



口服避孕藥之使用及注意事項

邱瓊燁 林佩姿

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

前言

口服避孕藥主要以複方為主，成分包含雌激素 (estrogen) 及黃體素 (progestin)。早期使用的口服避孕藥，其中所含雌激素和黃體素的劑量較大，因此引發不少副作用。近年研究發現，低劑量也具有相同的避孕效果，副作用小¹，因此新型口服避孕藥即含低劑量的雌激素和黃體素。此外，黃體素也有新的發展，最早用於避孕藥的黃體素副作用較強，為改善其副作用而發展出不同結構式之黃體素衍生物。本文將針對此類藥物進行使用及注意事項說明。

成分

口服避孕藥中雌激素是以 ethinyl estradiol 為主，相較於早期的高劑量 $50\mu\text{g}$ ，目前常見標準劑量為 $30\sim 35\mu\text{g}$ ，也有部分使用 $< 30\mu\text{g}$ ，像最新一代的 YAZ 悅姿® 使用劑量為 $20\mu\text{g}$ 。

1960 年代用於口服避孕藥的合成黃體素 norethindrone、norethindrone acetate、ethynodiol diacetate，因具有雄性素活性 (androgenic activity)，使得服用後會有多毛症、痤瘡、體重增加、焦慮、碳水化合物代謝改變等副作用發生。1970 年代發展出的第二代黃體素 levonorgestrel，其黃體素活性比第一代強，用較低的劑量便可以有避孕效果，但同時卻也具有強力雄性素活性。第三代黃體素 desogestrel、gestodene、norgestimate 主要的特點為減低雄性素活性，如此可減少痤瘡、多毛症等副作用，它們同時具有輕微抗礦物皮質類固醇 (anti-mineralocorticoid) 作用，可增加水分排除。目前最新的第四代黃體素 drospirenone，它是 spironolactone 的衍生物，具有黃體素活性以及輕度抗雄性素 (anti-androgenic) 活性，對於痤瘡、多毛症反而有

治療效果，它同時具有抗礦物皮質類固醇活性，如此可減輕體重及體內水分滯留，對控制血壓有幫助。黃體素 cyproterone acetate 則具有高效抗雄性素活性，除避孕效果外也可改善青春痘、雄性禿、皮脂溢出、多毛症(表一)²。若以化學結構式來分類，黃體素又可分為三類，分別為 17- α -hydroxynorprogesterone 衍生物、19-nortestosterone 衍生物及 spironolactone 衍生物，不同結構式的合成黃體素其作用活性會有差異性(表二)³。

作用機轉

正常情況下，腦下垂體分泌促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和黃體生成素 (luteinizing hormone, LH)，促使卵巢分泌雌激素及黃體素。隨著卵泡發育、排卵，兩者於體內會有週期性地變化，相互協調達到平衡(圖一)⁴。口服避孕藥由不同含量的雌激素及黃體素組合而成，其作用機轉主要就是破壞上述的平衡，進而達到避孕效果，其中黃體素為主要避孕效果的成分。

一、抑制排卵

口服避孕藥改變體內雌激素及黃體素濃度，干擾了下視丘-腦下垂體-卵巢路徑，因而抑制卵巢卵泡生成及排卵(圖一)⁴。口服避孕藥中的黃體素成分，會抑制正常月經週期的 LH 高峰期 (LH surge)，使得卵巢無法正常排卵⁵。

二、改變子宮頸黏液

正常情況下，排卵後在雌激素作用下，子宮頸黏液會呈現水狀、稀薄如蛋清狀；但口服避孕藥中的黃體素成分，則會使得子宮頸黏液變濃稠，如此不利精蟲穿透子宮頸進入輸卵管受精，因而不易受孕⁵。

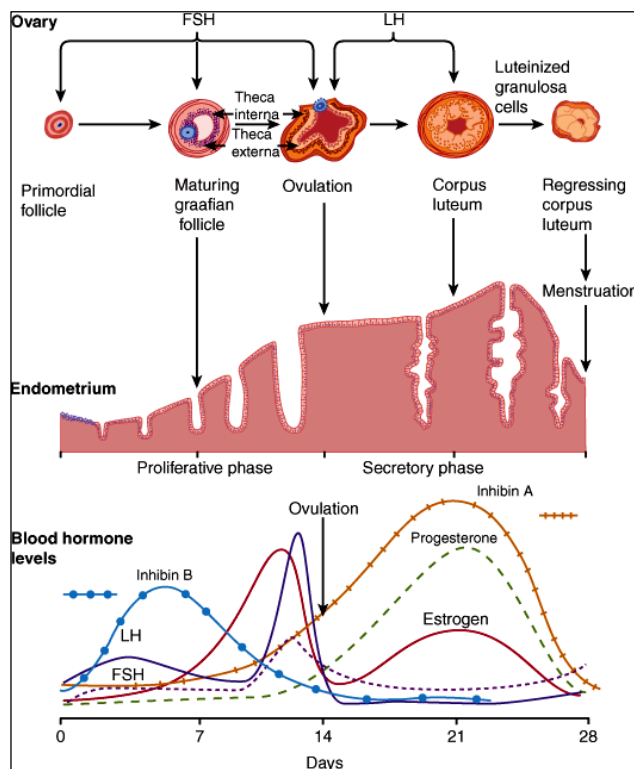
三、改變子宮內膜狀態

在雌激素及黃體素正常作用下，子宮內膜會有週期性的增生、變厚，等待受精卵的著床，而口服避孕藥中的黃體素成分則會抑制子宮內膜增殖，以及造成子宮腺體萎縮和內膜變薄，致使子宮內膜腔內的环境不適合受精卵著床⁵。

四、改變輸卵管運動

排卵後，卵子會慢慢移動到子宮與精子結合成受精卵，約7-10天後，受精卵會在子宮內膜腔內著床。由於服用口服避孕藥後，改變體內雌激素及黃體素濃度，使得卵子無法如期抵達子宮內膜及順利著床⁵。

圖一 正常生理週期之動情素、黃體素變化圖⁴



非避孕之作用

口服避孕藥除了避孕效果外，也可以治療痛經、月經量過多、使月經規則、痤瘡、多毛症、經前症候群 (premenstrual syndrome, PMS)、經前不悅症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD)、卵巢囊腫、子宮內膜異位引起的骨盆腔疼痛，以及降低罹患子宮內膜癌和卵巢癌的風險⁶，但以上皆非衛福部核准之適應症，使用時須請醫師謹慎評估效益及風險。

使用和包裝

口服避孕藥應規律服用才能達到理想避孕效果，應於生理期開始的第一天服用第一顆，因為此時抑制卵泡發育效果最佳，可在服藥第一週即有避孕效果；或於生理期開始的第二至第五天開始服用，但因避孕效果可能無法即時產生，因此建議需於服藥第一週內加上其他避孕方式輔助⁷。

每盒為21顆包裝的藥品，每天依序服用完畢後，會有7天不用服藥的時間，生理期可能會在這7天來潮，停藥7天後再接續服用下一盒；若每盒為28顆包裝的藥品，依序服用完一盒後，則不需停藥，應立即接續服用下一盒，28顆中會有7顆(或4顆，視藥品設計而定)為不含有雌激素或黃體素的藥品，生理期會在這幾天來潮。

包裝為21顆或28顆的避孕藥，主要都是藉由外來的荷爾蒙來調整體內的規律性，選擇上並無效果優劣的差異，但28顆包裝設計，因為沒有停藥的空窗期，可降低忘記再次開始服藥及避免服藥日期錯亂的風險。

此外，在藥品成分規劃上的差異，有單相型 (monophasic) 或多相型 (multiphasic) 劑型的產生。單相型為每一顆藥品有固定比例的黃體素與雌激素；之後為減低藥品劑量而發展出多相型避孕藥，即每一顆藥品沒有固定比例的黃體素與雌激素，藥品會因成分比例不同而有不同顏色，需要按照固定的順序服用。統合分析顯示，單相或多相劑型在避孕成效上並無差異⁸。

忘記服用藥品的處置

忘記服藥為口服避孕藥最常見的失敗主因。若忘記服藥一次，應該在想起時儘快服用一顆，下一劑則依照原先時間服用，依想起的時間可能會有一天內服用兩劑的情形；若忘記服藥連續兩次，則接下來兩天都服用2顆，7天內需加上其他額外的避孕措施；若忘記服藥連續三次以上，則需要重新開始另一個服藥週期，且前7天內應使用額外的避孕措施⁹。

使用禁忌

口服避孕藥使用禁忌有：年紀大於35歲且每日吸菸15支以上、有心血管疾病的相關危險因子(例如：年齡較大、吸菸、糖尿病和高血壓)、高血壓患者(收縮壓 ≥ 160 mmHg或舒張壓 ≥ 100 mmHg)、靜脈栓塞病史、缺血性心臟病、中風病史、複雜性瓣膜性心臟疾病(肺動脈高壓、心房顫動、心內膜炎病史)、紅斑性狼瘡、預兆型偏頭痛、乳癌、肝硬化、肝細胞腺瘤或肝癌²。

副作用

新一代的藥品雌激素含量較低及黃體素的副作用較少，但仍有可能產生如噁心、嘔吐、乳房脹痛等副作用，建議可與醫師討論依照個人需求及身體狀況來選擇最適合的避孕藥。

黃體素常見副作用為頭痛、頭暈、抑鬱、乳房脹痛；雌激素常見副作用有噁心、腹痛、水腫、頭痛、情緒改變及乳房脹痛。血栓為罕見卻嚴重的副作用，雖然使用低劑量雌激素較不易有栓塞發生¹⁰，但是使用過程中也要隨時注意身體的變化，若出現腿部腫脹、腿部沉重感、呼吸急促、呼吸困難時應盡速就醫。

由於黃體素會促進食慾，雌激素有增加體液滯留的作用，因此，我們可能會認為使用口服避孕藥會增加體重。然而，研究顯示，使用低劑量口服避孕藥並不會造成體重增加¹¹。不正常出血是導致停用口服避孕藥的常見原因之一¹²，服用低劑量的雌激素 (10~20 μg) 較容易有出血異常發生，出血情形較容易發生在前三個月，會隨著服藥時間的延長而漸漸改善此現象¹³，但若出血症狀持續，建議需告知醫師以評估是否為其他因素造成出血。

服用口服避孕藥一段時間後，若仍有無法忍受的副作用，建議可與醫師討論改換不同劑量的賀爾蒙製劑，如有頭痛、水腫、乳房脹痛者，可選雌激素含量較低的口服避孕藥；若有體重增加、青春痘、情緒改變、焦慮、憂鬱、月經量過少者，建議可選用具有輕度抗雄性素及抗礦物皮質類固醇活性的第四代黃體素避孕藥使用。

藥物交互作用及體重的影響

口服避孕藥於肝臟代謝，與部分藥品會產生交互作用，例如：抗癲癇藥品 phenytoin、

barbiturates、carbamazepine、primidone、topiramate、oxcarbazepine 會增加避孕藥的代謝，因此若併用口服避孕藥，可能會導致避孕效果變差²。抗生素 rifampin、erythromycin、penicillins 類、cephalosporines 類、tetracyclins 類，由於這些抗生素會降低雌激素的腸肝循環，使得雌激素的血中濃度減少，因而導致避孕效果降低¹⁴。當使用口服避孕藥期間，若無法避免合併上述藥物時，建議應同時搭配其他避孕方式輔助，例如：使用保險套。此外，口服避孕藥也可能會導致併用藥品的作用增加（例如：diazepam、theophylline、tricyclic antidepressants）或作用減少（例如：warfarin），建議併用期間應事先徵詢醫師或藥師。

體重也會影響避孕藥的成效。在一項低劑量的口服避孕藥研究中顯示，超重婦女 (BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$) 較體重正常婦女 (BMI $< 25\text{kg}/\text{m}^2$) 的懷孕風險相對較高，可能原因是無法完全抑制下視丘-腦下垂體-卵巢路徑¹⁵。建議肥胖的婦女需服用劑量較高的口服避孕藥，來確保體內的賀爾蒙量足以抑制排卵。

結論

口服避孕藥若能正確使用，避孕失敗率僅為 0.1%¹⁶，可說是安全又可靠的避孕方式；然而，因副作用不願服藥及忘記服藥是導致避孕失敗的常見原因。目前新型口服避孕藥，由於其中雌激素和黃體素的含量下降，使得副作用的發生減少，因而增進了服藥依從性。藥師應給予口服避孕藥的使用者充分衛教說明，俾使其效果發揮最大以及產生最少的副作用。

表一 口服避孕藥的成分含量表²

	雌激素	黃體素	長庚醫院之 口服避孕藥品項
第一代	Ethinyl estradiol $\geq 50 \mu\text{g}$	Norethindrone、norethindrone acetate、ethynodiol diacetate	—
第二代		Levonorgestrel	—
第三代	Ethinyl estradiol $< 50 \mu\text{g}$ 標準劑量：30-35 μg	Desogestrel、gestodene、norgestimate	Gynera 祈麗安® (gestodene)
第四代 或未分類	低劑量： $< 30 \mu\text{g}$	Drospirenone、cyproterone acetate	Yasmin 悅己®、 YAZ 悅姿® (drospirenone)

表二 合成黃體素的化學結構式分類及其作用活性³

	黃體素活性 Progestational activity	雄性素活性 Androgenic activity	抗雄性素活性 Anti-androgenic activity	抗礦物皮質類固醇活性 Anti-mineralocorticoid activity
Natural progesterone				
Progesterone	1	—	+/-	+
17-α-hydroxynorprogesterone 衍生物				
Cyproterone acetate	4	—	+++	—
19- nortestosterone 衍生物(estranes)				
Norethindrone	4	+	—	—
19- nortestosterone 衍生物(gonanes)				
Levonorgestrel	6	++	—	—
Norgestimate	4	+	—	—
Desogestrel	8	+	—	—
Gestodene	9	+	—	+/-
Spironolactone 衍生物				
Drospirenone	4	—	+	+

註：黃體素活性 1-10 級，10 級為最強

—沒有效果 +/- 輕微效果 +有效果 ++效果好 +++效果非常好

參考文獻

- Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003; 349:1443.
- Martin KA, Barbieri RL. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives. Post TW, ed. *UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc.* <http://www.uptodate.com> (Accessed on October 11, 2017).
- Mansour D. Use of the new progesterone in contraceptive and gynaecology. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2006; 8:229-34.
- Johnston-MacAnanny EB, Taylor RN. Disorders of the Female Reproductive Tract. In: Hammer GD, McPhee SJ. eds. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, Seventh Edition* New York: McGraw-Hill; 2013. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=961§ionid=53555703>. Accessed October 11, 2017.
- Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(5): 1263-9.
- 李耀泰, 陳福民, 郭宗正. 避孕藥之非避孕用途. *當代醫學* 2012; 39(2):152-5.
- Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65(4):1-66.
- Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11) CD003553.
- Mansour D. Revision of the 'missed pill' rules. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011; 37(3):128-31.
- Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(1): 32-7.
- Reubinoff BE, Grubstein A, Meirow D. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil Steril.* 1995; 63(3):516-21.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD003989.
- Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. *Contraception.* 2007; 76(3):182-9.
- Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception.* 1999; 59(2):71-8.
- Burkman RT, Fisher AC, Wan GJ, et al. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives. *Contraception.* 2009; 79(6):424-7.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011; 83:397-404.



探討晚期濾泡性淋巴瘤之治療

鄭吉元¹ 蔡慈貞¹ 鄧新棠¹ 張鴻²林口長庚紀念醫院藥劑部¹ 林口長庚紀念醫院血液科²

摘要

濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是最常見的和緩性淋巴瘤。70-85% FL 病人在診斷當下已屬晚期 (Ann Arbor 第三或第四期)。儘管一般皆認為晚期 FL 無法治癒，但其中位存活期 (overall survival, OS) 可長達 10 餘年；然而，仍有少部份病人的 OS 不長。FL 的預後常用 FLIPI 分數來評估，預後差的指標有：第一線治療 2 年內疾病就惡化、組織學轉變成瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、m7-FLIPI 高危險者。

本文之目的在於簡介 FL 預後之評估並探討晚期 FL 的治療對策及新興藥物於臨床試驗結果上的新進展。

前言

濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是屬於 B 淋巴細胞 (以下簡稱 B 細胞) 之非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)。在臺灣，FL 約佔 B 細胞 NHL 中的 15%，僅次於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的 48%¹。FL 是最常見的和緩性 (indolent) 淋巴瘤，其疾病進展緩慢，病人於診斷當下，絕大多數 (70-85%) 已屬晚期 (Ann Arbor 第三或第四期)²。

預後

整體來看，晚期 FL 病人之預後通常良好，中位存活期 (median overall survival, 以下簡稱 OS) 可長達 10 餘年，但是疾病常反覆復發，能達到治療之終極目標的機會低³。

濾泡性淋巴瘤國際預後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) 和 FL 腫瘤細胞組織學分級，兩者是評估 FL 預後最好的工具⁴。長久以來，FL 的預後是採用 FLIPI 來評估 (表一)⁴。但表一的存活率資料分析期間是 1985 至 1992 年，當時 rituximab 還未上市。單株抗體 rituximab 可與 B 細胞上之 CD20 抗原結合，藉此免疫機轉毒殺帶有 CD20 的腫瘤細胞，此藥的加入，能使 FL 病人的 OS 達 12-15 年⁵。最近，有一個結合 FLIPI 和 7 個基因突變與否來評估 FL 預後的方法，稱為 m7-FLIPI⁴。初步結果顯示，經藥物治療後，m7-FLIPI 可以將病人劃分為高危險群和低危險群。相較於低危險群，高危險群的預後差⁴。

表一 濾泡性淋巴瘤國際預後指標與存活率⁴

1. 年齡 > 60 歲
2. 血液中乳酸去氫酶 (LDH^a) > 正常上限值
3. 血紅素 (Hb^b) < 12 g/dL
4. Ann Arbor 第三或第四期
5. 侵犯淋巴區 > 4 處

若符合以上任一項即給予 1 分

^a LDH : lactic dehydrogenase^b Hb : hemoglobin

總分 風險分級 5 年存活率(%) 10 年存活率(%)

0-1	低	91	71
2	中度	78	51
3-5	高	52	36

FL 腫瘤細胞依照組織學分成 3 級 (grade)，其中第 1、2 級是屬於低等級 (low grade)，第 3 級為高等級 (high grade)，而第 3 級又分 3a 和 3b⁴。第 1、2 級 FL 的臨床進展和治療效果類似。第 3a 級 FL 是否屬於和緩性淋巴瘤，仍有爭論；然而，3b 級 FL 的疾病進展較為快速，其治療則是依照 DLBCL 治療準則⁴。

此外，腫瘤負擔 (tumor burden) 在 FL 的預後發展上也扮演相當重要的角色。腫瘤負擔常用 GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) 工具來評估⁶。GELF 評估項目有：單一腫瘤直徑超過 7 公分、超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分、脾臟腫大，其長度超過 16 公分、腫瘤壓迫器官，造成器官功能受損、周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/ μ L、血球低下 (顆粒白血球 < 1000/ μ L 和 / 或血小板 < 10 萬/ μ L)、胸膜或腹膜積水、出現發燒、夜間盜汗或體重減輕，只要符合 GELF 中任一項即歸類為高腫瘤負擔，此時建議應開始給予藥物治療⁶。不論治療與否，FL 患者會以每年約 3% 的速率，轉變成具有侵襲性的 DLBCL，一旦發生此

組織學上的轉變，其預後極差²。

研究發現，接受第一線 R-CHOP (rituximab / cyclophosphamide / doxorubicin / vincristine / prednisolone) 免疫化學治療的 FL 病人，若自診斷 2 年內疾病就惡化的患者，這群病人的預後差，5 年存活率為 50%，約佔 FL 病人的 20%；然而，2 年內沒有疾病惡化的患者，其 5 年存活率為 90%⁷。

起始治療

一、晚期無症狀之 FL 病人

面對一位新診斷的晚期 FL 病人，如果患者無任何症狀，一般建議密切觀察即可，不必立即給予藥物治療^{2,3}。建議第一年每 3 個月回診一次，之後可每 3-6 個月追蹤一次，直到疾病惡化為止²。對於無症狀之高腫瘤負擔者，立即給予藥物治療亦是選項之一³。

二、晚期有症狀之 FL 病人

晚期 FL 病人若已出現症狀 (發燒、夜間盜汗、體重無由減輕) 應給予藥物治療^{3,4}。有症狀之高腫瘤負擔者，建議 rituximab 併用化療之免疫化學治療³。對於有症狀之低腫瘤負擔或是無法耐受化療者，可選擇單獨使用 rituximab^{2,3}。

三、第一線治療藥物的選擇

長久以來，FL 的標準第一線治療藥物組合是 R-CHOP 或 R-CVP。相較於 R-CHOP，R-CVP 的治療反應率較低和無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 較短；但是對於無法接受 doxorubicin 者，給予 R-CVP 是一替代選擇²。表二是治療 FL 的藥物組合總覽^{8,13}。

Bendamustine 是同時具有烷基化藥物 (alkylating agent) 和抗代謝藥物兩種特性的化療藥。自從 StiL 和 BRIGHT 兩個第三期研究陸續發表後，bendamustine 併用 rituximab (BR) 六個療程有取代 R-CHOP/R-CVP 的趨勢。StiL 研究顯示 FL 病人使用 BR 的 PFS 明顯優於 R-CHOP (HR 0.61, $p = 0.0072$)⁹。BRIGHT 研究顯示 FL 病人使用 BR 的整體反應率 (>99%) 和完全反應率 (30%) 與 R-CHOP/R-CVP 的整體反應率 (94%) 和完全反應率 (25%) 相當¹⁰。此外，這兩個研究皆顯示，相較於 R-CHOP/R-CVP，BR 的副作用較少以及病人的耐受性較好^{9,10}。然而，值得注意的是這兩個研究都沒有收錄 3a 等級 (grade 3a) 的 FL 病人，由於欠缺 BR 用在 3a 等級 FL 病人的資料，因此對於這群病人，建議應優先使用 R-CHOP²。至於 BR 是否能完全取代 R-CHOP/R-CVP 用於第一線治療 FL，一般認為仍需更多證據和長時間觀察才能下結論。目前美國和臺灣 FDA 只核准 bendamustine 用

於和緩性 NHL (包括 FL) 第二線治療。

Obinutuzumab (商品名 Gazyva) 是新一代抗 CD20 單株抗體，其藥理活性比 rituximab 強，美國和臺灣 FDA 已核准它用在第二線治療 FL。最近，有一個全球大型 (1397 位，其中 FL 病人 1202 位) 的第三期隨機 GALLIUM 研究，使用 obinutuzumab 併用化療或是 rituximab 併用化療第一線治療 FL⁵。經第一線治療後，若腫瘤可達完全或部份反應者，可分別接受 obinutuzumab 或 rituximab 單一藥物進行維持治療兩年⁵。1202 位 FL 病人中有 57.1% 併用化療 bendamustine、33.1% 併用 CHOP、9.8% 併用 CVP。結果顯示：3 年 PFS 比率，obinutuzumab 組勝過 rituximab 組 (obinutuzumab 組 80.0%，rituximab 組 73.3%，HR 0.66, $p = 0.0012$)⁵；3 年存活率則兩組沒有差別 (obinutuzumab 組 94.0%，rituximab 組 92.1%，HR 0.75, $p = 0.21$)⁵，考量到 FL 病人有較長的存活期，因此兩組存活率是否有差別仍需長時間追蹤才能知曉。

維持治療

起始治療的療程結束後，是否需要繼續給予 rituximab 單一藥物作為維持治療，要看病人是接受何種起始治療而定。第三期 PRIMA 研究顯示，對於第一線接受 R-CHOP 或 R-CVP 之高腫瘤負擔者，若腫瘤至少達到部份反應，建議應接受 rituximab 維持治療兩年，每 2 個月給予一次 rituximab 375 mg/m²，總共 12 劑²。針對 FL，健保給付 rituximab 用於第一線合併化療或是復發患者的治療；此外，也給付高腫瘤負擔者接受 rituximab 維持治療兩年，但是限定每三個月使用一劑，最多 8 劑。對於低腫瘤負擔者，則不建議給予 rituximab 維持治療，因為 RESORT 研究顯示，這群病人給予 rituximab 維持治療並無法改善 OS 或生活品質²。對於第一線接受 BR 治療者，考量到缺乏足夠證據以及安全性，建議不給 rituximab 維持治療，只要密切觀察即可²。

復發或頑抗性 FL 患者的治療

第一線含 rituximab 之藥物治療對絕大部份的晚期 FL 病人都會有效，而對於起始治療無法使腫瘤縮小至少 50% 之頑抗性 (refractory) 患者只有不到 10%¹¹。然而，當晚期 FL 病人疾病惡化或復發時，則需要進一步的治療。

目前，對於復發或頑抗性 FL 患者的標準治療流程，並沒有共識，通常醫師會根據病人的疾病狀況、起始治療處方為何、起始治療後的

緩解時間長短、是否給予維持治療、年齡、共病、病人喜好等做整體的評估後給予處置。這群病人，可優先考慮參加臨床試驗。原則上，第一線治療之後，超過 2-3 年以上復發者，可再次使用和第一線治療相同的處方給予治療；然而，對於頑抗性或早期復發者，則應選擇不同的藥物治療策略，或是積極地進行造血幹細胞移植¹²。若病人疾病進展有加快的趨勢（可由淋巴結大小、血液中乳酸去氫酶上升、侵犯淋巴結以外組織之變化速度看出），此時應重新做組織切片³，若 FL 在組織學上已轉變成 DLBCL，接下來的治療則是依照 DLBCL 治療準則。

Rituximab 治療失敗後的二線治療藥物中，bendamustine 可單獨使用在已對 rituximab 產生頑抗性的和緩性 NHL（包括 FL）患者，其劑量是 120 mg/m²，連續兩天，每 21 天一個療程¹³。最近，第三期 GADOLIN 研究顯示，針對 rituximab 頑抗性病人，給予 obinutuzumab 併用 bendamustine 並續以 obinutuzumab 單藥維持兩年，相較於單獨使用 bendamustine，前者可明顯延長 PFS¹¹。美國和臺灣 FDA 已核准 obinutuzumab 併用 bendamustine 治療先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的 FL 患者。臺灣健保尚未給付 obinutuzumab。值得注意的是，以上研究所收錄的病人其第一線治療併用的化療組合為 CHOP 或 CVP，並不包括 bendamustine。

至於第一線使用 bendamustine 併用 rituximab 後復發或頑抗性 FL 之後續該如何治療，目前並無定論。原則上，bendamustine 併用 rituximab 治療之後，超過 2-3 年以上復發者，可考量再次使用 bendamustine 併用 rituximab；若早期復發或頑抗性患者可選擇 rituximab（或 obinutuzumab）-CHOP 或是 rituximab（或 obinutuzumab）-CVP 或是進行造血幹細胞移植；若對 bendamustine 併用 rituximab 反應佳，但在其後的 rituximab 維持治療期間復發，選擇 obinutuzumab 併用 bendamustine 是一適當的選擇¹²。

未來新興藥物

有不少的新興藥物及其組合正在進行臨床試驗，包括抗 CD20 單株抗體 ofatumumab、免疫調節藥物 lenalidomide，以及抑制異常訊號傳遞的藥物：PI3K 抑制劑 idelalisib 和 copanlisib、mTOR 抑制劑 temsirolimus、Bruton 酪胺酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制劑 ibrutinib、蛋白酶體（proteasome）抑制劑 bortezomib、BCL2 選擇性抑

制劑 venetoclax。其中以 lenalidomide、venetoclax、idelalisib 最具潛力。

Lenalidomide 是屬於免疫調節藥物，也可直接抗腫瘤。第二期研究顯示，第一線使用 lenalidomide 併用 rituximab (LR) 治療晚期 FL 病人的反應相當好，整體反應率為 98%，其中完全反應率為 87%，3 年 PFS 比率為 78.5%，3 年存活率為 94.4%；此外，病人對 LR 的耐受性佳¹⁴。LR 是一個完全沒有化療的組合，相當令我們注目。LR 在後線治療上也有角色，第二期研究顯示，LR 用於治療復發 FL 患者，整體反應率為 76%，其中完全反應率為 39%¹⁵。

Venetoclax 是屬於 BCL2 抑制劑。BCL2 是一種抗細胞凋亡蛋白質，許多 FL 病人會過度表現 BCL2，導致藥物治療失敗。第二期 CONTRALTO 研究顯示，對於之前已接受多線治療（4 線或 4 線以上佔 45%）仍然失敗的 FL 患者，使用 venetoclax 併用 rituximab 的整體反應率為 30%，其中完全反應率為 13%；又相較於 BR，venetoclax 併用 BR 並不會增加整體反應率和完全反應率，反而造成副作用增加⁵。因此，對於相當頑抗性之 FL 患者，venetoclax 併用 rituximab 可列為選項之一，這個組合也是一個完全沒有化療的組合。

Idelalisib 是屬於 PI3K 抑制劑。研究發現，單獨使用 idelalisib 治療之前曾接受過至少 2 線治療後仍然復發之 FL 患者，整體反應率為 54%，其中完全反應率為 8%¹⁶。Idelalisib 在美國已上市，但臺灣目前尚無此藥。

結論

儘管皆一般認為晚期 FL 無法治癒；但隨著近年來治療策略的演進和 CD20 單株抗體的廣泛應用，晚期 FL 病人的 OS 已獲得顯著的延長。然而，仍有少部份 FL 病人對免疫化學治療的反應不佳。研究指出：短期內疾病就惡化、組織學轉變成 DLBCL、m7-FLIPI 高危險者，這群病人預後差^{2,4,7}。因此，期盼未來能透過更多研究找出相關的預後因子，以協助臨床醫師在診斷時便能辨識出高風險患者，並挑選合適的治療策略。FL 的治療亦須走向個人化，考量病人和疾病特性等因素，方能提供患者最大的治療效益。

表二 治療濾泡性淋巴瘤的藥物組合^{8,13}

處方	藥物組合	給藥間隔/療程
R-CHOP ⁸	Rituximab 375 mg/m ² D1 Doxorubicin 50 mg/ m ² D1 Cyclophosphamide 750 mg/ m ² D1 Vincristine 1.4 mg/ m ² (極量 2 mg) D1 Prednisolone 40 mg/ m ² D1-D5	21 天/6 次療程
R-CVP ⁸	Rituximab 375 mg/ m ² D1 Cyclophosphamide 750 mg/ m ² D1 Vincristine 1.4 mg/ m ² (極量 2 mg) D1 Prednisolone 40 mg/ m ² D1-D5	21 天/6 次療程
BR ⁸	Bendamustine 90 mg/ m ² D1, D2 Rituximab 375 mg/ m ² D1	28 天/6 次療程
單用 Bendamustine ¹³	Bendamustine 120 mg/ m ² D1,D2	21 天/6 至 12 次(最多)療程, 直到疾病惡化或無法耐受的藥物副作用發生
Rituximab 維持治療 ⁸	Rituximab 375 mg/ m ² D1	2 個月/12 次療程
Obinutuzumab 併用 bendamustine ⁸	第一次療程: Obinutuzumab 1000 mg D1, D8, D15 Bendamustine 90 mg/ m ² D1, D2 第二至第六次療程: Obinutuzumab 1000 mg D1 Bendamustine 90 mg/ m ² D1, D2	28 天/6 次療程
Obinutuzumab 維持治療 ⁸	Obinutuzumab 1000 mg D1	2 個月/12 次療程

參考文獻

1. Chuang SS, Chen SW, Chang ST, et al: Lymphoma in Taiwan: review of 1347 neoplasms from a single institution according to the 2016 revision of the World Health Organization classification. *J Formos Med Assoc* 2017;116:620-625.
2. UpToDate: Initial treatment of advanced stage (III/IV) follicular lymphoma. <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-iii-iv-follicular-lymphoma> (accessed September 5, 2017)
3. Kahl BS, Yang DT: Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 016;127:2055-63.
4. UpToDate: Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma> (accessed September 5, 2017)
5. 2016 ASH Annual Meeting Highlights http://theoncologist.alphamedpress.org/site/conference/ash/2016/follicular_lymphoma.html (accessed September 5, 2017)
6. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al: Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-7.
7. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al: Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-22.
8. Medscape: Follicular lymphoma (Non-Hodgkin Lymphoma) treatment protocols. <https://emedicine.medscape.com/article/2005999-overview> (accessed December 10, 2017)
9. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
10. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-52.
11. UpToDate: Treatment of relapsed or refractory follicular

- lymphoma.
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma> (accessed September 5, 2017)
- MacDonald D, Prica A, Assouline S, et al: Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. *Curr Oncol* 2016;23:407-17.
 - Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al: Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26:204-10.
 - Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al: Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-8.
 - Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al: Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-40.
 - Miller BW, Przepiorka D, de Claro RA, et al: FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:1525-9.



藥學專業

病例個案自我對照法簡介與研究範例

邵時傑

基隆長庚紀念醫院藥劑科

前言

藥師在醫療團隊中扮演不可或缺的角色，除了將處方藥物正確調劑給病人之外，更重要的是必須定期評估藥物治療的安全性。雖然藥物上市前已有大規模的第三期臨床試驗報告，但臨床病人的疾病和用藥複雜度，常使臨床試驗中收載的安全性結果不一定能充分反映現實中病人用藥治療後的不良反應及其嚴重度與型態。因此，藥師可藉由藥物上市後的觀察性研究 (observational study) 分析藥物治療的安全性，進一步協助維護用藥品質。過去常用於觀察性研究來探討藥物安全性的研究設計為世代研究 (cohort study)，雖然現在已有許多統計分析方式用於提升組間可比較性 (如：傾向分數配對)，但針對某些無法測量或未知的干擾因子 (confounder) 則無法此研究設計中被適當處理，導致研究結果可能產生偏差 (bias)。因此，本文簡介另一研究設計方法-病例個案自我對照法 (self-controlled case series, SCCS) 及研究範例，提供藥師在藥物安全性評估上有更多的研究設計選擇。

病例個案自我對照法介紹

一、研究方法原理¹

SCCS 收集使用欲探討的藥物及發生感興趣事件的案例，利用未暴露藥物時期作為自我對照組，計算不同暴露時期內的發生風險。此研究方法可處理短時間內不會改變的干擾因子 (如：性別、基因型或生活型態等)，回答藥物與感興趣事件的時序性及可能發生於用藥後的時間。病例

個案自我對照法相關論文於 1999 年首度被發表且隨後逐年增加，現今已多達 260 篇論文被發表，部分研究甚至被發表在高影響力期刊 (如：探討 methylphenidate 是否與自殺企圖有關²、胃幽門桿菌治療中的 clarithromycin 是否與急性神經精神疾病有關等³)，顯示該研究方法漸受臨床研究重視與使用 (圖一)。

二、研究所需變項與流程¹

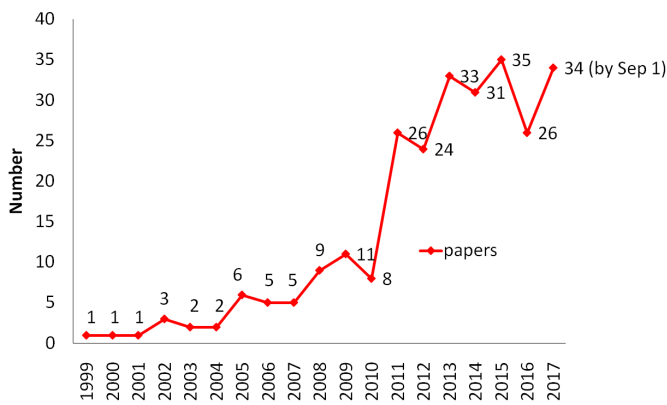
研究首先需要定義出觀察區間，納入所有使用欲探討的藥物及發生感興趣事件的案例。接著，將該觀察區間分出藥物暴露風險時期 (exposure period) 和未暴露風險時期 (baseline period or non-exposure period)，並比對感興趣事件發生的風險時期，計算出相對發生率 (relative incidence rate) 或發生率比值 (incidence rate ratio, IRR)。最後，必須調整和時間有關變項所導致的不同暴露風險 (如：年齡)。相較於世代研究比較用藥後新發生感興趣事件的風險案例，SCCS 會納入每個案在用藥前 (未暴露) 以及用藥後 (暴露後) 發生感興趣事件的案例，進行相對風險比較 (圖二)⁴。

三、研究方法需注意的問題

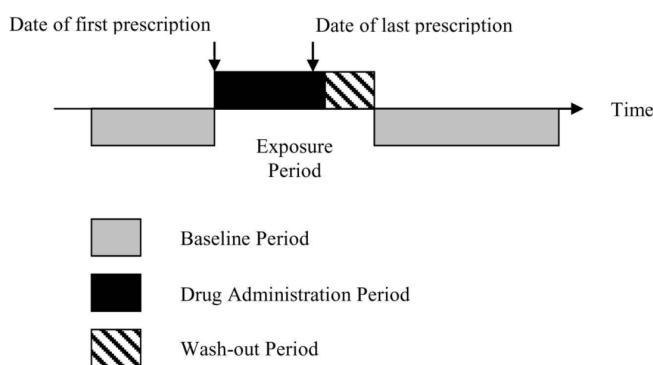
SCCS 常被用來探討急性或暫時性暴露後發生感興趣事件的案例的風險，此研究方法的基本假設：(一) 感興趣的事件不可影響欲探討的藥物使用 (如：探討抗焦慮或緩解疼痛藥物是否與發生車禍有關，但發生車禍後會導致這些藥物使用增

加)。若無法完全避免此問題，建議需納入藥物暴露前風險時期 (pre-exposure period)。(二) 發生感興趣的事件後 (如：心肌梗塞) 不會增加案例死亡率。若無法完全避免此問題，建議可透過敏感度分析 (sensitivity analyses) 排除感興趣的事件發生在剛用藥後很短的特定時間內 (如：發生事件後的 90 天內) 死亡的案例。(三) 感興趣的事件不會重複發生 (non-recurrent) 且彼此不相關 (independent)。若無法完全避免此問題，建議僅計算首次事件即可。

圖一 PubMed 資料庫中病歷個案對照法論文發表數



圖二 SCCS 研究設計圖示⁴



參考資料

- Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
- Man KKC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate

研究範例

Pratt NL 等人⁵透過 SCCS 評估濕性老年性黃斑病變 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 病人使用 bevalizumab 後是否會增加心肌梗塞和中風導致住院的風險。研究流程簡述如下: 分析 2007 年 8 月至 2013 年 3 月的澳洲藥民資料庫中 45-100 歲首次使用 bevalizumab 且曾發生心肌梗塞和中風住院的病人，定義藥物暴露後風險期間為: 用藥當日、用藥後 1-30 天、用藥後 31-60 天、用藥後大於 60 天。停止治療則定義為病人在前次處方 bevalizumab 後 30 天內沒有再次接受處方，而沖洗期 (washout period) 風險即為停止治療後的 30 天；藥物暴露前風險時期則定義為用藥前 1-42 天與 43-84 天；其餘時間則為未暴露風險時期。統計每段期間的事件以及追蹤人年，以未暴露時段當參考值計算每個暴露風險期間時段的心肌梗塞或缺血性中風導致住院的 IRR。研究團隊為了符合病例個案自我對照法的基本假設，同時進行三項敏感度分析來檢視研究結果的穩固性 (robustness)，包含調整時間相關變項 (如: 年齡、共用藥物和共病症等)、不計算 30 天內重複住院的病人，以及排除發生心肌梗塞和中風住院後 90 天內死亡的病人。研究結果顯示，使用 bevalizumab 治療的濕性老年性黃斑病變病人不會增加用藥後心肌梗塞住院風險，但在用藥後 31-60 天會有顯著較高的中風住院風險 (IRR: 1.91-2.10)。SCCS 無法比較或探討不同區段內 IRR 差異的原因，但醫療人員或許可參考研究報告中藥物不良反應較高的風險時間，以利臨床用藥提早進行監測。

結論

SCCS 提供藥師另一研究設計選擇來回答藥物與不良反應發生的時序性，並評估用藥後不同時間內發生不良反應的風險差異。

- Treatment. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1048-1055.
- Wong AY, Wong IC, Chui CS, et al. Association Between Acute Neuropsychiatric Events and Helicobacter pylori Therapy Containing Clarithromycin. *JAMA Intern Med* 2016;176:828-34.
- Grosso A, Douglas I, MacAllister R, et al. Use of the self-controlled case series method in drug safety

- assessment. Expert Opin Drug Saf 2011;10(3):337-40.
5. Pratt NL, Ramsay EN, Kemp A, et al. Ranibizumab and risk of hospitalization for ischaemic stroke and

myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration: a self-controlled case-series analysis. Drug Saf 2014;37:1021-7.



藥學專業__論文評論

病例個案自我對照法運用提醒

長庚藥學學報編輯委員

不同的研究設計或研究方法之間，各有其相對優劣；針對不同研究問題，需要選擇適當設計與方法、了解其原理與假設，才能正確詮釋研究結果。病例個案自我對照法 (self-controlled case series, SCCS)，符合文中提到

的多項假設條件下，被認為適合探討短暫暴露因子與結果的相關性(例如，疫苗的副作用)。因為應用性還不是很廣，對於用藥前後時間長短的定義以及統計方法選擇等技巧，執行前要多詳加了解評估。



衛福部公告

106年7月藥物安全警訊

衛福部公告含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑安全評估相關事宜 (摘自 106/07/28 衛福部食藥署公告)

2017/7/7 歐盟 EMA 發布，藥品安全監視與風險評估委員會 (PRAC) 建議：含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人。因乳糖取自牛乳，含乳糖之 methylprednisolone 注射劑中可能含微量的牛乳蛋白，而導致對牛乳蛋白過敏之病人產生過敏反應。然而含 methylprednisolone 成分注射劑藥品係用於治療嚴重過敏反應，若用藥後產生過敏反應，將難以判斷病人的症狀是因使用含乳糖之 methylprednisolone 注射劑後產生新的過敏反應，或是由於原本的過敏症狀惡化，若因判斷為未達治療效果而再給予額外的劑量，將導致病人病情更加惡化。故歐盟 EMA PRAC 建議：含乳糖之 methylprednisolone 注射劑不得使用於已知或懷疑對牛乳蛋白過敏之病人；惟因臨床上未必能得知病人是否對牛乳蛋白過敏，若用藥後病人病況惡化或產生新的過敏症狀，應立即停藥。

醫療人員應注意事項：1. 含乳糖之 methylprednisolone 注射劑禁用於已知或疑似對牛乳或其成分或其他乳製品過敏的患者，處方藥品前，應仔細詢問病人之過敏史。2. 用藥後應密切觀察病人，如症狀惡化或產生新的過敏症狀，應立即停藥。

106年8月藥物安全警訊

衛福部公告含 codeine 成分藥品用於兒童之臨床效益與風險再評估相關事宜 (摘自 106/08/02 衛福部食藥署公告)

衛福部依據藥事法第 48 條，公告下列事項：含 codeine 成分藥品因具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高，經本部彙整國內外相關資料，評估該成分藥品於兒童使用之臨床效益及風險如下。

一、含 codeine 成分處方藥品：(一) 未滿 12 歲兒童。除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用。(二) 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用。(三) 產婦於哺乳期間應禁止使用，因可能對於受哺乳嬰兒造成鴉片中毒之風險。產婦如需使用本品治療，應避免於用藥期間以母乳餵養嬰兒。

二、含 codeine 成分非處方藥品：(一) 禁止使用於未滿 12 歲兒童及哺乳婦女。(二) 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應經醫師診治後處方使用。

衛福部公告含 gadolinium 類成分顯影劑藥品安全評估相關事宜 (摘自 106/08/05 衛福部食藥署公告)

2017/07/21 歐盟 EMA 人類用藥品委員會 (CHMP) 發布因有證據顯示使用含 gadolinium 類成分顯影劑後, gadolinium 會蓄積於腦部, 雖不知其臨床上可能造成的後果, 仍決議將限縮部分含線性結構 gadolinium 顯影劑之使用 (gadoteric acid、gadobenic acid、gadopentetic acid), 並暫停其餘含線性結構 gadolinium 顯影劑之銷售。歐盟 EMA CHMP 經評估後, 決議限縮該類藥品之使用如下: 1. 線性結構 gadolinium 顯影劑, 如 gadoteric acid 與 gadobenic acid, 靜脈注射可繼續此用於肝臟造影; gadopentetic acid 則僅能以關節內注射方式用於關節造影。2. 其餘靜脈注射之線性結構 gadolinium 顯影劑, 如 gadodiamide、gadopentetic acid、gadoversetamide 等, 則暫停銷售。3. 巨環 (macrocylic) 結構之 gadolinium 顯影劑, 如 gadobutrol、gadoteric acid 及 gadoteridol, 此類型藥品較穩定, 相較於線性結構者較不易釋放 gadolinium, 因此可以維持目前之適應症在最低有效之顯影劑量且當非增強性身體造影 (unenhanced body scans) 不適用時使用。另查, 美國 FDA 於 106 年 5 月 22 日發布, 經評估目前並無證據顯示該成分蓄積於腦部會造成傷害, 故暫不需限縮該類藥品之使用, 惟現正持續評估此議題中。

醫療人員應注意事項: 1. 醫師於處方含 gadolinium 類顯影劑前, 應謹慎評估病人使用該類藥品之臨床效益與風險, 在能提供臨床必要資訊的情況下使用。2. 若需重複進行核磁造影時, 應審慎評估重複使用含 gadolinium 顯影劑之必要性。

衛福部公告含 Ibuprofen 成分「口服劑型指示藥品」仿單修訂相關事宜(摘自 106/08/15 衛福部食藥署公告)

衛福部依據依據藥事法第 48 條、71 年 8 月 30 日衛署藥字第 00388596 號公告及 88 年 3 月 2 日衛署藥字第 88014007 號公告下列事項: 含 ibuprofen 成分之口服劑型指示藥品仿單修訂如下:

「於仿單起始處加框刊載」1. 使用本藥會增加發生嚴重心血管阻塞之機率, 包括心肌梗塞和中風, 且嚴重的話可能會致命。上述症狀可能發生在使用此藥品的早期階段, 且使用的時間越長, 機率越大。2. 進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內禁用本藥。

「使用上注意事項」加刊有下列情形者, 請勿使用: 1. 曾因本藥成分引起過敏的人。2. 目前有消化性潰瘍、出血或穿孔的人。曾因使用非類固醇消炎藥導致腸胃道出血或穿孔的人。具反覆發作之消化性潰瘍或出血病史的人。3. 嚴重出血傾向(包括嘔吐時出血、通便出血、血便或黑便)。4. 嚴重肝衰竭。5. 嚴重腎衰竭。6. 服用阿斯匹林 (aspirin) 或其他非類固醇消炎藥之後曾發生氣喘、蕁麻疹、或其他過敏反應的人。7. 進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內。

「使用上注意事項」加刊有下列情形者, 使用前請洽醫師診治: 1. 未滿 12 歲, 65 歲以上。2. 孕婦、計畫懷孕或可能懷孕婦女及哺乳婦。3. 曾有消化性潰瘍的人。4. 有凝血功能異常或曾有相關病史的人。5. 有肝臟疾病或曾有相關病史的人。6. 有心臟疾病(例如心肌梗塞、心臟衰竭)或曾有相關病史的人。7. 曾有藥物過敏的人。8. 支氣管氣喘的人。

「使用上注意事項」加刊有下列情形者, 使用前請先諮詢醫師藥師藥劑生: 1. 正在使用任何藥品。2. 高血壓、高血脂、糖尿病、吸菸的人。3. 時常飲用酒精性飲料的人。

另外加刊其他使用上注意事項: 1. 服用本藥只能緩解症狀, 無法治療病因。2. 勿超過建議之使用量, 若不慎服用過量, 應立即停藥就醫, 並攜帶外盒包裝以出示醫師參考。3. 本藥未經醫師處方或指示, 不得長期服用。4. 若經醫師處方長期使用本藥, 應定期回診進行臨床檢查。5. 酒精警語: 不得與酒精性飲料併用, 可能造成胃出血。

衛福部公告含 Dasabuvir 及 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 106/08/26 衛福部食藥署公告)

Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 具有潛在肝毒性及導致肝臟衰竭風險, 全國藥物不良反應通報中心近期接獲通報疑似使用該等藥品發生肝衰竭之不良反應案件, 為 Child-Pugh A score 5 之病人, 於開始治療後第一週發生總膽紅素/間接膽紅素上升大於正常值上限 3 倍, 第二週回診檢測總膽紅素已上升超過 30 mg/dL, 後續發生急性肝臟衰竭導致死亡。食品藥物管理署提醒醫療人員使用該等藥品應注意下列事宜: 1. 使用該等藥品期間, 應密切監測病人肝功能情形, 注意事項如下: (一)對於肝硬化病人 (Child-Pugh A score 5 或 6), 應於展開 Viekirax®/ Exviera® 治療前、及展開治療後的

前四週每週至少監測 1 次肝臟相關實驗室生化檢驗值，包括總膽紅素與直接膽紅素的檢驗值。每週開立藥品前，應檢視病人當日或前 1-2 日之肝臟檢驗值（包含總膽紅素及間接膽紅素），才宜開立本藥；建議醫事機構將病人當日門診肝臟檢測以急檢生化處理，或針對使用本品之病人建立異常檢驗數值緊急通知作業流程。(二) 治療期間，應確實執行理學檢查，若病人出現肝失償之徵兆與症狀（如黃疸、腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血等），或由 Child-Pugh A 進展至 Child-Pugh B 或 C，必須停藥。(三) 當病人總膽紅素值上升大於正常值上限 3 倍，或基礎值 3 倍者，雖可能未達 Child-Pugh B 或 C，仍應慎重考慮停藥。2. 若病人疑因為使用藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>

106 年 9 月藥物安全警訊

衛福部公告廢止本部 95 年 9 月 29 日衛署藥字第 0950328606 號公告及 102 年 12 月 19 日部授食字第 1021454522A 號公告相關事宜 (摘自 106/09/05 衛福部食藥署公告)

衛福部依據藥事法第 48 條，公告下列事項：含 codeine 成分藥品經本部彙整國內外相關資料，重新評估該成分藥品於兒童使用之臨床效益及風險，並業於 106 年 7 月 28 日以衛授食字第 1061405706 號公告該成分藥品使用原則，故廢止 95 年 9 月 29 日衛署藥字第 0950328606 號公告及 102 年 12 月 19 日部授食字第 1021454522A 號公告。

行政院衛生署（現為衛生福利部）95 年 9 月 29 日衛署藥字第 0950328606 號公告：a. 說明 codeine 成分主要由肝臟代謝，基於嬰兒之肝臟系統未發育成熟，所以較易引起噁心、嘔吐、嗜睡等不良反應；b. 要求含該成分藥品應刊載「(1) 早產兒、1 歲以下嬰兒及 1~2 歲幼兒，不建議使用；(2) 2~12 歲兒童，依年齡減量使用；(3) 肝、腎功能不全者，應小心謹慎減量使用」等警語。

衛生福利部 102 年 12 月 19 日部授食字第 1021454522A 號公告：a. 說明含 codeine 成分用於止痛相關適應症藥品，如使用於兒童或 CYP2D6 快速藥物代謝者，可能有發生罕見但危及生命甚至死亡之風險；b. 要求該成分藥品

仿單「禁忌」應加刊「兒童扁桃腺及腺樣體切除術後止痛、已知 CYP2D6 快速藥物代謝者 (ultra-rapid metabolisers) 及哺乳婦女」；「用法用量」註明「本品用於兒童，僅限臨床效益大於風險時使用」。

衛福部公告含 tramadol 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜 (摘自 106/09/12 衛福部食藥署公告)

衛福部依據藥事法第 48 條，公告下列事項：一、因含 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高，故本部依據藥事法第 48 條重新評估其使用於兒童之臨床效益及風險。二、經本部彙整國內外相關資料及臨床相關文獻進行整體性評估，建議含 tramadol 成分藥品之使用原則如下：(一) 應謹慎使用於未滿 12 歲兒童，當臨床效益大於風險時，方可考慮使用。(二) 應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。(三) 應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。(四) 用藥期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

衛福部公告含 Sodium polystyrene sulfonate 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 106/09/29 衛福部食藥署公告)

2017/09/06 美國 FDA 發布含 SPS 成分治療高鉀血症藥品與其他口服藥品同時服用，可能會與其他口服藥品產生結合作用，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低之安全性資訊。

1. 美國 FDA 曾於 2015 年要求廠商針對含 SPS 成分藥品執行藥物交互作用相關研究。2. 經體外研究結果顯示，含 SPS 成分藥品與經常和該成分藥品併用的口服藥品，例如：高血壓藥-amlodipine 及 metoprolol、抗生素- amoxicillin、利尿劑- furosemide、抗癲癇藥- phenytoin、抗凝血劑- warfarin 等，均會產生顯著的結合作用，推論含 SPS 成分藥品也可能與許多其他口服藥品結合，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低之風險。3. 故依據含 SPS 成分藥品與其他口服藥品之預估胃排空時間，建議含 SPS 成分藥品應與其他口服藥品間隔至少 3 小時服用，如患有胃輕癱或其他延遲胃排空之疾病，則服用間隔應延長至 6 小時，以降低該風險。4. 美國 FDA 將更新仿單以包含上述安全資訊。

食品藥物管理署說明：1. 經查，我國核准含 SPS 成分藥品之中文仿單已於「藥物交互作用」項刊載不建議併用及併用時應小心之藥品，惟未提及可能與許多其他口服藥品結合，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低之風

險，應與其他口服藥品間隔至少 3 小時服用，以降低該風險。2. 針對是否更新含 SPS 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。



藥物不良反應通報分析

106年第三季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蔡盈億

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

106 年第三季 (7-9 月) 全院區藥物不良反應共接獲 431 件通報，排除 14 件非藥物不良反應、15 件重複通報、9 件無法評估案例、19 件資料不全，進行評估案例為 374 件。進行評估案例的通報來源及通報案件基本資料如表一所示，通報來源以門診病患最多，佔 50.27%；通報端以醫師最多，佔 58.82%；通報個案平均年齡約 58.35 歲(範圍介於 0-102 歲)，另年齡大於 65 歲者佔 36.89%。

評估結果分析如表二所示，通報案件通報藥品分類統計如表三所示，通報最多之前三類藥品依序為抗感染 (不含 J06 及 J07) (125 件，佔 35%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (45 件，佔 12%) 及 Analgesics 止痛 (34 件，佔 9%)。

通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚之比例最高 (佔 50%)；另發生症狀如表五所示，以發生 rash/eruption 最多有 104 件 (佔 29%)，緊接著歸類有 44 件 itching，有 35 件未歸類、dizziness 和 headache 各有 10 件。案件中有 60 件 (佔 16%) 需通報至全國 ADR 中心案例，有 226 件 (佔 68.45%) 連結至病患病歷首頁，提供系統警示功能。

其中造成重度藥物不良反應者 (包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療治療需 7 天以上能恢復、造成永久性殘疾) 第三季共通報 26 件，全部重度案例表列如表六。

第三季通報案件中以 iohexol 案件最多，共 23 例，其次依序為 ceftriaxone 12 件與 cefazolin 12 件，茲將前二十大通報藥品其發生之中重度症狀表列如表七所示。

表一 106 年度第三季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	(%)
通報院區		
台北	6	1.60 %
林口	142	37.97 %
桃園	11	2.94 %
桃園護理之家	2	0.53 %
高雄	97	25.94 %
基隆	4	1.07 %
基隆情人湖	38	10.16 %
雲林麥寮	4	1.07 %
嘉義	63	16.84 %
鳳山	7	1.87 %
通報來源		
門診	184	50.27 %
住院	177	48.36 %
急診	5	1.37 %
通報者		
醫師	220	58.82 %
藥師	86	22.99 %
護師	68	18.18 %
年齡 (歲)		
平均年齡	58.35±19.28	
年齡層		
<17	13	3.48 %
18-30	17	4.55 %
30-39	21	5.61 %
40-49	67	17.91 %
50-59	68	18.18 %
60-64	50	13.37 %
65-69	29	7.75 %
70-79	57	15.24 %
>=80	52	13.90 %
性別		
男性	181	48.40 %
女性	193	51.60 %

表二 106 年度第三季評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
不良反應嚴重度			
輕度	151	40.70	%
中度	194	52.29	%
重度	26	7.01	%
相關性			
確定	1	0.27	%
極有可能	42	11.29	%
可能	323	86.83	%
存疑	6	1.61	%
造成原因			
不希望之藥理反應	147	39.52	%
特異體質	23	6.18	%
停藥導致	1	0.27	%
過敏	187	50.27	%
劑量過高	2	0.54	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	27	7.44	%
未停藥僅密切觀察	11	3.03	%
投與解藥並改變藥物治療	67	18.46	%
急救	1	0.28	%
停藥	84	23.14	%
停藥，改變藥物治療	74	20.39	%
停藥並投與解藥	95	26.17	%
減低藥物劑量	3	0.83	%
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.28	%

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數 (%)		
Analgesics 止痛	34	9.39	%
Anesthetics 麻醉	1	0.28	%
Nervous 神經	19	5.25	%
Psycholeptics 精神	27	7.46	%
心臟血管系統	23	6.35	%
代謝	7	1.93	%
皮膚製劑	4	1.10	%
肌肉骨骼系統	8	2.21	%
(不含 NSAIDs: M01A)			
血液製品與造血系統	10	2.76	%
相關用藥			
免疫	1	0.28	%
抗感染 (不含 J06, J07)	125	34.53	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	45	12.43	%

藥品分類 通報件數 (%)

呼吸系統	7	1.93	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	2	0.55	%
胃腸道	9	2.49	%
眼、耳製劑	1	0.28	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	4	1.10	%
診斷用藥	24	6.63	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四 通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數 (%)		
心臟血管	8	2.25	%
代謝、內分泌	9	2.53	%
皮膚	179	50.28	%
血液	22	6.18	%
肝臟系統	18	5.06	%
其他	10	2.81	%
呼吸系統	13	3.65	%
泌尿生殖系統	6	1.69	%
神經系統	39	10.96	%
骨骼肌肉關節	8	2.25	%
眼耳鼻口鼻	9	2.53	%
腸胃系統	27	7.58	%
精神系統	8	2.25	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五 通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數* (%)		
Rash/ eruption	104	29.30	%
Itching	44	12.39	%
Others	35	9.86	%
Dizziness	10	2.82	%
Headache	10	2.82	%
Hepatotoxicity	9	2.54	%
Nausea	9	2.54	%
Urticaria	9	2.54	%
Seizure	8	2.25	%
Dyspnea	6	1.69	%
SJS	5	1.41	%
Coagulation disorder	5	1.41	%
Edema	5	1.41	%
Vomiting	5	1.41	%

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六 106 年度第三季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Isoniazid, Ceftazidime	Hyperbilirubinemia, Liver dysfunction, Rash/ eruption	過敏
重度 2	Allopurinol	TEN	過敏
重度 3	Asparaginase	Hepatotoxicity	不希望之藥理反應
重度 4	Cefuroxime	Others	過敏
重度 5	Alverine, Teicoplanin	Hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, jaundice	特異體質
重度 6	Cefepime	SJS	過敏
重度 7	Fluconazole	Hepatotoxicity	特異體質
重度 8	Methotrexate	Pancytopenia	不希望之藥理反應
重度 9	Sorafenib, Mefenamic acid	Others	其他
重度 10	Aceclofenac	Others	過敏
重度 11	Colchicine	Weakness	劑量過高
重度 12	Pethidine	Rash/ eruption	其他
重度 13	Amoxicillin and enzyme inhibitor	Rash/ eruption	過敏
重度 14	—	SJS	其他
重度 15	Telbivudine	Myalgia, weakness	不希望之藥理反應
重度 16	Docetaxel	SJS	其他
重度 17	Paliperidone, diclofenac	Others	不希望之藥理反應
重度 18	Levofloxacin	Others, jaundice	不希望之藥理反應
重度 19	Ceftriaxone	Thrombocytopenia	過敏
重度 20	—	Others	不希望之藥理反應
重度 21	Chlorpromazine	Others	特異體質
重度 22	Strontium ranelate	SJS	過敏
重度 23	—	Pancytopenia	不希望之藥理反應
重度 24	Oxcarbazepine	TEN	過敏
重度 25	Mefenamic acid	TEN, rash/ eruption	過敏
重度 26	Cefalexin, Ceftazidime	Rash/ eruption, TEN	過敏

表七 106 年度第三季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
1	Iohexol	23	中度	Rash/ eruption	4
				Urticarial	3
				Itching	2
				Nausea	2
				Dizziness	1
				Dyspnea	1
				Rash/ eruption	5
2	Ceftriaxone	12	中度	Urticarial	1
				Angioedema	1
				Dyspnea	1
				Thrombocytopenia	1
3	Cefazolin	12	中度	Itching	5
				Rash/ eruption	4
				Dyspnea	1
				Nausea	1
				Itching	3
4	Oxaliplatin	12	中度	Rash/ eruption	3
				Chest tightness	1
				Cough	1
				Dyspnea	1
				Itching	3
				Rash/ eruption	3
5	Vancomycin	10	中度	Itching	3
				Rash/ eruption	3
				Nephrotoxicity	1
				Rash/ eruption	3
6	Ertapenem	10	中度	Seizure	3
				Delirium	1
				Itching	1
				Itching	1
7	Cisplatin	9	中度	Rash/ eruption	7
				Rash/ eruption	3
				Itching	1
8	Piperacillin and enzyme inhibitor	8	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	1
				Thrombocytosis	1
				Urticarial	1
				Anaphylactic shock	1
9	Teicoplanin	7	中度	Itching	1
				Rash/ eruption	4
				SOB	1
10	Amoxicillin and enzyme inhibitor	6	中度	Rash/ eruption	4
				Rash/ eruption	1
				Dizziness	1
11	Tramadol and paracetamol	6	中度	Rash/ eruption	1
				Dizziness	1
12	Cefoperazone, combinations	5	中度	Coagulation disorder	3
				Rash/ eruption	1
13	Oxacillin	5	中度	Rash/ eruption	3

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
14	Mefenamic acid	5	中度	Itching	2
				Rash/ eruption	1
				TEN	1
15	Cefepime	5	中度	Rash/ eruption	2
				Encephalopathy	1
				Urticaria	1
				SJS	1
16	Agomelatine	5	中度	Itching	1
17	Cetuximab	5	中度	Rash/ eruption	3
				Chills	1
18	Lamotrigine	4	中度	Itching	1
				Rash/ eruption	1
19	Acemetacin	4	中度	Hypersensitivity	1
20	Levofloxacin	4	中度	Rash/ eruption	2

註：重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需7天以上才能恢復；造成永久性殘疾；
中度：需治療；導致住院或延長住院時間一天。



藥局大小事

這些日子，PGY“藥”學的事

陳詩涵 邱瓊嬋

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

二年期藥師訓練是指剛畢業進入職場的藥師，進行為期兩年的藥事訓練。除了基礎的核心課程，還可以深入了解藥局各項業務及系統實地操作，另外也有很多教學活動的參與，例如跨領域團隊合作照護、衛教活動參與及實證藥學教育訓練等。

對我來說，二年期藥師訓練是帶領我認識醫院工作環境的一段旅程，過程中充滿新鮮感和各種挑戰。醫院藥師的分工較細，各個訓練單位都有不同的位置需要學習，而二年期藥師的訓練加速我熟悉每個工作的內容，指導藥師也會分享不同位置需要注意的事項，以及工作時的技巧，當我遇到問題時也會提供經驗供我學習，讓我可以更快上手，正確執行每個工作。

訓練中讓我印象深刻的就是有關於實證醫學（EBM）的課程，雖然在學時也有上過相關課程，但實際工作後對於EBM的應用和臨床情境的聯結有了更深的體會。一開始科內的核心課程先介紹關於EBM的基礎概念，如資料庫搜索、文獻等級介紹及如何評讀文獻等。上完課有了基本的概念後，接下來將學員分組報告，透過實做方式來了解EBM的核心概念與運用，最後再組

隊挑戰院內所舉辦的實證醫學EBM比賽，藉由競賽的方式和其他不同專業的職類一起切磋互相學習。為了比賽，組員們需各司其職各盡其力，從訂定PICO、最佳資料搜尋、嚴格文獻評讀，最後再將臨床專業與病人價值觀相結合後，評估出最適合病患執行的診斷與治療決策。過程中藉由不斷的討論修改，除了能增進文獻評讀的能力外，同時也建立團隊合作的工作態度。無論最後比賽的結果是如何，對我來說，當中所學習到的搜尋文獻及論述資料的技巧和團隊合作的精神才是最珍貴的。

二年期藥師訓練銜接了學校的知識和醫院的臨床業務，不單單只是藥事調劑作業的教學，也是專業知識延伸和團隊合作的培養。在兩年完整的二年期藥師訓練中，可以讓我了解藥師在整個醫療照護上所扮演的角色，及各專業職類照護病患時的所應考量的面向，對於無工作經驗的新進藥師，則能更快熟悉藥局的工作內容，並勝任藥事作業各領域需求之能力。藉由這樣精實的訓練，讓我對於醫院藥師執業上的角色可以更有整體概念，相信之後也可以將所學的傳承給其他新進藥師。