



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：葉馨智

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張珮綺

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 10 月第 187 期

本期專題

1. 神經痛治療新藥 Mirogabalin Besylate (Tarlige®)
2. 藥物安全資訊：Amiodarone 長期使用引起肝毒性

神經痛治療新藥 Mirogabalin Besylate (Tarlige®)

撰稿：陳又任藥師；校稿：許舒涵總藥師

壹、前言

根據 NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) 的定義，神經性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一種體感神經系統 (somatosensory system) 受到損傷或者受到疾病損傷影響，常見有糖尿病周邊神經病變 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 引起的神經性疼痛、帶狀疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 及三叉神經痛 (trigeminal neuralgia) 等¹。神經性疼痛全球盛行率約為 7%-10%，影響了數億萬人的生活品質²。

DPN 是一種常見的糖尿病併發症，影響約 50% 的糖尿病病人，其症狀包括劇烈疼痛、麻木，以至於不良於行與足部潰瘍³，此神經性疼痛稱為糖尿病周邊神經病變痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)，它影響了約 20-30% 糖尿病病人，常見的症狀包括燒灼痛、輕刺感、針刺般疼痛、觸電感、與異感痛等，且往往症狀在夜晚加重，影響到病人的睡眠，而造成長期的倦怠³。

PHN 是在帶狀疱疹皮疹復原後，仍在皮膚持續出現慢性的疼痛，為帶狀疱疹後最常見的併發症之一，通常在六十歲以上帶狀疱疹病患的發生率高達 50%，而在七十歲以上的患者更高達 75%⁴。

依據實證資料顯示，治療 DPN 引起的神經性疼痛、PHN 方面的藥物，以三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants, TCA)、gabapentinoid 類藥物的 gabapentin 及 pregabalin、血清素-

正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 的 duloxetine 及 venlafaxine 等，作為第一線的用藥^{5,6}。

治療神經痛的藥物一般止痛效果不佳，且因為病人對藥物副作用耐受性差，往往導致治療失敗。雖然 gabapentinoid 類藥物 (pregabalin 及 gabapentin) 可以有效治療神經痛，但常見失眠、頭痛、眩暈的副作用，使得臨床的應用受到限制；是以耐受性較佳的藥物，日益成為神經痛治療待解決的問題²。本期介紹的藥品是 gabapentinoid 類的 mirogabalin besylate (Tarlige[®])，在 2019 年 1 月於日本上市，並於 2020 年 5 月在台灣核准做為 DPNP 及 PHN 的治療。

貳、藥物機轉與適應症^{2,3}

Mirogabalin besylate (簡稱 mirogabalin) 與電壓依賴性鈣離子通道 (voltage-gated calcium channel, VGCCs) 中的 $\alpha 2\delta-1$ 次單元具有高度親合力，降低鈣離子流入進而減少突觸後電流的頻率，並減少突觸後釋放 glutamate、norepinephrine 及 substance P 而發揮其鎮痛作用²。

Mirogabalin 在台灣核准用於糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛，及帶狀疱疹後神經痛⁷。

針對成人的初始口服治療劑量為 5 mg，每日兩次；接著以至少一週的時間將劑量逐漸調升至 10 mg，每日兩次。之後再根據個別病人反應和耐受性，再以至少一週的時間將劑量最高調升至 15 mg，每日兩次⁷。由於腎功能下降會造成藥物體內濃度上升，因此需依病人的肌酸酐廓清率 (creatinine clearance, CrCl) 調整劑量與頻次，當 CrCl 介於 30-50 mL/min/1.73 m² 時，劑量需下降 50%；CrCl 小於 30 mL/min/1.73 m² 時，劑量下降 75%；而輕或中度肝功能障礙，不需調整劑量²。

老人族群的腎功能下降，較易累積 mirogabalin，因此劑量和療程宜小心調整，以避免發生相關嗜眠、頭暈副作用而造成跌倒⁸。至於在嬰幼兒治療的安全性，則尚未確立⁷。

參、藥物動力學

Mirogabalin 口服後快速吸收，到達最大血中濃度平均時間 (T_{max}) 為 0.5-1.5 小時^{7,8}；擬似分布體積為 64-88L，約有 23-26% 與血漿蛋白結合^{7,8}。在尿中發現的代謝物是 mirogabalin 的內醯胺 (lactam) 形式，以及二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 代謝的 N-葡萄糖醛酸結合物 (N-glucuronide conjugate)^{7,8}。

口服 30mg 的劑量，約 97% 是以原型態 mirogabalin 尿液中排出，只有 1% 是由糞便排出，腎排除是透過腎絲球過濾及腎小管的分泌^{7,8}。

肆、交互作用^{7,8}

Mirogabalin 與 probenecid 或 cimetidine 併用會使 mirogabalin 的血中濃度增加；併用 lorazepam 或酒精，mirogabalin 的中樞神經抑制作用會增加。

伍、臨床試驗

Kato 等人在一項第三期隨機雙盲臨床試驗中，收錄了 765 位 PHN 病人（定義為帶狀皰疹紅疹消失 3 個月後，仍持續疼痛），受試者分別以 2:1:1:1 的比例，分別為安慰劑、mirogabalin 15、20、30 mg/天，經過 2 周的劑量調整，12 週的固定劑量期（fixed-dose period），各組在第 14 週平均疼痛下降的分數（average daily pain score, ADPS），與安慰劑組相比，mirogabalin 15 mg/day（-0.41; 95% CI, -0.74 to -0.07; P = 0.0170）、20 mg/day（-0.47; 95% CI, -0.81 to -0.14; P = 0.0058）及 30 mg/day（-0.77; 95% CI, -1.10 to -0.44; P < 0.0001），具有統計顯著意義。Vinik 等人在第二期隨機雙盲臨床試驗中，收錄了 452 位 DPN 病人，其 DPNP 大於 6 個月，以 2:1:1:1:1 的比例，分別是安慰劑、mirogabalin 5、15、20、30 mg/天及 pregabalin 300 mg/天。結果在第 5 週的平均疼痛分數比較發現，mirogabalin 15、20、30 mg/天，與安慰劑組相比，具有統計顯著意義（分別為-0.94、-0.88 及-1.01, P<0.05），但只有 mirogabalin 30 mg/天有達到作者設定的最小意義效果（至少在數字疼痛量表與安慰劑相比差一分）。Baba 等人在第三期隨機雙盲臨床試驗中，收錄了 834 位 DPN 糖尿病病人，其 DPNP 大於 6 個月，神經痛視覺類比量表為 40-90mm（全長 100mm），以 2:1:1:1 的比例，分別是安慰劑、mirogabalin 15、20、30 mg/天，結果在第 14 週平均疼痛的分數得知，分別為-1.31（安慰劑組）、-1.34（15 mg/天）、-1.47（20 mg/天）及-1.81（30 mg/天），只有 mirogabalin 30 mg/天具有統計顯著意義（P = 0.0027）（表一）²。

表一、三項臨床試驗結果²

第一作者	試驗設計	受試者族群	隨機分派試驗人數	主要試驗終點	結果
Vinik et al.	a randomized, double-blind, placebo- and active comparator controlled, adaptive proof-of concept phase 2 study	大於 18 歲 DPN 病人，DPNP 大於 6 個月，美國	452 人，以 2:1:1:1:1 的比例，分別是安慰劑 (n=112)、mirogabalin 5mg(n=57)、15mg(n=57)、20mg(n=57)、30 mg(n=57)/天及 pregabalin 300 mg/天 (n=56)	與安慰劑相比 5 週的平均 ADPS 至少減少一分	只有 30mg mirogabalin 達到主要試驗終點(ADPS = -1.01)
Baba et al.	a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	大於 20 歲的 DPN 病人，DPNP 大於 6 個月，VAS=40-90mm，大部份是日本	834 人，以 2:1:1 的比例，分別是安慰劑 (n=334)、mirogabalin 15mg(n=166)、20mg(n=168)、30 mg(n=166)/天	與安慰劑相比 14 週的 ADPS 是否有統計顯著意義	只有 30mg mirogabalin 達到統計顯著意義 P=0.0027
Kato et al.	a randomized, double-blind, placebo-controlled	大於 20 歲 PHN 病人 VAS=40-90mm，	765 人，以 2:1:1:1 的比例，分別是安慰劑	與安慰劑相比 14 週的 ADPS	15mg、20mg、30mg mirogabalin

phase 3 study	大部份是日本	15mg(n=153)、 20mg(n=153)、30 mg(n=155)/天	是否有統 計顯著意 義 P<0.05
---------------	--------	---	--------------------------

VAS：視覺類比量表 (visual analog scale)

ADPS：平均疼痛分數 (average daily pain score)

陸、不良反應及副作用

在亞洲的臨床研究中，其試驗人數分別為 DPNP (n=854)、PHN (n=553)，mirogabalin 最常見的副作用是嗜睡 (12.5%及 19.9%)、頭暈 (9.0 及 11.8%)、體重增加 (3.2%及 6.7%)⁷。此外，頭痛也是常見的副作用 (6.1%-13.7%)²。而與 pregabalin 相比，嗜睡與頭暈的發生率較低，因副作用退出試驗的比例也較低²。只有一例嚴重副作用為在服用 mirogabalin 15mg/day 後，天冬氨酸轉氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸轉氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 及總膽紅素 (total bilirubin) 有快速上升，在停藥 6-14 天之後，症狀緩解⁸。

在懷孕期間使用 mirogabalin 的安全性，目前尚未確立，因此針對懷孕中或可能懷孕的女性，只能在利大於弊時候使用；而授乳中的女性應避免在治療期間哺餵母乳⁷。

柒、結論

慢性神經痛會影響患者活動、睡眠、心情、生活品質等，大部份因為耐受性不佳而導致治療效果不佳，mirogabalin 相對於目前常用的 gabapenoids 類的藥物，耐受性較好，中樞神經系統副作用較少，且治療效果也相對較佳，於 2020 年 5 月核準輸入台灣，可以提供給慢性神經痛患者一個新的選擇。

捌、參考資料

- Haanpää ML, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain: Clinical Update*. 2010; 18(7): 1-6. Available at <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssue.aspx?ItemNumber=2083> Accessed 09/2020
- Burgess J, Javed S, Frank B, et al. Mirogabalin besylate in the treatment of neuropathic pain. *Drugs of Today*. 2020; 56(2):135-149.
- 台灣糖尿病周邊神經病變臨床指引。社團法人中華民國糖尿病學會 2017: 6-65。
- 吳俊鋒、張乃文。帶狀疱疹後神經痛治療。家庭醫學與基層醫療 2013;28(7):186-191.
- Attal N, Finnerup NB. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. 2010; 18(9): 1-8. Available at <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssue.aspx?ItemNumber=2081> Accessed 09/2020
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–173.

7. 藥品仿單：Tarlige[®] 德力靜 Available at

<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027803> Accessed 09/2020 .

8. Deeks ED. Mirogabalin: first global approval. *Drugs*. 2019; 79(4): 463-468.

藥物安全資訊

Amiodarone 長期使用引起肝毒性

撰稿：藥劑部

壹、TFDA 接獲 amiodarone 不良反應通報

Amiodarone 屬第三類抗心律不整藥物，藉由降低鉀離子通透性而延長心肌細胞的動作電位第 3 期，降低竇性自主運動而致心跳變慢，具有非競爭性的 α -及 β -交感神經抑制作用。由於藥物會使心房、竇結與心室的不反應期增長，使這些部位心肌的興奮性降低，會減緩及延長房室附加傳導路徑的不反應期。

我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 12 例疑似長期 (>3 個月) 使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起肝毒性，症狀從使用藥物的數個月到數年後發生。個案出現肝指數上升、急性肝炎，甚至有 2 例發生肝硬化情形。

貳、醫療人員及病人應注意事項

長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品具有潛在的慢性肝損傷風險，而病人可能在用藥數月甚至長達數年後才出現肝毒性。而引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），且在停藥後可能是可恢復的，但仍有致死的案例報告。因此病人在起始接受治療時及治療期間，應定期監測肝功能。當肝生化值超過正常值的三倍以上時，宜降低劑量或考慮停藥，必要時可考慮影像學檢查（如腹部超音波或上腹電腦斷層）。病人所使用的劑量、併用可能發生交互作用的藥品/食物（如 CYP3A4 抑制劑、葡萄柚汁等）、肝臟疾病病史，及肝臟相關疾患之共病症等皆為增加 amiodarone 引起肝毒性的危險因子，應更謹慎評估使用，並提醒病人應定期回診進行肝功能檢查。

對於曾有長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品後發生肝損傷的通報案例，應主動告知處方醫師。病人於用藥期間出現任何肝損傷相關症狀，如噁心嘔吐、皮膚變黃、食慾不佳、上腹不適、茶色尿等，應儘速就醫；若有任何其他不適症狀，應諮詢醫療人員。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OAMIO1	Amiorone tab 200mg/艾歐隆錠 200 公絲	Amiodarone
OCORD1	Cordarone tab 200mg/臟得樂錠 200 公絲	Amiodarone

肆、資料來源

1. 食品藥物管理署：Amiodarone 成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571> Accessed 09/2020.