



台中慈濟藥訊

The Buddhist Tzuchi Taichung General Hospital
Drug Bulletin

Vol. 01. No. 05

發行人：陳子勇 總編輯：陳綺華 執行編輯：臨床藥學組
電話：(04) 36060666-3433 傳真：(04) 36060666-3435

中華民國九十九年十月號【雙月刊】

◆2010年10月刊◆

目 錄

文獻回顧：Clopidogrel與Proton Pump Inhibitors之藥品交互作用....p.02

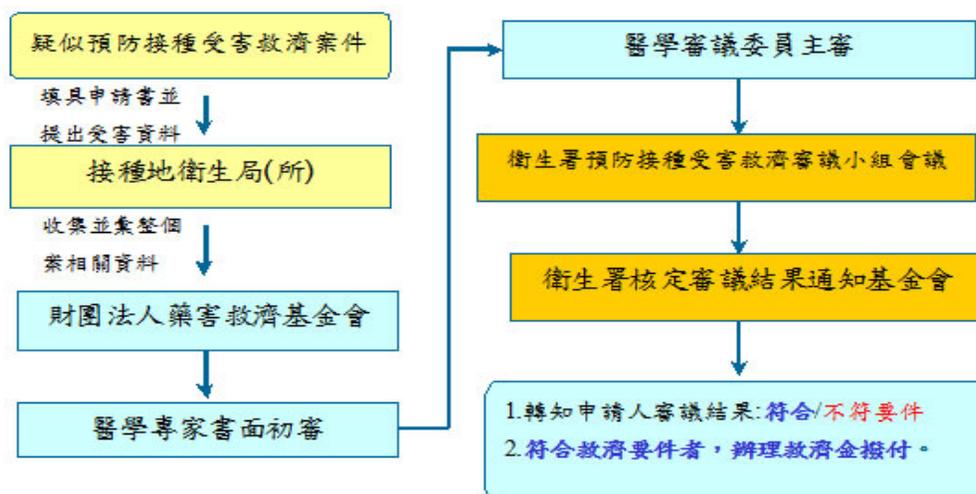
品管園地：國內製藥品質發展與現況.....p.04

藥品異動資訊.....p.07

全民健保藥品給付相關規定異動.....p.08

- ◆提醒醫療人員，若發現疑似藥品不良反應時，請立即通報本院藥物不良反應小組。Ext：3433
- ◆凡是遵照醫師處方或藥師指示下，使用合法藥物，卻發生嚴重的藥物副作用（也可稱為藥害），都可以提出藥害救濟的申請。藥害救濟諮詢專線：02-2358-4097

疫苗接種受害救濟申請流程



文獻回顧

Clopidogrel 與 Proton Pump Inhibitors 之藥品交互作用

陳瀨伶 藥師撰稿
王雅萍 藥師審閱

一、前言

抗血小板藥品的給予在治療(antiplatelet therapy)缺血性心臟疾病上極具關鍵性，抗血小板藥品的使用可降低急性心肌梗塞後再次發生心血管事件，然而這類藥品的長期使用有其潛在的風險，尤其是增加了胃腸道的消化性潰瘍和相關的出血併發症。氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)則可用於消化性潰瘍的治療，因此兩者於臨床上被廣泛合併使用。

然而，2009年5月歐盟EMA，2009年11月17日美國FDA，相繼提出抗血小板藥品Clopidogrel的藥品安全警訊，提醒醫療人員關於使用「氫離子幫浦抑制劑」可能降低抗血小板藥品Clopidogrel之療效，進而增加血栓形成，導致心臟病發作或中風之風險¹。行政院衛生署亦於2009年11月19日發布新聞稿，提醒醫療人員「氫離子幫浦抑制劑」(Proton pump inhibitors, PPIs)不宜與抗凝血藥品Clopidogrel合併使用，因其可能會增加心血管血栓與心血管疾病再發風險。因此，除非必要否則應避免合併使用該二類藥品，倘若臨床醫療需併用該二種藥品時，使用前需經臨床醫師審慎評估病人之風險效益²。

Clopidogrel為thienopyridine類，為一前驅藥品，口服吸收後約有15%由肝臟的代謝系統(cytochrome P450 (CYP) system)，經兩個連續的酵素代謝反應，將其轉換為活性代謝物(R-130964)，才具有抑制血小板活化及凝集之作用；相關的肝臟代謝酵素包括：CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4,其中以CYP2C19為主要代謝酵素³。併用PPIs雖能預防Aspirin- Clopidogrel相關之胃腸出血，但PPIs (

如: Lansoprazole、Omeprazole、Rebeprazole)會競爭性抑制使Clopidogrel轉換成具活性代謝物的重要酵素cytochrome P450 2C19，因此降低Clopidogrel抑制血小板凝集功能，反而減少了Clopidogrel對急性冠心症之益處。

二、文獻回顧

在一個回溯性的世代研究中，其納入8205位急性冠心症(acute coronary syndrome)病患，並使用藥師調劑的處方進行分析，發現有64%的病患被處方PPIs類藥品，其中又以Omeprazole處方的頻率最高(59.7%)，結果顯示出處方Clopidogrel併用PPIs相較於未併用PPIs，顯著增加了急性冠心症病患的死亡率或再住院比率⁴。

另外Clopidogrel Medco Outcomes Study於Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 2009年會中也提出一個回溯性研究^{3,5}，納入16,690位植入血管支架後且服用Clopidogrel滿一年的病患，其中41%併用PPIs至少9個月以上，統計分析後發現併用兩類藥物發生重大心血管事件之住院率由17.9%提高至25.1% (HR1.51; 95% CI 1.39 to 1.64; $p < 0.0001$)，整體重大心血管事件發生率增加51%，包括心肌梗塞或不穩定心絞痛增加70%，中風或暫時性腦缺血增加48%。而該研究亦針對個別PPIs進行分析，併用Omeprazole增加39%之危險性，Esomeprazole增加57%之危險性，Protoprazole增加61%之危險性，Lansoprazole增加39%之危險性，顯示所有PPIs類藥品皆會與Clopidogrel產生交互作用³。

尚有一個大型流行病學回溯性的研究，其納入13,636位處方Clopidogrel急性心肌梗塞的病患

· 追蹤評估Clopidogrel併用PPIs是否造成不良影響，結果發現其中有734位病患於出院後三個月內，再次因急性心肌梗塞住院，顯示Clopidogrel併用PPIs確實會增加再度梗塞的危險性(adjusted odds ratio [OR]1.27 ; 95% confidence interval [CI] 1.03 to 1.57)，研究中顯示在PPIs類的藥物中，Pantoprazole對 cytochrome P450 2C19的影響較低，且與病患因心肌梗塞再度入院較無關聯 (adjusted odds ratio [OR]1.02 ; 95% confidence interval [CI] 0.70 to 1.47)，而其他PPIs類藥品會增加40%再度心肌梗塞之危險性(adjusted odds ratio [OR]1.40 ; 95% confidence interval [CI] 1.10 to 1.77)，更進一步探討發現，約有14%因心肌梗塞再度入院的病患，與Clopidogrel併用PPIs產生的交互作用是具有關聯性的⁶。

三、結論

PPIs類對於cytochrome P450 2C19各產生不同程度的抑制作用，進而造成併用時降低Clopidogrel療效的程度也各有不同，這也是現今

外界最想一探究竟的範疇。從以上不同的研究統計數據來看，由於數據有互相衝突之處，因此並無法得知各PPIs間對於Clopidogrel的抑制程度，早期對於兩者的交互作用，許多大型回溯性研究皆著重於對臨床結果所造成的影響，未來或許該著重於藥品的選用對其療效程度的差異性才是。當急性冠心症病患對Aspirin過敏或產生消化性潰瘍時，臨床上使用PPIs併用Clopidogrel應審慎評估其利益與風險，可優先考量選用H2-receptor antagonist中的Ranitidine、Famotidine來當作替代治療。美國FDA於2009年11月17日提出的警訊亦說明下列藥品¹，如：Cimetidine, Fluconazole, Ketoconazole, Voriconazole, Fluoxetine, and Ticlopidine等，併用Clopidogrel所產生的交互作用機制與PPIs相似，皆不建議與Clopidogrel合併使用。

藥品與藥品之交互作用層出不窮，「藥」多用點心，審慎評估病患用藥之風險與效益，更應積極追蹤檢視病患的臨床情況，適時更換藥品治療，才是以病患為中心整合性的全人醫療照護，共勉之。

四、參考文獻

1. U.S. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
2. 行政院衛生署 食品藥物管理局 http://www.fda.gov.tw/content.aspx?site_content_sn=205
3. Kuo-Ho Yu, Yan-Chiou Ku and Shoa-Lin Lin, et al. Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. Acta Cardiol Sin 2010;26:1-6
4. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-44.
5. Medco Media Room. New study: a common class of GI medications reduce protection against heart attack in patients taking widely prescribed cardiovascular drug. <http://medco.mediaroom.com/index.php?s=43&item=352> Accessed May, 2009.
6. David N. Juurlink MD PhD, Tara Gomes MHSc, Dennis T. Ko MD MSc, Paul E. Szmitko MD, Peter C. Austin PhD, Jack V. Tu MD PhD, David A. Henry MD, Alex Kopp BA, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180(7):713-8

品管園地

國內製藥品質發展與現況

劉怡青 藥師編譯
陳綺華 藥師審閱

一、前言

藥品品質攸關民眾用藥安全，製藥過程應建立嚴謹作業標準，才能產出具有適當療效的優良藥品。衛生署民國71年頒布優良藥品製造標準，分多階段實施藥廠GMP制度（圖一）¹，防止藥品製造過程中可能產生之交叉汙染及生產過程中誤用不當原、物料等情形。民國77年全面實施「藥品優良製造規範（Good Manufacturing Practice，簡稱GMP）」，從原料來源品質到產品純度，製程及其監控，製程中所用的儀器，廠房設計，產品純度分析，都要符合這規範內的規定，可視為藥品品質保證。歷經十幾年的努力，國內製藥水準確實因此而提昇，相對也讓民眾用藥安全獲得保障。接續，衛生署於民國88年公告實施「藥品優良製造確效作業（current Good Manufacturing Practice，簡稱cGMP）」，以確保藥品從原料、製程到成品，每一步驟都經過嚴格的確效作業評估。cGMP的執行主要由藥廠的品質部門與生產部門共同規劃，藥廠的品質部門(Quality Unit)分為品質控制(QC，quality control)與品質保證(QA，quality assurance)，品質部門的權職必須獨立於生產部門之外，推動迄今已有163家西藥製藥工廠全面通過cGMP三階段確效作業評鑑。

二、藥品品質發展

為確保申請新上市藥品註1之品質，進而確定藥品之有效期，民國89年衛生署公告：「藥品安定性試驗基準」其內容包括藥品在儲存期間，易受變化的特性和可能影響品質、安全及療效等性質的試驗。試驗包括：物理、化學、生物、微生物之屬性、防腐成分的含量和功能性試驗。目的在確保藥

品使用時的有效性與安全性。因為藥品品質受到環境因素如溫度、濕度及光線等之影響隨時間變化之關係，據此研究出藥品降解曲線，推定其有效期間²。

衛生署於民國94年更針對生物性藥品公告：生物技術/生物性藥品之安定性試驗基準，因生物性藥品如：蛋白質或多勝肽的藥品、從組織、體液及細胞培養分離出來或利用基因重組技術製造之藥品。其具有特殊性質，所以應設計良好之試驗計畫，證實該類藥品於預期儲存期間內的安定性。包含細胞激素(干擾素、介白素等)、紅血球生成素、生長激素及成長因子、胰島素、單株抗體及疫苗等，其分子結構乃至生物活性的維持，對環境因子，例如：溫度的變化、氧化作用、光線、離子含量等特別敏感，為維持此類藥品的生物活性及避免退化，通常必需對其儲存條件作嚴格的要求²。

近年來各國衛生主管機關為促進GMP之國際協合及標準一致化，成立國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）。PIC/S係由多國衛生主管機關所組成的跨國性國際組織，目前共有30個會員國，會員國以歐盟國家為主，另有多個國際組織（如：WHO、UNICEF註2）亦以觀察員身分參與。美國FDA於2005年提出申請加入PIC/S，亞洲加入國家如：新加坡、馬來西亞。

因應世界衛生機關藥品品質管理潮流，民國96年衛生署公布國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）藥品優良製造規範（GMP）指導手冊³。PIC/S GMP與GMP最大的差異有個2部分：（1）架構

方面：PIC/S GMP以品質管理為主軸，GMP是以資源與流程管制為主軸。(2) 條文方面：PIC/S GMP內容涵蓋範圍較GMP廣，其中第五條(有害(毒)物之處理)和第十條(工業安全規定)為GMP沒有的。PIC/S GMP規範藥廠應有防止藥品污染的廠房設計、建立品質管理與品質保證之系統、有效督導與確認生產與管制作業、持續追蹤藥品上市後之品質，以確保藥品能符合預定效用，避免藥品因欠缺安全性、品質或有效性，導致病人陷於危害風險。台灣實施PIC/S GMP後對製藥環境影響如下³⁻⁵：

1.使國產醫藥品加速進入國際市場，提升國產醫藥品之國際競爭力。

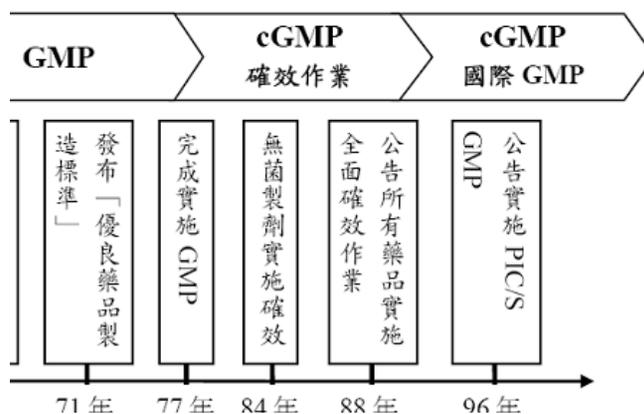
2.各會員國可相互交換查廠報告，取代實際查廠，故可減少各國藥政系統形成之技術屏障。

3.由於PIC/S之各會員國相互承認其查核結果，故需採取各會員國之稽查專家所共同制定之一致的查核標準，方便業界作為建立GMP管理系統之依據。

衛生署除訂定PIC/S GMP手冊外，配合GMP查核及許可證發放管理(圖二)，預計自民國102年起全面實施PIC/S GMP，另外，也從全民健康保險藥價基準中針對藥品支付價格調整原則：對劑型製程符合PIC/S GMP或FDA/EMEA註3核准上市證明及便民藥品包裝等項目，予以提高健保價用以提升藥品品質誘因。如：符合PIC/S GMP或FDA/EMEA者依同成分、同核價劑型、同規格量最高價之0.8倍支付⁶。

圖一：

推動國內藥廠實施 GMP 歷程



三、結論

藥品GMP發展至21世紀，已從單純防止交叉汙染及避免混淆誤用 (mixed up) 之要求，逐步導入新的品質觀念，強調風險管理之概念、涵蓋藥品生命週期品質系統管理、規範國際整合及促進國際合作，已成為各國藥品GMP管理的趨勢。

註1：(1)新藥指新成分、新使用途徑及新療效複方藥品

(2)新劑型、新劑量與學名藥。

註2：聯合國兒童基金會(United Nations

International Children's Emergency Fund)

註3：歐盟醫藥品管理局(EMA:European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

四、參考文獻：

1. <http://www.fda.gov.tw/index.aspx> 行政院衛生署食品藥物管理局

2. 藥品優良製造規範 - 分析確效作業指導手冊 行政院衛生署 中華民國八十九年六月

3. 國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 藥品優良製造規範指導手冊 (總則與附則) 民國96年08月

4. GMP電子報第17期 (民國98年12月15日出刊)

5. <http://www.tpqri.org.tw/> 社團法人台灣藥物品質協會

6. <http://www.nhi.gov.tw/> 中央健康保險局

圖二： 一、 製藥工廠之 GMP 查核

案件類別 \ 行政處理	96.12.19 至 98.12.31 (緩衝期)	99.1.1 至 101.12.31	102.1.1 後
GMP 評鑑申請案	自正式公告日起之新申請 GMP 評鑑案件，應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)，包括新設廠、遷移、擴建、復業、新增劑型及新增加工項目等 GMP 評鑑。		
GMP 後續查核	<ul style="list-style-type: none"> 以 PIC/S GMP 標準進行查核。 因 PIC/S GMP 新增要求之缺失，查廠報告中暫不列為查核缺失，列為強烈建議事項。 	<ul style="list-style-type: none"> 以 PIC/S GMP 標準進行查核。 因 PIC/S GMP 新增要求之缺失，查廠報告中列為查核缺失。 涉及硬體改善之查核缺失，暫不列為「嚴重缺失」，惟廠商應於 101 年 1 月 1 日前提出實際可行之改善計劃與時程，並經藥檢局認可後，在完成改善前亦暫不列為嚴重缺失。 	所有 GMP 後續查核應符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP)。

二、 藥品許可證之管理方式

案件類別 \ 行政處理	96.12.19 至 98.12.31 (緩衝期)	99.1.1 至 101.12.31	102.1.1 後
許可證展延案	可展延。		產品製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者，或未檢附委託製造證明文件，或未切結不生產，則廢止該產品許可證。
新查驗登記案 (該劑型業經本署 GMP 評鑑*)	可領證。		產品製造工廠未符合國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 者，不得領證。

*劑型未通過本署 GMP 評鑑之新查驗登記案，應待新廠、新增劑型之 GMP 評鑑通過後 (符合 PIC/S GMP)，新查驗登記案始得領證。

緊急通報電話：1234

緊急廣播用語：

綠色九號：院內病人急救

紅色九號：大量傷患事件

藥物不良反應通報專線：3433

藥物諮詢專線：04-36060666 轉 1133

消防通報專線：3119

紅先生：火警通報

藥品異動資訊

新增品項

99年08月-99年09月

藥名	適應症	健保價	藥品外觀
Follitropin Alfa (Gonal-F®) 75IU/1ml/amp	1. 婦女經 Clomiphene Cireate 治療，仍無法排卵者（含多囊性卵巢症，PCOD）。 2. 對於實施人工生殖協助技術（ART），如體外受精（IVF），配子輸卵管植入（GIFT），合子輸卵管植入（ZIFT）的病人，可刺激其多濾泡發育。	自費	
Choriogonadotropin Alfa (Ovidrel®) 250mcg/vial	1. 實施人工生殖協助技術（ART），如體外受精（IVF）的超誘導排卵：投與 Ovidrel 可引起最終濾泡成熟與經刺激成長的濾泡黃體化。 2. 無排卵過少婦女的誘導排卵：投與 Ovidrel 可引起刺經刺激濾泡成長的無排卵過少婦女的排卵及黃體化。	自費	
Human Chorionic Gonadotropin (Pregnyl®) 5000IU/ml/amp	非組織梗阻之青春前期之隱睪症、由於性腺刺激等減少或缺乏時所引起之不孕症、出血性子宮疾病。	自費	
Follitropin beta (Puregon®) 300IU/0.36ml/vial	1. 無排卵症（包括多囊性卵巢病患、PCOD），且對 Clomiphene Cireate 之治療無反應之婦女。 2. 受控制下之卵巢過度刺激，誘導多個濾泡發育，應用在各種人工協助生殖計劃。 3. 男性方面 - 因促性腺激素分泌不足所引起的精子生成不足症。	自費	
Amphotericin B Liposome (AmBisome®) 50mg/vial	1. 骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染。2. 腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。3. 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者。4. 治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 Amphotericin B Deoxycholate 治療的病患，或是腎功能不全或無法耐受 Amphotericin B Deoxycholate 所產生的毒性之病患。5. 治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用 AmBisome 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。6. 對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。	6641 元	
Lithium Carbonate (Lidin®) 300mg/tab	躁病、預防躁鬱病。	1.52 元	
Aliskiren (Rasilez®) 150mg/tab	治療高血壓。	28.5 元	
Ketotifen Eye Drops (Zaditen®) 0.25mg/ml 5ml/bot	暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢。	103 元	

停用品項

藥名	適應症	健保價
Infanrix Hexa® 0.5ml/vail (嬰護寧六合一疫苗)	適用於6週大以上之嬰兒的基礎免疫接種及追加免疫接種，以對抗白喉、破傷風、百日咳、B型肝炎、小兒麻痺及B型嗜血桿菌。	自費
Cafergot® tab (Ergotamine Tartrate & Caffeine Anhydrous)	血管性頭痛如偏頭痛、組織胺性頭痛。	1.74 元
Lithium Carbonate (Camcolit®)400mg/tab	躁病、預防躁鬱病。	4.39 元
Emedastine Oph Soln (Emadine®)0.05% 5ml/bt	過敏性結膜炎症狀及徵候的暫時性緩解。	90 元

“詳細異動內容請參考院內網路查詢專區”

網址：<http://tchome/tchw/TChome/Home/Query/Main.aspx>

全民健保藥品給付相關規定異動(99年8月)

新修正給付規定	原給付規定
<p>9.18. Trastuzumab (如 Herceptin):</p> <p>1. 早期乳癌</p> <p>(1) 經外科手術、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後,具HER2過度表現(IHC 3+或FISH+),且腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者,作為輔助性治療用藥。</p> <p>(2) 使用至多以一年為限。</p> <p>2. 轉移性乳癌</p> <p>(1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有HER2過度表現(IHC 3+或FISH+),曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。</p> <p>(2) 與paclitaxel或docetaxel併用,使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患,且為HER2過度表現(IHC 3+或FISH+)者。</p> <p>(3) 轉移性乳癌且HER2過度表現之病人,僅限先前未使用過本藥品者方可使用。</p> <p>3. 經事前審查核准後使用。</p>	<p>9.18. Trastuzumab (如 Herceptin):</p> <p>1. 早期乳癌</p> <p>(1) 經外科手術、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後,具HER2過度表現(IHC 3+或FISH+),且腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者,作為輔助性治療用藥。</p> <p>(2) 使用至多以一年為限,一年申請量以13小瓶為限(每小瓶440mg)。</p> <p>2. 轉移性乳癌</p> <p>(1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有HER2過度表現(IHC 3+或FISH+),曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。</p> <p>(2) 與paclitaxel或docetaxel併用,使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患,且為HER2過度表現(IHC 3+或FISH+)者。</p> <p>(3) 轉移性乳癌且HER2過度表現之病人,僅限先前未使用過本藥品者方可使用。</p> <p>3. 經事前審查核准後使用。</p>

病人安全九大目標：

- | | | |
|---------------------|-------------|-------------------|
| 1. 提升用藥安全 | 2. 落實感染控制 | 3. 提升手術安全 |
| 4. 預防病人跌倒及降低傷害程度 | 5. 鼓勵異常事件通報 | 6. 提醫療照護人員間溝通的有效性 |
| 7. 鼓勵病人及其家屬參與病人安全工作 | 8. 提升管路安全 | 9. 加強醫院火災預防與應變 |