



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

107年11月  
第28卷第11期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、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

藥品評估

Drug Evaluation

## 藥物基因體學之臨床應用

陳柏璋

藥物基因體學 (pharmacogenomics) 是一門探討個體因遺傳物質的差異而造成投藥後藥物動力學 (pharmacokinetics, PK)、藥物效用學 (pharmacodynamics, PD) 的差異，在臨床應用上包括藥品劑量的調整 (如warfarin等)、藥物之選用 (如gefitinib、osimertinib等) 及嚴重藥物不良反應之預測【如carbamazepine、allopurinol引起之嚴重皮膚反應 (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) 等】。

以抗凝血藥warfarin為例，可根據個體CYP2C9、VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex 1) 資訊協助決定起始劑量。Warfarin為vitamin K antagonist，可作用於VKORC1干擾氧化態vitamin K轉換為還原態 (非活性態)，阻斷凝血因子II、VII、IX及X之合成，達到抗凝血的作用，臨床用途為預防及治療血栓 (thromboembolism) 事件。CYP2C9 (與代謝warfarin酵素CYP2C9活性相關) 及VKORC1 (與vitamin K轉化速率決定步驟相關) 之變異性即為基因影響PK和PD之典型例子。CYP2C9的野生型 (wild type) 為\*1，變異型包含\*2、\*3、\*5、\*6、\*8、\*11，其中\*2型會降低warfarin代謝約30%，\*3型則會降低約90%，\*2及\*3主要見於高加索人種 (約佔10%，6%)，但在亞洲人及非洲人種中極為罕見 (<2%)。而VKORC1在1639位上之單一核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 可影響基因轉錄及降低VKORC1表現，帶有A變異基因者，應使用較低劑量的warfarin，AA型較

GG型有較高的warfarin感受性 (VKORC1合成減少約44%)，-1639G>A之變異較常出現在亞洲人種 (82-96%)，可解釋亞洲人使用較低劑量warfarin之現象。

利用基因變異性來選用藥物最常見於癌症治療，以非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 為例，傳統治療為化學治療、放射線及手術切除，而標靶治療因效果較佳、無惡化存活期優於化學治療等，若病人的表皮細胞生長因子接受器 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 之基因在exon 19、exon 21 (L858R)、exon 20 (T790M) 有突變，則可利用突變點選擇酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。亞洲NSCLC病人約有50% EGFR會發生突變，其中exon 19與exon 21 (L858R) 佔90%，可選用第一代及第二代EGFR-TKIs藥物 (如gefitinib、erlotinib、afatinib)；若突變位置為exon 20 (T790M)，則可使用第三代EGFR-TKIs藥物 (如osimertinib)。故臨床上可先對NSCLC病患進行基因檢測，再給予個人化的治療藥品，以利於延長存活期。

基因檢測除了運用於藥品劑量及選藥，亦可用於預測嚴重藥物不良反應 (adverse drug reaction, ADR)，如藥物引起的SCAR：SJS或TEN (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis)。根據臺灣藥害救濟基金會的統計，常見申請藥害的前五名藥品依序為allopurinol、phenytoin、carbamazepine、lamotrigine、cefazo-

lin，以抗癲癇藥carbamazepine為例，帶有HLA-B\*1502 (亞洲人種) 或HLA-A\*3101 (歐洲人種) 者可能會啟動免疫反應而引起嚴重ADR (如SJS或TEN)。此外，根據健保資料庫的統計，帶有HLA-B\*1502的病患服用carbamazepine引發SJS或TEN的機率升高到五分之一，比一般人高出1300倍。Chung等人於2004年所研發之HLA-B\*1502基因檢測方法，對於預測carbamazepine引發SJS有95.8%專一性及98.3%靈敏度。為有效減少類似嚴重ADR，對於首次使用carbamazepine者，健保可給付一次HLA-B\*1502基因檢測，且醫師需於健保卡中藥物過敏欄位註記檢測結果。

依照統合分析結果可知降尿酸藥allopurinol引發之SCAR與HLA-B\*5801有高度相關 (matched-control : OR 96.60, 95 % CI 24.49-381.00,  $p < 0.001$  ; population- control : OR 79.28, 95% CI 41.51-151.35,  $p < 0.001$ )，臺灣約有15-20%的人口帶有HLA-B\*5801，盛行率較歐洲族群及日本族群高。Hung等人於2005年之研究發現國人使用allopurinol引發SJS或TEN者與HLA-B\*5801基因有高度相關，研究中 51位產生allopurinol-SCAR病患皆帶有HLA-B\*5801，而allopurinol耐受者亦有15%帶有HLA-B\*5801。此檢測法具85.2%專一性及100%靈敏度。美國風濕

病醫學會則建議所有漢民族、泰民族及慢性腎病第三期之韓國人使用allopurinol前需檢測HLA-B\*5801。但健保並未給付此基因檢測，目前本院是採用「未列項目比照類似項目給付」的模式申請健保給付，且已向北區健保局報備，以提高本院病人使用allopurinol之安全性。

藥物基因體學的研究是依個別病患的遺傳基因資訊，以較精確的方式決定治療方向，可以保障藥品療效及安全性，除了單一藥品與基因之研究，開放資料庫如Pharmacogenomics Knowledge base (PharmGKB) 亦可藉由軟體演算法及大量基因體資訊了解疾病藥品及基因之間的關係，應用於個人化醫療、藥品研發、管理及經濟效益等領域，更提升病人用藥安全。

#### 參考資料：

1. Daly AK. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. Br Med Bull 2017;124:65-79.
2. Oldenburg J, Bevans CG, Fregin A, et al. Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles. Thromb Haemost 2007;98:570-78.
3. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, et al. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Genet 2011;12:118.

## 藥品新知

### Drug Update

# 抗癲癇藥品Lacosamide

林家潔

第三代抗癲癇藥品之副作用及藥品交互作用均顯著低於第一、二代藥品，其中lacosamide (Vimpat<sup>®</sup>，維帕特) 作用機轉為選擇性增強慢速不活化的鈉離子通道，使過度被刺激的神經細胞膜穩定，與典型的鈉離子通道阻斷劑 (如第一、二代之phenytoin、carbamazepine) 不同。Vimpat<sup>®</sup>原廠劑型包含錠劑 (每錠50 mg、100 mg、150 mg及200 mg)、口服液劑 (10 mg/ml) 及

針劑 (200 mg/20 ml/vial)，本院現有品項為100 mg/tab。Vimpat<sup>®</sup>於2009年美國FDA核准上市，用於16歲以上局部癲癇發作 (partial-onset seizures, POS) 之輔助治療 (adjunctive treatment)，另2014年核准用於16歲以上局部癲癇發作之單一藥物治療 (monotherapy)，並於2017年擴及兒童族群，口服劑型核准用於4歲以上局部癲癇發作之治療，而針劑則因對兒童之安全性尚未確

立，僅限用於17歲以上局部癲癇發作之治療。目前台灣衛福部核准之適應症為：16歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作的單一藥物治療，及16歲以上之複雜性局部癲癇發作 (complex partial seizure) 與單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作 (simple or complex partial seizure with secondary generalization) 癲癇患者之輔助治療。

根據2015年一項系統性回顧分析lacosamide於成人難治性癲癇 (refractory epilepsy) 病人之療效和安全性，收錄了14篇研究共3,509位難治性癲癇病人，其中3篇隨機分派試驗顯示使用口服lacosamide 200 mg/day、400 mg/day或600 mg/day維持治療大於12週可降低癲癇發作頻率50%以上之比率分別為32.7-35%、38.3-41.1%及38.1-41.2% (placebo: 18.3-25.8%)，其中僅lacosamide 200 mg/day未達統計學上顯著差異；另於11篇上市後研究發現lacosamide可顯著降低癲癇發作頻率50%以上之比率為18-69%，其中更有3-33%可達完全無發作 (seizure freedom)。目前無lacosamide與其它新一代抗癲癇藥品療效之直接比較，而因新一代抗癲癇藥品中之levetiracetam具有良好的療效和耐受性，為現今臨床上最常用的抗癲癇藥品之一，2017年一項統合分析間接比較lacosamide與levetiracetam於控制不佳的局部癲癇病人之療效與安全性，研究收錄之隨機分派試驗lacosamide共4篇、levetiracetam共7篇，結果發現二藥於50%反應率及癲癇不發作比率皆無顯著差異，顯示lacosamide之療效不亞於levetiracetam，而lacosamide於高劑量400 mg/day之治療相關不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAE) 及停藥率 (withdrawal rate) 略高於levetiracetam高劑量3000 mg/day (TEAE: risk difference (RD) 0.10, 95% CI: 0.004-0.196; withdrawal rate: RD 0.10, 95% CI: 0.047-0.153)。

Lacosamide口服吸收良好，生體可用率近100%，約在0.5至4小時後達到血中最高濃度，食物不影響吸收速度和程度，與血中白蛋白結合率低 (<15%)，不會誘導或抑制肝臟CYP3A4及2C19等酵素，藥品主要由尿液排出體外

(95%)，其中含原型藥 (40%) 及肝臟CYP3A4、2C9、及2C19產生的非活性態代謝物 (30%)，原型藥的排除半衰期約為13小時。Lacosamide單一藥物治療或輔助治療之建議起始劑量分別為100 mg bid或50 mg bid，3天後可達到穩定的藥物血中濃度，再依藥效反應和耐受性調整維持劑量，可每週增加50 mg bid，最大劑量為每日400 mg。若病人已使用其他抗癲癇藥品而欲轉成lacosamide單一治療時，建議維持劑量應至少持續3天，並逐步停用抗癲癇併用藥物，建議減藥至停藥過程至少6週。輕至中度腎功能不全者 (Ccr>30 ml/min) 無需調整劑量，重度腎功能不全者 (Ccr≤30 ml/min) 及末期腎病患者，建議最大劑量為每日300 mg，由於4小時的血液透析會減少lacosamide AUC約50%，因此建議洗腎後可補充50%劑量。輕至中度肝功能建議最大劑量為每日300 mg，若同時服用CYP3A4或CYP2C9強效抑制劑時，應考慮進一步降低劑量，而重度肝功能不全病人則不建議使用。

Lacosamide常見副作用為頭暈 (16-53%)、疲倦 (7-15%)、頭痛 (11-14%)、噁心 (7-17%) 及嘔吐 (6-16%) 等，前述中樞神經系統和胃腸道不良反應的發生率及嚴重程度於初次使用時較明顯，通常隨著時間增加而慢慢減少，但須留意相對少見之心律PR間期延長、房室傳導阻滯 (<1%) 等心臟相關的不良反應，故禁忌用於已知患有2級或3級房室傳導阻斷之病人。

Lacosamide為新一代抗癲癇藥，可用於局部癲癇發作之單一及輔助治療，藥品耐受性佳、較少嚴重副作用及交互作用，可作為難治性癲癇病人之用藥新選擇，期待能更有效控制病況以提升病人生活品質。

#### 參考資料：

1. Paquette V, Culley C, Greanya ED, et al. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. *Seizure* 2015;25:1-17.
2. Zhu LN, Chen D, Xu D, et al. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. *Seizure* 2017;51:121-32.

## 預防用藥疏失

## Medication Error Alert

# APREpitant vs. APREsoline<sup>®</sup>

## (止吐) (降血壓)

何立凱

案例：病患A先生入院接受化學治療，醫師開立 hydralazine (Stable<sup>®</sup>, 25 mg/tab, 原廠商品名 Apresoline<sup>®</sup>) 1<sup>#</sup> stat 出院帶回，藥師於發藥時確認病人無高血壓、慢性充血性心臟衰竭等相關疾病，經與醫師討論後立即更改處方為 aprepitant (Emend<sup>®</sup>, 80 mg/cap) 1<sup>#</sup> stat。根據美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為 B 級，疏失未達病人端。

討論：Aprepitant 為 substance P neurokinin 1 (NK1) 受體拮抗劑，可穿透血腦障壁並佔據腦部的 NK1 受體，競爭性阻斷會引起噁心嘔吐的神經傳導物質 substance P 與腦部的 NK1 受體結合，進而預防高致吐性及中致吐性化療藥物所引起之急性或延遲性噁心與嘔吐。Aprepitant 與 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑 (如 ondansetron) 及皮質類固醇 (如 dexamethasone) 併用可增強其止吐作用。Aprepitant 常用的給藥方式為第1天在化學

治療進行前1小時口服125 mg，第2天及第3天早晨服用一次80 mg。嚴重腎功能不全患者 (CrCl < 30 mL/min) 與輕至中度肝功能不全患者 (Child-Pugh Score 5-9分) 皆不須調整劑量，對於重度肝功能不全病患 (Child-Pugh Score 大於9分) 目前尚無臨床資料。Aprepitant 主要經由 CYP3A4 代謝，同時為 CYP3A4 中度抑制劑、誘發劑 (inducer) 及 CYP2C9 誘發劑，因此，應避免併用或慎用經 CYP3A4、CYP2C9 代謝的藥物。Hydralazine 可直接擴張微動脈、減少周邊阻力，為中度至嚴重高血壓的治療藥物，並可做為因腎功能不全、充血性心臟衰竭所併發之惡性高血壓、加速性高血壓或特發性高血壓治療之輔助藥物。一般成人處方常用劑量為 25 mg tid 或 qid，最大劑量為每天 300 mg，但需特別注意，若用於緩慢速乙醯化及腎功能不全的病人，每日劑量建議低於 200 mg，以避免全身性紅斑狼瘡樣症候群的發生。Aprepitant 與 Apresoline<sup>®</sup> 字型相似，容易造成醫師開立處方時誤認，藥師應於發藥時再次確認病患診斷，避免用藥疏失發生並保障病患用藥安全。

表、Aprepitant 與 Apresoline 對照

學名	Aprepitant	Hydralazine
中文商品名	止敏吐	血得平
英文商品名	Emend <sup>®</sup>	Stable <sup>®</sup> (原廠商品名 Apresoline <sup>®</sup> )
規格含量	膠囊，80 mg	錠劑，25 mg
外觀標記	白色、461、80 mg	綠色、圓形、332
臨床用途	止吐	降血壓
用法用量	1 <sup>#</sup> qd	1 <sup>#</sup> tid or qid
健保價(元)	635	2