



帶狀皰疹預防的新選擇：重組疫苗 Recombinant zoster vaccine

莊怡雯

基隆長庚紀念醫院藥劑科

前言

帶狀皰疹 (Herpes zoster)，又稱「皮蛇」，是水痘帶狀皰疹病毒 (Varicella-Zoster Virus, VZV) 再活化的表現。在 VZV 病毒初次感染時的症狀稱為水痘，初次感染後，此病毒會潛伏在背根神經或腦感覺神經節中，當身體免疫功能下降時，病毒再活化而引發帶狀皰疹。帶狀皰疹一般特徵為沿著皮節分布的單側性、疼痛性、水泡性皮疹，可能會引發嚴重的併發症，如帶狀皰疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN)、疤痕、細菌性繼發感染等^[1]。

根據統計，一般人在一生中罹患帶狀皰疹的風險約為 25%，發生率也隨著年紀而上升，其中 50 歲以上成年人佔三分之二以上的比例^[2]。在台灣，一份研究顯示帶狀皰疹發生率為 4.89 個案/1,000 人年^[3]。帶狀皰疹及其併發症 (特別是 PHN) 對醫療、社會與經濟是一大負擔，如何預防、治療依然是個挑戰。由於 50 歲以上成人的發生風險增加，美國預防接種專家委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 及台灣衛生福利部疾病管制署皆建議 50 歲以上免疫力正常的成人施打帶狀皰疹疫苗^[4,5]，目前有兩種疫苗可選擇：Zoster Vaccine Live (ZVL) 及 Recombinant zoster vaccine (RZV)。

ZVL 是一種活性減毒疫苗，商品名 Zostavax[®]，於 2006 年經美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 核准預防 50

歲以上成人的帶狀皰疹及其併發症。不過在使用上仍有些限制，例如：在施打 ZVL 疫苗後，疫苗的保護力會隨著時間而大幅減弱；年紀越大的人，疫苗提供的預防效果也較差。另外，免疫功能低下的人發生帶狀皰疹機率更高，但 ZVL 疫苗是禁止使用於此類族群^[2,6,7]。在 2017 年 10 月 FDA 核准的 RZV，商品名 Shingrix[®]，由於缺乏足夠的資料佐證，ACIP 尚不建議使用於免疫功能低下者^[4]，但相較起 ZVL，RZV 對免疫功能正常者能提供最佳的預防作用，本文將針對 RZV 進一步的介紹並比較兩種疫苗的效果。

作用機轉

RZV 是一種不活化疫苗，由重組水痘帶狀皰疹病毒表面醣蛋白 E (VZV glycoprotein E) 作為抗原及特殊佐劑 AS01B 組成。VZV-specific 免疫反應能抑制皰疹病毒的潛伏及限制病毒的再活化，RZV 的主要作用是提高 VZV-specific 免疫反應。另外，AS01B 佐劑能刺激和延長 T 細胞或抗體對於疫苗的反應^[8]。

適應症及用法用量

RZV 在美國、歐盟、日本、加拿大及澳洲核准的適應症為預防 50 歲以上之成人帶狀皰疹；另外，在歐盟與澳洲也核准用於預防 50 歲以上成人之帶狀皰疹後神經痛^[6]，目前國內還未核准上市。建議劑量為兩劑，兩劑間隔 2 至 6 個月。

RZV 在使用前須將分裝的 VZV glycoprotein E 抗原與 AS01B 佐劑混合後立即給予或是保存於 2~8°C 並在 6 小時內使用，以肌肉注射方式施打於上臂三角肌^[8]。

臨床試驗結果

根據兩個第三期隨機、安慰劑對照性試驗 (ZOE-50 與 ZOE-70) 證實 RZV 預防帶狀皰疹的有效性。兩個試驗收錄 18 個國家的人，包含歐洲、美洲、拉丁美洲、亞洲及澳洲，且排除曾患有帶狀皰疹、使用過水痘或帶狀皰疹疫苗及免疫力低下者。

ZOE-50 收錄 14,759 位 50 歲以上成人，女性佔 61%，平均年齡 62.3 歲，平均追蹤 3.2 年。比較接受兩劑的 RZV (n=7,344) 和安慰劑 (n=7,415) 於降低帶狀皰疹風險的效果，研究顯示施打 RZV 疫苗組有 6 位出現帶狀皰疹而控制組有 210 位。RZV 對帶狀皰疹的保護力為 97.2% (95% 信賴區間 confidence interval [CI], 93.7-99.0; P<0.001)^[9]。

ZOE-70 納入 13,163 位 70 歲以上的受試者，女性佔 54.9%，平均年齡 75.6 歲，平均追蹤 3.7 年，分別接種兩劑的 RZV (n=6,541) 或安慰劑 (n=6,622)，研究結果顯示施打 RZV 疫苗組有 23 位個案發生帶狀皰疹而控制組有 223 位。RZV 對帶狀皰疹的保護力為 89.8% (95%CI, 84.2-93.7; P<0.001)^[10]。

在 ZOE-50 及 ZOE-70 的合併分析 (pooled analysis) 中，總共 16,596 位 70 歲以上受試者中，RZV 組 (n=8,250) 或安慰劑 (n=8,346)，RZV 疫苗組有 25 位發生帶狀皰疹而控制組有 284 位，疫苗對帶狀皰疹的保護力為 91.3% (95%CI, 86.8-94.5; P<0.001)。疫苗的保護力在施打完後一年仍有 97.6%、第二年 92.0%、第三年 84.7%，第四年為 87.9%，但後續效果能維持多久待更多研究證實。對於帶狀皰疹後神經痛 (PHN) 的預防，RZV 組有 4 個案例而控制組有 36 位發生 PHN，對 PHN 預防效果為 88.8% (95% CI, 68.7-97.1; P<0.001)。於注射疫苗後 7 天內發生之注射部位與全身性不良反應，RZV 組比對照組更容易發生 (79.0%, 29.5%)。至於嚴重不良反應、死亡等在兩組的發生率相近^[10]。

在 Peter Vink 等人的小型開放性試驗中，總共納入 60 位 50 歲以上的日本人，將受試者隨機分派 (1:1)，分別在第 0 與第 2 個月以皮下注射及肌肉注射施打 RZV 疫苗，分析不同施打方式的安全性與免疫原性 (immunogenicity)。研究指出兩種投予方式產生的免疫反應相當，但在皮下注射組較常發生注射部位及 Grade 3 的紅、腫之反應^[11]。

安全性

根據第三期臨床試驗 (ZOE-50 與 ZOE-70) 報告，使用 RZV 疫苗預防帶狀皰疹的人，在接種後 7 天內最常出現的不良反應為注射部位反應：疼痛 (79.1%, 68.7%)、發紅 (38.0%, 39.2%)、腫脹 (26.3%, 22.6%)；全身性反應：肌肉痛 (46.3%, 31.2%)、疲勞 (45.9%, 32.9%)、頭痛 (39.2%, 24.6%)、發冷 (28.2%, 14.9%)、發燒 (21.5%, 12.3%)、胃和消化道症狀 (18.0%, 10.9%)。這些副作用多為輕微至中度，雖然疫苗組和對照組相比，較容易影響日常生活，但持續時間不超過 3 天。而潛在的免疫調節疾病、嚴重不良反應以及死亡的發生率，兩組比例相當^[9,10]。根據一個上市後監測調查，不良反應的發生率與 ZOE-50、ZOE-70 結果一致。此研究指出女性較容易發生不良反應事件，大約 65%。另外，50 至 69 歲的人比較容易發生全身性反應，70 歲以上族群則較常發生注射部位不良反應^[12]。

禁忌症

曾對此疫苗的任何成分產生過敏反應者，則不應使用^[8]。

特殊族群

(一)懷孕(Pregnancy)

目前尚未有人類的數據證實，無法確定對於孕婦是否有疫苗相關性的風險，ACIP 建議避免在懷孕期間接種 RZV 疫苗^[4]。

(二)哺乳(Lactation)

目前沒有資料可評估疫苗的成分是否會被分泌至母乳中及其對嬰兒的影響，ACIP 建議在哺乳期間暫緩接種 RZV 疫苗^[4]。

(三)小兒之使用(Pediatric Use)

安全性及有效性在 18 歲以下的人尚未被建立。RZV 不可作為水痘疫苗之替代品^[8]。

(四)老年人之使用(Geriatric Use)

在兩個試驗中，將所有接受至少一劑 RZV 疫苗的受試者依年紀分為 60-69 歲、70-79 歲以及 80 歲以上三組。各組之間的有效性並無統計上的差異^[9,10]。

藥物交互作用

在開放性的臨床研究中指出，五十歲以上受試者同時施打 RZV 及流感疫苗 (Fluarix Quadrivalent)、23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗、白喉、破傷風、百日咳疫苗 (Boostrix[®])，疫苗的有效性不受影響^[13,14,15]。

Acetaminophen、fingolimod、immunosuppressants (除 Cytarabine (Liposomal))、siponimod、venetoclax 則可能會削弱 RZV 的有效性，需考慮在治療上的調整^[16]。

藥物比較

雖然沒有 head-to-head 研究去比較 RZV 跟 ZVL 間的保護效果，但 RZV 在 70 歲以上的保護力以及施打疫苗四年後的效力小幅度衰退，讓兩個疫苗有所區分，藥物比較表請參考表一、二^[7-10,19]。根據一篇系統性文獻回顧，指出對於帶狀皰疹的保護效果，RZV 高於 ZVL 疫苗 (89.9-97.9% vs.51.3-72.4%; 95%CI 未重疊)；對 PHN 的預防效果分別為 91.2% (95%CI: 75.9-97.7) 及 66.5%(47.5-79.2)^[17]。在另一篇系統性回顧與網絡統合分析 (network meta-analysis)，五個隨機對照

試驗共 90,605 位受試者，結果指出 RZV 對帶狀皰疹的預防效果明顯優於安慰劑組 (94%; 95% credible interval[CRI]: 79%-98%) 及 ZVL (85%; 95% CRI: 31%-98%)^[2]。美國 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 和加拿大 National Advisory Committee on Immunization (NACI) 也建議免疫功能正常者首選預防選擇為 RZV 疫苗^[4,18]。

另外，根據第三期研究初步結果顯示，RZV 可能在免疫功能不全者具有免疫原性，如：血液腫瘤患者^[20]、接受免疫抑制化學療法治療之固體腫瘤患者^[21]、長期使用免疫抑制劑的腎臟移植接受者^[22]與自體造血細胞移植接受者^[23]。ZVL 對免疫功能低下者為使用禁忌，而在美國和歐洲，RZV 對於此類族群患者並沒有限制其使用，但需仔細去衡量潛在的好處與風險。由於在主要評估 RZV 有效性的研究中，排除免疫功能不全者和接受中至高劑量免疫抑制劑者，因此 ACIP 不建議免疫功能不全者使用 RZV^[4]。無論是兩個疫苗間效果是直接比較或是 RZV 在免疫功能不全者的應用後續仍需更多的研究進一步探討。

結論

RZV 是一種新型不活化疫苗，可以做為預防 50 歲以上成人帶狀皰疹的新選擇，疫苗的保護效果至少可以維持四年，對 70 歲以上成人也有很好的效果。至於免疫功能不全者是否能使用 RZV 疫苗，需要更多的資料來佐證其長期的安全性與有效性。由於帶狀皰疹與免疫功能相關，除了考慮施打疫苗作為預防外，平時也應提升自我的免疫力，減少帶狀皰疹的發生率。

表一 ZVL 及 RZV 疫苗之比較^[7,8]

	Zoster Vaccine Live (Zostavax®)	Recombinant zoster vaccine(Shingrix®)
疫苗類型	冷凍乾燥活性減毒疫苗	次單元重組疫苗
適應症	預防 50 歲以上成人帶狀皰疹(FDA) 預防 50-79 歲之成人帶狀皰疹(TFDA)	預防 50 歲以上成人帶狀皰疹(FDA) 臺灣尚未上市
劑量與用法	皮下注射(SC) 一劑(0.65mL)	肌肉注射(IM) 二劑(0.5mL)，間隔 2-6 個月
副作用 (>10%)	注射部位：疼痛(53.9%)、紅(48.1%)、腫(40.4%)、搔癢(11.3%)	注射部位：疼痛(78.0%)、紅(38.1%)、腫(25.9%) 全身性：肌肉痛(44.7%)、疲倦(44.5%)、頭痛(37.7%)、寒顫(26.8%)、發燒(20.5%)、腸胃道症狀(17.3%)
禁忌	曾對此疫苗的任何成分(包含明膠、neomycin)產生過敏反應者、免疫抑制與免疫缺陷的病人、接受免疫抑制治療者(包含高劑量的皮質類固醇)、未經治療的活動性結核病患者、孕婦	曾對此疫苗的任何成分產生過敏反應者

表二 ZVL 及 RZV 疫苗之臨床試驗^[7,9,10,19]

藥品	ZVL	RZV	RZV	RZV
商品名	Zostavax®	Shingrix®	Shingrix®	Shingrix®
臨床試驗	ZEST ^[7] +SPS ^[19]	ZOE-50 ^[9]	ZOE-70 ^[10]	ZOE-50 ^[9] +ZOE-70 ^[10]
帶狀皰疹				
整體保護力	51.3%[44.2-57.6] (≥60 歲)	97.2%[93.7-99.0] (≥50 歲)	89.8%[84.2-93.7] (≥70 歲)	91.3%[86.8-94.5] (≥70 歲)
50-59 歲	69.8%[54.1-80.6]	96.6%[89.6-99.3]	NA	NA
60-69 歲	64%[56-71]	97.4%[90.1-99.7]	NA	NA
70-79 歲	41%[28-52]	97.9%[87.9-100.0]	90.0%[83.5-94.4]	91.3%[86.0-94.9]
≥80 歲	NA		89.1%[74.6-96.2]	91.4%[80.2-97.0]
帶狀皰疹後神經痛				
整體保護力	66.5%[47.5-79.2] (≥60 歲)	NA	NA	88.8%[68.7-97.1] (≥70 歲) 91.2%[75.9-97.7] (≥50 歲)
50-59 歲	NA	NA	NA	100%[40.8-100.0]
60-69 歲	65.7%[20.4-86.7]	NA	NA	100%[-442.9-100.0]
70-79 歲		NA	NA	93.0%[72.4-99.2]
≥80 歲	66.8%[43.3-81.3]	NA	NA	71.2%[-51.6-97.1]

NA: Not Available

參考文獻

1. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013; 369:255-263
2. Tricco AC, Wasifa Zarin, Roberta Cardoso, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029.
3. Jih JS, Chen YJ, Lin MW, et al. Epidemiological features and costs of herpes zoster in Taiwan: a national study 2000 to 2006. *Acta Derm Venereol*. 2009 Nov;89(6):612-6.
4. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. 2018;18(3):756-62.
5. 預防接種.衛生福利部.疾病管制署. Available at https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/WzNj0ONng_AdPtIjC4XDhA. Accessed 8 Aug 2019.
6. Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging*. 2018 Dec;35(12):1031-1040.
7. Merck. Zostavax (zoster vaccine live): Refrigerated Package Insert. Available at <https://www.fda.gov>. Accessed 8 Aug 2019.
8. GSK. Shingrix (zoster vaccine recombinant, adjuvanted): Refrigerated Package Insert. Available at <https://www.fda.gov>. Accessed 8 Aug 2019.
9. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al., ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
10. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al., ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32
11. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, et al. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar 4;13(3):574-578.
12. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:91.
13. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1352-61.
14. Marechal C, Lal H, Poder A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: a randomized trial. *Vaccine*. 2018;36(29):4278-86.
15. Strezova A, Lal H, Enweonye I, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *Vaccine*, Volume 37, Issue 39, 16 September 2019.
16. Lexicomp® Drug Interactions, Available at https://www.uptodate.com/drug-interactions/?search=shingrix&usage_type=panel&source=panel_search_result&display_rank=2#di-analyze. Accessed 8 Aug 2019.
17. Burnett H, McGirr A, Widenmaier R, et al. Vaccines for herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials in adults ≥ 50 years of age [abstract no. PIN12 and poster]. *Value Health*. 2017;20(9):A780.
18. Ottawa Public Health. Immunization update: NACI recommends RZV (Shingrix®) vaccine in persons aged 50 years and older. 2018. <https://www.ottawapublichealth.ca>. Accessed 9 Aug 2019.
19. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al, Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
20. Oostvogels L, Zoster-039 Study Group. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults with hematologic malignancies: a phase III, randomized clinical trial [abstract no. 1344 plus poster]. In: *IDWeek* 2017.
21. Vink P, Zoster-039 Study Group. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in adults with solid tumors vaccinated before or during immunosuppressive chemotherapy treatment: a phase II/III, randomized clinical trial [abstract no. 1349 plus poster]. In: *IDWeek* 2017.
22. Vink P, Zoster-041 Study group. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine (HZ/su) in adults post renal transplant: a phase III randomized clinical trial [abstract no. 1348 plus poster]. In: *IDWeek* 2017.
23. Sullivan K, Abhyankar S, Campora L, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: phase 3, randomized, placebo-controlled, ZOE-HSCT clinical trial [abstract]. In: 44th annual meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018.



疑似 alverine citrate 導致急性肝炎及黃疸之案例報告

游佳玲、江俐慧、蔡慈貞
林口長庚紀念醫院藥劑部藥師

前言

Alverine citrate 導致急性肝炎及黃疸之案例在臨床上十分罕見，這是屬於無法預期的特異體質型(idiosyncratic)肝傷害。整體而言，藥物性肝損傷(drug induced liver injury, DILI)在臨床上並不罕見，但缺乏實驗室相關的特異性血清指標，臨床表現多樣與許多肝臟疾病相似，造成臨床上不易診斷。在診斷 DILI 時，需要仔細評估病人的用藥歷程，並排除其他可能造成肝功能異常的原因^[1]。本文同時採用 Naranjo score 和 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)^[2]評估表，釐清 alverine citrate 導致肝損傷相關性。

案例報告

一位 35 歲未婚男性病人，無抽菸、喝酒、吃檳榔之社交史。患有肝癌及 B 型肝炎引起的肝硬化(Child A)。2014 年 7 月進行右側部分肝切除術和膽囊切除術，2015 年 11 月接受經動脈灌注化學栓塞的治療(Transarterial chemoembolization, TACE)；2017 年 5 月使用腫瘤射頻消融術(Radiofrequency ablation, RFA)控制疾病。該病人規律於本院肝膽腸胃科門診追蹤，並長期使用 B 肝抗病毒藥物 entecavir 0.5 mg/tab 1PC QD。在 2017 年 6 月 2 日常規血液檢查中，麩胺酸苯醋酸轉氨基酶(Aspartate aminotransferase, AST)為 69 U/L (正常值<34 U/L)、麩胺酸丙酮酸轉氨基酶(Alanine transaminase, ALT)為 56 U/L (正常值<36 U/L)，總膽紅素(Total bilirubin)為 1.1 mg/dl (正常值<1.3 mg/dl)。因定期的電腦斷層檢查發現，有輸尿管結石。於 6 月 7 日轉介至泌尿科，醫師開立 7 天份的 alverine citrate 60 mg/cap 1PC TID。並於隔天前往越南旅遊。服用 alverine citrate 一週後，於 6 月 15 日開始出現全身無力、食慾下降、噁心、尿液呈暗黃色、間歇性發燒、左側腹痛伴隨輕微便秘。6 月 19 日至泌尿科門診求助，醫師懷

疑有泌尿道感染，開立 cefadroxil monohydrate 500mg/cap 1PC Q12H 與 magnesium oxide 250mg/tab 1PC Q12H 各三天，狀況亦無好轉。病人再於 6 月 21 日至泌尿科門診回診，醫師再次處方 7 天份的 alverine citrate 60mg/cap 1PC TID。同日至肝膽腸胃科門診回診，醫師發現病人與上次相比，虛弱且有黃疸，經詢問病史之後懷疑為藥物性肝損傷，立即請病人停用 alverine citrate，同時安排至急診進行後續檢查。6 月 21 日在急診血液檢驗結果(表一)發現，總膽紅素為 17.5 mg/dl，AST 為 738 U/L，ALT 為 491 U/L，鹼性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)為 144 U/L (正常值<94 U/L)，初步診斷為急性肝炎合併黃疸。腹部電腦斷層檢查結果排除肝癌復發，也排除結石造成阻塞性黃疸的可能。血液檢查 B 型肝炎 DNA 病毒量為 0.000106 百萬 IU/ml(表二)，排除急性 B 型肝炎發作。除了停藥觀察給予症狀治療，病人於 23 日住院治療，7 月 4 日安排肝臟切片檢查，切片檢查結果顯示此個案無自體免疫肝炎，經過主治醫師直接與病理解剖醫師確認，此個案的肝臟切片組織受損型態不排除為藥物引起之肝損傷。醫師也安排一連串檢查，排除其他可能造成急性肝功能異常原因，如：A 型及 B 型病毒性肝炎，同時也檢測巨細胞病毒、Epstein-Barr 病毒、單純皰疹病毒(表二)及其它原因如缺血性肝炎、自體免疫性肝炎。經過住院觀察後，病人肝功能持續恢復，7 月 14 日順利出院，回顧用病人藥物使用情況，只有常規使用 entecavir 0.5mg/tab 1PC QD，沒有併服任何保健食品或中藥，住院期間用藥史呈現於表三。綜合以上檢查結果，懷疑此為一例因使用 alverine 引起 DILI 個案，但未做相關檢驗排除 C 型與 E 型肝炎，可能造成判斷相關性上的限制。其 Naranjo score 為 5 分，而 RUCAM score 為 6 分(表四、表五)，藥師將此案例記載於病歷首頁，並通報至全國藥物不良反應通報中心。8 月 16 日於肝膽腸胃科門診時，肝功能檢查結果已回

復至 alverine 用藥前的基準(表一)。

討論

Alverine citrate 為痙攣解除的藥物，適應症為過敏性腸徵候群，臨床上多用於解除腸胃道消化性潰瘍引起之疼痛、泌尿道疼痛、子宮痙攣及月經痛，使用劑量為成人每日 1~3 次，每次 60~120 毫克。曾被報導的不良反應有噁心、頭痛、皮疹和頭暈。檢索目前相關案例報告，alverine citrate 引起肝損傷有 4 個案例^[3-6]，皆為女性，其中 2010 年的案例為亞洲韓國人^[6]，如表六所示。除了 2004 年的案例沒有提供總膽紅素數值^[5]，其他的案例都是以急性肝炎及高膽紅素血症呈現，臨床表現與肝功能在停藥之後恢復至正常所需時間約 5 周，與我們病人相似。

RUCAM 評估項目內容較 Naranjo score 量表複雜，臨床使用上較為不易。但 Naranjo score 在評估 DILI 相關性，其可靠性、特異性與再現性均不及 RUCAM 量表。目前美國胃腸學會推薦使用 RUCAM 量表作為評估 DILI^[9,10]。

使用 RUCAM 量表評分前，需計算 R score 以釐清為何種肝傷害類型。R score 為 $(ALT \text{ value} \div ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ value} \div ALP \text{ ULN})$ ，依不同的肝傷害類型有專用的評分量表。評估點為首次出現 DILI 的抽血數值及同一天的 ALT 與 ALP 數值^[2]。R score 依據 6 月 21 日檢驗數值計算後為 8.9 $((491 \div 36) / (144 \div 97))$ ， $R \geq 5$ 故採用肝細胞傷害型量表進行評估(表五)。反之如果計算出的 $R \leq 2$ 為膽汁鬱積型或者 $2 < R < 5$ 時則為混合型肝損傷，後面兩者應選用膽汁鬱積型/混合型肝損傷量表。

RUCAM 量表的總分範圍為-9~14。根據總分來判別藥物與肝損傷之間的相關性。結果分為 5 級：總分 ≥ 9 分為 highly probable；6 至 8 分為 probable；3 至 5 分為 possible；1 至 2 分 unlikely； ≤ 0 分則排除藥物性損傷的可能。如果臨床沒有再次投藥，總分範圍實際上是-7~11。RUCAM 量表也考慮了資料不足的問題，出現這類情況則為 0 分。因此應該盡量蒐集詳盡的病史^[2]。

評估此案例 RUCAM 量表結果為 6 分為極有可能(probable)(表四)；而 Naranjo score 得分為 5 分屬極有可能(表五)，主要是因為肝臟切片的結

果不排除為藥物引起的肝損傷，故於 Naranjo score 第 10 項評估項目勾選為有客觀證據支持此為藥物引起的不良反應。目前診斷 DILI 臨床共識強調，不是每個疑似案例並都必須進行肝臟切片檢查，但是如果遇到無法排除自體免疫肝炎的可能性時，肝臟切片檢查結果能提供鑑別診斷^[7-10]。

Alverine citrate 導致急性肝炎及黃疸之機轉，尚未十分明確。曾有報導 alverine 肝毒性可能與免疫有關，病人出現短暫的抗核抗體(antinuclear antibody, ANA)與嗜伊紅性白血球增多，但不是每個案例都有這樣的表現^[3-6]，而我們的病人也沒有出現，應該還有其他機轉尚未被發現證實，需要更多研究。目前認為 alverine 肝毒性屬於無法預期的特異體質型(idiosyncratic)肝傷害，通常與藥物劑量沒有直接相關^[3-6]，臨床表現個體間差異甚大。潛伏期因人而異，可以幾天到幾年之久^[7]。

臨床上有些藥物性肝損傷案例，嚴重時可能需要肝臟移植。因此在第一時間發現後，最重要的是盡快停用可疑藥物，給予解毒劑加上症狀治療。例如 acetaminophen 過量引起的肝損傷，則給予解毒劑 N-acetylcysteine (NAC)^[10,11]，遺憾的是大部分的藥物性肝損傷，並無相對應解毒劑可供治療，只能對特定症狀給予治療。Silymarin 是從草本植物水飛薊種子萃取出之成分，為類黃酮素成分總稱，在動物試驗發現對肝細胞有直接保護作用，多用在慢性肝病輔助治療。對於藥物性肝損傷的治療效果，一篇 2019 年發表的隨機雙盲研究，探討 silymarin 對於抗結核藥物引起之肝毒性的治療效果，總共收錄 55 位病人隨機接收 silymarin 與安慰劑的治療，結果顯示不論是在副作用發生率、DILI 嚴重度的改善程度、臨床血清肝臟酵素回復至正常的時間及住院天數，兩組均無統計學上差異。雖然 silymarin 被認為是一種安全的草藥，但它無法證實對治療抗結核藥物的肝毒性有效^[12]。而本篇討論之案例在住院過程中曾短暫使用 3 天治療。

總結

探討在評估藥物與肝損傷相關的不良反應時，除了以 Naranjo score 量表評估相關性外，也可進一步應用 RUCAM 量表協助評估相關性。同時也

提醒藥師，臨床上認識藥物相關的肝毒性與適時監測肝功能的重要性，若有疑似案例發生，應立即停用可疑藥物，在排除其他可能因素後，依據

用藥與不良反應發生的時序評估其相關性，避免病人再次使用疑似引起肝毒性的藥物，以提升用藥安全。

表一 檢驗數值

檢驗項目	正常值	單位	20170501	20170503	20170510	20170602	20170621	20170623	20170624	20170627	20170630	20170703	20170706	20170710	20170713	20170719	20170816
BUN	6.0-21.0	mg/dL	8.4	9.9						11.2	12.3	11.6		8.6		11.3	
Creatinine	0.64-1.27	mg/dL	0.66	0.72	0.92	0.97	0.96		0.83	0.92	1.02	0.86		0.83		0.83	0.86
Total Bilirubin	<1.3	mg/dL	0.7	1.1	1.5	1.1	17.5	21.8	19.6	19.7	19.1	14.5	12.6	8	7.5	4.4	1.8
D.Bilirubin	<0.4	mg/dL		0.3			9.9	13.6	10.8		10.8	8.4					1
AST/GOT	<34	U/L	30	111	41	69	738		470	365	120	55	50	49	56	49	39
ALT/GPT	<36	U/L	29	73	47	56	491		363	277	153	73	45	30	31	34	25
ALK-P	28-94	U/L	69	69		92	144		108	96	105	92					80
γ-GT	10-71	U/L		99		98	126		87	68	60	46					79
Ceruloplasmin	18-45	mg/dL									35.4						
ANA	<1:80										Negative						
Anti-MITO	Negative										Negative						
Anti-SMA	Negative										1:80(+)						
IgG	700-1600	mg/dL									2080						
IgG4.Sub	3-201	mg/dL									238						
Albumin	3.5-5.5	g/dL	3.76			3.84			2.89	3.22	3.04						3.94
AFP	<15	ng/mL	12.8			8.3								48.6			12.1
CRP	<5	mg/L		2.02							27.63	13.31					
Procalcitonin	>10 Sepsis	ng/mL									0.27						
WBC	3.9-10	1000/uL	3.9	4.7	4.2	3.7	5.9		5.1	3.9	5	3.9		4.1		4.3	3.7
RBC	4.5-5.9	million/uL	5.41	5.35	5.6	5.29	5.32		4.86	4.68	4.76	4.55		4.5		4.41	4.85
Hemoglobin	13.5-17.5	g/dL	15.6	15	16.2	14.5	14.7		13.5	13.1	13.3	12.6		12.2		12.5	14.4
Platelets	150-400	1000/uL	72	87	73	121	137		134	119	146	145		96		104	102
Segment	42-74	%	59.9	67.6					64.7	76.4	70.3			67.1		68.1	
Eosinophil	0-5	%	1.8	1.1					2.3	1.4	2.5			1.9		0.9	
Basophil	0-1	%	0.3	0.2					0.3	0.2	0.3			0.5		0.2	

表二 血清病毒檢驗

檢驗項目	正常值	單位	檢驗結果
A-HAV IgM	Nonreactive(<1.0)		Nonreactive 0.29
HBV DNA		百萬 IU/ml	Positive/ 0.000106
CMV-AG	Negative		Negative
CMV-IgG	Nonreactive(<6.0)	AU/mL	Reactive 44.10
CMV-IgM	Nonreactive(<0.85)	INDEX	Nonreactive 0.07
EB-VCA IgG	<20	U/mL	Positive 452.0
EB-VCA IgM	<36 Neg;>44Pos	U/mL	Negative < 10.00
VZ-IgG	Negative (<150)	mIU/mL	Negative 30
VZ-IgM	Negative	INDEX	Negative < 0.1
HSV-1 IgG	<0.9 Neg;>1.1 Pos	INDEX	Positive 58.6
HSV-2 IgG	<0.9 Neg;>1.1 Pos	INDEX	Negative < 0.5
HSV-IgM	<0.9 Neg;>1.1 Pos	INDEX	Negative < 0.5

表三 住院期間(6/23~7/14)用藥表

Medication/Date	6/23	6/26	6/28	6/29	6/30	7/3	7/4	7/6	7/7	7/12	7/14
Entecavir 0.5mg/tab	1PC QD										
Ursodeoxycholic acid 100mg/tab	1PC BID		3PC TID								
Silymarin 150mg/cap	1PC TID										
Acetaminophen 500mg/tab	1PC PRN										
Ultracet (Tramadol 37.5mg +Acetaminophen 325mg)	1PC PRN										
Ciprofloxacin HCl 250mg/tab				2PC Q12H							
Glycyrrhizin 2mg/ml,20ml/amp					3PC QD						
Potassium gluconate 595mg/tab						2PC TID					
Vitamin k1 10mg/ml/amp					1PC QD						
Strocain(Oxethazaine 5mg +POLYMIGEL 244mg)										1PC TID	

表四 藥物不良反應相關性之分析探討-Naranjo score 評估表

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	1	0	1
2. 此種不良反應是否發生於服藥後?	2	-1	0
3. 當停藥或服用此藥之解藥,不良反應是否減輕?	1	0	0
4. 停藥一段時間再重新服用此藥,同樣的不良反應是否再度發生?	2	-1	0
5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起相同之不良反應?	-1	2	0
6. 當給予安慰劑時,此項不良反應是否再度發生?	-1	1	0
7. 此藥物的血中濃度使否達到中毒劑量?	1	0	0
8. 對此病人而言,藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係?	1	0	0
9. 病人過去對相同或類似藥物是否也產生相同的不良反應?	1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的	1	0	0

總分: 5分

□<0分,存疑 ; □1~4分,可能 ; ■ 5~8分,極有可能 ; □>9分,確定

表五 RUCAM 肝細胞傷害型量表^[2]
可疑藥物名稱：Alverine citrate

Items for Hepatocellular Injury	Score	Result
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb		
* 5–90 days (rechallenge: 1–15 days)	+2	<input checked="" type="checkbox"/>
* <5 or >90 days (rechallenge: >15 days)	+1	<input type="checkbox"/>
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
* ≤15 days (except for slowly metabolized chemicals: >15 days)	+1	<input type="checkbox"/>
2. Course of ALT after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALT peak and N		
* Decrease ≥ 50% within 8 days	+3	<input checked="" type="checkbox"/>
* Decrease ≥ 50% within 30 days	+2	<input type="checkbox"/>
* No information or continued drug use	0	<input type="checkbox"/>
* Decrease ≥ 50% after the 30th day	0	<input type="checkbox"/>
* Decrease < 50% after the 30th day or recurrent increase	-2	<input type="checkbox"/>
3. Risk factors		
* Alcohol use (current drinks/d: >2 for women, >3 for men)	+1	<input type="checkbox"/>
* Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤ for men)	0	<input checked="" type="checkbox"/>
* Age ≥55 years	+1	<input type="checkbox"/>
* Age < 55 years	0	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Concomitant drug(s)/herb(s)		
* None or no information	0	<input type="checkbox"/>
* Concomitant drug/herb with incompatible time to onset	0	<input checked="" type="checkbox"/>
* Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset	-1	<input type="checkbox"/>
* Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset delete marking right side above	-2	<input type="checkbox"/>
* Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	-3	<input type="checkbox"/>
5. Search for alternative causes	Tick if negative	Tick if not done
Group I (7 causes)		
* Anti-HAV-Ig	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Hepatobiliary sonography / colour Doppler	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* HCV: Anti-HCV, HCV-RNA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
* HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
* Hepatobiliary sonography/colour Doppler sonography of liver vessels/endosonography/CT/MRC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Alcoholism (AST/ALT ≥ 2)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Group II (5 causes)		
* Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Infection suggested by PCR and titer change for		
* CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluation of groups I and II		
* All causes—groups I and II—reasonably ruled out	+2	<input type="checkbox"/>

Items for Hepatocellular Injury	Score	Result
*The 7 causes of group I ruled out	+1	<input type="checkbox"/>
*6 or 5 causes of group I ruled out	0	<input checked="" type="checkbox"/>
*Less than 5 causes of group I ruled out	-2	<input type="checkbox"/>
*Less than 5 causes of group I ruled out	-3	<input type="checkbox"/>
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb		
*Reaction labelled in the product characteristics	+2	<input type="checkbox"/>
*Reaction published but unlabelled	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
*Reaction unknown	0	<input type="checkbox"/>
7. Response to unintentional reexposure		
*Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure	+3	<input type="checkbox"/>
* Doubling of ALT with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction	+1	<input type="checkbox"/>
*Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	<input type="checkbox"/>
*Other situations	0	<input checked="" type="checkbox"/>
Total score for the case: 6		
<input type="checkbox"/> ≤0 ,excluded <input type="checkbox"/> 1~2 ,unlikely <input type="checkbox"/> 3~5 ,possible <input checked="" type="checkbox"/> 6~8 , possible <input type="checkbox"/> ≥9 ,highly probable		

表六 Alverine citrate 曾引起肝損傷相關案例^[3-6]

作者	年齡/ 性別	劑量/ 頻次	Onset time	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	T-bili. (mg/dl)	ANA	嗜伊紅性 白血球	肝功能回復 正常時間
Malka et al ³	67/女	180 mg/ day	5 周	3880	2320	325	25	1:50	1.1*10 ⁹ /L	停藥後 3 個月
Durakoğlu et al ⁴	54/女	-	7 天	431	684	316	6.52	negative	-	停藥後 5 周
Arhan et al ⁵	34/女	60 mg/ TID	3 周	853	1119	229	-	negative	-	停藥後 5 周
Han et al ⁶	75/女	-	45 天	1075	1248	721	11.5	1:40	-	停藥後 40 天

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, AP: alkaline phosphatase, T-bili: total bilirubin
ANA: antinuclear antibody

參考文獻

1. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol.* 2019;10:730.
2. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1),14.
3. Malka D, Pham BN, Courvalin JC, et al. Acute hepatitis caused by alverine associated with anti-lamin A and C autoantibodies. *J Hepatol.* 1997;27(2):399-403.
4. Durakoğlu Z, Boztaş G, Sezgil A, et al. Alverine induced toxic hepatitis: a case report. *Turk J Gastroenterol.* 2002;13(4):226-8.
5. Arhan M, Koklu S, Koksall AS, et al. Alverine citrate induced acute hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2004 ;10(15):2303-4.
6. Han JY, Lee JW, Kim JM, et al. A case report of alverine-citrate-induced acute hepatitis. *Korean J Hepatol.* 2010;16(1):75-8.
7. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury-Types and Phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264-273.
8. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver.* 2016 ;10(1):27-36.
9. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6): 1222-1261.

10. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:950–966.
11. Singh T, Gupta N, Alkhouri N, et al: A guide to managing acute liver failure. *Cleve Clin J Med*. 2016 ;83(6):453-62
12. Marjani M, Fahim F, et al: Evaluation of Silymarin for management of anti-tuberculosis drug induced liver injury: a randomized clinical trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 ;12(2):138-142.



衛福部公告

2019 年 7 月藥物安全警訊

衛福部公告含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/7/16 衛福部食藥署公告)

2019/6/6 瑞士醫藥管理局發布有關含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品用於第二、第三孕期期間，可能因 elvitegravir 暴露量較低而增加治療失敗及人類免疫缺乏病毒 (HIV) 母子垂直感染之風險之安全性資訊。一項臨床研究 (IMPAACT P1026s) 結果指出，懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品，相較於配對之產後數據，會有 elvitegravir 和 cobicistat 暴露量較低之情形。藥物動力學數據顯示，使用 elvitegravir 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 81%，在第三孕期則低 89%；而 cobicistat 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 60%，在第三孕期則低 76%。目前未接獲懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品後發生 HIV-1 母子垂直感染的案例；然 elvitegravir 暴露量減少可能導致治療失敗以及增加 HIV 母子垂直感染的風險。懷孕期間不應使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品進行治療，若於藥物治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。

醫療人員應注意事項：1. 處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，應告知服藥期間應採取有效避孕措施。2. 含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品不應用於懷孕婦女，若病人於治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。3. 應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

衛福部公告含 modafinil 成分藥品安全評估相

關事宜(摘自 2019/7/16 衛福部食藥署公告)

2019/6/20 加拿大衛生部(Health Canada)發布安全資訊，因懷孕期間使用 modafinil 與發生胎兒重大先天性畸形(包含先天性心臟異常)具關聯性，故將懷孕婦女及計畫懷孕婦女列為使用禁忌。於動物實驗中發現 modafinil 具發育毒性後，美國 FDA 要求啟動 Nuvigil® (modafinil) 及 Provigil® (armodafinil, modafinil 的鏡像異構物)的妊娠登錄(Pregnancy Registry)，以探究懷孕期間暴露於 Nuvigil®及 Provigil®之相關妊娠與胎兒結果。2018 年 Nuvigil®及 Provigil® 妊娠登錄的年度報告中記錄了自然流產與包含先天性心臟異常在內之重大先天性異常的病例。報告中指出與此藥品暴露相關之重大先天性異常(17.3%)與心臟異常(4%)的發生頻率大於在一般族群中觀察到的頻率(分別為 3%與 1%)。此外亦有先天性畸形、胎兒低度生長及嬰兒生長遲緩(身體發育不良)的上市後報告。Health Canada 擬修訂 modafinil 之藥品仿單，將「懷孕婦女與計畫懷孕之婦女」列為禁忌症，並於「警語與注意事項」、「病人用藥指南」處加刊相關安全資訊。

醫療人員應注意事項：1. Modafinil 禁用於懷孕或計畫懷孕之婦女。2. 應與所有接受過 modafinil 治療或將要接受 modafinil 治療的女性病人討論於懷孕期間使用 modafinil 與胎兒相關的潛在風險。3. 應確定所有育齡婦女於開始使用 modafinil 治療前一週內的妊娠試驗結果為陰性。4. 告知所有育齡婦女於使用 modafinil 治療期間與停藥後 2 個月內須採用有效避孕措施。且因 modafinil 可能會降低固醇類避孕藥的有效性，使用固醇類避孕藥的病人須於 modafinil 治療期間與治療後 2 個月內採用替代或額外的避孕方法。

衛福部公告含 direct oral anticoagulants (DOACs) (apixaban、dabigatran etexilate、edoxaban、rivaroxaban)成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/7/31 衛福部食藥署公告)

2019/7/3 瑞士醫藥管理局(Swissmedic)發布 DOACs 類藥品不建議用於抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS)之病人,因其可能會增加發生復發性血栓之風險之安全性資訊。依據一項多中心研究(TRAPS study)結果顯示,在具血栓病史的抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS)病人中,相較於使用 warfarin,使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。因 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 用於 APLS 病人的臨床試驗尚未完成,故目前關於這些成分用於 APLS 病人的臨床數據仍有限。然而相較於 vitamin K 拮抗劑(例如: warfarin 或 phenprocoumon),含 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 成分藥品亦可能會增加發生復發性血栓之風險。含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人,特別是高風險病人(如下列 3 項抗磷脂試驗皆為陽性之病人: lupus anticoagulant、anticardiolipin antibodies 及 anti-beta 2 glycoprotein I antibodies)。對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓栓塞之 APLS 病人(特別是高風險病人),應評估繼續使用此類藥品是否適當,並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。Swissmedic 擬更新含 DOACs 類成分藥品仿單,以包含上述安全資訊。

醫療人員應注意事項: 1. 一項研究結果指出,在具血栓病史之 APLS 病人中,相較於 warfarin,使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。而其他 DOACs 類藥品(apixaban、edoxaban 與 dabigatran)也可能具有相似風險。2. 對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓栓塞之 APLS 病人(特別是高風險病人),應評估繼續使用此類藥品是否適當,並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。

衛福部公告含 fingolimod 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/8/21 衛福部食藥署公告)

2019/7/26 歐盟 EMA 發布安全資訊,治療多發性硬化症之藥品 Gilenya[®] (fingolimod)會對胎兒造成傷害且可能會導致先天性缺陷。因此建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用 Gilenya[®]。上市後報告指出,於懷孕期間使用 fingolimod 的母親所產下的嬰兒發生重大先天性畸形的風險是在一般族群中觀察到的兩倍(根據歐洲以流行病學監測先天性異常的登錄資料(EUROCAT)指出一般族群的比例為 2-3%)。在母體時曾暴露於 fingolimod 的嬰兒最常被通報的嚴重畸胎為先天性心臟疾病(例如:心房及室中膈缺損、法洛氏四重症)、腎臟及肌肉骨骼異常。歐盟 EMA 建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用 fingolimod。若於使用 fingolimod 時懷孕,必須停藥,且密切監測其妊娠狀況。為了降低此風險,育齡婦女於開始接受 fingolimod 治療前必須進行妊娠試驗,以確保沒有懷孕,且於治療期間及停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。

醫療人員應注意事項: 1. 須告知育齡婦女 fingolimod 可能具有對胎兒造成傷害的風險。2. 開始使用 fingolimod 治療育齡婦女前應確認其妊娠試驗結果為陰性。3. 須告知育齡婦女於使用 fingolimod 期間與停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。4. 須於育齡婦女計畫生育前 2 個月停用 fingolimod。5. 若病人於使用 fingolimod 期間懷孕,建議立即停藥並告知病人 fingolimod 可能有傷害胎兒的風險。應密切監測其妊娠狀況及進行相關檢查(如:超音波檢查)。

衛福部公告 Mavyret[®]、Zepatier[®]或 Vosevi[®]藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/9/27 衛福部食藥署公告)

2019/8/30 美國 FDA 發布使用 Mavyret[®]、Zepatier[®]或 Vosevi[®]治療中度至重度肝功能損害的慢性 C 型肝炎病人,可能會導致肝功能或肝功能衰竭惡化之警訊。美國 FDA 從不良事件通報系統(FAERS)資料庫與醫學文獻中接獲 63 例疑似使用 C 型肝炎藥品 Mavyret[®]、Zepatier[®]及 Vosevi[®]發生肝功能代償不全(liver decompensation)之不良反應案例,包含肝衰竭與

死亡。該等案例多於開始用藥後 2 天至 16 週之間(中位數為 22 天)發生肝臟相關不良反應，最常通報為高膽紅素血症、黃疸、腹水及肝性腦病變。其中有 39 例於停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，而有 2 例於重新投藥後再次復發。於許多案例中，肝衰竭發生於具中、重度肝功能損害(Child-Pugh B 或 C)或具其他嚴重肝臟問題的症狀和病癥之病人，而此類病人不應該使用此類藥品。而於部分案例中，病人並無肝硬化或為代償性肝硬化伴有輕度肝功能損害(Child-Pugh A)，但是有血小板數值下降或肝門靜脈(將血液從消化器官運送到肝臟的血管)壓力增加的情形。此外，部分案例原先已具有其他危險因子如肝細胞癌、酒精濫用或其他與嚴重肝臟相關疾病，皆可能會導致在使用這些 C 型肝炎藥品期間出現肝功能惡化或肝衰竭。美國 FDA 表示，Mavyret[®]、Zepatier[®]、Vosevi[®]皆含有 C 型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制劑，並未核准用於中至重

度肝功能損傷的病人。多數病人於停藥後症狀緩解或肝功能獲得改善。

醫療人員應注意事項：1.含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品(Zepatier[®])禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B 或 C)的患者；含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品(Maviret[®])不建議用於中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C)。2.醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。3.務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。



藥物不良反應通報分析

2019年7~9月藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

吳函儒

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

2019年7~9月全院區藥物不良反應共接獲371件通報，排除26件非藥物不良反應、18件重複通報、7件無法評估案例、21件資料不全，進行評估案例為299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，通報來源以住診病患最多，佔53.66%；通報端以醫師最多，佔53.38%；通報個案平均年齡約57.62歲（範圍介於0-96歲），另年齡大於65歲者佔40.94%。

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）（108件，佔36.24%）、抗腫瘤與免疫刺激劑（36件，佔12.08%）及診斷用藥（23件，佔7.72%）。

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53.51%）；另發生症狀如表五所示，以發生rash/eruption最多有79件（佔26.69%），緊接著有40件itching、37件未歸類、9件SJS和8件dizziness。案件中有40件（佔13.38%）需通報至全國ADR中心案例，有190件（佔63.55%）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19件，全部重度案例表列如表六。

7~9月通報案件中以iohexol案件最多，共16例，其次依序為ceftriaxone 11件與vancomycin 9件，茲將前十大通報藥品其發生之中重度症狀表列如表七所示。

表一 2019年度7~9月通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	（%）	
通報院區			
台北	4	1.34	%
林口	113	37.79	%
桃園	18	6.02	%
高雄	49	16.39	%
基隆	8	2.68	%
基隆情人湖	26	8.70	%
雲林麥寮	7	2.34	%
嘉義	66	22.07	%
鳳山	8	2.68	%
通報來源			
門診	128	44.60	%
住院	154	53.66	%
急診	5	1.74	%
通報者			
醫師	158	53.38	%
藥師	76	25.68	%
護師	62	20.95	%
年齡（歲）			
平均年齡		57.62±19.25	
年齡層			
<17	11	3.69	%
18-30	16	5.37	%
30-39	13	4.36	%
40-49	54	18.12	%
50-59	46	15.44	%
60-64	36	12.08	%
65-69	41	13.76	%
70-79	47	15.77	%
>=80	34	11.41	%
性別			
男性	132	55.70	%
女性	166	44.30	%

表二 2019年度7~9月評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
不良反應嚴重度			
輕度	113	37.79	%
中度	167	55.85	%
重度	19	6.35	%
相關性			
確定	0	0.00	%
極有可能	30	10.03	%
可能	266	88.96	%
存疑	3	1.00	%
造成原因			
過敏	176	61.54	%
不希望之藥理反應	98	34.27	%
特異體質	11	3.85	%
劑量過高	1	0.35	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	16	5.57	%
未停藥僅密切觀察	12	4.18	%
投與解藥並改變藥物治療	52	18.12	%
急救	2	0.70	%
停藥	55	19.16	%
停藥，改變藥物治療	65	22.65	%
停藥並投與解藥	79	27.53	%
減低藥物劑量	5	1.74	%
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.35	%

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	18	6.04 %
Anesthetics 麻醉	3	1.01 %
Nervous 神經	19	6.38 %
Psycholeptics 精神	17	5.70 %
心臟血管系統	14	4.70 %
代謝	11	3.69 %
皮膚製劑	2	0.67 %
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	6	2.01 %
血液製品與造血系統	6	2.01 %
相關用藥		
抗寄生蟲、驅蟲劑	2	0.67 %
抗感染 (不含 J06, J07)	108	36.24 %
抗腫瘤與免疫刺激劑	36	12.08 %
抗過敏	2	0.67 %

藥品分類	通報件數 (%)	
呼吸系統	5	1.68 %
泌尿道與性荷爾蒙製劑	6	2.01 %
胃腸道	8	2.68 %
眼、耳製劑	1	0.34 %
荷爾蒙製劑 (不含性荷爾 蒙製劑、胰島素)	1	0.34 %
診斷用藥	23	7.72 %
其他	10	3.36 %

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	13	4.35 %
代謝、內分泌	5	1.67 %
皮膚	160	53.51 %
血液	12	4.01 %
肝臟系統	9	3.01 %
其他	12	4.01 %
呼吸系統	14	4.68 %
泌尿生殖系統	5	1.67 %
神經系統	25	8.36 %
骨骼肌肉關節	5	1.67 %
眼耳口鼻	11	3.68 %
腸胃系統	21	7.02 %
精神系統	7	2.34 %

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	79	26.69 %
Itching	40	13.51 %
Others	37	12.50 %
SJS	9	3.04 %
Dizziness	8	2.70 %
Liver dysfunction	7	2.36 %
Thrombocytopenia	7	2.36 %
Chills	6	2.03 %
Dyspnea	5	1.69 %
Nausea	5	1.69 %

註：僅列出通報症狀件數≥5的案件

表六 2019 年度 7~9 月 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	Zonisamide	SJS	過敏
重度 2	Cisplatin	Hypersensitivity	過敏
重度 3	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 4	Carbamazepine	SJS, Mucosa ulcer, Others	特異體質
重度 5	Rifampicin, Pyrazinamide, Ethambutol And Isoniazid	Jaundice, Hepatotoxicity	特異體質
重度 6	Sulfamethoxazole and Trimethoprim	DRESS	過敏
重度 7	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 8	Levetiracetam	DRESS	過敏
重度 9	Amoxicillin and Beta-lactamase inhibitor	SJS	過敏
重度 10	Sulfasalazine	SJS	過敏
重度 11	Sulfasalazine	SJS	過敏
重度 12	Docetaxel	SJS	過敏
重度 13	Amiodarone	Hypotension	不希望之藥理反應
重度 14	Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor	Rash/ Eruption, Angioedema	過敏
重度 15	Zonisamide	Hypersensitivity	過敏
重度 16	Sulfamethoxazole and Trimethoprim	Hyperkalemia	不希望之藥理反應
重度 17	Triamcinolone	Anaphylactic shock	過敏
重度 18	Propofol, Ondansetron	Anaphylactic shock	過敏
重度 19	Pembrolizumab	Colitis	不希望之藥理反應

表七 2019 年度 7~9 月 ADR 通報前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	16	中度	Rash/ Eruption	10
				Itching	4
				Others	1
				Sneeze/ Running nose	1
2	Ceftriaxone	11	中度	Rash/ Eruption	7
				Dyspnea	2
				Itching	2

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
2				Others	2
				Thrombocytopenia	1
				Leukopenia	1
				Chills	1
				Angioedema	1
				Hypotension	1
3	Vancomycin	9	中度	Rash/ Eruption	6
4	Oxaliplatin	8	中度	Itching	3
				Itching	4
				Rash/ Eruption	3
				Chest tightness	2
				Dyspnea	2
				Others	2
				Numbness	1
				Neutropenia	1
				Headache	1
				Abdominal pain	1
5	Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor	6	中度	Rash/ Eruption	3
				Thrombocytopenia	1
				Diarrhea	1
				Angioedema	1
6	Teicoplanin	6	中度	Rash/ Eruption	5
				Itching	2
				Thrombocytopenia	1
7	Cefazolin	5	中度	Rash/ Eruption	3
				Itching	2
				DRESS	1
				Vomiting	1
				Dyspnea	1
8	Moxifloxacin	5	中度	Rash/ Eruption	4
				Itching	1
				Hypotension	1
				Others	1
9	Oxacillin	4	中度	Rash/ Eruption	4
10	Sulfamethoxazole and trimethoprim	4	中度	Others	1
				Rash/ Eruption	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
10			重度	DRESS	1
				Hyperkalemia	1
11	Levofloxacin	4	中度	Rash/ Eruption	3
				Itching	1
				Others	1
12	Cisplatin	4	中度	Rash/ Eruption	2
				Hypersensitivity	1
				Chills	1
				Others	1
				SOB	1
				Itching	1
			重度	Hypersensitivity	1
13	Carboplatin	4	中度	Hypersensitivity	1
				Rash/ Eruption	1
				Dyspnea	1
				Chills	1
				Hypersensitivity	1
				SOB	1
				Respiratory distress	1
				Others	1
14	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	3	中度	Hepatotoxicity	1
				Itching	1
				Rash/ Eruption	1
			重度	SJS	1
15	Cetuximab	3	中度	Chills	2
				Tremor	1
				Others	1
				Dyspnea	1
16	Gentamicin	3	中度	Rash/ Eruption	3
				Dyspnea	1
17	Ibuprofen	3	中度	Periorbital edema	2
				Liver dysfunction	1
18	Oxcarbazepine	3	中度	Itching	1
				Rash/ Eruption	1
			重度	SJS	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

從 PGY 出發，看見想藥的未來

施宛汝、林佩姿
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

我的 PGY (post-graduated year) 訓練，在心懷熱情拿著熱騰騰的藥師證書到醫院報到時，就此開始。二年期訓練計畫課程內容囊括核心實務課程訓練和選修進階課程訓練，有指導教師傳授調劑的技巧，和提供面對問題所採取的解決方案，且在換站前提醒每個工作內容所需注意的事情，並透過導生座談分享近況，讓我快速熟悉及深入了解藥師的工作內容。除此之外，也有許多生動有趣的教學活動，例如：居家照護、大廳衛教、跨領域團隊合作照護、品管圈、實證醫學等。這一路對於我這個沒有工作經驗的人來說，熱誠就是武器，帶上它可以過五關斬六將，看見更多別人看不到的東西。

最特別的體驗就是在 PGY 最後半年進入特殊製劑單位的選修訓練課程，可深入了解全靜脈營養(total parenteral nutrition, TPN)作業全貌，包含全靜脈營養認識、TPN 種類和配方組成、無菌操作技巧和調配、處方審核評估、製劑之品管方式等。在院內成人靜脈營養配方依照肝、腎功能失調或高代謝狀況，提供 Standard TPN、HN TPN、

Hepatic TPN、Renal TPN、TPN SMOF Kabiven 做選擇，嬰幼兒則有 Neonate TPN 和 newborn start。TPN 使用並不侷限於制式化配方，會依照病人狀況，監測檢驗數值，適時調整配方成分。我曾遇過超低出生體重的早產兒，因腎功能尚未完全運作及血鉀濃度過高，需要調整配方中鉀離子的濃度；也有病人因血糖過高，進而調降葡萄糖濃度為 dexteros 5%。TPN 配方不是制式調配，需瞭解病人營養及整體狀況，進而調整配方內容，才會更貼近病人實際使用需求。另外在 PCA、PCT、methacholine 無菌製劑操作方面，學習過程中雖然有些許的挫敗，但完成後卻是成就感十足。

PGY 訓練讓新手藥師能在完整的訓練中，了解藥師在團隊中扮演的價值與角色，進而提升專業知識和技能，達成提升醫療品質及確保病人安全。尤其在特殊製劑單位裡，學習範疇更為廣闊，並且能看到更多的面向。所謂「不經一番寒徹骨，焉得梅花撲鼻香」，推薦未來 PGY 勇於嘗試，不怕挫折，才能真正成長。



藥局大小事

那些 PGY 的臨床小時光

陳金瑩、林佩姿
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

兩年前懷抱許多憧憬來到職場，才發現處處充滿挑戰，隨著 PGY 課程的安排，我不斷地學習如何成為一位優秀的藥師，雖然學習之路滿是荊棘，但走過之後才明白，成功沒有捷徑，只有腳踏實地。很幸運地，在 PGY 課程的尾聲，我進入夢寐以求的「臨床」輪訓，心裡的澎湃無法言喻！

臨床訓練讓我對後線抗生素評估、藥物血中

濃度監測、藥物不良反應通報評核、團隊查房、實證醫學、研究期刊發表、臨床試驗藥物管理等，有初步的了解並實際參與執行，這些臨床訓練結合了實際案例，讓我的學習更有效率，用藥建議上也不忘同時考量各種層面，不再只侷限於藥師的眼界。執行用藥評估給予醫生建議時，必須像偵探一樣對每一個藥品都持有存疑態度「這個藥品使用合理嗎？是否會有更好的選擇？」，

提醒自己要留意病人每種藥品使用的合理性，並同時考慮病人的病況、肝腎功能、療程等，若為抗生素則需要多考量是否有升階或降階的需求，才能準確地使用抗生素來改善感染症狀，也能減少抗藥性發生。

臨床訓練的第二個月，開始跟著雅筑學姊到病房參與團隊查房。查房前我會先了解病人用藥情況，有疑問處會先跟學姊討論，在每次個案討論的腦力激盪下，學姊不僅能完美解答我的疑難雜症，也能引領我進入更核心的思考。實際到病房參與團隊照護，除了可以了解病人的實際情況外，從醫師的教學裡也能得到新知與更廣的評

估思維。這些學習過程都有助於應用在往後的用藥評估上，隨著自己藥學專業知識及臨床經驗累積，讓用藥建議更貼近團隊治療目標及考量病人實際需求。

在臨床輪訓的這半年，有臨床學長姊們細心的指導和思緒上的引導，讓我著實感受到自己的成長，也深刻體會到在臨床這知識的殿堂裡，學海無涯，只有像塊貪婪的海綿不斷地吸收新知，才能克服心中的恐懼與缺乏的自信，擁有更璀璨的自己，也期許自己有一天能成為醫療團隊中不可或缺的一員。