



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11月
第34卷第11期

主編：周千溼 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

藥品新知

Drug Update

Esketamine鼻噴劑用於成人重鬱症

童聖鈞

重鬱症 (major depressive disorder, MDD) 是一種慢性、反覆發作的精神疾病，致病機轉至今尚不明確，可能與腦細胞突觸間隙神經傳導物質失調有關，如正腎上腺素 (norepinephrine)、血清素 (serotonin)、多巴胺 (dopamine) 與麩胺酸 (glutamine) 等。目前治療藥物包括選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、正腎上腺素與血清回收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、多巴胺與正腎上腺素回收抑制劑 (dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors, DNRI)、血清素調節劑 (serotonin modulators) 等。雖然目前針對重鬱症的治療有多種藥物選擇，但過去研究指出仍有約三成病人，經過兩種以上的抗憂鬱藥物治療，仍無法有效緩解症狀。

Esketamine為ketamine的左旋鏡像異構物，是一種非選擇性N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體拮抗劑。透過受體的拮抗作用，esketamine與NMDA受體結合後可促進麩胺酸釋出，使 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受體刺激作用增強，繼而提高神經滋養作用，進而促使涉及情緒與情感行為調節之大腦區域中的突觸功能恢復。Esketamine經鼻腔投藥20至40分鐘後達到最高血中濃度，主要在肝臟經CYP2B6和CYP3A4代謝成noresketamine，平均藥物半衰期約為7-12小時。Esketamine鼻噴劑屬於第三級管制藥，2022年1月我國

食藥署核准esketamine鼻噴劑與口服抗憂鬱藥品併用，治療重鬱症且出現急性自殺想法或行為之成人憂鬱症狀，本品目前屬於自費治療，並未納入健保給付。

在兩個第三期隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照研究 (SUI3001與SUI3002，兩試驗研究設計完全相同，但在不同國家進行收案) 中，針對孟艾氏憂鬱量表 (Montgomery-Asberg depression rating scale, MADRS，分數越高代表憂鬱症狀嚴重程度越高) 總分大於28分之MDD，並有活躍之自殺想法與意圖的成人進行esketamine鼻噴劑的療效評估。病人在接受抗憂鬱藥物治療的同時，分別使用esketamine鼻噴劑84 mg或安慰劑鼻噴劑每週兩次，治療4週。投予第一劑之後，對無法耐受84 mg劑量的病人，可降低後續劑量至56 mg。完成4週治療期之後，繼續追蹤至第90天。主要療效指標為投予第一劑後第24小時的MADRS總分相較於基礎期的變化。結果顯示相較於安慰劑鼻噴劑組，抗憂鬱藥物治療併用esketamine鼻噴劑在SUI3001與SUI3002兩個試驗中，主要療效指標均呈現出具統計意義的較優性，可在第一劑治療後的第24小時快速降低MADRS總分。次要療效指標為投予第一劑後第24小時的CGI-SS-r評分的變化 (CGI-SS-r的評分範圍為0至6分，評分越高表示自殺想法與行為越嚴重)。在SUI3001與SUI3002試驗中，抗憂鬱藥物治療併用安慰劑組與併用esketamine鼻噴劑

組在投藥後第24小時的CGI-SS-r分數皆有下降，代表在自殺想法與行為的嚴重程度上皆有改善，但兩個組改善程度並沒有顯著差異。

在使用口服抗憂鬱藥物併用esketamine鼻噴劑治療的病人中，最常見的不良反應（發生率 $\geq 5\%$ 且至少為安慰劑鼻噴劑加口服抗憂鬱藥物治療組的2倍）為解離、頭暈、鎮靜、血壓升高、感覺遲鈍、嘔吐、欣快情緒及眩暈。Esketamine鼻噴劑最常見的精神影響為解離/知覺改變（包括時間、空間扭曲以及錯覺），發生率約61-84%，其次為失現實感及失自我感，也可能會發生延遲性或延長性的鎮靜反應。故病人在每次療程都必須由健康照護人員監測至少2小時，確認病人臨床狀態穩定才能離開醫療院所。血壓升高的現象會在投予esketamine鼻噴劑後約40分鐘達到頂點，並可能持續約4小時。故投予esketamine鼻噴劑之前應先評估血壓，對投予前已有基礎血壓升高現象的病人（收縮壓 >140 mmHg，舒張壓 >90 mmHg），應考慮個別病人的風險與治療效益後，再決定是否使用。另外如果血壓或顱內壓升高會構成嚴重風險之病人，如腦出血病史、動脈瘤疾病、動靜脈畸形等，切勿使用。投予esketamine鼻噴劑後應監測血壓至少2小時，對出現高血壓危象（如胸痛、呼吸短促）或高血壓性腦病變症狀（如突然嚴重頭痛、視覺障礙、癲癇發作、意識減弱或局部神經缺損）的病人，應立即轉送急診照護。由於

esketamine鼻噴劑可能會導致噁心及嘔吐的副作用，因此應囑咐病人在投藥前至少2小時不要進食，且在投藥前至少30分鐘不要飲用液體。另外使用esketamine鼻噴劑可能有濫用和身心依賴的風險，使用時必須確認病人在治療之前與治療期間是否出現濫用與依賴的徵兆（如渴望使用藥物、有覓藥行為、或延長用藥時間會引起身體不適等）。若先前曾濫用酒精、處方藥或娛樂性藥物或對這些物質產生依賴，將可能增加濫用與誤用的風險。

針對患有中至重度MDD並有活躍之自殺想法與意圖的成人，口服抗憂鬱藥物併用esketamine鼻噴劑在24小時內可顯著改善憂鬱症狀。一般口服抗憂鬱藥品給藥後約需4-6週才能發揮效果，而esketamine鼻噴劑與目前重鬱症治療藥品機轉不同，使用藥品後24小時內憂鬱症狀顯著降低，可作為重鬱症且出現急性自殺想法或行為之成人輔助藥物治療的選擇。

參考文獻：

1. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m13191.
2. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:22-31.

藥品新知

Drug Update

Safinamide用於帕金森氏症治療

黃冠慈

帕金森症候群 (parkinsonism) 可分為典型帕金森氏症、非典型帕金森氏症及次發性帕金森氏症。其中典型帕金森氏症佔70-80%，是最常見的類型，又稱作帕金森氏病 (parkinson disease, PD) 或原發性帕金森氏症，通常給予左

旋多巴 (L-dopa) 可獲得顯著療效；非典型帕金森氏症因致病機轉複雜且尚未明確，目前尚無良好治療藥物，如多重系統退化症 (multiple system atrophy, MSA)、進行性上眼神經核麻痺症 (progressive supranuclear palsy, PSP)、皮質基底

核退化症 (corticobasal degeneration, CBD)、路易體失智症 (dementia with Lewy bodies)。次發性帕金森氏症可能源於外在因素如毒素、藥物、感染或血管性因素所導致。

PD的治療一般會評估其動作症狀如動作緩慢、靜止性顫抖、肢體僵硬與步態不穩進行藥物調整，根據2018年臺灣動作障礙學會發表之PD治療建議，早期PD若動作症狀尚輕微、未影響生活功能，可單用MAO-B抑制劑如selegiline、rasagiline。若動作症狀已影響生活功能，建議使用L-dopa或多巴胺促效劑 (dopamine agonist, DA)，其中 $\leq 60-65$ 歲者可優先選擇DA， $> 60-65$ 歲者可優先選擇L-dopa，若增加藥品劑量後效果不足或無法耐受副作用可併用L-dopa與DA。然而長期使用L-dopa易產生運動功能波動如開關現象 (on/off phenomenon) 與藥效減退 (wearing-off)。開關現象即L-dopa血中濃度落在治療區間時能有效控制動作症狀 (on-time)，但血中濃度低於治療區間時會出現肌張力不全 (off-time)，血中濃度達頂峰時則產生異動症。藥效減退則指投予單次劑量後on與off時間間隔縮短。治療目標為不增加異動症的情況下增加病人的on-time，改善方式包含使用緩釋劑型L-dopa、降低L-dopa單次劑量並縮短給藥間隔，或併用輔助藥物以減緩L-dopa代謝，如MAO-B抑制劑、COMT抑制劑 (如entacapone、opicapone、tolcapone)、脫羧酶抑制劑 (如carbidopa、benserazide等)。Safinamide為高選擇性之可逆性MAO-B抑制劑，能減少腦內多巴胺的降解以維持多巴胺濃度，亦可抑制glutamate過度釋放引起之神經毒性，臨床試驗顯示可有效改善PD病人於L-dopa治療下引起之藥效漸退現象。臺灣已於110年5月核准safinamide於治療PD病人使用L-dopa引起之藥效漸退現象，並於111年3月1日通過健保給付。

美國FDA核准safinamide (Equfina[®]，愛可穩，50 mg/tab) 是基於兩項隨機、雙盲之三期臨床試驗。兩項試驗均納入持續使用L-dopa且有運動功能波動現象之PD病人，第一項試驗隨

機分派給予口服safinamide 50 mg/day、100 mg/day或安慰劑持續24週，結果顯示50 mg/day組無惱人異動症之on-time每日平均增加1.37小時，100 mg/day組為1.36小時，兩組均顯著優於安慰劑 ($p < 0.05$)，且兩種劑量間未有顯著差異；另一項試驗則隨機分派給予口服safinamide 50 mg/day或安慰劑持續24週，並針對可耐受50 mg/day者於2週後調升劑量至100 mg/day，結果顯示使用safinamide者無惱人異動症之on-time每日平均增加1.42小時，亦顯著優於安慰劑 ($p < 0.001$)。Safinamide常見藥品不良反應有異動症 (17-21%)、血壓升高 (5-7%)、噁心 (6%)，但試驗顯示與安慰劑無顯著差異。

在腸道中tyramine代謝由MAO-A主導，safinamide對MAO-B與MAO-A之選擇性為1000:1，其他MAO-B抑制劑如rasagiline則為103:1。由於safinamide對MAO-B之選擇性較其他MAO-B抑制劑高，故safinamide與含tyramine食物併用時，較不易引起食物藥物交互作用引發高血壓危象。此外，由於safinamide主要經肝臟代謝，中至重度肝功能不全者藥品暴露量將增加80%以上，故中度肝功能不全者 (Child-Pugh class B) 最大劑量為50 mg QD，重度肝功能不全者 (Child-Pugh class C) 為使用禁忌。

綜合上述，safinamide用法為與L-dopa製劑併用，建議劑量為口服50 mg QD，兩週後可增至100 mg QD，健保給付規定為每日限用50 mg，若需使用100 mg須於病歷上記載理由。

參考文獻：

1. 臺灣動作障礙學會。臺灣動作障礙學會帕金森病治療建議 (2018年版本)。臺灣動作障礙學會，2018。
2. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29:229-37.
3. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:216-24.

表、本院現有之MAO-B抑制劑

學名	Safinamide	Rasagiline
英文商品名	Equfina®	Rakinson®
中文商品名	愛可穩	律莎
劑型含量	Tab 50 mg	Tab 1 mg
TFDA核准之適應症	PD病人使用L-dopa引起之藥效漸退現象	PD
藥理機轉	MAO-B抑制劑、抑制glutamate過度釋放引起之神經興奮性毒性	MAO-B抑制劑
用法與用量	PO。併用L-dopa，起始劑量50 mg QD，兩周後可調升至維持劑量100 mg QD	PO。併用L-dopa時，起始劑量0.5 mg QD，維持劑量1 mg QD PO。單用或併用L-dopa以外之PD治療藥品時，1 mg QD
肝功能劑量調整	1. 中度肝功能不全者 (Child-Pugh class B)：最大劑量50 mg QD 2. 重度肝功能不全者 (Child-Pugh class C)：不應使用	1. 輕度肝功能不全 (Child-Pugh class A)：最大劑量0.5 mg QD 2. 中至重度肝功能不全者 (Child-Pugh class B、C)：不應使用

用藥新警訊

Medication Watch

2024年9月藥物安全警訊

許櫻寶、王苾如、何沁沁

表、美國FDA發布藥物安全警訊

日期	摘要	說明
9/12	美國FDA警告更年期熱潮紅治療藥物fezolinetant (Veozah®)可能導致罕見但嚴重的肝損傷，若出現肝損傷徵兆和症狀應立即停藥。	Fezolinetant (Veozah®) 於2023年5月獲得美國FDA核准用於改善更年期引起的中度至重度熱潮紅的頻率和嚴重程度，屬neurokinin 3 (NK3) 受體拮抗劑，藉由阻斷neurokinin B (NKB) 與 kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) 神經元結合以調節體溫中樞之神經活性。常見副作用包括胃痛、腹瀉、睡眠障礙及背痛等，美國FDA審查一例上市後嚴重肝損傷病例，個案服藥後40天內出現疲勞、噁心、瘙癢、眼睛和皮膚發黃、淺色糞便和深色尿液等症狀，且肝功能指數 (ALT、AST、ALP、總膽紅素) 大幅上升，停藥後症狀獲得緩解及肝功能指數逐漸恢復正常。美國FDA要求，應於仿單現有肝功能指數升高警語並要求進行肝功能指數之外，增加肝損傷風險警語。美國FDA提醒醫療人員，處方前應先安排肝功能檢測，用藥前若ALT、AST及總膽紅素超過正常值上限2倍，不可給藥。開始治療後的前三個月每月追蹤一次，後續於第6個月和第9個月進行檢查，用藥後若ALT、AST超過正常值上限5倍，或ALT、AST超過正常值上限3倍且總膽紅素超過正常值上限2倍，則應停藥；若ALT、AST超過正常值上限3倍，但總膽紅素低於正常值上限2倍，則應增加監測頻率。應主動告知病人治療期間可能出現肝功能指數升高以及罕見但嚴重的肝損傷風險，並建議病人需要定期進行肝功能指數監測。美國FDA並呼籲病人若在治療期間出現前述黃疸、腹脹、右上腹痛等疑似肝損傷徵兆和症狀，應立即停藥並盡速就醫，以避免肝損傷持續惡化，及提高後續肝功能恢復正常之可能。本藥國內尚未取得藥品許可證。