

懷孕用藥安全

20 世紀有最著名的藥害事件：thalidomide (沙利竇邁) 悲劇。Thalidomide 在 1958 年於英國上市，有安眠、鎮定、減少噁心感的作用，原本於動物試驗對胎兒沒有不良影響，因此上市後常用來緩解產婦的孕吐症狀，後來才知道會對人的胎兒造成嚴重不良影響，主要特徵是肢體畸形，醫學名詞稱為「海豹肢畸形」(phocomelia)。Thalidomide 造成的畸形不僅限於肢體，有些嬰兒的眼睛、心臟、消化道與尿道也出現畸形。Thalidomide 對新生兒的危害在 1961 年揭露之後，估計當時全球已經約有 1 萬名嬰兒受害。這個事件也反映出，動物實驗雖有參考價值，但是不等同於對人體胎兒就是絕對安全，所以後來影響歐美乃至全世界許多國家修訂新藥物上市許可的試驗流程與安全標準，對於藥物管制規則的建立有很大的影響。

原先美國食品藥物管理局的藥品懷孕分級，將藥物對胎兒造成的危險程度分為 A、B、C、D、X 五級。

	定義
A 級	在有對照組的研究中（較可靠），無法證明懷孕初期使用會危害胎兒。
B 級	動物試驗中對於動物胎兒沒有致畸胎性，但沒有以人做較嚴謹的研究。 動物試驗結果對動物胎兒有害，但對照臨床試驗無法證明對胎兒有害。

C 級	動物試驗顯示有致畸胎性，但沒有針對孕婦或動物有對照組的研究可證明其危險性。 只有潛在利益大於風險才可使用。
D 級	已證實對人之胎兒有傷害，若是疾病對於孕婦有生命威脅或安全的藥品已無法治療的情況下，才可以使用。
X 級	動物或人體試驗證實對胎兒有害絕對不可使用。

A 級是相對安全的分級。然而不難看出，舊有的分級許多描述為「無法證實」、「無對照組」，B 級的藥品不一定比 C 級的藥品安全、D 級的藥品也並非絕對不可使用在孕婦、有些藥品於懷孕不同時期歸類於不同的安全分級、或是在不同疾病有不同的分級。

因此美國食品藥物管理局已於 2015 年 7 月取消使用了幾十年的藥品懷孕分級

(ABCDX)，取而代之的是詳細的文字敘述，要求廠商對於藥品仿單須提供藥品對懷孕曝露的影響，以及更新對哺乳期以及男女生殖系統的影響：

懷孕曝露 (分娩與生產)：

1. 懷孕暴露註冊試驗資料 (Pregnancy Exposure Registry)。
2. 懷孕風險摘要 (Risk Summary)。
3. 臨床考量 (Clinical Considerations)。
4. 試驗數據 (Data)

哺乳期：

1. 哺乳期風險摘要 (Risk Summary)。
2. 臨床考量 (Clinical Considerations)。

男女生殖系統影響：

1. 驗孕建議 (Pregnancy Testing)
2. 避孕建議 (Contraception)
3. 不孕症風險 (Infertility)

藥品從服用、作用到排除，不同藥品有不同的特性，有些會蓄積於體內數星期到數年不等，因此，雖停止服用藥物，但是仍有致畸性的風險。另外，也不可忽略男性病友的用藥，因為藥品亦可能使精子異常而引起胎兒畸形。

對於有使用蓄積性的藥品，仿單都會詳細規定使用方式。例如 **thalidomide** 須注意：女性病人在開始服用藥品的前 **10-14** 天及前 **24** 小時分別進行兩次驗孕，確認無懷孕才可開始服用藥品，使用時須嚴格避孕；開始使用的前 **4** 周、停止使用後的 **4** 周內、使用藥品期間或暫停期間皆需要避免受孕 (美國 **FDA** 甚至要求需要禁慾或使用兩種避孕方式)，經期規律者使用的第一個月需每周驗孕一次、經期不規律者每兩周驗一次；男性在服用藥品期間除須避免讓伴侶懷孕也必須避免捐贈精子，即使已動過輸精管切除手術者仍需在性接觸時使用保險套。已經子宮切除或已停經連續 **24** 個月以上者不需避孕。如果在服用本藥品期間懷孕，須立即停藥，並立即通報全國藥品不良反應通報中心及藥廠。

其他藥品例如：治療類風濕性關節炎的藥品雅努麻錠(Arheuma®, leflunomide)，婦女至少須停藥二年後才可懷孕，男性病友兩年間亦須實行有效避孕措施；治療 C 型肝炎的羅拔除膠囊 (Robatrol®, ribavirin) 不論性別皆須停藥六個月後才可懷孕；治療嚴重痤瘡的口服 A 酸 isotretinoin、治療嚴重乾癬的口服 A 酸 acitretin 及其代謝物 etretinate 均會造成胎兒嚴重畸形 (面部畸形、小眼症、無耳畸形、合指症、前臂畸形、心血管發育異常、頸椎及頭骨發育異常、大腦外露等)，或導致自然流產或早產，acitretin 與酒精併服會增加其代謝物 etretinate，使造成畸胎的期間延長。女性病人必須確定無懷孕才可在下一個正常月經週期的第 2 或 3 天開始服用 A 酸。停用 acitretin 之後三年內仍要避孕、甚至不能捐血。

因此，懷孕前一定要確認使用過的藥品是否有蓄積性。另外，懷孕前通常會建議施打德國麻疹疫苗，目的是預防懷孕四個月內感染而產下先天性缺陷兒的風險，且建議「最好」注射完三個月後再懷孕；若是在這期間內懷孕，不必驚恐，可與醫師討論繼續保留胎兒的可行性。

惟例外的是維生素 A，維生素 A 對胎兒的視力、上皮組織、骨頭發育非常重要。懷孕第一期及第二期的建議攝取量與未懷孕成人一樣為 500 微克，第三期需增加至 600 微克，哺乳期更要增加至 900 微克。成人無論懷孕與否，一旦缺乏維生素 A 可能會發生夜盲、乾眼、掉髮、或是皮膚乾燥，然而懷孕第一期，若母親攝取過量維生素 A，可能導致胎兒顱神經嵴 (cranial neural crest, CNC) 細胞的構造發育畸形 (如唇顎裂)、心臟結構發育不全的發生率增高，目前已知只要攝取超過每日建議攝取量的數倍即有可能增加畸胎的風險。我國食品藥物署規定，懷孕時服用維生素 A 的安全

上限值為一日 9900 IU (3000 微克) 。

維生素 A (1 微克=3.3 IU)	每日建議攝取量	每日攝取上限值
懷孕第一期	500 微克或 1650IU	3000 微克或 9900 IU
懷孕第二期	500 微克或 1650IU	
懷孕第三期	600 微克或 1980IU	
哺 乳 期	900 微克或 2970IU	

在此特別強調，所謂有致畸性的藥品，並非所有人用了都會生出有缺陷的新生兒，而是新生兒缺陷率會提高。美國統計，新生兒缺陷的比率約為總新生兒的 2 ~ 4%，高達九成為未知或遺傳因素，藥品相關致畸性只占不到 5%，因此，對於偶發的用藥不慎，不用過度緊張。需長期以藥物控制的慢性疾病（如：高血壓、癲癇、氣喘），準媽媽在得知懷孕或準備懷孕前，都必須先諮詢醫師，評估使用藥品的風險及利益後，再決定是否繼續服用藥品。準媽媽們在準備懷孕的過程中，請記下服用的任何藥品名稱，並與醫師藥師討論，確保懷孕用藥安全。

參考文獻

- 沙利竇邁悲劇半世紀 2015/07/09 李尚仁,中央研究院歷史語言研究所
- Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
- Product Information: Arheuma[®], leflunomide oral tablets. 美時化學製藥股份有限公司
- Product Information: Robatrol[®], ribavirin oral capsules. 羅氏大藥廠

- Product Information: Roaccutane[®], isotretinoin capsules. 羅氏大藥廠
- 國民健康署國人膳食營養素參考量第八版
- 感染與疫苗第一版 行政院衛生署疾病管制局出版
- 9. Vitamin A. In: In Depth Answers [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited 2021 Feb 1]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

藥劑部藥師 邱千慈