基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.20, NO.04 105 年 10 月

http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/

發行人：院長 黃暉庭 編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、衛生福利部公告藥品警訊
肆、專題一：新型降血脂藥物-PCSK9 inhibitor
專題二：Fluoroquinolone 類抗生素注射液引發之靜脈炎
伍、新進藥品介紹：Broen-C® 20000IU/20 mg
陸、藥物諮詢Q & A

壹、藥品異動

依據 2016.09.07 本年度第三次藥委會議決呈院長室，發布藥品異動情形如下：

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	許可證字號	藥理分類/適應症	備註
1	BROEN-C enteric F.C. tab	OBRO	Bromelain 20000 IU + L-Cysteine 20 mg	衛署藥製字第 039239 號	Respiratory tract agents / Mucolytic agents /手術後及外傷後腫脹之緩解、副鼻腔炎、乳房鬱積、呼吸器疾患隨伴喀痰喀出困難、氣管內麻醉後之喀痰喀出困難、痔核	取代 Venalot depot
2	Gardasil 9 inj 0.5 mL/dose	IGAR9	HPV type 6/11/16/18/31/33/45/52/58 L1 protein	衛部菌疫輸字第 001001 號	Vaccine, Inactivated (Viral) / GARDASIL 9 為一適合 9-26 歲之女孩及女性施打的疫苗，可用以預防下列由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：第 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的子宮頸癌 ；第 6 及 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣) ；第 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 1)、第 2 級與第 3 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 2/3)；第 6, 11, 16 及 18 型 HPV 所引起的子宮頸原位腺癌(AIS)、第 2 級與第 3 級外陰上皮內贅瘤(VIN 2/3)、第 2 級與第 3 級陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)	絕對自費，本品為九價人類乳突病毒基因重組疫苗，院內另有四價、二價疫苗
3	Xalatan oph soln 0.005%, 2.5 mL	EXAL	Latanoprost	衛署藥輸字第 022540 號	Antiglaucoma preparations - Prostaglandin analogues / 六歲以上兒童與成人之青光眼、高眼壓。	取代 Taflotan oph soln 0.0015%, 2.5 mL

4	Foxone oph drop 0.1%, 10 mL	EFOX1	Fluorometholone	衛署藥製字第 044167 號	Ophthalmologicals - Corticosteroids /眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎	取代 Flumetholon oph drop 0.1%, 5 mL
5	Cromo Eye drops 2%, 10 mL	ECRO	Cromolyn Sodium	衛署藥製字第 048900 號	Ophthalmologicals - Decongestants and antiallergics /過敏性結膜炎	取代 Zaditen eye drops 5 mL
6	Chenday inj 25 mg / 5 mL	ICHE	Labetalol	衛署藥製字第 049550 號	Cardiovascular system - Alpha and beta blocking agents /高血壓	取代 Trandate inj 25 mg/5 mL
7	Fluronin cap 20mg	OFLU2	Fluoxetine	衛署藥製字第 043523 號	Antidepressants - Selective serotonin reuptake inhibitors /抑鬱症、暴食症、強迫症	取代 Prozac tab 20 mg
8	Bowklean Powder	OBOW	每包 16.2 gm 含：Picosulfate sodium 10 mg, Magnesium oxide 3.5 gm, Citric acid anhydrous 12 gm	衛部藥製字第 058792 號	GI drug – contact laxatives / 成人大腸鏡檢查前之清腸劑	絕對自費，取代 Phospho-Soda 45 mL

二、刪除藥品

	商　品　名	代　碼	備　　註
1	Phospho-Soda 45 mL (Sodium Phosphate)	LPS45	新進類似藥品 Bowklean powder 取代
2	Venalot depot (Coumarin + Troxerutin)	OVEN	新進類似藥品 BROEN-C enteric F.C. tab 取代
3	Livial 28's/pk (Tibolone)	OLIV	請改用院內其他荷爾蒙製劑
4	Taflotan oph soln 0.0015%, 2.5 mL (Tafluprost)	ETAF	新進類似藥品 Xalatan oph soln 0.005%, 2.5 mL 取代
5	Flumetholon oph drop 0.1%, 5 mL (Fluorometholone)	EFML	新進同成份藥品 Foxone oph drop 0.1%, 10 mL 取代
6	Zaditen eye drops 5 mL (Ketotifen)	EZAD	新進類似藥品 Cromo Eye Drops 2%, 10 mL 取代
7	Trandate inj 25 mg / 5 mL (Labetalol)	ITRAD	新進同成份藥品 Chenday inj 25 mg / 5 mL 取代
8	Prozac tab 20 mg (Fluoxetine)	OPROZ	新進同成份藥品 Fluronin cap 20 mg 取代

三、更換廠牌者 (因廠商停產或缺貨替代)

	學　名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	廠牌
1	Cisatracurium besylate	Nimbex inj 10 mg / 5 mL	Cisatracurium inj 10 mg / 5 mL	ICISA	費森尤斯卡比
2	Alfentanil	Rapifen inj 1.088 mg / 2 mL	Alfentanil inj 1 mg / 2 mL	IALF	HAMELN Pharmaceuticals GMBH
3	Hydroxyprogesterone caproate	Progeston Depot-S inj 125 mg/1 mL	Progeston Depot inj 125 mg / 1 mL	IPROD125	大豐製藥
4	Oxytocin	Oxocin inj 10 IU/1 mL	Oxytocin inj 10 IU/mL	IOXY	東洲/瑞士藥廠

5	Mepivacaine	Scandonest 3% inj (for Dental), 1.8 mL	Mepivastesin 3% inj (for Dental), 1.7 mL	IMEPI	3M Deutschland GMBH
6	Calcium Carbonate	A-Cal tab 500 mg	Calcium Carbonate 500 mg	OCAL5	優生製藥

四、其他

1. 配合公費疫苗配送政策，新增二項疫苗醫令代碼[IDTAP] SK-DPT3(三合一疫苗,政府提供) 0.5 mL /dose 與[IPV] Imovax Polio(小兒麻痺疫苗,政府提供) 0.5 mL/dose。
2. 採購小包裝 MTX inj 50 mg / 2 mL (可 IM 給藥)，專用於婦產科子宮外孕治療。
3. TPN 自製製劑調配專用葡萄糖酸鈣注射液，購買吉帝藥品專案進口 Calcium gluconate inj 10%, 10 mL 已用罄，替代藥品代碼[ICAGL] Calcium gluconate inj 10%, 10mL (Calcium gluconate)，衛署藥製第 001923。
4. 洗腎中心單位用藥 Calcijex inj 1 mcg (Calcitriol)廠商缺貨期間暫時購買 Cacare inj 2 mcg / 1 mL (Calcitriol) (南光) 替代。
5. 口服藥水 Megatus susp 40 mg / mL, 120 mL (Megestrol)廠商缺貨期間暫時購買同成份藥品 Megest suspension 40 mg / mL, 120 mL (Megestrol) (晟德藥廠)替代。
6. Mepem inj 0.25 gm 改為常備品項。
7. Samsca tab 15 mg 改為健保品項，使用前仍需臨採申請。

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

一、心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.1.4.4.Edoxaban (如 Lixiana)：(105/9/1)

限用於

1. 非瓣膜性心房纖維顫動病患：

(1) 須符合下列條件之一：

I. 曾發生中風或全身性栓塞。

II. 左心室射出分率小於 40%。

III. 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。

IV. 年齡 75 歲(含)以上。

V. 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

(2) 每日 1 次，每次限 1 顆。

2.11.1.Febuxostat (如 Feburic)：(105/8/1)

限慢性痛風患者之高尿酸血症使用，且符合以下條件之一：

1. 曾使用過降尿酸藥物benzbromarone治療反應不佳，尿酸值仍高於6.0 mg/dL。
2. 患有慢性腎臟病(eGFR＜45 mL/min/1.73m2或serum creatinine≧1.5mg/dL)，或具尿酸性腎臟結石或尿酸性尿路結石，或肝硬化之痛風病人。(105/8/1)

2.13. Tolvaptan (如 Samsca)(105/9/1)：

1. 限用於住院病人罹患心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症(血清鈉濃度低於 125mEq/L)，經傳統治療(包括限水，loop diuretics 及補充鹽分等) 48 小時以上症狀仍無法改善之成年患者，鈉濃度達 125mEq/L(含)以上應即停藥。
2. 每位病人每年限給付 3 次療程，同次住院限給付 1 次療程。每次療程最多給付 4 日，每日最多給付 1 粒。
3. 須於使用後監測肝功能，肝功能指數大於正常上限 3 倍者應停用。

二、血液治療藥物 Hematological drugs

4.1.1.紅血球生成素(簡稱 EPO) hu-erythropoietin (如 Eprex、Recormon)、darbepoetin alfa (如

Aranesp)、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta(如 Mircera solution for injection in pre-filled syringe)：(105/9/1)

1.～2.(略)

3. 限腎臟病並符合下列條件使用：(104/12/1)

(1) 末期腎臟病接受透析病人，其 Hb < 9gm/dL，或第五期慢性腎臟病病人 (eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2)，其 Hb < 9gm/dL。

I. 使用時，應從小劑量開始，Hb 目標為 10 gm/dL，符合下列情形之病人，應即暫停使用本類藥品：

i. Hb 超過 11gm/dL。

ii. 接受治療第 6 週到第 8 週內 Hb 之上升值未達 1 gm/dL。

II. 如 Hb 值維持在目標值一段時間 (一至二個月)，宜逐次減量，以求得最低維持劑量。

(2) 每名病人所用劑量，一個月不超過 20,000U (如 Eprex、Recormon)或 100 mcg (如 Aranesp、Mircera solution for injection in pre-filled syringe)為原則，如需超量使用，應附病人臨床資料(如年齡、前月 Hb 值、前月所用劑量、所定目標值…等等)及使用理由。(98/9/1)。

(3) 使用本類藥品之血液透析、腹膜透析(CAPD)及未透析患者因病情需要使用本類藥品時，應依下列頻率定期檢查 Hb 值，其檢查費用包含於透析費用內，不另給付(未接受透析病人除外)：(105/9/1)

I. 血液透析及腹膜透析患者：每月應檢查乙次。(105/9/1)

II. 未透析患者：至少每 3 個月應檢查乙次。初次使用者，治療後 6 至 8 週應檢查乙次。(105/9/1)

(4) 使用本類藥品期間如需輸血，請附輸血時 Hb 值及原因。

4. (略)

三、激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

5.1.3.GLP-1 受體促效劑(105/8/1)

5.1.3.1Exenatide (如Byetta)、dulaglutide(如Trulicity) (105/5/1)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的metformin及/或sulfonylurea類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
2. 本藥品不得與insulin、DPP-4抑制劑、SGLT-2抑制劑等藥物併用。

5.1.3.2Liraglutide (如Victoza) (105/8/1)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的metformin及/或sulfonylurea類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
3. 本藥品不得與DPP-4抑制劑、SGLT-2抑制劑併用。

四、免疫製劑 Immunologic agents

8.1.3.高單位免疫球蛋白 (如Gamimune-N； Venoglobulin等)：

限符合下列適應症病患檢附病歷摘要(註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效…等)

1. ～6.(略)
7. 腸病毒感染嚴重患者，且符合衛生福利部疾病管制署修訂之「腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症」。(105/8/1)

註：川崎病診斷標準：(略)

8.2.4.Etanercept (如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如

Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)：(105/9/1)

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira)；etanercept (如 Enbrel)；golimumab (如 Simponi)；ustekinumab(如 Stelara) (105/10/1)：用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性周邊關節炎治療部分

1. ～2. (略)

3. 需符合下列所有條件：

(1) ～(4) (略)

(2) Ustekinumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估及副作用報告等資料，並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。(105/10/1)

4. 療效評估與繼續使用：(105/10/1)

(1) 療效定義：治療 12 週(ustekinumab 初次治療則為 24 週)後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。(附表二十二之三)

i. ～iv. (略)

(2) 初次申請 ustekinumab 以 3 劑(初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45 mg)為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45 mg q12w 為限。(105/10/1)

(3) 繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

5. (略)

6. 需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1) (略)

(2) 不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i. ～iii. (略).。

iv. 嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

◎附表二十二之一～附表二十二之三(略)

◎附表二十二之六：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用 Ustekinumab 申請表

8.2.4.7.Adalimumab (如 Humira) (105/10/1) ：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira) (105/10/1) ：成人治療部分

1. ~3.(略)

4. 療效評估與繼續使用：

(1) ~(2)(略)。

(3) 治療 56 週(使用 28 劑)後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。(105/10/1)

5. 使用劑量：原則上，最初第一劑 160 mg，兩週後第二劑 80 mg，第四週之第三劑 40 mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40 mg，可持續至 56 週(使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1)

6. ~ 7.(略)

8.2.4.7.2. Adalimumab (如 Humira) (105/10/1)：兒童治療部分

1. 限具有小兒專科或消化系專科證書之醫師處方使用。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. 六歲(含)以上，經診斷為小兒克隆氏症且領有重大傷病證明，並排除第 6 項之情形及符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。

(1) 克隆氏症病情發作，經皮質類固醇及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過三個月，仍然無法控制病情(PCDAI>30)或產生過敏或其他嚴重副作用者。

(2) 小兒克隆氏症病童腹部或肛門廔管合併生長遲緩者(height velocity Z Score -1 to -2.5)。

(3) 小兒克隆氏症病情發作且生長遲緩(height velocity Z Score -1 to -2.5)病童，經營養治療與免疫抑制劑治療失敗者。

4. 療效評估與繼續使用：

(1) 初次申請 adalimumab 以 8 週為限，治療第 3 劑後，達到臨床反應(PCDAI 降低>=15)者，方得申請繼續使用。

(2) 繼續使用者，需每 16 週評估一次，評估仍維持前一次療程達到臨床反應，方得提出申請續用，每次申請以 16 週(使用 8 劑)為限。

(3) 治療 56 週 (使用 28 劑)後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。

5. 使用劑量：

(1) 體重>=40 公斤者，最初第一劑 160 mg，兩週後第二劑 80 mg，第四週給予第三劑 40mg，之後每隔兩週給予維持劑量 40 mg。

(2) 體重<40 公斤者，最初第一劑 80 mg，兩週後第二劑 40 mg，第四週給予第三劑 20 mg，之後每隔兩週給予維持劑量 20 mg。

6. 須排除使用之情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 罹患活動性感染症(active infection)之病患。

(2) 未經完整治療之結核病的病患(包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。

(3) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患。

(4) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(5) 多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7. 須停止治療的情形

(1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2) 其他事項：包括

i. 惡性腫瘤

ii. 該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)

iii. 嚴重感染(暫時停藥即可)。

◎附表二十六之三：全民健康保險小兒克隆氏症使用 adalimumab 申請表

◎附表二十六之四：PCDAI (Pediatric Crohn’s disease activity index)

8.2.4.9.golimumab (如 Simponi) (105/9/1)：用於潰瘍性結腸炎治療部分

1. 須經事前審查核准後使用。

2. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：

(1) 同時符合下列條件：

I. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡(直腸型排除)。

II. 經 5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。Mayo score ≧9 分且 Mayo Endoscopic subscore≧2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。

(2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件:

I. 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。

II. 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴癌。

III. 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。

IV. Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。

3. 療效評估與繼續使用：

(1) 初次申請：golimumab 以 6 週(使用 2 劑)為限，治療後達到臨床反應評估者(Mayo Score ≦6 分，且 Mayo Endoscopic subscore≦2 分)，方得申請繼續使用。

(2) 繼續使用者：需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore≦1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。

4. 劑量給予方式及總療程：

(1) Golimumab：

I. 最初第一劑 200 mg，兩週後第二劑 100 mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50 mg(體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100 mg)，至多持續至 38 週，作為緩解之維持。

II. 若使用劑量為 100 mg(含)以上，限使用 100 mg (1 mL)規格量。

5. golimumab 治療 38 週後若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。

6. 須排除使用之情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 懷孕或正在授乳的婦女。

(2) 罹患活動性感染症(active infection)之病患。

(3) 未經完整治療之結核病病患(包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。

(4) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。

(5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(6) 多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7. 須停止治療的情形：

(1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2) 其他事項包括：

I. 惡性腫瘤。

II. 該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)。

III. 懷孕(暫時停藥即可)。

IV. 嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；ustekinumab (如 Stelara)、secukinumab (如 Cosentyx) (105/9/1)：

用於乾癬治療部分

1. (略)

2. 需經事前審查核准後使用：

(1) ~ (5) (略)

(6) Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300 mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300 (體重≤ 60 kg，投予 150 mg 的劑量) 且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。

(7) (略)。

(8) (略)。

3. 使用 etanercept、adalimumab、ustekinumabs、secukinumab 時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 cyclosporine 及照光治療，但 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab 療效出現時即應逐漸停用。(105/9/1)
4. ~7.(略)

◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用 Etanercept/ Adalimumab/ Ustekinumab/ Secukinumab 申請表(105/9/1)

◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬(慢性紅皮症乾癬部分)使用 Etanercept/ Adalimumab/ Ustekinumab/ Secukinumab 申請表(105/9/1)

◎附表二十四之三：(略)

8.2.6.短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1. 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、100/6/1-B 肝、105/10/1)：

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。

(1) 用於慢性病毒性 B 型肝炎患者

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≧5X)，且無肝功能代償不全者。療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1)

註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長≧3 秒或 bilirubin (total)≧2.0 mg/dL，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

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≦ALT<5X)，且血清 HBV DNA≧20,000 IU/mL 或經由肝組織切片(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)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，療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1)

III.(略)

IV. 符合上述Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ條件納入治療計畫且經完成治療後停藥者：(略)

V. 符合 10.7.3 之 3 至 5 項條件納入治療計畫經完成治療後停藥者：(略)

(2) 用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時：(略)

2. 限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A)及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(97/8/1): (略)

五、抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.1.1.Exemestane (如Aromasin Sugar Coated Tablets)：(105/8/1)

1. 限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體(estrogen receptor)陽性之晚期乳癌病患，經使用tamoxifen無效後，方可使用。
2. 具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用tamoxifen至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與tamoxifen或其他aromatase inhibitor併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1)

(1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。

(2) 本案藥品使用不得超過三年。

9.18.Trastuzumab (如 Herceptin)：(105/11/1)

1. 早期乳癌(101/1/1)

(1) 外科手術前後、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後，具 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助

性治療用藥。

(2) 使用至多以一年為限(99/8/1)。

2. 轉移性乳癌

(1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。

(2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)者。

(3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人,僅限先前未使用過本藥品者方可使用。(99/1/1)

3. 經事前審查核准後使用，核准後每24週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請(105/11/1)。

9.49. Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1、105/9/1)

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須≦2)且已使用過 docetaxel 2個療程以上且治療無效者。
2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。
3. 須經事前審查核准後使用，每3個月需再次申請。
4. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用。(105/9/1)

9.51.Regorafenib (如Stivarga)：(105/8/1)

1. 轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

(1) 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若K-ras為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

(2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以8週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

2. 胃腸道間質瘤(GIST) (105/8/1)

(1) 先前曾接受imatinib與sunitinib治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。

(2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。

9.54. Enzalutamide (如 Xtandi) (105/9/1)

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須≦2)且已使用過 docetaxel 2個療程以上且治療無效者。
2. 須經事前審查核准後使用，每3個月需再次申請。
3. 本品與 abiraterone 僅能擇一使用。

9.55. Ruxolitinib (如 Jakavi) (105/10/1)

1. 用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大(symptomatic splenomegaly)及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人(stem cell transplantation)。
2. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。
3. 用藥後，若沒有減少脾臟體積【(在增加脾臟長度與基期相較達 40% (約為脾臟體積增加達 25%)】且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。
4. Jakavi 5 mg 每日限最多使用4粒，Jakavi 15 mg 或20 mg 每日限最多使用2粒，且其5 mg 不得與15 mg 或20 mg 併用。

9.56. Brentuximab vedotin (如Adcetris) (105/10/1)

限用於成人患者：

1. 治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)：(1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或(2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。
2. 治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma；sALCL)。
3. 每次申請療程以 4 個療程為限，再申請應檢附前次治療結果評估資料。若病人病情已達完全緩解，得再給付 4 個療程。健保給付以 16 個療程為上限。

六、抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.6.9. Anidulafungin注射劑 (如Eraxis for Injection) (105/8/1)

限用於治療成人侵襲性念珠菌感染。

10.8.2.Fluoroquinolone類：(96/9/1、97/9/1)

限使用於下列疾病，若使用於結核病不予給付。(96/9/1)

10.8.2.1.Moxifloxacin (如Avelox)：(105/8/1)

限用於成人(18歲以上)之下列感染症：

1. 慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性腹腔內感染。
2. 急性鼻竇炎或複雜性皮膚和軟組織感染，因抗藥性細菌感染及病情需要，經感染科醫師會診確認需要使用者。

七、眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.9.2.新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents)：Verteporfin (如 Visudyne)及 Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、aflibercept (Eylea) (105/7/1) (附表二十九)

本類藥品使用須符合下列條件：

1. ~4.(略)。
5. 依疾病別另規定如下：

(1) 50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)：

I. Ranibizumab 及 aflibercept 僅能擇一申請。

II. 第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限，申請核准後有效期限為 2 年。

III. 若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)之疑慮時，須執行並於申請時檢附 ICG (indocyanone green angiography)。

IV. 必須排除下列情況：

i. 已產生黃斑部結痂者。

ii. 血管新生型 wAMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。

iii. 經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)。

iv. 高度近視，類血管狀破裂症(angioid streaks)，或其他非 wAMD 所造成視網膜中央窩(fovea)下之脈絡膜新生血管(Choroidal neovascularization；CNV)。

(2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)之病變：限 ranibizumab

I. 中央視網膜厚度(central retinal thickness,CRT)≧300 μm。

II.近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值低於 10%。

III. 第一次申請以 5 支為限，每眼給付以 8 支為限，申請核准後有效期限為 2 年。

IV. 每次申請時另需檢附下列資料：

i. 近三個月內之糖化血色素(HbA1c) 數值。

ii. 第二次重新申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢

送使用後有改善證明之相關資料。

V. 有下列情況不得申請使用：

i. 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者。

ii. 血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳或因其他因素(如玻璃體牽引)所造成之黃斑部水腫。

(3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)之用藥：(以下略)

(4) 中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害：限 ranibizumab (105/7/1)

I. 限 18 歲以上患者。

II. 中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≧ 300 μm。

III. 第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，申請核准後有效期限為 2 年。

IV. 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。

(5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：限 ranibizumab (105/7/1)

I. 限超過 600 度近視。

II. 眼軸長大於 26 mm。

III. 因 CNV 病變而導致動態滲漏或中央視網膜內或視網膜下液。

IV. 申請以一次為限，每眼最多給付 3 支，申請核准後有效期限為 2 年。

V. 有下列情況者不得申請使用：

i. 有中風病史。

ii. 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者。

iii. 三個月內曾使用過類固醇眼內治療者。

14.9.4. Dexamethasone intravitreal implant (如 Ozurdex) (105/8/1)

1. 用於非感染性眼後房葡萄膜炎病人，需符合下列條件：

(1) 限地區醫院以上層級(含)之眼科專科醫師施行。

(2) 需排除因感染性引起之眼後房葡萄膜炎如肺結核、梅毒、弓漿蟲等之感染。

(3) 矯正後視力介於 0.05 和 0.5 之間。

(4) 需符合下列治療方式之一：

I. 葡萄膜炎之患者以口服類固醇控制病情，反應不良或仍有發炎與黃斑部水腫者，需輔以 cyclosporin 或其他全身性免疫抑制劑，經前述治療眼睛發炎仍無法控制者。

II. 無法口服全身性藥物(類固醇或 cyclosporin)控制者：

i. 懷孕或正在授乳的婦女。

ii. 罹患活動性的感染症的病患。

iii. 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。

iv. 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。

v. 免疫功能不全者(Immunodeficiency)。

vi. 曾因其他疾病服用上述口服全身性藥物，有嚴重併發症或後遺症者。

(5) 每眼限給付 1 支。

(6) 給付後六個月內不得使用 cyclosporin 藥品。

(7) 需事前審查，並檢附病歷摘要及符合下列條件之一之診斷依據。

I. 一個月內有效之 OCT 顯示中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≧300 μm。

II. 一個月內有效之 FAG (fluorescein angiography)看到血管明顯滲漏現象或黃斑部囊狀水腫。

2. 用於中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)導致黃斑部水腫，需符合下列條件：(105/8/1)

(1) 未曾申請給付新生血管抑制劑(anti-angiogenic agents)者。

(2) 限眼科專科醫師施行。

(3) 病眼最佳矯正視力介於 0.05~0.5(含)之間。

(4) 限 18 歲以上患者。
(5) 中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≧300 μm。
(6) 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。
(7) 須經事前審查核准後使用。
I. 第一次申請時需檢附一個月內之最佳矯正視力、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography)及相關病歷紀錄資料。
II. 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。
III. 第一次申請以 2 支為限，每眼最多給付 4 支，申請核准後有效期限為 2 年。

註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文；文字中畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」刪除條文

參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期	標題	內容
2016/07/14	Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊風險溝通表(目前院內有 Forxiga 10 mg / tab 藥品)	**藥品安全有關資訊分析及描述** 美國FDA 從不良事件通報資料庫(FAERS)中發現 101 件與使用含canagliflozin 成分(73 件)及含dapagliflozin 成分(28 件)藥品具時序相關性之急性腎損傷確診的通報案例，部分案例需住院治療及透析。 **TFDA風險溝通說明** 食品藥物管理署說明： 經查我國核准含dapagliflozin成分藥品之原廠為臺灣阿斯特捷利康股份有限公司(Forxiga)，其中文仿單尚未提及「急性腎損傷」。有關是否將急性腎損傷之風險新增於該藥品之中文仿單，本署現正評估中。 醫療人員應注意事項： 1. 國外曾有使用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品發生急性腎損傷之上市後通報案例，部分案例需住院治療及透析。約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於後症狀改善。 2. 處方含canagliflozin 成分或含dapagliflozin 成分藥品前，應考量可能引起急性腎損傷之危險因子，包括：低血容、慢性腎功能不全、鬱血性心衰竭，及併用藥物，例如：利尿劑、血管張力素轉換酶抑制劑(ACEIs)、血管張力素受體阻斷劑(ARBs)或非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)等。 3. 處方含canagliflozin 成分或含dapagliflozin 成分藥品前，應評估病人之腎功能，並於用藥期間定期監測病人之腎功能。若病人發生急性腎損傷，應立即停藥並積極治療。 詳情請參照下列網址： https://adr.fda.gov.tw/Manager/Pages/PB010009.aspx?201

		6071510201403ED3E3267A8B54A03
2016/08/04	Sodium fusidate 成分藥品安全資訊風險溝通表(目前院內有 Fucidin 250 mg 藥品)	**藥品安全有關資訊分析及描述** 我國全國藥物不良反應通報中心共接獲31 例使用含sodium fusidate 成分藥品後發生肝膽疾病相關不良反應(包含：肝炎、高膽紅素血症、黃疸或肝功能指數上升…等症狀)及2 例使用含該成分藥品後發生橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)之通報案例。 **TFDA風險溝通說明** 1. 我國核准含sodium fusidate 成分藥品之中文仿單已刊載相關風險，仿單刊載情形如下： (1)「注意事項」處已刊載：「對於肝功能不全、膽道不正常或同時使用其他經由膽汁排泄的抗生素如lincomycin 及rifampicin 之病人，當投予高劑量長期治療，應定期做肝功能檢查」。 (2)「副作用」處已刊載：可逆性的氨酸轉氨酵素增加、可逆性黃疸、膽汁鬱滯、橫紋肌溶解…等相關不良反應。 (3)「禁忌症」處已刊載：「禁忌與statin 類藥物合併用藥」。 (4)「藥品交互作用」處已刊載：「調整口服抗凝血劑的劑量是必要的。以CYP-3A4 生物轉化藥物治療之病人應避免使用Sodium fusidate。」 醫療人員應注意事項： 1. 由於fusidic acid 經由肝臟代謝，排泄途徑主要經由膽汁，因此對於肝功能不全、膽道不正常、同時使用其他經由相同排泄路徑的抗生素，如：lincomycin 及rifampicin 之病人或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎評估使用含該成分藥品之風險效益、治療時程及使用劑量，當投予高劑量長期治療時，應提醒病人定期回診做肝功能檢查。 2. 含sodium fusidate 成分藥品與statin 類藥品併用可能會增加橫紋肌溶解症發生之風險，此交互作用已列為使用禁忌。 3. 含sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，應避免併用具潛在交互作用的藥品，如：warfarin、CYP3A4 受質(如：itraconazole、amiodarone…等)或具潛在肝毒性的藥品(如：clindamycin、rifampin…等)。 詳情請參照下列網址： https://adr.fda.gov.tw/Manager/Pages/PB010009.aspx?2016080409233261C2DAFADB351041DA

詳細內容，請自行至本院 MOSS 臺安醫院入口網站右側的”藥品資訊公告(含藥品異動)”專區查詢：http://moss/SiteDirectory/5110/DocLib1/Forms/AllItems.aspx

肆、專題一

新型降血脂藥物-PCSK9 inhibitor

黃俊達 藥師

前言：

根據衛生福利部公布的 104 年國人十大死因，心臟疾病與腦血管疾病分別名列第 2、3 名。[1] 心血管疾病是引起國人死亡的主要疾病原因之一，每五個成年人中就有一人罹患心血管疾病。高血壓、高血脂、糖尿病、吸菸與肥胖又是誘發心血管疾病的五大因素，其中高血脂已經成為首要原因。依據 2016 ESC/EAS 血脂異常管理指南建議，可以將降低低密度脂蛋白膽固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)作為主要治療目標，並依照不同心血管疾病危險分層的病人，訂定更詳細的治療目標值。(如表一)[2]

表一：不同的總心血管疾病風險和 LDL-C 數值所採取的介入策略[2]

總心血管疾病風險(分數)	LDL-C 數值				
	<70 mg/dL	70 to <100 mg/dL	100 to <155 mg/dL	155 to 190 mg/dL	>190 mg/dL
1	無需血脂干預	無需血脂干預	生活型態調整	生活型態調整	生活型態調整 控制不佳考慮藥物
Class/Level [註]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≧1 ~ < 5	生活型態調整	生活型態調整	生活型態調整 控制不佳考慮藥物	生活型態調整 控制不佳考慮藥物	生活型態調整 控制不佳考慮藥物
Class/Level	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≧5 ~ < 10 或高危	生活型態調整 並考慮用藥	生活型態調整 並考慮用藥	生活型態調整 立即藥物介入	生活型態調整 立即藥物介入	生活型態調整 立即藥物介入
Class/Level	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≧10 或極高危	生活型態調整 並考慮用藥	生活型態調整 立即藥物介入	生活型態調整 立即藥物介入	生活型態調整 立即藥物介入	生活型態調整 立即藥物介入
Class/Level	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

註: Class/Level 表示 Class of recommendation 與 level of evidence

目前臨床上最能有效降低 LDL-C 的藥物，就以 Statin 類藥物莫屬。近年來有研究指出，Statin 藥物的使用，可以有效降低患者體內的 LDL-C 進而降低心血管及腦血管疾病的發生率。儘管 Statin 類藥物能有效降低 LDL-C，但臨床上仍有許多使用上的限制，包括家族性高膽固醇血症患者或對 Statin 副作用耐受性不佳之病人(出現肌肉疼痛、橫紋肌溶解症)，這類病人仍無法達到治療指引要求之 LDL-C 目標值。因此，臨床上仍不斷開發效果更好、副作用更少的降血脂藥物，而 PCSK9 inhibitor (Proprotein convertase subilisin/kexin type 9 inhibitor)則是近年研發出一類新機轉的藥物。

機轉：

PCSK9 是一種分泌型絲氨酸蛋白酶，主要是由肝臟生合成而來，對於體內膽固醇的平衡扮演重要角色，它會與肝細胞表面低密度脂蛋白接受器(low-density lipoprotein, LDL-R)結合，並一起於肝細胞內分解，使 LDL-R 無法再回收到肝細胞表面重新作用，進而影響血漿中膽固醇之清除，造成循環系統 LDL-C 濃度過高，升高了心血管疾病之風險。而 PCSK9 inhibitor 則是

一種單株抗體(monoclonal antibodies, mAbs)，會在體內與 PCSK9 結合，造成其無法與 LDL-R 結合，使得體內 LDL-R 可用率增加，進而增加 LDL-C 的清除，而達到降低 LDL-C 的效果。

臨床研究：

2006 年在新英格蘭醫學雜誌(NEJM)發表的一篇研究發現，在 3363 個非裔美國人中，其中 2.6%有 PCSK9 基因缺陷(nonsense mutations in PCSK9)，LDL-C 血中濃度平均降低了 28%，同時降低了 88%患冠狀動脈心臟疾病的風險[3]。另外在 9524 個人中，其中 3.2%對 PCSK9 基因缺陷的個案，平均 LDL-C 血中濃度降低 15%，同時也降低了 47%冠心病的風險。因此，推論出只要能有效抑制 PCSK9 的表現，就可以有效降低 LDL-C，進而成功治療高血脂。而後，則陸陸續續有許多研究團隊及藥廠投入 PCSK9 的研究，其中的 alirocumab (Praluent®)及 evolocumab (Repatha®)兩種 PCSK9 inhibitors 也順利地於 2015 年在美國上市。

(一)Alirocumab (Praluent®)

Alirocumab 是一種與人類免疫球蛋白 IgG1 同型的單株抗體藥品，於 2015 年 7 月通過 FDA 核准，為全球第一個上市的 PCSK9 inhibitor。適應症是用於在最大可忍受的 Statin 藥物治療下，輔助治療於原發性高膽固醇血症 (Primary hypercholesterolemia)及異合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)。建議起始劑量為每兩星期 75 mg，皮下注射，可視狀況調整到最高劑量每兩星期 150 mg。

根據 ODYSSEY COMBO II 研究[4,5]，一個隨機、雙盲、有安慰劑對照、多國的第三期臨床試驗，收納了 720 名使用高劑量 statin 卻無法有效控制 LDL-C 的高心血管疾病風險高膽固醇病人，實驗時間為 104 週。分別比較使用 alirocumab(實驗組)及 ezetimibe(對照組)對於降低 LDL-C 效果及副作用發生情況。結果：實驗組能有效降低 51%LDL-C，對照組降低 21%。副作用方面在實驗組與對照組無明顯差異。

(二)Evolocumab (Repatha®)

Evolocumab 是一種與人類免疫球蛋白 IgG2 同型的單株抗體藥品，於 2015 年 8 月緊接在 alirocumab 之後通過 FDA 核准。適應症為使用其他降膽固醇藥物下，併用治療原發性高膽固醇血症、異合子家族性高膽固醇血症和同合子家族性高膽固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)。建議劑量為每兩星期 140 mg 或每月 420 mg，皮下注射。HoFH 患者建議劑量為每月 420 mg，皮下注射。

GAUSS-3 研究[6]中，共收納 511 名因肌肉相關不良反應而不能耐受 Statin 類藥物的高膽固醇患者，實驗時間為 24 週。分別比較 evolocumab(實驗組)及 ezetimibe(對照組)對於降低 LDL-C 效果及副作用發生情況。結果：evolocumab 組可下降約 50%LDL-C、ezetimibe 可下降 16.7%LDL-C。儘管病患治療前的基礎 LDL-C 很高(平均 219.9 mg/dL)，evolocumab 組仍有 29.9%的患者能達到 LDL-C 低於 70 mg/dL 的治療目標。(ezetimibe 組: 1.4%)副作用方面，evolocumab 組較 ezetimibe 組的肌肉相關症狀發生率更低(20.7% vs. 28.8%)， 因而需中斷藥物治療的比例也更低(0.7% vs. 6.8%)。

結論：

從目前已發表的臨床試驗結果，PCSK9 inhibitor 對於降低 LDL-C 的成效良好，並且沒有嚴重的副作用。但目前的臨床研究時程都不算太長，若要評估此類藥物的安全性及效果，甚至其他附加的臨床效益，仍需有更長時間的臨床試驗來證明。目前 alirocumab 與 evolocumab 各有一個時間較長的大型研究 ODYSSEY OUTCOMES (64 個月,n=18,600)以及 FOURIER 研究(5 年,n=27,564)正在進行中，分別將在 2018 年 2 月及 2016 年 11 月完成，期待會有更好的結果出現。

文獻參考：

1. 衛生福利部 104 年國人死因統計結果 http://www.mohw.gov.tw/
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.
3. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2006； 354:1264-1272.
4. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. Circulation. 2015 Oct 27；132(17):1648-66.
5. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European Heart Journal Advance Access published February 25, 2015.
6. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance JAMA April 19,2016

專題二

Fluoroquinolone 類抗生素注射液引發之靜脈炎

陳詩韻藥師

前言：

靜脈炎為臨床治療上常見之靜脈輸注治療之合併症，歸因於靜脈內壁受刺激，而造成發炎之情形。靜脈炎的發生除了可能影響病患之治療外，也可能對病患造成血管栓塞或細菌性感染等風險，故不可輕忽其後續之照護。[1,2]

一、靜脈炎之症狀及評估

靜脈炎的發生常伴隨注射部位之紅腫、疼痛、水腫、發熱及血管呈硬索狀等，目前關於靜脈炎嚴重度之評估，可參照美國靜脈輸液護理學會(Infusion Nurses Society，INS)發表之靜脈炎量表(Phlebitis scale)。[3] 臨床照護上考量其後續有引發血栓栓塞、細菌性感染等風險可能性，多會立即移除相關導管管路，並進行相關後續照護及密切觀察病人狀況。

二、靜脈炎之分類及成因

造成靜脈炎的可能原因眾多，大致可分為下列三大類：[4,5,6,7]

1. 機械性靜脈炎：留置導管管徑過粗、針管穿刺部位固定不當、輸注部位不當等。
2. 化學性靜脈炎：留置導管材質、輸注液未經適當稀釋、輸注液 pH 值或滲透壓不當、輸注速率過快等。
3. 細菌性靜脈炎：未遵循無菌操作、穿刺技術不良、導管留置時間過長等。

三、藥物引起靜脈炎之探討

藥物造成之靜脈炎多屬化學性靜脈炎，除了高刺激性藥物(如化療藥物)具較高風險外，一般藥物若未依其特性留意給藥方式也會導致靜脈炎之出現。當藥物進入靜脈血管後，會經由血液輸送到作用部位，若注射部位之血流來不及進行緩衝時則會刺激周圍之內皮細胞(tunica intima)，以下分別針對藥物的 pH 值、滲透壓、稀釋適當性、給藥速率進行討論。[8]

1. pH 值：

人體之血液正常 pH 值約介於 7.35 - 7.45，屬於弱鹼之環境，以 pH 值 7 為界定標準，> 7 者屬鹼性藥物(Acidic drugs)；< 7 者屬酸性藥物(Alkaline drugs)，[8] 而依據美國靜脈輸液護理學

會修訂之 Infusion Nursing Standards of Practice，周邊靜脈給藥之理想 pH 值應介於 5 - 7，超出此範圍之藥物對血管有相對程度之刺激性。[9]

2. 滲透壓：

人體之血液滲透壓基準約落在 285 mOsm/L，而滲透壓介於 240 - 340 mOsm/L 者可視為等張性輸液 (Isotonic solutions)；> 340 mOsm/L 則為高張性輸液(Hypertonic solutions)，其對靜脈血管之刺激性為血管壁細胞出現萎縮、損傷，甚至造成栓塞之風險；< 240 mOsm/L 者為低張性輸液(Hypotonic solutions)，其可能導致血管細胞之漲破，而刺激靜脈血管內壁。[8] 依據美國靜脈輸液護理學會修訂之 Infusion Nursing Standards of Practice，周邊靜脈給藥之理想滲透壓應< 600 mOsm/L。[9]

3. 稀釋適當性：

注射藥物稀釋時應注意選擇相容稀釋液，稀釋體積與稀釋後濃度是否恰當，正確的稀釋可使藥物顆粒均勻分布於稀釋液，且具調整輸液之 pH 值、滲透壓之作用，進而降低對靜脈血管細胞之刺激性。[8]

4. 輸注速率：

一般認定降低輸液輸注速率時，靜脈炎發生機率隨之減少，但臨床上也曾有依藥物建議輸注速率給予仍發生靜脈炎之個案，因此患者本身之情況也需列入考量(如：年齡、血管之敏感性等)，故當給予本身具高刺激性之藥物時，除了謹慎遵循建議指示給藥外，應密切留意病患後續之反應情形才是。[3]

四、Fluoroquinolone 類抗生素注射液誘發靜脈炎之探討

Quinolone類抗生素發展自1960年代中期，隨後1980年代Fluoroquinolone類抗生素問世，因此類藥物具廣大抗菌範圍加上組織穿透力佳，故廣泛使用於治療各種部位之感染症。相較於Penicillin、β-lactams、Cephalosporins等，為較新一代應用於臨床上之抗生素，關於藥物之不良反應也陸續有相關之研究報告。因Fluoroquinolone類注射藥液本身偏酸性，也容易與陽離子產生沉澱，給藥時需特別留意，防止藥物引發靜脈炎，故針對本院目前現有Fluoroquinolone類抗生素注射液整理其相關資訊，如下表一。

表一：本院Fluoroquinolone類抗生素輸注液[10,11,12,13]

院內藥物商品名(學名)	靜脈炎發生率	一般成人輸注建議	稀釋液
Ciproxin inj 100 mg/50mL (Ciprofloxacin)	1－10 %	1.輸注時間須 > 60 分鐘，緩慢地將藥注入大的靜脈，以減少病人的不適及降低靜脈刺激的危險性。 2.輸注建議濃度不可 > 2 mg/mL，故可直接給藥或與其它相容的輸注溶液混合後給藥，但由於微生物學及光敏感度的考量，稀釋後，必須在最短的時間內使用。 3.此藥 pH 值介於 3.9－4.5 之間(偏酸)，故和其他藥品(尤以 pH 值為鹼性)一起給予時應注意其相容性，避免沉澱、雲狀物及變色等不相容性現象發生。若非已經證實之相容性藥物，皆須分開給予。	可不經稀釋，直接輸注。 相容性稀釋液：N/S, R/L, D5W
Cravit IV solution 250 mg (Levofloxacin)	1－10 %	1.輸注時間：250 mg 需大於 30 分鐘；500 mg 需大於 60 分鐘，不同劑量則以此類推。 2.此藥之 pH 值介於 4.3－5.3 之間(偏酸)，故不宜與鹼性藥物混合給予。	可不經稀釋，直接輸注。 相容性稀釋液：N/S, D5W
Avelox infusion 400 mg/250 mL (Moxifloxacin)	0.1－2%	1.輸注速率不宜過快，輸注時間需 >60 分鐘以上。	可不經稀釋，直接輸注。 相容性稀釋液：N/S, R/L, D/W, D5W, D10W

結語

靜脈炎之發生原因需考量多項因素，目前針對危險因素之研究報告多數統計意義不高，但仍可提供臨床應用之參考價值。對於具高風險性誘發靜脈炎之藥物，給藥前應謹慎閱讀給藥方法及注意事項。藥物之 pH 值及滲透壓為引起靜脈炎發生之重要因素，尤以 pH 值之影響更甚，故針對 pH 值較高或較低之藥物給予時，須謹慎遵循其給藥建議，且密切觀察病患之反應。[8]

參考文獻：

1. Up to date:Phlebitis and thrombosis of the superficial lower extremity veins
2. Up to date: Suppurative (septic) thrombophlebitis
3. Intravenous Infusion Therapy for Nurses: Principles & Practice；Dianne L.(2004)
4. Up to date:Peripheral venous access in adults
5. Up to date:Catheter-related upper extremity venous thrombosis
6. Predisposing factors to phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: A descriptive study.； Esin Uslusoy, BSN, MS (Health Science Institute, Dokuz Eylul University, Balcxova, Izmir, Turkey) & Samiye Mete, BSN, MSN, PhD (Department of Obstetrics and Gynecology, School of Nursing, Dokuz Eylul University, Balcxova, Izmir, Turkey) (2008) 172–180.
7. Risk factors for influsion-related phlebitis with small peripheral venous catheters； American College of Physicians； Dennis G., Maki, MD, and Marilyn Ringer, BSN, MS(1911).
8. Preventing chemical phlebitis. Nursing98.； Kokotis.K (1998).
9. Infusion Nursing Standards of Practice；Infusion Nurses Society (2011)
10. Ciproxin 注射劑藥品仿單
11. Cravit 注射劑藥品仿單
12. Avelox 注射劑藥品仿單
13. Drug Information Handbook 21st Edition

伍、新進藥品介紹

Broen-C® 20000IU/20 mg(撲炎喜腸溶錠® 20000 單位/20 毫克)

一、劑型與劑量

此藥為暗黃色的圓形 bromelain 20000 單位/ L-Cysteine 20 毫克腸溶錠。

二、適應症

消炎、消腫、喀痰困難。

三、作用機制

- 具有強力抗炎效果：本藥經口投與由腸管吸收後，將不活性的Plasminogen變成能使Fibrin分解的Plasmin，故可消除因Fibrin的積聚所產生的體液循環障礙而引起的浮腫、腫脹、疼痛及發赤等現象，另一方面能使血清產生Protease的抑制因子，以抑制Protease的過度活性，消除因Polypeptide積聚所引起之炎症現象。
- 本藥對於引起炎症的Fibrin具有選擇性的溶解效果，而對於血液凝固所必須的Fibrinogen沒有作用，故不影響血液的凝固時間。
- 本藥能將膠粘分泌物質溶解，使痰容易喀出。

四、用法用量

成人劑量

1日3 - 6錠，3 - 4回分服，依年齡及症狀增減。

五、不良反應

胃痛、腹瀉、紅斑或搔癢。

六、警語及注意事項

本劑宜整粒吞服，不可嚼碎或剝半。

七、禁忌症

1. 對Bromelain或鳳梨過敏者。
2. 嚴重肝、腎功能不全、或透析患者。
3. 消化器官潰瘍、凝血功能異常者。

(新藥介紹參考自 Broen-C® 藥物仿單及 Micromedex)

陸、藥物諮詢Q & A

Q.化學治療所使用之藥物是否與葡萄柚、柚子有交互作用？

類別	學名	院內品項	交互作用
預防藥物	Aprepitant	Emend 80 mg Emend 125 mg	併服會增加藥物血中濃度
治療藥物	Irinotecan	Irino 100 mg/5 mL/vial	
	Doxorubicin	Lipo-Dox 20 mg/10 mL/vial	
	Docetaxel	Taxotere 20 mg/1 mL/vial Taxotere 80 mg/1 mL/vial	
	Everolimus	Afinitor 5 mg	
	Lapatinib	Tykerb 250 mg	
	Etoposide	Fytosid inj 100 mg/5 mL Vepesid capsules 50 mg	
	Regorafenib	Stivarga 40 mg	
	Imatinib	Glivec 100 mg	

柚子和葡萄柚一樣都含有豐富的呋喃香豆素(furanocoumarin)，此種成分會抑制人體用來代謝特定藥物的酵素CYP3A4，若藥物仰賴此酵素代謝，便可能造成不良反應發生。由於葡萄柚或柚子抑制酵素作用之時效可能長達數小時甚至兩三天，故即使與藥品間隔服用，也無法避免交互作用，所以服用特定藥物或上表中的藥物，期間都要儘量避免攝取柚子或葡萄柚，以減少不必要的藥物食物交互作用。

參考資料：

1. 台安醫院處方集
2. Micromedex

本期結束