



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 15, No. 04

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
◆ 2024 年 08月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：Trastuzumab Deruxtecan 用於乳癌的治療	p.02
醫藥專欄：肺動脈高壓 (PAH) 藥物治療	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.14

家庭藥師
Family Pharmacist



Trastuzumab Deruxtecan 用於乳癌的治療

劉美好 藥師 撰稿

前言

乳癌是由乳房乳腺管細胞或腺泡細胞經不正常分裂、增殖所形成的惡性腫瘤。因為乳房含豐富血管、淋巴管、淋巴結，因此乳癌細胞容易擴散或轉移到其他器官，如：骨骼、肺、肝、腦部等，破壞身體重要器官的功能。乳癌是現今國內女性發生第一名，也是女性死亡率第二名的癌症。而乳癌可依侵犯的程度分成四期，如表一^[1]。

若能在癌症初期癌細胞尚未轉移時發現且做適當的治療，較有機會能有良好的癒後。在藥物選擇上又可依受體表現將乳癌分成不同類型，每一類型都有適合的用藥。而隨著各項標靶藥物的問世，讓病人在治療有更多更好的選擇。

表一 乳癌分期

第一期乳癌	腫瘤小於兩公分以下的浸潤癌且腋下淋巴結無轉移。
第二期乳癌	腫瘤在兩公分至五公分之間的浸潤癌；或腫瘤小於兩公分但腋下淋巴結有轉移。
第三期乳癌	局部廣泛性乳癌，腫瘤大於五公分的浸潤癌且腋下淋巴結有癌細胞轉移或有胸壁皮膚的浸潤乳癌。
第四期乳癌	轉移性乳癌，已有遠處器官轉移（如肝、肺、骨）等。

乳癌基因分類及現行治療

從病患過去病史、乳房超音波、荷爾蒙報告以及轉移與否，決定是否適合手術，而常見的手術類型及適合情形如下表二^[2]。在藥物治療方面可依不同受體表現，包括：ER（雌激素受體）、PR（黃體素受體）、HER2（第二型人類上皮生長因子受體），依照受體呈現陰性(-)或是陽性(+)去決定治療方式，詳細用藥如表三^[3]。

表二 乳癌適用的手術類型

手術類型	手術說明	適用情形
改良型乳房根除手術	切除全部乳房組織包括腫瘤及腋下淋巴結。	適用於任何沒有胸大肌侵犯或非第四期轉性乳癌的患者，為目前最常使用的手術。
乳房保留手術	只切除腫瘤和周圍部分乳房組織。	適用於乳房腫瘤小於三公分，非於乳頭或乳暈下方，而且無多發病灶的第一、二期乳癌患者。
單純性全乳房切除手術	只切除乳房、乳暈、乳頭，不包含腋下淋巴結。	適用於乳房腺管原位癌乳癌患者。



表三 基因受體表現及對應治療方式

	ER(+) PR(+)	ER(-) PR(-)
HER2(+)	第一線治療： Pertuzumab + Trastuzumab + 化療 * + 荷爾蒙療法 第二線治療： Trastuzumab Deruxtecan	第一線治療： Pertuzumab + Trastuzumab + 化療 * 第二線治療： Trastuzumab Deruxtecan
HER2(-)	第一線治療： 荷爾蒙療法 + 化療 單獨荷爾蒙療法 第二線治療： Trastuzumab Deruxtecan、Sacituzumab Govitecan	第一線治療： PD-L1 [#] ≥10：Pembrolizumab + 化療 * PD-L1 <10：化療 * 第二線治療： Sacituzumab Govitecan、 Trastuzumab Deruxtecan

* 化療：依照受體表現不同，會有不同的化療建議組合，常見的乳癌化學治療藥物常見的包括小紅莓類藥物 (Doxorubicin、Epirubicin)、紫杉醇類藥物 (Docetaxel、Paclitaxel)、含鉑金屬化合物的藥物 (Carboplatin)、細胞烷化劑 (Cyclophosphamide) 等。

#PD-L1：為癌細胞上的一種膜蛋白，表現與否和基因有關，能使癌細胞免於受免疫細胞攻擊，而這類型的單株抗體則是抑制 PD-L1，使得免疫細胞能撲殺癌細胞。

抗體藥物複合體用於乳癌的治療及發展

針對轉移性癌症治療失敗，或完成治療後又再度復發的病人，為了解決這些乳癌病人對原治療組合產生的抗藥性，而有了抗體藥物複合體 (Antibody-Drug Conjugates, ADCs) 研發。ADCs 是一種標靶抗體藥物，單株抗體 (Monoclonal Antibody) 和小分子毒性藥物 (Payload) 以連接子 (Linker) 結合起來的複合型抗癌藥物，專一性的抗體上面連接藥效強毒性高的小分子藥物，使其具有專一殺死腫瘤細胞的效果，也可以大幅降低小分子藥物的對正常細胞的毒性與副作用。目前針對用於乳癌治療的 ADCs 如表四^[4]。這類型的藥物除了能依靠標靶精準作用外，也能帶來另一項治療效益叫做旁觀者效應 (Bystander Killing Effect)，當 ADCs 這類藥物被其對應的標靶細胞吞入後，隨著標靶細胞被破壞而崩解，同時釋放小分子藥物，再被周圍或鄰近癌細胞吞入而將之破壞，讓周圍沒有標靶抗原的癌細胞也能被破壞，增加藥物的強度。

表四 乳癌相關標靶抗體及相關 ADCs

標靶抗體	抗體介紹	藥物
HER2	大約有 20% 的女性體內癌細胞 HER2 基因過度表現，此基因型在乳癌的治療上很有潛力。	Trastuzumab Emtansine、 Trastuzumab Deruxtecan、 Disitamab Vedotin
Trop-2	超過 80% 的乳癌細胞上會有 Trop-2 的過度表現，Trop-2 會促進癌細胞的生長和轉移。	Sacituzumab Govitecan、 Datopotamab Deruxtecan



HER3	HER3 基因表現陽性通常和高致癌性、癒後差以及對多項標靶的抗藥性有關。	Patritumab Deruxtecan
LIV1	LIV-1 是一種具有鋅轉運蛋白和金屬蛋白酶活性的跨膜蛋白，與上皮間質轉化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 相關，在大多數乳癌中具有中高度表現。	Ladiratuzumab Vedotin

Trastuzumab Deruxtecan 於乳癌的治療及發展

HER2 標靶藥品最早為 Trastuzumab (Herceptin) 和 Pertuzumab(Perjeta)，兩者為作用於 HER2 的單株抗體，僅結合位置不同，目前為建議合併治療 HER2(+) 患者的第一線療法。而以 Trastuzumab 為基礎的 ADCs，Trastuzumab Emtansine(TDM-1) 最先被研發出來。Trastuzumab Emtansine(TDM-1) 一個抗體藥物平均與 3.5 個 Emtansine (DM-1) 結合，DM-1 為一種微小管 (Microtubule) 合成抑制劑，可使癌細胞的細胞週期 G2/M 期停止而使癌細胞凋亡。TDM-1 先藉由標靶抗體去和目標細胞結合，再去釋放 DM-1 毒殺細胞。TDM-1 成為 HER2 陽性轉移性乳癌第二線乃至後線的標準治療^[13]，但其治療效果被後續開發之新藥 Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) 超越。

Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd)

T-DXd 也是屬於 ADCs，一個抗體藥物平均與 8 個 Deruxtecan(DXd) 結合。DXd 為一種拓撲異構酶 I (Topoisomerase I) 抑制劑，可以阻止癌細胞 DNA 的複製及細胞分裂，是一種藥效強毒性高的分子藥物。T-DXd 先藉由標靶抗體去與目標細胞結合，再去釋放 Dxd 毒殺細胞，不僅可以減少身體暴露於高毒性的藥物中，也能藉由旁觀者效應去撲殺附近 HER2 表現不明顯的癌細胞^[14]。

臨床效益

接下來要介紹三個和 T-DXd 有關的臨床試驗，分別為 DESTINY-Breast 02、03 以及 04。

DESTINY-Breast 02 試驗為多中心、隨機、活性對照組的試驗，收納條件為 HER2 陽性、不可切除或是轉移性乳癌並對 T-DM1 治療效果不佳的患者。總收納人數為 608 人，以 2:1 隨機分配形式分成 T-DM1 組跟對照組，對照組是由醫生選擇治療方式 (Capecitabine 加 Trastuzumab 或 Capecitabine 加 Lapatinib)。其中有 40% 的受試者為歐洲人，25% 的亞洲人，試驗的目的是比較 T-DXd 和對照組之間的無惡化生存期 (Progression-Free Survival, PFS)。試驗結果顯示 T-DM1 組的 PFS 中位數為 17.8 個月 (95% CI 14.3–20.8)，對照組的 PFS 中位數為 6.9 個月 (5.5–8.4)，統計上有顯著的差異 ($P < 0.0001$)。因此對於 HER2 陽性的患者，T-DXd 可以顯著延緩疾病惡化。

DESTINY-Breast 03 試驗為多中心、隨機、活性對照組的試驗，收納條件為 HER2 陽性、



轉移性乳癌並接受過第一線治療 (Trastuzumab 加 Taxane) 的患者。總受試人數為 524 人，以 1:1 隨機分配為 T-DXd 組和對照組 (T-DM1)。其中有接近 60% 的受試者為亞洲人，20% 則為歐洲人。此試驗的目的是比較 T-DXd 和 T-DM1 的 PFS、總生存期 (Overall Survival, OS)、客觀緩解率 (Objective Response Rate, ORR)。試驗結果如表五。結果顯示在 HER2 陽性轉移性乳癌患者中 T-DXd 比 T-DM1 更能降低疾病惡化或死亡的機率，對於增加 PFS、OS 和 ORR 都有更好的效果，可作為第二線的治療選擇^[6]。

表五 T-DXd 和 T-DM1 的比較 (患者佔比 %)

	T-DXd	T-DM1	P 值
12 個月 PFS	75.8%	34.1%	P < 0.001
12 個月 OS	94.1%	85.9%	P = 0.007
ORR	79.7%	34.2%	

DESTINY-Breast 04 試驗為多中心、隨機、活性對照組的試驗，收納條件為 HER2 呈弱陽性並接受過一到兩次化療的轉移性乳癌患者，共收納 557 人。以 2:1 的方式隨機分配為 T-DXd 組和對照組 (醫生選擇的化療方案)。有 45% 的為歐洲人，次之是亞洲人 (38.7%) 及美洲人 (16.3%)，其中有 494 名 (88.7%) 患者荷爾蒙受體呈陽性，63 名 (11.3%) 患者荷爾蒙受體呈陰性，此試驗的目的是比較 T-DXd 和對照組在 HER2 弱陽性的患者的效果。

試驗結果可以發現 T-DXd 組 PFS 的中位數為 10.1 個月，對照組 PFS 的中位數為 5.4 個月 (P<0.001)，在所有患者中，PFS 的中位數 T-DXd 組為 9.9 個月，對照組為 5.1 個月 (P<0.001)。OS 分別為 23.4 個月及 16.8 個月 (P=0.001)。在這項針對 HER2 弱陽性患者的試驗中，T-DXd 顯著延長了 PFS，且 OS 高於對照組^[7]。

副作用及注意事項

目前已經有研發出許多 ADCs，而這類型的藥物藉由和專一性的抗體結合，減少藥物的全身毒性，也提升患者用藥的耐受性。但是仍有一些可預期的不良反應需要監測和及時處理，比較常見的像是嗜中性白血球減少症、噁心和嘔吐、脫髮、腹瀉、左心室功能障礙、ILD/ 肺……等^[8]。

在 DESTINY-Breast03 中，收案時就有將疑似間質性肺炎者排除；在其他的副作用比較中 T-DXd 大部分都比 T-DM1 高，比較常見的副作用像是白血球數下降、噁心、嘔吐，T-DXd 分別是 30%、72%、44%；而 T-DM1 則分別是 7.7%、27%、6%。還有比較特殊的副作用像是間質性肺炎，T-DXd 為 11%，T-DM1 則為 1.9%^[6]。

在 DESTINY-Breast04 中使用 T-DXd 的組別發生超過 3 級的不良反應比例 (52.6%) 比採用傳統化療的對照組 (67.4%) 還要低，但是間質性肺炎 (12.1%) 發生的比例比對照組 (0.6%) 高。因此可以發現 ADC 比起一般傳統化療可以讓藥物更準確地到達目標細胞，降低不良反應的發生率；但是如果同樣是 ADC 類型的藥物相比，不良反應的發生率在較強效的藥物仍可能會比較高，也可能會有特定的不良反應，像是 T-DXd 的間質性肺炎等，因此在



使用這類藥物時仍要注意這些不良反應^[7]。

院內藥物介紹

本院乳癌相關藥物^[9-12]

院內相關藥品介紹					
中文品名	賀癌平	賀癌平	癌吉清	賀癌寧	優赫得
英文品名	Herceptin SC	Herceptin	Ogivri	Kadcyla	Enhertu
廠商	羅氏	羅氏	台灣邁蘭	羅氏	台灣第一三共
學名	Trastuzumab 600mg	Trastuzumab 440mg		Ado-Trastuzumab Emtansine 100mg	Trastuzumab Deruxtecan 100mg
用法用量	每三周 600mg SC	初始劑量：4 mg/kg IVD 維持劑量：每周 2 mg/kg IVD		每三周 3.6 mg/kg IVD	每三周 5.4 mg/kg IVD
副作用	皮疹（4% 至 18%）、腹痛（22%；上腹痛：2%）、厭食（14%）、腹瀉（7% 至 25%）、噁心（6% 至 33%）、嘔吐（4% 至 23%）、感染（20%） ^[15]			皮疹（1% 至 12%）、GOT 升高（55% 至 82%），GPT 升高（79% 至 98%） ^[13]	嗜中性白血球減少（52% 至 72%）、左心室射血分數降低（3% 至 8%）、間質性肺病（6% 至 16%；包括肺炎、呼吸衰竭） ^[14]

結語

T-DXd 除對於 HER2 基因表現陽性的乳癌在治療上有非常顯著的作用，對於 HER2 陽性、轉移性乳癌且有受過一線的 Trastuzumab + Taxane 治療的患者，T-DXd 比 T-DM1 更能降低疾病惡化或死亡的機率，而 T-DXd 對於 HER2 基因弱陽性的乳癌比起目前一般的化療，在提升無惡化生存其和整體存活率效果也都更好^[6]。另一個值得注意的是 T-DXd 在副作用方面不論是在傳統化療常出現的噁心嘔吐或是白血球低下，還有較不常見的間質性肺炎，發生的比例都比 T-DM1 高。目前也有另一個針對於三陰性乳癌的臨床試驗正在進行，期待有更多的相關研究，能帶給乳癌的病患更好且更有幫助的藥物治療。

除了 T-DXd 之外，目前也有許許多多的 ADCs 藥物陸續上市，且不只是 HER2 的標靶，如 Trop2、HER3、LIV1 等等也都有相對應的 ADCs 問世，不僅讓患者有更多治療的選擇，在較傳統的藥物不良反應發生率也都比起原本的更低，但也是隨著日漸普及，也發現這類 ADCs 藥物會有之前較不常見的副作用，像是左心室射出率降低、間質性肺炎等，因此在漫長的療程中，權衡相對應的療效以及副作用是癌症用藥上的一門新課題。

參考資料

1. 台灣癌症基金會 <https://www.canceraway.org.tw/page.php?IDno=532>



2. 財團法人乳癌防治基金會 <https://www.breastcf.org.tw/contents/text?cid=41&tid=13>
3. NCCN Breast Cancer guideline Version 2.2024 — March 11, 2024
4. Cynthia Mark, Jin Sun Lee, et al: Antibody–Drug Conjugates in Breast Cancer: Current Status and Future Directions , doi: 10.3390/ijms241813726
5. S. Modi, C. Saura, T. Yamashita, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
6. J. Cortés, S.-B. Kim, W.-P. Chung, S.-A. Im , et al: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54.
7. S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
8. Andrea D' Arienzo, Annarita Verrazzo , et al: Toxicity profile of antibody-drug conjugates in breast cancer: practical considerations. DOI: 10.1016
9. 仿單 - 賀癌平凍晶注射劑 / 仿單 - 賀癌平皮下注射劑
10. 仿單 - 癌吉清凍晶注射劑
11. 仿單 - 賀癌寧凍晶注射劑
12. 仿單 - 優赫得凍晶注射劑
13. Uptodate-Trastuzumabemtansine
14. Uptodate-Trastuzumabderuxtecan
15. Uptodate-trastuzumab



肺動脈高壓 (PAH) 藥物治療

陳盈蓁 藥師 撰稿

前言

「肺」是人體呼吸很重要的器官，能將血液裡過多的二氧化碳排出，並將空氣中的氧氣運送到血液裡。肺部血管產生的天然物質有：一氧化氮 (NO)、內皮素 (Endothelin) 及前列環素 (Prostacyclins)，當它們處於不平衡的狀態時，會導致血管內皮功能失調，使原本排列整齊的內皮細胞變得不規則、動脈壁狹窄和僵硬，因此供應血流到肺動脈的右心室需要更用力地收縮，才能把血液送到肺動脈，導致「肺動脈高壓」^[1]。

肺動脈高壓是會持續惡化的罕見疾病，於世界衛生組織 (WHO) 的定義為：肺動脈平均壓 ≥ 25 mmHg，診斷最重要的是透過「右心靜脈導管」進入肺部血管直接量測壓力。WHO 將肺動脈高壓分為五類，如表一所示，其中第一類肺動脈高壓為「原發性」，其原因不明，由於「呼吸急促、咳嗽、咳血、水腫、暈眩」等症狀不具特異性，容易延遲診斷與治療時間，嚴重者可能導致右心衰竭而死亡，亦被稱為心臟的癌症。第五類多重原因導致的肺動脈高壓為「次發性」，大多可以找到原因，和某些藥物、毒素或感染有關，又以自體免疫疾病患者的發生率為高，例如全身性紅斑瘡、硬皮症、類風溼性關節炎及其他結締組織疾病^[1,2]。

表一 . WHO 肺動脈高壓分類

WHO 肺動脈高壓分類	
第一類	肺動脈高壓 (原發性)
第二類	左心疾病導致的肺動脈高壓
第三類	肺部疾病 / 低血氧導致的肺動脈高壓
第四類	慢性阻塞性肺病型肺動脈高壓 (CTEPH)
第五類	多重原因導致的肺動脈高壓 (次發性)

WHO 亦依據症狀的程度將肺動脈高壓分級，如表二。從一到四級的進展非常快速，在第一級時幾乎沒有症狀，到第二級爬一小段樓梯就會覺得喘或胸悶，第三級則是做家事等輕度活動就難以負荷，到了第四級連休息時也覺得呼吸困難。在以前沒有適當藥物治療時，約將近一半的患者會於三年內死亡，而現在有了肺動脈高壓專屬藥物後，治療便出現了新的曙光！

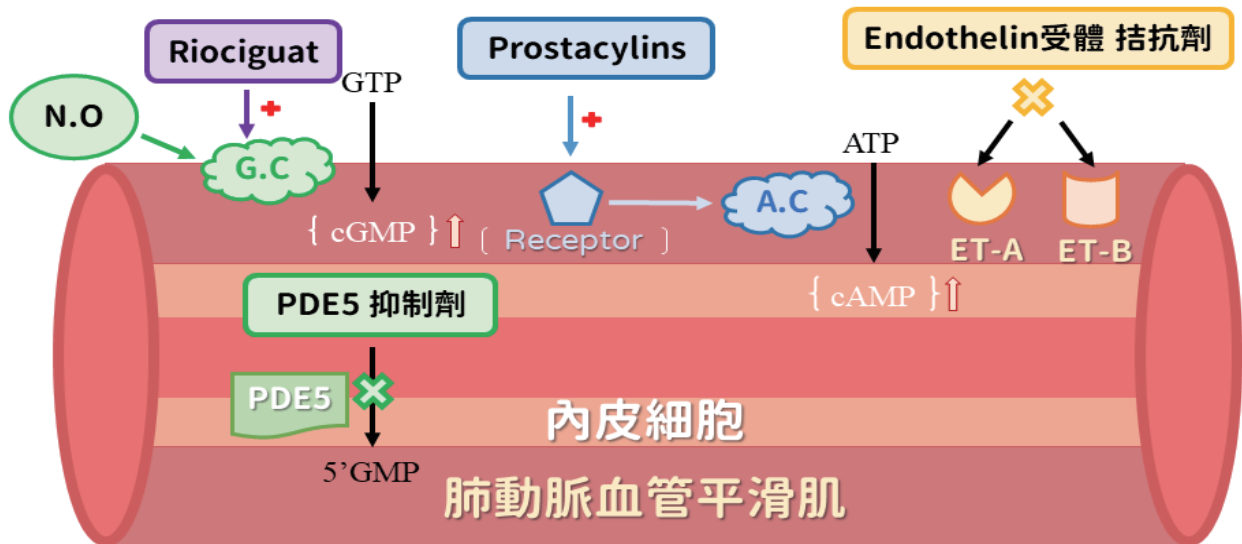
表二 . WHO 肺動脈高壓功能分級

WHO 肺動脈高壓功能分級	
第一級	休息 / 運動狀態，皆無症狀
第二級	休息狀態無症狀，活動時受輕微限制
第三級	休息狀態可能無症狀，活動時受顯著限制
第四級	休息狀態即有症狀



藥物治療

PAH 治療藥品包含鈣離子阻斷劑和針對內皮細胞功能的四大類藥品，其機轉途徑如圖一所示：



圖一．肺動脈高壓藥物作用機轉

PDE-5 抑制劑：磷酸二酯酶 5 型（PDE-5）主要分布於肺臟組織，透過分解 cGMP 阻擾 NO 擴張血管的路徑。PDE-5 抑制劑透過抑制 PDE-5，減少 cGMP 的代謝，增加 cGMP 作用在肺動脈血管平滑肌並使之擴張，也延長了 NO 對血管擴張的作用。

Endothelin 受體拮抗劑：由於肺動脈高壓患者血中的內皮素過高，活化肺動脈血管平滑肌的 ET-A 及 ET-B 受體，會導致血管收縮。因此 Endothelin 拮抗劑使內皮素維持平衡，減少 ET-A 及 ET-B 受體的活化，使血管擴張。

Prostacyclins 類似物：可結合於細胞表面前列環素受體，活化腺苷酸環化酶 (AC)，使 cAMP 增加並擴張血管平滑肌。肺動脈高壓患者的 Prostacyclins 濃度較低，所以補充 Prostacyclins 可以增加 cAMP 而使血管擴張。

Soluble Guanylate Cyclase (sGC) 鳥甘酸環化酶刺激劑：Riociguat 刺激 GC 提高 cGMP 的濃度、增加 NO 的生成，導致平滑肌放鬆而使血管擴張，達到降低肺動脈壓力的作用。

WHO 功能分級第一級，沒有偏好或數據支持選擇哪一類藥物，選擇通常由開處方的醫師決定，主要在疾病過程的早期進行合併療法以延緩疾病進展。WHO 功能性二級和三級，首先給予雙重合併療法：內皮素受體拮抗劑 (ERA) 和針對 cGMP 途徑的藥物，通常是 PDE-5 抑制劑，如圖二。最新通過美國 FDA 核准的新藥 OPSYNI[®] (Macitentan/



Tadalafil) 是固定劑量的複方，前者為內皮素受體拮抗劑，後者為 PDE-5 抑制劑，成為第一款 PAH 複方口服藥物^[3-5]。



圖二 .WHO 功能分級之藥物治療指引

一、鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blockers, CCB)

是傳統藥物時代於治療 PAH 的重大功臣。透過抑制 L 型電壓調控鈣通道，減少鈣離子進入心肌細胞及血管平滑肌細胞，進而擴張外圍血管並降低血壓。約 $\leq 10\%$ 肺動脈高壓患者於肺血管擴張試驗呈陽性，CCB 對於此類患者有其治療效果。核准用於肺動脈高壓患者之 CCB 藥品如表三。

表三 . Calcium channel blockers 藥品

學名	劑量範圍 (成人)
Nifedipine	30 mg / day, PO
Amlodipine	120 mg / day, PO
Diltiazem	2.5 mg / day, PO

二、PDE-5 抑制劑

目前用於治療 PAH 的藥品成分有 Sildenafil 及 Tadalafil，其治療劑量範圍如表四所示。PDE-5 抑制劑常見的副作用有頭痛、皮膚潮紅、消化不良、臉部泛紅、腹瀉、鼻出血和失眠等，原因為 PDE-5 抑制劑使肺血管擴張，也有小程度全身血管擴張作用。

表四 . Phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor 藥品

學名	劑量範圍 (成人)
Sildenafil	60 mg / day, PO
Tadalafil	40 mg / day, PO

一項針對 36 項研究 (2999 名患者) 的薈萃分析報告指出，接受 PDE5 抑制劑治療的 PAH 患者更有可能改善其 WHO 功能分級並且死亡的可能性較低，作者在結論提到 PDE5 抑制劑對第一類的 PAH 患者有明顯的益處^[6]。

(1) Sildenafil 於一項試驗 (SUPER-1) 隨機分配 277 位第 1 類 PAH 患者接受 Sildenafil (20、40 及 80 mg) 或安慰劑，每天 3 次，持續 12 週，Sildenafil 組表現出血流動力學和 6 分鐘步行距離 (6MWD) 顯著改善。在完成 Sildenafil 單藥治療一年的 222 名患者中，六分鐘步行距離較一年時的基線改善了 51 公尺^[7]。另一項為期三年的擴展試驗



(SUPER-2) 報告指出，分別有 46 % 和 29 % 的患者的 6MWD 和 WHO 功能分級持續改善，三年存活率為 79 %^[8]。

(2) Tadalafil 在納入 405 位 PAH 患者（其中一半未接受過治療）的 PHIRST-1 和 -2 試驗中，與安慰劑相比，在肺動脈高壓患者中，Tadalafil 40 mg 耐受性良好，可改善運動能力和生活品質，並減少臨床惡化^[9]。

三、Endothelin 受體拮抗劑

目前核准用於 PAH 之 Endothelin 受體拮抗劑如表五。在對 16 項隨機試驗進行的 Cochrane 薈萃分析中，總共 3322 名參與者。大多數試驗的持續時間相對較短（12 週至 6 個月）。對功能等級二和三的患者進行了 ERA 與安慰劑的比較，接受 ERA 的患者的運動能力平均增加 25 公尺，症狀和功能等級惡化的機率降低^[1]。主要的不良反應是肝毒性和周邊水腫，也是強效致畸胎劑，有生育能力的女性使用需要雙重避孕。Macitentan 可能併發鼻咽炎和貧血^[1]。

表五 . Endothelin receptor antagonist (ERA) 藥品

學名	劑量範圍 (成人)
Macitentan	10 mg / day, PO
Bosentan	62.5-125 mg / day, PO
Ambrisentan	5-10 mg / day, PO

(1) Macitentan 在 SERAPHIN 試驗中，對 250 名中度至重度 PAH 患者（大多數為 WHO 功能分級二和三級）進行了口服 Macitentan 與安慰劑的比較，在接受聯合治療的患者中觀察到了疾病進展較慢的優點。

(2) Bosentan 在第 1 類 PAH 患者中已被證明可以延緩臨床惡化並改善肺血管血流動力學和運動能力。與對照組相比，Bosentan 治療的 PAH 患者的死亡率似乎較低。

(3) Ambrisentan 對中度至重度原發性和結締組織疾病相關 PAH 患者（主要是 WHO 功能分級二和三）的隨機安慰劑對照研究（例如 ARIES-1 和 ARIES-2）報告，Ambrisentan 給藥長達兩年，可以延遲疾病進展和臨床惡化。

四、Prostacyclins 前列環素類似物

核准用於 PAH 之 Prostacyclins 前列環素類似物如表六。一個納入 17 項試驗，765 位 PAH 患者進行的薈萃分析顯示，與使用 Prostacyclins 的患者相比，服用 Prostacyclins 的患者改善 WHO 功能分級、6MWD 和肺血管動力學的可能性增加了一倍以上，接受靜脈注射藥物的患者死亡率也有所改善^[10]。常見副作用包括下巴疼痛、腹瀉、臉潮紅和關節痛。更嚴重的不良反應通常歸因於複雜的輸注系統，包括血栓形成、幫浦故障和輸注中斷。



表六 . Prostacyclins 前列環素類似物藥品

學名	劑量範圍 (成人)
Epoprestenol	Initial : 1-12 ng/kg/min , IV infusion
Treprostinil Treprostinil	Initial : 0.625-1.25 ng/kg/min , IV infusion 1 to 3 inhalations(6 to 8 mg) QID , Inhaled
Iloprost	2.5-5 μ g , 6-9 times / day , Inhaled
Selexipag	200-1600 μ g BID , PO

Epoprestenol 靜脈注射，持續改善血流動力學參數和功能分級，但只有原發性肺動脈高壓患者使用該藥物可改善存活率，對其他肺動脈高壓患者族群的研究有限。試驗隨機分配 81 名 WHO 功能分級三或四的原發性 PAH 患者接受靜脈注射 Epoprestenol 作為單藥治療或標準治療（通常為口服治療）持續 12 週，前者可改善生活品質、平均肺動脈壓、肺血管阻力以及運動能力。

Treprostinil 靜脈注射和皮下注射曲前列環素可改善 PAH 患者的血流動力學參數、症狀、運動能力，甚至可能改善存活率。優點包括少數患者可以選擇連續皮下注射而不是靜脈注射，半衰期更長；也提供吸入製劑。

Iloprost 一項試驗隨機分配 203 位 WHO 功能分級三或四的 PAH 患者（包括多種類型）接受 Iloprost（2.5 至 5 μ g，6-9 times / day）或安慰劑治療，為期 12 週。與安慰劑組相比，Iloprost 的 WHO 等級和 6MWD 有更大的改善（17% vs 5%）。專門針對肺血管系統，並且不需要靜脈注射。主要缺點是需要頻繁給藥、藥物濃度的高峰和低谷以及無法在睡眠期間給藥。

Selecipag 是一種口服選擇性非前列腺素類前列環素受體 (IP 受體) 刺激劑，可導致肺血管舒張，可能有益於 WHO 功能分級為二級和三級的 PAH 患者。最能說明療效的是一項隨機試驗 (GRIPHON)，其中與 Selecipag 減少住院次數和減緩疾病進展有關。

五、Soluble Guanylate Cyclase (sGC) 鳥甘酸環化酶刺激劑

目前核准用於 PAH 之鳥甘酸環化酶刺激劑僅 Riociguat，起始使用劑量口服 0.5-1 mg TID，最大劑量為口服 2.5 mg TID。其於 WHO 功能分級二和三的 PAH 患者（其中一半未接受過治療）的試驗中，Riociguat 改善了運動耐量、肺血管阻力、症狀、WHO 功能類別，以及長達兩年治療期間臨床惡化的時間^[1]。

六、OPSYNVI® 臨床研究

初始治療常以「Endothelin 受體拮抗劑及 PDE-5 抑制劑」合併使用，因此第一個口服複方藥物 OPSYNVI® (Macitentan 10 mg 及 Tadalafil 40 mg) 不但符合治療建議，也能



改善患者的服藥順從性。根據美國心臟病學會 ACC 的發表結果，顯示 OPSYNVI® 對於肺動脈高壓功能分級二或三的患者，和單獨治療相比，顯著地改善肺部血流，也降低了 28-29% 的肺部血管阻力。複方成分中的 Macitentan 於 FDA 警語中具胚胎毒性，婦女使用此藥物需納入風險評估^[3-6]。

總結

肺動脈高壓是會持續惡化的罕見疾病，出現可能的症狀時應盡速就醫檢查，並由醫師進行定期症狀檢查及病情評估，作為藥物調整依據。肺動脈高壓在沒有好的治療藥物下，症狀通常會快速惡化且死亡率高，以往診斷後 3 年內存活率約 48%，近年隨著專屬藥物開發的突破，診斷後 3 年內存活率提高至 83%^[11,12]。早期發現者更有著較高的存活率，規律配合治療對肺動脈高壓的患者非常重要。

參考資料

1. Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy [UpToDate] Retrieved on June,2024.
2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [Eur Heart] J. 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29.
3. OPSYNVI® 官方網站 from <https://www.opsynvi.com/>
4. U.S. FDA Approves OPSYNVI® (macitentan and tadalafil) as the First and Only Once-Daily Single-Tablet Combination Therapy for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)
5. Pharmastat_insight 藥廠統計洞見
6. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T [Cochrane Database] Syst Rev. 2019;1(1):CD012621. Epub 2019 Jan 31.
7. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. GalièN, Ghofrani HA, Torbicki A, et al., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group [N Engl J Med.] 2005;353(20):2148.
8. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al., SUPER-2 Study Group [Chest.] 2011;140(5):1274. Epub 2011 May 5.
9. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. GalièN, Brundage BH, Ghofrani HA, et al., Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group [Circulation.] 2009;119(22):2894. Epub 2009 May 26.
11. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, et al. [Cochrane Database] Syst Rev. 2021;3:CD004434. Epub 2021 Mar 26.
12. Pulmonary Hypertension Association, TAIWAN 台灣肺高壓協會官方網站
13. Taiwan Heart Foundation 財團法人中華民國心臟基金會官方網站



全民健保藥品給付相關規定異動(113年06月)

公告主旨：自 113 年 06 月 01 日起，健保給付修正規定

公 告 內 容：Gn-RH analogue、Ruxolitinib、免 疫 檢 查 點 抑 制 劑、Oxaliplatin、
Capecitabine、Abemaciclib

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

5.5.1.Gn-RH analogue

1. 本類藥品限[依藥品許可證登載之適應症範圍內](#)用於前列腺癌、中樞性早熟、子宮內膜異位症及停經前 (或更年期前) 之乳癌病例。
2. 本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依下列規範使用：
 - (1) 中樞性早熟 (略)
 - (2) 停經前 (或更年期前) 之嚴重乳癌，須完全符合以下二點：
 - I . 荷爾蒙接受體陽性。
 - II . ~~無法忍受其他荷爾蒙製劑 (tamoxifen、megestrol 等)，且為~~停經前婦女有轉移性乳癌者。
 - (3) 停經前 (或更年期前) 之早期乳癌，且須完全符合以下六點：(略)
 - (4) 本品使用於子宮內膜異位症之規定：(略)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.55.Ruxolitinib：



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)。

(1) 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。

(2) 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。~~第一次評估時，需達到症狀反應 (symptom response) 或脾臟體積無惡化兩者之一，且同時無 AML transformation，方得以繼續使用。分別定義如下：-

I . 症狀反應：MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 與治療前基準值相比，需下降超過 50%。

II . 脾臟體積無惡化：使用電腦斷層評估，脾臟長度未增加超過治療前基準值之 40% 以上 (或體積增加未達 25% 以上)。

III .AML transformation：骨髓中之芽細胞 $\geq 20\%$ 或血液中之芽細胞 $\geq 20\%$ 合併芽細胞數值 $\geq 1 \times 10^9/L$ 。

(3) 用藥後第二次及其後的評估，必須顯示無疾病惡化（無症狀惡化且脾臟體積無惡化，並同時無 AML transformation），方得以繼續使用。分別定義如下：

I . 無症狀惡化：未出現新症狀，且 MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 未超過治療前的基準值。

II . 脾臟體積無惡化：使用電腦斷層評估，脾臟長度未增加超過最佳反應 (best response) 時之脾臟長度 40% 以上 (或體積增加未達 25% 以上)。

III .AML transformation：骨髓中之芽細胞 $\geq 20\%$ 或血液中之芽細胞 $\geq 20\%$ 合併芽細胞數值 $\geq 1 \times 10^9/L$ 。



(4) Jakavi 5mg 每日限最多使用 4 粒，Jakavi 15mg 或 20mg 每日限最多使用 2 粒，且其 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。

2.(略)

9.69. 免疫檢查點抑制劑：

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)~(9) (略)

(10) 食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120mg [規格量品項](#) 用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌病人。

2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：

(1)~(3) (略)

(4) 惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg [規格量品項](#) 併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型 (Non-epithelioid) 成人病人的第一線治療。

(5) 胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤 / 癌）：限以 nivolumab 120mg [規格量品項](#) 併用 fluoropyrimidine（5-FU 或 capecitabine）及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。

3. 使用條件

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：[除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外](#)，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：



給付範圍	Pembrolizumab (略)	nivolumab (略)	atezolizumab (略)	avelumab (略)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
胃癌第一線用藥 (併用化療)	本藥品尚未給付 於此適應症	$CPS \geq 5$	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付 於此適應症	$TC \geq 1\%$	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症

(餘略)

4. 登錄與結案作業 (略)

9.10.Oxaliplatin：(需符合藥品許可證登載之適應症)

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用

(1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。

(2) 作為第三期結腸癌 (Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。

2. 與 fluoropyrimidine 類藥物 (如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1) 併用，可用於局部晚期及復發 / 轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。

3. 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用 (FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療。

4. 與 nivolumab 120mg [規格量品項](#) 及 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

9.17.Capecitabine

1.Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。



2. 用於局部晚期或轉移性乳癌，需符合下列條件之一：

(1)Capecitabine 單獨用於無法接受 anthracycline 治療者。

(2)Capecitabine 合併 ixabepilone 用於對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。

(3)Capecitabine 單獨或合併 ixabepilone 用於對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。

3. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。

4. 第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。

5.Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。

6. 與 nivolumab 120mg [規格量品項](#)及 oxaliplatin 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

9.107.Abemaciclib

1. 併用內分泌療法 ([tamoxifen 或芳香環酶抑制劑](#))，作為荷爾蒙受體 (HR) 陽性 (ER 或 PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助療法，須符合下列高復發風險條件之一：

(1)pALN (positive axillary lymph nodes，陽性腋下淋巴結) ≥ 4 。

(2)pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤大小 ≥ 5 cm。

(3)pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。

2. 使用前，須接受標準之化學及放射輔助治療方可申請使用。使用中，若疾病惡化須停止使用且不得再使用其他 CDK4/6 抑制劑。

3. 使用前，僅能接受最多 12 週的內分泌治療，且應於手術切除後 16 個月內接受本品治療。



4. 須經事前審查核准後使用，每 24 週須再次申請並檢附療效評估資料，若疾病有惡化情形須停止使用。
5. 每日至多使用 2 錠，使用不得超過 2 年。

全民健保藥品給付相關規定異動(113年05月)

公告主旨：自 113 年 07 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：克隆氏症及潰瘍性結腸炎之藥品、人工淚液。

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.4.7.Adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1.Adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab：成人治療部分

1. ~ 3.(略)

4. 療效評估與繼續使用：

(1)(略)

(2)(略)

(3) 總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑 (療效持續至 54 週)；vedolizumab 靜脈注射治療 46 週，使用靜脈注射 8 劑 (療效持續至 54 週)，或 vedolizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 52 週，使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑 (療效持續至 54 週)；ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 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 (惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及 / 或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月) 才能再次提出申請使用。

(4) 連續 2 次於總療程結束後復發 (CDAI $\geq$ 300) 者，且第 2 次復發於藥效終止後 3 個月內發生，則可持續使用，惟需每 24 週提出續用事前審查。仍維持前一療程有效或部分有效緩解之 CDAI 分數，才可繼續申請事前審查。連續 2 年 (4 次評估) 達到 CDAI $<$ 150，則應考慮停藥。

5. ~ 7.(略)



◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用生物製劑 ~~adalimumab~~ ~~infiximab~~ ~~vedoli-~~
~~zumab~~ 申請表

◎附表二十六之二：(略)

8.2.4.7.2. Adalimumab (如 Humira)、infiximab：兒童治療部分

1.~4.(1)-(2) (略)

(3) 總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infiximab 治療 46 週使用 8 劑 (療效持續至 54 週)。必須至少再間隔超過 3 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。(106/5/1、108/10/1)

(4) 連續 2 次於總療程結束後復發者，且第 2 次復發於藥效終止後 3 個月內發生，則可持續使用，惟需每 24 週提出續用事前審查。連續 2 年 (4 次評估) 達到 PCDAI<10 分則應考慮停藥。

5.~7. (略)

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

◎附表二十六之四：略

8.2.4.9. Golimumab、adalimumab、vedolizumab、infiximab、tofacitinib；ustekinumab：用於潰瘍性結腸炎治療部分

8.2.4.9.1. Golimumab、Adalimumab、Vedolizumab、infiximab、tofacitinib、ustekinumab：成人治療部分

1. ~ 5.(略)

6. Golimumab 治療 50 週 (使用 14 劑)；adalimumab 治療 54 週 (使用 28 劑)；vedolizumab 治療 46 週 (使用靜脈注射 8 劑)，或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量



108mg，可持續治療至第 52 週 (總共使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑，療效持續至 54 週) 或 infliximab 治療 46 週 (使用 8 劑) 後；tofacitinib 治療 56 週後；ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑 (共使用 1 劑靜脈注射及 4 劑皮下注射) 後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準 (其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及 / 或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月) 再次提出事前審查申請。連續 2 次於總療程結束後復發，且第 2 次復發於藥效終止後 3 個月內發生，則可持續使用；惟需每 24 週提出續用事前審查。必須 Mayo score ≤ 6 分且 Mayo endoscopic subscore ≤ 1 分，才可繼續使用。連續 2 年 (4 次評估) 達到 Mayo score ≤ 2 分，且 Mayo endoscopic subscore ≤ 1 ，則應考慮停藥。

7. ~ 8.(略)

◎附表二十六之五：全民健康保險潰瘍性結腸炎使用生物製劑申請表

◎附表二十六之六：Mayo Score

8.2.4.9.2.Infliximab、adalimumab：兒童治療部分

1.~5. (略)

6.Infliximab 治療 46 週 (使用 8 劑)、adalimumab 治療 54 週 (使用 28 劑) 後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準再次提出事前審查申請，連續 2 次因療程結束而暫緩用藥疾病復發，且第 2 次復發於藥效終止後 3 個月內發生，則可持續使用，惟需每 24 週提出續用事前審查。連續 2 年 (4 次評估) 達到 PUCAI <5 分，則應考慮停藥。

7.~8.(略)

◎附表二十六之七：全民健康保險小兒潰瘍性結腸炎使用 adalimumab、infliximab 申請表

◎附表二十六之八小兒潰瘍性結腸炎 PUCAI Score

眼科製劑 Ophthalmic preparations



14.5. 人工淚液：

1. 初次使用限經眼科醫師診斷且符合下列條件之一者使用，病歷上應附相關紀錄、照片或影片備查：

(1) 乾眼症病患經淚液分泌機能檢查 (basal Schirmer test) 至少單眼淚液分泌 < 5 mm 者或淚膜檢查淚膜破裂時間 (TBUT) < 5 秒。

(2) 因乾眼症導致角膜病變、暴露性角膜病變或其它相關之角膜病變必須時之使用。

2. 規格量 15mL 者，每個月限處方 1 瓶；規格量 ≤ 10 mL 者，3 個月限處方 4 瓶。

