



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 07, No. 02

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04月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：轉移性乳癌的用藥新選擇 T-DM1 (KADCYLA®)	p.02
醫藥專欄：C 型肝炎病毒治療新趨勢 -(direct acting antivirals, DAA 藥物)	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



醫藥專欄

轉移性乳癌的用藥新選擇 T-DM1 (KADCYLA®)

李依璇、吳天元 藥師 撰稿

一、前言

癌症的治療藥物的發展過程中，最令人振奮的就是找到抑制癌細胞生長的關鍵目標，因此，針對人類上皮細胞受體進行細胞訊息傳遞鏈的專一性抑制所研發的單株抗體也越來越多；近年來，乳癌的新藥研究突飛猛進，尤其以 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 的研究及藥物發展更是乳癌病患的希望。HER2 為控制細胞生長、分化、血管新生、細胞分裂、凋亡、遊走 (或轉移) 的重要細胞訊息傳遞的受體，正常細胞的細胞膜上就會表達，但是若是 chromosome 17 上的 HER2 基因過度表達，則會使細胞膜上的 HER2 過多而影響了細胞正常的生理。HER2 的過度表達 (HER2-positive) 使癌細胞易發生轉移以及復發，大約有 20% 侵入性乳癌的病人為 HER2-positive¹。Trastuzumab (T) 為針對 HER2 的專一性單株抗體，emtansine (DM1) 則為微小管 (microtubule) 合成抑制劑的 maytansine-derivate，較相同作用機轉的 vinca 類 (vincristine、vinblastin) 有更強的細胞毒性，造成細胞週期 G2/M 期的停止進而凋亡 (apoptosis)；T-DM1 (Kadcyla®) 則是將此單株抗體以及化療藥物以 thioether 形成穩定的鍵結，針對 HER2 過度表現的癌細胞進行毒殺¹。本文將介紹 T-DM1 之作用、使用劑量以及不良反應並與其他 anti-HER2 單株抗體進行比較。

二、T-DM1 藥物結構與特性

本藥主成分為 trastuzumab-emtansine，為單株抗體 trastuzumab 與細胞毒性物質 emtansine (DM1, maytansine 衍生物) 經由 N-maleimidylmethyl cyclohexane-1-carboxylate (MCC) 連結，並以硫醚基 (thioester) 共價鍵結而成的抗體 - 細胞毒性藥物複合物。平均每分子 trastuzumab 與 3.5 個 DM-1 鍵結 (Figure 1)²。其作用方式為 (1) T-DM1 為專一性作用於細胞表面之 HER2 受體上，抑制 HER2 訊息傳遞並抑制乳癌細胞內 HER2 包外區脫落，(2) 接著細

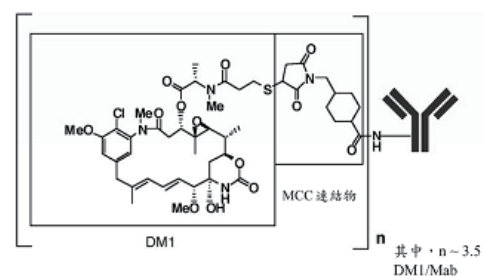


Figure 1. T-DM1 結構式。每分子 trastuzumab 平均可與約 3.5 個 DM1 鍵結成為複合體²

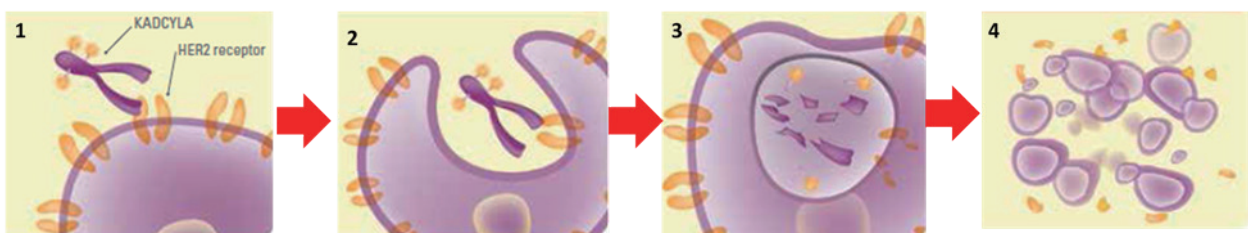


Figure 2. T-DM 之作用圖示³



胞進行胞飲作用將 T-DM1 複合物帶入細胞內，(3) 複合物進入細胞後經過分解釋出 DM1，DM1 結合微小管蛋白 (tubulin) 而抑制微小管的合成，(4) 進而抑制細胞分裂週期 G2/M 期而造成細胞凋亡 (apoptosis) (Figure 2)³。

三、T-DM1 適應症及輸注注意事項

T-DM1 目前衛福部核准之適應症為，HER2 陽性、之前曾經接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患，或在輔助療法期間或完成治療後 6 個月內癌症復發之病患。建議起始劑量為 3.6 mg/kg，每 3 週 (21 天) 靜脈注射一次，第一次注射時，輸注時間應大於 90 分鐘，並觀察輸注過程有無發燒、冷顫或其他輸注反應，輸注後應持續觀察至少 30 分鐘；後續每次輸注時間應大於 30 分鐘，並觀察輸注過程及輸注後 30 分鐘有無不良反應發生。

四、使用前評估及使用中劑量調整

本藥品於使用前須先進行左心輸出量 (LVEF) 的檢查，若病人用藥前評估 LVEF<50% 則不可以開始注射此藥品⁴；使用 T-DM1 治療過程中，可能造成肝臟毒性、心臟毒性、胚胎 - 胎兒毒性、肺臟毒性以及周邊神經毒性等；而在亞洲人可能會有較高的機會 (22%) 造成血小板過低 (thrombocytopenia)⁵，需要依照臨床症狀調整劑量 (Table 1)。

Table 1. 使用過程中發生不良反應發生時之調整劑量方式

調降劑量時間表		劑量
起始劑量		3.6 mg/kg
第一次調降		3.0 mg/kg
第二次調降		2.4 mg/kg
再次調降		停藥
肝臟毒性 -ALT/AST 升高之調整		
Grad 2 (>2.5 至 ≤5 被 ULN)	Grad 3 (>5 至 ≤20 倍 ULN)	Grad 4 (>20 倍 ULN)
以相同劑量治療。	暫停施打 KADCYLA，等候 AST/ALT 恢復到 ≤2 級，然後調降一級劑量。	永遠停用。
肝臟毒性 - 高膽紅素血症		
Grad 2 (>1.5 至 ≤3 倍 ULN)	Grad 3 (>3 至 ≤10 倍 ULN)	Grad 4 (>10 倍 ULN)
暫停施打，等候總膽紅素恢復到 ≤1 ULN，然後以相同的劑量繼續治療。	暫停施打，等候總膽紅素恢復到 ≤1 ULN，然後調降一級劑量。	永遠停用。
若病患的血清轉胺酶 >3 倍 ULN，合併總膽紅素 >2 倍 ULN，則請永遠停止 KADCYLA 的治療。		
血小板減少		
Grad 3 PLT 25,000/mm 至 <50,000/mm	Grad 4 PLT<25,000/mm	
暫停施打，等候血小板恢復到 ≥1 (≥75,000/mm)，然後以相同的劑量繼續治療。	暫停施打 KADCYLA，等候血小板恢復到 ≥1 級 (≥75,000/mm)，然後調降一級劑量。	



心臟毒性				
LVEF>45%	LVEF 40%~45% 且減少幅度較基準值<10%	LVEF 40%~45% 且減少幅度較基準值≥10%	LVEF<40%	有症狀的CHF
可繼續使用。	可繼續使用，三週內重新評估。	暫停使用，三週內重新評估 LVEF。若比基準值的 LVEF 降低幅度未恢復到 10% 以內，請停用。	暫停使用，三週內重新評估 LVEF。若確認 LVEF<40%，請停用。	停用。
肺部毒性				
若經診斷罹患間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 或肺炎，必須永久停用。				

五、藥物動力學研究

在藥物動力學研究方面，trastuzumab-emtansine 複合體 (KADCYLA®) 以線性二是模式 (linear two-compartment model) 分析，KADCYLA® 與 DM1 於第一治療週期 (first cycle) C_{max} 分別為 83.4±16.5 µg/mL 與 4.61±1.61 ng/mL。平均約 93% 結合至人類血漿蛋白，DM1 為 P-glycoprotein (P-gp) 之受體，KADCYLA® 的中央分布體積 (V_d) 為 3.31 L。

DM1 主要經由肝臟 CYP3A4/5 代謝，因此應該避免與強效的 CYP3A4/5 抑制劑 (如 ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir 等) 併用。人類血漿中僅能偵測到少量的代謝物 MCC-DM1、Lys-MCC-DM1 與 DM1。KADCYLA® 的廓清率約 0.68 L/day，排除半衰期 (t_{1/2}) 約 3.5-4 天，以群體藥物動力學 (population PK, n=671) 分析其各項變數，本藥品每三週使用一次 (3.6 mg/kg) 並無累積的情況。於腎功能不全之病患 (中度 [Cl_{cr} 30-59 mL/min, n=53] 與輕度 [Cl_{cr} 60-89 mL/min, n=254]) 所做的群體藥物動力學分析結果顯示，相較於正常腎臟功能 (Cl_{cr}≥90 mL/min, n=361)，並無顯著影響藥物動力學的變化，因此對於腎功能 Cl_{cr}≥30 mL/min 之病患無須調整劑量；但是因臨床研究中並未完整評估 Cl_{cr}<30 mL/min 之病患，因此對於重度腎功能不全之病患的安全性仍然無法確立^{1,2,5}。本藥品之原型藥及代謝物主要由糞便排出 (80%)，少部分由尿液 (10%) 排出^{1,5}。

六、藥物不良反應與安全性研究

T-DM1 給藥後，一般常見的藥物不良反應包括：頭痛、疲倦、噁心、腹瀉、便秘、口乾、粘膜炎、骨骼肌肉疼痛、血小板減少、嗜中性白血球低下、肝臟 ALT/AST 升高等，在數個臨床試驗中發現，T-DM1 的腹瀉比例較其他對照組高，但是在疲倦以及 AST/ALT 上升的不良反應中，T-DM1 則是較低⁶；血液方面的不良反應，T-DM1 有較低的血小板低下的發生率，但是在嗜中白血性球低下的發生率則高於對照組⁶；另外出現美國國家癌症研究院不良事件



標準 (NCI-CTCAE) 中所定義較嚴重的第三、四級 (Grad 3 or 4) 的不良反應則是相對於接受 lapatinib 併用 capecitabine 的對照組發生率較低，但無統計上的差異^{1,5,6}。

七、結論

T-DM1 (KADCYLA®) 的上市以及臨床應用，對於 HER2-positive 的病人來說是一大福音，相對於三陰性的乳癌患者而言，此藥品有更精準的目標以傳遞具細胞毒性的化療藥品 (emtansine) 進入癌細胞，減少化療藥物的副作用，同時也提高病人的生活品質，藥品的安全性也較傳統的化療藥物提高許多；但是，本藥品與大多數的 EGF-R 或是 Tyrosine kinase 抑制劑的藥品一樣，對於心臟輸出功能不全的病人可能造成暫時性或是永久性的傷害，因此需要於用藥前評估病人的 LVEF，並於治療過程中隨時監測；另外，因為此藥品 (emtansine) 主要經由肝臟代謝，需要請肝膽胃腸科醫師評估，鑑測病患的肝臟 ALT/AST 的指數，避免肝臟細胞的損傷，對於有病毒性肝炎的患者，更需要事先評估，進行預防性投藥。對於病人的其他藥物不良反應的監測，更需要藥師的即早發現以及預防惡化。癌症病人的治療需要多專科以及多種專業的共同合作以及努力，以提升病人最好的生活及治療品質。

Reference

1. Martinez MT, Perez-Fidalgo JA, Martin-Martorell P, et al. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:96-106.
2. Kadcyla 藥品仿單。
3. Kadcyla product information. <http://www.kadcyla.com/> Access: April 18, 2016
4. Hoffmann-La Roche Limited. KADCYLA® product monograph. Sept 11, 2013.
5. Kashiwaba M, Ito Y, Takao S, et al. A multicenter Phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016.
6. Ma B, Ma Q, Wang H, Zhang G, Zhang H, Wang X. Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with HER2-positive breast cancer. Onco Targets Ther. 2016;9:959-976.



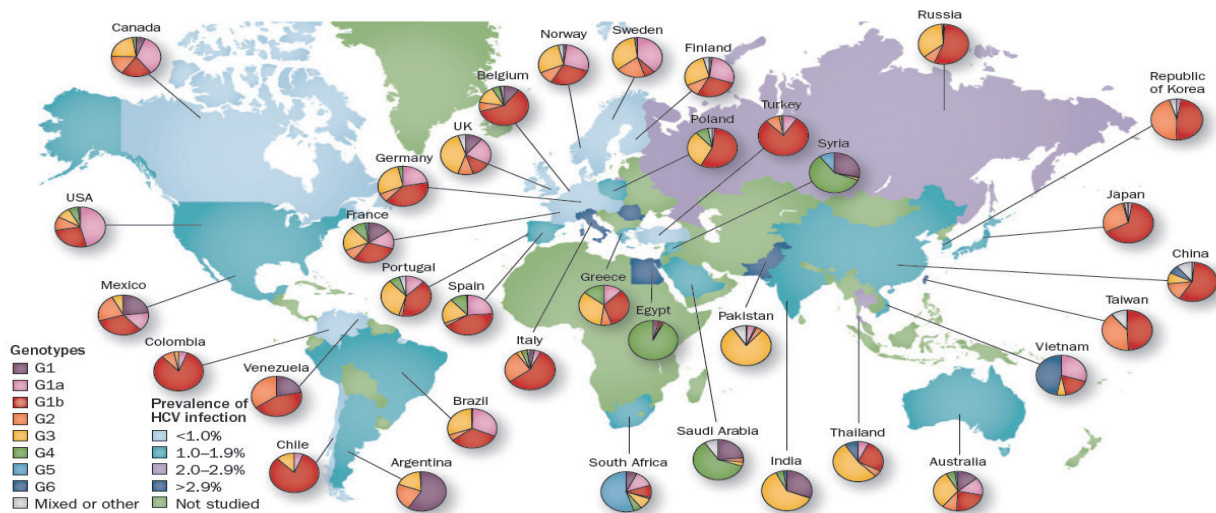
醫藥專欄

C 型肝炎病毒治療新趨勢 -(direct acting antivirals, DAA 藥物)

謝蕙霞 藥師 撰稿

一、前言

世界衛生組織根據近期流行病學資料，估計全球約有超過一億八千多萬人曾受到 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染，而每年約有 35 萬人因此而死亡¹。C 型肝炎 (以下簡稱 C 肝) 各病毒亞型分佈狀況及 C 肝盛行率如 (圖一)²，其中以中亞、東亞、北非及中東為高盛行率的地區³，台灣盛行率約為 4.4%。



圖一、C 型肝炎各病毒亞型分佈狀況及盛行率³

人類是 C 型肝炎病毒主要宿主，主要藉由血液、母親垂直傳染給胎兒，或是經由性行為傳染。自 2011 年起，美國食品及藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 陸續核准多種口服劑型的直接抗病毒 (direct-acting antiviral, DAA) 藥品，副作用相對較低，臨床試驗顯示這些 DAA 藥品能提升療效，藥物不良反應發生率較少，且可縮短療程，故成為 C 肝療法趨勢。

二、C 型肝炎治療藥物進展

2011 年，第一代 DAA 藥品 boceprevir 和 telaprevir 上市，適應症為 genotype 1 C 肝。使用時需合併長效型干擾素 (pegylated interferon, Peg-IFN) 和 ribavirin (RBV)，作三合一療法，其 24 週持續性病毒學反應率 (sustained virologic response, SVR24) 為 67-75%，遠高於傳統治療 (Peg-IFN+RBV) 的 42-46%⁴，此療程雖仍需搭配干擾素，但因反應率有大幅提



升，在當時已是一大進展。2013 年，第二代 DAA：simeprevir 和 sofosbuvir 核准上市，針對 genotype 1 C 肝，合併 Peg-IFN 和 RBV 治療，其 SVR12 提昇至 80-90%；另外在沒有併用干擾素的情況下，sofosbuvir 加 RBV 用於治療 genotype 2 和 3 的 C 肝患者，SVR12 高達為 93% 和 84%。到 2014 至 2015 年，又有三項複方藥品 - Harvoni[®], Viekira Pak[®] 和 Technivie[®] 及一個單方藥 daclatasvir 陸續上市，其療程皆無須注射干擾素，且 SVR12 高達 9 成以上。DAA 藥品的作用機轉在直接干擾 C 肝病毒的複製過程。C 肝病毒進入肝細胞後，會脫去蛋白質外殼，釋放 RNA，然後轉譯出單鏈多肽，再經由蛋白轉化為病毒蛋白質，最後再組裝病毒，釋出細胞，感染下一個細胞。其中病毒蛋白質包括 4 個結構蛋白 (structural proteins) 和 6 個非結構蛋白 (non-structural proteins)；非結構蛋白包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B，功能與 RNA 複製有關。目前 DAA 依作用點可分為三大類，第一類是 NS3/4A 蛋白分解抑制劑 (NS3/4A protease inhibitor)、第二類是 NS5B 聚合抑制劑 (NS5B polymerase inhibitor)、第三類是 NS5A 抑制劑 (NS5A inhibitor)。

三、直接作用於病毒藥物 (direct acting antivirals, DAAs)

1. C 肝病毒 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (HCV NS3/4A protease inhibitors)

2009 年，二個 DAAs，NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)：boceprevir (BOC) 及 telaprevir (TPV) 首先上市。這些藥物藉由阻斷病毒複製時所需的蛋白酶，抑制病毒增生，需與 Peg-IFN 和 RBV 併用，可提高 SVR 比例，適用於感染 HCV gt-1 之慢性 C 肝病人，可用於肝硬化、未經治療或傳統治療失敗的病人。BOC 及 TPV 的病毒抗藥門檻低，也就是病毒容易對藥物產生抗藥性，且 TPV 因副作用大，藥廠已主動停止生產。新一代 NS3/4A 蛋白酶抑制劑：simeprevir (SMV)、danoprevir (DNV)、vaniprevir (MK-7009)、asunaprevir (ASV) 已於國外上市。這些第二、三代 NS3/4A 蛋白酶抑制劑具有較佳的耐受性，在各種病毒基因型中有較廣泛的作用範圍，且半衰期長，適合每日使用一次的給藥頻率。對大多數的 NS3/4A 蛋白酶抑制劑而言，使用期間最主要的問題就是交互作用及易與其他蛋白酶抑制劑產生交叉抗藥作用，NS3/4A 蛋白酶抑制劑易與經 CYP3A4 酵素代謝的藥物產生藥物交互作用，這些藥物包括 tacrolimus、cyclosporine、antiretroviral、statins 及 antifungals。因此，對於肝移植或合併有 HIV 感染者，這類型藥物並不適合使用。

2. NS5B polymerase inhibitors

此類藥品為 2013 年 12 月美國 FDA 核可上市的 sofosbuvir (Sovaldi[®])，作用機轉主要是利用肝細胞的活性將 sofosbuvir 轉化為活化的三磷酸尿苷，可抑制 C 型肝炎病毒的 NS5B 的聚合酶的作用進而影響 C 型肝炎病毒複製過程，也必須與長效型干擾素、ribavirin 合併使用⁵。目前國內醫院有進行臨床試驗，藥物價格非常昂貴，一粒約美金 1 千元，以一個 12 週療程約需美金 84000 元。2014 年初各大歐美肝臟醫學會建議為治療慢性 C 型肝炎



第一線藥品，主要為 sofosbuvir 每日使用一粒，合併給予 ribavirin，並視病毒基因型考慮給予治療週數及是否增加干擾素 (table 1)，副作用包括腹瀉及頭痛。

Table 1. Sofosbuvir 在 American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD) 建議用法

HCV 基因型	療程(週)	建議
1	12	sofosbuvir 400mg 加上Ribavirin (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥75 kg]) 及每週給予干擾素
2	12	sofosbuvir 400mg 加上Ribavirin (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥75 kg])
3	24	sofosbuvir 400mg 加上Ribavirin (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥75 kg])
4	12	sofosbuvir 400mg 加上Ribavirin (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥75 kg]) 及每週給予干擾素

3. NS5A polymerase inhibitors

此類藥品有 Daclatasvir，作用機轉主要為抑制 C 型肝炎病毒 NS5A 聚合酶的作用，影響 C 型肝炎病毒複製過程，於 2014 年 7 月 7 日，日本國衛生勞動福利部核可上市，仍舊不可單獨使用。於歐盟使用於 1 至 4 型的 C 型肝炎患者；Daclatasvir 和 Asunaprevir (為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑)。目前在日本合併使用於治療基因型 1 患者⁶。用法為 Daclatasvir 60mg，每天口服 1 次和 Asunaprevir 100mg，每天兩次，治療 24 週。依據臨床試驗結果，對基因型 1 患者治癒率高達 84.7%，對於不能耐受或不適用干擾素方案的患者治癒率也高達 91.9%。研究對象中僅有 5% 患者因為不良反應而中斷治療。其中，嚴重不良反應事件發生率較低 (5.9%)，幾乎沒有嚴重不良反應發生超過 1 例患者。就整體而言，鼻咽炎為最常見的不良反應 (30.2%)。

4. 複方 DAAs

目前有二種複方藥品上市用於治療病毒基因第 1 型的患者，分別為 2014 年 10 月 10 日美國 FDA 核可上市 Harvoni[®] 及 2014 年 12 月 19 日核可上市全口服抗病毒藥物 Viekira Pak[®]。Harvoni[®] 包含 Sofosbuvir 400mg 及 ledipasvir 90mg (ledipasvir 為 NS5A polymerase inhibitors)，每日一粒使用 12 週，治癒率約 94-99%⁷。Viekira Pak[®] 含二種錠劑，一為 Ombitasvir 12.5mg/Paritaprevir 75mg/ritonavir 50mg 複方錠劑，另一為 Dasabuvir 250mg 錠劑。Ombitasvir 為 NS5A polymerase inhibitors，Paritaprevir 為 NS3/4A polymerase inhibitors，ritonavir 為 cyp3a4 抑制劑，用於提高 paritaprevir 血中濃度，此複方錠劑每天一次，口服 2 粒與 Dasabuvir 250mg 錠劑並用，每天兩次，一次口服 1 粒，療程 12 週，治癒率約 91-100%⁸。皆無嚴重副作用，主要為疲勞、頭痛、搔癢、精神不振、噁心、失眠等。



四、C 型肝炎治療未來展望

C 型肝炎的新藥有些已在台灣上市，惟健保目前都未核准給付。未上市的新藥也有可能陸續申請上市，不過即便尚未取得藥證，政策上仍有方案允許採用，方式為：若病人有需求，可以由醫師向衛生福利部食品藥物管理署專案申請，由醫院採購，在醫院藥局領藥，惟必須一次支付 12 或 24 週療程藥費，服用後不適應，也無法退款。C 型肝炎新藥的費用不菲，以 Harvoni® 為例，一個療程大約需 225 萬台幣以上。由於新藥才進入市場且價格昂貴，因此至今全球的治療共識，仍是不論是哪一種基因型的 HCV 所導致的 C 型肝炎，皆以干擾素合併 ribavirin 優先考慮。然而以慢性 C 型肝炎的新藥發展與治療進步來看，今後 DAAs 或有可能取代 Peg-IFN 成為治療的主角，副作用可以減少，治療的療程也會縮短。不過在使用全口服抗 C 型肝炎藥物前，臨床評估與藥物治療方式的選擇相當重要，應注意需辨別 HCV 之基因分型與進行突變分析。

Table 2. 本院 DAA 藥品比較

商品名		Sovaldi®	Harvoni®	Daklinza® + Sunvepra®	
成分		sofosbuvir	sofosbuvir/ledipasvir	daclatasvir + asunaprevir	
含量		400mg	400mg/90mg	30 or 60mg + 100mg	
建議劑量		1 tab QD	1 tab QD	1 tab QD + 1 tab BID	
建議 療程	Geno-type 1	Sovaldi®+peg-IFN+RBV x 12週	Harvoni® x 12or 24週	Daklinza® + Sunvepra® x24週	
	Geno-type 2	Sovaldi®+RBV x 12週	Not approved	Not approved	
藥物 動力學	藥品	Sofosbuvir	Ledipasvir	daclatasvir	asunaprevir
	T _{peak}	0.5~2 hrs	4~4.5hrs	~2 hrs	2~4 hrs
	代謝	肝(hydrolysis)	oxidative	肝(CYP3A4)	肝(CYP3A)
	排除	尿(80%), 糞(15%)	尿(1%), 糞(86%)	尿(7%), 糞(88%)	尿(<1%), 糞(84%)
	半衰期	0.4~27hrs	47hrs	12~15hrs	15~19hrs
是否需與食物併服		不影響	不影響	不影響	not available
腎功能不良劑量調整		不需調整 ^a	不需調整 ^a	不需調整	not available
肝功能不良劑量調整		不需調整	不需調整	不需調整	Child-Pugh B or C: 禁忌
常見不良反應		≥20%: 頭痛, 疲倦	>10%: 頭痛, 疲倦	>10%: ALT ↑, AST ↑, 頭痛, 發熱(pyrexia)	
懷孕分級 ^b		B	B	not available	not available

^a 但對於嚴重腎功能不良 (eGFR<30 ml/min) 及 ESRD 患者其資料未確立

^b 若療程當中有與 ribavirin 合併，則懷孕婦女為禁用

參考資料

1. World Health Organization.Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization.2014
2. Chen, C. H., Yang, P. M., Huang, G. T., Lee, H. S., Sung, J. L., & Sheu, J. C. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. Journal of the Formosan Medical Association, 2007;106(2), 148-155.
3. Hajarizadeh, B., Grebely, J., & Dore, G. J.Epidemiology and natural history of HCV infection. Nature



Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2013;10(9),553-562.

4. Manns MP, Von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013;12(8):595-610.
5. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013; 13(5):401-408
6. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014;59(6):2083-2091
7. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014;370(20):1889-1898.
8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014;370(17):1594-1603

心開闊，覺性發光

打開心門，讓覺性發光、照亮心地，
立志立願助人，人生自在富足。

~ 摘自慈濟月刊504期



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 105 年 02 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：

DULOxetine 30mg/cap(Cymbalta)

Allopurinol 100mg/tab(URINOL)

Linezolid 600mg/300ml/bag(Zyvox)

Zyvox 600mg/tab (Linezolid)

Gemcitabine 200mg/vial(Gemzar)

Eptacog Alfa 50KIU/vial (NovoSeven RT)

Ranibizumab 10mg/vial(Lucentis)

健保給付修正規定

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1.8.Duloxetine (Cymbalta)：

1. 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 60 mg。

2. 使用於纖維肌痛 (fibromyalgia)

(1) 需符合 American College of Rheumatology (ACR) 及臨床試驗實證纖維肌痛診斷標準：

I .WPI(wide spread pain index) ≥ 7 、Symptom severity (SS) ≥ 5 且 pain rating scale ≥ 6 分或 WPI 3-6、SS scale ≥ 9 且 pain rating scale ≥ 6 分。

II . 症狀持續超過三個月。

III . 應排除其他疾病因素，並於病歷詳載。

(2) 限風濕免疫科、神經內科、復健科、疼痛專科及精神科醫師使用，不得併用同適應症之它類藥品。

(3) 如使用 3 個月後 pain rating scale 未減少 2 分以上應予停藥。

(4) 病歷每 3 個月應記載一次評估結果，每日最大劑量為 60mg。



心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.11.2. 含 allopurinol 成分製劑

1. 限使用於痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症之治療。
2. 本藥品可能發生嚴重藥物不良反應，故不得使用於非核准之適應症。且須充分提醒病人相關不良反應症狀及後續作為。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.1. 抗微生物劑用藥給付規定通則：

1~7. 略

8. 預防性的使用抗微生物製劑：

(1) ~ (2) 略

(3) 免疫不全病人經醫師判斷感染風險高，依實證及流行病學資料及相關治療指引等，經感染症專科醫師認定需使用者，得適當使用預防性抗微生物製劑。申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

9.~13. 略

10.8.3. Linezolid (Zyvox Injection 及 Tablets)：

1. 限下列條件之一使用：

(1) 證實 MRSA (methicillin-resistant staphylococcus aureus) 感染，且證明為 vancomycin 抗藥菌株或使用 vancomycin、teicoplanin 治療失敗者或對 vancomycin、teicoplanin 治療無法耐受者。

(2) 確定或高度懷疑為 MRSA 肺炎 (痰液培養出 MRSA，伴隨全身發炎反應，且 CXR 出現新的浸潤或痰液性狀改變或氧氣需求增加)，並符合下列危險因子之一：

I .65 歲以上。

II .BMI $\geq$ 30。

III . 急性腎衰竭、腎功能不穩定時。

(3) 證實為 VRE (vancomycin-resistant enterococci) 感染，且無其他藥物可供選擇者。

(4) 其他抗藥性革蘭氏陽性球菌感染，因病情需要，經感染症專科醫師會診確認需要使用者。



抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.4.Gemcitabine (Gemzar) :

限用於

1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
2. 晚期膀胱癌病患。
3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。
4. 用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。

5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌 (含肝內膽管) 病患。

血液治療藥物 Hematological drugs

4.2.2. 繞徑治療藥物 (活化的第七因子 rVIIa, NovoSeven 和活化的凝血酶原複合物濃縮劑 APCC, Feiba) :

1~6. 略

7. 後天型血友病患者急性出血治療 (申報費用時須附詳實評估記錄) :

(1) 嚴重出血時 :

I . 若患者第八因子抗體小於 5 BU/mL 時，可使用高劑量第八因子 100 U/kg q8-12hr 或 desmopressin(0.3µg/kg) 治療。

II . 若患者第八因子抗體不詳或大於 5 BU/mL 時，可使用 rVIIa 70~90µg/kg IV · q2-3 hr · 或 APCC 50~100 U/kg IV · q6-12 hr(最多一天 200U/kg) · 至止血為止。

III . 必要時可併用體外吸收抗體的方式 (如 protein A) Plasmapheresis · 去除大部分抗體後，再使用第八因子。

(2) 需侵襲性處理或緊急手術時 :

I . 於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒合情況，使用 rVIIa70~90µg/kg IV · q2-8 hr 。

II . 於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒合情況，使用 APCC 50~100 U/kg IV · q6-12 hr 。



眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.9.2. 新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents) : Verteporfin (Visudyne) 及 Anti-VEGF ranibizumab (Lucentis)、 aflibercept (Eylea)(附表二十九)

本類藥品使用須符合下列條件：

1. 未曾申請給付本類藥品者。
2. 須經事前審查核准後使用。
 - (1) 第一次申請時需檢附一個月內之最佳矯正視力、眼底彩色照片、FAG(fluorescein angiography)、OCT(optical coherence tomography)、及相關病歷紀錄資料。
 - (2) 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。
3. 限眼科專科醫師施行。
4. 病眼最佳矯正視力介於 0.05~0.5(含) 之間。
5. 依疾病別另規定如下：
 - (1) 50 歲以上血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (wAMD)：略
 - (2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病變：限 ranibizumab
 - I . 中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$ 。
 - II . 近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值低於 10%。
 - III . 第一次申請以 5 支為限，每眼給付以 8 支為限，申請核准後有效期限為 2 年。
~~第一年每眼給付支數以 5 支為限，第二年給付支數以 3 支為限。~~
 - IV . 每次申請時另需檢附下列資料：
 - i. 近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值。
 - ii. ~~第一年連續使用 3 支後，經評估視力或中央視網膜厚度有改善而需續用者，後續 2 支需重新申請。~~
 - ii. 第二次年重新申請時，需檢附過去二次申請及與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送過去一年使用後有改善證明之相關資料。
 - V . 略
 - (3) 略

