

檔 號：
保存年限：

中華民國醫師公會全國聯合會 函

地址：106646臺北市大安區安和路1段29號
9樓

承辦人：徐滄雯

電話：(02)2752-7286分機121

傳真：(02)2771-8392

電子信箱：yunn_syu@mail.tma.tw

受文者：台灣急診醫學會

發文日期：中華民國113年8月21日

發文字號：全醫聯字第1130001064號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：如文 (0001064A00_ATTCH3. pdf)

主旨：貴署擬啟動含valproate類成分藥品之臨床效益及風險再
評估，函詢本會意見案，復如附件，請查照。

說明：復 貴署113年7月29日FDA藥字第1131403611號函。

正本：衛生福利部食品藥物管理署

副本：台灣內科醫學會(含附件)、台灣婦產科醫學會(含附件)、台灣急診醫學會(含附件)、台灣家庭醫學醫學會(含附件)、中華民國神經外科醫學會(含附件)、台灣神經學學會(含附件)、台灣兒科醫學會(含附件)、台灣外科醫學會(含附件)、台灣精神醫學會(含附件)



理事長 周慶明

含valproate類成分藥品

【意見回覆表】

問題(一)：請就含valproate類成分藥品之臨床使用、臨床效益及安全性提供相關意見。

意見回覆：

1. 根據Uptodate與Micromedex，Valproate相關成分藥品被核准用於治療癲癇和／或雙向情緒障礙症。
2. 藥理作用機轉：Valproate主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實該藥品對許多種類型的癲癇具有抗痙攣的作用。Valproate主要具有兩種抗痙攣作用。第一種為直接的藥理作用，和腦內及血漿中的valproate濃度相關。第二種為間接的作用，可能和留存在腦內valproate代謝產物改變神經傳導物質或對細胞膜的直接作用相關。
3. 副作用：有些患者在治療剛開始時會出現腸胃道不適（噁心、嘔吐、胃痛、腹瀉），這些症狀通常在幾天之後就會消失，不需要停藥。曾有暫時性及/或與劑量相關之不良反應的報告：輕微的姿勢性顫抖及昏睡感。
4. 藥品安全：Valproate在孕婦中使用具有較高的致畸風險，尤其是在妊娠的前三個月，可能導致神經管缺陷等嚴重的胎兒畸形，故懷孕婦女是禁止使用的。對於這種藥物的使用警示(warnings)，臨床醫師都已有很好的認知。另有一項分析來自丹麥、瑞典、挪威等北歐國家之登記資料庫數據之回溯性觀察型研究初步結果顯示，相較於使用抗癲癇藥品lamotrigine或levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童（年齡範圍0至11歲）發生神經發育障礙之風險；然此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中。瑞士醫療藥品管理局(Swissmedic)已預防性修訂valproate相關成分藥品之仿單，於「警告及注意事項」、「懷孕、哺乳」等段落加刊前述風險之相關安全性資訊，並預計於仿單及病人用藥須知中新增加註育齡男性用藥之黑框警語。針對上述風險，歐洲藥品管理局EMA及英國MHRA已發布警訊，提醒男性病人不應在諮詢醫師前自行停藥。
5. 其他考量：Valproate在臨床上已經使用多年，價格便宜且有很好的療效。是一個廣效型、不可或缺的第一線抗癲癇藥物。相較於其他早期抗癲癇藥來說，valproate有較寬的有效治療劑量(therapeutic level 50-100)。比較大的問題在於由肝臟代謝(須注意高血氨腦病變)和與其他藥物的交互作用，及容易造成女性多囊性卵巢症候群造成不孕及肥胖。

問題(二)：臨床上是否有疑似男性於女性受孕前三個月使用旨揭成分藥品導致孩童神經發育障礙或使男性生育能力受損之案例或國內相關統計數據？

意見回覆：

目前台灣沒有相關案例或此方面的研究統計數據。

問題(三)：是否同意於「用法及用量：特殊族群用法用量」處加刊「男性：建議應由專科醫師開立。」？

意見回覆：

同意加註警語，但不需一定要由專科醫師開立此藥。此藥物已經使用多年，臨床醫師對於用法及用量都很瞭解，且會定期追蹤此藥物的血中濃度。

問題(四)：是否同意於「警語及注意事項」及「特殊族群注意事項」處加刊「男性於女性受孕前三個月內使用 valproate，相對於使用 lamotrigine 或 levetiracetam 之父親，其孩童發生神經發育障礙風險增加。男性使用 valproate 亦可能使生育能力受損。」？

意見回覆：

同意加註警語，建議警語可以修改為「在歐洲的回溯性研究中發現男性於女性受孕前三個月內使用 valproate，相對於使用 lamotrigine 或 levetiracetam 之父親，其孩童發生神經發育障礙風險增加。男性使用 valproate 亦可能使生育能力受損。」

問題(五)：其他意見或建議。

意見回覆：

正值生育年齡之女性/男性病人，用藥前應諮詢專業醫療人員，並採行有效之避孕措施；如發現可能懷孕或計畫懷孕，請告知醫師。