



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 09. 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
◆ 2018 年 10月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：克隆氏症 (Crohn' s Disease) 生物製劑療法趨勢 ...	p.02
醫藥專欄：家族性高膽固醇血症治療新趨勢.....	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



克隆氏症 (Crohn's Disease) 生物製劑療法趨勢

洪培原 藥師 撰稿

前言

發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 是慢性腸道疾病的總稱，主要又可以分为兩大類，其一是潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis, UC)，另一類則是克隆氏症 (Crohn's Disease, CD)。兩者之間有些症狀相似，例如：腹部疼痛、腹瀉、腸道出血、胃口減低及體重減輕等，但也有些特點具鑑別性，以發病位置而言，潰瘍性結腸炎只會發生在結腸部位，侵犯的部位較淺，大多在黏膜層，且病灶是連續性的；而克隆氏症則涵蓋整個消化道，從口腔到肛門都有可能發生，侵犯的部位較深，會影響整個腸壁的所有分層，且病灶可能是跳躍式的分散在各處。發炎性腸道疾病的發病原因不明，可能與感染、免疫失調、遺傳或壓力有關，此類疾病在西方國家的發病率明顯高於亞洲國家，但隨著日常飲食西化，疾病在亞洲的盛行率有上升的趨勢。潰瘍性結腸炎在台灣盛行率約十萬分之八點五，克隆氏症則約為十萬分之三到四。^[1]

克隆氏症的藥物治療

這類慢性疾病由於復發率高，因此治療目標首重於避免併發症的產生，降低病患住院以及手術的風險，並且能夠使疾病緩解及得到控制，使病人的生活品質獲得改善。治療藥物總共有四大類，分別為 5-ASA 類抗發炎藥物、類固醇、免疫抑制藥物以及生物製劑，臨床上視活動性臨床指標 (Crohn's disease activity index, CDAI) 以及患者對於藥物的反應來決定用藥。

5-ASA 類藥物：第一線建議用藥，作用機轉為抑制腸胃道的發炎介質產生，而使病況得以緩解。兩種成分分別為 mesalazine 以及 sulfasalazine，其中 mesalazine 有口服、栓劑及浣腸劑型可供臨床考量選擇，而 sulfasalazine 則只有口服劑型。這類藥物雖然治療效果不佳，但副作用相對較少，可能影響造血功能及肝腎功能等。

類固醇類藥物：作用機轉是抑制發炎物質生成，在各類慢性發炎的疾病中經常使用，其可供急性期緩解症狀，劑型包括注射及口服。長期使用則可能產生月亮臉、水牛肩、骨質疏鬆及體重增加等類固醇藥物長期以來為人所詬病的副作用。

免疫抑制藥物：可以抑制免疫細胞的增生活化，進而達到抗發炎的作用。分別有 azathioprine、mercaptopurine、methotrexate 及 cyclosporine 四種。但這類藥品可能產生許多副作用，因此在使用上需定期追蹤患者使用狀況。

生物製劑：近年來廣為發展的新興治療趨勢，作用機轉發源自抗原抗體專一結合彼此



的概念，利用嵌合型或是基因重組型的藥物來專一性捕捉人體內會造成發炎的因子以抑制發炎反應。美國 FDA 核可治療克隆氏症的生物製劑有 infliximab (Remicade[®])、adalimumab (Humira[®])、vedolizumab (Entyvio[®])、certolizumab (Cimzia[®]) 及 natalizumab (Tysabri[®])，在台灣拿到許可證的只有前三者，因此做重點介紹。infliximab (Remicade[®]) 及 adalimumab (Humira[®]) 的作用標的是腫瘤壞死因子 TNF- α (圖 1)，藉由抗體抗原結合的概念捕捉游離的 TNF- α ，使發炎反應降低。而 vedolizumab (Entyvio[®]) 的作用標的則是整合蛋白 integrin $\alpha 4\beta 7$ (圖 2)，同樣是抗體的概念專一性結合在記憶性 T 淋巴球上的整合蛋白 integrin $\alpha 4\beta 7$ ，使之無法與腸道內皮細胞 MAdCAM-1 接合，進而阻止 T 淋巴球穿越腸道內皮細胞而進入發炎部位。這類藥品由於與體內免疫反應傳遞路徑的分子有相關，因此副作用主要是造成感染的風險上升，因此若是曾經患有肺結核、肺炎、慢性肝炎以及敗血症等感染症狀者，使用前需針對潛在感染危險做相關的檢查，若使用生物製劑後出現感染症狀如：發燒、喉嚨痛、咳嗽或疲倦等症狀，須特別留意並隨時就醫；其餘相關副作用則與藥品輸注相關，常見會造成施打部位紅腫或頭暈等。^{[2][3][4]}

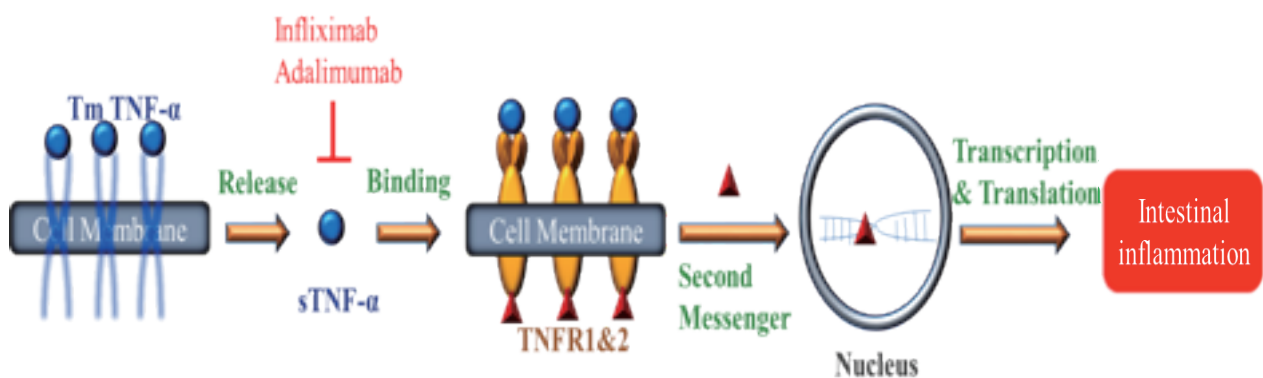


圖 1：Infliximab (Remicade[®]) 及 Adalimumab (Humira[®]) 作用機轉圖

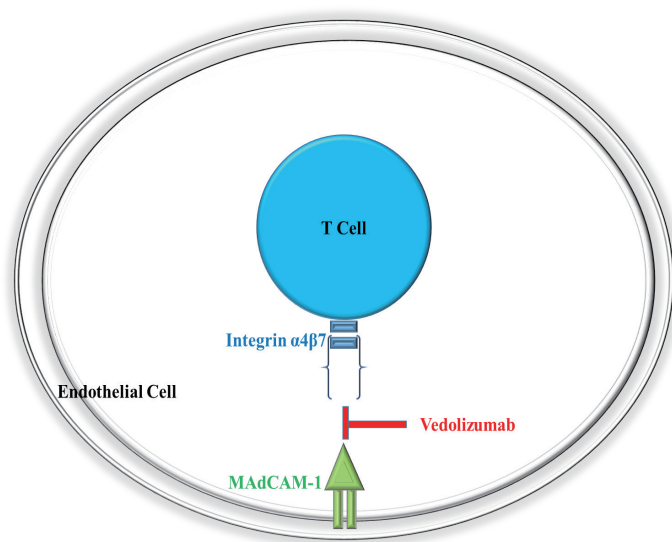


圖 2：Vedolizumab (Entyvio®) 作用機轉圖

根據 Journal of Crohn's and Colitis 之相關文獻，Infliximab 與同屬抑制 TNF- α 類的藥品 adalimumab 在短期 (8 週內) 使用相比，有較好的臨床症狀緩解，但就整個療程 54 週來說，兩者並無優劣；在治療上，若是患者使用 infliximab 的治療失敗，再使用 adalimumab 通常也是無效的。^[5] 根據美國胃腸學協會 (American Gastroenterological Association) 的文獻，infliximab 加上 azathioprine 為最佳的起始誘導治療組合。^[6] 另外，根據 Benaroya Research Institute 的研究結果，在療效反應上 vedolizumab 相較於 TNF- α 類藥品是較為緩慢的，因此在療效以及副作用等因素都沒有絕對的優勢下，vedolizumab 屬於第二線的藥品選擇。^[7] 根據 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidance 建議，vedolizumab 適用於 TNF- α 類藥物治療無效或是經 TNF- α 類藥物治療後供作為維持治療的選擇。^[8] 因此綜合上述文獻與治療指引，在治療克隆氏症時，若需使用生物製劑，第一線可使用 TNF- α 類藥物，尤其是 infliximab 加上 azathioprine 的組合。而若是 TNF- α 類藥物治療失敗或是需要轉換為維持治療，則可以考慮使用 vedolizumab。^[9]

藥品[10]	infliximab (院內品項)	adalimumab (院內品項)	vedolizumab
機轉標的	TNF- α	TNF- α	integrin $\alpha 4\beta 7$
起始誘導劑量	第0、2、6週給予5mg/kg	第一劑160mg 兩週後第二劑80mg 第四周第三劑40mg	第0、2、6週給予300mg
維持劑量	每隔八週給予5mg/kg，持續至第46週，療效可持續至第54週。	每隔兩週給予40mg，持續至第54週。	每隔八週給予300mg，持續至46週，療效可持續至第54週。
60公斤成人完整療程(54週)所需藥費	最低	中等	最高
優劣	1.並用azathioprine作為起始誘導治療效果最佳。 2.僅需注射8劑。	1.皮下注射，使用上較為方便。 2.需注射最多次(28劑)。	1.可作為TNF- α 類藥物無效或維持治療的選擇。 2.僅需注射8劑。 3.療效較慢，不建議第一線使用。

生物製劑藥品之藥物動力學：

藥品[11]	infliximab (院內品項)	adalimumab (院內品項)	vedolizumab
分布	1.在血管內 2.Vd:3到6公升	1.Vd:4.7到6公升 2.主要在血管內及血管外液之間 3.血管外液濃度約為血管內濃度的31到96%	1.Vd:5公升
生體可用率	100%	64%	100%
半衰期	7到12天	10到20天	25天
其他特點	1.6到17歲的藥物動力學與成人相同。 2.無肝腎功能異常者的建議劑量。	1.血漿中濃度到達peak約131 $\pm$ 56小時。 2.無肝腎功能異常者的建議劑量。	1.無肝腎功能異常者的建議劑量，但若產生黃疸或肝損傷的徵兆則需停止使用。

結論：



自從 105 年健保開始給付克隆氏症生物製劑之，目前在台灣有三項藥品拿到藥品許可證，並且在符合條件的情況下可以獲得健保給付，對於療程相對昂貴的生物製劑來說，病患可以大大減輕經濟上的負擔。目前仍有其他生物製劑在申請許可證，相信之後在臨床上無論是醫師或是患者都能有更多生物製劑可供選擇。生物技術日新月異，之後也會陸續有不同機轉的生物製劑，在面對這類慢性發炎疾病時，我們也能有更多的武器來與之抗衡，讓病患能有更好的生活品質。

參考資料：

1. 台灣發炎性腸道疾病學會共識建議 - 克隆氏症臨床治療指引
2. 台灣消化系內視鏡醫學會 <http://www.uc-cd.org/about.php?id=1>
3. 賴怡珊、童玟津。藥學雜誌 127 冊 - 藥物於預防克隆氏症者手術後復發 (2016)。
4. Infiximab(remicade®)、Adalimumab(HUMIRA®)、Vedolizumab(ENTYVIO®)、Certolizumab(CIMZIA®)、Natalizumab(TYSABRI®) 藥品仿單
5. Kristian Thorlund, Eric Druyts, Edward J. Mills, et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 8, Issue 7, 1 July 2014, Pages 571–581.
6. Glen S. Hazlewood, Ali Rezaie, Meredith Borman, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis. Gastroenterology, Volume 148, Issue 2, February 2015, Pages 344-354.e5
7. James Lord, M.D., Ph.D. Controversy: Vedolizumab Should Not Be Used as a First Line Biologic in IBD. Benaroya Research Institute Virginia Mason Medical Center.
8. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance: Crohn's disease: management.
9. Bruce E. Sands, Brian G. Feagan, Paul Rutgeerts, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. Gastroenterology, Volume 147, Issue 3, September 2014, Pages 618-627.e3.
10. 衛生福利部中央健康保險署
11. Infiximab (including biosimilars of infliximab): Drug information – UpToDate
Adalimumab (including biosimilars of adalimumab): Drug information – UpToDate
Vedolizumab: Drug information - UpToDate



家族性高膽固醇血症治療新趨勢

蕭仲倫 藥師 撰稿

前言

家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 為顯性基因遺傳，全世界約有 1400-3400 萬 FH 患者，患病率介於 1/250 人到 1/500 人¹。

發病機轉和 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9)、LDL 受器 (LDL-R)、表面脂蛋白 B (apolipoprotein B) 三種基因有關，皆會造成低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 難以代謝，此疾病無法痊癒但可以治療改善。過多 LDL-C 會阻塞血管，引發心血管疾病，未治療的 FH 患者罹患風險相較於正常人高出 20 倍^{2,3}。

FH 可依個人病史、血中 LDL-C 濃度、臨床表徵 (肌腱黃色瘤、角膜白環)、家族心血管病史來診斷，成人 LDL-C 超過 190mg/dL(5mmol/L) 常被懷疑是 FH，在台灣有 99% 的人未經過診斷，甚至到了中年才因 LDL-C 過高被誤認成一般高膽固醇血症¹。

FH 最終治療目標為降低 LDL-C 濃度，可藉由改變生活型態，如攝取高纖維及低膽固醇食物、規律運動、戒菸來控制，除此之外還需搭配藥物治療，治療 FH 最常見藥物是 statin，也可併用膽酸樹脂、膽固醇吸收抑制劑。嚴重高血脂及對 statin 藥物產生肌肉病變、肝指數上升等副作用不耐受時，能考慮使用注射型 PCSK9 抑制劑，防止 LDL-R 被分解。PCSK9 抑制劑為近年積極研發的降血脂藥，被視為目前 FH 治療新趨勢^{2,4}。

表一 .FH 兩種類型比較

類型	異合子家族性高膽固醇血症 HeFH	同合子家族性高膽固醇血症 HoFH
遺傳基因型	遺傳雙親突變及正常基因各一	同時遺傳雙親突變基因
LDL-C	200-400mg/dL	500-1000mg/dL
發生率	1/500	1/1000000
心血管疾病	如未治療，約 50% 在 40 歲罹患心血管疾病	如未治療，約 50% 在 20 歲罹患心血管疾病

PCSK9 inhibitor 作用機轉

PCSK9 主要在肝臟中產生，會與肝細胞表面 LDL-R 結合，使 LDL-R 濃度下降，造成 LDL-C 濃度上升。最先核准於臨床上使用的 PCSK9 inhibitor 為 monoclonal antibody，其他降低 PCSK9 的方法還包含 antisense 及 silencing ribonucleic acid (RNA)。Alirocumab 和 evolocumab 為全人類單株抗體，可與游離血漿中 PCSK9 產生競爭性鍵結，減少 LDL-R 被分解，達到降低 LDL-C 的效果^{5,6}。



PSCK9 inhibitor 藥物動力學

每兩週皮下注射一次 **alirocumab** (50~300mg) , 劑量增加兩倍 , **alirocumab** 總濃度會以稍高於劑量增加之比例至 2.1~2.7 倍。**Evolocumab** (420mg) 在 124 週內則未觀察到濃度和時間相關的變化^{7,8}。

PSCK9 inhibitor	藥物學名	Alirocumab	Evolocumab
吸收	Tmax	3~7 天	3~4 天
	生體可用率	85%	72%
分布	平均分布體積	0.04~0.05L/kg	3.3L
生物轉化		為一種蛋白質 , 因此未進行過特定的代謝研究。預期會被分解為胜肽及胺基酸。	為天然免疫球蛋白 , 基本上不會透過肝臟代謝機制排除。預期會被分解為胜肽及胺基酸。
排除	半衰期	17~20 天	11~17 天

PSCK9 inhibitor 藥物比較

2015 年美國核准 PSCK9 抑制劑 **alirocumab** 和 **evolocumab** 上市 , TFDA 則在 2017 核可發證。相較於傳統口服藥 , **alirocumab** 和 **evolocumab** 治療費用較高 , 但只需每兩週皮下注射一次。目前僅有 **evolocumab** 納入健保給付。

藥物	Alirocumab (Praluent®)	Evolocumab (Repatha®)
許可適應症	Praluent solution for injection 衛部菌疫輸字第 001037 號適應症 - 對於已接受最高耐受劑量 statin , 但 LDL-C 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或動脈粥狀硬化心血管疾病之成人患者。 - 對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性) 或混合型血脂異常之成人患者。	Repatha Solution for Injection 衛部菌疫輸字第 001033 號適應症 : - 對於已接受最高耐受劑量 statin , 但 LDL-C 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或動脈粥狀硬化心血管疾病之成人患者。 - 對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性) 或混合型血脂異常之成人患者。 “Amgen” Repatha Solution for Injection 衛部罕菌疫輸字第 000018 號適應症 : 同合子家族性高膽固醇血症 適用於飲食及其他降血脂療法 (如 : statins、ezetimibe、LDL 血漿析離術) 之輔助療法 , 用以進一步降低 LDL-C , 但 LDLR-negative mutation 之病人除外。



健保適應症及規範	無健保給付	健保適應症：同合子家族性膽固醇血症 Evolocumab(如 Repatha) : (107/3/1) 1. 限符合下列各項條件之患者使用： (1) 確診為同合子家族性膽固醇血症之患者：依中華民國血脂及動脈硬化學會「臺灣血脂異常防治共識節錄—家族性高膽固醇血症之診斷與治療」之「台灣 FH 建議診斷標準」評分總和超過 8 分，且經遺傳基因檢測或符合以下三種臨床徵狀：I. 皮膚 / 肌腱黃色瘤、角膜環 II. 未經藥物治療之 LDL-C > 330mg/dL 且 / 或 TC > 500mg/dL III. 父母有高膽固醇血症（未經藥物治療之 TC > 250mg/dL）或早發性冠心病 (2) 經使用最高忍受劑量 statin+ezetimibe 合併治療 6 個月，LDL-C 仍高於 130mg/dL 者，使用本藥品作為輔助療法。 2. 需經事前審查核准使用，每次申請之療程以 6 個月為限。 3. 使用後需每 6 個月評估一次 LDL-C，若 LDL-C 連續二次未較治療前降低 18% 以上，則不予同意再使用。 4. 限每個月使用 1 次，每次最多使用 3 支。
常用劑量	每兩週皮下注射一次 75mg 單次最高劑量：150mg	每兩週皮下注射一次 140 mg 或每個月一次 420 mg
劑量調整	輕度至中度肝腎功能不全患者不需要調整劑量，重度肝腎功能不全患者資料有限，應小心使用。	輕度至中度肝腎功能不全患者不需要調整劑量，重度肝腎功能不全患者尚未有研究。
副作用	上呼吸道症狀、皮疹、肝功能異常	背痛、關節疼痛、上呼吸道感染
台灣發證日期	2017/2/9	2017/1/25

PSCK9 inhibitor 臨床研究

1. Alirocumab

ODYSSEY outcome 為隨機、雙盲試驗，收錄 18924 位來自 57 個國家的急性冠心病受試者，且接受最大可耐受 statin 後，LDL-C $\geq$ 70 mg/dL，持續追蹤 2.8 年，比較使用 alirocumab(每兩週皮下注射 75mg 或 150mg) 和安慰劑的差異。ODYSSEY outcome 主要終點是冠心病死亡，非致命性心肌梗死，致命性或非致命性缺血性卒中或住院治療不穩定型心絞痛 9。Alirocumab 組和安慰劑組主要終點發生率分別為 9.5% 及 11.1%。研究結果顯示



第 12 個月 alirocumab 比安慰劑組下降 54mg/dl。

2.Evolocumab

FOURIER 為隨機、雙盲試驗，收錄 27564 位受試者具有的心血管病史和曾接受最大可耐受 statin 治療，LDL-C ≥ 70 mg/dL。FOURIER 主要終點是心血管死亡，非致命性心肌梗死，非致死性中風，不穩定型心絞痛住院或冠狀動脈血運重建術¹⁰。一組接受 evolocumab 每兩週 140 mg 或每月 420 mg 皮下注射，另一組接受安慰劑皮下注射。在第 48 週結果顯示 evolocumab 組相較於安慰劑組 LDL-C 降低 59%，LDL-C 也從 92mg/dL 降至 30mg/dL。Evolocumab 組和安慰劑組主要終點發生率分別為 9.8% 及 11.3%。

3.Alirocumab 及 Evolocumab 比較

ODYSSEY 主要終點為冠心病死亡而 FOURIER 為心血管死亡且 FOURIER 收案人數比 ODYSSEY 多 8640 人，因此無法直接比較兩者心血管疾病死亡率、全因死亡率差異。主要複合終點與關鍵性二級終點均顯著降低，心血管疾病死亡率、全因死亡率卻沒有降低的原因是在臨床試驗中，發生機率越低的事件越難觀察到顯著差異，通常需要更大的樣本數量與更長的研究時間¹¹。

Comparison of top-line data from ODYSSEY, FOURIER	ODYSSEY (Alirocumab)				FOURIER (Evolocumab)			
	Alirocumab	Placebo	Hazard Ratio	P value	Evolocumab	Placebo	Hazard Ratio	P value
Absolute change in LDL-C	Alirocumab 比 Placebo 12 個月內下降 54mg/dl				Evolocumab 比 Placebo 12 個月內下降 56mg/dl			
% change in LDL-C	Alirocumab 比 Placebo 12 個月內下降 61%				Evolocumab 比 Placebo 12 個月內下降 59%			
Primary endpoint	903	1052	0.85	0.003	1344	1563	0.85	<0.001
MI	626	722	0.86	0.006	468	639	0.73	<0.001
Stroke	111	152	0.73	0.01	207	262	0.79	0.01
Unstable angina	37	60	0.61	0.02	236	239	0.99	0.89
CVD death	240	271	0.88	0.15	251	240	1.05	0.62
All-cause death	334	392	0.85	0.026	444	426	1.04	0.54

結語

FH 是常見的遺傳疾病，罹患心血管疾病高出常人 20 倍，如果能增加診斷普及率，提早給予 PSCK9 抑制劑，對 FH 患者來說是一大幫助。

PSCK9 抑制劑無疑是目前降血脂最重要的治療趨勢，從臨床試驗結果發現 PSCK9 抑制劑確實可以大幅降低 LDL-C，甚至可以低到 30mg/dL，但治療價格過於高昂，限制了廣泛使用率，現階段 PSCK9 抑制劑雖沒有 Statin 藥物那麼普遍，但繼續累積更多研究證據及協商藥價，PSCK9 抑制劑的發展還是指日可待。



參考資料

1. Nordestgaard B ,et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population:guidance for clinicians to prevent coronary heart disease.Eur Heart J. 2013;34:3478-90a.
2. Uptodate
Robert SR, Paul D. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. <https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-treatment>.
Updated May 15, 2017.Accessed Aug 22,2018.
3. Uptodate
Robert SR, Paul D.Familial hypercholesterolemia in adults: Overview <https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-overview>.
Updated Mar 12, 2018.Accessed Aug 22,2018.
4. 中華民國血脂及動脈硬化學會 - 家族性高膽固醇血症衛教手冊
5. 吳俊男、蔡敏鈴。PCSK9 inhibitor 的簡介。藥學雜誌 217 期
6. Uptodate
John JP.PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use <https://www.uptodate.com/contents/pcsk9-inhibitors-pharmacology-adverse-effects-and-use> Updated Jun 26, 2017.Accessed Aug 22,2018.
- 7.Repatha® 仿單
- 8.Praluent® 仿單
9. American College of Cardiology <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/07/05/13/22/odyssey-outcomes> Accessed Aug 15,2018
10. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664>
Accessed Aug 15,2018
- 11.67th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology



全民健保藥品給付相關規定異動(107年8月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 08 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Infliximab (Remicade)

Irinotecan 微脂體注射劑 (Onivyde)

Lacosamide (Vimpat)

免疫製劑 Immunologic agents

- 一、[Golimumab\(Simponi\)](#)、[Adalimumab \(Humira \)](#)、[Vedolizumab \(Entyvio \)](#)、[infliximab \(Remicade \)](#)：用於潰瘍性結腸炎治療部分
- 二、[Golimumab\(Simponi\)](#)、[Adalimumab \(Humira \)](#)、[Vedolizumab \(Entyvio \)](#)、[infliximab \(Remicade \)](#)：成人治療部分
 1. [限具有消化系專科證書者處方。](#)
 2. 須經事前審查核准後使用。
 3. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：(略)
 4. 療效評估與繼續使用：
 - (1) 初次申請：[golimumab](#) 以 2 週 (使用 2 劑)、[adalimumab](#) 以 6 週 (使用 4 劑)、[vedolizumab](#) 以 6 週 (使用 3 劑)、[infliximab](#) 以 6 週 (使用 3 劑) 為限，治療後達到臨床反應評估者 (Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2 分)，方得申請繼續使用。
 - (2) 繼續使用者：[golimumab](#) 與 [adalimumab](#)，需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。[Vedolizumab](#) 與 [infliximab](#) 繼續使用，以一次 24 週 (使用 3 劑) 為限。
 5. 劑量給予方式及總療程：
 - (1) –(3) 略
 - (4) [Infliximab](#)：最初第一劑、兩週後之第二劑、第六週之第三劑給予 5mg/kg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 5mg/kg，至多持續至 30 週 (使用 6 劑)，作為緩解之維持。



6. Golimumab 治療 34 週 (使用 10 劑) ; adalimumab 治療 38 週 (使用 20 劑) ; vedolizumab 或 infliximab 治療 30 週 (使用 6 劑) 後，必須至少再間隔超過六個月後，若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。
7. -8. (略)

三、 Infliximab (Remicade) : 兒童治療部分

1. 限具有消化系專科醫師證書之內科、兒科專科醫師處方使用。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 六歲 (含) 以上，經診斷為小兒潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：
 - (1) 同時符合下列條件：
 - I. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡 (直腸型排除) 。
 - II. 經 5-aminosalicylic acid 藥物 (如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑 (如 azathioprine 或 6-mercaptopurine) 充分治療無效 (須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 3 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。
 - III. PUCAI $\geq$ 35 分 (需檢附兩個月內報告)，或合併生長遲緩 (height velocity Z score -1 to 2.5) 孩童經營養治療與免疫抑制劑治療失敗者。
 - (2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：
 - I. 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
 - II. 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴癌。
 - III. 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
 - IV. PUCAI 為 50 分，經類固醇全劑量靜脈注射 [如 prednisolone 1-2 mg/kg/day(最大劑量每日 40-60 mg)、methylprednisolone 0.8-1.6 mg/kg/day(最大劑量每日 32-48 mg) 等] 連續治療 5 天無效。
4. 療效評估與繼續使用：
 - (1) 初次申請：infliximab 以 6 週 (使用 3 劑) 為限，治療後達到臨床反應評估者 (PUCAI 減少 20 分或 PUCAI < 10 分)，方得申請繼續使用。



- (2) 繼續使用者：以申請一次 24 週 (使用 3 劑) 為限。
5. 劑量給予方式及總療程：Infliximab 最初第一劑、兩週後之第二劑、第六週之第三劑給予 5mg/kg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 5mg/kg，至多持續至 30 週 (使用 6 劑)，作為緩解之維持。
6. Infliximab 治療 30 週 (使用 6 劑) 後，必須至少再間隔超過六個月後，若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。
7. 須排除使用之情形：應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
 - (2) 罹患活動性感染症 (active infection) 之病患。
 - (3) 未經完整治療之結核病病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。
 - (4) 惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 之病患 (但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。
 - (5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
 - (6) 多發性硬化症 (multiple sclerosis)。
8. 須停止治療的情形：
- (1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
 - (2) 其他事項包括：
 - I. 惡性腫瘤。
 - II. 該藥物引起之嚴重毒性 (白血球過低、嚴重過敏)。
 - III. 懷孕 (暫時停藥即可)。
 - IV. 嚴重間發性感染 (暫時停藥即可)。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Irinotecan 微脂體注射劑 (Onivyde)：



1. 與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。
2. 需經事前審查核准後使用。

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、 抗抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

1. Sodium valproate 注射劑 (Depakine Lyophilized Injection) (略)
2. Gabapentin (Neurontin)、vigabatrin (Sabril)、tiagabine (Gabitril)、pregabalin(Lyrica)、perampanel(Fycompa)、**lacosamide(Vimpat)**：限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。
3. -8.(略)

9. Lacosamide

- (1) 一般錠劑膠囊劑 (Vimpat film-coated tablets)：限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療。
- (2) 注射劑 (如 Vimpat solution for infusion)：限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：
 - I. 對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 lacosamide 之病患。
 - II. 癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。
 - III. 癲癇重積狀態 (Status epilepticus) 之病患。



全民健保藥品給付相關規定異動(107年9月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 09 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Dabigatran (Pradaxa)

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

四、 直接凝血酶抑制劑 (Direct thrombin inhibitors)：Dabigatran(Pradaxa) ~~Dabigatran 110mg 及 150mg (Pradaxa 110mg 及 150mg)~~

8. 用於非瓣膜性心房纖維顫動病患：

(1) 須符合下列條件之一：

- IV. 曾發生中風或全身性栓塞。
- V. 左心室射出分率小於 40%。
- VI. 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。
- VII. 年齡 75 歲 (含) 以上。
- VIII. 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。

(1) 150mg 或 110mg 膠囊，每日 2 次，每次限 1 粒；75mg 膠囊每日 2 次，每次限 2 粒

(2) 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 30mL/min。
- VI. 活動性肝病和懷孕。



9. Dabigatran 75mg (Pradaxa 75mg)

10. 用於靜脈血栓高危險病患，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)。

(1) 須符合下列條件之一：

- I. 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。
 - II. 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。
- (1) 限用 75mg，每日至多二粒，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。

(2) 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 30mL/min。
- VI. 活動性肝病和懷孕。

11. 治療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) 接受至少 5 日注射型抗凝血劑治療後，開始每日兩次，每次限 150mg 以下，持續治療 6 個月。

