



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 08. No. 05

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
◆ 2017年10月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：Palbociclib (Ibrance®) 醫藥新知	p.02
全民健保藥品給付相關規定異動	p.08

家庭藥師
Family Pharmacist



Palbociclib (Ibrance[®]) 醫藥新知

朱翊婷 藥師 撰稿

一、前言

荷爾蒙療法在乳癌的治療上一直扮演著十分重要的角色。約有 60%~70% 的乳癌病患，其乳癌細胞的荷爾蒙受體呈現陽性。對於早期乳癌而言，使用荷爾蒙療法可以減少約 30% 的復發率及死亡率。

對於已轉移的乳癌病患而言，荷爾蒙療法的反應率一般估計為：婦女停經前、後均可使用的抗雌激素藥物，如 tamoxifen，或是停經後使用的芳香酶抑制劑，如 letrozole，其反應率大約為 30%；另有 30% 的病患可維持疾病穩定；但是仍有 40% 左右荷爾蒙受體呈現陽性的病患，對荷爾蒙療法的反應並不好。此外，荷爾蒙療法的效果，愈晚使用，效果愈不好。

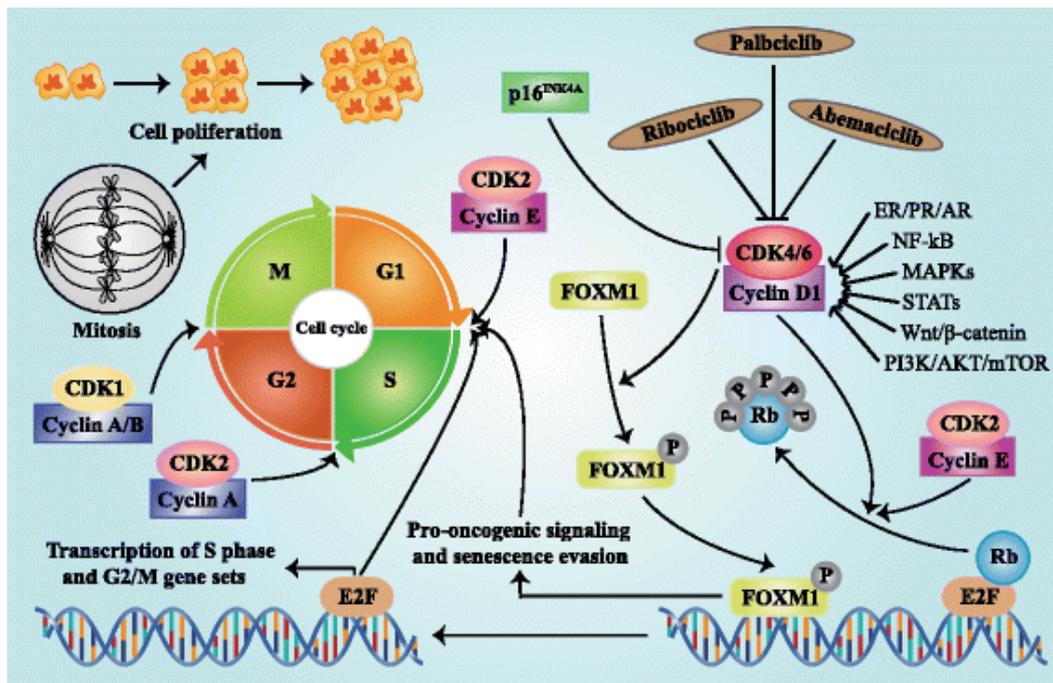
要克服上述的困境，除了抗荷爾蒙藥物本身的發展，另外就是要解決產生抗藥性的問題。過去已有部分解決這個問題的方式；一是在荷爾蒙受體陽性、且第二型人類上皮細胞生長因子 (HER2) 也為陽性的病患，在使用抗荷爾蒙藥物治療時，必須同時加上 Anti-HER2 的藥物，如賀癌平 (trastuzumab, Herceptin[®]) 或泰嘉錠 (lapatinib, Tykerb[®]) 等。第二個例子則是使用 mTOR 抑制劑合併抗荷爾蒙藥物，即可增加其療效。而最新的進展，則是本文所要介紹的細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 型 (Cyclin-Dependent-Kinase 4/6, CDK 4/6) 的口服抑制劑—愛乳適 (palbociclib, Ibrance[®])。

二、藥物作用介紹^[1]

細胞必須經過細胞週期來進行複製分裂，而細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 則是促進細胞週期進行的重要蛋白質。當癌細胞接受到女性荷爾蒙刺激時，就會啟動細胞週期，進行癌細胞分裂增殖。因此使用抗荷爾蒙藥物合併細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 型抑制劑可以抑制乳癌細胞生長。愛乳適 (palbociclib, Ibrance[®]) 即是第一個通過美國 FDA 核可具有高度選擇性的週期素依賴性激酶 4/6 型 (Cyclin-Dependent-Kinase 4/6, CDK 4/6) 的口服抑制劑。

細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 (Cyclin-Dependent-Kinase 4/6, CDK 4/6) 是藉由磷酸化腫瘤抑制蛋白—視網膜母細胞瘤蛋白 (Retinoblastoma protein, Rb)，釋放 E2F 轉錄因子來調控細胞週期 G1 期到 S 期的進行；而 CDK 4/6 抑制劑則是阻止 Rb 蛋白磷酸化，使癌細胞停留在 G1 期，不會進行細胞週期而死亡^[1] (圖一)。





圖一 治療乳癌新藥 palbociclib 的作用機轉主要是抑制細胞週期蛋白依賴性磷酸酶 4/6 型^[1]

三、藥物動力學^{[2][3]}

吸收

通常可於口服投予後 6 至 12 小時觀察到 palbociclib 的平均 Cmax。口服一劑 125mg 之 palbociclib 後的平均絕對生體可用率為 46%。在 25mg 至 225mg 的劑量範圍內，曲線下面積 (AUC) 與 Cmax 通常會與劑量成比例升高。重複每日投藥一次之後，可於 8 天內達到穩定狀態。在重複每日投藥一次的情況下，palbociclib 會蓄積於體內，中位蓄積率為 2.4(範圍：1.5-4.2)。

食物的影響

在空腹狀態下，約有 13% 的人會出現 palbociclib 之吸收率與暴露量極低的現象。進食可使這小部份人的 palbociclib 暴露量升高，但不會使其他人的 palbociclib 暴露量發生具臨床關聯性之程度的改變。和在隔夜空腹狀態下投予 palbociclib 相比較，當在給藥前 1 小時和後 2 小時給予高脂肪、高熱量食物時 (約 800 至 1000 卡路里分別有 150、250、和 500 至 600 卡路來自蛋白，碳水化合物和脂肪)，palbociclib 的 AUCinf 與 Cmax 分別會升高 21% 與 38%，給予低脂肪、低熱量食物時 (約 400 至 500 卡分別有 120、250、和 28 至 35 卡來自蛋白，碳水化合物和脂肪) 分別會升高 12% 與 27%，給予中度脂肪、標準熱量食物時 (約 500 至 700 卡路里分別有 75 至 105、250 至 350 和 175 至 245 卡路里來自蛋白，碳水化合物和脂肪) 則分別會升高 13% 與 24%^[3]。此外，進食可使 palbociclib 之暴露量的個體間及個體內變異性明顯降低。根據這些結果，palbociclib 應與食物併服。



分佈

體外試驗顯示，palbociclib 與人類血漿蛋白的結合率為 ~85%，且不具濃度依賴性。體外試驗顯示，palbociclib 主要是經由被動擴散作用吸收進入人類的肝細胞。

生物轉化

體外和體內試驗顯示，palbociclib 在人體內會進行廣泛的肝臟代謝。對人類口服投予單劑 125mg 的 [14C] palbociclib 之後，palbociclib 的主要代謝途徑包括氧化與硫酸化，次要途徑包括醃化與葡萄糖醛酸化。Palbociclib 為血漿中的主要循環化合物。此物質大部份會以代謝物的形式排出體外。在糞便中，palbociclib-sulfamic acid conjugate 是主要的代謝物，相當於投予劑量的 25.8%。以人類肝細胞、肝臟的細胞質與 S9 萃取液、以及重組硫酸基轉移酶 (SULT) 所進行的體外試驗顯示，CYP3A 與 SULT2A1 是 palbociclib 之代謝作用的主要酵素。

排除

在晚期乳癌患者中，palbociclib 的幾何平均廓清率 (CL/F) 為 63 升 / 小時，平均血漿排除半衰期為 28.8 小時。在口服投予單劑 [14C] palbociclib 的 6 位健康男性受試者中，15 天內回收了 92% (中位數) 的總投予放射活性劑量；糞便 (74% 的劑量) 是主要的排泄途徑，並有 17% 的劑量是在尿液中回收。透過糞便及尿液排泄的原形 palbociclib 分別為投予劑量的 2% 及 7%。體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，palbociclib 並非 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6 的抑制劑，也不是 CYP1A2、2B6、2C8 和 3A4 的誘導劑。

四、臨床研究說明

在前臨床試驗中顯示 palbociclib 可以阻斷荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性之乳癌的生長。PALOMA-1 是一項隨機性開放式 (randomized, open-label) 的第 2 期臨床試驗，其中對照組單獨使用傳統的停經後荷爾蒙治療第一線用藥 letrozole，而試驗組則使用 letrozole 合併 palbociclib，結果發現反應率是 26% vs.34%，臨床效益比率 (指腫瘤有縮小加上腫瘤穩定 6 個月以上的病患) 是 44% vs.70%，而最重要的指標：疾病無惡化存活期 (PFS) 則是 10.2 個月比 20.2 個月，使用 letrozole 合併 palbociclib 的試驗組均遠優於對照組。整體的存活期 (OS) 則是 33.3 個月比上 37.5 個月，也有 4.2 個月的差別^[4]。試驗結果證實在 letrozole 的基礎上，增加 palbociclib 的使用，做為第一線荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性乳癌患者的治療，有其可耐受的安全性，而且顯著改善疾病控制時間。根據此項第 2 期臨床試驗的優異成績，獲得了美國 FDA 的快速審核。



PALOMA-2 為一項隨機對照雙盲 (randomized, double-blind) 的第 3 期臨床試驗，共收錄了 666 例停經後過去未接受針對晚期乳癌系統性治療的患者，依 2：1 隨機分配至 palbociclib (口服 125 mg/day; 連續服藥 3 周休 1 周) 搭配 letrozole (2.5 mg/day 每日口服); 或者 letrozole 單一治療 (28 天一療程)，直至疾病惡化、或撤回知情同意或死亡。患者按病灶的部位、(新) 輔助治療結束後無病時間、既往荷爾蒙治療之有無，進行分層。臨床試驗之首要研究終點為研究者評估之疾病控制時間。次要研究終點是總體存活時間 (OS)、客觀反應率 (ORR)，臨床獲益率、患者報告結果和安全性，每 12 週評估療效一次^[5]。

PALOMA-2 臨床試驗結果，palbociclib 搭配 letrozole 組與 letrozole 單一治療組的中位數疾病控制時間，分別為 24.8 月與 14.5 月 (HR=0.576 [0.46–0.72]， $p < 0.000001$)。Palbociclib 搭配 letrozole 組較 letrozole 單一治療組更能改善客觀反應率 (42.1% vs. 34.7%， $p = 0.031$)^[5]。

而 PALOMA-3 也是一項隨機、雙盲 (randomized, double-blind) 的第 3 期臨床試驗，主要針對荷爾蒙受體陽性和 HER2 陰性的局部晚期乳癌無法接受根治性切除手術或放射治療，或患有轉移性乳癌，且不論停經狀態如何，先前曾使用荷爾蒙療法進行 (前導性) 輔助治療，或治療轉移性疾病後出現疾病惡化現象的婦女，評估 palbociclib 合併 fulvestrant 相較於單獨使用 fulvestrant 的療效。共有 521 位於輔助性荷爾蒙療法結束後 12 個月內或使用荷爾蒙療法治療 1 個月內出現惡化現象的停經前後與停經後的晚期乳癌婦女，依 2：1 的比例隨機分配至實驗組與對照組。其結果顯示，併用 palbociclib 和 fulvestrant 的療法，有效治療對荷爾蒙療法產生抗藥性的荷爾蒙受體陽性和 HER2 陰性的晚期乳癌女性患者，其疾病無惡化存活期 (PFS) 中位數為 11.2 個月，而單獨使用 fulvestrant 則為 4.6 個月 (HR=0.497 [0.398–0.620]， $p < 0.000001$)^[6]。

在隨機分組臨床試驗中接受 palbociclib 治療的患者中，最為常見 ($\geq 20\%$) 的任何等級不良反應為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、疲倦、噁心、口腔炎、貧血、禿髮、以及腹瀉。使用 palbociclib 最為常見 ($\geq 2\%$) 的 \geq 第三級不良反應為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、疲倦以及感染^[6]。

五、副作用及注意事項^[2]

愛乳適膠囊 (palbociclib, Ibrance[®]) 單位劑量可分為 75mg、100mg、125mg。目前衛福部核准用於：1. 對於停經後之局部晚期或轉移性乳癌且第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，palbociclib 可與 letrozole 合併使用。2. 對於雌激素受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，palbociclib 合併 Fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。

建議劑量為 palbociclib 125 mg，每日一次，連續治療 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一個完整的週期。與 palbociclib 併用時，letrozole 的建議劑量為在整個 28 天週期中持



續每天一次口服 2.5mg。與 palbociclib 併用時，fulvestrant 的建議劑量為於第 1、15、29 天肌肉注射 500mg，之後則每月注射一次。對停經前 / 後婦女，在開始使用 palbociclib 加 fulvestrant 治療之前及整個治療期間，應依據臨床常規使用 LHRH 致效劑治療。在開始使用 palbociclib 治療之前、各週期開始時、最初 2 個週期的第 14 天、以及臨床顯示有必要時，應監測全血球計數。且建議於絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ，且血小板計數 $\geq 50000/\text{mm}^3$ 的情況下才可接受 palbociclib 的治療。

如於服藥後發生不良反應，可依表 1、2、3 調整劑量^[2]。

表 1. 使用 IBRANCE 發生不良反應時的建議劑量調整方式

劑量階層	劑量
建議劑量	125 毫克 / 日
第一次降低劑量	100 毫克 / 日
第二次降低劑量	75 毫克 / 日*

* 如果須進一步將劑量降至 75 毫克 / 日以下，則停止治療

表 2. IBRANCE 的劑量調整與處置方式 - 血液學毒性

CTCAE 分級	劑量調整方式
第 1 或 2 級	不須調整劑量
第 3 級 ^a	週期的第一天： 暫時停用 IBRANCE，並於 1 週內重複監測全血球計數。如果恢復至 \leq 第 2 級，則以相同的劑量開始下一個週期的治療。 最初 2 個週期的第 14 天： 繼續使用相同劑量的 IBRANCE 完成該週期的治療。於第 21 天重複監測全血球計數。 如果第 3 級嗜中性白血球減少症的復原時間過長 (>1 週) 或復發第 3 級嗜中性白血球減少症，後續的週期應考慮降低劑量。
第 3 級 ANC ^b (<1000 至 $500/\text{mm}^3$) + 發燒 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 及 / 或感染	暫時停用 IBRANCE，直到恢復至 \leq 第 2 級。 以下一階層的劑量重新開始治療。
第 4 級 ^a	暫時停用 IBRANCE，直到恢復至 \leq 第 2 級。 以下一階層的劑量重新開始治療。

依據 CTCAE4.0 的分級。

ANC= 絕對嗜中性白血球計數 ;CTCAE= 不良事件常用術語標準 ;LIN= 正常值下限。

^a 本表適用於除淋巴球減少症 (除非伴有臨床事件，如同機性感染) 以外的所有血液學不良反應。

^bANC：第 1 級：ANC $<$ LIN-1500/ mm^3 ；第 2 級：ANC1000- $<$ 1500/ mm^3 ；第 3 級：ANC500- $<$ 1000/ mm^3 ；第 4 級：ANC $<$ 500/ mm^3 。



表 3.IBRANCE 的劑量調整與處置方式 - 非血液學毒性

CTCAE 分級	劑量調整方式
第 1 或 2 級	不須調整劑量
≥ 第 3 級非血液學毒性 (如果治療後仍持續不退)	暫時停藥，直到症狀消退至： · ≤ 第 1 級； · ≤ 第 2 級 (若認為對該患者不具安全性風險) 以下一階層的劑量重新開始治療。

依據 CTCAE4.0 的分級。
 CTCAE= 不良事件常用術語標準。

六、結語

一般來說，轉移性晚期乳癌患者在使用第一線荷爾蒙治療約十個月後，幾乎都會產生抗藥性，轉而使用第二或第三線荷爾蒙治療後，疾病控制的時間甚至更短，最終會因為抗藥性不斷的產生，而需改用毒性較大的化學療法。而細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 (Cyclin-Dependent-Kinase 4/6, CDK 4/6) 是調節細胞週期的關鍵因素，藉由抑制此激酶阻止癌細胞增生，可以對抗產生抗藥性的轉移性晚期乳癌。這類藥物的出現為患者提供了更新且有效的選擇！

七、參考文獻

- 1.Hanxiao Xu,Shengnan Yu,Qian Liu, et al. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. Journal of Hematology & Oncology 201710:97. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0467-2>.©The Author(s). 2017.Received: 27 March 2017. Accepted: 19 April 2017.Published: 24 April 2017.
- 2.Ibrance® 仿單
- 3.Micromedex-palbociclib
- 4.Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16:25-35
- 5.Richard S. Finn, M.D., Miguel Martin, M.D., Hope S. Rugo, M.D., et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.N Engl J Med 2016; 375:1925-1936.November 17, 2016.DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- 6.Nicholas C. Turner, M.D., Ph.D., Jungsil Ro, M.D., Fabrice André, M.D., Ph.D., Sherene Loi, M.D., Ph.D et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer.N Engl J Med 2015; 373:209-219. July 16, 2015.DOI: 10.1056/NEJMoa1505270



全民健保藥品給付相關規定異動(106年8月)

修正後給付規定

公告主旨：自 106 年 8 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑 (Vytorin、Atozet)

生長激素 (Genotropin)

Elbasvir/grazoprevir (Zepatier)

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.6.3. 含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑 (如 Vytorin、Atozet)：

1. 限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症 (HOFH) 病患並符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表，經使用 statin 類藥品單一治療 3 個月未達治療目標者。

2. 本品不得與 gemfibrozil 併用。

激素及影響內分泌藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

5.4.1.2. 生長激素 (如 Genotropin) 用於治療普瑞德威利氏症候群 (Prader-Willi Syndrome) 患者時：

1.~4.(略)。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.7. Elbasvir/grazoprevir (如 Zepatier)：

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2. 限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患，且需符合下列條件：經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或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。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I . 肝 臟 纖 維 化 掃 描 transient elastography (Fibroscan) \geq 9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) \geq 1.81m/sec。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) \geq 3.25，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]。$

3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值 (即下降未達 100 倍) 者，應停止治療，給付不超過 6 週。



- (1) 基因型第 1a 型且治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株：
 - I. 給付 12 週。
 - II. 若為先前使用 interferon/ ribavirin/ 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor) 合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
 - (2) 基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。
 - (3) 基因型第 1b 型：
 - I. 給付 12 週。
 - II. 若為先前使用 interferon/ ribavirin/ 蛋白酶抑制劑合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
 - (4) 基因型第 4 型：
 - I. 給付 12 週。
 - II. 若為先前使用 interferon/ ribavirin 合併治療中發生病毒學失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 16 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。



全民健保藥品給付相關規定異動(106年9月)

修正後給付規定

公告主旨：自 106 年 9 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：Ceritinib (Zykadia)

Enzalutamide (Xtandi)

Rituximab (Mabthera)

Abiraterone (Zytiga)

第八、第九凝血因子血液製劑

血液治療藥物 Hematological drugs

4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：

1. 略。

2. 需要時治療 (on demand therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量如附表十八之三 - 全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。[長效型藥品之劑量依仿單調整。](#)

3. 預防性治療 (primary prophylaxis)：限嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。

(1) 嚴重 A 型血友病病人：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg，[或每 3-5 天注射 25-65 IU/kg。](#)

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.7. Rituximab 注射劑 (如 Mabthera，[不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症](#))：用於類風濕性關節炎之成人治療部分

抗腫瘤藥物 Antineoplastic drugs Antineoplastic

9.20. Rituximab 注射劑 (如 Mabthera，[不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症](#))：用於抗腫瘤部分

9.49. Abiraterone (如 Zytiga)



1. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：
 - (1). 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。
 - (2). 申請時需另檢附：
 - I. 用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。 3. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。
4. 性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。
5. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。

9.54. Enzalutamide (如 Xtandi)：

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：
 - (1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。
 - (2) 申請時需另檢附：
 - I. 用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
2. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
3. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。
4. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治



療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。

5. 本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。

9. 59 .Ceritinib (如 Zykadia)

- 1.Ceritinib 適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。

