連續使用超過6個月、使用超過建議劑量或未落實相關監測等，均可能進一步增加藥物不良反應 (adverse drug reaction, ADR) 的風險。據估計，每年民眾經醫師處方或非處方藥銷售管道所取得的PPIs相關成本共計逾250億美元，其中高達40-70%被認定為不適當用藥，而超過3個月且非必要性用藥更高達29.2%。考量目前針對PPIs的安全性證據仍不足，臨床是否可用於長期治療成為各界關注的焦點。

根據目前來自真實世界的證據及各國曾多次針對不當使用PPIs所發布的藥物安全警訊顯示，對於具有特定病史的病人使用PPIs超過6個月，不僅會提高發生低血鎂症、困難梭狀桿菌 (*C. difficile*) 引發之下痢、骨折及亞急性皮膚紅斑性狼瘡等長期不良反應風險，甚至還可能與其他病症的發生有關，如社區型肺炎及COVID-19等肺部感染、急性心肌梗塞、神經系統疾病 (如失智、中風及癲癇)、腎臟功能衰退及消化系統腫瘤 (如胃癌、胰腺癌、膽管癌及大腸

直腸癌) 等。

然而，針對上述提及的其他風險，目前的實證依據主要是透過臨床病例報告與觀察性研究的結果匯集而成的系統性回顧與統合分析，因此在缺乏隨機對照試驗的前提下，上述的風險程度可能都存在著一些過度聚焦及偏差誤導之疑慮，難以作為臨床醫病決策參考。

有鑑於此，2021年一篇全面且深入的傘狀文獻回顧研究 (umbrella reviews) 共收錄42篇發表於2015-2019年間的系統性文獻回顧及統合分析，其探討的ADR領域涵蓋：感染疾病 (11篇，n=16,174,589)、骨骼疾病 (9篇，n=16,328,627)、腎臟疾病 (8篇，n=8,206,978)、消化道疾病 (7篇，n=328,072)、心血管疾病 (4篇，n=809,394)、神經疾病 (4篇，n=1,187,029) 及癌症 (3篇，n=1,138,825)。透過整合收載之系統性文獻回顧研究可得知，相較於未使用PPIs而言，接受PPIs治療的病人雖可能會導致骨骼、腎臟、消化道、感染和跌倒引發骨折等潛在ADR的發生風險略為上升，但與胰臟癌、結直腸癌、認知功能障礙和阿茲海默症的發生卻未達顯著相關。若進一步分析PPIs療程天數的影響則可發現，隨著使用PPIs時間的延長，末期腎病與胃瘻肉的風險將顯著增加，特別是持續使用長達12個月以上的病人 (詳見附表)。至於其他如胃癌、心血管事件、骨折和骨質疏鬆相關ADR的發生風險雖未能在研究中反應出與PPIs療程時間存在顯著的關聯性，但仍可從附表結果中窺見其中存在的微幅上升趨勢。

綜上，基於目前仍缺乏足夠的臨床實證可用於驗證PPIs的長期安全性，建議醫療人員對於「有使用PPIs需求」的病人，除應全程監測其潛在副作用或不良反應事件的發生外，為避免不必要的長期與連續性處方，臨床開立自費或健保PPIs前，均須評估並確認病人是否符合適用條件且具實際用藥需求，方可依國內核准或最新實證所建議的療程給藥；而對於「正長期接受高劑量PPIs治療」的病人，則應協助其以2-4週為原則逐步降低劑量，並在必要時以H₂受體阻斷劑替代，以防立即停藥後造成反彈性胃酸過

度分泌，並兼顧民眾用藥安全。

參考文獻：

1. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:129-43.
2. Thurber KM, Otto AO and Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health-Syst Pharm* 2023;60:487-94.
3. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, et. al. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59:219-25.

表、與PPIs療程時間相關不良反應風險及建議因應措施

不良反應	PPIs療程相關之風險程度	高風險族群 [#]	建議因應措施
肺炎	< 30天：OR 1.57 (1.19-2.07) * ≥ 30天：OR 1.22 (0.99-1.50)	高齡	• 使用最低有效劑量並縮短療程
心血管事件	< 60天：RR 1.14 (0.61-2.12) ≥ 60天：RR 2.33 (1.33-4.08) *	高齡、 心血管病史、 併用抗血小板劑	• 應降低使用劑量 • 避免有心血管病史、合併抗血小板劑或不符合適應症的使用
慢性腎病	< 5年：RR 1.44 (1.16-1.80) * ≥ 5年：RR 1.20 (1.10-1.31) *	高齡、 腎臟病史	• 依目前實證毋需停藥 • 應定期監測高風險族群的腎功能，但無需增加監測頻率
末期腎病	1-3月：RR 1.23 (1.16-1.30) * 3-6月：RR 1.59 (1.49-1.69) * 6-12月：RR 1.95 (1.69-2.25) * 12-24月：RR 2.39 (1.86-3.07) *		• 如有特殊原因，則不在此限
骨質疏鬆	< 1年：OR 1.18 (1.10-1.27) * ≥ 1年：OR 1.26 (1.15-1.38) *	高齡、 併用類固醇等	• 使用最低有效劑量並縮短療程 • 應確保高風險族群攝取足夠的Vit. D和鈣質
髖骨骨折	< 1年：RR 1.20 (1.16-1.25) * 1-2年：RR 1.23 (1.07-1.42) * ≥ 3年：RR 1.24 (1.10-1.40) *		• 必要時可接受其他藥物預防 (如雙磷酸鹽類藥品等)
胃瘻肉	< 1年：OR 0.82 (0.59-1.12) 1-4年：OR 3.82 (2.78-5.24) * ≥ 4年：OR 4.02 (2.49-6.48) *	<i>H. pylori</i> 病史	• 使用最低有效劑量並縮短療程 • 應先確認高風險族群的感染已治癒，再謹慎使用
胃癌	< 1年：RR 1.76 (1.24-2.52) * 1-3年：RR 1.42 (0.98-2.07) ≥ 3年：RR 2.45 (1.41-4.25) *		

[#]應考量其共病症及長期使用的潛在風險，權衡利弊後由醫病雙方共同決定PPIs的療程長短

* 不良反應事件風險與接受 PPIs 療程長短達顯著相關性 ($P < 0.05$)

藥品新知

Drug Update

Follitropin Delta用於人工生殖

吳汶儒

依據世界衛生組織統計育齡婦女不孕比例約8-12%，且根據國健署統計，臺灣不孕症的盛行率約在10-15%。造成不孕之因素眾多，一般須配合醫師檢查，針對異常原因確立治療方式，而人工輔助生殖技術 (assisted reproductive technology, ART) 即為其中之一。卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 是促性腺激素之一，負責卵泡的發育和成熟，常用於輔助生殖技術刺激女性多重成熟濾泡的發育。自1990年代中期推出的重組FSH (recombinant FSH, rFSH) 已廣泛用於治療不孕症，目前用於體外受精 (in vitro fertilization, IVF) 或單一精蟲卵質內顯微注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)。

在進行生殖療程時，利用FSH去刺激排卵時需要特別注意卵巢刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 的發生。OHSS是一種醫源性且可能危及生命的卵巢刺激併發症，常見的症狀有頻尿或少尿、頭暈想吐、末梢循環不良、手腳痠麻、腹脹腹痛等，有些嚴重的病人甚至會出現休克、栓塞、腎功能受損等現象。通常發生在黃體期早期和妊娠早期，因此當期望使用這些藥品發揮其最大效用的同時，需同時監測每位女性的OHSS風險，必要時可能需要進一步調整IVF治療周期，這也是目前治療主要面臨的挑戰之一。

Follitropin delta是一種新型的rFSH，源自於人類胎兒視網膜細胞株 (cell line)，由於其醣基鏈型態 (glycosylation profile) 的差異，與現有的rFSH (follitropin alfa) 製劑相比，當以相同生物活性 (IU) 的劑量給予時，具有較低的被清除率並產生更高的卵巢反應，根據研究顯示 follitropin delta與傳統給藥方案的follitropin alfa效果相當，且具有較高的活產率。由於該化合物具有獨特的藥物動力學及藥效學特性，其劑量

需根據病人體重及抗穆勒氏管荷爾蒙 (Antimüllerian hormone, AMH) 濃度進行個人化調整，以獲得良好安全性及卵巢反應，達到適當的取卵數並減少因預防卵巢過度刺激症候群的醫療介入。

2017年發表的第三期臨床試驗ESTHER-1為一隨機、單盲、國際、多中心、安慰劑對照試驗，收錄1,326位18至40歲接受IVF/ICSI治療之女性。該試驗針對follitropin delta (n=665) 與 follitropin alfa (n=661) 進行比較，其中follitropin delta依循個人化給藥方案建立每位病人的每日劑量，並於整個刺激過程固定劑量無須調整；而follitropin alfa以11 mcg (150 IU) 為起始劑量投藥5天，從刺激第6天開始根據濾泡發育調整劑量。本試驗兩個主要評估指標為新鮮週期的持續懷孕率 (ongoing pregnancy) 和持續著床率 (ongoing implantation)。結果顯示在持續懷孕率方面follitropin delta組為30.7%，而follitropin alfa為31.6% (95% CI -5.9-4.1%)；持續著床率follitropin delta組為35.2%，而follitropin alfa為35.8% (95% CI -6.1-4.8%)。兩個主要評估指標的95% CI下限均高於預定的非劣效性margin值-8.0%，因此顯示在持續懷孕率和持續著床率方面使用follitropin delta效果不比follitropin alfa差。

此外次要評估指標為follitropin delta以AMH為基礎的個人化給藥療程治療後，病人的卵巢反應和發生OHSS的風險。按個人化投藥療程使用follitropin delta (n=636) 的平均取卵數為 10.0 ± 5.6 ，而follitropin alfa (n=643) 以150 IU作為起始劑量的平均取卵數為 10.4 ± 6.5 ，兩組之間在獲取的卵母細胞數量方面沒有顯著差異 ($p=0.692$)。在AMH ≥ 15 pmol/L的病人中，follitropin delta (n=355) 和follitropin alfa (n=353) 的平均取卵數分別為 11.6 ± 5.9 和 13.3 ± 6.9

($p=0.002$)，有 ≥ 20 個卵母細胞的病人比例分別為10.1%和15.6% ($p=0.03$)，由此顯示給藥劑量隨著AMH值增加，取出的卵母細胞數量隨之增加，但在follitropin delta組有較少的病人取出超過20個卵母細胞，可避免卵巢的過度刺激。在患有多囊性卵巢的病人中，使用follitropin delta的早期中、重度OHSS發生率和早期OHSS預防性介入措施的發生率為7.7%，而follitropin alfa則為26.7%。試驗結果顯示follitropin delta與傳統follitropin alfa給藥相比，根據個人化投藥療程中的卵巢反應，可產生相似的療效並且可降低OHSS的發生，顯示較高的用藥安全性。

Follitropin delta (Rekovel®) 是以皮下注射給予，最好施打於腹壁。和其他FSH製劑不同的是其劑量計算方式為mcg，且第一個治療週期須根據最近12個月的AMH濃度及體重決定此次治療期間的每日劑量。對於AMH <15 pmol/L的女性，不論體重，每日劑量均為12 mcg；AMH ≥ 15 pmol/L的女性，隨著AMH濃度增加，每日劑量可從0.19 mcg/kg降低至0.10 mcg/kg。計算後劑量應四捨五入至最接近0.33 mcg，以符合注射筆上的劑量刻度，在第一個治療週期的每日最低和最高劑量分別為6 mcg及12 mcg。Rekovel®的治療應在月經來潮後第2或第3天開始，並持續直至濾泡發育適當 (有3個以上的濾泡 ≥ 17 mm) 為止，平均會在治療後的第9天達到，之後需單次注射250 mcg或5,000 IU基因重組人類絨毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 以

誘發最終濾泡成熟，本藥目前並未特別針對腎功能或肝功能不全病人進行安全性、療效和藥物動力學之臨床試驗研究。

Rekovel®治療期間常見的不良反應有頭痛、噁心、骨盆不適、卵巢過度刺激症候群、骨盆疼痛、子宮附件疼痛 (adnexa uteri pain) 等。需特別注意的是當病人出現過度濾泡發育時，應停止使用。由於hCG是誘發OHSS的關鍵，因此出現卵巢過度刺激現象時，須由臨床醫師判斷，是否停止授予hCG誘發最終濾泡成熟。

Rekovel®成分為follitropin delta是一種新型rFSH製劑，目前現有院內品項為follitropin alfa成分。相較舊有品項，研究顯示follitropin delta可產生相似的療效，且依據個人化給藥模式，明顯減少OHSS介入措施的發生率，提高病人的用藥安全，因此考慮療效與安全性，此藥可做為病人治療的新選擇。

參考文獻：

1. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017; 107:387-96.
2. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, et al. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a standard dose of 150 IU/day in standard patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003; 18:2275-82.

表、本院現有rFSH製劑

學名	Follitropin delta	Follitropin alfa + Lutropin alfa
英文商品名	Rekovel®	Pergoveris®
中文商品名	樂可孕	倍孕力
規格含量	Pen 36 mcg/1.08 mL	Pen 300 IU +150 IU/0.48 ml
適應症	女性進行人工生殖技術	使用於LH與FSH嚴重缺乏的婦女，以刺激濾泡發育
用法用量	SC, 依AMH濃度及體重決定劑量 qd	SC, FSH 150 IU/LH 75 IU qd
副作用	頭痛、噁心、骨盆不適、卵巢過度刺激症候群、骨盆疼痛、子宮附件疼痛等。	頭痛、腹痛、注射部位反應、噁心、疲勞、便秘、卵巢過度刺激、卵巢囊腫等。
自費單價	9400元/支	6600元/支

AMH: Antimüllerian hormone