



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年10月
第23卷第10期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濤、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局證
許可
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Eltrombopag (Revolade®) 口服血小板增生劑

林晉弘

慢性免疫性血小板缺乏紫斑症(immune thrombocytopenia purpura, ITP)為自體免疫疾病，係因免疫系統異常產生對抗血小板的抗體，使血小板加速被破壞並阻礙其生成，導致血小板持續減少。多數病患不須接受治療，但少數病患血小板會低於 $30,000/\mu\text{L}$ ，而增加嚴重出血的風險，故須接受治療來提升血小板數量至安全範圍。治療方式以減緩血小板破壞為主，第一線治療為口服類固醇或靜脈注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)，療效不佳者可改用第二線治療如脾臟切除(splenectomy)、dapsone (X-Dapsone®)、danazol (Ectopal®)、rituximab (Mabthera®)或其他免疫抑制劑等，其中長期控制率以脾臟切除最高，接受rituximab治療次之。

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)為肝臟合成的細胞激素，能夠調節巨核細胞(megakaryocyte)分化、增生與血小板生成。TPO會與血小板上的受體結合並藉此被清除，而游離型TPO則可與巨核細胞上的受體結合，並誘發骨髓原祖細胞(progenitor cells)之巨核細胞的分化與增生，進而增加血小板生成。因此，當血小板數量減少時，游離型TPO會增加而刺激巨核細胞生成血小板；當血小板數量增加時，游離型TPO會減少而降低巨核細胞生成血小板。Eltrombopag (Revolade®, 25 mg/tab)為第一個口服TPO類似物，於2008年11月經美國食品

藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准上市，台灣亦於2010年10月核准上市，適應症為治療經脾臟切除後且對於其他治療(例如類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性ITP，或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性ITP之第二線治療。其臨床療效及安全性已於2010年Cheng等人發表的RAISE試驗中得到證實，該研究共收錄197位原發性ITP超過6個月以上且血小板小於 $30,000/\mu\text{L}$ 的成人，這些病患必須先前已接受過至少一種治療失敗，並依2比1的比例隨機分配接受eltrombopag 50 mg或安慰劑治療，eltrombopag的劑量可依個人的血小板數量進行調整。研究結果顯示，在6個月的治療期間，eltrombopag組相較於安慰劑組能顯著增加治療反應率(定義：血小板數量為 $50,000-400,000/\mu\text{L}$) (OR 8.2; 95% CI 3.59-18.73, $p<0.0001$)，且能減少病患合併其他治療(59% vs. 32%, $p=0.016$)，eltrombopag組需使用救援治療(如接受其他ITP治療藥品、提高併用藥品的劑量、脾臟切除、輸血小板等)亦較安慰劑組低(18% vs. 40%, $p=0.001$)。目前美國血液學會(American Society of Hematology)於2011年發表的治療指引已將eltrombopag列為經脾臟切除後仍治療失敗或不適合接受脾臟切除者且至少經一種其他藥品治療失敗(不包含類固醇)之首選藥品。

Eltrombopag的成人建議起始劑量為每日

一次，空腹(飯前1小時或飯後2小時)服用25 mg，並依血小板變化情形調整劑量，使用最低有效劑量來維持血小板高於 $50,000/\mu\text{L}$ (如表)。Eltrombopag主要藉由肝臟的CYP (cytochrome P450) 1A2、CYP 2C8及UGT (UDP-glucuronosyltransferase) 1A1、UGT 1A3進行代謝，對於中重度肝臟功能不全者(Child-Pugh ≥ 7)不建議使用，腎功能不全者不需調整劑量。由於此藥會與多價陽離子產生螯合，須與制酸劑、乳製品或其他礦物質補充劑間隔至少4小時服用。其常見副作用包括頭痛(10%)、腹瀉(9%)、肌肉痠痛(5-12%)、噁心(4-9%)及疲倦(4%)等。由於eltrombopag可能引發肝毒性，在劑量調整期間應每2週監測肝功能及膽紅素，劑量穩定後則每月監測一次，對於出現肝功能異常者，則需每週監測直到肝功能穩定或回到正常值。若ALT大於正常值上限3倍且肝功能持續惡化、持續超過4週、伴隨直接膽紅素升高或

伴隨肝功能受損的臨床症狀或出現肝臟代償失調(hepatic decompensation)則應立即停用。

Eltrombopag為全球第一個口服血小板增生劑且為慢性ITP最新的治療藥品，其誕生可望能為慢性ITP患者提供一種新的治療選擇。台灣亦在2011年納入健保給付，限用於成年慢性ITP且對其他治療(如類固醇、免疫球蛋白等)失敗者，需接受計畫性手術或侵入性檢查且具出血危險者，血小板低於 $20,000/\mu\text{L}$ 之脾臟切除者或經事前審查同意不適合進行脾臟切除的病人，得限用8週，但治療期間不得同時併用免疫球蛋白。

參考資料：

1. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
2. Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs* 2011;71:1333-53.

表、Eltrombopag劑量調整

血小板數量	劑量調整或處置
治療超過2週後仍 $<50,000/\mu\text{L}$	可增加至每日最大劑量50 mg
$\geq 50,000/\mu\text{L}$ 至 $\leq 150,000/\mu\text{L}$	維持劑量繼續治療
$>150,000/\mu\text{L}$ 至 $\leq 250,000/\mu\text{L}$	每日劑量調降25 mg並於治療2週後重新評估
$>250,000/\mu\text{L}$	1. 停止用藥並每週監測2次血小板數量 2. 若血小板 $\leq 150,000/\mu\text{L}$ ，將原先劑量調降25 mg並重新開始治療

藥品評估

Drug Evaluation

Pregabalin (Lyrica®) 用於治療慢性疼痛

莊賢業

持續性或反覆性疼痛長達三至六個月以上稱為慢性疼痛。依病理生理學區分為因組織傷害所引起之感受性疼痛 (nociceptive pain)、中樞或週邊神經受傷所引起之神經痛(neuropathic pain)及成因不明疼痛。感受性疼痛一般

常用acetaminophen、NSAIDs、opioid等治療，神經痛則常以抗癲癇藥、抗憂鬱劑等作為主要治療藥品。常用於治療神經痛之抗癲癇藥有pregabalin、gabapentin與carbamazepine。Pregabalin構造與gabapentin相似，同為抑制性

神經傳導物質 γ -aminobutyric acid (GABA) 的結構衍生物，藉由結合至中樞神經系統內鈣離子通道之 α_2 - δ 部位，減少興奮性神經傳導物質如 glutamate、norepinephrine 及 substance P 的釋放，達到緩解疼痛與控制癲癇的效果。

2004年 Lesser 等人共收錄338位糖尿病週邊神經痛(diabetic peripheral neuropathy, DPN)病人進行隨機分配試驗，發現 pregabalin 100 mg tid 或 200 mg tid 皆較安慰劑組可顯著降低平均疼痛指數 [100 mg tid: -1.26 (95% CI -1.86~-0.65), $p = 0.0001$; 200 mg tid: -1.45 (95% CI -2.06~-0.85), $p = 0.0001$]。2004年 Sabatowski 等人共收錄238位帶狀疱疹後神經痛(postherpetic neuralgia, PHN)患者進行試驗，結果顯示 pregabalin 50 mg tid 或 100 mg tid 皆較安慰劑組可明顯降低平均疼痛指數 [50 mg tid: -1.20 (95% CI -1.81~-0.58), $p = 0.0002$; 100 mg tid: -1.57 (95% CI -2.20~-0.95), $p = 0.0001$] 與疼痛引起之睡眠干擾指數 [50 mg tid: -1.11 (95% CI -1.71~-0.51), $p = 0.0003$; 100 mg tid: -1.43 (95% CI -2.04~-0.82), $p = 0.0001$]。2005年 Crofford 等人收錄529位纖維肌痛(fibromyalgia)病患，以 pregabalin 150 mg tid 與安慰劑組相較，可顯著降低平均疼痛指數(-0.93 ; $p \leq 0.001$)。Saldana 等人於2012年收錄174位使用 gabapentin 療效不佳之週邊神經痛病人，醫師依臨床需求選擇藥品及調整劑量，結果顯示改以單用 pregabalin (平均219 mg/day) 或 pregabalin (平均222 mg/day) 合併其他止痛藥治療12週後，兩組皆能有效改善平均疼痛數值(單用 pregabalin: -32.6, $p < 0.01$; pregabalin 合併其他止痛藥: -31.0, $p < 0.01$; 單用 pregabalin vs. pregabalin 合併其他止痛藥: $p = 0.646$)。此外，2012年 Ghosh 等人收錄100位神經痛患者，隨機分配為 pregabalin 75 mg bid 及 gabapentin 300 mg bid 二組，比較二藥之療效及安全性，結果顯示服用 pregabalin 組較 gabapentin 組可明顯改善疼痛 [-40.56 (95% CI -46.551~-34.569) vs. -31.32 (95% CI -35.691~-26.849), $p = 0.0146$]，二組之不良反應均以嗜睡為主，其他副作用則無顯著差異。另外，據2010年 Bockbrader 等人比較該二藥的藥動學相異處如下：(1) pregabalin 在1小

時內快速吸收，gabapentin 則需3到4小時才完全吸收。(2) pregabalin 生體可用率大於90%，gabapentin 則只有30-60%。(3) pregabalin 藥動吸收模型為一級線性(血中濃度與劑量成正比)，比零級非線性(血中濃度不受劑量影響)的 gabapentin 較可預期劑量與療效的關係，也易於調整劑量。綜合上述文獻結果，顯示 pregabalin 可有效緩解 DPN、PHN 及纖維肌痛等慢性疼痛，且 pregabalin 較 gabapentin 可顯著降低神經痛，並具較快的吸收速度、較高的生體可用率與易調整劑量等優勢。其他治療神經痛之抗癲癇藥如 carbamazepine，因臨床用途以治療三叉神經痛為主，故尚無 carbamazepine 與 pregabalin 及 gabapentin 的臨床比較研究。

Pregabalin 用於 DPN 與 PHN 的常用劑量為 150 mg bid、用於纖維肌痛為 150-225 mg bid，可空腹或與食物一起服用，用藥後1至1.5小時達血中最高濃度；此藥不會與血漿蛋白結合，也不經肝臟代謝，所以少有藥品交互作用；主要經腎排除，因此腎功能不佳患者應調降劑量。常見副作用有嗜睡、頭暈、頭痛、週邊水腫、運動失調等，由於驟然停藥可能出現失眠、噁心、頭痛、腹瀉等生理依賴性症狀，因此停用此藥時，建議應以至少一週的時間逐漸減量。美國 FDA 於2004年起核准 pregabalin 上市，台灣 TFDA 則於2009年始核准 pregabalin 用於成人局部癲癇輔助治療，之後陸續核准用於 PHN、纖維肌痛、DPN。根據歐洲神經協會(European Federation of Neurological Societies, EFNS)於2010年所制訂之神經痛治療指引，pregabalin 為治療 DPN、PHN 及 central pain 之首選藥品。台灣健保局核准 pregabalin 用於 PHN (經使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑藥品治療後，仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者，每日最大劑量為600 mg)、纖維肌痛(每日最大劑量為450 mg)、或限用於其他抗癲癇藥品無法有效控制之成人局部癲癇輔助治療。

參考資料：

1. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, et al. Pregabalin: A novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007;29:26-48.
2. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1475-82.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年8月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
8.01	美國FDA回顧醫學文獻及其不良反應通報系統資料後發出警告，使用acetaminophen可能引起罕見但嚴重、可能致命的皮膚反應，包括急性廣泛性發疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)、史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)和毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)。FDA要求廠商將此警語加註於藥品說明書中。	美國FDA不良反應通報系統資料顯示，1969至2012年間共107個案例因服用 acetaminophen 引起 AGEP、SJS 和 TEN 等罕見之嚴重皮膚反應，其中67例住院、12例死亡。SJS 和 TEN 發生初期為類流感症狀(flu-like symptoms)，接著出現皮疹、起水泡、皮膚表面大規模的壞死，通常需要住院治療，嚴重時可能致死，可能併發症包括疤痕、皮膚色素沉著、失明、內臟損傷。這些皮膚反應可能發生於初次服藥時，或是之後任何服藥期間，目前無法預測高風險病患。病患服藥後若發生皮疹，應立即停藥並就醫。曾因acetaminophen發生嚴重皮膚反應者，應避免再度服用。雖然用於解熱鎮痛之 NSAIDs (如ibuprofen和naproxen)亦有此風險(已標示於藥品說明書之警語中)，然其與 acetaminophen 間並無交叉過敏性(cross-sensitivity)。
8.15	美國FDA發佈使用fluoroquinolone類抗生素(包括levofloxacin、ciprofloxacin、moxifloxacin、norfloxacin、ofloxacin和gemifloxacin)可能造成永久性神經病變，此損傷可於用藥後快速發生；而該風險僅發生於口服或注射投與後，眼用、耳用等外用劑型目前尚未知與此風險是否相關。美國FDA已要求廠商更新藥品說明書相關訊息。	使用fluoroquinolone可能造成週邊神經病變為該類藥品已知之副作用，美國FDA於2004年即要求口服或注射劑型fluoroquinolone藥品說明書須加註此一警語。然近期美國FDA回顧其不良反應通報系統資料後，再度提醒這些神經損傷可能於用藥後快速發生(通常數天內)或於治療期間內任何時間發生，停藥後可持續數月或數年，甚至終生。建議病人若出現週邊神經病變相關症狀(包括四肢之疼痛、灼熱感、刺痛感、麻、虛弱、或對輕微觸碰疼痛或溫度的感覺改變等)，應停用fluoroquinolone類抗生素，並更換他類抗生素治療。TFDA表示國內該類藥品中文藥品說明書均已刊載相關內容。本院現有品項包括levofloxacin (Cravit® tab 500 mg; Cravit® inj 500 mg)、ciprofloxacin (Ciproxin® tab 250 mg; Ciproxin® inj 200 mg; Se-force® inj 400 mg)、moxifloxacin (Avelox® tab 400 mg; Avelox® inj 400 mg) 和 gemifloxacin (Factive® tab 320 mg)。
8.29	美國FDA表示，歐洲出現首例未曾使用natalizumab (Tysabri®)之多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)病患，於使用fingolimod (Gilenya®)後出現進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。FDA將持續與諾華公司密切追蹤此案例，待蒐集完整資訊後再提出進一步之建議。	PML為一種由JC (John Cunningham)病毒造成之腦部感染，通常造成病人死亡或嚴重殘疾，JC病毒對一般人是無害的，但對免疫低下病人易造成PML。Fingolimod及natalizumab均用於治療MS，會抑制免疫系統，natalizumab已知為造成PML之高風險藥品。本院備有fingolimod (Gilenya® cap 0.5 mg)藥品，為衛生署公告之專案進口罕見疾病用藥。