



# 台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital  
Drug Bulletin

Vol. 11, No. 06

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科  
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258  
◆ 2020年12月號【雙月刊】◆

## 目 錄

醫藥專欄：類風濕性關節炎的新型治療：Janus Kinase (JAK) 抑制劑 .....	p.02
醫藥專欄：HIV 患者肺結核治療藥物的選擇考量 .....	p.09
全民健保藥品給付相關規定異動 .....	p.14

**家庭藥師**  
Family Pharmacist



## 類風濕性關節炎的新型治療 :Janus Kinase (JAK) 抑制劑

李孟謙 藥師 撰稿

### 前言

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 為一種自體免疫疾病，是最常見的關節炎。由於關節開始慢性發炎，導致對稱性的關節腫脹疼痛從而侵蝕骨質，最後導致關節變形和永久的關節功能喪失，造成生活品質下降。病發部位除了關節以外，還會影響心臟、肺臟、腎臟、神經、血管和眼睛等。根據統計，類風濕性關節炎在已開發國家中對約 0.5-1% 人口造成影響，每年每 10 萬人就有 5-50 名病人出現<sup>[1]</sup>。

此病較常出現於女性身上，約占 75% 的病人，好發年齡則以 40-60 歲為主，但開始出現疾病徵兆則任何年齡皆有可能。目前可以藉由血液檢查來確認血液中是否有類風濕因子 (rheumatoid factor)、抗環瓜氨酸抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP) 存在、紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate) 及 C 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高來確診<sup>[2]</sup>。

### 治療

現今常見治療藥物是以減輕緩和症狀為主，使用包括類固醇、非類固醇抗發炎藥物和疾病調節性抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)，不過對於頑固性患者或高度疾病活動性的病人而言，這類藥物對於病情的控制卻是有所不足<sup>[3]</sup>。

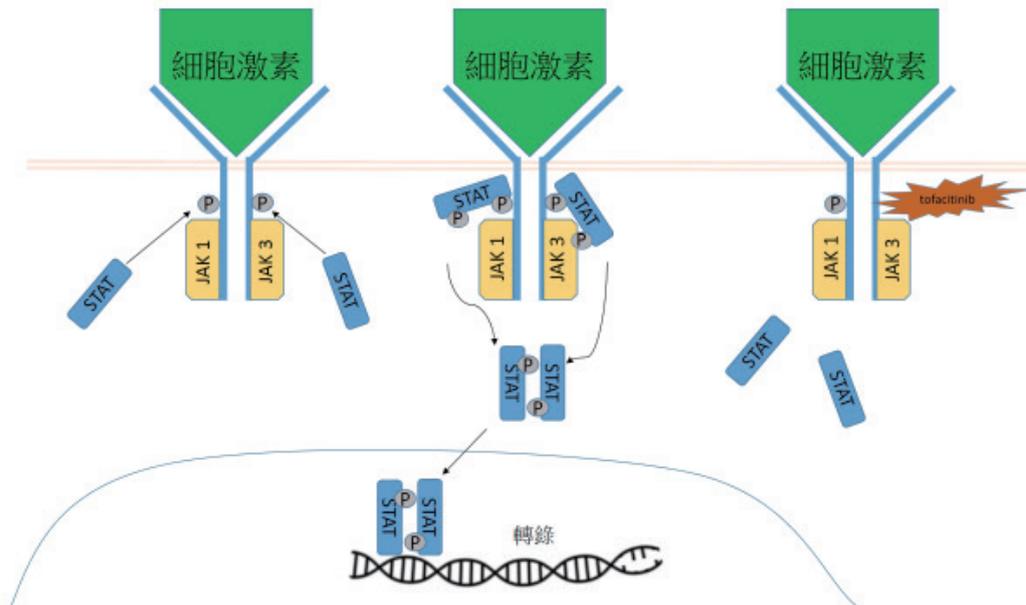
所幸近幾年來，出現了利用 DNA 重組技術產生的新一代生物類疾病調節性抗風濕藥物 (biologic DMARDs, bDMARD)，其包含抗腫瘤壞死因子 (anti-tumor necrosis factor alpha, anti-TNF- $\alpha$ )、抗細胞激素 (interleukin 1, IL-1 和 interleukin 6, IL-6)、抗免疫細胞 (T 細胞和 B 細胞) 功能的生物製劑及 Janus Kinase (JAK) 抑制劑<sup>[4]</sup>。JAK 抑制劑是小分子口服標靶藥物，可以直接抑制體內發炎激素的生成使發炎反應下降，是一種較新的治療選擇。而在台灣，第一個上市的 JAK 抑制劑是於 2013 年 12 月經衛福部核准使用的 Tofacitinib (Xeljanz)，接著分別在 2017 年 11 月、2020 年 5 月、2020 年 7 月；Baricitinib (Olumiant)、peficitinib(Smyraf)、Upadacitinib(RINVOQ) 等陸續核可上市。

### 適應症與機轉

JAKs 是細胞內的酵素，其功用是將細胞激素或生長因子與受體在細胞膜上因交互作用所產生的訊息傳遞出去，進而影響造血細胞與免疫細胞。JAK 包含了四種 tyrosine kinase：JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2，JAK 酵素會透過 JAKs 成對模式 (如 JAK1/JAK3、



JAK1/JAK2、JAK1/TyK2、JAK2/JAK2) 傳遞細胞激素所發出的訊息，進而引起發炎反應，如圖一所示<sup>[5][6]</sup>。



圖一 . JAK 抑制劑與 JAKs 在細胞膜上的作用方式 (JAK: Janus kinase; STAT: Signal transducer and activator of transcription.)<sup>[6][7]</sup>

目前全球市場上出現的口服 JAK 抑制劑共有 5 種，包括了 tofacitinib、baricitinib、peficitinib、upadacitinib 和 filgotinib。為避免免疫抑制效果太強，美國食品藥物管理局 (FDA) 建議不要將任何 JAK 抑制劑與 azathioprine 或 cyclosporine 等強效免疫抑制劑一起使用。JAK 抑制劑被歸類為 Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)，為口服給藥方式，適合不方便皮下或靜脈給藥的患者。

### Tofacitinib

2012 年 11 月成為第一個被美國 FDA 核准用於治療對 Methotrexate (MTX) 療效不佳或有不耐受性的中重度類風濕性關節炎患者的 JAK 抑制劑。目前有兩種劑型，分別是 5 mg 的速效型 (每日兩次) 和 11 mg 的緩釋型 (每日一次)，根據藥理學研究，兩種劑型的藥效有等效性<sup>[8]</sup>。

在一項 611 名對至少一種非 bDMARD 或 bDMARD 反應不足的患者試驗中，按 4:4:1:1 的比例將病人隨機分配到每天兩次 5 mg 的 Tofacitinib、每天兩次 10 mg Tofacitinib、使用安慰劑 3 個月然後每日兩次 5mg Tofacitinib、或安慰劑 3 個月之後每日兩次 10mg Tofacitinib，根據美國風濕病學會量表至少改善 20% 的患者的反應標準 (ACR 20)，其中 5mg Tofacitinib 為 59.8%，10mg Tofacitinib 則是 65.7%。常見的不良反應有頭痛和上呼吸道感染。Tofacitinib 也被認為可能造成嗜中性白血球低下症或高脂血症<sup>[9]</sup>。



由於實驗中出現嚴重感染的風險增加，尤其有結核病的病例。使用 Tofacitinib 前，需檢測潛伏性結核病，若有則需先行開始治療；若檢測為陰性但為高風險病人則也需考慮進行結核病治療，潛伏性結核病則建議以九個月的 isoniazid(INH)、三個月每週一次的 INH 加 rifapentine (RPT)、四個月的 rifampin (RMP) 以及三個月的 INH 加 RMP 這四種處方治療<sup>[5][10]</sup>。目前健保規定申請使用 Tofacitinib 時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查。

在另一項 4,789 人實驗中，有 239 人確定因使用 Tofacitinib 導致感染帶狀疱疹。與使用安慰劑的對照組相比，使用 tofacitinib 的病人出現帶狀疱疹的風險增加 (incidence ratio 4.4 per 100 patient-years, 95% CI 3.8-4.9)，亞洲患者更明顯 (incidence ratio 7.7 per 100 patient-years, 95% CI 6.4-9.3)<sup>[11]</sup>。因此，建議在開始使用 Tofacitinib 之前先接種帶狀疱疹疫苗。

在第四期臨床試驗中，與使用 Tofacitinib 5mg 每日兩次或 TNF 抑制劑的患者相比，每天兩次 Tofacitinib 10 mg 治療的病人出現嚴重血栓，如肺栓塞、深層靜脈栓塞或動脈血栓形成等發生率增加<sup>[12]</sup>。現在仿單上已於開頭警示，不建議有血栓風險的病人使用。

## Baricitinib

是小分子 JAK1/2 抑制劑，在台灣於 2018 年 9 月核可，用於對至少一種 DMARDs 反應不足或耐受性不佳的中重度類風濕性關節炎病人，為每日一次 4 mg。但是在美國，因其高劑量使用會導致血栓風險增加，所以 4 mg 使用被美國 FDA 否決，目前只有每天 2 mg 獲得批准用於對至少一種 DMARDs 反應不足或耐受性不佳的中重度類風濕性關節炎病人。

在一項 684 名對 DMARDs 反應不足或耐受性不佳的病人隨機試驗中，用 Baricitinib 4 mg 的患者在 12 週時達到 ACR20 反應的人數比使用安慰劑的患者多 (62% vs 39%， $p \leq 0.001$ )，病人有顯著改善<sup>[13]</sup>。Baricitinib 的安全性問題與 Tofacitinib 相似，在臨床試驗中確實有深部靜脈栓塞和肺栓塞的案例出現，因此也不建議有血栓風險的病人使用。

## Upadacitinib

一種優先抑制 JAK1 的小分子 JAK 抑制劑。2019 年 8 月在美國 Upadacitinib 核准用於對 MTX 效果不佳或不耐受性中重度類風濕性關節炎的患者，使用劑量為每天一次 15 mg。

根據一個 648 名類風濕性關節炎患者對 DMARDs 反應不足的研究顯示，在實驗 14 週時，試驗者藥物從 MTX 改為 upadacitinib (每天 15 或 30 mg) 比起繼續使用 MTX 明顯達成 ACR20 (68% 和 71% 對比 41%)，病人有明顯改善<sup>[14]</sup>。Upadacitinib 的不良反



應與其他 JAK 抑制劑相似。

## Peficitinib

是一種泛 JAK 抑制劑，對 JAK1/2/3 和酪氨酸激酶 2 都具有活性，但與其他 bD-MARDs 相比，其對 JAK2 的效果較弱<sup>[15]</sup>。日本於 2019 年核准使用，台灣則於 2020 年 5 月核准用於對至少一種 DMARDs 效果不佳或不耐受性中重度類風濕性關節炎病人，其劑量是每天 100-150mg。

在一個 500 名對 DMARDs 反應不足的類風濕性關節炎患者隨機試驗中，將病人依 1:1:1:2 的比例將病人隨機分配到每天 100mg Peficitinib、每天 150mg Peficitinib、安慰劑、開放標記每週一次皮下注射 Etanercept (參照組)，在 12 週時達到 ACR20 反應的比例分別是 57.7%、74.5%、30.7%、83.5%，可以觀察到 Peficitinib 有明顯療效。本藥的不良反應與其他 JAK 抑制劑相似，依舊需要注意血栓風險<sup>[16]</sup>。

## Filgotinib

是一種選擇性抑制 JAK1 的 JAK 抑制劑，歐盟和日本於 2020 年 9 月核准使用。美國 FDA 則因其在動物實驗對於大鼠和狗產生睪丸毒性，要求更多安全性實驗，目前拒絕核准。

在一項 449 名對至少一種 DMARDs 效果不佳或不耐受性中重度類風濕性關節炎病人的試驗中，將病人以接近 1:1:1 分配至每天 100 mg 或每天 200 mg filgotinib 或每天一次安慰劑，在第 12 周時達到 ACR20 的比例分別是 57.5%、66.0%、31.1%，使用 filgotinib 的病人有明顯改善，最常見的不良反應是鼻咽炎、頭痛等<sup>[17]</sup>。

## 比較

由於各個 JAK 抑制劑的用法、劑量調整甚至上市有無都有所不同，下面將本文所提及的 5 種 JAK 抑制劑的比較資料以表一呈現。

表一 .JAK 抑制劑的藥物比較

	tofacitinib	upadacitinib	baricitinib	filgotinib	peficitinib
商品名	Xeljanz	Rinvoq	Olumiant	Jyseleca	Smyraf
適應症	對 MTX 療效不佳或有不耐受性的中重度類風濕性關節炎患者				
劑量與頻率	5mg BID 或 11mg QD	15mg QD	4 mg QD	100 - 200 mg QD	100 - 150 mg QD



肝功能調整劑量	中度肝功能不良：使用 5mg BID 改為 5mg QD；使用 11mg QD 者改用 5mg QD 重度肝功能不良：不建議使用	本藥有肝毒性：如果懷疑藥物導致肝損傷，應停止用藥。	不需調整	無資料	輕中度肝功能不良：以 50mg 開始治療 重度肝功能不良：禁用
腎功能調整劑量	中重度腎功能不良：使用 5mg BID 改為 5mg QD；使用 11mg QD 者改用 5mg QD	不需調整	GFR 30 to 60 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> : 1 mg QD  GFR <30 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> : 不建議使用		不需調整
影響的 JAK 酵素	JAK1/JAK2、JAK1/JAK3 及 JAK2/JAK2	JAK1	JAK1/ JAK 2	JAK1	JAK1/2/3 和 酪氨酸激酶 2
美國 FDA 核准	2012 年 11 月	2019 年 8 月	2018 年 4 月	尚未	尚未
台灣核准	2013 年 12 月	2020 年 7 月	2017 年 11 月	尚未	2020 年 5 月
健保日藥費	828 元	無	972 元	無	無

因為這些 JAK 抑制劑在安慰劑對照試驗中都有十分顯著的療效，但其相對療效和安全性因缺乏直接比較的實驗，故根據一篇使用 5 個隨機對照實驗數據 (共 1547 人)，包括 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、filgotinib 和 peficitinib 這 5 種藥物所作的網狀脈絡分析來探討，分析結果以下面的表二表示<sup>[18]</sup>。

根據表二，若以療效來看，相對於安慰劑 JAK 抑制劑的表現都很明顯。就嚴重不良事件而言，基於 SUCRA 的排名概率 tofacitinib 5 mg、peficitinib 150 mg、baricitinib 4 mg 可能是最安全的治療方法，其次較安慰劑差的是 filgotinib 100mg、Upadacitinib 15mg、Peficitinib 100mg 和 Filgotinib 200 mg。與安慰劑相比，使用 JAK 抑制劑所發生的嚴重不良事件其實無明顯差異，除了 tofacitinib 5 mg 於安全性的治療效益上高出許多再加上使用網狀脈絡分析的結果較不精確，因此安全性排名較不準確<sup>[18]</sup>。

根據結果我們發現 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、filgotinib 和 peficitinib 作為單一療法治療類風濕性關節炎是十分有效，安全性由於資料較少，實驗區間不夠長，可能結果較不精準，但也指出療效與安全性存在差異，需要更多長期的研究數據來了解其相對的療效與安全性<sup>[18]</sup>。

表二．根據網狀脈絡分析結果，對 JAK 抑制劑排序<sup>[18]</sup>



治療方案	治療效益 (依 SUCRA*)	治療方案	治療效益 (依 SUCRA*)
若依療效 (ACR20) 排序		若依安全性 (不良反應) 排序	
peficitinib 150 mg	0.972	tofacitinib 5 mg	0.978
peficitinib 100 mg	0.822	peficitinib 150 mg	0.660
filgotinib 200mg	0.702	baricitinib 4 mg	0.646
filgotinib 100mg	0.541	安慰劑	0.538
tofacitinib 5 mg	0.476	filgotinib 100mg	0.502
Upadacitinib 15mg	0.322	Upadacitinib 15mg	0.289
baricitinib 4 mg	0.166	peficitinib 100 mg	0.242
安慰劑	0.000	filgotinib 200mg	0.147

\*SUCRA:surface under the cumulative ranking curve

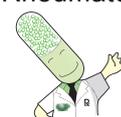
### 結論

以目前 JAK 抑制劑的研究結果顯示其效果明確，對於傳統治療效果不彰或耐受不佳的病人是一大福音。然而，最初的 tofacitinib 卻對肝腎功能不良病人有較多限制，所幸相關新藥持續引進台灣，肝功能不良病人可以用 baricitinib，腎功能不良者則可以用 upadacitinib 或 peficitinib，讓病人的藥物選擇增加。目前 JAK 抑制劑在特定族群（例如，懷孕和哺乳期的婦女，老年人和兒童）建議避免使用，由於特定族群目前實驗數據太少，幾乎沒有明顯證據表明這類藥品對特定族群的安全性。JAK 抑制劑是一種新興藥品，雖然目前療效明確但是關於此類藥物的長期安全性，需要更多數據。也因為目前藥物相關的研究資料不夠多，其相對的療效與安全性還不能完整了解，再加上如嚴重感染或血栓等嚴重副作用，病人選擇使用藥品時須謹慎評估使用效益。

雖然目前 JAK 抑制劑問題看似不少，但是有新的治療出現對於對 DMARDs 反應不足或耐受性不佳的中重度類風濕性關節炎病人來說，讓疾病可以控制、改善生活品質，便是新的希望。期待未來能有更少副作用的藥物出現，讓病人能有更多藥物選擇使用。

### 參考文獻

- 1.Scott, David L.; Wolfe, Frederick; Huizinga, Tom W. J. Rheumatoid arthritis
- 2.American College Of Rheumatology Updated Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis



## Project Plan – October 2018

3. 陳怡秀、黃肇偉、蕭淑珍、林靖麒：類風濕性關節炎新藥 — Tofacitinib。藥學雜誌 2015；31(1): 27-31。
4. Larry W M, Amy C et al.(2020). General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. In James R O' Dell, Paul LR (Ed.), UpToDate. Retrieved Mar 202
5. 仿單資料：捷抑炎® XR 持續性藥效錠 11 毫克
6. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML: Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop 2014; 18; 5(4): 504-11.
7. Image by Gordon Johnson from Pixabay
8. Lamba M, Wang R, Fletcher T, et al. Extended-Release Once-Daily Formulation of Tofacitinib: Evaluation of Pharmacokinetics Compared With Immediate-Release Tofacitinib and Impact of Food. J Clin Pharmacol 2016; 56:1362.
9. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367:495.
10. 衛生福利部疾病管制署：結核病診治指引 ( 第六版 )
11. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66:2675.
12. FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and> (Accessed on August 15, 2019)
13. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 2017; 76:88.
14. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019; 393:2303.
15. Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First Global Approval. Drugs 2019; 79:887.
16. 仿單資料：施覓福膜衣錠 50 毫克
17. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322:315.
18. Young Ho Lee MD, PhD: Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis



## HIV 患者肺結核治療藥物的選擇考量

楊珮聆 藥師 撰稿

### 前言

因為人類免疫缺乏病毒 ( Human Immunodeficiency Virus, HIV ) 會讓感染者的免疫力下降，所以相較於沒有感染 HIV 的一般人，HIV 感染者在感染結核菌後，大約每年約有 5-10% 會進展成為活動性結核<sup>[1]</sup>。

在 HIV 感染和結核病 ( Tuberculosis, TB ) 高盛行區，TB 是造成 HIV 感染者死亡的最主要原因；而且抗 HIV 藥物和抗 TB 藥物併用可能產生藥物交互作用，讓 HIV 感染患者的肺結核治療更加困難，所以選擇交互作用較少的藥物並且加強該地區「都治計畫」 ( Directly Observed Treatment Short-Course, DOTS )，DOTS 計劃在降低 TB 的原發性和耐藥性非常有效。因此，HIV 和 TB 感染的防治有不可分割的關係。本文探討同時有 HIV 和 TB 感染時，抗 TB 藥物和抗 HIV 的藥物該如何選擇。

結核病患者確診時，需要追蹤與確診病患有可能的密切接觸者，透過檢測知道接觸者是否發生潛伏結核菌感染 ( latent tuberculosis infection, LTBI )。目前治療 LTBI 有 9H、3HP、1HP、3HR 和 4R，探討哪種方案病患順從性高或是最適合治療 LTBI 的 HIV 感染者。

### 探討治療 HIV 和 TB 藥物之間的藥物交互作用

目前常用的抗愛滋病毒治療 ( Antiretroviral Therapy, ART )，主要是三種藥物併成單顆藥物 ( Single Tablet Regimen, STR )，為兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 ( Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs ) 加上一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 ( Non-Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors, NNRTIs )，或蛋白酶抑制劑 ( Protease Inhibitor, PIs )，或者嵌合酶抑制劑 ( Integrase Strand Transfer Inhibitors, IIs )<sup>[2]</sup>。

HIV 和 TB 治療藥物的交互作用機轉，Rifamycins 類藥物是 Cytochrome P450 3A ( 包含 3A4 ) inducers，所以與部分抗 HIV 的藥物有交互作用。大部分的 NRTIs 都可以與 Rifampin 併用。唯一與 Rifamycins 類藥物併用有交互作用的是 NRTIs 的 tenofovir，因為 Rifamycins 是 P-glycoprotein 誘導劑，而 Tenofovir 是 P-glycoprotein substrate，由 P-glycoprotein 代謝，容易使 Tenofovir 的代謝加速，所以交互作用主要是探討 NNRTIs、PIs、IIs 與 Rifamycins 類藥物的交互作用，請見表一。



表一、國內現有抗愛滋病毒藥物與 Rifamycins 類的交互作用<sup>[3]</sup>

	Rifampin (RIF)	Rifabutin (RBT)	Rifapentine(RPT)
<b>非核苷酸反轉錄酶抑制劑 Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs)</b>			
Efavirenz (EFV)	EFV 600 mg/daily	RBT 450 mg/daily	可以併用
Nevirapine (NVP)	不建議併用	可以併用	不建議併用
Rilpivirine (RPV)	不建議併用	RPV 50 mg/daily	不建議併用
Etravirine (ETR)	不建議併用	可以併用	不建議併用
<b>蛋白酶抑制劑 Protease inhibitors (PIs)</b>			
Atazanavir with or without ritonavir	不建議併用	RBT 150 mg/daily	不建議併用
Lopinavir/ ritonavir	不建議併用	RBT 150 mg/daily	不建議併用
Darunavir/ ritonavir	不建議併用	RBT 150 mg/daily	不建議併用
<b>嵌入酶抑制劑 Integrase inhibitor (IIs) 整合酶抑制劑</b>			
Raltegravir (RAL)	RAL 800 mg BID	可以併用	可併用 RPT QW · RAL400 mg BID RAL 不能每日併用 RPT
Elvitegravir/cobicistat (EVG/c)	不建議併用	不建議併用	不建議併用
Dolutegravir (DTG)	服用 12 小時後，補充 DTG 50 mg。	可以併用	不建議併用，但如果病人的病毒量仍能維持抑制狀態可以使用
Bictegravir (BIC)	不建議併用	不建議併用	不建議併用

## HIV 感染患者肺結核治療藥物的選擇考量探討

### (一) 先檢測出結核病 (TB) 再測出人類免疫缺乏病毒 (HIV)

先檢測出結核病確診的患者應立即開始抗結核治療以及檢測 HIV。目前 HIV 感染者結核病的治療藥物種類，原則上與非 HIV 感染者相同。TB 的經驗性療法是使用四種抗結核病藥 isoniazid、rifampin、pyrazinamide 和 ethambutol 並且補充 pyridoxine。

因為藥物交互作用，結核病藥物和 ART 不應同時啟動，以下討論兩種 HIV 感染情形 ART 和 TB 治療併用的啟動時機。

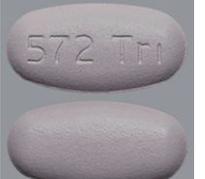
HIV 病患情況 CD4 cell count <50 cells/microL 時，應在治療 TB 後兩週內開始 ART，儘管免疫重建發炎症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) 的風險增加，但可以降低 AIDS 症狀和死亡的風險。相反的，HIV 病患情況 CD4 cell count ≥50 cells/microL 時，應在治療 TB 後八週內開始 ART。因為沒有嚴重疾病，早期 ART 對降低 AIDS 症狀或死亡的風險無關，而 ART 後期啟動可以降低 IRIS 風險<sup>[4]</sup>。

對於先檢測出 TB 再測出 HIV 的患者，Atripla (亞翠佩) 是藥物交互作用最少的最佳 STR 藥物選擇；Triumeq (三恩美) 可與 Rifabutin (RBT) 併用，如果要併用 rifampin(RIF)，12 小時後請補充 DTG50 mg；其他的第一線 STR 藥物，例如：Odefsey (安以斯)、Biktarvy (吉



他韋) 和 Genvoya (捷扶康) 均不建議與 rifampin 一起使用<sup>[1]</sup>。

表二、院內 Single tablet regimen (STR) 合併 TB 藥物治療選擇<sup>[5]</sup>

Single tablet regimen (STR)	TB 治療	LTBI 治療
TDF/ FTC /EFV 	RIF : EFV 600 mg/daily RBT : RBT 450 mg/daily RPT : 可以併用	9H 3HP
TAF/ FTC / RPV 	RIF : 不建議併用 RBT : RPV 50 mg/daily RPT : 不建議併用	9H
TAF/ FTC/BIC 	RIF : 不建議併用 RBT : 不建議併用 RPT : 不建議併用	9H 3HP <sup>[6]</sup>
ABC/3TC/DTG 	RIF : 服用 12 小時後，補充 DTG 50 mg RBT : 可以併用 RPT : 不建議併用，但如果病人的病毒量仍能維持抑制狀態可以使用	9H 3HP( 如果病人的病毒量仍能維持抑制狀態可以使用 )
TAF/FTC/EVG/C 	RIF : 不建議併用 RBT : 不建議併用 RPT : 不建議併用	9H

\* 縮寫 : tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/ tenofovir alafenamide (TAF) / emtricitabine(FTC)/ Abacavir(ABC)/ Lamivudine(3TC)

\* 目前 tenofovir 有 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 和 tenofovir alafenamide (TAF) 兩種藥物，TAF 是一種 pro-drug。

(二) 先檢測出人類免疫缺乏病毒 (HIV) 再測出結核病 (TB)

已經接受抗愛滋病毒治療 (antiretroviral therapy, ART) 的 HIV 感染患者應繼續進行 ART 並儘快開始抗結核治療。目前治療結核病 (TB) 仍然用四合一療法 Isoniazid (INH)+ Rifampin (RIF)+ Pyrazinamide (PZA) + Ethambutol (EMB) 為主 (表三)，即便是 HIV 感染者也是用



四合一療法治療 TB，其中值得探討的是抗愛滋病毒藥物與 Rifamycins 類有交互作用，該如何選擇 Rifamycins 類藥物，請見表一。

表三、接受抗愛滋病毒治療 (ART) 的 HIV 感染成年人肺結核治療藥物的首選方案<sup>[4]</sup>

Intensive phase		Continuation phase	
藥物	劑量	藥物	劑量
Isoniazid (INH)	八週治療	Isoniazid (INH)	十八週治療
Rifampin (RIF)			
Pyrazinamide (PZA)			
Ethambutol (EMB)		Rifampin (RIF)	

### Latent TB infection (LTBI) 的治療趨勢

目前的 LTBI 治療方案有 9H、3HP、1HP、3HR 和 4R，最新還有 1HP 方案 (表四)，對於 HIV 患者使用 Isoniazid 最方便，儘管 9H 只有使用 Isoniazid 交互作用是所有方案中最少的，但是 9H 需要持續治療 9 個月，漫長的治療時間，治療失敗的機會大。因此，LTBI 的治療趨勢朝向減少藥物交互作用和減少治療時間的兩個大方向邁進<sup>[6]</sup>。

表四、LTBI 治療方案<sup>[6]</sup>

方案	治療長度	藥物	劑量
9H	9 個月	Isoniazid (INH)	建議劑量為成人 5mg/kg，兒童 10-20mg/kg，最大劑量 300mg，一天服用一次，持續 9 個月。
3HP 速克伏	3 個月	Isoniazid (INH) + Rifapentine (RPT)	建議劑量分別是 INH 成人 15mg/kg，2 到 11 歲兒童 25mg/kg，而 RPT 劑量則依據體重，從 300mg 到 900mg，兩種藥品的最大劑量皆為 900mg，一個禮拜只需服用一次，連續 3 個月，總共只需使用 12 個劑量，服用次數最少。Rifapentine 為專案進口藥品，不適用藥害救濟，且此處方也不適用 2 歲以下兒童使用。
1HP	1 個月	Isoniazid (INH) + Rifapentine (RPT)	Rifapentine 600 mg QD + Isoniazid 300 mg QD。
3HR	3 個月	Isoniazid (INH) + Rifampin (RMP)	Isoniazid 5mg/kg + Rifampin 10mg/kg，一天服用一次，持續 3 個月。 因為有顯著的肝毒性，目前少用。
4R	4 個月	Rifampin (RMP)	建議劑量為成人 10mg/kg，兒童 10-20mg/kg，最大劑量 600mg，一天服用一次，持續 4 個月。

近期系統性回顧 (Systematic Review, SR) 研究比較各種 LTBI 治療方案，在美洲、非洲、泰國收錄 1HP (n=1488) 與 9H (n=1498) 的個案，1HP 與 9H 比較結果為兩者的療效和安全性無統計學上的差異，而 1HP 有較高的完成率。在美洲、西班牙和香港研究收錄 3HP (n=206) 與 9H (n=193) 的個案，3HP 與 9H 比較結果為兩者的療效無統計學上的差異，而 3HP 有較高的完成率。西班牙研究收錄 12H (n=64) 與 3HR (n=69) 的個案，12H 與 3HR 比較結果為兩者的療效無統計學上的差異，而 3HR 發生較少的不良反應，安全性較高<sup>[1]</sup>。



根據藥物動力學研究顯示 3HP 可以和含有 DTG 的抗愛滋病毒藥物 Triumeq (三恩美) 併用。此外，1HP 在愛滋病毒感染者並用抗愛滋病毒藥物的治療經驗還是很少，而且一般來說 Biktarvy (吉他韋) 因為交互作用不建議與 Rifamycins 類併用，但目前台大的臨床經驗結果支持 1HP 可以和 Biktarvy( 吉他韋 ) 併用，我們還需要後續更多的藥物動力學分析結果和更多的臨床試驗，以提供更多實證支持<sup>[6]</sup>。

## 結語

只要有結核病確診的患者需要立即開始抗結核治療；患有 TB 的患者，應開始使用經驗性療法 isoniazid、rifampin、pyrazinamide 和 ethambutol 且補充 pyridoxine。如果 TB 患者檢驗出 HIV 感染，建議接受抗愛滋病毒治療 (ART)，治療 HIV 感染才能提升 HIV 感染患者的免疫功能並且降低治療後復發，目前 Atripla (亞翠佩) 是 ART 藥物與抗 TB 藥物 (Rifamycins 類) 交互作用最少的最佳選擇。

此外，如果 HIV 感染患者正在接受抗愛滋病毒治療 (ART)，檢驗出 TB 感染，選擇 TB 藥物則需要多留意抗 HIV 藥物和抗 TB 藥物 (Rifamycins 類) 所產生的藥物交互作用和副作用 (表一)，以確保 HIV 和結核病都能有效的治療。

HIV 患者治療 LTBI 的方案中，治療 LTBI 的治療長度較短的方案目前效果被證明有效且安全，而且擁有較高的治療完成率，容易治療成功。其中，治療長度最短的 1HP，目前被 WHO 認可有最高的完成率。HIV 患者治療 LTBI 的方案議題目前仍有很多討論空間，期待有更多大型研究的實證結果出來。根據減少藥物交互作用和減少治療時間的兩個大方向，建議可以使用目前最常用的 3HP 和 9H 方案治療 LTBI 的 HIV 患者，或是參考最新治療時間最短的 1HP 方案。

## 參考文獻

1. Ignatius, E.H., Swindells, S. Are We There Yet? Short-Course Regimens in TB and HIV: From Prevention to Treatment of Latent to XDR TB. *Curr HIV/AIDS Rep* (2020). doi: 10.1007/s11904-020-00529-8
2. 衛生福利部疾病管制署 (2018, 12/17)。人類免疫缺乏病毒 (愛滋病毒) 感染。取自 [https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/tBeiXNvq\\_PG60N3RQAcEfg](https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/tBeiXNvq_PG60N3RQAcEfg)
3. 陸坤泰，王振源，王貴鳳等。愛滋病毒感染者結核病的診治。結核病診治指引 2019；105-122。
4. Uptodate  
Timothy R Sterling, MD, John Bernardo, MD, Elinor L Baron, MD, DTMH. Treatment of pulmonary tuberculosis in adults with HIV infection: Initiation of therapy [updated 2020 Sep 09] Retrieved on November 13, 2020 from <https://www.uptodate-com.tcsw.tzuchi.com.tw/contents/search>
5. 張小風。2019 年 HIV 單藥錠 (single tablet regimen; STR) 小整理。亞東紀念醫院感染科、HIV 個管師團隊、藥學部。
6. 洪健清。愛滋病毒感染者的潛伏結核菌感染的治療。防癆雜誌 2020 夏季號；2-9。



## 全民健保藥品給付相關規定異動(109年10月)

### 修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 10 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Abiraterone ( Zytiga )

Enzalutamide ( Xtandi )

DK4/6 抑制劑 ( Ribociclib ; Palbociclib )

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Abiraterone ( Zytiga )

1. -3.( 略 )

4. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)、申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。

(2)、再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。

(3)、下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上且  $PSA \geq 2ng/ml$ ，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

(4)、用於治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 的成年男性，總療程以 24 個月為上限。

(5)、去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。

(6)、使用 abiraterone 治療之荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，不得再申請使用 abiraterone。

5. -6.( 略 )



## 二、 Enzalutamide ( Xtandi )

1. -2.( 略 )

3. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)、申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。

(2)、再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。

(3)、下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上且 PSA  $\geq$  2ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

4. -6.( 略 )

## 三、 DK4/6 抑制劑 ( Ribociclib ; Palbociclib ) :

1. 限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線全身性藥物治療，須完全符合以下條件：

(1)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。

(2)、HER-2 檢測為陰性。

(3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。

2. -4.( 略 )



# 全民健保藥品給付相關規定異動(109年11月)

## 修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 11 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑

Rituximab 注射劑

吸入劑 Inhalants ( Trelegy )

Mepolizumab ( Nucala )

免疫製劑 Immunologic agents

一、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 ( atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab 製劑 )：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)、(略)

(2)、非小細胞肺癌：

I. 不適合無法接受化學治療且EGFR/ALK/ROS-1腫瘤基因為原生型之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需備註：無法接受化學治療之定義為符合下列條件之一：

i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade  $\geq$  2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade  $\geq$  2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6



(3)、(略)

(4)、泌尿道上皮癌：

I. 不適合無法接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需備註：無法接受化學治療之定義為符合下列條件之一：

i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade  $\geq$  2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade  $\geq$  2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

II. (略)

(5)、復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌) 成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

2. 使用條件：

(1)、-(4)(略)

(5)、給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。

(6)、(略)

(7)、每次初次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：

I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。

II. - III. (略)



IV. 病人 12 週內之疾病符合 ~~i-RECIST~~ 定義 (HCC 患者需符合 ~~mRECIST~~ 定義) 影像檢查及報告 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像) , 此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先 , 如沒有可以測量的病灶 , 則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。

V. - VIII. (略)

(8)、用藥後每 12 週至少評估一次 , 以 i-RECIST 標準或 ~~mRECIST~~ (HCC 患者以 ~~mRECIST~~ 標準) 評定藥物療效反應 , 依下列原則申請續用給付 :

I. 有療效反應 (PR 及 CR) 者得繼續用藥使用 ;

II. 出現疾病惡化 (PD) 或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者 , 應停止用藥使用 ;

III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等 , 暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者 , 不得申請續用。

IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者 (SD) , 可持續再用藥 12 週 , 並於 12 週後再次評估 ; ~~經再次評估若仍為 SD 者~~ 應停止使用 經連續二次評估皆為 SD 者 , 不得申請續用。

(9)、申請續用時 , 需檢附病人 12 週內之評估資料如下 :

I. (略)

II. 以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 ~~mRECIST~~ 標準) 評定之藥物療效反應 (PR、CR、SD) 資料、.....。

III. -IV. (略)

3. 登錄與結案作業 :

(1)、醫師處方使用本類藥品須配合 依限 登錄病人身體狀況、生物標記 (PD-L1) 檢



測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料；~~並須於療程結束或停止使用藥品後 28 天內，於事前審查系統登錄結案，否則核刪最後一次事前審查申請之藥費。~~

(2)、病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。

(3)、已結案者自結案日後不予支付藥費。

二、Rituximab 注射劑 ( 如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症 )

1. 用於類風濕性關節炎之成人治療部分：( 略 )

2. Rituximab 注射劑與葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 併用，用於治療中度至重度尋常性天庖瘡 (PV) 的成人病人部分 ( 限符合藥品許可證登載適應症之藥品 )：

(1)、限皮膚科、或內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

(2)、限成人申請，且需經事前審查核准後使用。又申報時應檢附相關病例資料。

(3)、給付條件：併用葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 給付於中度至重度尋常性天庖瘡成人患者，且符合下列條件：

I. 中度至重度尋常性天庖瘡：PDAI 評估指數為 15 分以上病人，且以 1.0 mg/kg/day( 含 ) 以上劑量的口服 prednisolone ( 或等劑量之類固醇 ) 連續治療達 6 週仍未能控制疾病者，並檢具病理切片報告，及直接免疫螢光染色 (DIF) 報告，得給予起始劑量。

II. 類固醇依賴型尋常性天庖瘡：指非新診斷尋常性天庖瘡病人，且以 10mg/day 口服 prednisolone( 或等劑量之類固醇 ) 治療仍未能控制疾病者。此類病人須提供照相證明、病理切片報告，及直接免疫螢光染色 (DIF) 報告，



證實曾符合上述「 I 中度至重度尋常性天疱瘡」所述之條件，得給予起始劑量。

- III. 經 rituximab 自費治療後非類固醇依賴型天疱瘡，此類病人須提供照相證明、病理切片報告及直接免疫螢光染色 (DIF) 報告，證實曾符合上述 I 及 II 中度至重度尋常性天疱瘡」所述之條件，得給予維持性治療。
- IV. 前開 I 及 II 所稱「未能控制疾病」者，指使用 I 或 II 所列藥物治療後，1 個月內仍有新的水疱  $\geq 3$  個產生且大於一週仍無法癒合或是舊有水疱病灶仍持續擴大。(需附照片佐證)。
- V. 若無前開 I、II 及 III 所稱之直接免疫螢光染色 (DIF) 報告，得改以出具採用本國核准之 DSG1/DSG3 體外診斷用試劑檢測陽性，醫院或符合 CAP 或 ISO15189 認證實驗室之正式報告。在目前尚無本國核准試劑前，可以採用歐盟、日本、美國核准之試劑。

- (4)、起始治療 :1000mg rituximab 以靜脈輸注投予，兩週後投予第二劑 1000 mg rituximab 靜脈輸注，同時依據病人嚴重度併用逐漸減量之葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 療程。
- (5)、維持治療應於第 12 個月時靜脈輸注投予 500mg 的維持治療，之後每 6 個月根據臨床評估投予。
- (6)、若於 rituximab 療療程中復發，病人可接受一劑 1000mg rituximab 靜脈輸注。醫療專業人員也應根據臨床評估，考慮重新開始或增加病人的葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 劑量。

## 呼吸道藥物 Respiratorytractdrugs

### 一、吸入劑 Inhalants

1. -2.(略)
3. Fluticasone furoate/ umeclidinium bromide/vilanterol trifenate ( Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder )



(1)、限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須同時符合以下條件：

- I. Gold Guideline Group D 病人或~~ACO (asthma-COPD overlap) 病人~~。
- II. 已接受吸入性皮質類固醇與長效  $\beta_2$  作用劑或長效  $\beta_2$  作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

(2)、每月限用 1 盒 (30 劑)。

4. (略)

## 二、Mepolizumab ( Nucala )、Benralizumab ( Fasenra )

1. 限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性 (嗜酸性) 白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性 (嗜酸性) 白血球  $\geq 300$  cells/mcL，且需符合下列條件：

(1)、病患已同意遵循最適切的標準療法且符合下述條件者且過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量 (equivalence)。

- I. ~~過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因急性惡化而需要使用全身性類固醇且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。~~
- II. ~~過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量 (equivalent)。~~

(2)、過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 使用頻率：

(1)、 Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。



(2)、Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次 (第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。

4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。

備註：

1. 「惡化」的定義為必須使用口服 / 全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

2. 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。

