



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 07, 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
◆ 2016 年06月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：癌症新療法 - 免疫療法 anti-PD1 新藥 pembrolizumab (Keyturda®)	p.02
醫藥專欄：第二型糖尿病治療新選擇 -SGLT-2 inhibitor: Empagliflozin (Jardiance®)	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



醫藥專欄

癌症新療法 - 免疫療法 anti-PD1 新藥 pembrolizumab (Keytruda®)

李易哲 藥師 撰稿

一、前言

癌症是一種免疫性疾病，在過去癌症治療可經由手術切除、化學療法、放射線治療、標靶治療等治療，而近年來新的癌症療法 - 「免疫療法」受到醫界的關注，帶給癌症病人新的希望。

人體免疫系統負責清除外來入侵的病原體，也清除人體內不正常增生的癌細胞。因此免疫療法即是利用病人本身的免疫反應機制來對抗癌細胞，藉由增強及活化 T 細胞的方式來加強免疫反應以達成殺死癌細胞的效果。

Programmed cell death protein 1 及 programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) 通路的抑制性抗體和 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4(CTLA-4) 抗體，是近年來相當熱門的免疫腫瘤學之兩大熱門治療作用點。而 T 細胞上 PD-1 接受體與配體 PD-L1 和 PD-L2 的結合，會抑制了 T 細胞的增殖和細胞激素的產生。

目前已經上市的免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors) 有三個：ipilimumab (anti-CTLA4)、pembrolizumab (anti-PD-1)、nivolumab (anti-PD-1)。本篇即介紹免疫療法的新藥，anti-PD-1 的 pembrolizumab (Keytruda®)

二、適應症與機轉

Pembrolizumab (Keytruda®) 屬於全新的藥品類別：免疫檢查站抑制劑 (immune checkpoint inhibitors)。目前核准適用於：

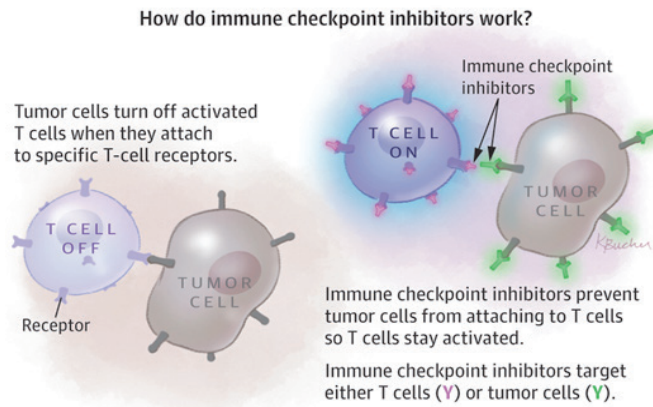
(1) 治療罹患無法切除或有轉移現象之黑色素瘤且在使用 ipilimumab 及 BRAF 抑制劑 (若呈 BRAF V600 突變陽性)，治療後出現疾病惡化現象的患者。^[1]

(2) 用於轉移性或 PD-L1 表現呈現陽性或已使用過含鉑製劑化學療法失敗的非小細胞肺癌。^[2]

「免疫檢查站 (immune checkpoint)」是為防止免疫系統在攻擊人體內基因突變、分化不正常細胞時，誤傷害正常細胞的免疫制衡機制。然腫瘤細胞往往發展出 PD-1 配體 (PD-L1 與 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 受體結合，抑制 T 細胞增生作用及細胞激素生成作用，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視作用。

Pembrolizumab (Keytruda®) 源自人類的單株抗體，是一種 IgG4 免疫球蛋白，會與 PD-1 受體結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用，如此能激發免疫反應系統清除腫瘤細胞。如圖 (一)





圖一、(左) T cell 上 PD-1 接受器和腫瘤細胞的 PD-1 配體結合，抑制 T 細胞活性 (右) pembrolizumab (Keyturda®) 與 PD-1 受體結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用^[3]

三、用法用量

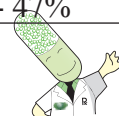
Pembrolizumab (Keyturda®) 以體重計算劑量給藥，建議劑量為 2 毫克 / 公斤，每 3 週一次，每次以靜脈輸注 30 分鐘，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應才停止治療。

腎功能不全的患者，並不須調整劑量；輕度肝功能不全 [總膽紅素 (total bilirubin, TB) 低於或等於正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 且 AST 高於 ULN，或 TB 高於 1 至 1.5 倍 ULN，合併任何 AST 檢測值] 的患者，並不需調整劑量。目前尚未對中度或重度肝功能不全的患者進行研究。^[1]

四、副作用及注意事項

依據 micromedex 所記載，副作用大致可分為常見及嚴重，再依黑色素瘤及非小細胞肺癌區分發生機率。^[2]

常見的副作用			
		黑色素瘤	非小細胞肺癌
Dermatologic	Pruritus	30%	12%
	Rash	29%	18%
Endocrine metabolic	Hypercholesterolemia	-	20%
	Hyperglycemia	40% - 48%	
	Hypertriglyceridemia	23% - 25%	
	Hypoalbuminemia	32% - 34%	
	Hyponatremia	35% - 38%	
Gastrointestinal	Constipation	15% - 21%	
	Decrease in appetite	25% - 26%	
	Diarrhea	15% - 20%	
	Nausea	30%	18%
Hepatic	Alkaline phosphatase raised (AST)	-	26%
	AST/SGOT level raised	20% - 24%	
Musculoskeletal	Arthralgia	15% - 20%	
Respiratory	Cough	29% - 30%	
	Dyspnea	18% - 23%	
Other	Fatigue	44% - 47%	



嚴重副作用		
		Incidence
Cardiovascular	Vasculitis	Less than 1%
Dermatologic	Erythroderma	Less than 1%
Endocrine metabolic:	Hypophysitis	0.2% to 0.8%
Hematologic	Anemia, Grade 3 or 4	2% to 8%
	Hemolytic anemia	Less than 1%
Hepatic	Hepatitis	1%
	Pancreatitis	Less than 1%
Musculoskeletal	Eaton-Lambert syndrome,	none
	Rhabdomyolysis	none
Ophthalmic	Optic neuritis, Uveitis	Less than 1%
Renal	Nephritis	0.4%
	Renal failure	none
Respiratory	Pneumonitis	2% to 3.5%
Other	Infusion reaction	0.1%
	Sepsis	Up to 10%

當使用 pembrolizumab (Keytruda®) 產生以下 immune-related adverse events(irAEs) 如肺炎、結腸炎、內分泌病變、腎炎、AST 或 ALT 過高時，則應立即做處置，下列表格整理當發生毒性反應時，各階段處理原則：^{[1] [2] [4]}

症狀	等級	處理原則	備註
Colitis	Grade 2 or Grade 3	暫時停用	投予 corticosteroids (prednisone 1 to 2 mg/kg/day 或等效的藥物，之後再逐步降低)。 依臨床判斷投予 corticosteroids 和荷爾蒙替代治療 甲狀腺機能亢進可適當投予 thionamides 與 beta-blockers 治療
	Grade 4	永久停用	
Nephritis	Grade 2	暫時停用	
	Grade 3 or Grade 4	永久停用	
Pneumonitis	Grade 2	暫時停用	
	Grade 3 or Grade 4 or Grade 2 that recurs	永久停用	
Hypophysitis	Grade 2	暫時停用	若回復 Grade 2 以下，可考慮繼續使用
	Grade 3 or Grade 4	暫時或永久停用	
Hyperthyroidism	Grade 3 or Grade 4	暫時或永久停用	-



症狀	等級	處理原則	備註	
Hyperglycemia	血糖值嚴重升高	暫時停用	發生第一型糖尿病時，應投予胰島素。血糖值嚴重升高時投予降血糖藥物治療	若回復 Grade 2 以下，可考慮繼續使用
Other treatment-related toxicity*	依據不良反應的嚴重程度	暫時停用	投予 corticosteroids	狀況改善到第 1 級 (含) 以下時，應開始逐步降低 corticosteroids 的劑量，並應以至少 1 個月的時間持續降低劑量。若維持在 Grade 1(含) 以下，可重新開始使用
	重度 or Grade 3	永久停用		-
Hepatotoxicity	AST 或 ALT 高於 3 倍但不超過 5 倍 ULN	暫時停用	投予 corticosteroids	若回復 Grade 2 以下，可考慮繼續使用
	AST 或 ALT 高於 5 倍 ULN 或 TB 高於 3 倍 ULN	永久停用		-

*Other treatment-related toxicity: 葡萄膜炎、關節炎 (1.9%)、肌炎、胰臟炎、嚴重皮膚炎 (1.3%)、肌無力症、視神經炎、橫紋肌溶解症、溶血性貧血、以及腦實質有發炎病灶的患者發生局部癲癇。

五、臨床研究應用與比較

在 2015 年 4 月 Robert 於 NEJM 發表一篇比較 pembrolizumab 與 ipilimumab 用於轉移性黑色素瘤的研究，一個 randomized, controlled, phase 3 的研究上，收納了 834 位病人，以 1:1:1 的方式分別給予 pembrolizumab 10mg/kg Q2W、pembrolizumab 10mg/kg Q3W、ipilimumab 3mg/kg Q3W，估計六個月時 progression-free-survival rates(無病展存活率)，三者分別是 47.3%、46.4%、26.5%，估計十二個月時 progression-free-survival rates，三者分別 74.1%、68.4%、58.2%；Grade 3 到 Grade 5 發生率分別是 13.3%、10.1%、19.9%。結論是 pembrolizumab 使用在轉移性黑色素瘤上不管是 progression-free-survival rates 及毒性發生率比 ipilimumab 好。^[5]

在 2015 年一篇 review article 於發表於 pubmed，內容是蒐集 1996 年到 2015 年關於 immune checkpoint inhibitors 應用於臨床現況與未來方向的文獻，評估 Ipilimumab、Pembrolizumab、Nivolumab 臨床上的功效及安全性，結論顯示 Ipilimumab 與 nivolumab



用於不可切除或轉移性黑色素瘤當第一線藥時，overall survival(整體存活期 ,OS) 是優於傳統化學治療 (chemotherapy) 。 Pembrolizumab 、 Nivolumab 耐受性較 Ipilimumab 好。^[6]

在 2016 年一篇小型研究提到使用 Ipilimumab 後產生 high-grade 不良反應後，後續使用 Pembrolizumab 做治療，49 位使用 Ipilimumab 後有 8 位產生 Grade 3-4 的反應停藥，另 2 位因長時間的 grade 2 停藥，隨後使用 Pembrolizumab 2mg/kg q3w，最後 8 位有良好的療效反應，結論 Ipilimumab 產生的 high-grade 後使用 Pembrolizumab 做後續治療，並沒有覆發或引發新的 irAEs，但尚需大型 randomized controlled trials(RCT) 做深入研究。^[7]

但在 2016 年一篇 meta-analysis 比較 chemotherapy 與 immune checkpoint inhibitors 產生高風險 all grade 腎臟毒性的比率，相較於 chemotherapy，nivolumab/ipilimumab 合併療法與 ipilimumab 或 nivolumab 單獨使用，odds ratio 分別是 0.47 與 0.11，證實腎臟產生風險較 chemotherapy 高，因此在使用 immune checkpoint inhibitors 需更加注意腎臟造成的危害。^[8]

六、結論

免疫療法的發展，建立了癌症療法一個新的里程碑，更帶給癌症患者新的希望。只是目前發展仍然有限，許多尚在研發階段，且上市的藥品目前針對特定適應症的病人，只嘉惠了少數病人，且這類藥品藥價昂貴，因此未來還有一段路要走，但相信我們科技的日新月異，在不久的將來免疫療法必定會帶來一線曙光。

七、參考資料

1. Pembrolizumab 仿單
2. Micomedex : pembrolizumab
3. Howard (Jack)West. Immune Checkpoint Inhibitors. JAMA Oncology.2015;1(1) .
4. UpToDate : pembrolizumab
5. Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.NEJM. 2015 Jun 25 ; 372(26).
6. Barbee MS et al. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. Ann Pharmacother. 2015 Aug ; 49(8):907-37.
7. Bender C et al. Safety of the PD-1 antibody pembrolizumab in patients with high-grade adverse events under ipilimumab treatment. Ann Oncology. 2016 Mar 6.
8. Abdel-Rahman O et al. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Immunotherapy. 2016 May ; 8(5):665-74.



第二型糖尿病治療新選擇 -SGLT-2 inhibitor: Empagliflozin (Jardiance[®])

劉凡瑀 藥師 撰稿

一、前言

根據衛生福利部 2014 年統計，糖尿病是國人十大死因第五位，WHO 估計 2012 年約有 150 萬人死於直接由糖尿病引起的病因，另外，有 220 萬人死亡歸因於高血糖¹。糖尿病可能導致的慢性併發症不容忽視，第二型糖尿病約佔糖尿病患者中九成以上，根據其病況不同給予不同類型的降血糖用藥，目前主要分為注射型的胰島素與昇糖素類似胜肽 (Glucagon like peptide-1 Analog)，而口服藥物分類如下： α -Glucosidase inhibitor(例如：Acarbose)、Sulfonylurea(例如：Gliclazide、Glimepiride)、Biguanide(例如：Metformin)、Meglitinide(例如：Repaglinide)、Thiazolidinedione(例如：Pioglitazone)、Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor(例如：Linagliptin)，作用機轉著重於促進胰臟胰島素分泌、抑制肝臟的糖質新生作用、增強對胰島素的敏感性、延緩醣類食物在小腸消化及吸收的速度，臨床使用上皆有其侷限性。

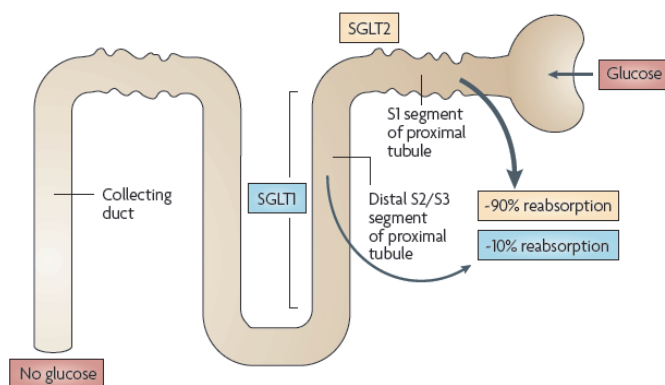
在 2014 年 8 月，美國食品藥物管理局 (FDA) 核准 SGLT-2(Sodium-Glucose Co-transporter 2)inhibitor 新藥 Empagliflozin 上市²，在台灣亦取得許可證上市，提供了治療第二型糖尿病患者的新契機，機轉主要為阻斷 SGLT-2，降低腎臟對糖份再吸收回血液的能力，進而提高尿液中排糖量，以達到控制血糖效果，其並無機轉作用於胰島素細胞 (β cell)，因此藥物本身造成低血糖副作用可能較低，且對於體重過重的糖尿病患者，此藥物有減重效果，本篇將針對此新藥做進一步的探討。

二、適應症與作用機轉

Empagliflozin 用於治療第二型糖尿病，不建議用於第一型糖尿病病患或用於治療糖尿病酮酸中毒。

腎臟內的鈉葡萄糖共同運送受體 (SGLT) 是一種主動運輸器，主要分為 SGLT-1 與 SGLT-2 二種，當葡萄糖經過腎絲球過濾進入腎小管後，SGLT-2 會負責將 90% 進入近曲小管 S1 段的葡萄糖運送回體內，剩餘 10% 的葡萄糖則由 SGLT-1 運輸器再回收，而 Empagliflozin 的主要作用是阻斷 SGLT-2，因此可以排出大部分尿液中的葡萄糖，進而阻斷糖份再吸收，達到降低血糖的作用 (圖一)^{3,4}。





圖一 5、葡萄糖在 SGLT 系統中再吸收的過程

三、用法用量

Empagliflozin 建議劑量為每日早上一次，每次 10mg，與食物併服或空腹服用皆可，若耐受性佳，劑量可提高至每日 25mg。

開始使用 Empagliflozin 前須先評估腎功能，並於治療期間定期追蹤，以下表格依據腎絲球過濾率 (eGFR)，評估第二型糖尿病患者是否建議服用 Empagliflozin^{6,7}。

腎絲球過濾率 (eGFR) (mL/minute/1.73 m ²)	Empagliflozin
≥45	適用，無須調整劑量
<45，或治療期間持續 <45	不建議服用

肝功能不良患者不需調整劑量。

四、副作用與注意事項⁸

較常見的副作用		
	症狀	發生率
內分泌與代謝方面	低血糖	0.4%，若合併其他降血糖藥物 1.2%-28.4%
腎臟方面	排尿頻率次數增加	3.2%-3.4%
感染	泌尿道感染	7.6%-9.3%，75 歲以上老年人 15.1%-15.7%
	生殖器黴菌感染	5.4%-6.4%

可能產生較嚴重副作用有糖尿病酮酸中毒 (症狀如下表)、腎盂腎炎、尿路敗血症。

酮酸中毒症狀		
前期徵兆	後期症狀	嚴重症狀
虛弱、食慾減退、口乾、噁心嘔吐、排尿增加、頭痛、呼吸急促、呼氣中有酮味 (腐爛水果味)	嚴重失水 (皮膚黏膜乾燥、尿量減少)、血壓下降、心跳加快	意識改變、昏迷

服用 Empagliflozin 可能發生不良反應如：低血壓、腎功能惡化、低血糖、生殖器黴菌感染、泌尿道感染、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升，須注意事項與建議之處置方式請參考下表。



低血壓	
特別須注意之族群	老年人、腎功能不佳或正在使用利尿劑的患者
注意事項	Empagliflozin 可能引發血管內容量減少，初期服用有可能會發生低血壓症狀
建議	在開始使用 Empagliflozin 前，應先評估病患是否有低血容血壓的狀況，開始治療後，應監測血壓，視情況調整監測次數
腎功能惡化	
特別須注意之族群	老年和中度腎功能不全患者
注意事項	Empagliflozin 會提高血清肌酸酐，降低腎絲球過濾率
建議	使用 Empagliflozin 應先評估腎功能，開始治療後，亦應定期監測，另外，針對老年和中度腎功能不全患者，應更密切監測其腎功能
低血糖	
注意事項	胰島素促泌劑或胰島素皆可能引發低血糖，與 Empagliflozin 併用時，會提高低血糖風險
建議	併用時，應考量是否降低胰島素促泌劑或胰島素的劑量，降低低血糖風險
泌尿道與生殖器黴菌感染	
注意事項	由於 Empagliflozin 機轉為提高尿液中的排糖量，可能會提高泌尿道與生殖器黴菌感染的發生率
建議	有過去病史者風險增加，須以適當方式進行監測與治療

對於懷孕、哺乳、兒童、老年人這些特定族群的使用建議，如下：

1. 懷孕：懷孕藥分級為 C 級，目前尚未針對孕婦進行適當且控制良好的試驗。
2. 哺乳：因尚不清楚 Empagliflozin 是否會分泌進入人類的乳汁，故不建議。
3. 兒童：尚未確立未滿 18 歲兒童病患的安全性與有效性。
4. 老年人：不建議根據年齡調整劑量。

五、臨床試驗與安全性

針對 Empagliflozin 療效反應，臨床試驗對於 Empagliflozin 進行單獨療法，或分別合併使用 Metformin、Sulphonylurea、Pioglitazone 及胰島素，皆有進行研究。

針對 Empagliflozin 安全性，Empagliflozin 單獨療法在試驗中低血糖發生率低於多數降血糖藥品，但試驗中仍有發生合併使用其他降血糖藥物低血糖發生率更高的情形；試驗有針對具有腎功能損害及高血壓共病之糖尿病患，亦有針對其他不良反應包括泌尿道生殖系統感染、排尿增加、血脂異常、關節痛進行研究⁹。

根據一篇系統性回顧文章中收集十個大型試驗的研究結果，單獨服用 Empagliflozin 10mg QD 可使 HbA1c 比起安慰劑平均下降 0.62%(95% 信賴區間 -0.68~-0.57%)，25mg QD 則 HbA1c 平均下降 0.66%(-0.76~-0.57%)；對於體重部分，平均降低 1.84 公斤 (95% 信賴區間 -2.3~-1.38kg)；而收縮壓部分平均降低 4.5 mmHg (95% 信賴區間：-5.7~-3.2mmHg)，可能與其利尿作用特性有關。

EMPA-REG OUTCOME trial 為隨機對照試驗 (RCT, randomized controlled trial)，在標準治療下隨機分派成三組，三組分別服用安慰劑 (placebo)、Empagliflozin 10 mg QD 與 25 mg QD；在心血管疾病死亡風險方面，服用 Empagliflozin 的組別的統計學上顯著比服用安慰劑的低 (3.7% vs. 5.9%，相對風險減少 38%; $p < 0.001$)，但在心肌梗塞和中風風險方面，



則是沒有統計學上的差異，因心衰竭而住院的風險，用 Empagliflozin 比起安慰劑顯著較低 (2.7% vs. 4.1%，相對風險減少 35%。； $p=0.002$)；在不良反應方面，服用 Empagliflozin 比起安慰劑 (placebo) 有較高的生殖泌尿道感染風險 (6.4% vs. 1.8%， $P<0.001$)；在試驗第 12 周時，服用 Empagliflozin 10 mg QD 的組別比起安慰劑組 HbA1c 下降 0.54%，使用 25 mg 則是下降 0.6%。但隨著試驗的進行，HbA1c 的降幅似乎有變少的趨勢¹⁰。

在 2015 年 5 月美國食品藥物管理局 (FDA) 對 SGLT-2 抑制劑可能導致酮酸中毒及嚴重尿路感染提出警告，從 2013 年 3 月至 2015 年 5 月，已確定有 73 例使用 SGLT-2 抑制劑的糖尿病病人發生酮酸中毒事件回報，另外從 2013 年 3 月至 2014 年 10 月，有 19 個案例通報有危及生命的血液感染 (尿路敗血症，urosepsis) 和腎臟感染 (腎盂腎炎)，因此醫療照護者若發現有酮酸中毒或尿路感染症狀發生，應審慎評估，若疑似有酮酸中毒症狀必須及時終止藥物治療。

六、藥物交互作用

Empagliflozin 的藥物交互作用請參考下表⁸：

併用藥物	影響
Somatostatin analogues (如 :Octreotide)	可能會降低降血糖藥物的效果
Thioctic acid、Monoamine oxidase inhibitors(如 :Selegiline、Rasagiline)、ACEI(如 :Ramipril)、Other antidiabetics	可能增加低血糖風險
β -adrenergic blockers (如 :Propranolol、Atenolol)	可能增加低血糖或高血鉀風險，遮蔽低血糖發生的症狀

七、健保規範與藥物選擇

衛生福利部中央健保署於 105 年 4 月 15 日公告 SLGT-2 抑制劑以及其他降血糖藥物最新的健保給付規定如下 (5/1)。

- 1.TZD 製劑、DPP-4 抑制劑、SLGT-2 抑制劑，以及含該三種成分之複方製劑，限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑和 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二擇一使用。
2. 第二型糖尿病病人倘於使用三種口服降血糖藥物治療仍無法理想控制血糖者，宜考慮給予胰島素治療。
3. 第二型糖尿病病人使用口服降血糖藥物成分，以最多四種 (含四種) 為限。(本規定生效前已超過四種口服降血糖藥物成分之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內容)
- 4.GLP-1 促效劑 :Exenatide(如 Byetta)、Dulaglutide(如 Trulicity)、Liraglutide(如 Victoza)，不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。
- 5.SGLT-2 抑制劑 :Dapagliflozin(如 Forxiga)、Empagliglozin(如 Jardiance) 每日限處方一粒。

八、結語



糖尿病患者的盛行率近年來一直在成長中，大多數歸因於飲食及生活習慣的改變，目前有多種不同作用機轉的降血糖藥物可供治療，但據研究仍有許多病人未達血糖控制目標，新型口服治療第二型糖尿病藥物 **SGLT-2** 抑制劑全新的機轉，藉由降低葡萄糖的再吸收作用，進而提高糖尿病病人尿液中的排糖量，達到降低血糖的效果，對有胰島素阻抗及胰島素細胞 (β cell) 功能失調的糖尿病患者，提供臨床治療上新的選擇，對於持續高血糖引起的併發症 (如：肥胖、高血壓、大、小血管併發症) 也有益處，**Empagliflozin** 一天只需服用一次，可提高病人服藥順從度，若單獨使用時低血糖發生率較多數降血糖藥物低，但截至今日尚未有研究可得知哪類降血糖藥物一起使用或合併幾種降血糖藥物使用會有較佳的療效，且合併使用數種降血糖藥物的同時，低血糖的風險也相對提高，這是糖尿病治療上需要長期研究與審思的方向。

SGLT-2 抑制劑上市後發生酮酸中毒及嚴重尿路感染案例，美國食品藥物管理局 (FDA) 亦對此提出警告，在未來使用 **SGLT-2** 抑制劑的病人會越來越多，因此這樣的問題需要更多的安全性研究以及醫療人員的重視。

醫療人員應注意事項如下：

1. 應告知病人或其照顧者服用 **SGLT-2** 抑制劑發生酮酸中毒徵兆或症狀 (參考上方表格)，若出現所述症狀須立即停藥並且就醫。
2. 若病人出現酮酸中毒徵兆或症狀，應評估是否為酮酸中毒，若確診為酮酸中毒，建議立即停用 **SGLT-2** 抑制劑，採取適當治療措施校正酸中毒，並且監測血糖值，必要時給予支持性療法，但須特別注意上市不良反應通報中，多數案例並未如典型酮酸中毒血糖值有顯著提升情形。

九、參考文獻

1. World Health Organization. Diabetes. Retrieved 2016 May 25, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes. Retrieved 2016 May 25, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm>
3. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context*. 2014 June 11;3:212262
4. 江至祥、林益卿：糖尿病治療用藥 ~SGLT 2 inhibitors 的新角色。《基層醫療》2015；30(11)：308-313
5. Arpan. Type 2 Diabetes, new oral tablet, SGLT2 inhibitor. *Sushruta Diabetes and Endocrinology Research Trust*. 2014 December 8
6. UpToDate: Empagliflozin
7. Jardiance® 仿單
8. Micromedex: Empagliflozin
9. Liakos A et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014 October;16(10):984-93.
10. Bernard Zinman et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 March 17;374(11):1094



全民健保藥品給付相關規定異動(105年6月)

修正後給付規定

公告主旨：自 105 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Cilostazol 100mg/tab (Pletaal)

★ Rivaroxaban 15mg/tab (Xarelto)

★ Bortezomib 3.5mg/vial (Velcade)

眼 Cyclosporine 0.05% 0.4ml/bt (Restasis)

健保給付修正規定

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.1.1.5.Cilostazol (Pletaal)：

1. 使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人 (周邊動脈疾病 Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離。
2. 經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療。
3. 用於無法耐受 acetylsalicylic acid 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發，並符合下列條件之一：
 - (1) 對 acetylsalicylic acid 過敏。
 - (2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。
 - (3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。
 - (4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者 (如 75 歲 (含) 以上罹有中風或長期卧床者) 不在此限。

2.1.4.2.Rivaroxaban(Xarelto) 限用於

1. 靜脈血栓高危險 (符合下列條件之一) 病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)，限用 10mg 錠劑，每日一粒，人工髖關節手術術後治療，最多 5 週；人工膝關節手術術後治療，最多 2 週：
 - (1) 曾發生有症狀之靜脈血栓症病史 (須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程) 之病患；
 - (2) 經靜脈超音波檢查 (Venous ultrasonography)、靜脈攝影 (Venography) 或血中 D-dimer 檢測，診斷為靜脈血栓症之病患。
2. 非瓣膜性心房纖維顫動病患，須符合下列條件之一：
 - (1) 曾發生中風或全身性栓塞。



- (2) 左心室射出分率小於 40%。
- (3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。
- (4) 年齡 75 歲 (含) 以上。
- (5) 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。
- (6) 每日 1 次，每次限 1 顆。
- (7) 排除標準：
 - I 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。
 - II 14 天內發生中風。
 - III 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。
 - IV 有增加出血風險的情況。
 - V 肌酸酐清除率小於 15 30mL/min。
 - VI 活動性肝病和懷孕。

3. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞：

- (1) 須經影像學或血管超音波檢查診斷。
- (2) 第 1 日至 21 日，每日早晚各一次，每次限用一粒。
- (3) 第 22 日起，每日一次，每次限用一粒，每 6 個月評估一次。

抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs

9.28. Bortezomib (Velcade for Injection)：附表九之三

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) 每人以 8 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) 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，方可申請使用後 4 個療程。
 - (4) 若病患於前 4 個療程符合前項規定 (3) 之療效，則後續 4 個療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。
2. ~~曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的~~被覆細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人：
 - (1) 每人以 8 個療程為上限。
 - (2) 每日最大劑量 1.5mg/m²/day；每個療程第 1, 4, 8, 11 日給藥。
 - (3) 第一線使用過復發者，不得申請再次使用~~使用 4 個療程後需再評估→確定有效後→則可再使用 4 個療程→~~
 - (4) 需經事前審查核准後使用。



眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.9.3.Cyclosporine 眼用製劑 (Restasis) (附表二十七)

限乾眼症嚴重程度為 Level 3 以上 4 或乾眼症嚴重程度為 ~~Level 3~~ 且符合修格蘭氏症候群診斷標準之且符合下列各項條件之病患使用：

1. 淚液分泌測試 (Schirmer' s test without anesthesia) : ~~嚴重乾眼症少於 2mm/5min~~→修格蘭氏症候群少於 5mm/5min，需附檢查試紙。
2. 淚膜崩裂時間 (Tear Film Break-Up Time) ~~嚴重乾眼症為 immediate~~→修格蘭氏症候群為小於或等於 5 秒。
3. 送審時需檢附彩色外眼照片及螢光染色之照片 (顯示有嚴重角膜點狀上皮缺損，結膜充血染色且有絲狀角膜炎，角膜潰瘍，或眼瞼結膜粘連，角膜結膜角質化之情形)。
4. 曾使用局部抗發炎藥物或淚點塞或人工淚液未見改善。
- ~~5. 視力功能檢查結果 < 0.6。~~
5. 須經事前審查核准後使用，六個月審查一次。~~若未改善則需停藥。~~

病人必須符合下列條件，方能續用：

(1) 主述症狀改善：乾澀、畏光或產生眼睛分泌物。

(2) 合併以下任一條件改善：

I 淚液分泌測試。

II 淚膜崩裂時間。

III 角膜病變 - 螢光染色照片。

IV 結膜充血或結膜染色 - 症狀改善。

