



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 07. No. 01

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
◆ 2016年02月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：子宮肌瘤治療新選擇 --Ulipristal acetate	p.02
醫藥專欄：口服抗凝血新藥 -Rivaroxaban (Xarelto®)- 簡介	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



子宮肌瘤治療新選擇 --Ulipristal acetate

張淑美 藥師 撰稿

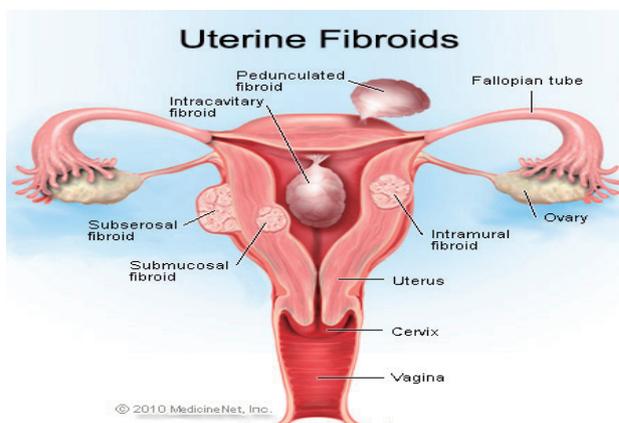
前言：¹

子宮肌瘤或稱為子宮纖維瘤 (Uterine fibroids) 是婦女常見骨盆腔之腫瘤，多見於 30-50 歲女性，在生育年齡的婦人發生率約為百分之二十五，年紀越大其比率越高，主要是因賀爾蒙刺激分泌所致，大部分肌瘤是良性，惡性比例並不高，其中大部份人沒有明顯症狀，若肌瘤太大因而壓迫到泌尿系統，可能會造成頻尿、解尿困難，也會造成骨盆腔慢性疼痛，如：痛經、性交疼痛等。治療子宮肌瘤可分為三部份：定期追蹤觀察、藥物治療與手術摘除。以往有限的藥物治療中，每個月注射柳普林 (leuprolide) 為標準治療選擇之一；目前有另一個新選擇口服黃體素受體調解劑 (Selective Progesterone Receptor Modulator;SPRM) -Ulipristal acetate (Esmya®)，能快速控制出血及改善貧血狀況、有效明顯縮小肌瘤體積、減緩疼痛並全面恢復生活品質同時亦可改善傳統使用黃體素治療的弱點，應該是未來治療子宮肌瘤一大利器。本藥於 2015 年 7 月在台灣上市，現為自費品項，健保不給付。

子宮肌瘤：^{1,8}

依位置可分為三 (如圖一)

1. 間質肌瘤 (intramural type) : 為最常見的子宮肌瘤，生長在子宮肌肉層裏面，如果延伸到子宮寬韌帶就是韌帶內子宮肌瘤 (intraligamentous) 。
2. 漿膜下肌瘤 (subserous type) : 為肌肉層生長出來而往外向骨盆腔突出，這種肌瘤有的會形成有蒂的 (pedunculated) 子宮肌瘤，因為其生長空間較大而不受限制，故漿膜下肌瘤可長的較大。
3. 粘膜下肌瘤 (submucous type): 為肌肉層生長出來而往內向子宮腔突出，有時也會形成蒂而充滿子宮腔甚至經子宮頸而突出於子宮外，這種子宮肌瘤是最少見的一種。



(圖一) 圖片來源 :www.medicinenet.com.



治療的方法取決於病人的年齡、懷孕的狀態、是否仍要懷孕、身體健康的情形、症狀的嚴重度及子宮肌瘤的大小和位置。如果肌瘤並沒於產生任何臨床症狀可以不需要任何治療，但須以 4-6 個月的間隔於門診繼續追蹤。若有出現經血量增加、性交疼痛，目前藥物治療主要藉可減少血液中雌激素的藥物，如：Medroxy-progesterone acetate (Depo-Provera)、danazol、減小子宮肌瘤的大小 GnRH analoges (leuprolide；Lupron®)，可抑制卵巢製造性荷爾蒙，可使子宮肌瘤減少 40-60% 的體積。但在停藥後肌瘤會漸漸恢復其原來大小，使用後類似停經的狀態，有顯著熱潮紅現象，長期也會造成骨質流失。

Ulipristal²

適應症

使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前治療之用。

劑量 \ 用法

劑量為 5 mg 的藥錠，每日口服一次，最長為期 3 個月。應於月經週期的第一週展開治療，目前尚無關於治療期間超過 3 個月或重複進行療程的相關資料，因此，治療期間不應超過 3 個月。

藥理作用⁹

Ulipristal acetate 可藉由抑制子宮平滑肌肌瘤細胞增生作用 (antiproliferative)、誘導細胞凋亡 (proapoptotic) 與抑制子宮纖維化 (antifibrotic) 等作用方式，具有抑制子宮內膜增殖作用，不但會造成無月經，也可以減少肌瘤體積，但對正常子宮平滑肌細胞則無影響。在其他臨床上也可應用在事後避孕之用。

藥物動力學

口服吸收迅速，與人類黃體素接受器有很高的親和力，因此比較不會產生其他黃體素可能之雄性賀爾蒙作用。蛋白質結合率大於 98%，主要排泄途徑是經由糞便，而有不到 10% 是由尿液排泄。Ulipristal 為 CYP3A4 受質，所以與 CYP3A4 抑制劑或誘導劑會有藥物交互作用。

副作用

常見有無月經、熱潮紅、頭痛、眩暈、腹痛、噁心、骨盆腔疼痛等現象。



治療子宮肌瘤臨床效益報告

2012 年發表於新英格蘭醫學期刊的兩篇研究，口服的選擇性黃體素受體調節劑 **ulipristal** 對於有症狀的子宮肌瘤提供了很好的效果。在這兩組病患中，**ulipristal** 迅速減緩出血、縮小子宮肌瘤、且耐受良好。該研究是在 2008 年 10 月至 2010 年 8 月間在歐洲和烏克蘭的 38 所學院進行，研究治療只進行 13 週，研究對象是 307 名隨機分組的病患、年紀介於 18-50 歲間，有症狀之肌瘤、子宮嚴重出血與貧血。第一篇雙盲隨機研究比較 **Ulipristal** 與 **leuprolide** 治療子宮肌瘤的試驗，收錄將接受手術切除子宮肌瘤的患者，受試者分三組：有 95 位每天口服 **Ulipristal 5mg**，另一組 100 位口服 **10mg** 治療，第三組每月注射 **leuprolide**，同樣治療三個月，結果發現 **Ulipristal 5mg** 組有 90% 患者能成功控制出血，而服用 **10mg** 有 98%，**leuprolide** 組有 89%；中度至嚴重熱潮紅副作用比較，三組分別為 11%、10%、40%。此外，**ulipristal** 比 **leuprolide acetate** 更迅速減緩出血，使用 **5 mg ulipristal acetate** 者的閉經時間為 7 天、使用 **10 mg ulipristal acetate** 者為 5 天、使用 **leuprolide acetate** 者為 21 天。結果顯示：口服 **Ulipristal 5mg** 和 **10mg** 與注射 **leuprolide** 控制出血效果相近，但熱潮紅則呈有意義的減少。³

第二篇研究，每天服用 **5mg** 的 96 名婦女中，有 91% 的過多經血獲得控制，服用 **10mg** 的 98 名婦女中，有 92% 獲得控制，服用安慰劑的 48 名婦女，只有 19% 達控制 ($P \leq 0.001$)。10mg 組的閉經比率最高：82%，5mg 組為 73%，安慰劑組為 6%，大部分口服 **ulipristal acetate** 的婦女在使用 10 天後，便呈現無出血；肌瘤大小的減少，三組分別平均為 -21%、-12%、+3% 肌瘤。藥物的副作用多為頭痛、乳房痛。結論認為：使用 **ulipristal acetate 13** 週後，可以有效控制子宮出血，並減少子宮肌瘤的大小。而 **ulipristal acetate** 產生高比例的無月經，理論上也可以減少經痛和月經來臨時的相關症狀。⁴

至於長期使用 **Ulipristal** 治療子宮肌瘤的研究，近期也有一些成果發表。研究間歇使用 (**intermittent treatment**) **Ulipristal** 來治療子宮肌瘤，使用期間為：一次周期為 3 個月。使用 3 個月後停止用藥，休息至第二次月經來時的第一天，再開始第二周期使用。兩篇長期使用 **Ulipristal** 的文獻，分別使用了 2 個周期與 4 個周期，結果發現對於減小肌瘤體積與減少出血效果同樣優異，並且停藥間期也能控制肌瘤成長，且耐受性良好，提昇生活品質^{6,7}。

結論

Ulipristal acetate 是一種口服黃體素接受器調節劑 (**SPRM**)，在子宮肌瘤患者使用 3-6 個月後便有效果，不僅可減少肌瘤的大小、控制出血，降低手術風險，安全性高、全面提升患者生活品質，對有症狀卻不願切除子宮的婦女，提供了另外一種選擇。**Ulipristal acetate** 的副作用皆屬輕微，至於 **ulipristal acetate** 長期治療子宮肌瘤的安全性與效益評估並無明確研究資料，因此是否會有嚴重不良副作用？或停止治療後，腫瘤又再次長大並仍帶



上世後的長期追蹤，由於 **ulipristal acetate** 的價格昂貴，但是使用較為方便，所以治療上亦是另一項考慮因素。

參考資料：

1. Uterine Leiomyoma : Available medical treatment and new possible therapeutic options. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. issue :vol 98(3), March 2013, p921-934.
2. Ulipristal 藥品說明書；友華生技醫藥有限公司
3. Donnez J, Tomaszewski J ; Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med .2012 ; 366 : 421-432.
4. Donnez J, Tatarchuk TF ; Ulipristal acetate versus placebo for fibroids treatment before surgery. N Engl J Med .2012 ; 366 : 409-420.
5. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al.... Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids : a randomized double-blind placebo-controlled phase IIb study. Fertil Steril .2011 ; 95 : 767-772.
6. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1565-73.e1-18.
7. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. Fertil Steril. 2015 Feb;103(2):519-27.
8. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids), UpToDate
9. Pharmacology and mechanism of action of progesterone receptor modulators (PRMs) .: UpToDate Apr 14, 2015.
10. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. ; Oxford journals Human reproduction Update.



口服抗凝血新藥 -Rivaroxaban (Xarelto®)- 簡介

黃仲正 藥師 撰稿

一、前言：¹

臨床上我們使用抗凝血藥來降低血管栓塞相關疾病的罹患率與死亡率，而過去 60 年來 warfarin，是唯一可口服的。可是因為它的起始作用慢、治療反應個體差異性大、治療濃度範圍狹窄，所以必須定期監測療效指標及臨床反應，而容易與藥物或食物產生交互作用，也造成臨床使用不便並且降低病人長期服藥之依順性。因此基於安全與療效，各大藥廠無不盡力研發以求改善。Rivaroxaban 就是全新機轉的口服抗凝血藥品。2009 年 12 月經衛福部核准用於靜脈血栓高危險群（曾發生有症狀之靜脈血栓症）病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症（VTE）。

二、作用機轉與藥效藥動學：^{2,3,4}

凝血因子 Xa 會結合凝血因子 Va 後產生 prothrombinase 複合物，使 prothrombin 變成 thrombin，是凝血過程中的重要階段。Rivaroxaban 的作用機轉是直接抑制凝血因子 Xa，以阻止凝血酶 (thrombin) 的形成進而避免血塊在血管形成。Rivaroxaban 和間接凝血因子 Xa 抑制劑（如 fondaparinux）不同的地方是它不需藉由與 antithrombin 結合即可發揮作用。

Rivaroxaban 口服吸收迅速（約 2-4 小時），生體可用率高（80-100%），低劑量劑型的服藥不受食物影響，但高劑量劑型下若空腹服藥，吸收會減少，生體可用率會降至 60%，所以建議隨餐服用。投與後約 2/3 經由酵素 CYP 3A4 及 CYP 2J2 代謝成去活性代謝物，之後一半由糞便排除，另一半則由腎臟排除。其餘則原型直接由腎臟排除。本品的半衰期一般約 5-9 小時，老年人則約 11-13 小時。Rivaroxaban 禁止使用在與凝血異常有關會導致臨床相關出血風險的肝病者，而嚴重的肝臟疾病會使藥品廓清率顯著受損。Rivaroxaban 的血中濃度與腎功能降低呈現負相關，對應藥效影響的增加更為顯著。

三、適應症與用法用量：⁴

衛生署核准適應症有三：

1. 用於非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)。



2. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。

3. 用於靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。

當用於非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞應隨餐服用。建議對肌酸酐廓清率 (CrCl) > 50 mL/min 的患者，每天 1 次 15mg 至 20mg 一錠，於晚餐時服用；肌酸酐廓清率 (CrCl) 於 30 至 50 mL/min 間的患者，建議每天 1 次 15mg，晚餐服用；CrCl < 30 mL/min 之患者則禁止使用本品。每日最大劑量為 20mg。

至於用於治療深部靜脈血栓及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞時，建議在前三週每天 2 次 15mg，之後改為每天 1 次 20mg，均為隨餐服用。治療期長短依治療效益與出血風險評估而定，目前超過一年的經驗有限。

而用於靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)，建議每天 1 次 10mg 一錠，可空腹或與食物併服。一旦確定止血，應於手術後 6-10 小時內開始服用第一劑。治療期則依手術類型而定，如重大的腕部手術後，應接受五週治療；在重大的膝部手術後則應接受兩週治療。

本品不建議使用於中度及重度 (Child pugh B-C) 肝功能不全病患。當患者從維生素 K 拮抗劑 (VKA) 轉換使用本品時，當 VKA 停用後，於 INR 降到 3.0 以下時儘速開始本品治療，以避免有一段時間抗凝血效果不足。而從本品轉換使用維生素 K 拮抗劑 (VKA) 會使 INR 值增加，可能造成抗凝血作用的不足，在任何轉換到其他抗凝血劑的同時，應確保抗凝血作用的持續性。至於從注射抗凝血劑轉換使用本品，於目前使用注射抗凝血劑的病患，可在下一次排程投予藥物 (例如：低分子量肝素 (LMWH)) 0 至 2 小時前轉換使用本品並停止其他抗凝血劑的使用，或於停止持續性靜脈注射藥物 (例如：傳統未分段肝素 (UFH)) 的同時，開始本品治療。但從本品轉換使用注射抗凝血劑則只需在下次本品預定用藥時間，給予首劑注射抗凝血劑即可。本品的妊娠用藥分級為 C 級。

Rivaroxaban 應該完全按照醫師的指示使用，不可超出使用的劑量、次數及時間並養成每天在固定時間服藥的習慣，以減少忘記服藥的可能。如果你一天服藥兩次而忘記服藥，但只要是同一天內、可以使用雙倍劑量、彌補先前錯過的劑量，然後恢復第二天正常服藥時間。如果你一天服藥一次而忘記正常服藥時間，應該在同一天內立即服用藥物。然後第二天再恢復正常服藥時間。

四、交互作用：^{4,5,6}

Rivaroxaban 因為經由肝臟代謝，並且是轉運蛋白 p-glycoprotein 的受質，所以當併用 CYP3A4 和 p-glycoprotein 的抑制劑或誘發劑時，血中濃度會受到顯著影響，尤其是併用抑



制劑時可能會增加出血風險。相關品項整理如表一。

Rivaroxaban 在以下出血風險增加的病患應謹慎使用：先天性或後天性的出血性疾病、不受控制的嚴重動脈高血壓、活性期潰瘍性胃腸道疾病、新近的胃腸道潰瘍、視網膜血管病變、新近的顱內或腦內出血、脊椎或顱內血管異常、近期大腦或脊椎或眼科手術、支氣管擴張或肺出血病史。

表一、與 rivaroxaban 交互作用品項

併用品項	Rivaroxaban
食物	低劑量劑型服藥不受食物影響，可空腹或與食物併用。 高劑量劑型因空腹影響吸收，所以建議隨餐服用。
CYP3A4 抑制劑	不建議與 azole 類抗黴菌藥進行全身治療時併用，因為會增加血中濃度 (平均 2.6 倍) 至有臨床意義的程度，可能會增加出血的風險。 併用 clarithromycin 臨床反應不受影響無須調整。
CYP3A4 誘發劑	併用 rifampin 、 phenytoin 、 carbamazepine 或 phenobarbital 會降低本品血中濃度，因此需監測其減少的藥效。
P-glycoprotein 抑制劑	不建議與 HIV 蛋白酶抑制劑 (如 ritonavir 等) 進行全身治療時併用，因為會增加血中濃度，可能會增加出血的風險。 併用 clarithromycin 臨床反應不受影響無須調整。 併用 amiodarone 臨床反應不受影響無須調整。
P-glycoprotein 誘發劑	併用 rifampin 會降低本品血中濃度，因此需監測其減少的藥效。
其他影響凝血藥品	不建議併用 NSAIDs 、 aspirin 、血小板凝集抑制劑 clopidogrel 或其他抗血栓製劑，可能會增加出血的風險。
中草藥	St. John Wort 併用會降低本品血中濃度，不建議。

五、臨床研究：⁴

ROCKET AF 為一項非劣性試驗，是要證實 **rivaroxaban** 保有先前針對心房顫動患者進行之 **warfarin** 安慰劑對照試驗中確立之 **warfarin** 對中風和非 CNS 全身性栓塞之效果的 50% 以上。共 14264 位患者進行隨機分配並接受試驗治療，治療時間中位數為 590 天。

ROCKET AF 試驗結果在發生首次中風 (任何類型) 或非 CNS 全身性栓塞之主要複合性試驗指標上，證實本品療效不劣於 **Warfarin** [HR (95% CI) : 0.88 (0.74, 1.03)]，但並無法證實優於 **warfarin**。依目前的經驗仍無法判定在 **warfarin** 治療達到良好控制的情況下，本



品和 warfarin 兩者孰優孰劣。

由兩個針對超過 4600 位病患進行第三期隨機對照臨床研究 (Einstein DVT 與 Einstein Extension) · 目的為證實 rivaroxaban 對於開始與持續治療急性 DVT 及預防再發性 DVT 及 PE 的療效。這兩項研究整體合併治療時間長達 21 個月。它們使用預先定義的主要及次要療效指標。主要療效指標為有症狀的再發性 VTE · 其定義為再發性 DVT · 或是致命性或非致命性 PE 的事件組合。次要療效指標其定義則為由再發性 DVT、非致命性 PE · 以及所有死亡的事件組合。

Einstein DVT 研究證實在主要療效指標的結果 · rivaroxaban 並不劣於 enoxaparin / VKA · ($p < 0.0001$ 測試不劣性的結果) (測試優越性的結果 $p=0.076$ HR:0.680 (0.443–1.042)) · 在預先定義淨臨床效益 (首要療效成果及重大出血事件) 的 HR 為 0.67 (95%CI = 0.47-0.95) ; P 值 0.027) · 顯示 rivaroxaban 的較優性。在 189 天的平均治療期間 · INR 數值有平均 60.3% 的比率可達治療範圍分別為 3 個月治療期的 55.4%、6 個月治療期的 60.1%、12 個月治療期的 62.8%。另在 enoxaparin/VKA 治療組裡 · 依中心平均 TTR (處於目標 INR 值 2 到 3 之區間的時間) 三等分組別和再發性 VTE 發生率無明顯關係 ($P=0.932$ 交互作用檢定)。依中心分組 · 在最高的三分之一組別中 · rivaroxaban 和 warfarin 的危險比 (Hazard ratio) 是 0.69 (95%CI, 0.35-1.35)。兩項治療組有相近的主要安全性終點 (重大或臨床相關的非重大出血事件) 以及次要安全性終點 (重大出血事件)。

在 Einstein Extension 研究中 · rivaroxaban 的主要與次要療效指標結果皆優於安慰劑。在主要安全性指標 (重大出血事件) 部分 · 以每日 1 次 20mg 治療的病患相較於使用安慰劑的病患 · 兩組病患的發生率 · 沒有顯著性差異。而在次要安全性指標 (重大或臨床相關的非重大出血事件) 顯示 · 以每日 1 次 20mg 治療的病患 · 相較於使用安慰劑病患具有較高的事件率。

六、注意事項：⁴

Rivaroxaban 最常見副作用是出血併發症 · 所以須隨時留意身體可能出現的症狀如皮膚常有青紫色淤傷、月經流血比正常多、經常流鼻血、牙齦異常出血、咳嗽有血或血塊、尿液為粉紅色或褐色、糞便呈現鮮紅色或暗黑色等 · 請立即通知醫師或到醫院做進一步檢查。一般劑量治療於體重 <50 公斤及 BMI<18.5kg/m² 之病人有較高出血機率。本品沒有特別的解毒劑 · 而由於高血漿蛋白質結合率 · 預期無法藉由透析排除。

Rivaroxaban 的賦形劑含有乳糖 · 因此患有罕見遺傳疾病 · 包括半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良者不應服用本品。

服用本品病人接受神經軸 (硬腦膜上 / 脊椎) 麻醉或穿刺 · 會產生硬腦膜上或脊椎血腫的風險 · 並可能導致長期癱瘓。外傷性穿刺和反覆的硬腦膜或脊椎穿刺也可能增加風險 · 應定期監控病人神經功能缺損的症狀 (如腿部麻痺或無力、腸道或膀胱機能異常)。硬膜外導



管應在服用本品最後一劑後的 18 小時後再移除，導管取出後 6 小時才可再服用本品。如果發生外傷性穿刺，給藥應延後 24 小時。

如果為了降低手術或其他治療處置中出血的風險，應於治療處置的至少 24 小時前停用本品。不可間斷或者是突然地停止服藥，突然停藥有可能使身體產生血液凝塊或中風的風險增高。

Rivaroxaban 會抑制血液的凝固而使流血的時間增長，服用期間應該避免從事高危險性的運動，以免萬一受傷可能會造成體內器官或外部傷口大量流血的可能。同時，也應該避免受到器械的割傷，或身體碰撞而產生瘀傷。在刷牙時，應該使用柔軟的牙刷以免刺激牙齦出血；刮鬍子時，最好能使用電動刮鬍刀而不要使用刀片。

七、結論：

抗凝血新藥具有口服方便、生體可用率高且作用快，可以固定劑量投與以及與藥物或食物的交互作用少，也無須頻繁監測凝血狀況等優點，的確是符合未來替代 warfarin 期待的新選擇。只是藥費較昂貴、缺乏有效的解毒劑及大部分經由腎臟排除，對於腎功能中度以上不全的患者選用上需審慎考慮等，仍是目前極需要改善的問題。而這些都有待後續長期的觀察比較與探討。

八、參考資料：

1. Galanis T, Thomson L, Palladino M, et al. New oral anticoagulants. *J Thromb thrombolysis* 2011 Apr;31(3):310-20.
2. Perzbom E. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor xa inhibitor. 2011 Jan;10(1):61-75.
3. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor xa inhibitors. *Drugs* 2010 Nov 12;70(16):2153-70.
4. Rivaroxaban 仿單
5. Nutescu E, Chuatrison I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *J Thromb Thrombolysis* 2011 Apr;31(3):326-43.
6. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-651



全民健保藥品給付相關規定異動(104年12月)

修正後給付規定

公告主旨：自 104 年 12 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：

- Amino Acid 2.5g/tab (Ketosteril)
- Epoetin Beta(小) 2000IU/syr (Recormon) 冷藏
- (大) 5000IU/syr Epoetin Beta(Recormon) 冷藏
- NESP Injection 20mcg/0.5ml/syringe(Darbepoetin Alfa) 冷藏
- MethoxyPolyethyleneGlycol-Epoetin Beta 100mcg (Mircera) 冷藏
- Deferasirox 125mg/tab(Exjade)
- Denosumab 120mg/1.7ml/vial (Xgeva) 冷藏
- ★ Dasatinib 50mg/tab(Sprycel)
- ★ Sunitinib 12.5mg/cap(Sutent)
- ★ Nilotinib 150mg/cap(Tasigna)
- ★ Sorafenib Tosylate 200mg/tab(Nexavar)
- ★ (大) 5mg/tab Everolimus (Afinitor)
- Entecavir(小) 0.5mg/tab(Baraclude)
- (大) 1mg/tab Entecavir(Baraclude)
- Tenofovir 300mg/tab(Viread)

健保給付修正規定

代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

3.3.2. α-Keto acid-amino acid 製劑 (Ketosteril)：

- 限 1. 限慢性腎衰竭病患行低蛋白飲食治療，連續三個月，每個月之腎絲球過濾率 $eGFR \leq 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 且尚未接受透析治療，每日至多使用六顆。
2. 使用時應每兩個月檢查一次，腎絲球過濾率 $eGFR \geq 25\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 時，或服用本品期間病人若發生體重減輕 $>5\%$ 或血清白蛋白降低 $>5\%$ 之情況或病人不遵守低蛋白飲食時，應即停藥。
3. 本品不得用於透析及換腎病患，並不得做為一般營養補充劑。
4. 使用本品時不得與同類品製劑 (例如 Amiyu..) 同時處方。

血液治療藥物 Hematological drugs

4.1.1. 紅血球生成素 (簡稱 EPO) hu-erythropoietin (Recormon)、darbepoetin alfa (Aranesp)、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera solution for injection in pre-filled syringe)：

1. 使用前和治療後每三至六個月應作體內鐵質貯存評估，如 Hb 在 $8\text{ gm}/\text{dL}$ 以下，且 ferritin 小於 $100\text{ mg}/\text{dL}$ (非透析病人)、或 $200\text{ mg}/\text{dL}$ (透析病人)，有可能是鐵質缺乏。
2. 使用期間應排除維他命 B12 或葉酸缺乏，腸胃道出血，全身性感染或發炎疾病等情況，始得繼續。
3. 限腎臟病並符合下列條件使用：
 - (1) 末期腎臟病接受透析病人，其 $\text{Hb} < 9\text{gm}/\text{dL}$ ，或第五期慢性腎臟病病人 ($eGFR < 15\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$)，其 $\text{Hb} < 9\text{gm}/\text{dL}$ 。
 - I. 使用時，應從小劑量開始，Hb 目標為 $10\text{ gm}/\text{dL}$ ，符合下列情形之病人，應即暫停使用本類藥品：
 - i. Hb 超過 $11\text{gm}/\text{dL}$ 。
 - ii. 接受治療第 6 週到第 8 週內 Hb 之上升值未達 $1\text{ gm}/\text{dL}$ 。



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 (Eprex、Recormon) 或 100mcg (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。
- (3) 使用本類藥品之洗腎患者 , 每週應檢查 [Hb](#) 值乙次 , CAPD 及未透析患者 , 如因病情需要使用本類藥品時 , 每月應檢查 Hb 值乙次。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) 。
- (4) 使用本類藥品期間如需輸血 , 請附輸血時 Hb 值及原因。

4. [限癌症病人合併化學治療有關的貧血](#)。不含使用 Mircera solution for injection in pre-filled syringe :

(1) [限患有固態腫瘤接受化學藥物治療](#)而引起之症狀性貧血 , 且 $Hb < 8 \text{ gm/dL}$ 之病人使用。對於癌症患者預期有合理且足夠的存活時間者 (含 [治療性治療](#)及[預期輔助性化學治療](#)等) , 不應使用 EPO 治療貧血。

(2) Epoetin beta (Recormon) 與 epoetin alfa (Eprex) 初劑量為 150U/Kg 每週 3 次 , 最高劑量 300U/Kg 每週 3 次 , 或 epoetin beta (Recormon) 初劑量 30,000 單位 , epoetin alfa (Eprex) 初劑量 40,000 單位 , 每週 1 次 , 最高劑量 60,000 單位 , 每週 1 次 ; Darbepoetin alfa (Aranesp) 初劑量 2.25mcg/kg , 每週 1 次 , 最高劑量 4.5mcg/kg , 每週 1 次。

(3) [每次療程最長 24 週 , 如化學治療療程完全結束後 4 週也應停止 EPO 使用。](#)

(4) 符合下列情形之病人 , 應即停止使用本類藥品 :

I . Hb 超過 10 gm/dL ($Hb > 10\text{gm/dL}$) 。

II . 於接受治療第 6 週到第 8 週內 Hb 之上升值未達 1 [gm/dL](#) 。

[III . 化學治療結束後 4 週。](#)

4.3.1. Deferasirox (Exjade) :

限用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症 (輸血性血鐵質沉積) 的成年人及 2 歲以上兒童患者且符合下列條件之一者 :

1. 重型海洋性貧血或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。
2. 需長期輸血治療且已併有鐵質沉積之患者 , 則在患者血清內鐵蛋白 (Ferritin) $> 2000\mu\text{g/L}$ 時使用。

3. [中型 \(非輸血依賴 \) 海洋性貧血患者 :](#)

(1) [使用條件 : 病患已開始長期接受輸血治療 \(即一年輸血兩次以上或四個單位以上者 \) , 且血清內鐵蛋白 \(Ferritin \) \$> 800\mu\text{g/L}\$ \(至少二次檢查確認 , 檢查之間隔需經過至少 3 個月 , 並排除感染及發炎等狀況 \) 或肝臟鐵質 \(Liver iron content \) \$> 7\text{mg/g dryweight}\$ 者。](#)

(2) [當肝臟鐵質 \$< 3\text{mg/g dry}\$](#)

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

5.5.4. Denosumab (Xgeva)

限用於 : 乳癌、前列腺癌及 [肺癌](#) 併有蝕骨性骨轉移之病患。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.30. Dasatinib (Sprycel) :

限用於

1. 第一線使用 :

(1) 治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。

~~(2) 需經事前審查核准後使用。~~

2. 第二線使用 :

(1) 治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病 , 對先前經 imatinib 400mg (含) 以上治療後有



抗藥性或無耐受性的成人。

(2) 治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg(含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。

(3) ~~需經事前審查核准後使用~~ ~~送審時~~ 需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的。

9.31.Sunitinib (Sutent) :

1. 腸胃道間質腫瘤 (略) :

2. 晚期腎細胞癌 :

(1) (略)

(2) (略)

(3) ~~需經事前審查核准後使用~~ ~~每次申請之療程以三個月為限~~ ~~送審時~~ 需檢送影像資料，每三個月評估一次。

(4) (略)

3. 進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(以下略)

9.32.2.Nilotinib 150mg (Tasigna 150mg) :

1. 限用於 治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。

~~2. 經事前審查核准後使用~~

9.34.Sorafenib (Nexavar) :

1. 晚期腎細胞癌部分 :

(1) 晚期腎細胞癌且已接受 interferon -alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。不適合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。

(2) 無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor,TKI) 。

(3) ~~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。

2. 晚期肝細胞癌部分：(略)

9.36.1.Everolimus 5mg (Afinitor 5mg)

1. 治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。

2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件 (以下略) :

3. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌 (以下略) 。

4. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。

5. 送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.3.Lamivudine 100mg(Zeffix) ; entecavir ~~0.5mg~~ (Baraclude) ; telbivudine 600mg (Sebivo) ; tenofovir 300mg (Viread)

限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1.HBsAg (+) 且已發生肝代償不全者；

(1) 以 lamivudine 100mg、entecavir 1.0mg ~~0.5mg~~、或 telbivudine 600mg、或 tenofovir 300mg 治療，療程 12~36 個月；



(2)HBeAg 陽性病患若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則可再給付最多 12 個月治療。

註：I . 肝代償不全條件為 prothrombin time 延長 \geq 3 秒或 bilirubin \geq 2.0mg/dL，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II .Entecavir 每日限使用 1 粒。

2. 慢性 B 型肝炎病毒帶原者 HBsAg(+):

- (1) 接受非肝臟之器官移植後，B 型肝炎發作者，可長期使用。
- (2) 接受癌症化學療法中，B 型肝炎發作者，經照會消化系專科醫師同意後，可長期使用。
- (3) 接受肝臟移植者，可預防性使用。
- (4) 接受癌症化學療法，經照會消化系專科醫師同意後，可於化學療法前 1 週開始給付使用，直至化學療法結束後 6 個月，以預防 B 型肝炎發作。
- (5) 肝硬化病患，可長期使用。

註：肝硬化條件為需同時符合下列二項條件：

I .HBsAg(+) 且血清 HBV DNA \geq 2,000IU/mL 者。

II . 診斷標準：

- a. 肝組織切片 (Metavir F4 或 Ishak F5 以上，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) ；或
 - b. 超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。若患者因其他臨床適應症接受電腦斷層或核磁共振檢查而被診斷為肝硬化時，可做為診斷依據。
- (6) 在異體造血幹細胞移植時：
- I . 捐贈者之 HBsAg 為陽性反應，則捐贈者可自其確認為移植捐贈者後開始使用預防性抗病毒藥物治療，原則上治療到血液中偵測不到 HBV DNA ；若捐贈者符合 10.7.3 之 3 至 5 項治療條件，則依其規範給付。

II . 受贈者之 HBsAg 為陽性反應，或捐贈來源之 HBsAg 為陽性反應，則受贈者可在經照會消化系專科醫師同意後，於移植前一週起至移植後免疫抑制藥物停用後 6 個月內，給付使用抗 B 型肝炎病毒藥物以預防發作。

3.HBsAg(+) 超過 6 個月及 HBeAg(+) 超過 3 個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限 5 倍以上 (ALT \geq 5X)，符合前述條件者，其給付療程為 12 至 36 個月。若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則可再給付最多 12 個月治療。

4.HBsAg(+) 超過 6 個月及 HBeAg(+) 超過 3 個月，其 ALT 值介於正常值上限 2 至 5 倍之間 (2X \leq ALT<5X)，且血清 HBV DNA \geq 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 陽性之患者，符合前述條件者，其給付療程為 12 至 36 個月。若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則可再給付最多 12 個月治療。

5.HBsAg(+) 超過 6 個月及 HBeAg(-) 超過 3 個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔 3 個月) 大於或等於正常值上限 2 倍以上 (ALT \geq 2X)，且血清 HBV DNA \geq 2,000 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 陽性之患者，符合前述條件者，其療程為 12 至 36 個月。

6. 若上述治療中出現 lamivudine 100mg、entecavir、telbivudine 抗藥性病毒株，可改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4. 之 1 至 43 項。

7. 符合第 2 至 5 項條件者，若使用 entecavir，劑量為每日 0.5mg。

10.7.4.Adefovirdipivoxil (Hepsera 10mg) ; Entecavir (Baraclude 1.0 mg) ; tenofovir 300mg (Viread) :

限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：



1. 經使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg 或 1.0mg、telbivudine 治療或預防 B 型肝炎發作出現抗藥株 (指於治療中一旦 HBV DNA 從治療期間之最低值上升超過一個對數值 (1 log IU/mL))，以下條件擇一給付：
 - (1) 得以原治療藥物再加上 adefovir 進行合併救援治療 (rescue therapy) 3 年；
 - (2) 改用 entecavir 1.0mg(僅限於 lamivudine 產生抗藥性之病人) 單一藥物治療 3 年；
 - (3) 以 Interferon alpha-2a (Roferon-A) 或 interferon alpha-2b (Intron A) 或 peginterferon alfa-2a (Pegasys) 治療 1 年。
 - (4) 改用 tenofovir 300mg 單一藥物治療 3 年。
 - (5) 原已接受其他口服抗病毒藥物救援治療，治療期間出現抗藥株，或治療未達預期之病毒學反應，得改以 tenofovir 單一藥物救援治療，並給付其原救援治療剩餘之期間。
2. 若停藥後復發，得以合併療法或 tenofovir 單一藥物再治療一次，療程為 3 年；或以干擾素再治療 1 年。
3. 慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者：
 - (1) 肝硬化之病患。
 - (2) 接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植，須持續接受免疫抑制劑時。上述病患長期使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg、telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作，若出現抗藥性病毒株者，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4. 之 1 項。
4. 臨床上若產生多重抗藥病毒株時可給予 tenofovir 300mg 單一藥物治療，或合併 entecavir 1.0mg 及 tenofovir 300mg 治療 3 年。
 註：多重抗藥病毒株指病毒對 lamivudine、telbivudine、entecavir 或 adefovir 產生二種 (含) 藥物以上之抗藥性。

全民健保藥品給付相關規定異動(105年01月)

修正後給付規定

公告主旨：自 105 年 01 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1.7 Pregabalin 75mg/cap(Lyrica)

1. 使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛 (略)
2. 使用於纖維肌痛 (略)
3. 使用於糖尿病併發周邊神經病變並具有臨床神經疼痛 (neuropathic pain)，且符合以下條件：
 - (1) 經神經科專科醫師診斷或經神經傳導 (NCV) 檢查證實之多發性神經病變 (polyneuropathy)。
 - (2) Pain rating scale ≥ 4 分。
 - (3) 不得併用同類適應症之藥品。
 - (4) 使用後應每 3 個月評估一次，並於病歷中記載評估結果倘 Pain rating scale 較前一次評估之數值未改善或未持續改善，應予停止使用。
 - (5) 每日最大劑量為 300 mg。

