



淺談陣發性夜間血紅素尿症及其藥物治療

施雅娟¹ 李慧珠¹ 陳敦涼²

¹桃園長庚紀念醫院藥劑組 ²林口長庚紀念醫院藥劑科

前言

陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是一種罕見的後天基因突變導致的造血幹細胞疾病，會造成紅血球膜蛋白 CD55 和 CD59 的缺陷，進而導致慢性血管內溶血、血栓、器官功能障礙和骨髓細胞發育異常或不足。盛行率約為每百萬人 12~13 個案例，與性別無明顯關聯，隨著年齡增長，發生率隨之上升，好發於成人，根據美國保險資料庫研究顯示平均診斷年齡約為 50 歲[1]。經台灣衛福部統計截至 2022 年一月份止罹病個案數為 127 人，另有 23 例死亡[2]。

International PNH Interest Group (IPIG)[3] 依據有無溶血，以及是否伴隨有骨髓再生不良，將 PNH 分為以下三種類型：(1) classical PNH、(2) subclinical PNH、(3) PNH in the setting of another specified bone marrow disorder。

Classical PNH 有溶血情況發生，但無骨髓再生不良；subclinical PNH 為具有基因突變，但無溶血及骨髓再生不良；PNH in the setting of another specified bone marrow disorder 同時具有溶血現象及骨髓再生不良。

此外，PNH 的臨床表現多樣，但大部分不具有特異性，症狀嚴重者可能危及生命，因此即時準確的診斷出 PNH 並進行治療尤為重要。

病生理

PNH 是一種造血幹細胞疾病，其發生原因

為後天基因突變，突變位點為體細胞 (somatic cell) 內 X 染色體上的 phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) 基因片段，此基因片段負責製造 glycosylphosphatidylinositol anchored protein (GPI-AP)，GPI-AP 的作用為將數十種細胞表面蛋白連接至造血幹細胞的表面[3]。

藉由 GPI-AP 連接的細胞表面蛋白包括：CD14、CD16、CD48、CD55 和 CD59[4]，其中 CD55 和 CD59 與 PNH 造成慢性溶血息息相關。CD55 和 CD59 為紅血球表面的補體調控蛋白，主要作用為抑制補體活化，使紅血球不受補體破壞。當 GPI-AP 異常使得紅血球表面缺乏 CD55 和 CD59，補體對異常紅血球的敏感性提高，當補體路徑活化時，形成膜攻擊複合物 (membrane attack complex, MAC)，攻擊異常紅血球使之破裂，導致慢性血管內溶血、陣發性溶血與增加血栓風險[5,6]。

臨床症狀

PNH 臨床表現在不同個體間具有差異[7]，其造成的慢性溶血，產生的臨床表徵很多，大部分不具有特異性，如呼吸困難 (64%) 和疲勞 (80%)、腹痛 (44%)、胸痛 (33%)、血紅素尿症 (62%)[8]、黃疸、勃起功能障礙及血栓 (28%) 等，另外 PNH 可能併發再生不良性貧血 (aplastic anemia) 及骨髓增生不良症候群 (5%)[9]，引發血小板減少症或是中性白血球低下症。

血紅素尿症

此為最顯著的臨床表徵，是許多 PNH 患者察覺異常而就診的契機。因血管內溶血後釋出

膽紅素 (bilirubin)，經尿液排除，尿液可能呈現粉色、茶色至深咖啡色 (dark urine)，常見於患者夜間或早晨起床的第一次排尿。然而，並非所有患者皆會表現此一臨床表徵，且尿液中含有膽紅素不一定會使尿液顏色產生變化，曾經發生尿液變色的患者也不一定會持續發生。

診斷

當懷疑是PNH時，首先會進行初步的血液學檢查，判斷其相關數值有無溶血，以及評估器官功能，再進行直接庫氏試驗 (direct Coombs test, DCT)，確認其溶血原因與自體免疫無關。接下來，會更進一步使用流式細胞儀 (flow cytometry) 分析，以此診斷PNH[10]。另外，尿液檢查及骨髓切片雖不是診斷PNH必要的檢查之一，但也可以用來作為佐證。

血液學檢查

因為PNH患者會發生溶血、貧血的現象，其相對應表現出的異常血液學數據包括：乳酸脫氫酶(LDH)偏高、血紅素(hemoglobin, Hb)偏低、血紅素結合蛋白(haptoglobin)偏低、血球容積比(hematocrit, Hct)偏低、紅血球數目偏低、膽紅素偏高、網狀紅血球計數(reticulocyte count)異常(此為反應骨髓造血功能的重要指標，溶血性貧血與急性大出血時會升高，再生不良性貧血時則會降低)。若PNH併發再生不良性貧血，亦可能發生血小板數值偏低，或白血球數值異常。由於溶血會造成鐵質慢性流失，因此血清鐵飽和度(serum iron saturation)及血清含鐵蛋白(ferritin)低下也可能發生。

直接庫氏試驗(direct Coombs test, DCT)

用於檢查溶血是否與自體免疫而產生抗體、破壞血球有關。DCT是將抗球蛋白試劑與被測者血球做反應，若血球表面有IgG或C3即可造成凝集，呈現陽性，反之則不會。PNH的溶血與抗體無關，因此PNH患者的DCT會呈現陰性反應。

流式細胞儀(flow cytometry)

透過螢光標記的方式，標示出血球表面的CD55和CD59，經流式細胞儀檢測紅血球表面是否缺乏CD55和CD59，以此診斷PNH及定量出異常的PNH細胞。

治療

Subclinical PNH需定期監測有無溶血及骨髓再生不良；若出現溶血現象進展至classical PNH，則開始給予補體抑制劑治療，另外，針對症狀提供低劑量類固醇、抗凝血劑、輸血、補充葉酸或鐵劑等治療；若病人無法使用補體抑制劑或補體抑制劑效果不佳，或病情進展至發生骨髓再生不良(PNH in the setting of another specified bone marrow disorder)時，應考慮異體幹細胞移植。

補體抑制劑

(I)C5 抑制劑

C5抑制劑做為治療classical PNH的首選用藥，主要目標在於控制病情，預防血管內溶血及預防栓塞[7]。其藥理機轉作用於補體活化路徑下游，抑制C5活化分裂成C5a和C5b，也就不會形成MAC造成血球破裂。

Ravulizumab、Eculizumab

Ravulizumab美國FDA核准用於成人及1個月大以上兒童及青少年使用，每兩個月一次，給藥方式為靜脈注射，劑量依體重調整，起始劑量：40至60公斤者為2400毫克；60至100公斤者為2700毫克；大於100公斤者為3000毫克。維持劑量：40至60公斤者為3000毫克；60至100公斤者為3300毫克；大於100公斤者為3600毫克。

Eculizumab，核准18歲以上成人使用，為固定劑量，給藥方式為靜脈注射，前四週每週給予600毫克，自第五週起，每兩週施打900毫克。

兩者的療效對於降低輸血機率及改善LDH數值方面表現相當，常見副作用包括頭痛、鼻咽炎、噁心、上呼吸道感染等，亦無顯著差異[11]；肝腎功能不良者皆不用調整劑量；ravulizumab半衰期較eculizumab長，考量其給藥頻次的便利性及所需花費，美國FDA較建議使用ravulizumab。然而，ravulizumab在國內雖已納入健保罕藥中，但仍未取得藥物許可證，若患者年齡為一個月以上十八歲以下，可考慮申請ravulizumab，除此之外目前仍以使用eculizumab為主。

另外，因補體抑制劑會抑制補體活化，容易增加腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*) 感染風險，嚴重會導致患者死亡，因此在開始補體抑制劑治療的兩週前須施打腦膜炎球菌疫苗，並給予預防性抗生素：ciprofloxacin 500毫克一

天兩次，服用兩週，若患者年齡小於40歲，在補體抑制劑療程期間也可持續給予 penicillin V 500 毫克一天兩次，以降低感染的風險。

C5 抑制劑可改善溶血與相關症狀，但無法逆轉基因的變異，因此需長期使用，除非使用後療效不佳或發生嚴重副作用才會考慮停藥，依衛福部全民健保給付規定 8.2.10 eculizumab (如 Soliris) 用於陣發性夜間血紅素尿症患者 [12]：每6個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的1.5倍或最近3個月內輸血多於2個單位)。II. PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$ 。III. 發生嚴重再生不良性貧血者。

當發生嚴重副作用，如：腦膜炎球菌感染，應立即停用，並在停用後監測病人有無溶血，至少監測八週 [13]。

(2) Pegcetacoplan

Pegcetacoplan 是一種經修飾的多肽，一週兩次使用幫浦皮下輸注 1080 毫克，作用於補體活化路徑中的 C3，可降低 PNH 患者血管內及血管外溶血情形，單獨使用 pegcetacoplan 比 eculizumab 更能降低患者輸血依賴性及虛弱 [14]。

(3) Danicopan、Iptacopan

Danicopan 為 factor D(FD) inhibitors、iptacopan 為 factor B(FB) inhibitors，兩者皆為口服使用，作用於補體替代路徑 (alternative component pathway) 中，使 C3 無法進一步裂解。目前仍處於臨床試驗階段，尚未取得 FDA 的許可，其臨床試驗主要著重在併用 eculizumab，加強改善血管外溶血，減少血管外溶血對 eculizumab 的影響 [15]。

Danicopan 在第二期臨床試驗中，以 100 ~ 200 毫克一日三次口服且併用 eculizumab，經治療 24 週後，能夠有效改善 Hb 和降低輸血次數，並改善生活品質 [16]。

Iptacopan 第二期臨床試驗中收錄十位使用 eculizumab 後仍有持續性血管內溶血的受試者，經 200 毫克一天兩次口服治療後，能有效改善 Hb 及血管內溶血的生物標記 (biomarkers) 相關數值，其中有七位受試者甚至在停用 eculizumab 後單獨使用 iptacopan 時，仍有不錯的改善長達十三週以上 [17]。

預防及治療靜脈栓塞

考量到抗凝血劑可能帶來的出血風險，一

般不建議使用預防性抗凝血劑，但經評估以下四種條件後，可考慮使用 warfarin 作為預防性抗凝血劑，以降低血栓形成的風險：a、PNH 異常細胞大於 50~60%；b、血小板數量大於 $100 \times 10^9/L$ ；c、不存在出血危險因子；d、無法使用補體抑制劑 [18]。

當出現栓塞時，應立即給予抗凝血劑，建議先給予 heparin 或 low-molecular-weight heparin，之後再轉換為 warfarin。

輸血

使血中 hemoglobin 濃度增加，同時藉由抑制紅血球生成以降低溶血。輸血同時可補充口服葉酸每日 1-5mg 或 vitamin B12。若發生缺鐵性貧血時，亦可補充鐵劑，一旦開始 eculizumab 治療後，則停止補充鐵劑。

低劑量類固醇

如短期使用 prednisone 每日劑量 10~20mg，可能對溶血危象 (haemolytic crisis) 有益處，但考量其副作用，不建議長期使用 [19]。

紅血球生成素 (erythropoietin, EPO)

可用於使用 eculizumab 後仍貧血且 EPO 低的患者，但應密切監測，因為補充 EPO 可能會增加 GPI-AP 異常的紅血球而加劇溶血 [20]。

免疫抑制劑

包含抗胸腺細胞球蛋白 (antithymocyte globulin) 及 cyclosporine，當 PNH 與再生不良性貧血相關時，可考慮用於治療潛在的骨髓衰竭。

異體骨髓幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, aHSCT)

相較於補體抑制劑只能改善溶血相關症狀，aHSCT 可以從根本上解決骨髓再生不良的問題，是唯一可治癒 PNH 的治療方式，但由於補體抑制劑已可有效控制溶血與血栓，因此不會採取 aHSCT 作為初期治療，只有當患者對補體抑制劑療效不佳或不適用，且併發嚴重骨髓再生不良時，才考慮 aHSCT。

結論

PNH 是一種後天基因突變導致的體細胞造血幹細胞疾病，雖然自發現案例以來已有百年歷史，但因其盛行率頗為罕見，且臨床表徵大多不具有特異性，在確診方面具有難度，藉由流式細胞儀能提供較準確的異常細胞檢測。近幾年來，大家致力於研發治療 PNH 的藥物，補

體抑制劑 eculizumab 是台灣目前的首選藥物，能有效治療 PNH，延長患者壽命及改善生活品質，除此之外還有許多藥物正在研發中，甚至

已經進入臨床試驗階段，相信未來能夠有更多適用於 PNH 的藥物問世，讓 PNH 患者擁有更多的藥物選擇。

參考文獻

1. Jessica J Jalbert, Umesh Chaudhari, Haixin Zhang, et al. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 3407.
2. 衛生福利部。111年1月罕見疾病通報個案統計表(2022/02/11)。取自：
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4586&pid=15005>
3. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.
4. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, et al. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. *J Biol Chem*. 1992;267(35):25347-25351.
5. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341-348.
6. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
7. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-1309.
8. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929.
9. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348(9027):573-577.
10. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1996;87(12):5332-5340.
11. Jong Wook Lee, Flore Sicre de Fontbrune, Lily Wong Lee Lee, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019; 133 (6): 530-539.
12. 衛生福利部。中央健康保險局修正：含 eculizumab 成分藥品（如 Soliris）之給付規定（自 102 年 10 月 1 日起生效）。取自：
http://www.tsim.org.tw/helth/hel263_m533.html
13. 舒立瑞® 濃縮靜脈輸注液 300 毫克藥品仿單(2022/04/19)。取自：
<http://www.ktgh.com.tw/Public/tbDrug/201909180956087055.pdf>
14. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
15. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(12):3188-3197. Published 2021 Dec 1.
16. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021;138(20):1928-1938.
17. Risitano AM, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e344-e354.
18. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. Published 2017 May 18.
19. Schubert J, Röth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):464-473.
20. Charles Parker, Mitsuhiro Omine, Stephen Richards, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106 (12): 3699-3709.



臺灣現有抗新型冠狀病毒感染藥品介紹

康玉嬋¹ 蔡佳真²

¹高雄長庚紀念醫院臨床藥學科 ²高雄長庚紀念醫院中藥科

前言

嚴重特殊傳染性肺炎(新冠肺炎, coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠狀病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)所引起,從2019年12月在中國武漢被發現至今,造成全球大流行及眾多人死亡。在疫情流行期間,各國藥廠包含台灣,除了積極開發 COVID-19 疫苗外,更致力研發各種抗病毒藥物。然而, SARS-CoV-2 在短短的兩年多的時間被分離出多個變異株,更增加了治療上的困難,目前以2021年11月在南非分離出的 Omicron (B.1.1.529)為世界主要流行的變異株[1],繼 Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2)變異株,同樣被世界衛生組織列為高關注變異株(variant of concern, VOC)[1]。目前在國外有數個抗病毒藥品,由於其臨床試驗的療效,相繼取得美國 FDA 緊急使用授權(Emergency Use Authorization, EUA)。我國衛生福利部依據藥事法第48條之2,因應緊急公共衛生情事之需要,除陸續經專案核准輸入國外五項藥品,更核准了一項臺灣本土研發的抗病毒中藥 EUA 申請,以供臨床醫師依病人的治療需要選用。以下將針對些目前臺灣現有的抗 SARS-CoV-2 藥品做介紹。

藥物個論

一、Remdesivir :

商品名 Veklury[®],是目前唯一獲得美國 FDA 核准用來治療 SARS-CoV-2 感染的抗病毒用藥。從最初的 2020 年 10 月被核准用在成人 COVID-19 重症住院病人開始,一直到最近 2022 年 4 月期間,美國 FDA 陸續擴大此藥之核准使用對象及適應症為成人及 ≥ 28 天且體重 ≥ 3 公斤兒童之輕中重症門診及住院病人[2]。Remdesivir 在體內進入細胞後被代謝成 remdesivir triphosphate,作用機轉為 SARS-CoV-2 的 RNA 依賴性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA-polymerase, RdRp)抑制劑,會藉由

SARS-CoV-2 RdRp 競爭性的併入病毒的 RNA,進而延遲複製期間的病毒 RNA 鏈終止作用;若是併入 RNA 模板則會抑制病毒 RNA 的複製[2]。

Remdesivir 獲准用在成人主要是根據兩個分別針對 COVID-19 住院[3]及門診[4]病人進行之隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗的結果:(一)ACTT-1 研究[3]發現住院病人使用 remdesivir 第一天 200 mg,第 2 至 10 天 100 mg/天與接受常規照護比較,能縮短病程(恢復天數中位數 10 天 vs. 15 天),整體復原率比(rate ratio for recovery)為 1.29 (95% 信賴區間 1.12-1.49)。若以疾病嚴重度來看,復原率比在需要氧氣治療的病人最高且具統計意義 1.45 (95% 信賴區間 1.18-1.79)。而需要高流量氧氣或非侵襲性呼吸器病人的復原率比為 1.09 (95% 信賴區間 0.76-1.57),需要機械性呼吸器或葉克膜為 0.98 (95% 信賴區間 0.70-1.36),則沒有顯著的統計差異。若以使用時間來看,症狀發生 10 天內使用會獲得最大益處,復原率比為 1.37 (95% 信賴區間 1.14-1.64),相對於 >10 天後才使用的 1.20 (95% CI, 0.94-1.52)則不具統計差異[3]。另外,在開放性的隨機分配試驗發現,無論是中度[5]或重度但未使用機械性呼吸器或葉克膜的住院病人[6],使用 10 天 remdesivir 並沒有比 5 天的療程有更多的臨床益處。雖然後來 WHO 主導的開放性、隨機分派研究 Solidarity[7]發現 remdesivir 的使用相對於常規照護並不能下降 COVID-19 住院病人的死亡率(HR 0.95; 95% 信賴區間 0.81-1.11),然而鑑於 ACTT-1 研究中 remdesivir 能縮短住院病程進而節省醫療量能[3],remdesivir 在住院病人的治療仍有它的角色[8,9]。(二)PINETREE 研究則發現門診且具有高風險因子進展成重症或是死亡的病人,若在症狀發生 7 天內使用 remdesivir,第一天 200 mg,第 2 至 3 天 100 mg 與接受常規照護比較,能有 87% 大幅降低因 COVID-19 相關原因住院或任何原因導致死亡的風險(HR 0.13, 95% 信賴區間 0.03-0.59) [4]。

而 remdesivir 獲准使用在 ≥ 28 天且體重 ≥ 3

公斤的兒童則是根據 CARAVAN 的期中分析報告[10]。這是一個 II/III 期、單一組別、開放性、以安全性為主要指標的研究[11]，收納 53 位年紀 ≥ 28 天至 < 18 歲且體重 ≥ 3 公斤之輕中重症兒童病人。在完成 10 天療程後，發現無論是在安全性或是藥物動力學上都與成人相當。有 11 個人(21%)發生嚴重副作用，但皆被判定與藥物無關。在療效方面，有 75% 的人在第 10 天及 85% 的人在研究最後一次評估日能獲得臨床症狀的改善，並且有 60% 及 83% 的人分別能在第 10 天及第 30 天出院[11]。

我國臨床指引[12]建議 remdesivir 在住院病人用在嚴重肺炎以上病人（未使用吸氧治療下的 $SpO_2 \leq 94\%$ 、需使用吸氧治療、高流量氧氣或非侵襲性呼吸器但未插管），合併 dexamethasone 及免疫調節劑（tocilizumab、baricitinib 或 tofacitinib）使用。亦可使用在兒童腦炎病人[13,14]，合併靜脈注射免疫球蛋白與 tocilizumab 使用[13]。成人及 ≥ 12 歲且體重 ≥ 40 公斤兒童的使用劑量為第一天 200 mg，第 2 至 5 天 100 mg/天[12]。使用過程中若病情惡化至插管或裝置葉克膜，由於在臨床試驗中 remdesivir 使用在這些病人並無顯示益處[3,7]，因此除了建議將剩餘療程使用完畢外，亦建議併用 dexamethasone[8]。門診病人的用藥條件為輕度並具任一重症風險因子（表一）未使用氧氣且發病 7 天內，劑量為第 1 天 200 mg，第 2 至 3 天 100 mg/天，但建議優先使用口服抗 COVID-19 藥品[12]。小於 12 歲且體重 3 到 < 40 公斤兒童[14]，若經醫師評估後有使重症風險提高之免疫不全情形，經充分告知病人家屬後可使用。劑量為住院（包含腦炎）病人第一天 5 mg/公斤/天，第 2 至 5 天 2.5 mg/公斤/天；門診病人第一天 5 mg/公斤/天，第 2 至 3 天 2.5 mg/公斤/天[12-15]。

Remdesivir 需以 30 到 120 分鐘的時間緩慢滴注，需慎防輸注相關副作用與過敏性反應的發生[2]。目前臺灣引進的劑型為凍晶乾燥注射劑(lyophilized powder)[14]，每 100 mg 的針劑中含有 3 g 的賦形劑 sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD)[2]，SBECD 在中度或嚴重腎功能不良的病人可能會蓄積而造成肝腎的毒性[2,8]。在腎劑量調整方面， $eGFR \geq 30$ mL/minute 無需調整劑量。在 $eGFR < 30$ mL/minute 的病人由於目前尚無藥物動力學的資料，因此仿單中並不建議使用[2]。然而數個觀察性試驗並未發現到 $eGFR < 30$ mL/minute

病人使用後導致肝腎功能惡化的情形[16-18]。整體來說，在 $eGFR < 30$ mL/minute 的病人，仍建議在利益大於風險時才考慮使用[8,19]。在藥物交互作用方面，與 chloroquine 或 hydroxychloroquine 併用可能會降低 remdesivir 的效果，不建議併用[2]。在副作用方面，remdesivir 會引起胃腸症狀（如：噁心）、過敏反應、AST 及 ALT 上升、PT 延長[2]，因此在使用前或是療程中，建議視需要為病人作肝功能及 PT 檢查。ALT ≥ 5 倍正常值上限不建議給藥，肝功能不全但 ALT < 5 倍正常值上限，只有在在使用效益超越風險的情況下才可給藥[19]。在療程當中若 ALT 上升至大於正常值上限的 10 倍以上，或是 ALT 上升伴隨著肝臟發炎症狀都必須停止使用[2]。加拿大衛生部在 2021 年 8 月發出安全警告，認為 remdesivir 的使用似乎與竇性心搏過緩(sinus bradycardia)的發生有關，建議在治療當中須小心監測[20]。

二、Nirmatrelvir+ritonavir：

商品名 PaxlovidTM，為口服錠劑，於 2021 年 12 月取得美國 FDA EUA。Nirmatrelvir (PF-07321332) 為一種蛋白抑制劑(protease inhibitor)，能抑制 SARS-CoV-2 的主要蛋白酶(main protease, Mpro)，又稱為 3C-like 蛋白酶(3CLpro)，Mpro 在 SARS-CoV-2 複製時主要負責將多蛋白前驅物(polyprotein precursors)轉換成病毒複製所需的蛋白質，因此抑制 Mpro 便能影響病毒複製。Ritonavir 為 HIV-1 的蛋白酶抑制劑，對 SARS-CoV-2 Mpro 並無活性，作用為抑制 nirmatrelvir 經由 CYP3A 代謝而增加 nirmatrelvir 的血中濃度[21]。

Paxlovid 獲得 EUA，主要是根據 EPIC-HR (NCT04960202)，一個 II/III 期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的研究[22]。納入 ≥ 18 歲且具有 ≥ 1 個會導致進展為重症風險因子的受試者，主要感染 Delta 變異株(98%)，排除曾感染過 COVID-19 或曾接種過 COVID-19 疫苗者。結果發現在症狀發生 3 天內接受 Paxlovid (300 mg PF-07321332 和 100 mg ritonavir) 每日 2 次共 5 天，與安慰劑相比，在第 28 天能降低 5.81% (95% 信賴區間 -7.78% 到 -3.84%) (0.72% vs. 6.53%) 因 COVID-19 相關原因住院或導致死亡的風險，相對降幅為 88.9%。Paxlovid 組在 28 天內無人死亡，安慰劑組 9 人死亡(死亡率 1.32%)，病毒量在開始治療後的第 5 天也較安慰組低[22]。我國

臨床指引的建議使用對象為具任一重症風險因子(表一),未使用氧氣且於發病5天內之成人及 ≥ 12 歲且體重 ≥ 40 公斤輕症病人[12]。劑量為每次服用 nirmatrelvir 300 mg 及 ritonavir 100 mg, 每天兩次,共服用 5 天,在確診感染後盡速服用,並在症狀發生 5 天內服用,兒童劑量與成人相同。Nirmatrelvir 需與 ritonavir 同時服用才能確保 nirmatrelvir 能到達足夠的血中濃度。若忘記服藥在 8 小時內想起需補服,超過 8 小時不建議補服。若在服用期間住院,由醫師視臨床狀況決定是否要將未服用的藥品服用完畢[21]。若病人為 HIV-1 或 HCV 感染者,其原本服用的含 ritonavir 或 cobicistat 合併藥處方可與 Paxlovid 同時服用,不需停用。另外,由於 ritonavir 的使用,可能造成控制不佳或未被診斷出的 HIV-1 病毒對 HIV 蛋白酶抑制劑這類藥品產生抗藥性[21]。

在藥物交互作用方面,由於 ritonavir 經由 CYP3A 及 CYP2D6 代謝,亦為 CYP3A 及 CYP2D6 的抑制劑及 CYP3A、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 的誘導劑,而 nirmatrelvir 經由 P-gp 及 CYP3A4 代謝,亦可能為 P-gp 及 CYP3A4 的抑制劑,因此 Paxlovid 可能與許多藥品產生交互作用[21],需小心審視病人的現狀用藥,包含處方藥、非處方用藥及中草藥。另外,Paxlovid 在與 CYP3A 強力誘導劑(例如: apalutamide、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin、St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) 併用時,可能會失效或導致 SARS-CoV-2 產生抗藥性,所以在服用 Paxlovid 前必須先停用 CYP3A 強力誘導劑,但由於誘導效果在藥品停用後可能仍持續,因此不能在停用後立刻加上 Paxlovid [21],然而這勢必會違背了 Paxlovid 越快服用越好的原則。在肝腎劑量調整方面,eGFR ≥ 60 mL/minute 不需調整劑量;eGFR 30-59 mL/minute 服用劑量為 nirmatrelvir 150 mg+ritonavir 100 mg,每日兩次;eGFR < 30 mL/minute 的病人不建議使用。輕到中度肝功能不全(Child-Pugh class A 或 B)毋需調整劑量,重度肝功能不全(Child-Pugh class C)不建議使用[21]。在副作用方面,Paxlovid 可能引起高血壓、腹瀉、味覺障礙(dysgeusia)、肌肉痛。Ritonavir 曾發生肝指數上升、肝炎及黃疸。用在有肝臟疾病的病人需謹慎小心[21]。

三、Molnupiravir :

商品名 Lagevrio™,於 2021 年 12 月取得美國 FDA EUA,為口服膠囊。Molnupiravir 在體內會被代謝成 beta-D-N4-hydroxycytidine (NHC) 後進入細胞,NHC 經磷酸化形成具藥理活性的 NHC-TP,NHC-TP 與 remdesivir 作用機轉相同,亦透過病毒的 RdRp 併入病毒的 RNA 中,但不同的是 NHC-TP 並不會使 RNA 的複製中止,相反的,病毒使用了含 NHC-TP 的錯誤 RNA 當模板繼續複製 RNA,導致基因組錯誤累積,進而誘發病毒錯誤災難(viral error catastrophe)或病毒致死突變(viral lethal mutagenesis)[23]。細胞培養試驗中顯示 molnupiravir 與 remdesivir 不具交叉抗藥性[23]。另外,鑑於 molnupiravir 誘發突變的特性,理論上它亦有可能會被併入人類的 DNA 中,而使得人類的基因組產生突變,但由於在動物實驗中並沒有觀察到確切的導致突變證據,加上目前它被授權用在 SARS-CoV-2 治療的療程僅有 5 天,因此美國 FDA 認為 molnupiravir 產生人類基因毒性的風險應該是低的[8]。另外值得注意的是 molnupiravir 是否也會因此誘發 SARS-CoV-2 變種的產生,這方面美國 FDA 則要求藥廠必需嚴密的監控[8]。

Molnupiravir 獲得 EUA,主要是根據 MOVE-OUT,一個 III 期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗[24]。納入 ≥ 18 歲且具有 ≥ 1 個重症風險因子之輕至中度、症狀出現五天內的 COVID-19 病人,受試者皆未接種過 COVID-19 疫苗,有 55.3%受試者有 SARS-CoV-2 變異株的鑑定結果,當中有 58.1%為 Delta (B.1.617.2)、20.5%為 Mu (B.1.621)、10.7%為 Gamma (P.1),及其他變異株[24]。接受 molnupiravir 800 mg 或安慰劑,每日 2 次給藥,共 5 天,結果發現 molnupiravir 與安慰劑相比在第 29 天降低因任何原因住院或死亡的風險為 3.0% (95%信賴區間-5.9%到-0.1%) (6.8% vs. 9.7%),存活分析相對降幅為 31% (HR 0.69,95%信賴區間 0.48-1.01),雖然不具統計差異,但單純以死亡率來看 molnupiravir 組是 0.1% (1 人死亡),相對於安慰劑組的 1.3% (9 人死亡),則有 89% (95%信賴區間 14%-99%)的下降[24]。

Molnupiravir 在動物實驗中會對胎兒造成傷害[23],我國指引不建議用於懷孕婦女[12],除非經審慎評估後認為利益大於風險,並與病人醫病共享決策,始得開方[23,25]。針對具有生育能力的女性病人,在開立處方前必須先為病

人驗孕，從服藥開始，女性至最後一劑服用後4天，男性至最後一劑服用後至少3個月須進行有效的避孕措施[23]。Molnupiravir亦會影響骨骼生長與軟骨形成，不可用於<18歲的病人[23]。目前指引建議用在具有除懷孕（或產後六週內）外之任一重症風險因子（表一）之≥18歲且無法使用其他建議藥物之輕症病人[12]。使用劑量為每次服用molnupiravir 800 mg，每天兩次，共服用5天，在確診感染後盡速服用，並在症狀發生5天內服用。若忘記服藥在10小時內想起需補服，超過10小時不建議補服。若在服用期間住院，由醫師視臨床狀況決定是否要將未服用的藥品服用完畢。肝腎功能不良毋需調整劑量。Molnupiravir可能引起腹瀉、噁心、嘔吐、頭痛、暈眩[23]。

四、Casirivimab+imdevimab(商品名 REGEN-COV®)及 bamlanivimab+etesevimab：

兩者皆於2021年6月取得美國FDA EUA，為針劑注射劑，目前核准的劑量分別為casirivimab 600mg+imdevimab 600mg[26]及bamlanivimab 700mg+etesevimab 1400mg[27]。作用機轉皆為重組的人類抗SARS-CoV-2棘蛋白(spike protein)單株抗體，阻止病毒結合到人類的ACE2接受器[26,27]。Casirivimab為IgG1-kappa，imdevimab為IgG1-lambda，分別結合到棘蛋白上受體結合區域(receptor binding domain)的不同抗原決定基(epitopes)[26]；bamlanivimab+etesevimab則都是IgG1-kappa，結合到兩個不同但有重疊的抗原決定基部位[27]。使用複合式單株抗體的合併療法可減少病毒抗藥性產生，casirivimab+imdevimab及bamlanivimab+etesevimab使用時皆需將兩種複合成分加入同一袋稀釋液中，單次靜脈輸注給藥[26,27]。

一個III期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，納入≥18歲、具有≥1個重症風險因子、輕到中度、症狀出現7天內之門診受試者，結果顯示單一劑量的casirivimab 600mg+imdevimab 600mg與安慰劑相比在第29天能降低2.2% (1.0% vs. 3.2%)因COVID-19相關原因住院或任何原因導致死亡的風險，相對降幅為70.4%(95%信賴區間31.6%-87.1%)，症狀緩解中位天數10天 vs. 14天，病毒量也有較快速的下降[28]。

BLAZE-1是一個II/III期、隨機分配、雙盲、

安慰劑對照試驗，納入≥12歲、具有≥1個重症風險因子、輕到中度、確診3天內之門診受試者，結果顯示單一劑量的bamlanivimab 700mg+etesevimab 1400mg和安慰劑比較在第29天能降低5.0% (95%信賴區間-8.0%到-2.1%) (0.8% vs. 5.8%)因COVID-19相關原因住院或任何原因導致死亡的風險，相對降幅為87%，病毒量有較快速的下降。bamlanivimab+etesevimab組在29天內無人死亡，安慰劑組4人死亡（死亡率1.6%）[29]。

我國臨床指引建議此兩種複合式抗單株抗體用在具以下任一重症風險因子（表一），未使用氧氣發病十天內之成人及≥12歲且體重≥40公斤輕症病人[12]。兩種藥品皆無肝腎功能劑量調整的建議[26,27]。副作用主要為過敏，包括全身性過敏和輸注相關反應，輸注時需持續監測並於輸注後在醫療單位觀察至少1小時[30]。輸注後可能會出現惡化症狀，包括發燒、呼吸困難、心率異常、疲倦、虛弱或意識模糊等需住院治療，目前尚不清楚是治療相關或因COVID-19病程所引起[30]。值得注意的是由於Omicron變異株在棘蛋白有多個突變點發生在受體結合區域上，導致體外試驗中casirivimab+imdevimab及bamlanivimab+etesevimab對Omicron不具活性[31]，這意味著臨床上使用這兩種複合式單株抗體來治療Omicron變異株感染可能會失敗[8,12]。

五、臺灣清冠一號 (NRICM101)：

於2021年5月取得我國衛生福利部EUA。為口服濃縮顆粒，由黃芩、魚腥草、北板藍根、栝樓實、荊芥、薄荷、桑葉、厚朴、炙甘草及防風等十種中藥材組成，具有解表宣肺、清熱解毒、寬胸化痰、和胃降氣之功效[32]。主要作用機轉為(1)抑制SARS-CoV-2棘蛋白與人類的ACE2膜蛋白結合，減少病毒感染細胞、(2)抑制病毒3CLpro活性，阻斷病毒在細胞內複製、(3)調節細胞激素IL-6和TNF- α 之表現，避免產生免疫風暴，減少肺部的破壞並降低肺纖維化的發展[32,33]。根據一個針對33位COVID-19病人的單一組別無對照組研究，其中有12位年齡較大、病情較嚴重、存在較多共病、且住院21天後沒有改善的病人，給予NRICM101合併支持療法，結果顯示平均中位數9天，即能獲得三採陰性的檢驗結果，且沒有出現副作用或中西藥交互作用[33]。目前公費治療適用對象為具

有以下任一項條件之輕至中度感染且可能發展為重症之高風險病人：(1)無症狀；(2)發燒、咳嗽、倦怠、嗅味覺喪失等症狀輕微；(3)發燒、咳嗽症狀明顯，但不需使用氧氣；(4)發燒、咳嗽症狀明顯，需使用氧氣（應依病人病況配合其他支持性治療中藥使用）[32]。國內相關產品與建議劑量如表三，建議療程為10天，但中醫師仍應依病人情況評估調整服藥天數[32]。因藥性偏涼，腸胃功能不佳者，可能會出現輕微腹瀉，可配合濃縮中藥生薑、乾薑（每包臺灣清冠一號配合0.3到0.5克），或煮生薑湯緩解[32]。

參考文獻

1. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Feb 6.
2. Product Information: VEKLURY(R) intravenous injection, remdesivir intravenous injection. Gilead Sciences Inc (per manufacturer), Foster City, CA, 2022.
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-Final report. N Engl J Med 2020; 383:1813-1826.
4. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med 2022; 386:305-315.
5. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324:1048-1057.
6. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med 2020; 383:1827-1837.
7. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19-interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med 2021; 384:497-511.
8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [May 14, 2022].
9. Harrington DP, Baden LR, Hogan JW. A Large, Simple trial leading to complex questions. N Engl J Med 2021; 384:576-577.
10. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Approves First

結論

由於治療 SARS-CoV-2 感染的藥品大部分為 EUA 使用，因此在研究證據及臨床使用經驗上，比其它核准上市藥品比較相對不足，而我國病人由於種族的差異，亦可能與西方人使用後產生不同的效果與副作用。這些藥品在醫師開立處方後，藥師可依據現有的實證，詳細的了解每種藥品的特性、用法、交互作用及注意事項，在病人接受治療過程中協助醫師把關，將藥品的副作用及與其它藥品併用可能產生的交互作用機率降至最低。

- COVID-19 Treatment for Young Children. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children>. Accessed [May 14, 2022].
11. Veklury® (Remdesivir) is First and Only Approved Treatment for Pediatric Patients Under 12 Years of Age with COVID-19. Available at: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/4/veklury-remdesivir-is-first-and-only-approved-treatment-for-pediatric-patients-under-12-years-of-age-with-covid19>. Accessed [May 14, 2022].
 12. 行政院衛生福利部疾病管制署：新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）感染臨床處置暫行指引_2022年5月26日第十九版。Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/xCSwc5oznwcqunujPc-qmQ>. Accessed [May 30, 2022].
 13. 臺灣兒科醫學會、台灣小兒神經醫學會、臺灣兒童感染症醫學會、台灣兒童胸腔暨重症醫學會台灣兒童急診醫學會、衛生福利部疾病管制署：兒童 COVID-19 併發急性腦炎臨床治療暫行指引_2022年5月21日第一版。Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/xCSwc5oznwcqunujPc-qmQ>. Accessed [June 6, 2022].
 14. 行政院衛生福利部疾病管制署：公費 COVID-19 抗病毒藥劑 VEKLURY® 領用方案_版本:2022年6月2日。Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/Hg7o5NJJp9niFbZgYqFBew>. Accessed [June 6, 2022].
 15. 臺灣兒科醫學會：新型冠狀病毒(2019-nCoV)感染兒科重症照護的特殊考量_2022年6月2日第三版。Available at: https://www.pediatr.org.tw/member/bedside_info.asp?id=33. Accessed [June 13, 2022].

16. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31:1384-1386.
17. Gevers S, Welink J, van Nieuwkoop C. Remdesivir in COVID-19 patients with impaired renal function. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:518-519.
18. Authors' Reply to: Remdesivir in COVID-19 patients with impaired renal function. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:519-520.
19. VEKLURY[®]-病人用藥須知及醫療人員指引_版本: 2022 年 1 月。Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/Hg7o5NJJp9niFbZgYqFBEw>. Accessed [May 14, 2022].
20. Summary Safety Review - Veklury (remdesivir) - Health Canada. Available at: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/summary-safety-review-detail.html?linkID=SSR00271>. Accessed [May 14, 2022].
21. 輝瑞 Paxlovid 中文說明書 (含病人與照顧者說明)_版本: 2022 年 1 月 26 日。Available at: https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/7UrQaVdMWdvd2J_11wyehA. Accessed [May 14, 2022].
22. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386:1397-1408.
23. 默沙東 Molnupiravir 中文說明書 (含病人與照顧者說明)_版本: 2022 年 1 月 26 日。Available at: https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/7UrQaVdMWdvd2J_11wyehA. Accessed [May 14, 2022].
24. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral Treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022; 386:509-520.
25. 行政院衛生福利部疾病管制署: 公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案_版本: 2022 年 5 月 27 日。Available at: https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/7UrQaVdMWdvd2J_11wyehA. Accessed [May 30, 2022].
26. Regeneron Pharmaceuticals, Inc: Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV[®] (casirivimab and imdevimab). US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2021.
27. Bamlanivimab+etesevimab 醫療照護人員用藥說明書_版本: 2021 年 5 月 14 日。Available at: https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/rHF_yq4y759vp9ePbg5vag. Accessed [May 14, 2022].
28. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385:e81.
29. Dougan M, Azizad M, Mocherla B, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load. *Clin Infect Dis* 2021; ciab912.
30. 行政院衛生福利部疾病管制署: 公費 COVID-19 治療用單株抗體領用方案_版本: 2022 年 1 月 6 日。Available at: https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/rHF_yq4y759vp9ePbg5vag. Accessed [May 14, 2022].
31. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 Omicron variant. *N Engl J Med* 2022; 386:995-998.
32. 衛生福利部中醫藥司: 公費 COVID-19 治療用臺灣清冠一號申請補助方案_版本: 2022 年 5 月 4 日。Available at: <https://dep.mohw.gov.tw/DOCMAP/cp-5145-65631-108.html>. Accessed [May 14, 2022].
33. Tsai KC, Huang YC, Liaw CC et al. A traditional Chinese medicine formula NRICM101 to target COVID-19 through multiple pathways: A bedside-to-bench study. *Biomed Pharmacother* 2021;133:111037.
34. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022;198:105252.

表一、臺灣現有抗新型冠狀病毒感染藥品整理：

	Remdesivir	Nirmatrelvir+ ritonavir	Molnupiravir	Casirivimab+ imdevimab	Bamlanivimab+ etesevimab	臺灣清冠一號
作用機轉	RdRp 抑制劑	Mpro 抑制劑	RdRp 抑制劑	棘蛋白單株抗體	棘蛋白單株抗體	抑制 3CLpro (Mpro)、拮抗 ACE2 膜蛋白與棘蛋白結合、抑制 IL-6 和 TNF- α
劑型 規格	針劑 凍晶乾燥劑： 100 mg/vial	口服 nirmatrelvir 150 mg/tab+ ritonavir 100 mg/tab	口服 200 mg/cap	針劑 包裝內含 1 瓶 1332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) casirivimab+1 瓶 1332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) imdevimab	針劑 包裝內含 1 瓶 700 mg/20 ml bamlanivimab+2 瓶 700 mg/20 ml etesevimab/20 ml	口服 5 g 或 10 g 濃縮顆粒/ 包
儲存條件	凍晶乾燥劑： < 30°C	< 25°C	< 30°C	2-8°C	2-8°C	室溫
臨床試驗 主要成效	住院病人：縮短病程 (10 vs.15 天);門診 病人：降低 87% 因 COVID-19 相關原因 住院或任何原因導 致死亡的風險 (HR 0.13, 95% 信賴區間 0.03-0.59)	門診病人降低 88.9% (0.72% vs. 6.53%) 因 COVID-19 相關原因住 院或死亡的風險	門診病人降低 31% (HR 0.69, 95% 信 賴區間 0.48-1.01) 因任何原因住院或 死亡的風險	門診病人降低 70.4%(95% 信賴區 間 31.6%-87.1%) 因 COVID-19 相關原 因住院或任何原因 導致死亡的風險	門診病人降低 87% 因 COVID-19 相關 原因住院或任何原 因導致死亡的風險	住院病人平均中位 數 9 天能獲得三採陰 性檢驗結果
美國 FDA 或臺灣衛 福部核准 使用情形	美國 FDA 成人及 ≥ 28 天且體 重 ≥ 3 公斤兒童：核 准	美國 FDA EUA	美國 FDA EUA	美國 FDA EUA	美國 FDA EUA	臺灣衛福部 EUA

	Remdesivir	Nirmatrelvir+ ritonavir	Molnupiravir	Casirivimab+ imdevimab	Bamlanivimab+ etesevimab	臺灣清冠一號
成人劑量	住院病人：第一天 200 mg/天，第 2 至 5 天 100 mg/天。門診病人：第一天 200 mg/天，第 2 至 3 天 100 mg/天	Nirmatrelvir 300 mg+ritonavir 100 mg BID，服用 5 天	800mg BID，服用 5 天	Casirivimab 600 mg+imdevimab 600 mg 單次使用	Bamlanivimab 700 mg+etesevimab 1400 mg 單次使用	依廠商不同，20-30g/天，服用 10 天。建議劑量見表三[32]
腎劑量調整	eGFR \geq 30 mL/min: 不需調整; eGFR <30 mL/min: 利益大於風險時才考慮使用	eGFR \geq 60 mL/min: 不需調整; eGFR 30-59 mL/min: nirmatrelvir 150 mg +ritonavir 100 mg BID; eGFR <30 mL/min: 不建議使用	不需調整劑量	無劑量調整建議	無劑量調整建議	無劑量調整建議
肝劑量調整	ALT \geq 5 倍正常值上限：不建議使用; ALT <5 倍正常值上限：利益大於風險時才考慮使用	Child-Pugh class A 或 B：不需調整; Child-Pugh class C：不建議使用	不需調整劑量	無劑量調整建議	無劑量調整建議	無劑量調整建議
兒童劑量 [12,14]	<12 歲且體重 \geq 3 至 <40 公斤：住院病人：第一天 5 mg/kg/天，第 2 至 5 天 2.5 mg/kg/天；門診病人：第一天 5 mg/kg/天，第 2 至 3 天 2.5 mg/kg/天。體重 \geq 40 公斤：劑量與成人相同	\geq 12 歲且 \geq 40 公斤劑量與成人相同	不可使用於 < 18 歲的病人	\geq 12 歲且 \geq 40 公斤劑量與成人相同	\geq 12 歲且 \geq 40 公斤劑量與成人相同	無劑量建議

	Remdesivir	Nirmatrelvir+ ritonavir	Molnupiravir	Casirivimab+ imdevimab	Bamlanivimab+ etesevimab	臺灣清冠一號
我國指引 對孕婦及 產後婦女 使用建議 [12]	孕婦及產後六週內 婦女可使用[12,14]	目前無孕婦及產後婦 女臨床資料，孕婦及產 後六週內婦女利益大 於風險時，經充份告知 病人並獲同意後可使 用。服藥期間若欲哺 乳，需評估對嬰兒之益 處與風險，並應遵循感 控措施	孕婦不建議使用， 除非利益大於風 險，經充份告知病 人並獲同意後，始 得開方。產後六週 內不建議使用 [12,24]	孕婦可使用；產後 婦女無建議	孕婦可使用；產後 婦女無建議	無建議[32]
副作用	胃腸症狀、AST、 ALT上升、PT延 長、過敏	Paxlovid：高血壓、腹 瀉、味覺障礙、肌肉 痛；ritonavir：肝指數上 升、肝炎、黃疸	腹瀉、噁心、嘔吐、 頭痛、暈眩	過敏，包括全身性 過敏及輸注相關反 應	過敏，包括全身性 過敏及輸注相關反 應	腹瀉

重症風險因子定義[12]：年齡≥65歲、癌症、糖尿病、慢性腎病、心血管疾病(不含高血壓)、慢性肺疾(間質性肺病、肺栓塞、肺高壓、氣管擴張、慢性阻塞性肺病)、結核病、慢性肝病(肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病與免疫性肝炎)、失能(注意力不足及過動症、腦性麻痺、先天性缺陷、發展或學習障礙、脊髓損傷)、精神疾病(情緒障礙、思覺失調症)、失智症、吸菸(或已戒菸者)、BMI≥30(或12-17歲兒童青少年BMI超過同齡第95百分位)、懷孕(或產後六週內)、影響免疫功能之疾病(HIV感染、先天性免疫不全、實體器官或血液幹細胞移植、使用類固醇或其他免疫抑制劑)

表二、臺灣現有抗新型冠狀病毒感染藥品在體外試驗對高關注變異株之活性：

	Remdesivir [31,34]	Nirmatrelvir+ ritonavir [21,34]	Molnupiravir [23,31,34]	Casirivimab+ imdevimab [12,31]	Bamlanivimab+ etesevimab [12,31]	臺灣清冠一號
Omicron (B.1.1.529)	具活性	具活性	具活性	不具活性	不具活性	無資料
Alpha α (B.1.1.7)	具活性	具活性	具活性	具活性	具活性	無數據資料
Beta β (B.1.351)	具活性	具活性 (感受性較差)	具活性	具活性	不具活性	無數據資料
Gamma γ (P.1)	具活性	具活性	具活性	具活性	不具活性	無數據資料
Delta δ (B.1.617.2)	具活性	具活性	具活性	具活性	具活性	無數據資料

表三：臺灣清冠一號各產品十日完整療程和一日治療劑量[32]：

產品名	臨床效價 (10日療程所需包數)	每日建議劑量(包)	產品規格	
			克/包	包/盒
順天堂RespireAid	40	4	5	20
臺灣清冠一號濃縮顆粒 莊松榮	30	3	10	10
臺灣清冠一號濃縮顆粒 康福顆粒	30	3	10	10
臺灣清冠一號 勸奉堂	30	3	10	15
臺灣清冠一號濃縮顆粒 勝昌	60	6	5	30
臺灣清冠一號濃縮細粒 華陀	60	6	5	30
臺灣清冠一號濃縮細粒 漢聖	60	6	5	30
臺灣清冠一號濃縮顆粒 天一	60	6	5	30
臺灣清冠一號濃縮細粒				



衛福部公告

2022 年 1-3 月藥物安全警訊**衛福部公告 Aminoglycoside 類藥品安全評估相關事宜** (摘自 2022/1/26 衛福部食藥署公告)

2021/1/7 英國醫藥品管理局(MHRA)發布安全資訊，說明具粒線體基因突變之病人使用含 aminoglycoside 類藥品 (包括 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分) 可能導致耳毒性風險增加。

Aminoglycoside 為廣效性抗生素，包含 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分。此類藥品之治療濃度區間(therapeutic window) 狹窄且有導致毒性之風險，包括腎毒性及可能導致永久性聽力喪失之耳毒性；此毒性與使用藥品劑量及治療持續時間有關，且會因腎臟或肝臟功能障礙 (或兩者) 而加劇，較常發生於老年人及新生兒。

基於粒線體基因突變之罕見性，致使許多流行病學研究的統計效力較低，惟 MHRA 認為現有證據已足以更新全身作用性或用於毒性部位 (耳朵) 之 aminoglycoside 類藥品仿單，故將於仿單及病人用藥資訊中，加刊具粒線體基因突變之病人使用此類藥品，可能會增加耳毒性風險等資訊，並考量需反覆使用或長期使用含 aminoglycoside 類藥品之病人發生耳毒性風險較高，建議執行粒線體突變之基因篩檢於該類病人中。但勿為了執行基因篩檢而延誤治療。

經查，我國核准含 aminoglycoside 類藥品成分包含 gentamicin、amikacin、neomycin、streptomycin、kanamycin、tobramycin、netilmicin 及 sisomicin 等，共 406 張藥品許可證，其中中文仿單皆未刊載「具粒線體突變病人與耳毒性風險」之相關安全性資訊。

醫療人員應注意事項：1. 使用含 aminoglycoside 類藥品可能導致罕見之耳毒性風險，部分證據指出粒線體基因突變 (特別是 m.1555A>G 突變) 與耳毒性風險增加具相關性，且部分粒線體基因突變病人發生耳毒性之案例，其血中 aminoglycoside 濃度在建議範圍內的情

況下。2. 建議於需反覆使用或長期使用 aminoglycoside 類藥品之病人中，執行粒線體突變的基因篩檢，但勿為了執行基因篩檢而延誤治療。3. 處方含 aminoglycoside 類藥品予疑似具粒線體基因突變之病人，應考量其治療的必要性與是否具其他替代療法。4. 建議於病人使用含 aminoglycoside 類藥品期間，持續監測腎臟、肝臟及聽力功能、藥品血中濃度與相關生化數值，以降低不良反應風險 (包括耳毒性)。

衛福部公告 pentosan polysulfate sodium 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 2022/2/7 衛福部食藥署公告)

2021/10/11 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品可能具有色素性黃斑部病變 (pigmentary maculopathy) 之風險，尤其在長期使用該成分藥品後，可能導致病人發生視力改變。

在澳洲，含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品被核准用於治療間質性膀胱炎 (亦稱膀胱疼痛症候群，bladder pain syndrome)，病人可能會長期使用該藥品以持續緩解間質性膀胱炎的相關症狀。

國際間有數篇有關含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品與罕見色素性黃斑部病變的文獻報告，尤其在長期使用該成分藥品後，可能導致病人發生視力改變。

目前澳洲 TGA 尚未接獲有關病人使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品後發生黃斑部病變或視力病變 (visual disorders) 的不良反應報告。

1. 經查，我國核准含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品許可證共 2 張，部分中文仿單已於「警告事項」處刊載：

(1). 「文獻顯示長期使用本品可能發生色素性黃斑病變。儘管這些案例大多數為於使用 3 年或更長時間後發生，但也有使用時間較短的案例發生。雖然病因尚不清楚，劑量蓄積似乎是

一個危險因子。案例報告中的視覺障礙，包括：閱讀困難、對低光或弱光環境的調節緩慢以及視力模糊。因其他原因引起視網膜色素改變的患者，應注意檢查結果可能會混淆適當的診斷、隨訪和治療。在開始使用本品治療之前，應取得所有患者的詳細眼科病史。具遺傳性失養症家族病史者，應考慮基因檢測。對於已有眼科疾病的患者，建議在開始治療前進行全面的視網膜檢查（包括彩色眼鏡攝影、眼部相關斷層掃描（OCT）和自發螢光成像）。建議所有患者在開始治療後 6 個月內進行視網膜檢查（包括 OCT 和自體螢光成像），並在繼續治療期間定期進行檢查。如果視網膜出現色素變化，則應重新評估繼續治療的風險和益處，因為這些變化可能是不可逆的。中止治療後，視網膜及視覺的變化可能持續進行，所以視網膜檢查後續追蹤仍需進行」。

(2). 於「病患資訊」處刊載「本品可能導致色素性黃斑病變，若出現下列症狀(包括閱讀困難，您的視力需要更長的時間來適應低光或弱光，視力模糊)，請立即告知您的醫師。定期眼睛檢查是有必要的」。

(3). 於「不良反應」處刊載「特殊感覺：結膜炎、視神經炎、弱視、視網膜出血」。

2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：1. 開立含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益及風險，並盡可能取得所有患者的詳細眼科病史。2. 用藥期間應提醒病人如出現閱讀困難、辨色力異常、視力模糊或視覺影像扭曲、眼睛適應昏暗燈光的反應變慢等情形，立即回診就醫。3. 建議於病人使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品期間定期進行眼科檢查，以便及早檢測出色素性黃斑部病變。倘檢測出有色素性黃斑部病變的跡象，應重新評估使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品之臨床效益及風險。

衛福部公告選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin and

noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 類藥品及 vortioxetine 成分藥品安全評估相關事宜
(摘自 2022/2/18 衛福部食藥署公告)

2021/1/7 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs) 及 vortioxetine 等藥品於生產前一個月期間使用可能微幅增加產後出血風險之安全警訊。

經查，我國核准 SSRIs 類藥品許可證共 82 張；SNRIs 類藥品許可證共 40 張；vortioxetine 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單刊載「產後出血風險」情形如附表。

本署現正評估是否針對 SSRIs、SNRIs 及 vortioxetine 成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：1. 因 SSRI/SNRI 類可能具有小幅增加產後出血之風險，因此醫師開立該類藥品予懷孕婦女時，應審慎評估病人本身之出血或血栓事件的風險因子並審慎衡量病人使用之風險效益，並對於產後可能具有出血風險抱持警覺。2. 建議醫療人員於病人懷孕期間持續詢問病人抗憂鬱藥品的使用情形，尤其在懷孕後期應特別留意。同時應持續審慎評估孕婦使用抗憂鬱藥的風險效益比及其憂鬱症未治療的風險。

衛福部公告含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品安全評估相關事宜
(摘自 2022/2/23 衛福部食藥署公告)

2022/1/12 美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 發布使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品，可能會導致牙科相關疾病之安全資訊。

經查，我國核准含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品許可證共 7 張，其中文仿單未刊載牙科相關疾病之安全資訊。

次查，我國未核准含 buprenorphine 成分之口頰溶片劑型藥品許可證。

醫療人員應注意事項：1.建議醫師於處方含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品予病人前，應詢問其口腔健康史，並提醒使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品，可能會發生牙科相關疾病，如齲齒、牙齒脫落、牙齒斷等，用藥期間應維持口腔健康及注意牙齒情形。2.提醒病人待藥品於口腔黏膜完全溶解後，可喝水輕輕漱口潤過牙齒及牙齦後再飲入，並至少等待一小時再刷牙，以降低嚴重牙科疾病的風險。

衛福部公告 Mavenclad® (cladribine)藥品安全評估相關事宜 (摘自 2022/2/25 衛福部食藥署公告)

2022/1/14 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布 Mavenclad® (cladribine)用於治療復發型多發性硬化症可能具有嚴重肝損傷風險之安全資訊。

我國核准含 cladribine 成分且適應症為「復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前二年有二次復發者)」之藥品許可證共 1 張(衛部罕藥輸字第 000058 號)，許可證持有商為台灣默克股份有限公司。其中文仿單於「特殊族群」、「特殊警語及使用注意事項」處刊載「肝功能不全-未進行肝功能不全病人的研究。雖然肝臟功能對排除 cladribine 的重要性上視為可忽略不計，但由於缺乏資料佐證，不建議中度或重度肝功能不全病人 (Child-Pugh 評分 > 6) 使用 MAVENCLAD」等相關資訊，惟未刊載嚴重肝損傷之風險及建議定期肝功能監測等相關安全資訊。

醫療人員應注意事項：1.曾使用 Mavenclad® (cladribine)治療的病人發現有嚴重肝損傷的通報案例。建議在開始使用 Mavenclad® (cladribine)治療前，應詳細回顧病人是否有潛在的肝臟疾病或曾使用其他藥物發生肝損傷的情形。2.在 Mavenclad® (cladribine)治療期間建議進行肝功能監測，並於必要時定期執行肝功能檢查。3.應監測病人是否出現任何肝臟功能障礙的症狀或徵候，一旦病人發生肝損傷時應視情況中斷或停止 Mavenclad® (cladribine)治療。4.應告知病人 Mavenclad® (cladribine)藥品之肝損傷風險，並指導病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹

痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等現象，應立即回診尋求醫療協助。

衛福部公告含 Donepezil 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 2022/3/24 衛福部食藥署公告)

2022/2/28 澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 發布含 donepezil 成分藥品可能具有 QT 區間延長風險致嚴重心臟傳導問題之安全警訊。

經查，我國核准含 donepezil 成分藥品許可證共 26 張，部分中文仿單刊載情形：

- (1). 於「警語」處刊載「心血管症狀：膽素酯酶抑制劑之藥理作用可能作用在心臟竇房結及房室結。此作用能以心跳過慢或心臟傳導阻滯等症狀，發生於不論是否已有心臟傳導異常的患者身上。曾經有使用 Donepezil 發生暈厥之報告」。
- (2). 於「臨床試驗中所見其他不良事件」處刊載「心血管系統：常見：高血壓、血管擴張、心房顫動、熱潮紅、低血壓。不常見：狹心症、姿勢性低血壓、心肌梗塞、房室傳導阻斷(第一級)、鬱血性心衰竭、動脈炎、心搏徐緩、末梢血管疾病、上心室心搏快速、深部靜脈栓塞」。
- (3). 於「上市後報告」處刊載「donepezil 上市後，已收到與其暫時相關且沒有被列在上面的志願性不良事件報告，且不足以確定以下這些不良事件與藥物相關，包括：腹部疼痛、激躁、膽囊炎、精神混亂、痙攣、幻覺、心臟傳導阻滯(所有類型)、Q-T 間期延長及多型性心室頻脈 (torsade de point)、史蒂芬強生症候群及毒性表皮壞死症候群」。

醫療人員應注意事項：1.開立處方含 donepezil 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益與風險，並盡可能取得病人的心臟相關病史或家族史，及目前用藥情形。用藥期間應留意病人電解質變化及相關藥品交互作用。2.因含 donepezil 成分藥品可能具有潛在 QT 區間延長之風險，如需開立含 donepezil 成分藥品於正在服用下列或其他已知可能具有 QT 區間延長風險藥品之病人，應審慎評估其臨床效益及風險。

- 抗心律不整藥品 class IA：如 disopyramide 等。
- 抗心律不整藥品 class III：如 amiodarone、sotalol 等。
- 部分抗憂鬱劑：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
- 部分抗精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone 等。
- 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

衛福部公告 Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素(macrolide antibiotics)藥品併用之安全評估相關事宜 (摘自 2022/3/24 衛福部食藥署公告)

2022/2/15 英國醫藥品管理局(MHRA)針對 hydroxychloroquine 或 chloroquine 與全身性 macrolide antibiotics 類併用，可能導致心血管事件及死亡風險增加，同時提醒 hydroxychloroquine 或 chloroquine 可能導致憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等已知相關精神疾病發布安全警訊。

2020 年 8 月發表的一項觀察性回顧型研究結果顯示，短期（30 天內）併用 hydroxychloroquine 與 azithromycin 治療者，相較於 hydroxychloroquine 併用 amoxicillin，有增加狹心症、胸痛、心衰竭及心血管死亡風險。研究中認為可能的原因為 hydroxychloroquine 及 azithromycin 併用對於 QT 區間延長之累積效應（協同作用），增加心律不整及心因性死亡，或因其他加成之心臟毒性效應。

MHRA 經評估後建議修訂 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性使用之 azithromycin 藥品仿單以加刊上述風險之警語；而 chloroquine 及 clarithromycin 與 erythromycin 等 macrolide antibiotics 類藥品可能有相似之安全性特性，故建議 chloroquine 與其它全身性 macrolide antibiotics 類等藥品仿單亦應加刊相關安全資訊。

經查，我國核准含 hydroxychloroquine 成分藥品許可證共 9 張，含 chloroquine 成分藥品許

可證皆已註銷；核准含全身性 macrolide antibiotics 類藥品共 80 張，包括 azithromycin、clarithromycin 及 erythromycin 等，其中文仿單刊載簡述如下：

(一) 含 hydroxychloroquine 成分藥品：於「不良反應」處已刊載「中樞神經系統的影響：這方面的副作用較少發生，包括頭暈、暈眩、耳鳴、聽力喪失、頭痛、神經質及情緒不穩，毒性精神異常及痙攣亦曾有所聞」、「精神疾患：情緒不穩、神經質、精神病、自殺行為、抑鬱、幻覺、焦慮、躁動、意識混亂、妄想、躁症和睡眠障礙」，惟未如英國 MHRA 仿單刊載於「警語及注意事項」中且未提及用藥後一個月內可能發生精神症狀，包括未曾出現精神病史之病人。

(二) 全身性 macrolide antibiotics 類藥品及 hydroxychloroquine 成分藥品皆未刊載「全身性 macrolide antibiotics 類藥品與 hydroxychloroquine 成分藥品併用可能增加心血管事件風險」之相關安全資訊。

醫療人員應注意事項：1.醫師開立處方含全身性 macrolide antibiotics 類藥品予正使用含 hydroxychloroquine 成分藥品的病人前，應謹慎評估病人之臨床效益與風險。2.若臨床上有必要併用含 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性 macrolide antibiotics 類藥品時，應謹慎用於具有心血管事件風險的病人，並遵循每項中文仿單之建議。3.應對含 hydroxychloroquine 成分藥品有關的精神疾病反應保持警覺，曾有案例發生於無精神相關病史的病人。



藥物不良反應通報分析

2022 年第一季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

陳佳亮

基隆長庚紀念醫院藥劑科

2022 年第一季 (1-3 月) 全院區藥物不良反應共接獲 363 件通報, 排除 9 件非藥物不良反應、23 件重複通報、21 件無法評估案例、18 件資料不全案例, 最後進行評估之案例為 292 件。通報個案之基本資料, 如表一所示, 通報來源以住診病患最多, 佔 54.45%; 通報者以醫師最多, 佔 50.34%; 通報個案平均年齡約 55.34 歲 (範圍介於 1-97 歲), 另年齡大於 65 歲者佔 39.04%。

評估結果分析, 如表二所示, 嚴重度以中度最多, 佔 56.95%; 造成原因以過敏為最多, 佔 46.18%。

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免疫(76 件, 佔 26.39%)、抗感染(不含 J06 及 J07) (63 件, 佔 21.88%) 及抗腫瘤與免疫刺激劑 (41 件, 佔 14.24%)。

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 46.34%), 其次為心臟血管(佔 12.54%); 另發生症狀, 如表五所示, 以發生 rash/eruption 最多, 共 69 件 (佔 31.80%), 其次為 itching 有 30 件, liver dysfunction 9 件, 而未歸類症狀有 70 件。通報案件中有 90 件 (佔 30.82%) 需通報至全國藥物不良反應中心; 需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有 239 件 (佔 81.85%)。

第一季共通報 61 件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療、需 7 天以上才能恢復等), 全部重度案例列, 如表六。

第一季通報重度案件中以 Covid-19 vaccine 案件最多, 共 50 例, 其次 Amoxicillin and Beta-lactamase inhibitor 2 例; 茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列如表七。

表一、2022 年度第一季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%	
通報院區			
土城	14	4.80	%
台北	3	1.03	%
林口	122	41.78	%
桃園	5	1.71	%
高雄	63	21.58	%
基隆	20	6.85	%
情人湖	3	1.03	%
雲林	1	0.34	%
嘉義	55	18.84	%
鳳山	6	2.05	%
通報來源			
住診	159	54.45	%
門院	117	40.07	%
急診	16	5.48	%
通報者			
醫師	147	50.34	%
藥師	94	32.20	%
護師	51	17.47	%
年齡 (歲)			
年齡層			
<17	21	7.20	%
18-30	25	8.56	%
30-39	23	7.88	%
40-49	32	10.96	%
50-59	48	16.44	%
60-64	29	9.93	%
65-69	31	10.62	%
70-79	49	16.78	%
>=80	34	11.64	%
	平均年齡	55.35±20.91	
性別			
男性	150	51.37	%
女性	142	48.63	%

表二、2022年度第一季評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
不良反應嚴重度			
輕度	63	21.88	%
中度	164	56.95	%
重度	61	21.18	%
相關性			
確定	0	0.00	%
極有可能	28	9.62	%
可能	254	87.29	%
存疑	9	3.01	%
造成原因			
不希望之藥理反應	98	35.64	%
特異體質	50	18.18	%
過敏	127	46.18	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	37	14.34	%
未停藥僅密切觀察	7	2.71	%
投與解藥並改變藥物治療	26	10.08	%
急救	4	1.55	%
停藥	54	20.93	%
停藥，改變藥物治療	32	12.4	%
停藥並投與解藥	96	37.21	%
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.78	%

表三、通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%	
免疫	76	26.39	%
抗感染(不含 J06,J07)	63	21.88	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	41	14.24	%
其他	17	5.90	%
診斷用藥	17	5.90	%
代謝	16	5.56	%
Analgesics 止痛	11	3.82	%
Psycholeptics 精神	8	2.78	%
心臟血管系統	7	2.43	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	7	2.43	%
胃腸道	7	2.43	%
Nervous 神經	5	1.74	%
血液製品與造血系統	3	1.04	%
相關用藥	3	1.04	%
呼吸系統	3	1.04	%

藥品分類	通報件數	%	
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	3	1.04	%
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	2	0.69	%
Anesthetics 麻醉	1	0.35	%
眼、耳製劑	1	0.35	%

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	36	12.54	%
代謝、內分泌	3	1.05	%
皮膚	133	46.34	%
血液	8	2.79	%
肝臟系統	22	7.67	%
精神系統	3	1.05	%
呼吸系統	10	3.48	%
泌尿生殖系統	1	0.35	%
神經系統	29	10.10	%
骨骼肌肉關節	8	2.79	%
眼耳口鼻	9	3.14	%
腸胃系統	12	4.18	%
其他	13	4.53	%

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*	%	
Others	70	32.26	%
Rash/ eruption	69	31.80	%
Itching	30	13.82	%
Liver dysfunction	9	4.15	%
Dizziness	8	3.69	%
Urticaria	6	2.76	%
Chest tightness	5	2.30	%
Headache	5	2.30	%
Hepatotoxicity	5	2.30	%
Hypersensitivity	5	2.30	%
SJS	5	2.30	%

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六、2022 年度第一季 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	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	itching, rash/ eruption	過敏
重度 2	Apalutamide	Others	不希望之藥理反應
重度 3	Atezolizumab	SJS	過敏
重度 4	Cefoperazone and combinations	SJS	過敏
重度 5	Ceftaroline fosamil	SJS	過敏
重度 6	Diclofenac; amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	SJS	過敏
重度 7	Erythromycin	hepatotoxicity	特異體質
重度 8	Iohexol	anaphylactic shock	特異體質
重度 9	Mefenamic acid	itching, TEN	過敏
重度 10	Rifampicin, ethambutol and isoniazid	others	不希望之藥理反應
重度 11	Sulfamethoxazole and trimethoprim	liver dysfunction	特異體質
重度 12	COVID-19 vaccines	chest tightness/SOB	特異體質
重度 13	COVID-19 vaccines	chest tightness/others	特異體質
重度 14	COVID-19 vaccines	chest tightness/dysrhythmia	不希望之藥理反應
重度 15	COVID-19 vaccines	chest tightness/ seizure/dizziness	不希望之藥理反應
重度 16	COVID-19 vaccines	coagulation disorder	特異體質
重度 17	COVID-19 vaccines	dizziness/headache/dyspnea	不希望之藥理反應
重度 18	COVID-19 vaccines	dyspnea	特異體質
重度 19	COVID-19 vaccines	dyspnea/others	特異體質
重度 20	COVID-19 vaccines	edema/dyspnea/ respiratory distress	特異體質
重度 21	COVID-19 vaccines	encephalopathy	不希望之藥理反應
重度 22	COVID-19 vaccines	epigastragia/others	特異體質
重度 23	COVID-19 vaccines	headache/others	不希望之藥理反應
重度 24	COVID-19 vaccines	heart failure	不希望之藥理反應
重度 25	COVID-19 vaccines	itching/ rash/eruption	不希望之藥理反應
重度 26	COVID-19 vaccines	mucosa ulcer	不希望之藥理反應
重度 27	COVID-19 vaccines	myalgia/dizziness/weakness	特異體質
重度 28	COVID-19 vaccines	neuropathy	特異體質
重度 29	COVID-19 vaccines	numbness/others	特異體質
重度 30	COVID-19 vaccines	headache/others	特異體質
重度 31	COVID-19 vaccines	anemia/coagulation disorder/others	不希望之藥理反應

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 32	COVID-19 vaccines	proteinuria/nephrotoxicity	特異體質
重度 33	COVID-19 vaccines	rash/ eruption	特異體質
重度 34	COVID-19 vaccines	vision disturbance/others	不希望之藥理反應
重度 35	COVID-19 vaccines	fever/chest pain	不希望之藥理反應
重度 36-43	COVID-19 vaccines	others	不希望之藥理反應
重度 44-60	COVID-19 vaccines	others	特異體質
重度 61	COVID-19 vaccines	others	其他：尚未排除其他可能原因

表七、2022 年度第一季 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	Covid 19 vaccine	80	中度	others	11
				rash/ eruption	7
				alopecia	2
				chest tightness	2
				diarrhea	2
				dyspnea	2
				itching	2
				neuropathy	2
				numbness	2
				vomiting	2
				abdominal pain	1
				arthritis	1
				cough	1
				encephalopathy	1
				headache	1
				muscle spasm	1
				muscle tightness	1
				nausea	1
				pancytopenia	1
			重度	others	27
				chest tightness	4
				dyspnea	4
				dizziness	3
				headache	3
				coagulation disorder	2
				rash/ eruption	2
				acute myocarditis	1
				anemia	1
				dysrhythmia	1
				edema	1
				encephalopathy	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				heart failure	1
				itching	1
				mucosa ulcer	1
				myalgia	1
				nephrotoxicity	1
				neuropathy	1
				numbness	1
				proteinuria	1
				respiratory distress	1
				seizure	1
				SOB	1
				vision disturbance	1
				weakness	1
2	Oxaliplatin	17	中度	rash/ eruption	12
				itching	11
				hypersensitivity	3
				others	1
				nausea	1
				cough	1
				chest tightness	1
				abdominal pain	1
3	Iohexol	12	中度	rash/ eruption	8
				itching	5
				urticaria	1
4	Ceftriaxone	7	重度 中度	anaphylactic shock	1
				rash/ eruption	4
				hypersensitivity	1
				diarrhea	1
				Others	1
5	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	7	中度	rash/ eruption	5
				thrombocytopenia	2
				itching	2
6	Cisplatin	6	中度	rash/ eruption	4
				itching	3
				abdominal pain	1
				dizziness	1
				hypotension	1
				vomiting	1
7	Cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	4	中度	rash/ eruption	3
				petechia	1
				others	1
			重度	SJS	1
8	Rosuvastatin	4	中度	hepatotoxicity	2
				liver dysfunction	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				hyperbilirubinemia	1
				others	1
9	Oxacillin	3	中度	rash/ eruption	2
				Itching	2
10	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	3	中度	rash/ eruption	1
			重度	rash/ eruption	1
				Itching	1
				SJS	1
11	Cefazolin	3	中度	rash/ eruption	1
				urticaria	1
				itching	1
12	Cefuroxime	3	中度	angioedema	1
				others	3
13	Flomoxef	3	中度	rash/ eruption	2
				liver dysfunction	1
				tachycardia	1
				dyspnea	1
14	Vancomycin	3	中度	rash/ eruption	3
15	Sulfasalazine	2	中度	rash/ eruption	2
				blurred vision	1
				SJS	1
16	Hydrocortisone	2	中度	GI bleeding	1
				hyperglycemia	1
17	Meropenem	2	中度	rash/ eruption	2
				eosinophilia	1
18	Moxifloxacin	2	中度	itching	1
				rash/ eruption	1
				hypotension	1
19	Teicoplanin	2	中度	rash/ eruption	1
				itching	1
20	Rifampicin		中度	rash/ eruption	2
				itching	1

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療。