



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 6 月第 183 期

本期專題

1. 藥物介紹：Evolocumab (Repatha®)
2. 藥物安全資訊：Montelukast 發生嚴重精神不良反應的風險增加

新藥介紹：Evolocumab (Repatha®)

撰稿：柯瑩蓮藥師；校稿：翟晉德總藥師

壹、前言

家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一種常見的嚴重遺傳疾病，會造成血液中高濃度的低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)，及心血管疾病早發的風險增加。罹患家族性高膽固醇血症人數比例介於 1/200 人至 1/500 人之間，全世界有家族性高膽固醇血症的人數介於 1400 萬和 3400 萬人¹。

FH 可分為異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous FH, HeFH) 和同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous FH, HoFH)，2015 年 8 月 FDA 核准 evolocumab 上市，可用於治療這兩型 FH，且比稍早上市的 alirocumab 多了可以治療 HoFH 族群。前列兩種藥物屬於 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 抑制劑，對於已使用 statin 類藥物減少 LDL-C，但仍無法達標的病人，加上 PCSK9 抑制劑將是另類新選擇。

貳、機轉

Evolocumab 是一種人類單株抗體，選擇性結合至 PCSK9，抑制血液中 PCSK9 與肝臟細胞表面上的低密度脂蛋白受體 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 結合，LDLR 是清除循環中 LDL 的主要受體，evolocumab 抑制 PCSK9 與 LDLR 結合後，會使 LDLR 數量增加，進而減少了 LDL-C 的濃度²⁻³。

參、藥物動力學³

單次皮下注射給予 evolocumab 140 mg 或 420 mg 之後，會在 3 至 4 天內達到最大血清濃度 (Tmax)，平均最高血中濃度各為 18.6 mcg/mL 和 59 mcg/mL，在 4 小時內可以對循環中未結合 PCSK9 產生最大抑制作用。給藥後 12 週內可達到穩定狀態。本藥皮下給藥後的絕對生體可用率為 72%，估計有效半衰期為 11-17 天。

肆、適應症⁴

對於已確診心血管疾病的成年病人，evolocumab 可用於降低心肌梗塞、中風及冠狀動脈血管重建術的風險。另外，對於原發性高脂血症（包含 HeFH）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。

伍、用法用量³

每 2 週皮下注射 140 mg 或每月一次皮下注射 420 mg。每月皮下注射 420 mg，如果錯過了一個劑量，如果距離下一個計劃的劑量還有 7 天以上，則盡快給予下一個劑量，或者是可以忽略錯過的劑量並按照原始計劃進行下一個劑量。

對於輕度至中度肝功能損害 (Child-Pugh A 或 B)，無需調整劑量。目前對於輕度至中度腎功能不全者無需調整劑量，目前尚無對於重度肝功能不全患者者 (Child-Pugh class C) 及嚴重腎功能不全者 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 劑量調整的研究。尚未確定年齡未滿 18 歲兒童使用 evolocumab 治療的安全性和有效性。

陸、不良反應⁵

常見的不良反應為鼻咽炎 (6.1% 至 10.5%)、上呼吸道感染 (5.1% 至 9.3%)、流行性感冒 (原發性高脂血症及異合子家族性高膽固醇血症患者，發生率分別為 7.5% 至 9.1%)，及注射部位反應如注射部位紅斑、疼痛及注射部位瘀青。

柒、臨床試驗⁶

FOURIER 試驗是一項隨機，雙盲，安慰劑對照的跨國臨床試驗，在 49 個國家的 1242 個研究中心進行，共納入介於 40~85 歲的 27,564 例受試者。患者的平均年齡為 63 歲，其中 24.6% 為女性；81.1% 的患者有心肌梗塞病史，先前的非出血性中風病史為 19.4%，有症狀的外周動脈疾病為 13.2%。患者依隨機分配，皮下注射施打 evolocumab 每 2 週 140 mg 或每月 420 mg，另一組接受安慰劑皮下注射。主要療效終點指標是心血管死亡，心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛住院或冠狀脈血管重建的時間。在研究追蹤第 48 週結果顯示，evolocumab 降低 LDL-C 從 92 mg/dL 降至 30 mg/dL，與安慰劑相比，平均多降低了 59%；若以主要療效

終點來看，在 evolocumab 組有 1344 例患者(9.8%)比安慰劑組的 1563 例患者(11.3%) (Hazard Ratio[HR]: 0.85; 95% confidence interval[CI]: 0.79-0.92; $p < 0.001$)，減少發生 15% 的風險。

就各別療效終點指標而言，在心血管死亡方面，evolocumab 與安慰組各是 1.8% 與 1.7% (HR, 1.05; 95% CI, 0.88-1.25; $p = 0.62$)，沒有顯著性差異。心肌梗塞(468[3.4%] vs. 639[4.6%]; HR, 0.73; 95% CI, 0.65-0.82; $p < 0.001$)、腦中風(207[1.5%] vs. 262[1.9%]; HR: 0.79; 95% CI: 0.66-0.95; $p = 0.01$)，和冠狀動脈血管重建(759[5.5%] vs. 965[7.0%]; HR: 0.78; 95% CI: 0.71-0.86; $p < 0.001$) 風險各降低了 27%、21% 和 22%，達顯著性差異。

從不良事件的總體發生率來看，與肌肉相關的事件，白內障和神經認知不良事件與安慰劑也沒有明顯差異。注射部位的反應很少見，但 evolocumab 發生頻率比安慰劑組高(2.1% 與 1.6%)，每組中只有 0.1% 的患者由於注射部位反應而停止接受研究藥物。兩組之間新發生的糖尿病沒有顯著差異(危險比 1.05; 95% CI 0.94 至 1.17)。兩組之間的過敏反應率也沒有顯著差異(3.1% 與 2.9%)。

捌、結論

高膽固醇血症對於心血管疾病而言，是相當重要的危險因子。PCSK9 抑制劑讓藥物治療有所進展，在已接受 statin 藥物有效劑量治療的患者上，用 evolocumab 可明顯降低 LDL-C，並減少發生心血管事件的風險。研究結果顯示，對於有動脈粥樣硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease)的患者，且 LDL-C 大於 70mg/dL 者，本藥更能將 LDL-C 降低到治療目標以下。

玖、參考文獻

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2013; 34(45): 3478-3490.
2. ClinicalKey : Evolocumab. Available at https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-4708 Accessed 05/2020
3. 藥品仿單：Repatha® (evolocumab) Solution for Injection. Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=60001033> Accessed 05/2020
4. 衛生福利部食品藥物管理署。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001033> Accessed 05/2020
5. Micromedex : Evolocumab. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> Accessed 05/2020
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1713-1722.

藥物安全資訊

Montelukast 發生嚴重精神相關不良反應的風險增加

撰稿：郭奕宏藥師；校稿：雷才萱主任

壹、背景

Montelukast 是一種具有選擇性的白三烯素 (leukotriene) 受體拮抗劑，專一抑制 CysLT1 (cysteinyl leukotriene receptor type 1) 的接受體。白三烯素是發炎反應中的重要介質，會導致肺部呼吸道的狹窄、腫脹及引發過敏症狀。藉由阻斷白三烯素，可改善氣喘症狀、避免氣喘發作及改善過敏性鼻炎 (季節性及常年性鼻炎，亦稱之為戶外及室內過敏性鼻炎)。

臺灣食品藥物管理署核准用於預防，與長期治療成人及六個月以上小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀，以及防止運動引起的支氣管收縮。適用於緩解日間及夜間過敏性鼻炎症狀，例如成人及 2 歲以上小兒的季節性過敏性鼻炎症狀，和成人及六個月以上小兒的常年性過敏性鼻炎症狀。

貳、FDA 增列嚴重精神相關不良反應於 monteluskat 加框警語

在美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件通報資料庫 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 中的資料顯示，有 82 件疑似與使用含 montelukast 成分藥品有關聯的自殺成功案例，而多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。在通報資訊較完整的 34 個案例中，多數案例另有其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥物或具有自殘或行為障礙風險等共病。其中 6 件明確提及，醫療人員未進行該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關衛教。

美國食品藥物管理局曾經運用主動監控系統 (Sentinel System)，對於 6 歲以上氣喘病人執行之觀察性研究，並回顧其他觀察性研究文獻結果，與吸入性類固醇相比，皆沒有發現含 montelukast 成分藥品會增加發生精神相關不良反應的風險。然而這些研究仰賴於病人尋求醫療協助的紀錄因而有其限制，可能無法完整反映出神經精神不良反應的案例，進而影響研究的解讀。FDA 經綜合評估不良反應通報案件、觀察性研究與動物實驗文獻資料，並執行觀察性研究後，考量到許多醫療人員和病人對於含 montelukast 成分藥品的精神相關不良反應風險仍缺乏警覺，決議將嚴重精神相關不良反應 (包含自殺意念和行為) 增列於加框警語 (Boxed Warning) 以加強現行仿單對此風險之警示。

由於含 montelukast 成分藥品具有潛在嚴重精神相關不良反應的風險，美國食品藥物管理局認為部分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳，或無法耐受其他治療藥品時才能使用；而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前應考量其臨床效益與風險。

參、建議

一、病人應注意事項：

1. 若有任何精神疾病相關病史，請於開始藥品治療前告知醫療人員，以利醫療人員審慎評估藥品治療之臨床風險效益。
2. 若小孩於用藥期間出現行為或情緒改變的相關症狀，包含：躁動(攻擊性行為或敵意)、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並立即回診告知醫療人員。
3. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
4. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，應諮詢醫療人員。

二、醫療人員應注意事項：

1. 醫師開立處方含 montelukast 成分藥品前應審慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病患是否出現精神相關症狀，同時應提醒病患或其照護者密切注意病患服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時，應停藥並立即回診告知醫療人員。
2. 大部分病人的精神相關不良反應發生於含 montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OMONT3	Montelukast tab 10 mg/萬剋喘膜衣錠 10 毫克	Montelukast Sodium
OMONT4	Montexin tab 10 mg/喘停欣膜衣錠 10 毫克	Montelukast Sodium
OSING1	Singulair tab 4mg/欣流咀嚼錠 4 毫克	Montelukast Sodium
OSING3	Singulair tab 10mg/欣流膜衣錠 10 毫克	Montelukast Sodium

伍、參考文獻

1. FDA Drug Safety Communication: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug> Accessed 04/2020.
2. 藥品仿單：Singulair® 欣流膜衣錠。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02022778> Accessed 04/2020.