

臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：陳適安 總編輯：陳秀美

編輯：朱裕文、劉兆鴻、董侑淳、張家媚、鄭景耀、賴苡瑄

地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

專題報導

卓飛症候群 Dravet syndrome 之藥物治療

張家媚 藥師

前言

卓飛症候群(Dravet syndrome, DS)是一種基因變異造成的嚴重癲癇腦病變，又稱為嬰兒重度肌陣攣癲癇 (Severe myoclonic epilepsy in infancy)，屬於難治的頑固性癲癇。此疾病在 1978 年由法國小兒神經科醫師 Charlotte Dravet 發現，1989 年正式列入國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy, ILAE)之癲癇分類，並於 2001 年 ILEA 將嬰兒重度肌陣攣癲癇正式更名為 “Dravet Syndrome”。臺灣則於 2018 年將其納入罕病。發生率約為二萬二千至四萬分之一，統計至 2024 年 10 月為止，臺灣被診斷為 DS 有 120 例[1]。大多數病人在出

生後 6 至 8 個月會發生第一次癲癇，病人 20 歲以前的死亡率高達 20%，主要死因是癲癇猝死 (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)。

病理與致病機轉

DS 病人癲癇主要與 SCN1A 基因 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 gene)發生突變有關，人體內有一對 SCN1A 基因，90%的 DS 病人為帶有一正常 SCN1A 基因與一突變的 SCN1A 基因，因而造成 SCN1A 單套基因之功能不足 (SCN1A 功能減少 50%) [3]。癲癇發作原

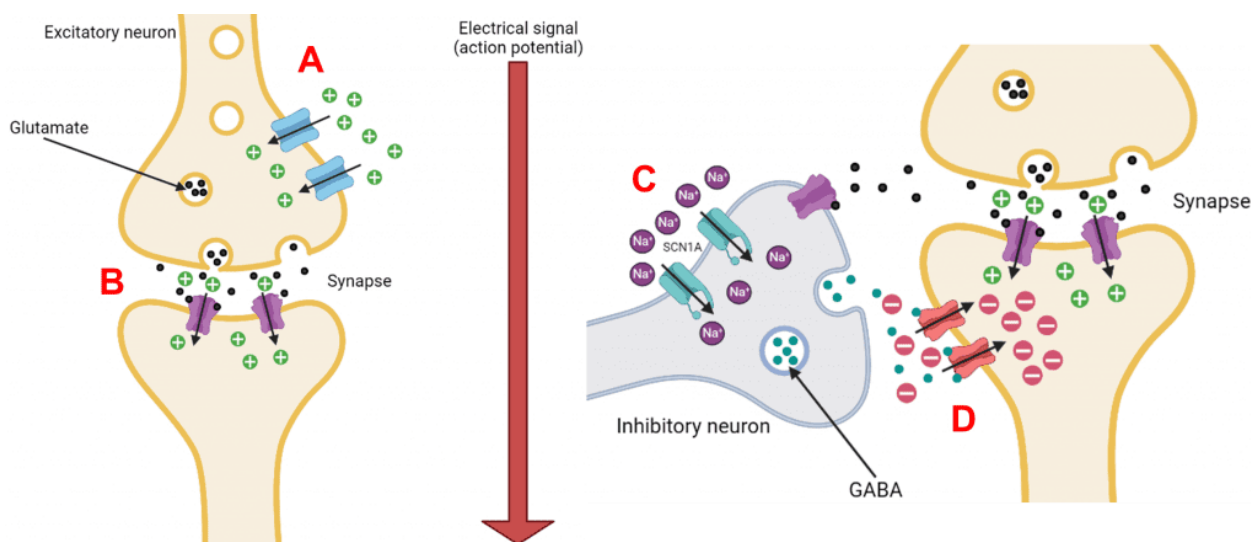


圖 1. Dravet syndrome 癲癇發作之致病機轉

資料來源：Epilepsy Awareness: A spotlight on Dravet Syndrome.

<https://www.porterhousemedical.com/>

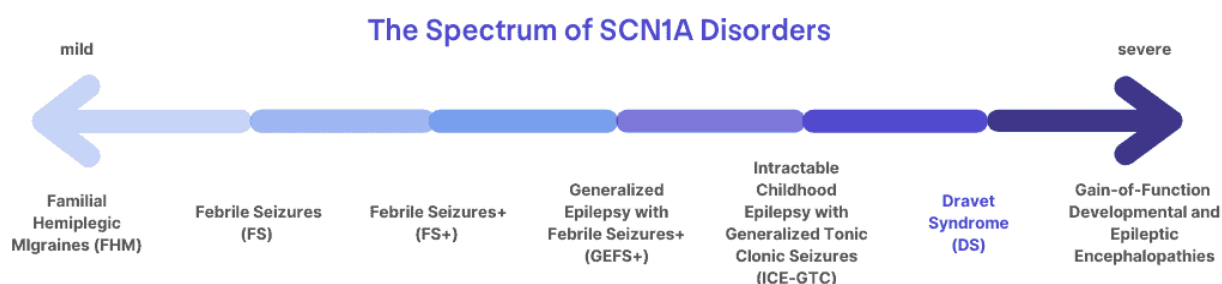


圖 2. Dravet syndrome SCN1A 變異疾病圖譜

資料來源：<https://dravetfoundation.org/>; Ian O Miller, MD, Marcio A Sotero de Menezes, MD. SCN1A-Related Seizure Disorders. Gene Reviews. Silberstein, S.D., Dodick, D.W. (2013). Migraine genetics: Part II. 2013 Sep;53(8):1218-29. doi: 10.1111/head.12169.

因為神經元神經突觸間之 glutamate 濃度過高，導致神經元過度興奮。神經系統內存在抑制性神經元來防止這種情況發生。glutamate 與這些抑制性神經元上的受體結合，導致鈉離子通道打開並發生鈉離子流入（圖 1；C）[4, 5]。此機轉會使「抑制性神經元」活化，而使神經傳導物質 GABA (gamma-aminobutyric acid) 釋放到突觸中 [4]。GABA 與興奮性神經元上的受體結合，會讓負電離子流入並停止神經元活化（圖 1；

D）。

大多數 DS 病人因為 SCN1A 單套基因之功能不足，導致大腦抑制性神經元上的 SCN1A 濃度降低 [5]。這會導致抑制性神經元的活化減少，從而導致 GABA 的釋放減少。因此，興奮性神經元不受抑制而過度興奮，進而導致癲癇發作。但是並非所有 SCN1A 變異的人都是 Dravet syndrome，症狀比較輕的會是家族性偏癱性偏頭痛 (Familial Hemiplegic Migraines) 與熱痙攣

表 1. Dravet Syndrome 病人的臨床症狀與分期[8]

階段	年齡	癲癇發作
一	< 1 歲	- 發作前病人的腦電圖(EEG)與發展與普通人無異。 - 典型的症狀是由發燒引起的全身或單側的強直陣攣發作(febrile tonic-clonic seizure)。 - 癲癇發作時間通常持續 10~15 分鐘，有時會演變成癲癇重積狀態(Status epilepticus, SE)
二	1-5 歲	- 發展遲緩現象逐漸變得明顯 - 需要語言治療師、物理治療師、職能治療師的介入。動作功能的發展上，病人在一歲左右出現共濟失調步態(ataxia)、顫抖(tremor)、6 歲左右出現屈膝步態(crouch gait)的現象；認知發展方面有中度至重度的發展遲緩；精神行為上有固執行為、自閉傾向、強迫性行為、焦慮或攻擊性，需要精神科醫師與諮商師的介入。 - 癲癇發作的頻率上升，開始出現多樣性的其他抽搐型態且對抗癲癇藥物反應差。
三	>5 歲	癲癇發生頻率下降，多發生在晚上睡覺時。成年後則有 Parkinsonism 的症狀，與其不同處在於沒有靜止性顫抖(resting tremor)，可使用 levodopa/carbidopa 來減緩症狀。

(Febrile Seizures)，而較嚴重者則發展為 Dravet syndrome。(圖 2。)[6]

依照基因突變的方式，胺基酸變異的位置及第一次癲癇發作的年齡來預測病人是否會發展成 Dravet syndrome。除了 SCN1A 的變異之外，也有少許 Dravet 病人的基因變異並非發生在 SCN1A，而是突變在其他基因像是(SCN8A、SCN1B、HCN1 等)，這些突變的基因都會使鈉離子通道變異而影響神經元的 GABA 釋放。[7]

臨床症狀

Dravet Syndrome 病人癲癇發作型態發展與病人之行為認知，以及臨床症狀依年齡區分主要分 3 個階段(表 1)，從出生到 1 歲之典型症狀包含持續 10~15 分鐘強直陣攣發作，

嚴重可進展成為癲癇重積狀態 (Status epilepticus)。病人 1-5 歲是外觀與行為開始變化，癲癇發作型態多樣化。當年齡大於 5 歲時，癲癇發生頻率下降，成年後則有 Parkinsonism 的症狀。

出生小於一歲新生兒的 DS 是否可以出現相關臨床症狀進行初步篩檢 (表 2)，得分若 ≥ 6 則建議進行 SCN1A 基因檢測。

治療

DS 為頑固型癲癇，很少病人能達到完全控制癲癇的發作，治療目標為降低病人之癲癇發作頻率及每次發作時間，以減少癲癇對腦部的傷害與併發症。

癲癇治療以藥物為主，因 DS 病人為鈉離子通道變異影響神經元 GABA 釋放，因此

表 2. Dravet Syndrome 臨床症狀篩檢[9]

臨床症狀	分數
出生後≤ 7 個月首次發作	2
癲癇發作次數 ≥ 5 次	3
單側肢體扭曲(Hemiconvulsion)	3
局部癲癇發作(Focal or partial seizure)	1
肌陣攣發作(Myoclonic seizure)	1
每次發作時間> 10 分鐘(Prolonged seizure)	3
熱水誘發癲癇(Hot water-induced seizure)	2
得分加總 ≥6 建議進行 SCN1A 基因檢測	

抗癲癇藥物的選擇以 GABA 相關機轉藥物為主，避免選擇與鈉離子通道機轉相關之藥物[11]。GABA 相關抗癲癇藥物與治療選擇分列如下：第一線藥物為 valproate；第二線藥物建議使用 fenfluramine、stiripentol 與 clobazam；第三線藥物為 cannabidiol；第四線藥物為 topiramate。輔助治療可併用 levetiracetam、brivaracetam、zonisamide、ethosuximide 或 perampanel。DS 病人的癲癇具有多種形式，針對不同類型的癲癇藥物選擇包括(1)局部或全身性癲癇發作建議使用 valproate, stiripentol, 與 fenfluramine；(2)小發作選擇 valproate 與 ethosuximide；(3)肌陣攣發作可選擇 valproate。

當藥物治療與生活型態的改變依舊無法有效控制疾病時，才會考慮是否植入迷走神經刺激器 (Vagus nerve stimulation, VNS)，因為其效果有限，僅能減少癲癇不到 50%。

基因治療尚未普及，治療模式為使用載體植入正常的基因，但是因為 SCN1A 的基因片段太大且目標為腦部，大大增加了基因治療的困難度，多數仍在實驗階段。目前已

在臨床試驗的基因治療方式為 STK-001，主要針對帶有一個正常基因及一個變異基因的病人，促進其正常基因產生更多正常的鈉離子通道的神經元來治療 Dravet syndrome [12-14]。

結論

Dravet syndrome 的病人隨著疾病的進展很難達到完全控制癲癇的發作，併發症也會越來越嚴重，需要跨領域醫療人員同時介入。日常生活方面須避免誘發癲癇的因素，包括熱刺激(例如發燒、激烈活動、洗熱水澡使體溫升高)都有可能引發癲癇，以及光刺激與規則性刺激。需紀錄每次癲癇的發作、協助病人制定癲癇緊急處置流程、監測藥物副作用。期待未來基因治療的問世，最終達成疾病治癒，提升生活品質。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署 113 年 10 月罕見疾病通報個案統計表 . (2024.12.02) https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/18554/File_25133.pdf
2. Liu Y, Lopez-Santiago LF, Yuan Y, et al. Dravet syndrome patient-derived neurons suggest a novel epilepsy mechanism. *Ann Neurol*. 2013 Jul;74(1):128-39.
3. Ding J, Li X, Tian H et al. SCN1A mutation – beyond Dravet syndrome: A systematic review and narrative synthesis. *Front Neurol*. 2021; 12: 743726.
4. Escayg A and Goldin AL. Sodium channel SCN1A and epilepsy: Mutations and mechanisms. *Epilepsia*. 2010; 51 (9): 1650–1658.
5. Du J, Simmons S, Brunklaus A, et al. Differential excitatory vs inhibitory SCN expression at single cell level regulates brain sodium channel function in neurodevelopmental disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020; 24: 129–133.
6. Brunklaus A, Pérez-Palma E, Ghanty I, Xinge J, et al. Development and Validation of a Prediction Model for Early Diagnosis of *SCN1A*-Related Epilepsies. *Neurology*. 2022 Mar 15;98(11):e1163-e1174.
7. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, et al. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58(11):1807-1816.
8. Danielle M A, and FRCPC.Fabio A. Dravet syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis. UpToDate 2024.6.19. <https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis/print>
9. Hattori, J., Ouchida, M., Ono, J., et al. A Screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*,2007; 49(4), 626-633.
10. Andrade DM, Berg AT, Hood V, et al. Dravet syndrome: A quick transition guide for the adult neurologist. *Epilepsy Res*. 2021; 177:106743
11. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761.
12. Colasante G, Lignani G, Brusco S, et al. dCas9-Based Scn1a Gene Activation Restores Inhibitory Interneuron Excitability and Attenuates Seizures in Dravet Syndrome Mice. *Mol Ther*. 2020;28(1):235-253.
13. Yamagata T, Raveau M, Kobayashi K, et al. CRISPR/dCas9-based Scn1a gene activation in inhibitory neurons ameliorates epileptic and behavioral phenotypes of Dravet syndrome model mice. *Neurobiol Dis*. 2020; 141:104954.
14. Wengert ER, Wagley PK, Strohm SM, et al. Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output (TANGO) of SCN1A Rescues Parvalbumin Interneuron Excitability and Reduces Seizures in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *Brain Res*. 2021; 1775:147743.



新藥介紹

Vadadustat (Vafseo[®])

鄭景耀 藥師

前言

腎性貧血是慢性腎臟病常見併發症，通常是由多重因素所導致，主因為慢性腎臟病導致紅血球生成素(erythropoietin, EPO)製造不足，其他則包括絕對性或功能性鐵缺乏、體內尿毒素蓄積造成紅血球存活期縮短、慢性發炎導致鐵調素(hepcidin)濃度上升(可抑制鐵的吸收與釋放而影響紅血球生成)、營養不良(維生素 B₁₂ 或葉酸缺乏)、或因透析造成血液流失等。世界衛生組織 (World Health Organization , WHO) 定義貧血為成年男性血紅素(hemoglobin, Hb)<13.0 g/dL，女性 Hb<12.0 g/dL[1]。根據美國健康照護系統統計，腎性貧血的盛行率約 20%，為影響病人住院和死亡率的原因之一[2]；而隨著病情進展，不僅影響病人生活品質、加速腎功能惡化，更可能增加死亡風險與醫療成本。

給予紅血球生成刺激劑(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) 與輸血是治療腎性貧血的主要治療方式。2020 年，美國接受血液透析和腹膜透析治療的腎衰竭病人的 ESAs 使用率分別為 78.2% 和 60.4% [3]。自 1989 年起使用重組人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)

以來，慢性腎臟疾病病人的輸血需求大幅減少。儘管與安慰劑相比，使用 ESAs 治療貧血可改善身體功能，但使用 ESAs 提高血紅素濃度可能增加中風、血管血栓形成、甚至全因死亡的風險[4, 5]。基於這些安全問題，開發更安全的替代藥物來治療腎性貧血則成為未來發展方向。

Vadadustat 是一種口服的缺氧誘導因子-脯胺酸羧化酶抑制劑(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHIs)，可穩定 HIF 活性及刺激內源性紅血球生成素產生、增強鐵轉運並以劑量依賴性方式增加血紅素濃度[6]。美國 FDA 於 2024 年 3 月 27 日核准可使用於治療已接受透析至少 3 個月的成年人因慢性腎臟病引起貧血的口服藥物。

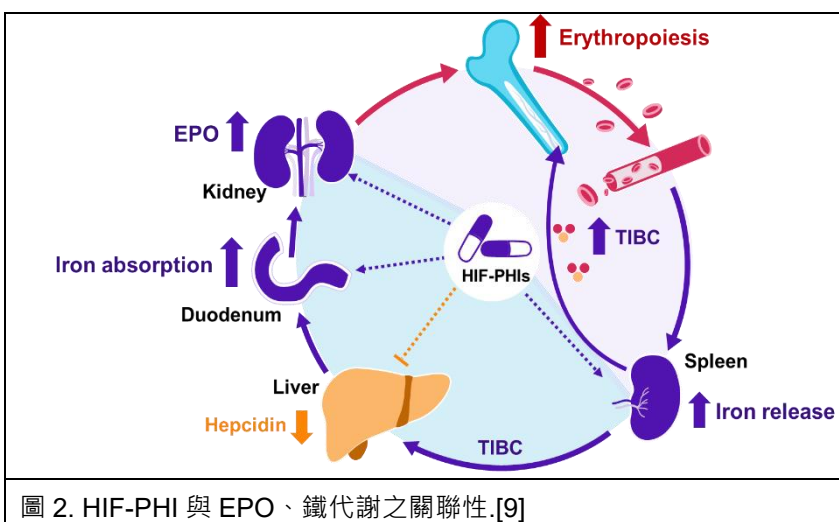
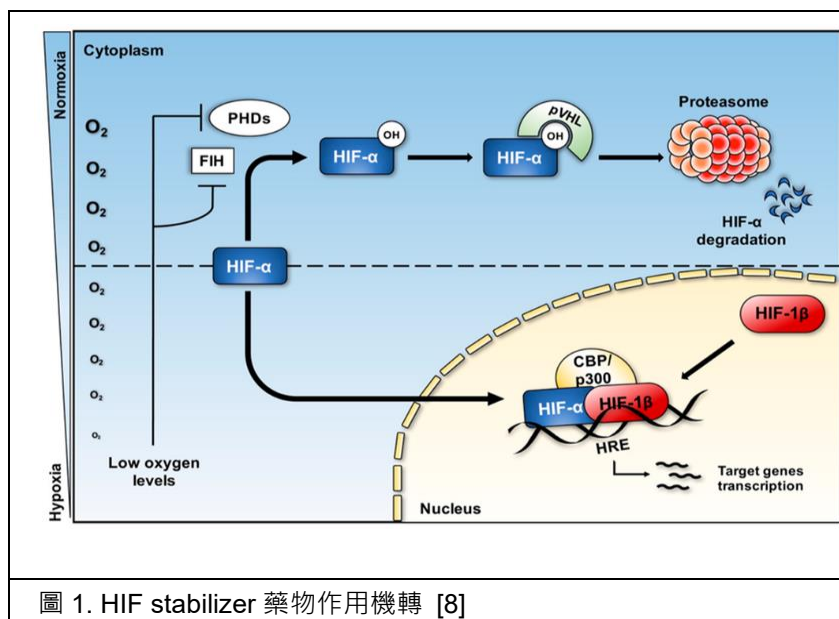
缺氧誘導因子-脯胺酸羧化酶抑制劑(HIF-PHIs)之作用機轉

「缺氧誘導因子(hypoxia-inducible factor, HIF)」是由 2019 年諾貝爾生理醫學獎得主美國波士頓 Dana-Farber Cancer Institute 的 William G Kaelin 博士，巴爾的摩 Johns Hopkins University 的 Gregg L.

Semenza 博士，與英國牛津 Francis Crick Institute 的 Peter J. Ratcliffe 博士共同發現，它會影響製造 EPO 基因的轉錄，此機轉在 EPO 不足的貧血治療上扮演重要角色。

當人體缺氧時，細胞中缺氧誘導因子 1 (HIF-1) 濃度會升高以調節基因活化，增加 EPO 的製造，改善缺氧情況；而當人體在氧氣充足環境下，HIF-1 則會被缺氧誘導因子脯氨酰羧化酶 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase, HIF-PH) 分解，使得 EPO 製造下降。缺氧誘導因子脯氨酰羧化酶抑制劑 HIF-PHIs) 則可穩定 HIF-1 活性，促進紅血球生成，也可抑制鐵調素 (hepcidin) 分泌，增加腸道鐵吸收及體內儲鐵的利用[7]。

HIF-1 由 HIF-1 α 與 HIF-1 β 兩個不同且各自可和 DNA 結合的轉錄因子所組成(圖 1)，HIF-1 α 能感測氧氣濃度。當細胞處在正常氧氣濃度時，HIF-1 α 蛋白質會被脯氨酰羧化酶 (prolyl-hydroxylase) 作用，在兩處脯氨酰氨基酸 (proline) 的位置上「安裝上」羧基 (—OH; hydroxyl group)，此反應稱為脯氨酰羧化作用 (prolyl-hydroxylation)。被脯氨酰羧化後的 HIF-1 α 蛋白質會發生結構上改變，而與 von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白質結合。一旦結合，VHL 能進一步把泛素 (ubiquitin) 結合於 HIF-1 α 結構，導致其被泛蛋白化



(ubiquitylated)而被降解，從而降低 HIF 的活性。反之當細胞處在缺氧環境下時，無羧基可提供 HIF-1 α 進行脯氨酰羧化，VHL 蛋白質無法辨識 HIF-1 α 並進行泛蛋白化而無法降解。因此 HIF-1 α 濃度在細胞質中逐漸升高而達到作用濃度。穩定的 HIF α 會轉移到細胞核中，並與 HIF β 形成異二聚體。異二聚體與缺氧反應元素 (hypoxia-response elements, HREs) 結合並誘導氧調節基因的轉錄，包括與紅血球生成 (erythropoiesis) 和鐵代謝 (iron metabolism) 相關的基因，進而提高內源性 EPO 的生成，改善鐵的可用性，並

降低鐵調素(hepcidin)的濃度[8]。(圖 2)

目前已有 6 個 HIF-PHIs 在不同國家或地區獲得上市許可，用於治療慢性腎性貧血，包括 daprodustat、desidustat、enarodustat、molidustat、roxadustat、vadadustat 等。在 2023 年 7 月 vadadustat(Vafseo®，衛復守®)為第一個獲得衛福部食藥署 (TFDA) 核准用於治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血的口服 HIF-PHIs 藥物。

臨床試驗

Vadadustat 過去曾因安全性問題，被 FDA 拒絕核准用於治療慢性腎臟病引起的貧血，主要是擔憂非透析病人群體的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE) 未能達到非劣效性，透析病人血管通路血栓導致血栓栓塞事件風險增加，以及藥物引起的肝損傷風險。

之後，美國 FDA 核准主要是基於 INNO2VATE 臨床試驗的療效和安全性數據，其包括兩項隨機開放性、不劣性之三期臨床試驗[10]，共有 3923 名受試者隨機分別投予 vadadustat 或 darbepoetin alfa，評估 vadadustat 與 darbepoetin alfa 對於貧血且已透析治療之慢性腎臟病病人的安全性和有效性。人體試驗結果顯示，vadadustat 可將血紅素濃度維持在目標範圍之效果與 darbepoetin alfa 相當。在安全性方面，vadadustat 組首次發生主要心血管事件(MACE)發生率為 18.2%，而 darbepoetin alfa 組為 19.3%。Vadadustat 組中嚴重不良事件的發生率為 49.7%-55.0%，而 darbepoetin alfa 組則為 56.5%-58.3%，兩者

的安全性相似。常見副作用(>10%)包括血栓栓塞事件 (13.7%)、腹瀉 (12.7%) 和高血壓 (11.1%)。

藥物動力學

Vadadustat 的口服吸收不受食物影響，服藥後約 2~3 小時達到血中最高濃度；與血中蛋白結合率大於 99.5%，在肝臟代謝主要經由 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶 (UGT) 酵素代謝成 O-glucuronide 結合物，此代謝物不具活性；在需透析(dialysis-dependent)之慢性腎臟病病人(DD-CKD)體內的 vadadustat 半衰期為 9.2 小時。

劑量與用法

1. 成人起始劑量為每日一次口服 300 mg，之後可依據病人情況調整劑量，但最大劑量為每日一次 600 mg。
2. 可隨餐或空腹口服使用，且應完整整顆吞服，不可咀嚼。
3. 可在透析之前、期間或之後任何時間服用。
4. 應在口服鐵質補充劑、主要成分含鐵的藥品或含鐵磷結合劑之前至少 1 小時服用。
5. Vadadustat 可能與多價陽離子形成螯合物，因此應在不含鐵磷結合劑或其他主要成分含多價陽離子 (例如鈣、鎂或鋁) 的藥品之前至少 1 小時或之後至少 2 小時服用。
6. 如果錯過一劑，病人應在同一天想起時儘快服藥，並在隔天的正確時間服用下一劑。病人不應在同一天服用兩倍劑量。

劑量調整

1. 腎功能不全病人不需要調整劑量。
2. 輕度或中度肝功能不全病人，不需要調整劑量；重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的病人不建議使用。
3. 服藥後若出現肝毒性(<1%): ALT 或 AST 升高 > 3 倍正常值上限，且伴隨膽紅素增加 > 2 倍正常值上限，或 ALT 或 AST 持續 > 3 倍正常值上限，則必須停用 vadadustat。

藥物交互作用

1. 併用口服鐵質補充劑 (例如，檸檬酸鐵、硫酸亞鐵、檸檬酸亞鐵鈉)、含鐵的製品、含鐵的磷結合劑 (例如，檸檬酸鐵、羥基氧化蔗糖鐵) 和非含鐵磷結合劑 (醋酸鈣、碳酸 sevelamer) 會降低 vadadustat 的暴露量 (C_{max} 和 AUC)，因而減少 vadadustat 的藥效。
2. Vadadustat 為有機陰離子轉運蛋白 (OAT1/OAT3) 的受質，若與 OAT1 或 OAT3 抑制劑併用如 probenecid、rifampicin、gemfibrozil、teriflunomide，則會使得 vadadustat 的暴露量上升而增加不良反應風險。
3. Vadadustat 為乳癌抗性蛋白 (BCRP) 抑制劑，若與乳癌抗性蛋白 (BCRP) 受質藥物併用 (如 sulfasalazine)，則會使其暴露量增加 4.5 倍，須監測 sulfasalazine 的不良反應。
4. Vadadustat 與 statin 類藥物併用時，會使得 simvastatin 的 AUC 增加約 2 倍，

rosuvastatin 的 AUC 及 C_{max} 增加 2 至 3 倍；若需與 vadadustat 並用，建議 rosuvastatin 的每日最大劑量為 5 mg；simvastatin 起始劑量為 5 mg/day，每日最大劑量小於 20 mg。

5. Vadadustat 可能增加 OAT3 受質的暴露量，故與 OAT3 受質藥物併用時，建議監測併用之 OAT3 受質 (例如，famotidine、furosemide、methotrexate、olmesartan、sitagliptin 和 zidovudine) 的不良反應；可能需要調整這些併用之 OAT3 受質藥物的劑量。

不良反應與注意事項

1. 接受 vadadustat 治療最常見 (> 10%) 的不良反應為腹瀉 (12.7%) 和高血壓 (11.1%)。少見的嚴重不良反應為血栓栓塞事件、ALT/AST 升高、血中膽紅素增加、肝毒性 (<1%) 等。
2. 在開始 vadadustat 治療之前和決定增加劑量時，應先排除其他可能造成貧血的原因，例如是否缺乏維生素 (B₁₂ 或葉酸)、有無代謝性或慢性發炎或出血情形。另外，也應評估鐵質狀態，若血清鐵蛋白 (serum ferritin) 少於 100 mcg/L 或血清運鐵蛋白 (serum transferrin) 飽和度低於 20% 時，應給予鐵質補充。
3. 開始或調整治療時，應每兩週一次監測血紅素濃度直到穩定，之後至少每個月監測一次。開始治療之前、開始治療後六個月內，須每個月監測 ALT、AST 和膽紅素，之後視臨床情況而定。
4. Vadadustat 用於懷孕婦女的資料有限，

懷孕期間最好避免使用。現有的動物藥物動力學資料顯示vadadustat 會分泌到乳汁中，故治療期間不建議哺乳。

5. Vadadustat 具血管新生促進作用可能會讓惡性腫瘤惡化，不建議用於活動性惡性腫瘤病人。
6. 對於增生性糖尿病視網膜病變、黃斑部水腫、濕性老年黃斑部病變、視網膜靜脈阻塞等病人，血管新生促進作用可能造成視網膜出血。

結論

Vadadustat 是一種新型口服缺氧誘導

因子-脯胺酸羧化酶抑制劑(HIF-PHIs)，可刺激內源性紅血球生成素產生、增強鐵轉運並以劑量依賴性方式增加血紅素濃度，可改善腎性貧血並降低外源性紅血球生成刺激劑(ESAs)可能發生之 MACE 風險。醫師與藥師在病人開始 vadadustat 治療前和決定增加劑量時，需留意相關注意事項；而藥師在病人首次使用時也需給予用藥指導，以確保腎性貧血治療效果與藥物安全。

參考文獻

1. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organization technical report series*. 1968;405:5-37.
2. Lamerato L, James G, van Haalen H, Hedman K, Sloan JA, Tang A, et al. Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. *BMC Nephrology*. 2022;23(1):166.
3. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2022 (<https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022>).
4. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010;55:519-534.
5. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
6. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92:306-312.
7. Pan S-Y, Chiang W-C, Chen Y-M. The journey from erythropoietin to 2019 Nobel Prize: Focus on hypoxia-inducible factors in the kidney. *Journal of the*

- Formosan Medical Association*. 2021;120(1,part):60-7.
8. Laura D' Ignazio; Batie, Michael; Rocha, Sonia. *Biomedicines; Basel* Vol. 5, Iss. 2, (2017): 21.
 9. Qiyan Zheng 1, Pingna Zhang 2, Huisheng Yang, et al. Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors versus erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism and inflammation in patients undergoing dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023, 11;9(4):e15310.
 10. Susan K Paulson 1, Jimena Martinez 1, Rishikesh Sawant, et al. Effect of Phosphate Binders and a Dietary Iron Supplement on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(4):475-485.



藥品資訊

用藥安全資訊

賴苡瑄 藥師

一、含 metoclopramide 成分藥物用於兒童應注意使用劑量並密切監測相關神經學不良反應[1]

Metoclopramide(本院品項 Primperan inj 10mg/2mL 腹寧朗注射液)於新生兒的清除時間較長，可能造成血中濃度過高，使用 metoclopramide 藥品相關的不良反應在兒童族群中較成人更容易發生，故使用於小於 18 歲之族群應注意以下事項：

- (一) 應從低劑量作為起始劑量，再慢慢提高至最低有效劑量。
- (二) 治療期間應密切監測，如出現肌張力不全 (dystonia) 或錐體外路徑反應 (extrapyramidal reaction)，應立即停藥。

二、BCG 疫苗新增需經醫師評估在接種之情況[2]

仿單中「禁忌症」段落處新增：若嬰兒曾於子宮內暴露於免疫抑制治療（如腫瘤壞死因子阻斷劑），建議應衡量可能的效益與風險，再決定是否接種疫苗。

三、應對使用含 glatiramer acetate 成分藥物可能產生之嚴重過敏性反應提高警覺[3]

近日歐盟 EMA-PRAC 評估復發型多發性硬化症用藥 glatiramer acetate(本院品項 Copaxone inj 40mg/1mL 柯珮鬆注射液 40 毫克)之嚴重過敏性反應(anaphylactic reactions)風險後，認為該藥品在治療開始後仍可能發生延遲性嚴重過敏性反應，故醫療人員應注意以下事項：

- (一) Glatiramer acetate 具有嚴重過敏性反應的風險，在治療開始的數月甚至數年後，仍可能在給藥後短時間內發生，且曾接獲死亡案例。
- (二) 嚴重過敏性反應的初始症狀可能與注射後反應的症狀重疊，若嚴重過敏應給予適當治療並停用 glatiramer acetate。
- (三) 應告知病人及其照護者使用 glatiramer acetate 可能的嚴重過敏性反應風險，若出現嚴重過敏性反應的相關症狀與徵候，應立即尋求醫療協助。

四、使用 GLP-1 受體促效劑類藥品之病人於深度鎮靜的手術可能增加誤嚥和吸入性肺炎的風險[4]

歐洲醫藥管理局(EMA)之藥品安全監視風險評估委員會(PRAC)近日評估使用 GLP-1 受體促效劑與於手術接受全身麻醉或深度鎮靜時誤嚥(aspiration)和吸入性肺炎(aspiration pneumonia)之風險，考量其具延遲性胃排空作用及有臨床試驗和上市後的案例發生，建議採取新的風險管控措施，然而仿單中尚未刊載相關風險等安全資訊，故醫療人員應注意：GLP-1 受體促效劑類藥品具延遲性胃排空作用，病人若接受全身麻醉或深度鎮靜的手術，應考量延遲性胃排空導致胃部內容物殘留，而增加誤嚥和吸入性肺炎的風險，應於處方時告知病人相關風險。

五、正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 的病人禁用 febuxostat。[5]

近日大鼠的藥物動力學模型與模擬數據顯示，口服併用 febuxostat 和 azathioprine / mercaptopurine 時，因 febuxostat 會降低 azathioprine / mercaptopurine 的代謝，導致後者之血中濃度增加，在人體增加約 500% 的 AUC，可能引起嚴重毒性，故仿單註記兩藥不應同時併用。

六、使用含 naltrexone / bupropion 複方減肥藥品的病人可能會拮抗鴉片類藥品的效用[6]

歐盟 EMA 經評估 naltrexone / bupropion 複方藥品(本院品項 Contrave ER tab 8/90mg 康纖芙持續性釋放錠)併用含鴉片類成分藥品的交互作用風險，認為 naltrexone 會拮抗鴉片類藥品的效用，導致鴉片類止痛藥品可能無法有效止痛，故醫療人員應注意以下事項：

- (一)當醫師在為可能接受 naltrexone / bupropion 治療的病人進行緊急手術時，應考量鴉片類藥品可能會有麻醉和術中或術後止痛之療效不足風險。
- (二)Naltrexone / bupropion 併用鴉片類藥品後曾發生罕見危及生命的嚴重不良反應，如癲癇和血清素症候群。
- (三)長期使用鴉片類藥品、鴉片類促效劑(如 methadone)或部分促效劑(如 buprenorphine)、或處於急性鴉片類藥品戒斷的病人不可使用 naltrexone / bupropion，如果懷疑病人正在使用鴉片類藥品，建議於使用 naltrexone / bupropion 治療前進行檢測確認。
- (四)如計畫執行手術，應提醒病人使用 naltrexone / bupropion 併用鴉片類藥品的交互作用風險。預計使用鴉片類藥品，建議先停用 naltrexone / bupropion 至少三天。

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 metoclopramide 成分藥品之風險再評估結果相關事宜。2024/07/16
2. 衛生福利部食品藥物管理署。公告 BCG 疫苗之風險再評估結果相關事宜。2024/08/05
3. 衛生福利部食品藥物管理署。含 glatiramer acetate 成分藥品安全資訊風險溝通表。2024/08/14
4. 衛生福利部食品藥物管理署。GLP-1 受體促效劑類藥品安全資訊風險溝通表。2024/08/19
5. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 azathioprine 、 mercaptopurine 與 febuxostat 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜。2024/08/19
6. 衛生福利部食品藥物管理署。含 naltrexone 及 bupropion 複方成分藥品安全資訊風險溝通表。2024/08/28