



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年5月
第34卷第5期

主編：周千溦 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

消息報導 News Watch

精進「懷孕高風險用藥檢核系統」 提升孕婦用藥安全

吳汶儒、蔡涵怡、李婉詩

孕婦若不當用藥可能導致胎兒和母親受到傷害，為確保孕婦及胎兒用藥安全，藥學部於99年建立門診及住院處方系統懷孕高風險用藥檢核功能，針對15-44歲婦女開立懷孕絕對禁忌藥品時警示。分析系統99-112年平均每月警示3287筆，醫師接受建議而放棄開立處方平均18筆/月，放棄開立率僅0.52%。警示後醫師選擇繼續開立理由前三名為未懷孕(87%)、不確定懷孕但已徵求病人同意(10%)及確定懷孕但已徵求病人同意(0.71%)。進一步對放棄開立處方進行分析，發現病人具懷孕相關診斷碼的僅占2%；處方醫師科別中婦產科僅佔12%，由此推斷系統最大的效用在於提醒「非婦產科醫師」以及「備孕族群的婦女」。根據以上數據也發現醫師放棄開立率低，因此為增進檢核精準度、提升系統效益、減少醫師發生警惕疲勞與精進病人安全，遂進行系統功能優化，也因應美國FDA於104年6月大幅更新懷孕分級原則，同步全面更新資料庫內容。

系統已於113年5月3日完成優化上線，共有五項優化功能，分述如下：(1) 因應人工生殖比率增加，檢核年齡由原15-44歲擴至15-46歲(如圖1)。(2) 檢核42週內是否有懷孕相關診斷碼，以確認病人已懷孕(本院產檢(健保產檢碼IC40-54)；產科相關診斷碼(ICD-9 code 633、640-669和ICD10 code O00-O08、O09-O09、O10-O16、O20-O29、O30-O48、O60-O77、O80-O82、

O85-O92、O94-O9A)(如圖2)。(3) 同次住院期間，若醫師於警示頁面已勾選過「未懷孕」、「不確定懷孕但已徵求病人同意」、「確定懷孕但已徵求病人同意」、「終止懷孕」，再次開立處方時將不再跳出警示。(4) 當醫師已勾選過「病人已切除子宮」、「病人已進入更年期」，於門、住處方系統再次開立時皆不再跳出警示。(5) 新增「孕」按鍵：當開立到懷孕絕對禁忌藥品時，於藥名後顯示「孕」按鍵供醫師點選。此按鍵帶入懷孕用藥禁忌資料庫中的「懷孕文獻摘要」，輔助醫師評估是否開立處方(如圖3)。

優化功能上線將持續監測並針對醫師反映系統性問題進行調整與除錯，最後特別感謝資訊室協助程式設計、全體臨床藥師共同更新資料庫，使本功能順利上線。

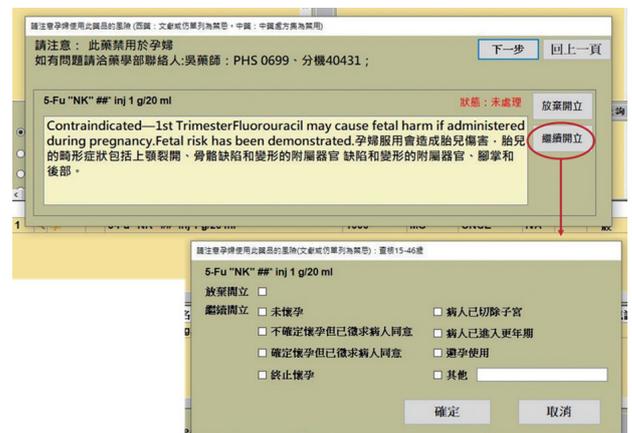


圖1、懷孕高風險用藥檢核之警示畫面。

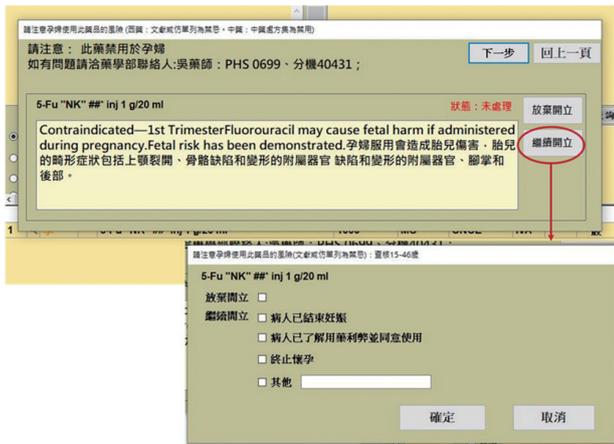


圖2、符合懷孕相關診斷碼之警示畫面。

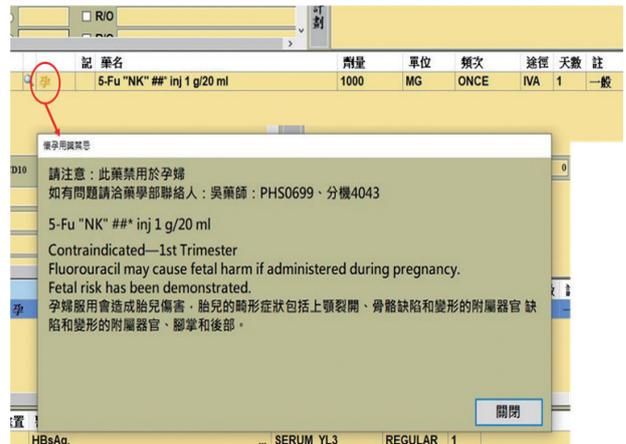


圖3、15-46歲開立懷孕絕對禁忌藥品時，藥名後新增孕「孕」按鍵。

藥物不良反應
Adverse Drug Reaction

疑似Metformin引起乳酸中毒

陳美瑜

案例：72歲女性，為安養中心住民，長期臥床，有腸阻塞、腹腔感染、中風、高血壓、第二型糖尿病、思覺失調症等病史，使用metformin、sitagliptin、quetiapine、venlafaxine等藥物治療。主訴過去兩週開始食慾降低，因血氧下降至80%，於急診就醫。急診抽血顯示急性腎功能損傷及尿道感染 (BUN 59 mg/dl, serum creatinine 3.26 mg/dl, lactate 196.6 mg/dl, PCT 1.53 ng/ml, CRP 0.26 mg/dl, WBC 30800/ul)，合併代謝性酸中毒 (arterial blood gas: pH 7.092, pCO₂ 11.4 mmHg, HCO₃ 3.4 mmol/l, BE -24.2)，疑似為metformin相關之乳酸中毒，收入ICU進行後續治療。入院後停用門診血糖用藥，因酸中毒引起呼吸困難，行氣管插管及機械式呼吸輔助 (mechanical ventilation)，並開始CVVH輔助治療，同時給予經驗性抗生素。三天後酸中毒及腎功能改善，停止CVVH，脫離呼吸器，因血液動力學穩定轉一般病房持續治療尿道感染。此案例Naranjo score評分為5分，屬「可能」案例。

討論：Metformin屬雙胍類降血糖藥，自1957年

歐洲上市，藉由抑制糖質新生和肝醣分解、延緩腸道內葡萄糖的吸收，以及改善週邊組織之胰島素敏感性 (insulin sensitivity) 等機轉達到降血糖效果。基於其降血糖療效及安全性良好，metformin多年來為臨床廣泛使用的口服降血糖藥品，常見的不良反應為腸胃道不適症狀如噁心、腹瀉、脹氣等，多數出現在使用初期，會隨時間減緩。長期使用metformin可能因影響維他命B12之腸道吸收，而導致維他命B12缺乏。乳酸中毒 (lactic acidosis) 是metformin罕見且嚴重的不良反應，發生率約為每十萬人年小於10例，死亡率約為30-50%，已知與metformin劑量過量、體內蓄積相關。研究指出在一般治療劑量下 (血中濃度不超過2 ug/mL) 很少引起血中乳酸上升。而在疑似metformin引起的乳酸中毒案例中，多數發現血中濃度>5 ug/mL，顯示藥物濃度與乳酸中毒的相關性。Metformin引起乳酸中毒其機轉複雜，可能與metformin抑制粒線體呼吸鏈複合體 (mitochondrial respiratory chain complex 1) 的糖質新生相關。在慢性或急性腎衰竭，合併體內lactate製造增加 (如血液灌流不足導致組織缺氧) 或排除減少 (如肝衰竭，抑制糖質新生) 時，更容易引起乳酸堆積及酸中毒之不良反應。

Metformin引起之乳酸中毒常見症狀如噁心嘔吐、腹痛、腹瀉、呼吸短促或意識改變等。臨床無拮抗劑，一般建議以支持性療法給予呼吸 (airway/breathing) 及循環 (circulation) 系統的維持。另以血液透析治療嚴重的酸中毒並移除血中的metformin。Metformin口服生體可用率約50-60%，在體內不經代謝，以原型由腎臟排除。各國仿單建議metformin最大劑量範圍為每日2-3 g，中度腎功能不全 (eGFR 30-45 mL/minute/1.73 m²) 最大劑量為每日1 g。80歲以上的病人不建議開始使用metformin，嚴重腎功能不全 (eGFR<30 mL/minute/1.73 m²) 及急性或慢性代謝性酸中毒列為使用禁忌；台灣衛服部許可之仿單另增列警語，建議具有潛在改變腎功能之急慢性症狀如脫水、嚴重感染、休克、血管內注射含碘顯影劑，可能引起組織血氧不足的急、慢性疾病如心臟或呼吸衰竭、近期曾發生心肌梗塞、休克、肝臟功能不全、酒精中毒等情況應

避免使用metformin。特殊醫療情形如放射性影像檢查、非緊急大手術等，投與含碘顯影劑或手術中易增加急性腎衰竭的風險，建議檢查、手術前至檢查後的48內需停用metformin，經評估腎功能無異常後才能再服用。

本案例因尿道感染與急性腎衰竭，引起疑似因metformin蓄積相關之乳酸中毒之嚴重不良反應。提醒醫療人員於長期使用metformin的病人須定期監測腎功能，並於腎功能有高風險急性變化時暫時停藥，並衛教病人可能的酸中毒症狀及預防方式以確保用藥安全。

參考文獻：

1. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al., Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65:20-9.
2. Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al., Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:903-10

藥品新知

Drug Update

龐貝氏症之第二代酵素替代療法 Avalglucosidase Alfa

楊子涵

龐貝氏症 (Pompe disease) 為一種先天性遺傳代謝疾病，由於體染色體上基因異常而使體內缺乏分解肝糖的酸性 α -葡萄糖苷酶 (acid alpha-glucosidase, GAA)，導致肝糖於組織間異常累積，又稱肝糖儲積症第二型 (glycogen storage disorder type II)，或酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏症或酸性麥芽糖酵素缺乏症 (acid maltase deficiency)。肝糖在所有組織（特別是心肌細胞和骨骼肌細胞）的溶酶體內積累，造成全身肌肉功能逐漸受損，病人會出現漸進性的肌肉無力和呼吸困難。

具荷蘭調查，龐貝氏症發生率約為四萬分之一。台灣自2005年起進行龐貝氏症新生兒篩檢，測定新生兒血液中GAA酵素活性。一項2008年至2012年台灣執行的新生兒篩檢發現嬰兒型龐貝氏症盛行率為0.0017% (1/57,000)。根據病人發病的年齡、對器官的影響及進展速

度，可分成表現為肥厚性心肌病變的嬰兒型 (約占1/3) 及通常無心臟表現的晚發型。

龐貝氏症的主要治療方法是使用透過基因工程方式製造的GAA酵素進行酵素替代療法 (enzyme replacement therapy, ERT)。第一代藥物alglucosidase alfa是以重組DNA技術，在中國倉鼠卵巢細胞製造出來的人類GAA (recombinant human GAA) 酵素，標準劑量為每兩週靜脈注射20 mg/kg。對於初始治療反應不佳的病人，可調增用量為20 mg/kg每週一次或40 mg/kg每兩週一次。

GAA酵素轉移至細胞內溶酶體的關鍵途徑是透過溶酶體外膜上的6-磷酸甘露糖 (mannose-6-phosphate, M6P) 受體。第一代ERT藥物alglucosidase alfa對M6P受體親和力低，因此療效有限，多數使用alglucosidase alfa治療後倖存的嬰兒型龐貝氏症病人通常會在隨後幾年中出現漸

進性肌肉病變。第二代ERT藥物avalglucosidase alfa與第一代藥物製造方式相同，用於提供外源性GAA酵素。與第一代alglucosidase alfa相比，Avalglucosidase alfa進行了結構上的修改，結合了約7個六甘露糖 (hexamannose)，每個六甘露糖結構包含兩個末端M6P，並透過M6P與氧化唾液酸分子上的殘基 (oxidized sialic acid residues) 形成穩定的雙糖鍵結 (bis-M6P)，增加了M6P含量約15倍，增進與細胞表面的M6P受體親合度，以提高骨骼肌中GAA酵素的活性和組織中肝醣清除。

Avalglucosidase alfa的一項多國、多中心、隨機分派、雙盲的第三期臨床試驗 (COMET trial) 主要分成兩個階段，第一個階段為49週的雙盲試驗，第二階段為開放性延伸試驗 (open-label extension period)。試驗收案對象為3歲以上，經確認為GAA酵素缺乏，或含兩種已確認的致病性GAA遺傳變異的龐貝氏症病人。第一階段COMET試驗共計收納100位受試者，隨機分派至avalglucosidase alfa組 (51位) 或alglucosidase alfa組 (49位)。其主要療效指標為基期至第49週之直立姿勢用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 占預期值百分比 (upright FVC% predicted) 的變化。療效分析結果顯示，試驗第49週時，avalglucosidase alfa組於直立姿勢FVC占預期值百分比相較於基期改善2.89% (標準誤0.88)，而alglucosidase alfa組相較於基期改善0.46% (標準誤0.93)。兩組之組間差異為2.43%，95%信賴區間 (confidence interval, CI) 介於-0.13%至4.99%，其下限未小於預設的臨界值 (-1.1%)，因此統計達到不劣性 ($p=0.0074$)，且未證明avalglucosidase alfa優於alglucosidase alfa組 ($p=0.063$)。其餘次要療效指標亦未控制多重檢定，僅呈現其分析數據。在安全性方面，avalglucosidase alfa組常見不良事件為鼻咽炎 (24%)、背痛 (24%)、頭痛 (22%)；而alglucosidase alfa組常見不良事件為頭痛 (33%) 與鼻咽炎 (25%)；僅有alglucosidase alfa組的受試者因不良事件或死亡而退出試驗。幾乎所有受試者於治療中出現抗藥抗體。

第二階段COMET開放性延伸試驗中接續進行的試驗人數為第一階段接受avalglucosidase alfa的51位受試者，以及44位接受alglucosidase alfa的受試者。原先使用alglucosidase alfa的受試者轉成使用avalglucosidase alfa，而

原先使用avalglucosidase alfa則維持不變。於試驗第97週的分析顯示，FVC占預期值百分比變化，於第一階段使用avalglucosidase alfa組增加 $2.65 \pm 1.05\%$ 、alglucosidase alfa組增加 $0.36 \pm 1.12\%$ ；六分鐘步行距離變化 (6-minute walk test, 6MWT)，於第一階段使用avalglucosidase alfa組增加 18.60 ± 12.01 公尺、alglucosidase alfa組增加 4.56 ± 12.44 公尺。在這第二階段開放性延伸試驗中，繼續avalglucosidase alfa治療的病人以及從alglucosidase alfa轉用的病人，證明了積極的臨床維持結果，且沒有觀察到新的安全問題。

Avalglucosidase alfa的建議劑量為 (一) 嬰兒型龐貝氏症：每兩週一次靜脈輸注40 mg/kg；(二) 晚發型龐貝氏症：體重 ≥ 30 公斤的病人每兩週一次靜脈輸注20 mg/kg，體重低於30公斤的病人建議每兩週一次靜脈輸注40 mg/kg。常見副作用包括頭痛、疲勞、腹瀉、噁心、關節痛、頭暈、肌肉疼痛、瘙癢、嘔吐、呼吸困難、紅斑、感覺異常和蕁麻疹等。嚴重反應包括過敏性反應 (anaphylaxis) 和輸注相關反應 (infusion-associated reactions) 如呼吸窘迫、寒顫和發燒。因此，投予avalglucosidase alfa前，考慮先以抗組織胺藥物、退燒藥以及/或皮質類固醇進行治療前投藥。對液體容積過載或心肺功能受損的病人可能有發生嚴重急性心肺衰竭的風險。

Avalglucosidase alfa於2021年獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 批准，臺灣食品藥物管理署則於2022年1月21日新增該藥為罕見疾病防治及藥物之品項，其適應症為六個月以上龐貝氏症病人的長期酵素替代療法，提供此類病人新的用藥選擇。健保給付條件為六個月以上嬰兒型龐貝氏症 (未滿1歲前發病) 或晚發型龐貝氏症 (滿1歲後發病)，包括出現肌肉無、心室肥大、肌酸激酶升高、或肌肉切片顯示有肝醣堆積者。

參考文獻：

1. Diaz-Manera J, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20:1012-26.
2. Kishnani PS, et al. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease after 97 weeks: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2023;80:558-67.