



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 09, 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
◆ 2018 年 02月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：兒童急性腹瀉輔助治療藥 -Racecadotril (Hidrasec®)	p.02
醫藥專欄：睽違 10 年的 B 肝新藥 Vemlidy®	p.06
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

兒童急性腹瀉輔助治療藥 -Racecadotril (Hidrasec®)

吳天元 藥師 撰稿

一、前言

急性胃腸炎為兒科常見疾病，而年齡小於 5 歲的幼童更是發生嚴重胃腸炎以及脫水症狀的族群。依據 WHO 及 UNICEF 於 2009 年 10 月所共同出版之文獻，共列出 7 項可以預防與治療兒童腹瀉的計畫。指引中提到輪狀病毒疫苗可以有效預防腹瀉，而新發展的口服補液療法 (oral rehydration therapy) 及低滲透壓電解質補液鹽 (oral rehydration salts, ORS) 可用於治療腹瀉脫水問題。另外在治療方面，歐洲兒童胃腸、肝臟以及營養學會 (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) 以及歐洲兒童感染科學會 (European Society of Pediatric Infectious Diseases, ESPID) 所發表之指引中也提到於住院中兒童可給予益生菌 (probiotic)，可減少住院天數。在藥品治療部分，相關指引建議，針對一些藥品如 racecadotril (Hidrasec®) 可降低腹瀉、smectite (Smecta®) 可減緩急性胃腸炎症狀，但是不建議給予兒童 loperamide 及 bismuth 類藥品¹。

美國家醫科醫學會 (American Academy of Family Physicians, 2012) 以及美國兒科醫學會 (American Academy of Pediatrics, 1996) 建議在罹患急性胃腸炎兒童預注意預防脫水，對於輕度或中度脫水兒童，建議應盡量給予水分或以低滲透壓電解質補充鹽 (ORS) 補充流失的電解質，其他如 ondansetron，雖可減少嘔吐但因促進腸胃蠕動而導致腹瀉次數增加。美國於 2006 年引進兩種輪狀病毒疫苗後即明顯減少輪狀病毒感染之急性胃腸炎。而對於其他藥品的給予，各學會均不建議給予任何止瀉藥品以避免發生腸阻塞。如 racecadotril，雖然於歐洲一些國家已上市因具止瀉效果且行之有年，但於美國卻未上市。Loperamide 雖可用於年紀較大兒童，但不建議用於小於 2 歲兒童，且對於年紀較大兒童容易產生便秘、中樞神經抑制而發生類似麻醉或噁心的情形^{2,3}。

表一、院內止瀉相關藥品

分類	本院現有品項	使用注意
抗腸蠕動藥物 (Antimotility agents)	Loperamid 2 mg/cap	避免用於細菌性腸炎、急性潰瘍性結腸炎、與廣效性抗生素造成的偽膜性結腸炎。
吸附劑 (Adsorbents)	Smecta Powder 3 g/pk (Diocahedral Smectite)	口服後並不會被吸收在消化道裡可以吸附消化液而改善腹瀉
益生菌 (Probiotics)	Clostridium Butyricum 40mg/g/pk	維持腸道內正常菌叢改善腹瀉症
抗生素 (Antibiotics)	Ciprofloxacin Azithromycin	感染性腸胃炎合併嚴重症狀斟酌給予抗生素治療之需求
抗分泌藥物 (Anti-secretory compounds)	Racecadotril 10 mg/pk	降低腸道被毒素或發炎誘發之水及電解質的過度分泌造成的腹瀉



二、藥物作用機轉

Racecadotril 是一前驅藥品，在體內可由血漿內的非專一性酯酶迅速且完全轉化成活性單元 **thiorphan**，而 **thiorphan** 則是腦啡肽酶 (**enkephalinase**) 之強效、專一性抑制劑，主要是抑制腦啡肽酶以減少內生性腦啡肽 (**enkephalins**) 分解，進而抑制分泌過多水分以及電解質至胃腸道。與抑制胃腸蠕動藥品的差別在於不會延長胃腸道蠕動時間。雖然 **racecadotril** (是一種親脂性分子) 可輕易穿過血腦障壁，但以口服途徑給藥時，其轉化成親水性 **thiorphan** 的作用相當迅速且完全，故不會通過 **BBB** 進入腦部，也不會產生中樞神經系統不良反應。**Racecadotril** 的適應症為適用於嬰兒 (大於 3 個月以上) 及幼兒當口服電解質補充液 (**ORS**) 以及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療。此藥也申請用於治療成人之急性胃腸炎，但目前衛福部僅核准適用於嬰兒 (3 個月以上) 及兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床狀況之輔助性急性腹瀉症狀治療^{4,5}。

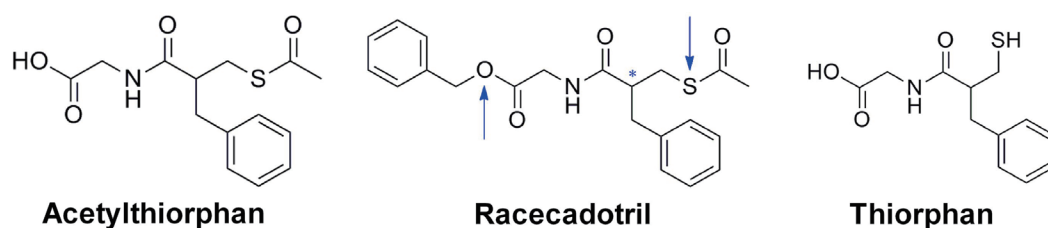


圖 1. **Racecadotril** 之兩種水解代謝物，**thiorphan** 及 **acetylthiorphan**。藍色箭頭為代謝之位置，藍色 * 表示立體異構物旋轉的位置⁴。

三、藥物動力學

Racecadotril 是一種快速吸收的藥品，過去的研究中，口服投予 30 mg, 100 mg 及 300 mg 可在 60 分鐘內達到 **C_{max}**。食物並不會影響其吸收以及生體可用率，但血中最高活性會延遲約 1.5 小時出現。兒童病人之藥物動力學結果與成人病人相似，服藥後 2.5 小時達到 **C_{max}**。**Racecadotril** 可快速水解代謝成為活性物 **thiorphan** 快速抑制 **enkephalinase** 酵素而達到抑制腸胃道分泌的功效。其起始作用時間是服藥後約 30 分鐘。以藥動藥效學 (**PK/PD**) 觀點，兒童達到最大血漿腦啡肽酶 (**enkephalinase**) 抑制作用的時間約為 2 小時，其抑制作用相當於使用 1.5 mg/kg 劑量的 90%；成人達到最大血漿腦啡肽酶 (**enkephalinase**) 抑制作用的時間約為 2 小時，其抑制作用相當於使用 100 毫克劑量的 75%。血漿腦啡肽酶抑制作用期間約為 8 小時。**Racecadotril** 的生物半衰期 (**t_{1/2}**)，根據測量血漿腦啡肽酶 (**enkephalinase**) 的抑制作用，約為 3 小時。每 8 小時重覆投與 **racecadotril** 連續 7 天，在體內不會產生任何的蓄積。體外試驗數據顯示，**racecadotril** 及 **thiorphan** 和 4 個主要的非活性代謝物不會對主要 **CYP 3A4**, **2D6**, **2C9**, **2C19** 和 **1A2** 造成與臨床相關的抑制或誘導作



用，對於 UGTs 結合酶亦不會造成臨床相關的誘導作用。Racecadotril 不會影響強力蛋白結合藥物的蛋白結合。肝臟衰竭 (Child-Pugh B) 病人的活性代謝物的藥動曲線，顯示有相似的 Tmax 和半衰期及較低的 Cmax (降低 65%) 和 AUC (減少 29%)。Racecadotril 成為無活性代謝物後排出體外。主要經由腎臟排除及極微量經由糞便排除，相較於健康受試者 (Clcr >70 mL/min)，嚴重腎衰竭 (Clcr 11-39 mL/min) 病人有較小的 Cmax (降低 49%) 及較大的 AUC (增加 16%)^{4, 6}。

藥物交互作用方面，racecadotril 可能有增加 ACEIs 引起的血管性水腫。動物實驗顯示 racecadotril 增強 butylhyoscine 對於腸道蠕動之作用以及 phenytoin 之抗痙攣作用。

四、臨床研究

在兩個以兒童為對象的臨床試驗中，racecadotril 分別降低 40% 和 46% 於前 48 小時的糞便重量，也明顯減少腹瀉持續時間及口服補充液的需求量。在一個臨床前毒性試驗中，Racecadotril 連續投與小鼠一個月，並未產生免疫毒性。另一實驗以高劑量 500 mg/kg/day 長期暴露一年，投予成年猴子，結果造成全身性的感染，且對疫苗的抗體反應較低，但在劑量 120 mg/kg/day 未觀察到有感染 / 免疫抑制發生。在一個雙盲隨機試驗的臨床試驗中，收納 6 位健康受試者，給予 racecadotril 的受試者相較於投予安慰劑的受試者，有意義的減少排便次數以及糞便的重量，此研究與大鼠實驗之結果相似。另一個雙盲的隨機試驗中，racecadotril 治療組較給予安慰劑成人或兒童 (原發性感染性腹瀉或是成年 HIV 引起之腹瀉) 都有顯著的止瀉效果。以 loperamide 為控制組的臨床試驗中，racecadotril 有相似的效果。不論在成人或是兒童，racecadotril 與安慰劑有相似的耐受性，且更優於 loperamide 的耐受性，也就是說相較於 loperamide 有較少的便秘的副作用。在生殖和發育毒性的試驗中 (評估項目包括生育力、早期胚胎發育、胎兒生產前 / 產後幼兒發育及母體生育功能、胚胎胎兒發育)，未顯示 racecadotril 有任何特殊反應。其他臨床前安全性藥理試驗未顯示 racecadotril 對中樞神經、心血管及呼吸系統產生不良作用^{4,5,6}。

五、副作用及注意事項

在中樞系統方面的不良反應，頭痛為 racecadotril 常見的副作用 (1%-10%)；皮膚症狀，例如紅疹及紅斑則是不常見的副作用 (0.1%-1%)；在兒童的族群中扁桃腺炎 (tonsillitis) 則是較不常見的副作用 (0.1%-1%)。本藥品因含有蔗糖，因此進用於果糖不耐症、葡萄糖 - 半乳糖吸收不良症及蔗糖酶 - 異麥芽糖缺乏症等滿見遺傳性問題之病人不適合使用此藥品。

在使用此藥品的同時，一般的體液補充仍應該維持，不因藥物投予而減少，讓急性腹瀉之兒童補充足夠的水分是很重要的。若有發燒且糞便帶血或膿則可能為細菌性或腸胃道感染造成的腹瀉，或是抗生素治療所引起之腹瀉，則不建議給予此藥；本藥品也不建議使用於慢性腹瀉之患者⁶。



六、結語

Racecadotril 可以提供另一種兒童腹瀉的治療方式，主要用於急性腹瀉，但是仍應給予足量液體的補充以避免脫水的症狀，其臨床上使用方式及健保規範如下列：

品項	Racecadotril (Hidrasec Infants)	
Potency	10 mg/pk	
Mechanism	可保護在消化道生理活性的內生性腦啡肽不被酵素分解，延長小腸腦啡肽突觸作用，減少小腸過度分泌作用	
適應症	適用於嬰兒 (3 個月以上) 及兒童當口服補充液體之輔助性急性腹瀉症狀治療	
健保規範	每療程使用不得超過 5 天	
maintenance daily dose	體重	劑量
	BW < 9kg	10mg TID
	9-13kg	20mg TID
	13-27kg	30mg TID
	BW > 27kg	60mg TID
建議	不建議使用於抗生素引起的腹瀉	

七、參考文獻

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):132-152.
2. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease C, Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-16):1-16.
3. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. Am Fam Physician. 2012;85(11):1066-1070.
4. Eberlin M, Muck T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. Front Pharmacol. 2012;3:93.
5. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. Arch Dis Child. 2016;101(3):234-240.
6. Hidrasec 藥品仿單



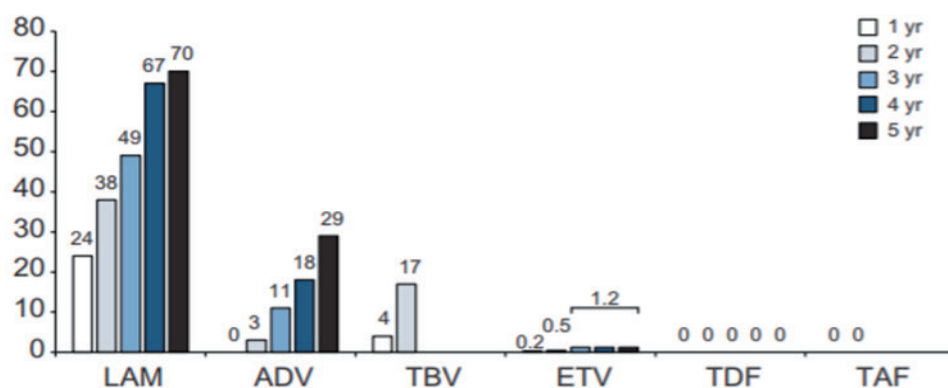
睽違 10 年的 B 肝新藥 Vemlidy®

林郁筑 藥師 撰稿

一、前言

B 型肝炎病毒 (HBV) 感染是全球公共健康問題，據估計，全世界有 2.5 億多 HBV 攜帶者，其中每年約有 60 萬人死於與 HBV 相關的肝病^[1]，台灣是 B 型肝炎之流行區，雖於 1984 年 7 月全球首創推動國家大規模孕婦 B 型肝炎篩檢及嬰幼兒 B 型肝炎預防接種計畫，因此，國內 B 型肝炎母嬰垂直感染已獲得相當有效之阻斷，並引領世界各國跟進。而我國 6 歲幼兒 B 型肝炎帶原率亦由未實施預防注射前之 10.5%，大幅下降至 2007 年之 0.8%，並達到世界衛生組織西太平洋區域辦事處 (WHO Western Pacific Region, WPRO) 所訂 2017 年小於 1% 之目標^[2]。但在成年人口仍有相當多的帶原者面臨可能肝臟長期發炎而需要進一步治療。B 型肝炎病毒染更是導致肝硬化及肝細胞癌等併發症的主要原因。

應用於臨床抗病毒藥物主要分為 2 類：干擾素和核苷酸類藥物，以前常見的核苷酸類藥物有 5 種：lamivudine(LAM), adefovir dipivoxil(ADV), entecavir (ETV), telbivudine (TBV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF)。其中 ETV 和 TDF，為慢性 B 型肝炎一線口服藥物，LAM, TBV, ADV 因有很高的耐藥風險已不被建議使用 (圖一)。在 2016 年 11 月 10 日 FDA 正式批准 B 肝治療的新藥 Tenofovir Alafenamide (TAF, Vemlidy®)，且 TAF 已被最新的 2017 年歐洲肝臟研究學會 (European Association For The Study Of The Liver, EASL) B 型肝炎治療指引推薦為除 ETV 和 TDF 之外，的第三種慢性 B 肝患者的一線藥品。



圖一：目前核准的核苷酸類藥物產生耐藥性長期使用之發生率。

2017 年 EASL 建議以下病人接受 B 肝藥物治療^[10]

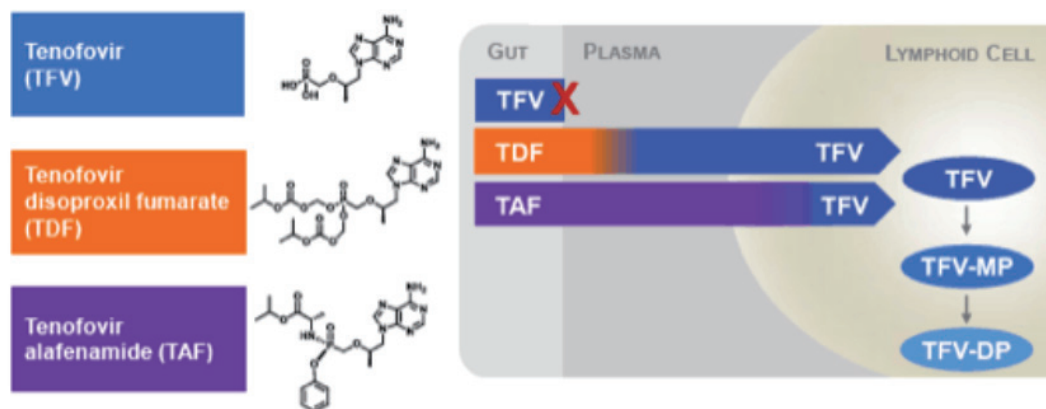
1. 慢性 B 型肝炎 HBeAg 陽性或者陰性 HBV-DNA >2000 IU/ml，ALT 大於正常值和 (或) 至少中度肝炎或者肝纖維化。
2. 代償期和失代償期肝硬化患者，無論肝功能和 HBV-DNA 檢查值，均建議藥物治療。



3. HBV-DNA > 20000 IU/mL 且 ALT [2xULN]，無論肝纖維化程度，都建議藥物治療。
4. 年齡大於 30 歲，HBeAg 陽性，ALT 正常且 HBV-DNA > 2000 IU/ml。
5. 肝癌、肝硬化家族史，無論 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性的患者建議藥物治療。

二、適應症與機轉

TAF 為 tenofovir 的氨基磷酸酯前驅藥 (2'-去氧腺苷單磷酸類似物)。TAF 是一種親脂且可滲透細胞之化合物，會透過被動擴散作用及肝臟吸收運輸蛋白 OATP1B1 與 OATP1B3 的作用進入肝細胞。透過肝細胞中之羧酸酯酶 1 (CES1) 的水解作用，使 TAF 會被轉化成 tenofovir。細胞內的 tenofovir 隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成具藥理活性的代謝物 tenofovir diphosphate (TFV-DP)。Tenofovir diphosphate 會透過 HBV 反轉錄酶的作用嵌入病毒 DNA，導致 DNA 鏈終止，從而抑制 HBV 的複製作用，如圖二。^[4]



圖二：Tenofovir alafenamide (TAF) 代謝過程^[6]

三、用法用量

TAF 用於治療代償性成人慢性 B 型肝炎，在開始使用 TAF 之前，應檢測患者是否患有 HIV-1 感染症。不可單獨使用，TAF 治療 HIV 感染症患者。TAF 的建議劑量為每日一次 25 毫克隨食物口服。在腎功能不全患者：對輕度、中度或重度腎功能不全的患者，並不須調整 TAF 的劑量，但不建議用於末期腎病（肌酸酐廓清率低於 15 毫升 / 分鐘）患者，在肝功能不全患者：對輕度肝功能不全（Child-Pugh A）的患者，並不須調整劑量，但不建議用於失代償性（Child-Pugh B 或 C）肝功能不全的患者。建議所有患者在開始使用 TAF 治療之前與治療期間都應評估其血清肌酸酐、血磷、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白^[4]。

四、藥物動力學^{[4][5]}

Tenofovir alafenamide		
吸收	T _{max}	0.48hr
	食物的影響	AUC 增加 65%
分布	蛋白質結合率	80%
	血液 - 血漿比值	1.0



代謝	肝臟	經 CES1àtenofovir(active)
	PEMCs 與巨噬細胞	經組織蛋白酶 Aàtenofovir(active)
排除	糞便	31.7%
	腎臟 (尿液)	<1%
	t _{1/2}	0.5hr

五、使用注意事項^[4]

乳酸中毒 / 嚴重肝臟腫大合併脂肪肝，將核苷類似物 (包括 tenofovir disoproxil fumarate) 與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝 (包括死亡病例) 的報告。這些病例大多數為女性。肥胖與長時間使用核苷類藥物都可能是相關的危險因子。若發生乳酸中毒或明顯的肝毒性 (可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象)，都應暫停藥物治療。

停藥後可能會導致 B 型肝炎嚴重急性惡化。對停用 TAF 的患者，應予以嚴密監視，停止治療後並應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適合的情況下，可能須重新開始使用抗 B 型肝炎藥物。

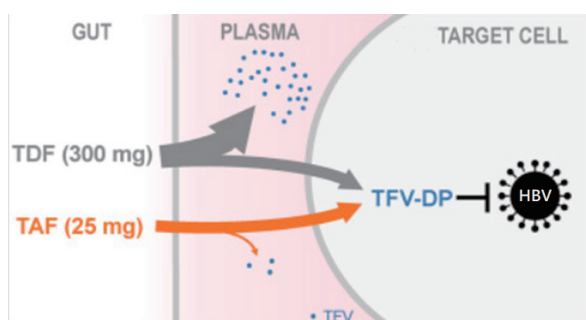
新發生的腎功能受損或腎功能受損惡化，建議所有患者在開始使用 TAF 治療之前與治療期間都應評估其血清肌酸酐、血磷、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。如果患者出現具臨床意義的腎功能降低現象或有發生 Fanconi 氏症候群的跡象，應停用 TAF。

六、藥物不良反應^[1]

中樞神經系統	頭痛 (9%)，疲勞 (6%)
內分泌和代謝	增加低密度脂蛋白膽固醇 (4%)，糖尿，增加澱粉酶
消化道	腹痛 (7%)，噁心 (5%)
肝	ALT AST 升高
神經肌肉和骨骼	降低骨密度 (3% 至 6%)，背痛 (5%)
呼吸系統	咳嗽 (6%)

七、臨床試驗與比較

TAF 是一種新型核苷類逆轉錄酶抑制劑 (NRTI)，其實可以算是原本 TDF 的進化版。由於 TAF 能更有效地將活性的代謝物 tenofovir diphosphate 送至肝臟及淋巴細胞，避免血液中藥物濃度過高進而減少了腎毒性。(圖三)



圖三：TAF 與 TDF 比較圖^[7]



從 2013 年 9 月開始兩項第三期隨機雙盲臨床試驗比較 TDF 300mg 和 TAF 25mg 分別在 HBeAg 陽性慢性 HBV 患者及 HBeAg 陰性慢性 HBV 患者的比較，主要療效終點是 48 週時 HBV-DNA 水平 <29IU/mL 的患者比例。療效的主要結果見 (表一) 第 48 週的次要安全性終點包括髖部和脊柱骨密度的百分比變化和腎臟參數變化見 (表二)^[9]。

TAF 對 B 型肝炎的治療不劣於 TDF (non-inferiority)，並且在第 96 週時未發現對 TAF 的抗性。在腎毒性的改善上，TAF 不會與腎轉運蛋白 OAT1 或 OAT3 (有機陰離子轉運蛋白) 相互作用，不會因此累積在近端腎小管上，所以減少的腎臟毒性。觀察到原本使用 TDF 的輕度 - 中度腎功能不良患者從，更換藥物 TAF 後的出現腎功能穩定及蛋白尿改善，TAF 將成為使用 tenofovir B 型肝炎慢性腎臟病首選藥物。另外使用 TAF 可以避免在 TDF 可能造成的范康尼氏症候群 (Fanconi syndrome) 罕見副作用^[8]。

	HBeAg-positive			HBeAg-negative		
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	P-value	TAF 25 mg	TDF 300 mg	P-value
Number	581	292		285	140	
At week 48^{20,21}						
HBV DNA <29 IU/mL	371/581 (64%)	195/292 (67%)	0.25	268/285 (94%)	130/140 (93%)	0.47
ALT normalization [*]						
Central laboratory	384/537 (72%)	179/268 (67%)	0.18	196/236 (83%)	91/121 (75%)	0.076
AASLD criteria	257/572 (45%)	105/290 (36%)	0.014	137/276 (50%)	44/138 (32%)	0.0005
HBeAg loss	78/565 (14%)	34/285 (12%)	0.47	NA	NA	
HBeAg seroconversion	58/565 (10%)	23/285 (8%)	0.32	NA	NA	
HBsAg loss	4/576 (0.7%)	1/288 (0.3%)	0.52	0/281 (0%)	0/138 (0%)	—
HBsAg seroconversion	3/576 (0.5%)	0/288 (0%)	0.22	0/281 (0%)	0/138 (0%)	—
At week 96^{29,34}						
HBV DNA <29 IU/mL	423/581 (73%)	218/292 (75%)	0.47	258/285 (90%)	127/140 (91%)	0.84
HBeAg loss	123/565 (22%)	51/285 (18%)	0.20	NA	NA	
HBeAg seroconversion	99/565 (18%)	35/285 (12%)	0.050	NA	NA	
HBsAg loss	7/576 (1%)	4/288 (1%)	0.88	1/281 (0.4%)	0/138 (0%)	0.72
HBsAg seroconversion	6/576 (1%)	0/288 (0%)	0.078	1/281 (0.4%)	0/138 (0%)	0.72

表一：TAF 第三期隨機雙盲臨床試驗結果^[9]



Renal and bone safety at 48 weeks of treatment with TAF or TDF for HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B patients

	HBeAg-positive ²⁰			HBeAg-negative ²¹		
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	P-value	TAF 25 mg	TDF 300 mg	P-value
Number	581	292		285	140	
At week 48						
Renal parameters						
Baseline mean eGFR (mL/min)	113.7	112.5		104.7	100.3	
eGFR change (mL/min)	-0.6	-5.4	<0.001	-1.8	-4.8	<0.001
Serum creatinine change (mg/dL)	+0.01	+0.03	0.020	+0.01	+0.02	0.32
Bone mineral density						
Hip	-0.10%	-1.72%	<0.001	-0.29%	-2.16%	<0.001
Spine	-0.42%	-2.29%	<0.001	-0.88%	-2.51%	<0.001

表二：髖部和脊柱骨密度的百分比變化和腎臟參數變化^[9]

八、結論

TDF 和 TAF 是屬於低抗藥性藥物，在臨床試驗中 TAF 已被證明在低於 TDF 十分之一劑量（25mg vs. 300mg）時，就具有非常高的抗病毒療效，TAF 較少了腎毒性和骨密度流失的副作用、降低脆性骨折的風險，尤其在長期的 B 肝治療期很有大的優勢。

藥物比較

藥名	Tenofovir disoproxil (TDF) 惠立妥	Tenofovir alafenamide (TAF) 韋立得
適應症	1. 於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染。 2. 治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據的成人慢性 B 型肝炎患者。	治療代償性 (compensated) 成人慢性 B 型肝炎。
用藥方式	每日一次，一次一顆 (300mg)	每日一次，一次一顆 (25mg)
作用機轉	抑制 B 肝病毒複製減少發炎	相同
副作用	頭暈噁心、腹瀉、疲倦、乳酸性酸中毒、嚴重脂肪變性肝腫大、肝炎嚴重急性惡化、新發生的腎損傷或腎損傷惡化、骨密度變小、血管性水腫、腹痛、呼吸困難、低鉀血症。	乳酸性酸中毒、嚴重脂肪變性肝腫大、肝炎嚴重急性惡化、頭痛、腹痛、疲倦、咳嗽、噁心、背痛
懷孕分級	B	B
抗藥性	低 連續服藥 8 年尚未有抗藥性的表現	低



腎功能不全	需調整藥給間隔時間 Ccr:30–49mL/min:Q48H Ccr:10–29mL/min:Q72-96H 血液透析患者：每 7 天一次，或進行透析的大約 12 小時後	不需調劑量 不建議用於末期腎病（估計肌酸酐廓清率低於 15 毫升 / 分鐘）患者。
對腎臟的影響	腎損傷 括急性腎衰竭和范康尼氏症候 需進行腎功能嚴密監測 [	對腎臟傷害較低
對骨度的影響	進行骨骼礦物質密度 (BMD) 監視	較不會骨密度流失，漸少骨鬆、骨折風險

九、參考文獻

1. uptodate: Hepatitis B virus: Overview of management
2. 衛生福利部疾病管制署：臺灣 B 型肝炎防治 2016 年 7 月第 32 卷第 14 期
3. FDA
4. Vemlidy 藥品仿單
5. Micromedex
6. Sax PE, Saag MS, Yin MT, et al. Renal and bone safety of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate. CROI 2015. February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract 143LB.
7. Antiviral Research, Volume 125, January 2016, Pages 63-70
8. Biochemical Pharmacology, Available online 7 December 2017
Available online 7 December 2017
9. Eiichi Ogawa,1 Norihiro Furusyo,1 and Mindie H Nguyen, Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy, Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 3197–3204.
10. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection



全民健保藥品給付相關規定異動(106年12月)

修正後給付規定

公告主旨：自 106 年 12 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：Celecoxib

消化性潰瘍用藥

第八、第九凝血因子血液製劑

Verteporfin (Visudyne)、Ranibizumab (Lucentis)

Aflibercept (Eylea)

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品，屬下列成分之口服製劑：celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide、etoricoxib、含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑

1. 本類製劑之使用需符合下列條件之一者：

- (1) 年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。(celecoxib 可用於年齡大於等於五十歲之骨關節炎病患)
- (2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。
- (3) 合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者。
- (4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。
- (5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。
- (6) 同時併有抗凝血劑者。
- (7) 肝硬化患者。

2.~4. (略)

腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

一、消化性潰瘍用藥：

1. 藥品種類：

製酸懸浮液劑	Aluzaine Susp 360ml/bt(Mg(OH)2 & Al(OH)3 & Oxethazine)
H2-blocker	口服：Cimetidine 300mg/tab (Stogamet) 針劑：Famodine 20mg/amp (Famotidine)
PPI	口服：Dexlansoprazole 60mg/cap (Dexilant DR) Pantoprazole 40mg/tab(Gastroloc) Takepron 口服錠 30mg/tab(Lansoprazole) Rabeprazole 20mg/tab(Pariet) 針劑：Esomeprazole 40mg/vial(Nexium) Pantoprazole 40mg/vial(Pane)
其他消化性潰瘍用藥	Sucralfate Gel 1g/5ml/pk(Scrat) Misoprostol 200ug/tab (Cytotec)



2. 使用規定：

(1)~(12) 略

(13) 腦性麻痺、先天性心臟病、消化道畸形及其他有施行胃鏡檢查困難之兒科病患有消化道出血、消化性潰瘍、逆流性食道炎者，可使用消化性潰瘍用藥六個月。上述病人若經上消化道 X 光攝影或經食道酸鹼度測定為重度逆流者，得經兒科消化醫學次專科醫師確認後長期使用消化性潰瘍用藥一年。

血液治療藥物 Hematological drugs

一、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，一般型製劑及長效型製劑 (如 Eloctate) 建議劑量均如附表十八之三 - 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。

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：

I . 一般型製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。

II . 長效型製劑 (如 Eloctate)：

i . 每 3 天注射一次，每次 25-35 IU/kg 或每 4 天注射一次，每次 36-50 IU/kg 或每 5 天注射一次，每次 51-65 IU/kg。

ii . 每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。

iii. 若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

(2) 嚴重 B 型血友病病人：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。

(3) 一般型製劑及長效型製劑施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，



如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度 (trough level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量。

- (4) 如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。

眼科製劑 Ophthalmic preparations

一、新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents) : Verteporfin (如 Visudyne) 及 Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、aflibercept (Eylea) 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病眼最佳矯正視力 (介於 0.05~0.5(含) 之間)、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. 已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者不得申請使用。
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 (dia-betic macular edema, DME) 之病變 : (略)
 - (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (PCV) 之用藥 : (略)
 - (4) 中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害：
 - I . 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者。
 - II . 限 18 歲以上患者。
 - III . 中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$ 。
 - IV . 第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。
 - (5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：限 ranibizumab
 - I . 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請。
 - II . 限超過 600 度近視。
 - III . 眼軸長大於 26mm。
 - IV . 因 CNV 病變而導致動態滲漏或中央視網膜內或視網膜下液。



V. 申請以一次為限，每眼最多給付 3 支，申請核准後有效期限為 5 年。

VI. 有下列情況者不得申請使用：

- i. 有中風病史。
- ii. 三個月內曾使用過類固醇眼內治療者。

(6) 分支視網膜靜脈阻塞 (BRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害：

I. 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請。

II. 限 18 歲以上患者。

III. 中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$ 。

IV. 第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。



全民健保藥品給付相關規定異動(107年01月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 01 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni)

Sofosbuvir (Sovaldi)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni)：

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 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患，且需符合下列條件之一：
 - (1) 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) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。
 - II. Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。
 - (2) 基因型第 1 型或第 4 型之肝臟移植者。
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) 給付 12 週。
 - (2) 下列情況需合併 ribavirin 治療，給付 12 週：
 - I. 若為先前使用 interferon、ribavirin 且合併或未合併蛋白酶抑制劑治療失敗，且具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者。
 - II. 肝功能代償不全 (Child-Pugh score B 或 C) 者。
 - III. 無肝功能代償不全之基因型第 1 型或第 4 型肝臟移植者。
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。



二、Sofosbuvir (Sovaldi) :

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 2 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) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。
 - II. Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。
3. 需合併 ribavirin 治療，每人給付療程 12 週，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。
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。

