



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
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

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

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

106年10月
第27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、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

全新機轉抗癲癇藥品Perampanel

林家潔

癲癇為一種常見的神經疾病，根據國際衛生組織統計全球約有5千萬人罹病，主要治療方式為藥物控制。第一代抗癲癇藥品最早為phenobarbital於1912年上市，其後有phenytoin、carbamazepine及valproic acid等，雖然第一代抗癲癇藥之療效顯著，但其副作用如嚴重皮膚過敏反應及交互作用等問題亦為治療帶來困擾。1990年後新一代抗癲癇藥品如oxcarbazepine、gabapentin等相繼上市，相較於第一代藥品，顯著降低副作用及藥品交互作用，然而縱使至2010年已有超過20種藥品可選擇，卻仍有約30%病人無法得到妥善控制。當使用兩種以上正確適應症且適當劑量的抗癲癇藥，仍無法有效抑制發作則稱為難治性癲癇 (drug resistant epilepsy)，此類病人除了對大部份的藥品反應不佳，也常因無法耐受藥品副作用自行停藥或被迫換藥，因此迫需能兼具療效且少副作用之藥品以提高整體治療成功率，避免因反覆發作導致生活品質下降、精神狀態異常、受傷甚至死亡。

2012年美國FDA核准全新機轉的抗癲癇藥品perampanel (Fycompa[®]) 上市，用於治療12歲以上局部癲癇發作 (partial-onset seizures, POS) 併有或未有續發型全身發作之輔助治療，另於2015年核准用於12歲以上原發性泛發性強直陣攣 (primary generalized tonic-clonic seizures, PGTC) 之輔助治療，台灣衛福部亦已核准本藥用於前述兩項適應症，並於2016年6月1日獲健保給付於12歲以上其他抗癲癇藥物無法有效控制之局

部癲癇發作之輔助性治療。

Glutamate為中樞神經系統主要之興奮性神經傳導物質，與glutamate相關的受體可分為：N-methyl-D-aspartate (NMDA)、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 及kainate，其中AMPA過度活化為造成癲癇的關鍵因素。Perampanel為高度選擇性、非競爭型AMPA受體拮抗劑，可抑制突觸後神經元受glutamate調控之AMPA受體，減少與癲癇發作相關之中樞興奮性神經元過度興奮，機轉異於其他抗癲癇藥品 (統整於附表) 如阻斷鈉離子通道、阻斷鈣離子通道、抑制glutamate、促進 γ -aminobutyric acid (GABA) 受體及調節synaptic vesicle protein (SV2A) 等。Steinhoff等人於2013年合併分析 (pooled analysis) 三項關於perampanel之隨機、雙盲、對照試驗，共納入1478位已使用過1-3種抗癲癇藥品之難治性POS病人，評估以perampanel作為輔助治療可否減少發作，主要療效指標為28天內POS頻率變化：perampanel 4 mg、8 mg、12 mg相較於安慰劑組皆可顯著降低POS發作次數 (-23.3%、-28.8%、-27.2%，安慰劑組-12.8%， $p < 0.01$)；次要療效指標為28天內POS發作次數下降50%之比例：perampanel 4 mg、8 mg、12 mg皆顯著大於安慰劑組 (28.5%、35.3%、35%，安慰劑組19.3%， $p < 0.05$)。2015年Jacqueline等人發表perampanel用於PGTC輔助治療的研究，主要療效指標為28天內PGTC發作頻率變化，perampanel相較於安慰劑組可顯著降

低癲癇發作次數 (-76.5% vs -38.4%, $p < 0.0001$) ; 次要療效指標為28天內PGTC發作次數下降50%之比例, perampanel顯著大於安慰劑組 (64.2% vs 39.5%, $p = 0.0019$)。

Perampanel主要經由CYP 3A4/5、CYP 1A2、CYP 2B6等肝臟酵素代謝, 半衰期長達105小時, 達穩定期約需2至3週, 起始劑量為2 mg HS, 可依臨床反應及耐受性每次調升2 mg, 有效治療劑量為每日4 mg至12 mg, 一般建議維持劑量為每日8 mg至12 mg, 調整頻率須間隔2週以上, 若併服會縮短perampanel半衰期之藥品 (如carbamazepine、phenytoin及oxcarbazepine等CYP3A4誘導劑) 則可縮短調整間隔至1週以上; 輕度腎功能不全者無須調整劑量, $C_{cr} < 30$ ml/min或正接受血液透析之病患不建議使用; 輕度肝功能不全者 (Child-Pugh class A) 最大劑量為6 mg, 中度肝功能不全者 (Child-Pugh class B) 最大劑量為4 mg, 重度肝功能不全者 (Child-Pugh class C) 則不建議使用。因perampanel含乳糖 (lactose), 若有半乳糖不耐症、Lapp乳糖醇

素缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等疾病者應避免使用。Perampanel常見副作用為頭暈 (16.3-42.7%)、嗜睡 (9.3-17.6%)、頭痛 (11-13.3%) 皆與劑量相關, 另須留意相對少見之易怒、攻擊、自殺傾向等精神異常副作用, 肝腎功能、血球與心臟功能等異常或嚴重過敏反應則極少發生。

Perampanel為全新機轉的抗癲癇藥品, 可顯著降低難治性癲癇及原發性泛發性強直陣攣癲癇之發作次數, 藥品耐受性佳且較少嚴重副作用, 台灣目前給付於難治性局部癲癇發作之輔助性治療, 可為此群病人帶來一線曙光。

參考資料：

1. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481-9.
2. Rektor I. Perampanel, a novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:225-35.

表、抗癲癇藥品作用機轉與本院品項

機轉	藥品 (美國或歐洲核准上市之年份)
單一機轉	
增強GABA	Phenobarbital (1912)、Diazepam (1963)、Clonazepam (1968)、Clobazam (1975)、Vigabatrin (1989)
阻斷Na ⁺ 通道	Phenytoin (1938)、Carbamazepine (1964)、Lamotrigine (1990)、Oxcarbazepine (1990)、Zonisamide (2000)
阻斷Ca ²⁺ 通道($\alpha 2 \delta$)	Gabapentin (1993)、Pregabalin (2004)
調節SV2A	Levetiracetam (2000)
增強電壓控制性Na ⁺ 通道的慢速不活化	Lacosamide (2008)
抑制glutamate (AMPA)	Perampanel (2012)
多重機轉	
增強GABA、抑制glutamate (NMDA)、阻斷Na ⁺ 通道、阻斷Ca ²⁺ 通道 (T-type)	Valproate (1967)
增強GABA、阻斷Na ⁺ 通道、抑制glutamate (AMPA/ kainate)、抑制carbonic anhydrase	Topiramate (1995)

GABA= γ -aminobutyric acid; NMDA=N-methyl-D-aspartate; SV2A=synaptic vesicle protein; AMPA= α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Linezolid引起乳酸中毒

蔡寧

案例：A先生，58歲，61.4公斤，有高血壓、末期腎臟病史，每週一、三、五定期洗腎。因感染MRSA (methicillin-resistant staphylococcus aureus) 引起之骨髓炎合併腰肌膿瘍，住院期間曾使用過daptomycin (Cubicin[®])、vancomycin (U-vanco[®])、teicoplanin (Targocid[®]) 等藥品，感染控制仍不理想，經感染科醫師建議於3月30日將抗生素改為 linezolid (Zyvox[®]) tab 600 mg q12h po。5月4日洗腎時發現全血球減少症 (pancytopenia) 而至急診求治。5月5日病人出現意識不清、嚴重代謝性酸中毒，抽血發現lactate 113.2 mg/dl (參考值 4.5-19.8)、pH 7.127 (參考值 7.35-7.45)，懷疑為linezolid引起乳酸中毒 (lactic acidosis)，因此立即停用linezolid，給予靜脈注射sodium bicarbonate和 thiamine，並以 CVVH (continuous venovenous hemofiltration) 移除 lactate。治療後lactate於5月8日回復正常，5月11日改以sodium fusidate (Fucidin[®]) tab 500 mg q8h po治療骨髓炎，狀況穩定後出院。本例Naranjo score評分為5分，屬「可能」案例。

討論：乳酸中毒為常見的代謝性酸中毒，血中乳酸值大於2 mmol/l (1 mmol/l= 9 mg/dl) 定義為高乳酸血症，大於4 mmol/l為乳酸中毒。本例病人入院時血中lactate 113.2 mg/dl (相當於12.58 mmol/l)、pH 7.127，診斷為乳酸中毒。

乳酸是組織缺氧時碳水化合物行糖解作用的產物，其排除由血液運輸至肝腎再合成葡萄糖或直接氧化代謝產生能量。乳酸中毒常見於乳酸生成大於排除速度，代表體內有體液循環或代謝障礙，可能與糖尿病、癌症、酒癮患者乙醇中毒、D-lactic acidosis、HIV感染、粒線體異常或藥物相關。可能引起乳酸中毒之藥品有HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors、linezolid、metformin及propofol等。

Linezolid為合成的oxazolidinone 類抗生素，用於治療嗜氧性格蘭氏陽性菌造成之肺炎或複雜性皮膚組織等感染。其作用機轉是與細菌50S 核糖小體上的23S rRNA結合以阻止細菌轉譯。Line-

zolid造成乳酸中毒之機轉推測與基因多型性相關，若病人粒線體的16S rRNA因基因多型性而與細菌的23S rRNA相似，則linezolid可能與粒線體核糖體結合，降低呼吸鏈酵素複合體活性而干擾粒線體蛋白生成、抑制細胞呼吸導致乳酸中毒。另因linezolid與乳酸均以肝臟為主要代謝器官，肝功能異常者linezolid體內濃度約為正常人之4-6倍，因此發生乳酸中毒風險較高。2015年Jae等人收錄2003年至2012年使用linezolid和teicoplanin各72位病人，分析linezolid造成乳酸中毒的危險因子。研究發現teicoplanin組無乳酸中毒案例，linezolid組則有5例(6.8%)，其中2例死亡。此研究之乳酸中毒發生率與美國感染症學會報告之發生率相近(5%)。作者進一步搜尋文獻，分析發現體內酸鹼值降低和年齡、腎功能、糖尿病無顯著關係；且少數病人雖無危險因子，短期使用卻發生乳酸中毒，因此推測用藥時間長度並非造成乳酸中毒之必要條件，但使用大於6週為明顯的危險因子。本例規律洗腎超過10年，肝功能正常(ALT 26 U/L)，雖linezolid使用未達6週，仍疑為該藥引起之乳酸中毒。

若疑似出現linezolid引起之乳酸中毒，建議先停用linezolid，並使用緩衝劑如sodium bicarbonate (NaHCO₃) 改善酸中毒。可以公式計算劑量： $\text{HCO}_3^- (\text{mEq}) = 0.5 \times \text{體重}(\text{kg}) \times [(\text{理想} \text{HCO}_3^-) - (\text{測量的} \text{HCO}_3^-)]$ 。亦可口服或注射補充thiamine 50-100 mg/day幫助丙酮酸轉變成乙醯輔酶-A，減少丙酮酸進行無氧呼吸而增加乳酸的產生。另外，腎臟替代治療可增加linezolid和乳酸排除(約3%)及改善酸血症。本例診斷後立即停用linezolid，給予sodium bicarbonate、維他命B1及 CVVH處置後乳酸值即恢復正常。

使用linezolid發生乳酸中毒以用藥超過6週為危險因子，且肝功能異常或肝硬化患者發生風險較一般患者高。醫療人員應注意使用linezolid患者可能發生血小板低下、貧血、乳酸中毒等副作用，提醒病人留意皮膚是否出現不明原因瘀斑、紫斑或瘀血，及全身無力、疲倦嗜睡等副作用，並請患者定期回診追蹤。

參考資料：

1. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol 2001;12 (Suppl 17):S15-9.
2. Im JH, Baek JH, Kwon HY, et al. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. Int J Infect Dis 2015;31:47-52.

用藥新警訊

Medication Watch

2017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
8/31	根據兩個近期暫停的臨床試驗數據，美國FDA發表聲明，pembrolizumab (Keytruda [®])用於治療多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)可能增加死亡風險，FDA並未核准其用於治療多發性骨髓瘤。	Keytruda [®] (pembrolizumab)為anti-PD-1 monoclonal antibody，美國FDA目前核准用於治療黑色素瘤 (melanoma)、肺癌、頭頸癌、classical Hodgkin Lymphoma、尿路上皮癌、Microsatellite Instability-High (MSI-H) cancer。FDA的聲明是基於KEYNOTE-183和KEYNOTE-185兩試驗的期中報告，試驗評估pembrolizumab合併dexamethasone及免疫調節 (lenalidomide或pomalidomide) 用於多發性骨髓瘤治療，因報告顯示pembrolizumab組與安慰劑組相較有較高之死亡風險 [KEYNOTE-183試驗 HR 1.61 (95% CI: 0.91, 2.85)，KEYNOTE-185試驗 HR 2.06 (95% CI: 0.93, 4.55)]。Merck & Co藥廠於2017/6/12宣布試驗暫停納入新病人，FDA則於2017/7/3要求所有試驗病人停止pembrolizumab試驗。目前，包括pembrolizumab、其他PD-1 / PD-L1癌症藥品和其他組合用於治療多發性骨髓瘤的其他臨床試驗正持續進行，FDA表示將與藥廠及臨床研究人員共同進行評估此安全事件，並盡快公布相關資訊。本院現有品項為Keytruda [®] powder for inj 50 mg。
8/4	因鉛含量過高，美國FDA警告消費者不要使用"Balguti Kesaria (or Kesaria Balguti) Ayurvedic Medicine"。	"Balguti Kesaria (or Kesaria Balguti) Ayurvedic Medicine"經由網路販售，並由多家公司製造，包括位於印度的Kesari Ayurvedic Pharmacy。該產品宣稱適用於嬰幼兒痲痺症、咳嗽感冒、寄生蟲和長牙等多種狀況，FDA表示並未檢閱過該產品之安全性及有效性。鉛暴露可能造成神經、腎臟及免疫系統之嚴重損傷。兒童慢性暴露於鉛(即使是低劑量)可能造成智商降低及行為障礙等認知功能損傷。FDA最初由北卡羅萊納州公共衛生司獲悉該產品鉛含量過高；另亦接獲密西根州衛生和人類服務部門通知兩名兒童服用該產品後血中鉛含量過高，密西根州的測試也發現產品鉛含量過高。截至目前為止，FDA已收到一件因該產品高鉛含量導致孩童發展遲緩之不良反應通報。美國FDA建議，應立即停用此產品，並諮詢醫療人員評估相關影響。
8/4	美國FDA警告醫療人員，有兩例輸注以polyethylene glycol (PEG) 40 castor oil調製之薑黃素 (Curcumin) emulsion後發生立即過敏反應 (hypersensitivity reaction)。相關品項僅流通於美國境內。	該Curcumin emulsion由位於加州Irvine之ImprimisRx藥局調製，其中含有polyethylene glycol (PEG) 40 castor oil。靜脈注射含PEG castor oil藥品會造成過敏反應已有文獻報導，並已標註於部分FDA核准藥品之警語中。2017/3/10 FDA接獲一名30歲女性靜脈注射Curcumin emulsion後發生心臟驟停之不良反應通報，該病患有過敏史，自然療法醫師為其治療濕疹，注射後數分鐘內脈搏停止需CPR，患者出現缺氧腦損傷，隨後死亡，地方當局確認注射Curcumin emulsion之不良反應為致死原因。2017/5/1 FDA接獲一名71歲男性靜脈注射Curcumin emulsion後發生過敏反應之通報，該病患有過敏史，在整體健康中心治療血小板低下症。該患者在靜脈注射後數分鐘內發生過敏反應，一開始出現咳嗽和皮膚發紅，給予diphenhydramine後症狀仍持續惡化，包括呼吸急促，搔癢和低血壓，給與靜脈注射epinephrine，並轉往鄰近急診室治療後症狀緩解。2017/6/23，ImprimisRx主動回收所有含未分級PEG 40 castor oil的效期內產品。FDA強調本不良事件相關風險包括：(1) 藥品標籤未標示PEG 40 castor oil相關的過敏反應警語；(2) 使用未分級的非活性成份，例如PEG 40 castor oil因可能含有不純物DEG (diethylene glycol)，不適合食用或治療；(3) 靜脈注射薑黃素之安全性及用於治療濕疹及血小板低下之有效性均未確立。
8/18 8/10	因無法確保無菌，Vital Rx又名Atlantic Pharmacy and Compounding宣布回收其所調製之所有注射藥品。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於FDA稽核時發現Vital Rx之衛生狀況不佳、無菌製程拙劣，無法確保其製劑之無菌性，因此FDA於2017/7/31要求其停止生產無菌製劑，直到整體改善為止，同時要求其進行相關回收。該公司遲至2017/8/18才宣布進行相關回收。