

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 10 月

本期要目：

全民健康保險藥品給付規定修正規定

藥物基因學應用於癲癇上之最新資訊—摘要

「全民健康保險藥品給付規定」修正規定

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

發文日期：95.10.14

發文字號：健保藥字第 0950024690 號

(自 95 年 11 月 1 日起實施)

修正後給付規定	原給付規定
8.2.8 短效干擾素、長效干擾素： 8.2.8.1 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) (92/10/1) ; peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) (92/11/1-C 肝) (94/11/1-B 肝) :	8.2.8.短效干擾素、長效干擾素： 8.2.8.1 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) (92/10/1) ; peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) (92/11/1-C 肝) (94/11/1-B 肝) :

<p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性B型或慢性病毒性C型肝炎患者。</p> <p>(1).用於慢性病毒性B型肝炎患者</p> <p>I.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，且ALT值大於(或等於)正常值上限五倍以上($ALT \geq 5X$)，且無肝功能代償不全者。</p> <p>II.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，其ALT值介於正常值上限二至五倍之間($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實HBcAg陽性並有慢性肝炎變化，無D型或C型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1) (95/11/1)</p> <p>III.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(-)超過三個月，且ALT值半年有兩次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限二倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實HBcAg陽性，無D型或C型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1) (95/11/1)</p> <p>(2).用於慢性病毒性C型肝炎治療時:</p> <p>I.應與Ribavirin併用。</p> <p>II.限Anti-HCV陽性且ALT值半年有二次以上(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以METAVIR system證實輕度纖維化大於或等於F1及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(92/11/1、93/2/1、93/8/1) (95/11/1)</p> <p>(3).符合上述條件者，其療程如下:</p> <p>I.interferon alpha-2a(如Roferon-A)及interferon alpha-2b(如Intron A)療程為4至6個月。(94/10/1)</p>	<p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性B型或慢性病毒性C型肝炎患者。</p> <p>(1).用於慢性病毒性B型肝炎患者</p> <p>I.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，且ALT值大於(或等於)正常值上限五倍以上($ALT \geq 5X$)，且無肝功能代償不全者。</p> <p>II.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，其ALT值介於正常值上限二至五倍之間($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實HBcAg陽性並有慢性肝炎變化，無D型或C型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1)</p> <p>III.HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(-)超過三個月，且ALT值半年有兩次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限二倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實HBcAg陽性，無D型或C型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1)</p> <p>(2).用於慢性病毒性C型肝炎治療時:</p> <p>I.應與Ribavirin併用。</p> <p>II.限Anti-HCV陽性且ALT值半年有二次以上(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以METAVIR system證實輕度纖維化大於或等於F1及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(92/11/1、93/2/1、93/8/1)</p> <p>(3).符合上述條件者，其療程如下:</p> <p>I.interferon alpha-2a(如Roferon-A)及interferon alpha-2b(如Intron A)療程為4至6個月。(94/10/1)</p>
--	--

<p>II .peginterferon alfa-2a (如 Pegasys)</p> <p>a.用於 C 型肝炎治療時療程為 4 至 6 個月。 (94/10/1)</p> <p>b.用於 B 型肝炎 e 抗原陽性者療程為 6 個月，B 型肝炎 e 抗原陰性者療程為 12 個月。 (94/11/1)</p> <p>2.限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(93/4/1):略</p> <p>8.2.8.2 peginterferon alpha-2b (如 Peg-Intron) (92/10/1、94/10/1) ; interferon alfacon-1 (如 Infergen) (93/7/1、94/10/1)</p> <p>限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者:</p> <p>1.應與 Ribavirin 併用。</p> <p>2.限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患 及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1、93/8/1) <u>(95/11/1)</u></p> <p>3.符合上述條件者，其療程為 4 至 6 個月。 (94/10/1)。</p> <p>10.7.抗濾過性病毒劑</p> <p>10.7.2.2.ribavirin 膠囊劑 (如：Robotrol、Rebetol) (92/10/01)</p> <p>限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療：</p> <p>限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上</p>	<p>II .peginterferon alfa-2a (如 Pegasys)</p> <p>a.用於 C 型肝炎治療時療程為 4 至 6 個月。 (94/10/1)</p> <p>b.用於 B 型肝炎 e 抗原陽性者療程為 6 個月，B 型肝炎 e 抗原陰性者療程為 12 個月。 (94/11/1)</p> <p>2.限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(93/4/1):略</p> <p>8.2.8.2 peginterferon alpha-2b (如 Peg-Intron) (92/10/1、94/10/1) ; interferon alfacon-1 (如 Infergen) (93/7/1、94/10/1)</p> <p>限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者:</p> <p>1.應與 Ribavirin 併用。</p> <p>2.限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/2/1、93/8/1)</p> <p>3.符合上述條件者，其療程為 4 至 6 個月。 (94/10/1)。</p> <p>10.7.抗濾過性病毒劑</p> <p>10.7.2.2.ribavirin 膠囊劑 (如：Robotrol、Rebetol) (92/10/01)</p> <p>限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療：</p>
--	--

(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/02/01) (93/07/01) (93/08/01) (95/11/1)

10.7.3.lamivudine (如：Zeffix 100mg)

(92/10/01) 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1. HBsAg(+)且已發生肝代償不全者；HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上($ALT \geq 5X$) (93/02/01) (94/10/1) (95/10/1)

註：肝代償不全條件：Prothrombin time 延長 ≥ 3 秒或 Bilirubin $\geq 2.0\text{mg/dl}$ ，

Prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

- 2.慢性 B 型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受器官移植後發作 B 型肝炎者。若為接受肝臟移植者則可預防性使用。

3. 慢性 B 型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受癌症化學療法中發作 B 型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用。(93/02/01) (94/10/1)

4. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患者。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/08/01) (95/11/1)

5. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(-)超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限二倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患者。(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/08/01)

限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/02/01) (93/07/01) (93/08/01)

10.7.3.lamivudine (如：Zeffix 100mg)

(92/10/01) 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1. HBsAg(+)且已發生肝代償不全者；HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上($ALT \geq 5X$) (93/02/01) (94/10/1) (95/10/1)

註：肝代償不全條件：Prothrombin time 延長 ≥ 3 秒或 Bilirubin $\geq 2.0\text{mg/dl}$ ，

Prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

- 2.慢性 B 型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受器官移植後發作 B 型肝炎者。若為接受肝臟移植者則可預防性使用。

3. 慢性 B 型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受癌症化學療法中發作 B 型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用。(93/02/01) (94/10/1)

4. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/08/01)

5. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(-)超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限二倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患

<p>(95/11/1)</p> <p>6. 符合上述條件者，其療程為 12 至 18 個月 (94/ 10/1)。慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植者，於持續接受免疫抑制劑時，建議給予長期 lamivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作。若上述治療中出現 lamivudine 抗藥性病毒株，建議改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療。」 (95/10/1)。</p>	<p>者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。)(93/08/01)</p> <p>6. 符合上述條件者，其療程為 12 至 18 個月 (94/ 10/1)。慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植者，於持續接受免疫抑制劑時，建議給予長期 lamivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作。若上述治療中出現 lamivudine 抗藥性病毒株，建議改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療。」 (95/10/1)。</p>
--	---

藥物基因學應用於癲癇上之最新資訊—摘要

鮑俊蓓 藥師

前言：

癲癇是一種常見、嚴重但可治療控制的疾病，但是治療時常碰到的問題如：治療藥物有很高的比率會發生藥物不良反應與治療後缺乏明顯療效。最近發展的藥物基因學(pharmacogenetics)在抗癲癇用藥的研究中，對於預知藥物的治療效果及可能發生的副作用的運用上，展現了一個新的領域。藥物基因學主要是研究哪些“特定的基因”會影響藥物治療反應及藥物不良反應的發生，希望藉此安全有效的使用藥物治療疾病。由於治療後的反應可以量化，而藥物副作用也可以用有效的方式加以評估，所以疾病特別適用於藥物基因學的研究。目前的研究已發現抗癲癇藥物的藥物藥效學、動力學與一些特定基因有關，但是到底是哪些基因？哪些基因的變異性會影響癲癇的控制？哪些基因會影響抗癲癇藥物的哪些不良反應？仍無一致的定論。

本篇文章乃針對在此領域已發表之研究結果做一個總結，並對於未來的研究方向以及此項技術應用於臨床及個別病人的治療上加以討論，摘要內容如下。

1. **基因的多型性會影響抗癲癇藥物的代謝**—例如：PXR(pregnane X receptor)、OCT2N、CYP2D6、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 等基因。基因的多型性(polymorphisms)會影響代謝酵素的作用。例如：人類的代謝酵素 CYP2D6 有不同的基因型，同型(homozygote)非功能性結合子(two null alleles)的族群，代謝較差；而野生型(wild-type，即正常

型)的族群，代謝較好。抗癲癇藥物可能因使用者基因型的不同影響其代謝速度，而使藥物本身及其代謝產物在血清中的濃度有所變化，對於臨床上有多大的影響則視藥物本身及其代謝產物的活性和毒性而定；由於此種變異性並非罕見(白種人人口中約有 6-10%為 CYP2D6 的 poor metabolisers)，所以此一技術於臨床上的重大應用在於根據基因型(genotype)來決定給藥的劑量及頻率。另外基因-基因的交互作用也會影響藥物的代謝，某些基因的功能是調節其它的基因，例如：PXR(pregnanane X receptor)和 CAR (constitutive androstane receptor)，這些基因的產物會誘發 Cytochrome p450 系列酵素，所以有增加代謝速率的功能。又例如，除了一般的藥物，許多內生性物質(endogenous substances)也會經過 glucuronidation 的過程，而 uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes 則為與此過程有關的酵素族群，並且也會受到基因多型性的影響；而 valproic acid 及 lamotrigine 在治療劑量下的主要代謝途徑即為此 glucuronidation pathway，不同的基因型會影響此途徑而改變此二種藥物的與藥效及不良反應有關的代謝產物量。

表 1. 目前已知與癲癇有關的基因及其功用

	Product	Function
MDR1/ABCB1	P-glycoprotein	Transmembrane transport Associated with CYP3A
SCN1A	α 1 subunit sodium channel	Movement of sodium ions across membrane
GABBR1	Gamma-aminobutyric acid receptor B	Membrane receptor
GABA-B		
TNF α	Subunit of tumour necrosis factor	Associated with the inflammatory pathway
HLA	HLA	Associated with immune response. HLA alleles allow for different peptide presentation on T cells
CYP3A	Cytochrome p450 enzyme	Associated with hydroxylation
CYP2C19	Cytochrome p450 enzyme	Associated with hydroxylation
CYP2C9	Cytochrome p450 enzyme	Omega oxidation pathway
CYP2A6	Cytochrome p450 enzyme	Associated with oxidation
MRP	Multidrug resistance-associated protein	Transmembrane transport
OCTN2	Organic cation transport protein	Transmembrane transport
UGT 1A6	Uridine diphosphate glycosyltransferase	Associated with glucuronidation pathway
CYP1A2	Cytochrome p450 enzyme	Associated with hydroxylation
CYP2D6	Cytochrome p450 enzyme	Associated with hydroxylation
CYP2C8	Cytochrome p450 enzyme	Associated with hydroxylation
PXR	Pregnanane X receptor	Associated with indirect metabolism in hydroxylation pathway
PRNP	Cellular prion protein	Associated with neuron protection

Table 1: Potential candidates, and their known functions, associated with pharmacogenetics of antiepileptic drugs

2. **基因的多型性會影響抗癲癇用藥的抗藥性**—如：SCN1A 基因的多變性，會影響抗癲癇用藥阻斷鈉離子通道的藥理作用，產生抗藥性；某個臨床試驗顯示，相較於控制良好的病人，癲癇控制不佳的患者，其 SCN1A 基因的變異性比較大。一個大型的在慢性癲癇的臨床試驗，對 SCN1A 基因多型性做了研究，例如 SCN1A Intron 5(-91) AA 基因型的病人，在使用 carbamazepine 與 phenytoin 時，所使用的最大劑量會比 GG 基因型的病人來得高。

表 2. 抗癲癇藥物主要的代謝酵素

Enzymes associated with major metabolic pathways*	
Carbamazepine	CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UBG2B
Valproic acid	50% by UGT, CYP2C9, CYP2C19
Phenytoin	CYP2C9, CYP2C19, UGT
Phenobarbital	CYP2C9, CYP2C19
Primidone	CYP2C9, CYP2C19,
Gabapentin	95% excreted unchanged by kidney, rest by transaminase and vitamin B6
Tiagabine	CYP3A4, UGT
Topiramate	80% excreted unchanged by kidney, rest CYP2C9, CYP2C19
Felbamate	CYP2E1, CYP3A4, CYP2C19
Lamotrigine	More than 70% UGT1A4, 10% excreted unchanged, the rest currently unknown
Leviteracetam	60% excreted unchanged, 24% hydrolysis of acetamide group by CYP450 independent process, 2.5% via p450 enzymes

*Alteration in any enzyme important in metabolism can alter the metabolite population formed affecting efficacy and adverse event profile.

Table 3: Enzymes involved in the metabolism of commonly prescribed antiepileptic drugs

3. **基因的多型性會影響位於細胞膜蛋白質上的運輸蛋白**—例如：將藥物由細胞膜往外運輸的 p-glycoprotein 與 multi-drug resistance gene (MDR1) 的表現有關，即已知的 ATP-binding cassette, sub-family B, member 1 (ABCB1)。證據顯示抗癲癇藥物與 MDR1/ABCB1 基因產物間有交互作用，例如 carbamazepine 會促進 p-glycoprotein 的受體 talinol(MDR1/ABCB1 mRNA 表現之 marker) 的運輸；另外，有體外試驗則顯示 phenytoin、lamotrigine 和 valproic acid 會抑制 p-glycoprotein 的運輸表現。P-glycoprotein 被認為能夠運輸各種的抗癲癇藥物，

所以與抗藥性可能有很大的關係。更進一步的試驗顯示，相較於控制良好的受試者，有抗藥性之癲癇病人的組織中 p-glycoprotein mRNA 與 protein 的濃度較高。

4. **發炎介體(inflammatory mediator)與抗癲癇用藥的不良反應有關**—例如：*HLA* 基因與 tumour necrosis factor (TNF)，與 *HLA* 有關的許多試驗顯示，某些癲癇的原因可能與免疫生理機轉(immunological mechanism) 有關。Carbamazepine 造成嚴重的皮膚過敏反應與在 TNF α promoter region gene 位置 308 的多型性以及 *HLA* 對偶基因 DR3 及 Q2 有關。某個較大型的研究結果發現，有 44 個基因型為 *HLA-B*1502* 的病人，在服用 carbamazepine 後，發生了 Stevens-Johnson syndrome，與對照組相較，顯示此種基因型病人可能有較高的機率會發生 Stevens-Johnson syndrome。

目前的限制與未來的方向

雖然證據顯示藥物基因學在癲癇病人的治療上扮演著很重要的角色，但到目前為止，已發表的試驗結果，對於併用藥物與劑量的資料提供過少，且多未排除併用多種抗癲癇用藥、種族、飲食、藥物、癲癇型態辨別等因子的影響，也缺乏了 multicenter 前瞻性的臨床試驗來驗證目前的種種研究結果。未來的研究方向，在治療癲癇上併用的藥物，其在副作用方面及代謝競爭上為重要考量因子，另外也要考慮食物的影響，例如葡萄柚汁，會改變肝臟代謝及酵素活性。

希望透過藥物基因學的研究，能因為對個體基因型的了解，預測藥物的反應及副作用的發生，導正治療的方向，而節省癲癇病人在醫療及時間上的花費，改善癲癇再發率，減少藥物副作用的發生，減少多重用藥造成的藥物交互作用及浪費，提升病人的生活品質。

雖然目前藥物基因學的研究要應用到臨床上，可能會受限於 cost-effectiveness，但是 DNA typing 的花費已在漸漸地減少，未來癲癇病人做個簡單的 DNA 測試，即可依個體基因型之不同決定治療的藥物及方式，應是指日可待的。

文章出處：Update on pharmacogenetics in epilepsy : a brief review, Lancet Neurol, 2006; 5: 189-96