# 台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 14. No. 03

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
◆ 2023 年 06月號 【雙月刊】◆

## 目 錄



家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

# 單株抗體在失智症的治療應用 - Lecanemab（Leqembi®）

陳詩韻 藥師 撰稿

## 前言

失智症 (dementia) 是一種神經退化性疾病症候群的統稱，是後天性針對一種或是多種認知領域（學習和記憶、語言、執行功能、複雜注意力、知覺運動、社會認知）有能力下降之情況，非正常老化現象。依據疾病的病理機轉、發病原因、臨床表現、發病年齡、遺傳性有不同分類，包含阿茲海默症 (Alzheimer’s disease, AD)、額顳葉失智症、血管性失智症等。其中阿茲海默症是老年人口中最常見的失智症類型，佔所有病例約 60 至 80% [1, 2]。目前關於阿茲海默症的發病機轉尚未明確，但已觀察到標誌性的神經學變化，包含腦部出現因 β 類澱粉蛋白 (amyloid beta, Aβ) 不正常堆積形成的斑塊 (plaque)、Tau 蛋白過度磷酸化而造成神經纖維糾結 (neurofibrillary tangles, NFT)，最終腦組織發炎、突觸細胞失去功能、神經元死亡、認知功能受損等 [2, 3]。免疫治療因抗體的高度特異性，在近代醫學領域迅速崛起且佔有一定發展優勢，結合上述阿茲海默症的標誌性病理變化，近期的研究結果提供阿茲海默症治療新方向，期望對疾病治療能取得一大躍進。

## 阿茲海默症現行治療

過去阿茲海默症藥物治療僅能以改善症狀、減緩病程的進展，但無法達到治癒目標，藥物主要分為兩大類：乙醯膽鹼酯酶抑制劑如 Donepezil、Rivastigmine、Galantamin，及非競爭性 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受體拮抗劑如 Memantine[4]，院內現用藥物詳見表一。

表一、院內現用於治療阿茲海默症之藥物 [5-8]

| 藥物分類 | 乙醯膽鹼酶抑制劑 | | | NMDA 受體拮抗劑 |
|---|---|---|---|---|
| 藥物品項 | Donepezil | Rivastigmine | | Memantine |
| 劑型 | 口服藥錠 | 口服膠囊 | 外用貼片 | 口服藥錠 |
| 劑量 | 5mg/tab | 1.5mg/cap | 4.6 mg/24h,<br>9 mg / patch | 10mg/tab |
| | 10mg/tab | 3mg/cap | 9.5 mg/24h,<br>18 mg / patch | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 使用方式 | 建議起始劑量為每日 5mg，臨床需求可 4-6 週後調整為 10mg/ 天，一般建議睡前使用，若出現失眠情況可改早上使用 | 建議起始劑量為每日早晚 1.5mg，臨床需求可每 2 週以 1.5mg/ 劑增量，至早晚 6mg，與食物併服可減低腸胃不適感 | 同一位置建議 14 天內不重複貼（優先建議上背或下背部，其次上臂或胸部），24 小時更換一次 | 建議起始劑量為每日 5mg，劑量調整至少一週後以 5mg 漸次增加，直至目標劑量為每日 20mg |
| 適應症 | 輕、中、重度 AD | 輕、中度 AD | | 中、重度 AD |
| 副作用 | 噁心、嘔吐、腹瀉、胃痛、無食慾、頭暈，另外可能對中樞神經系統的影響而造成混亂、過度興奮或影響睡眠的情形。少數病人有心跳變慢或是增加氣喘的機率 | | | 常見為暈眩、疲倦、頭痛、便秘等，但發生機率並不高 |
| 註 1 Rivastigmine 由膠囊或口服溶液轉換成貼片建議：<br>穩定早晚服用 Rivastigmine 口服膠囊 4 週後，可轉換為貼片 Exelon Patch（早晚口服 3mg →每日一次 4.6 mg 貼片；早晚口服各 6mg →每日一次 9.5 mg 貼片） | | | | |

## 單株抗體於阿茲海默症的治療與發展新方向

Aβ 以多種形式存在，包含：可溶性的聚合物單體 (monomers)、寡聚物 (oligomers)、原纖維 (protofibrils) 及斑塊內的不溶性纖維 (insoluble fibrils)，已知寡聚物、原纖維具有細胞毒性 [9]。而目前針對 Aβ 如何參與及誘發阿茲海默症之機轉尚未完全明確，但鑒於 Aβ 不正常堆積對於阿茲海默症後續病程發展具有一定正向關係，近 20 幾年以此為治療改善目標的相關研究不在少數，詳見表二，此類藥物研發方向是與不同型態之 Aβ 結合，但主要目標是引發免疫反應藉吞噬作用清除 Aβ，最終達到減少中樞神經內的 Aβ 不正常堆積及減緩後續誘發病變的風險，儘管在第一、二期似乎都有不錯的臨床效益，但多數試驗藥物在第三期臨床試驗時，因與對照組在 Aβ 病理學變化或認知功能等臨床症狀改善上無明顯差異性，而最終導致試驗失敗。[10, 11]

表二、近年以 Aβ 為目標的藥物研發臨床試驗 [10,11]

| 藥物 | 藥廠 | 試驗分期 | 試驗藥物目標 | 藥物臨床效益 |
|---|---|---|---|---|
| Aducanumab | Biogen | 3 | 斑塊、Aβ 寡聚物 | ↓ Aβ 斑塊、無改善認知功能 |
| Gantenerumab | Roche | 3 | 斑塊、Aβ 寡聚物 | 尚未公告 |
| Lecanemab | Eisai | 3 | 斑塊、Aβ 原纖維 | ↓ Aβ 斑塊、可改善認知功能 |
| Solanezumab | Lilly | 3 | Aβ 聚合物單體 | 失敗 |
| Crenezumab | Genentech | 3 | Aβ 聚合物單體、寡聚物 | 失敗 |
| Donanemab | Lilly | 3 | 斑塊 (Pyroglutamate 鍵結 ) | ↓ Aβ 斑塊、可改善認知功能 |
| RO7126209 | Roche | 2 | 斑塊、Aβ 寡聚物 | 尚未公告 |
| BIIB092 | Biogen | 2 | Aβ ( 未公開 ) | 尚未公告 |
| LY3372993 | Lilly | 1 | Aβ ( 未公開 ) | 尚未公告 |

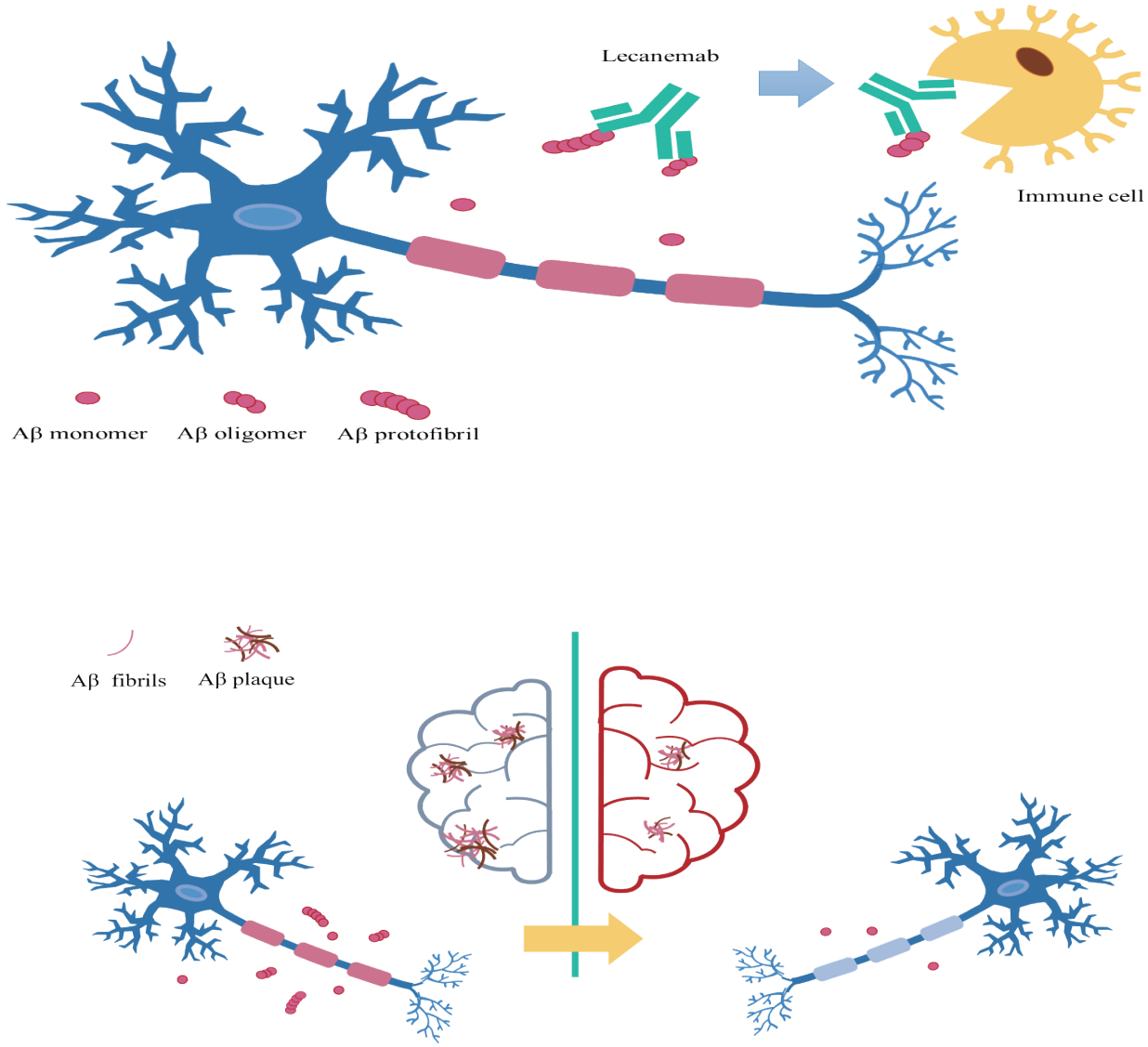
最終，2021 年 6 月美國食品藥物管理局 (FDA) 核准首個用於治療阿茲海默症的單株抗體製劑— Aducanumab，適用於輕度認知障礙及早期阿茲海默症，其兩項第三期臨床試驗 ENGAGE、EMERGE，收錄來自 20 個國家的 3285 名試驗者，採 1：1：1 隨機比例分配，分別給予高劑量 aducanumab、低劑量 aducanumab 及安慰劑，進行為期 18 個月的安全性、療效評估，其主要終點為 78 週之臨床失智評估量表總分 (Clinical Dementia Rating-Sum of the Boxes, CDR-SB) 變化，ENGAGE 的主要終點顯示，CDR-SB 於高劑量組、低劑量組相較於安慰劑組，結果分別為上升 2% (p=0.8330)、下降 12% (p=0.2250)；EMERGE 的主要終點顯示，CDR-SB 於高劑量組、低劑量組相較於安慰劑組，結果分別為下降 22% (p=0.0120)、下降 15% (p=0.0901)，兩項試驗在高劑量組主要終點結果的出入，使此試驗一度於 2019 年 3 月宣告終止，但 ENGAGE、EMERGE 的次群體分析，以正子斷層造影觀察 Aβ 斑塊結果分別 -0.232(p<0.0001)、-0.278(p<0.0001)，皆顯示 aducanumab 高劑量對於 Aβ 斑塊改善有時間依賴性之成效，這也是促使此藥物得以獲得 FDA 核准應用之重要轉捩點，但其認知功能未能獲得改善的試驗結果仍備受諸多專家的議論。另外值得注意的是，ENGAGE、EMERGE 試驗中高劑量組出現藥物不良事件的機率皆高於其他組，常見的不良事件 (>10%) 有頭痛、頭暈及 Aβ 相關影像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)，ARIA 又分為 ARIA-E（包含腦內水腫、積液）、ARIA-H（包含腦內微出血、大量出血和腦局部表層鐵質沉積），而最常見於試驗初期的 ARIA-E，發生率於 ENGAGE、EMERGE 分別為 36%、35%，第 16 週後出現 ARIA-E 的大部分受試者已能獲得緩解，但對整體高劑量組來說出現復發性 ARIA 仍有 10% 的機率，且分析結果顯示出現 ARIA-E 的受試者在 ARIA-H 的發生比例也偏高。另外試驗中次族群分析納入具脂蛋白酶元 E exon 4 型 (apolipoprotein E exon 4, ApoE ε4）基因者的族群，ApoE ε4 是已知對阿茲海默症有高風險發病率的指標之一，而結果發現具 ApoE ε4 基因者有更高機率出現 ARIA-E。基於 aducanumab 治療成效與安全性疑慮，專家建議仍需更多臨床試驗予以佐證，目前已知有一項納入 2400 名試驗者，以劑量 10mg/kg/ 月治療為期 2 年，且以安全性、耐受性參數為主要終點的試驗進行中 [10-13]。

2023 年 1 月 Lecanemab 取得美國食品藥物管理局核准得用於早期阿茲海默症，作為第二個被核准用於阿茲海默症的單株抗體，其臨床試驗結果是令人鼓舞的，也證實近 20 年幾來的研究方向與努力並非付諸東流 [14]。

Lecanemab 同 Aducanumab 為人類免疫球蛋白 G1 單株抗體，不同於 aducanumab 針對 Aβ 斑塊的直接性清除，lecanemab 主要是減少 Aβ 斑塊的生成，藥物機轉主要是與血漿內 Aβ 寡聚物結合，引發免疫反應後藉吞噬作用清除 Aβ，而使血中可溶性 Aβ 濃度下降，為維持中樞神經系統 Aβ 不同形式之平衡，腦內的 Aβ 會轉化成聚合物單體型，穿過血腦障壁，最終達到病理學的實質改善進而延緩疾病進程，如圖

一。而一項體外試驗結果顯示 aducanumab、lecanemab 對不同形式的 Aβ 的結合力也有所差異，兩者對於聚合物單體的結合力皆不高，而 aducanumab 與不溶性纖維的結合力優於寡聚物，lecanemab 則是對寡聚物、原纖維的結合力優於不溶性纖維 [9,10]。

圖一、Lecanemab 之藥物作用機轉 [9,10]




## Lecanemab 的臨床效益

關於 lecanemab 的第三期試驗結果 2022 年 11 月於新英格蘭醫學雜誌發表，收錄來自北美、歐洲、亞洲共 1795 名 50-90 歲阿茲海默症早期病患（已接受 PET 或腦脊髓液檢查確認有 Aβ 存在），CDR-SB 平均為 3.2，以 1:1 隨機分配成二組：每兩週 lecanemab 10mg/kg (n = 898)、安慰劑 (n = 897)。治療時程達 18 週時，評估試驗主要指標 CDR-SB 自基線之平均變化，試驗結果顯示：lecanemab 組為 1.21、安慰劑組為 1.66， lecanemab 治療後 18 週後之臨床失智評估量表總分具下降 -0.45 之統計學意義

(SMD = -0.45; 95% CrI:-0.67 to -0.23;p< 0.0001)，即對阿茲海默症早期患者的認知衰退速度可減緩 27% [15]。

另外，次要評估指標包含正子斷層造影之 Aβ 堆積變化、阿茲海默症評估量表 - 認知分量表 14 (ADAS-cog14)、阿茲海默症綜合評分 (ADCOMS)、阿茲海默症輕度認知障礙日常生活量表 (ADCS MCI-ADL)，相較於安慰劑組之試驗結果：一項 698 名試驗者的次分析中，lecanemab 組在正子斷層造影之 Aβ 堆積減少表現出顯著差異 (SMD = -59.12; 95% CrI:-62.64 to -55.60; p< 0.0001)；其他評估量表於治療 18 週差異結果為 ADAS-cog14(SMD = -1.44; 95% CrI:-2.27 to -0.61; p< 0.0001)、ADCOMS(SMD = -0.05; 95% CrI:-0.074 to -0.027; p< 0.0001)、ADCS MCI-ADL(SMD = 2.0; 95% CrI:1.2 to 2.8; p< 0.0001)，綜合上述次要評估指標，lecanemab 組相較於安慰劑組顯示較佳之治療效益，且具統計學意義。[15]

## Lecanemab 的不良反應

在安全性評估上，lecanemab 常見的不良反應 (>10%) 有注射部位反應 (lecanemab: 26.4%; 安慰劑組 : 7.4%)，常見於第一次給藥時 (75%)，程度多落在輕至中度 (1-2 級 : 96%)、頭痛 (lecanemab: 11.1%; 安慰劑組 : 8.1%)、 ARIA-H（lecanemab: 17.3%; 安慰劑組 : 9%） 、 ARIA-E(lecanemab: 12.6%; 安慰劑組 : 1.7%)，程度多落在輕至中度 (91%)，詳見表三。另外基於 Aducanumab 臨床試驗結果得知具 ApoE ε4 基因試驗者的 ARIA-E 發生率明顯高於未帶有此基因者，lecanemab 的次族群分析也得到相同結論（具 ApoE ε4: 19.7%; 無 ApoE ε4: 11.9%），另外發現基因屬同型合子比起異型合子者有更高的 ARIA-E 或 ARIA-H 發生風險。而以 ARIA-E 不良反應來說，相較於 aducanumab (35-36%)，lecanemab (12.6%) 有較低之發生率，似乎在安全性上顯示其優勢 [15]。

表三、Lecanemab 臨床試驗中不良反應 [15]

| 藥物不良反應 | Lecanemab 組 (n=898) | 安慰劑組 (n=897) |
|---|---|---|
| 注射部位反應 | 237 (26.4%) | 66 (7.4%) |
| 頭痛 | 100 (11.1%) | 73 (8.1%) |
| ARIA | | |
| 1. ARIA-H | 155 (17.3%) | 81 (9%) |
| 微出血 | 126 (14%) | 68 (7.6%) |
| 大量出血 | 50 (5.6%) | 21 (2.3%) |
| 表層鐵質沉積 | 5 (0.6%) | 1 (0.1%) |
| 2. ARIA-E | 113 (12.6%) | 15 (1.7%) |

## Lecanemab 臨床用法

Lecanemab 以靜脈輸注給藥，相關資訊詳見表四。[15-17]

表四、Lecanemab（Leqembi®）[15-17]

| 藥名 | Lecanemab | |
|---|---|---|
| 規格 | 200 mg/2 ml/vial<br>500 mg/5 ml/vial | |
| FDA 核准適應症 | 輕度認知障礙及早期阿茲海默症<br>（治療前須以 PET[註一]或腰椎穿刺抽取腦脊髓液，確認 Aβ 存在之病理特徵） | |
| 作用機轉 | 與可溶、不溶性 Aβ 結合，減少斑塊沉積<br>親和力：寡聚物 > 不溶性原纖維 | |
| 劑量 | 依實際體重計算，每 2 週一次，每次劑量：10 mg/kg | |
| 給藥方式 | 以 250 ml 0.9% 食鹽水稀釋後，接上 0.2 或 0.22 微米輸液過濾器，靜脈輸注約 1 小時 | |
| 治療監測 | 第 5、7、14 劑前須接受腦部 MRI[註二]，若出現任何 ARIA 異常事件，皆須依事件等級評估是否暫停治療至恢復正常 | |
| 試驗主要結果 | CDR-SB | SMD = -0.45; p< 0.0001 |
| 試驗次要結果 | PET Aβ 堆積變化 | SMD = -59.12; p< 0.0001 |
| | ADAS-cog14 | SMD = -1.44; p< 0.0001 |
| | ADCOMS | SMD = -0.05; p< 0.0001 |
| | ADCS MCI-ADL | SMD = 2.0; p< 0.0001 |

註 一 PET：positron emission tomography、 註 二 MRI：magnetic resonance imaging

## 結語

隨著人口高齡化問題，失智症儼然已是需要被重視的全球性公共衛生議題。雖然 aducanumab 的上市伴隨許多爭議，但無疑是阿茲海默症藥物發展史的重要里程碑之一，隨後取得核准的 lecanemab，其具統計意義的試驗結果，除了給阿茲海默症患者帶來新希望，更是為多年來相關研究的治療方向、目的帶來正向肯定，而單株抗體藥物的治療費用對於醫療成本往往是一大負擔，就藥物經濟學層面來說，應更為謹慎審視其用藥安全性、合理性，所以目前仍需要更長的時間來評估 lecanemab 的療效、安全性。

## 參考文獻

1.Evaluation of cognitive impairment and dementia [UpToDate] Retrieved on Mar. 12, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia

2.Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease [UpToDate] Retrieved on Mar. 12, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-

alzheimer-disease

3.Pei-Fei Liao, Tzu-Rong Peng, Pei-Ying Hsieh. Current Treatment of Alzheimer’s Disease. Formosa Journal of Clinical Pharmacy Vol. 30 No. 3(2022), pp. 208-216

4.Treatment of Alzheimer disease [UpToDate] Retrieved on Mar 12, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease

5. 仿單資料：愛憶欣膜衣錠 5 毫克 Aricept ® 5mg/tab (Donepezil)

6. 仿單資料：憶思能穿皮貼片 5 Exelon® Patch 5 (Rivastigmine 9mg/patch) 憶思能穿皮貼片 5

7. 仿單資料：憶思能穿皮貼片 10 Exelon® Patch 10 (Rivastigmine 18mg/patch) 憶思能穿皮貼片 5

8. 仿單資料：威智錠 10 毫克 Witgen® 10 mg/tab (Memantine)

9.Linda Söderberg, Malin Johannesson, Patrik Nygren, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer’s Disease. Neurotherapeutics 2022 Oct 17. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6.

10.Mingchao Shi, Fengna Chu, Feiqi Zhu, et al. Impact of Anti-amyloid-β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer’s Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Front Aging Neurosci 2022; 14: 870517. doi: 10.3389/fnagi.2022.870517

11.Jeffrey L. Cummings, MD, ScD. Novel Treatments for Alzheimer Disease Disorders. Jun. 2021 Practical neurology, pp. 41-55

12.U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA grants accelerated approval for Alzheimer’s Drug [updated 2021 Jun; cited 2023 Apr. 2]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approvalu-alzheimers-drug

13.Samantha Budd Haeberlein, P.S. Aisen, F. Barkhof, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer’s Disease. The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease 9, pages197—210 (2022)

14.U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA grants accelerated approval for Alzheimer’s Drug [updated 2023 Jan; cited 2023 Apr. 2]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment

15.C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. N Engl J Med 2023; 388:9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948

16.Prescribing information for Leqembi 2023・FDA・Available from:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s000lbl.pdf

17.Lecanemab: Drug information [UpToDate] Retrieved on Apr. 10, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/lecanemab-drug-informatio

醫藥專欄

# 現行臨床使用之中藥辨識方法介紹

艾秀雯 藥師 撰稿

## 壹、前言

中藥的使用包含了一系列複雜的過程，在醫師選用中藥治療病患前，準備功課舉凡藥品栽培、採集品種選擇、栽培地合適性、藥材存放、農藥殘留、藥材裁切炮製、丹膏丸散等劑型選用，煎煮湯藥方法等等，所有步驟都與藥物療效息息相關。這些操作都建立於使用”正確藥材” 的基礎之上。

目前所做的藥材辨識方法多元：有使用人體五官，放大鏡或體視顯微鏡，掃描儀等儀器觀察藥材特徵的性狀鑑定法；透過對藥材的組織切片，觀察細胞結構及內容物的顯微分析法；利用如薄層層析法 (Thin layer chromatography，簡稱 TLC)，高效液相層析 ( 英語：high performance liquid chromatography，縮寫 HPLC) 的化學分析法；或通過測定物質在紫外線，紅外線，可見光分光光度計有不同程度的吸收波的物理分析方法；甚或如科幻電影情節般的中藥基因鑑定，人工神經網絡鑑定，電子鼻技術，再再都為了提供中藥材真偽辨別，品質優劣，成分定量，療效穩定提供了更進一步評判的手段。

目前現行臨床的中藥執業場所，仍使用最傳統的五官觀察加上火試、水試以判別中藥材或以炮製後飲片的真偽甚或是品質做最後的把關，今就目前的方法探討其應用及其侷限性。

## 貳、現行臨床使用之中藥辨識方法

### 一、眼觀

先判斷藥材的藥用部位根，莖，葉，花，果實，種子，皮部，全草其形態特徵，中藥材大小，顏色光澤是否正確，是否有參雜非藥用部位或泥砂，石灰等加重的料子，其次注意是否有長黴，蟲蛀藥材品質不良的現象；其三觀察其炮製方式是否與包裝相符。

### 二、鼻聞

中藥材有其特殊的氣味。芳香性藥材若藥材久置多半會使香味減弱質地改變，此時藥材即使正確但療效卻已大減，另藥材若在處理過程中常為保持色澤鮮美，減少蟲害黴變，會使用二氧化硫薰蒸，若殘餘量較大會使藥材在打開包裝時有酸且嗆鼻味道。

### 三、口嚐

嚐藥材本身的味道，是辛、辣、酸、甘、苦、鹹、麻舌感何種味道，咀嚼後是否有渣質地如何，有無油分。

四、手觸

手摸藥材以了解藥物質地，如油潤，鬆泡，粉性。其折斷面柔韌，脆硬，皮部木部分離狀態，藥材蓬鬆度，乾燥程度是否適當

五、水試

泡水後可使乾燥狀態的藥材展開能更好的觀察花、葉類的型態，有些藥材於水浸泡後會產生特異性變化，水色改變，水質地改變如泡沫，黏性，藥材於水中沉降等變化，水中沉澱物亦可知是否有參雜物。

六、火試

將藥材以火燒灼，以觀察其氣味，火焰或煙霧顏色，是否有爆燃、閃光

以下取兩位藥材作為辨識範例：

基源：毛茛科多年生草本植物芍藥 (Paeonia lactiflora Pall.)
用部：根
外觀：表面類白色至紅棕色，有縱皺紋及細根痕，直徑 1-2.5 公分
鼻聞：氣微
口嘗：味微酸，苦
手觸：質硬，不易折斷
炮製：水煮後乾燥品

基源：爵床科 (Acanthaceae) 植物馬藍 (Baphicacanthus cusia (Nees) Bremek.)、蓼科 (Polygonaceae) 植物蓼藍 (Polygonum tinctorium Ait.) 或十字花科 (Cruciferae) 植物菘藍 (Isatis indigotica Fort.)
用部：葉或莖葉經加工品
外觀：深藍色粉末，質輕，易飛揚
鼻聞：微草腥味
口嘗：味淡
手觸：細滑
水試：易浮於水面，水不會變藍色
火試：有紫紅色煙霧，餘燼暗棕色

## 參、傳統藥材辨識方法侷限性

一、外部型態相仿的藥材易造成混淆

例如蒲公英與兔兒菜兩者皆屬於菊科 (Compositae)，但不同屬別。蒲公英為多年生草本植物蒲公英屬 (Taraxacum mongolicum and. Mazz.) 及其多種同屬植物的帶根全草。而兔兒菜為苦蕒菜屬 (Ixeris chinensis (Thunb.) Nakai。兩者外觀及功效相似，蒲公英羽葉深裂，裂片三角形，裂片大小不一；兔兒菜則為倒披針形葉。僅蒲公英為藥典收載品。

蒲公英

兔兒菜

二、文字讀音相似的藥材易造成混淆

五加皮正品應為五加科 Araliaceae 植物細柱五加 Acanthopanax gracilistylus W.W. Smith 之乾燥根皮，又名南五加皮。外表灰褐色，有扭曲縱皺褶橫長皮孔，南五加無毒，能補肝腎、強筋骨。文字讀音相似的有：香加皮又名北五加皮為蘿摩科 Asclepiadaceae 植物杠柳 Periploca sepium Bge. 之乾燥根皮。其橫切面具黃白色的點狀乳管，具濃郁香氣，北五加皮有毒，能強心、利尿、止痛。刺五加為五加科 Araliaceae 植物刺五加 Acanthopanax senticosus (Rupr. et Maxim.) Harms 之乾燥根及根莖或莖，具木類特徵，功效為益氣健脾，補腎安神，扶正固本。紅毛五加皮為五加科 Araliaceae 植物紅毛五加 Acanthopanax giraldii Harms 之乾燥莖皮，捲筒狀密生皮刺，功效為祛風濕，通關節，強筋骨。

五加皮

香加皮

刺五加

紅毛五加皮

三、慣用藥材差異

葛根與粉葛於藥典中分屬不同的藥材。葛根為豆科植物野葛 (Pueraria lobata (Willd.) ohwi) 的根，而粉葛則為豆科甘葛藤 (Pueraria thomsonii benth.) 的根兩者雖皆屬於解表藥，但主成分葛根素 (puerarin) 含量於台灣中藥典第四版則分別為不得少於 2.5% 及 0.16%，於市面上藥房較普及的葛根藥材為粉葛。

四、部分藥材採集時間判斷較困難

藥材採集時間與其有效成分有密切關係，如人參，肉桂，黃連需六年以上成分含量較高，採收及儲存方式若不適當，藥材徒具其形，但成分功效已大不相同。

五、粉狀及膠類藥材分辨較不容易

礦物類粉狀藥材以眼觀手觸較難區分其真偽，火試及水試易有其盲點。如石膏水試法將石膏粉末 2g，放於具小孔軟木塞試管加熱，會變為不透明體，管壁有結晶水，而鈣鹽與硫酸鹽測試則需以其他化學試劑檢測。而藥材打粉後僅可用顯微鏡檢觀察其組織結構，需具高專業知識，非臨床觀察法可及。

動物膠狀藥材：如鹿角膠，阿膠，於食品藥品管理署研究檢驗組已採用多肽檢驗法以確認藥材來源的正確性，但仍會發現有以牛皮混入驢皮之阿膠檢品。

## 肆、結論

臨床使用的藥物辨識利用五感、火試、水試來確認藥物的真偽與品質，不可諱言的需要具備足夠的藥材認知的經驗，且如同各種檢驗都具有它的敏感性及盲點。所幸藥廠、中藥商及中藥司各個程級的檢驗方式也持續在進步。日前某藥廠亦研發出全台第一個 AI 漢方藥材辨識系統，藥材由上游到下游辨識的準確性及品質的掌握日益進步，可以提供臨床更安全有效的藥物。

## 參考文獻：

1. 台灣中藥典第四版 .2021.06

2. 中華人民共和國藥典 2020 年版

3. 中國中藥材真偽鑑定圖典第三版 . 中國藥品生物製品檢定所 廣東省藥品檢驗所 .2011.02

4.106-110 年度中藥製劑查驗登記中藥材混誤用狀況分析 . 謝嘉芸 . 黃詩珊 . 徐珮淇 . 徐思敏 . 吳采容 . 林雅姿 . 黃守潔 . 曾素香 . 王德原 . 食品藥物研究年報 . 13：217-224 2022

# 全民健保藥品給付相關規定異動(112年04月)

公告主旨：自 112 年 04 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Tofacitinib (Xeljanz) 11mg/tab

Bortezomib (Velcade) 3.5mg/vial，10ml/vial

Lenalidomide (Revlimid) 10mg/cap

Lenalidomide (Revlimid) 25mg/cap

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.4.3.Adalimumab（如 Humira）; etanercept ( 如 Enbrel) ；golimumab（如 Simponi）；secukinumab（ 如 Cosentyx）；infliximab；certolizumab ( 如 Cimzia)；ixekizumab( 如 Taltz)；tofacitinib ( 如 Xeljanz) 用於僵直性脊椎炎治療部分 :

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：

(1) 年齡 18 歲以上

(2)HLA B27 陽性

(3)X 光 (plain X Ray) 檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或 X 光影像光碟。

(4) 臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項

i. 下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。

ii. 腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。

iii. 胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。

(5) 所有的病患都必須曾經使用過至少 2 種 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄 NSAID 之毒性送審。

(6) 周邊關節炎患者必須曾經同時使用 NSAIDs 和 sulfasalazine 進行充分的治療，sulfasalazine 需以 2 g/day 之標準治療 4 個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。

(7) 必須附有 (1) 風濕或免疫專科且具有保險人核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和 (2) 病患自身在家運動狀況聲明書。

(8) 活動性疾病持續四週以上。（需連續二次檢查 BASDAI ≧ 6、ESR > 28 mm/1 hr 暨 CRP > 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上之充分治療）

(9) 病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。

4. 使用劑量：

(1)Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。治療 12 週後，未達療效 ( 參考底下第 5 點療效定義 )，劑量可增加為 300mg。(107/1/1、112/3/1)

(2)infliximab 起始於第 0，2 和 6 週時投予 5mg/kg，之後每 6 週給藥。(109/9/1、109/12/1)

(3)Ixekizumab 每 4 週給予 80 mg (111/5/1)

(4)Certolizumab 起始於第 0 週、第 2 週與第 4 週時投予各 400mg，之後維持劑量為每 2 週 200 mg 或每 4 週 400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期申請 certolizumab。(110/7/1)

(5) Tofacitinib 口服使用 5mg 每日 2 次或 11mg 每日 1 次。( 使用前應排除有血栓風險之病患，不建議與 azathioprine 或與 cyclosporine 合併使用。(112/4/1)

5. 療效評估與繼續使用：

(1) 治療 12 週後評估 BASDAI：與使用前比較 , 出現 50% 以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。

(2) 繼續使用者，需每 12 週評估一次。

6. 需排除使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 ( 以下未列者參照仿單所載 )：

(1) 懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外 ) (110/7/1)

(2) 活動性感染症之病患

(3) 具高度感染機會的病患，包括：

i. 慢性腿部潰瘍之病患

ii. 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）。(102/1/1)

iii. 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv. 曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v. 頑固性或復發性的胸腔感染症

vi. 具有留置導尿管者

(4) 惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

(5) 多發性硬化症 (multiple sclerosis)

7. 需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2) 不良事件，與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i. 惡性腫瘤

ii. 該藥物引起的嚴重毒性

iii. 懷孕 (certolizumab 除外，其他暫時停藥即可 ) (110/7/1)

iv. 嚴重的間發性感染症 ( 依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可 )

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用生物製劑申請表 (107/1/1)

◎附表二十一之二：NSAID 藥物副作用

抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.28.Bortezomib（如 Velcade）限用於 :

1. 合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：

(1) 每人終生以 16 個療程為上限。

(2) 需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。

(3) 開始治療時病患須同時符合下列Ⅰ. 與Ⅱ. 的條件：

Ⅰ. 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例 ≧ 10%，或是經切片確認且有 ≧ 1 顆的 plasmacytoma。

Ⅱ. 出現下列任一臨床症狀：

ⅰ. 腎功能不全：serum creatinine ＞ 2.0mg/dL 或 estimated GFR (eGFR) ＜ 40 ml/min，且無其他原因可以解釋。

ⅱ. 高血鈣 (corrected serum calcium ＞ 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。

iii. 貧血 (Hemoglobin ＜ 10 gm/dL 且無其他原因可以解釋 )。

iv. 影像檢查確認之 osteolytic bone lesion(s)。

v. 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例 ≧ 60%。

vi.Serum free light-chain ratio ≧ 100。

(4) 使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein) 未上升 ( 即表示為

response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可繼續使用。

(5) 若病患於前線療程符合前項規定 (4) 之療效而醫師決定可暫時停藥，則後續療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。

(6)112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 16 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。

2. 被套細胞淋巴瘤（Mantle Cell Lymphoma, MCL）病人 ( 略 )

抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.43.Lenalidomide( 如 Revlimid)：

1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列 (1) 與 (2) 的條件：

(1) 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例≧ 10%，或是經切片確認且有≧ 1 顆的 plasmacytoma。

(2) 出現下列任一臨床症狀：

Ⅰ. 腎功能不全：serum creatinine ＞ 2.0mg/dL 或 estimated GFR (eGFR) ＜ 40 ml/min，且無其他原因可以解釋。

Ⅱ. 高血鈣 (corrected serum calcium ＞ 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。

Ⅲ. 貧血 (Hemoglobin ＜ 10 gm/dL 且無其他原因可以解釋 )。

Ⅵ. 影像檢查確認之 osteolytic bone lesion(s)。

Ⅴ. 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例≧ 60%

Ⅵ .Serum free light-chain ratio ≧ 100。

(3) 每 4 個療程重新申請時，須重新評估是否適合接受造血幹細胞移植。若經重新評估為已適合接受造血幹細胞移植者，即須停止 Rd 之治療。

2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列 (1) 與 (2) 的條件：

(1) 具有下列任一疾病惡化的指標： 病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 ( 但若為 plamacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估 )：

Ⅰ. 若前一線治療中 M component 最低值≧ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加≧ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值＜ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加≧ 0.5g/dL。

Ⅱ .Urine M-protein 需增加≧ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加≧ 25%。

Ⅲ. 在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加≧ 10%，且需較前一線治療中的最低值增加≧ 25%。

Ⅳ. 新產生的 bone lesion(s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

Ⅴ .Plasmacytoma 體積增加≧ 50%。

Ⅵ. 周邊血液中漿細胞比例≧ 20% 或漿細胞絕對值≧ 2000 cells/μL。

(2) 出現下列任一臨床症狀：

Ⅰ. 新產生的 bone lesion(s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

Ⅱ .Plasmacytoma 體積增加≧ 50%。

Ⅲ. 高血鈣 (corrected serum calcium ＞ 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。

Ⅳ. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度≧ 2gm/dL 且無其他原因可以解釋 )。

Ⅴ. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度≧ 25%)，且無其他原因可以解釋。

Ⅵ. 出現其他 end-organ dysfunctions。

3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。

(1) 每天限使用 1 粒。

(2) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein) 未上升 ( 即表示對藥物有反應或為穩定狀態 ) 或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。

4. 每人~~至多~~終生至多給付 24 個療程為限（每療程為 4 週）。

5.112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 24 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。

# 全民健保藥品給付相關規定異動(112年05月)

公告主旨：自 112 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Epclusa (Sofosbuvir 400mg & Velpatasvir 100mg/tab)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.11. Sofosbuvir/velpatasvir（如 :Epclusa）

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 12 歲以上且體重至少 30 公斤之兒童與成人病患。

3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。

(1) 未曾接受~~或曾接受~~全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs) 或曾接受 DAAs 治療，未併有或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。

(2) 未曾接受 DAAs 或曾接受 DAAs 治療（含 NS5A 抑制劑之 DAAs 治療失敗者除外），併有失代償性肝硬化 (Child-Pugh score B 或 C) 者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(3) 曾接受含 NS5A 抑制劑之 DAAs 治療失敗，併有失代償性肝硬化 (Child-Pugh score B 或 C) 者，需合併 ribavirin 治療，給付 24 週。

4. 限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct- acting anti-viral,DAAs)，且不得併用其他 DAAs ，惟若符合下列情形之一者，可再治療一次（一個療程）：

(1) 接受本項藥品或其他 DAAs 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) 接受本項藥品或其他 DAAs 第一次治療結束後第 12 週，血中偵測不到病毒，目前血中又再次偵測到病毒者。

(3) 接受未含 NS5A 抑制劑之 DAAs 第一次治療，於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。

(4) 失代償性肝硬化（Child-Pugh B 或 C）病患，先前接受含 NS5A 抑制劑之 DAAs 第一次治療失敗者 ( 治療完成時或治療結束後第 12 週，血中仍偵測到病毒者 )。