第二百零七期 中華民國一百一十年九月

慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部
總 編 輯：劉采艷
執行編輯：何振珮
編　　輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

治療血脂異常新藥 - Evolocumab

江承鈞 藥師
審稿：彭鳳宜、廖凡逸 藥師

隨著生活與飲食型態改變，血脂異常 (dyslipidemia) 已成為現代人常見的慢性病。其中家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一種遺傳疾病，患者低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 會非常高，產生心血管疾病風險約為正常人 20 倍，分為異合子 (HeFH) 與同合子 (HoFH)，兩大類型 FH 除生活型態與飲食改變外，都應及早接受治療，臨床首選藥物為高強度 statin 類，第二線藥物為 ezetimibe 與 proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9 inhibitor)。

本院新進藥物 evolocumab (Repatha®，瑞百安注射液)，屬於新機轉 PCSK9 inhibitor；血液中 PSCK9 是一種會讓低密度脂蛋白受體 (LDL-receptor, LDL-R) 降解的蛋白質，使得 LDL-R 數目降低，造成 LDL-C 濃度增加；evolocumab 上的 IgG2 可與 PCSK9 結合而阻止 LDL-R 被降解，使 LDL-R 數量增加而降低 LDL-C 濃度。衛生福利部核准適應症為預防心血管事件與原發性高脂血症 (表一)。

2017 年 FOURIER study 為多國多中心、雙盲隨機臨床試驗，共收納 27564 位具心血管病史且接受過 statin 類藥物治療病患，1：1 隨機分派分別給予 evolocumab 與安慰劑。試驗主要終點為心血管事件 (心血管死亡、心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛住院、冠狀動脈血管重建治療) 發生，evolocumab 組與安慰劑組分別為 1344 位 (9.8 %) 與 1563 位 (11.3 %) (HR 0.85, 95 % CI: 0.79-0.92, $p < 0.001$)；第 48 週結果顯示 evolocumab 組相較於安慰劑組 LDL-C 平均下降 59 % (中位數從 92 mg / dL 降至 30 mg / dL)；安全性方面，兩組不良事件總體發生率、和肌肉相關、白內障、神經認知與出血性中風相關不良事件皆無顯著差異；兩組新發生糖尿病也無顯著差異 (HR 1.05, 95 % CI: 0.94-1.17)。

Evolocumab 皮下注射給藥，建議劑量為每 2 週 1 次 140 mg 或每月 1 次 420 mg，若忘記注射處理方式見表一。腎功能不全、輕至中度肝功能不全 (child-pugh A or B) 者不需調整劑量，重度肝功能不全者目前無相關資料，不建議使用。目前尚無未滿 18 歲兒童與懷孕女性安全性與療效相關資料，使用需小心謹慎。

健保給付規定，evolocumab 使用須事前審查，限用於發生重大心血管事件後一年內病人，且使用最大耐受劑量 statin 後 LDL-C 仍高於 135 mg / dL，每次核准後可使用 6 個月，若使用後 LDL-C 下降程度未達使用前 30 %，則不再給付。

常見不良反應為鼻咽炎 (6.1-10.5 %)、上呼吸道感染 (5.1-9.3 %)、流感 (原發性高膽固醇血症 7.5 %、HeFH 9.1 %)，另外則有注射部位紅斑、疼痛、瘀青等不良反應。

Evolocumab 能有效降低心血管患者 LDL-C，給予動脈粥狀硬化心血管疾病、家族性高膽固醇血症使用 statin 類藥物、ezetimibe 後 LDL-C 仍

無法達標病患提供一個新藥物選擇。

表一 院內 PCSK9 inhibitor 藥物比較

學名/商品名	Evolocumab / Repatha®	Alirocumab / Praluent®
含量/劑型	140 mg/1 mL/syringe	75 mg/1 mL/syringe
途徑	皮下注射	
使用劑量	每兩週 1 次 140 mg 或每月 1 次 420 mg	每兩週 1 次 75 mg，或每四週 1 次 300 mg ，若效果不彰最高可增加至每兩週 1 次 150 mg
忘記注射 處理方式	若忘記注射一次劑量，則應在 7 天內補注射，並沿用原有用藥時程 (1)若未在 7 天內注射兩週 1 次的劑量，則等到原訂下次用藥時間再注射。 (2)若未在 7 天內注射每月 1 次的劑量，則應盡快施打藥物，並依照施打日期開始新用藥時程。	若漏打一次劑量，應儘快於漏打後七天內補打該次藥物，並依原注射時程繼續治療。 若未能於漏打後七天內補打該次注射藥物， (1)每兩週注射 : 則不須補打，依原注射時程繼續治療。 (2)每四週注射 : 則根據發現漏打的時間開始一個新的療程。
半衰期	11-17 天	17-20 天
腎功能不全 劑量調整	**不需調整劑量**	**輕度、中度:** 不需調整劑量 **重度 :** 相關資料有限，不建議使用
肝功能不全 劑量調整	**Child-Pugh A and B :** 不需調整劑量 **Child-Pugh C :** 無相關資料，不建議使用	**輕度、中度 :** 不需調整劑量 **重度 :** 相關資料有限，不建議使用
主要副作用	上呼吸道感染、鼻咽炎、流感、注射部位反應	鼻咽炎、流感、注射部位反應
衛福部核准 適應症	**1.預防心血管事件：** 對於已確診心血管疾病的成年病人，Repatha 或 Praluent 可用於降低心肌梗塞、中風及冠狀動脈血管重建術的風險。 **2.原發性高脂血症 (包含異合子家族性高膽固醇血症) :** Repatha 或 Praluent 可單獨使用或併用其他降血脂藥物 (例如：statin 類藥物、ezetimibe)，作為飲食外的輔助治療以降低原發性高脂血症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)。	
針劑保存條件	2-8°C 冷藏儲存，或於 20–25°C 可保存 30 天。	2-8°C 冷藏儲存，從冰箱拿出後置放於 25°C 以下不得超過 24 小時。
針劑使用 注意事項	1.皮下注射可注射在腹部、大腿、上臂區，建議應經常變換注射部位。 2.使用前務必回復至室溫後 30 分鐘內完成注射。	

參考資料

1. Repatha®仿單
2. Secretariat of Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis,FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA 患者指南 2015. Available at: https://www.tas.org.tw/upload/files/%E9%AB%98%E8%A1%80%E8%84%82%E7%97%85%E6%82%A3%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%89%8B%E5%86%8A-02%20(1)(1).pdf (accessed August 2021)
3. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-110 年 Available at: https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979 (accessed August 2021)
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017 May 4;376(18):1713-1722.
5. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2021;6(2):139–147.

胰島素成分藥品可能於注射部位出現皮膚澱粉樣變性症而影響血糖控制

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全警訊，使用胰島素的病人可能於注射部位出現皮膚澱粉樣變性症 (cutaneous amyloidosis) 而影響血糖控制。一份歐洲評估報告中回顧胰島素注射點發生胰島素衍生皮膚澱粉樣變性症案例。胰島素衍生澱粉樣變性症是一種由胰島素小纖維 (insulin fibrils) 組成的特定局部皮膚澱粉樣變性症形式，可能是由於胰島素累積在注射部位所導致，尤其是重複皮下注射胰島素的部位。歐洲評估使用所有類型胰島素藥品引起胰島素衍生澱粉樣變性症案例，案例分析顯示皮膚澱粉樣變性症會導致血糖控制不佳 (造成高血糖與低血糖)。注射所有類型胰島素都可能會導致類澱粉蛋白沉積於注射部位 (皮膚澱粉樣變性症)。皮膚澱粉樣變性症會干擾胰島素吸收，若將胰島素注射於病灶處會影響血糖控制。因此，醫療人員應提醒病人於同一注射區域內輪流更換不同的注射點，以減少或預防皮膚澱粉樣變性症與其它皮膚反應 (例如：脂肪代謝異常 (lipodystrophy)) 的風險。

本院品項：

1. Insulatard® 100 IU/mL,10 mL/vial (Isophane Insulin)
2. Actrapid® 100 IU/mL,10 mL/vial (Regular Insulin)
3. Apidra® 100 IU /mL, 3 mL/pen (Insulin glulisine)
4. Novo Mix® 30 Flex Pen 300 IU /3 mL/pen (Insulin Aspart & Insulin Aspart Protamine)
5. Novo Rapid® Flex Pen 300 IU/3 mL/pen (Insulin Aspart)
6. Humalog® Mix25 100 IU/mL, 3mL/ KwikPen (Insulin Lispro Protamine & Soluble Insulin Lispro)
7. Humalog® Mix50 300 IU/3 mL/KwikPen (Insulin Lispro & Insulin Lispro Protamine)
8. Toujeo® 300 IU/mL; 1.5 mL/pen (Insulin Glargine)
9. Soliqua® 100 IU & 50 mcg/mL, 3 mL/PFP (Insulin Glargine & Lixisenatide)
10. Tresiba® FlexTouch 300 IU/3 mL/pen (Insulin Degludec)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

◗◗藥物不良反應

表：110 年 6 月至 110 年 8 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 17 件，可疑藥品品項、不良反應、發生之嚴重度及相關性整理如下表　　=臨床藥學科整理=

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Tapimycin® 4 & 0.5 g/vial (Piperacillin & Tazobactam)	血小板減少	輕度	可能
2	Cubicin® 500 mg/vial (Daptomycin)	肌酸激酶濃度上升	輕度	極有可能
3	JanuMET® 50 & 500 mg/tab (Sitagliptin & Metformin) Ankomin® 500 mg/tab (Metformin)	高膽紅素血症	中度	可能
4	Targocid® 200 mg/vial (Teicoplanin)	皮膚過敏	中度	可能
5	Azamun® 50 mg/tab (Azathioprine)	嗜中性白血球減少	中度	可能
6	Crestor® 10 mg/tab (Rosuvastatin)	肌酸激酶濃度上升	中度	可能
7	Culin® 500 mg/vial (Imipenem & Cilastatin)	癲癇	中度	極有可能
8	Morcasin® 400 mg & 80 mg (Sulfamethoxazole & Trimethoprim)	高鉀血症	中度	極有可能
9	Adriamycin® 10 mg/5 mL/vial (Doxorubicin) Endoxan® 500 mg/vial (Cyclophosphamide)	白血球減少	中度	確定
10	Hydrea® 500 mg/cap (Hydroxyurea)	全血細胞減少	重度	可能
11	Simponi® 50 mg/0.5 mL/vial (Golimumab) Trexan® 2.5 mg/tab (Methotrexate)	全血細胞減少	重度	可能
12	Feburic® 80 mg/tab (Febuxostat)	皮膚過敏	重度	極有可能
13	Cordarone® 200 mg/tab (Amiodarone)	甲狀腺功能亢進	重度	極有可能
14	FLU-D® 150 mg/cap & 50 mg/cap (Fluconazole) Flucon® 200 mg/100 mL/bt (Fluconazole) Cravit® 250 mg/50 mL/vial (Levofloxacin)	QT 間期延長	重度	極有可能
15	Cofarin® 1 mg/tab (Warfarin)	肺出血	重度	確定
16	Tracleer® 125 mg/tab (Bosentan)	AST/ALT 升高	重度	確定
17	Lanoxin® 0.25 mg/tab (Digoxin)	心跳過慢	重度	確定

◗◗健保給付規定修正

10.7.13.Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir（如 Vosevi）：（110/9/1）

自一百一十年九月一日生效

1.限用於成人慢性病毒性 C 型肝炎患者，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。

2.限使用於 HCV RNA 為陽性，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型病患。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。

(1)基因型 1、2、3、4、5、6，且曾接受含 NS5A 抑制劑治療失敗者，給付 12 週。

(2)基因型 1a 或 3，且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑治療失敗者，給付 12 週。

4.限未曾申請給付本藥品且曾接受其他全口服直接抗病毒藥物（direct-acting anti-viral, DAAs）第一次治療並符合下列情形之一者：

(1)接受第一次治療時中斷療程，且中斷原因屬專業醫療評估必須停藥者。

(2)接受第一次治療完成時或治療結束後第 12 週，血中仍偵測到病毒者，或治療 4 週後之病毒量未能下降超過二個對數值（即下降未達 100 倍）發生在 108 年 1 月 1 日前者。

本院品項：Vosevi® 400 mg & 100 mg & 100 mg/tab （ Sofosbuvir & Velpatasvir & Voxilaprevir ）