



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 10, 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
◆ 2019 年 02月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 治療新知	p.02
醫藥專欄：PARP Inhibitors 標靶藥物應用於卵巢癌治療新知 ...	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 治療新知

王子宸 藥師 撰稿

前言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) · 屬於間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的一種，ILD 是一種由於藥物、粉塵或不明原因造成肺部間質發炎的疾病總稱，而 IPF 則為其中發生率最高的一種。IPF 俗稱菜瓜布肺，其得名自患者的肺部電腦斷層掃描影像如同菜瓜布上的纖維般呈現一絲一絲狀，是一種致命的慢性疾病，目前發病原因不明，在台灣的盛行率為每十萬人中約 0.6 到 1.4 人之間，較歐美盛行率低。近幾年特發性肺纖維化在胸腔醫學界受到高度關注，2018 年由美國胸腔科學會、歐洲呼吸疾病學會、日本呼吸疾病學會以及拉丁美洲胸腔科學會共同制定特發性肺纖維化的診斷標準：(1) 需排除其他已知間質性肺病的原因。(2) 利用高解析率電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography, HRCT) 檢測出典型間質性肺炎特徵。(3) 外科活體檢驗與 HRCT 結果共同判斷。而 2018 年的治療指引有針對臨床診斷的詳細內容做出更新，詳列於下表一^[1]。患者典型症狀有呼吸不順、喘鳴、乾咳及呼吸急促等呼吸道症狀，但由於這些症狀較容易誤診為其他呼吸相關疾病，因此常延誤治療先機。IPF 目前沒有確切的病因，只能推測大概與基因、吸菸、胃食道逆流及暴露在危險因子場所等有關。此類疾病患者的肺功能常在幾年內就下降，死亡率甚至比癌症還高，在台灣患者確診為 IPF 後平均存活期約為 8-10 個月^[2]。

表一：新舊 Guideline 差異

Guideline	2018 Guideline		2011 Guideline
依 HRCT 分類患者	1.Probable UIP 2.Indeterminate UIP 3.Alternative UIP	UIP	未詳細區分
肺泡灌洗液分析	建議執行	不建議執行	大部分患者不適用，少部分患者適用。
手術肺組織切片	建議執行	不建議執行	符合 UIP 者不建議執行
支氣管肺切片	未評論	不建議	未提及
支氣管 cryobiopsy	未評論	不建議	未提及
藥物及環境因素考量	建議詳細考量用藥以及在住家、工作場所或其他地方所接觸的環境因素來排除其他 ILD 病因		診斷 IPF 需排除其他造成 ILD 的原因
血清學檢查來排除結締組織疾病	建議施行血清學檢驗來排除其他造成 ILD 的結締組織疾病		診斷 IPF 需排除其他造成 ILD 的原因
跨科別討論	建議跨科別討論		建議跨科別討論
血清生物標的	不建議測血清中 MMP-7 · SPD · CCL-18 或 KL-6 來鑑別 ILD		未提及

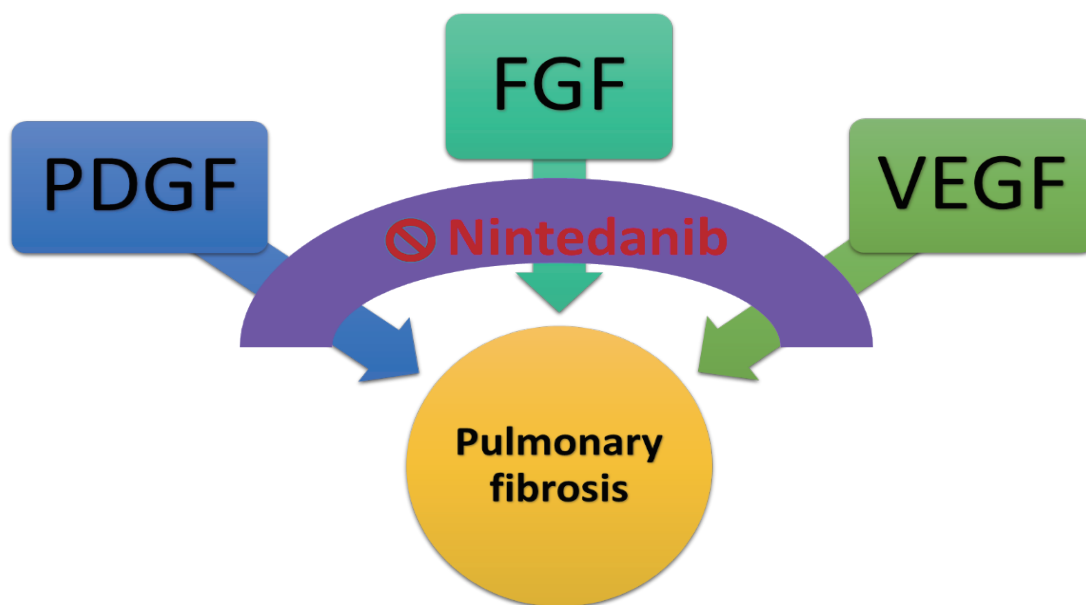
*UIP: usual interstitial pneumonia(尋常性間質性肺炎)



IPF 的藥物治療

過去治療 IPF 大多會針對症狀、抑制發炎以及免疫抑制的方向給予藥物，傳統上會給予 warfarin、imatinib、prednisone、azathioprine、acetylcysteine、ambrisentan、sildenafil、macitentan、bosentan 等，但由於效果不佳因此目前皆已不再建議這些藥物的使用，而目前最新治療指引建議使用三種藥物，包含兩種抗纖維的藥物 nintedanib (Ofev[®])、pirfenidone (Pirespa[®])，以及針對此類病人因為長期食道組織發炎而引起胃食道逆流的制酸劑^{[3][4]}。

Nintedanib (Ofev[®]) 的作用機轉是抑制多種酪胺酸激酶接受體 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 和非酪胺酸激酶接受體 (nRTKs)，其中 RTKs 包含血小板衍生生長因子受體 α 和 β (platelet-derived growth factor receptor α & β , PDGFR α & β)、纖維母細胞生長因子受體 1~3 (fibroblast growth factor receptor 1~3, FGFR1、FGFR2、FGFR3)、血管內皮生長因子受體 1~3 (vascular endothelial growth factor receptor 1~3, VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3) 及似 Fms 酪胺酸激酶 3 (Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)，研究發現 FGFR、VEGFR、PDGFR 在 IPF 的致病機轉中占一席之地，nintedanib (Ofev[®]) 透過競爭性吸附在上述受體的 adenosine triphosphate (ATP) 結合位置，可以阻斷纖維母細胞的生理訊號傳遞等導致 IPF 的重要機轉 (圖一)。目前院內有的規格是 150mg/cap，治療 IPF 的劑量與用法詳見 (表二)。目前針對腎功能不佳的患者並無相關的建議調整劑量。使用期間應該監測肝功能，當肝指數上升超過正常值三倍但不超過五倍時，可以暫停治療或是調降劑量為 100mg Q12H，當肝指數回復，暫停治療者可以從 100mg Q12H 開始使用，並且可與調降劑量者一樣逐漸調升回 150mg Q12H^[5]。

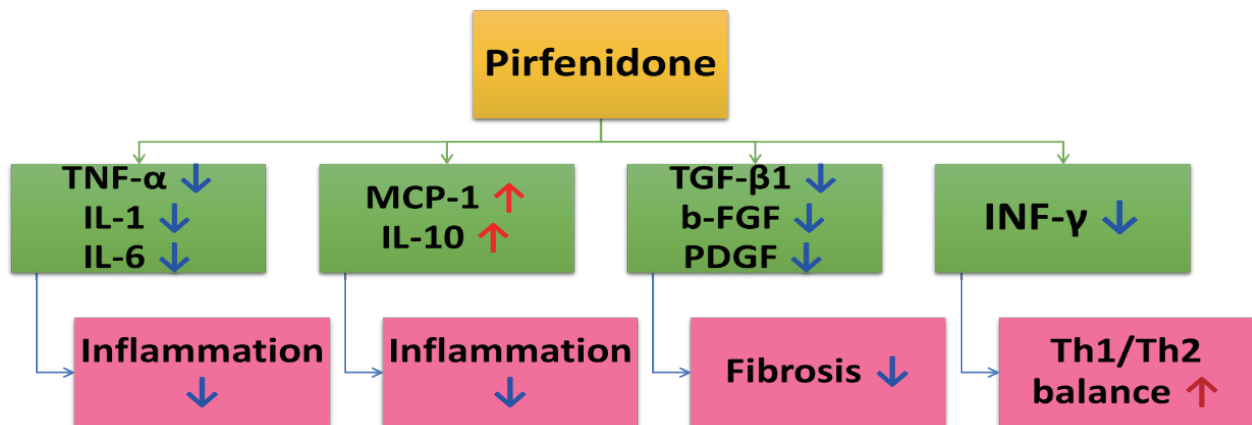


圖一：Nintedanib 作用機轉

Pirfenidone (Pirespa[®]) 的作用機轉則是抑制發炎物質 cytokine (tumor necrosis



factor- α 、interleukin-1、interleukin-6 等)、促進抗發炎 cytokine (interleukin-10) 產生，並抑制 interferon- γ 減少程度進而改善 T 細胞的 Th1/Th2 平衡，使其偏向 Th2 型，同時抑制纖維化相關因子 transforming growth factor- β 、fibroblast growth factor-basic 及 platelet-derived growth factor 的產生和膠原蛋白的形成，透過上述機轉達到抑制纖維化的作用 (圖二)。目前院內有的品項是 200mg/tab，治療 IPF 的劑量與用法詳見 (表二)。使用上需要監測肝指數，當肝指數上升超過正常值三倍但不超過五倍時，可以考慮暫時停用或是調降劑量，等到肝指數回復正常可再重新開始用藥或調升劑量，但若伴隨黃疸症狀則須立刻停止治療。若肝指數上升超過正常值五倍，需要立刻停止使用。



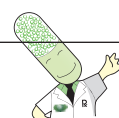
圖二：Pirfenidone 作用機轉

副作用及注意事項

Nintedanib (Ofev[®]) 根據其作用機轉 (抑制 VEGFR) 推論，可能會增加出血風險，針對已知有出血風險的病人，僅可在預期效益遠超出可能之風險的情況下，方可使用 nintedanib (Ofev[®]) 治療。Nintedanib (Ofev[®]) 亦可能會增加胃腸穿孔的風險，使用於治療最近曾進行腹腔手術、先前有憩室病病史或併用皮質類固醇或 NSAIDs 治療的病人時，應小心。針對出現胃腸穿孔的病人，應停用^[5]。Pirfenidone (Pirespa[®]) 常見的副作用為光敏感反應及皮疹，如發現發疹、搔癢等皮膚異常時要迅速與醫師連絡，有些光敏感反應及皮疹的案例可能需要調整劑量或暫時停藥治療。另外，pirfenidone (Pirespa[®]) 可能會有發生機率不明之顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少之副作用，故應定期做血液檢查並小心觀察，若有異常情形時，請中止投與，並做適當處理。藥物比較如 (表二)^[6]。

表二：藥物比較表

藥品	Nintedanib (Ofev [®])	Pirfenidone (Pirespa [®])
機轉	抑制 RTKs	綜合抗發炎及抑制纖維化相關因子
規格含量	150mg/cap	200mg/tab
劑量	150mg Q12H	200mg TID 持續兩周，第三、四周 400mg TID，第五周後 600mg TID，可視病況調整劑量



極量		300mg/day	1800mg/day
肝功能不佳調整劑量		Child-Pugh class A : 100mg Q12H Child-Pugh class B or C : 不建議	Child-Pugh class A or B : 降低維持劑量 Child-Pugh class C : 不建議使用
懷孕 / 哺乳		不可懷孕 / 不可哺乳	不可懷孕 / 不可哺乳
常見副作用		腹瀉 (62%) · 噁心 (24%) · 肝指數上升 (14%) · 出血風險 (10%)	光敏感 (51.4-52.7%) · 疲倦 (22-26%) · 紅疹 (29-30%) · 噁心 (33-36%) · 腹瀉 (22-26%)
藥物動力學	吸收	(1) 2-4 小時達到最高血中濃度 (2) 飯後使用血中濃度較高	(1) Cmax 及 AUC 與劑量成正比 (2) 建議飯後投與
	分布	主要分布在血漿中	主要分布在器官中
	代謝	肝臟 CYP3A4 為主要代謝酵素	肝臟 CYP1A2 為主要代謝酵素
	排除	半衰期 9.5 小時	半衰期 4-7 小時
監測		監測肝功能	監測肝功能

IPF 藥物相關臨床研究

在針對 nintedanib (Ofev[®]) 療效的研究 INPULSIS-1、2 中，nintedanib (Ofev[®]) 可以顯著延緩肺功能用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的下降，並可以降低急性惡化的風險^[7]。而在針對 pirfenidone (Pirespa[®]) 療效的研究 ASCEND 中，pirfenidone (Pirespa[®]) 可以顯著延緩 FVC 下降及降低死亡率^[8]。在一篇 2017 年 7 月發表在美國胸腔科學會的期刊文章指出，nintedanib (Ofev[®]) 對於抑制纖維化基因的表現以及膠原蛋白的形成上比 pirfenidone (Pirespa[®]) 更加有效果^[9]。目前沒有兩個藥物直接的療效對比，但可以透過個別對安慰劑的數據來做出間接性的比較。在第一年肺功能下降 10% 的統計，pirfenidone (Pirespa[®]) 對安慰劑的勝算比 (odds ratio, OR) 是 0.58，而 nintedanib (Ofev[®]) 對安慰劑的 OR 是 0.65。在 52 周死亡率的部分，pirfenidone (Pirespa[®]) 對安慰劑的 OR 是 0.52，nintedanib (Ofev[®]) 對安慰劑的 OR 是 0.7。由上述兩個統計值間接比較結果可以推知 pirfenidone (Pirespa[®]) 在 IPF 患者肺功能的維持以及死亡率方面都較為優秀^[10]。臨床上的選擇大多以病人為出發點來做考量，例如病人的藥物副作用耐受性、服用頻率的順從性或是是否長從事戶外活動的光敏感性等來選擇藥物。此類藥品由於是延緩肺纖維化的進程，因此在病程越早期開始使用，對患者的病況以及生活品質的改善越好^[11]。

IPF 藥物健保給付規定

目前兩者在台灣健保給付的規定：(1) 需檢附肺部 HRCT 影像檢查。(2) 經專科醫師確診為特發性肺纖維化後，病人 FVC 在 50~80% 之間。(3) 停止治療條件：在持續使用 nintedanib 或 pirfenidone 的期間內，若病人肺功能出現惡化（經確認病人的用力肺活量預測值降低 10% 或以上情況發生時），應停止使用。(4) 需經事前審查核准後使用，每 24 週需檢送評估資料再次申請。(5) Nintedanib 與 pirfenidone 不得同時併用^[12]。



結論

此類疾病由於不容易鑑別診斷，因此常常延誤患者就醫時機，在現在醫學發展下，各國醫學會聯合建立起診斷標準，為的就是讓患者能夠盡早使用藥品以延緩疾病進程。nintedanib(Ofev[®]) 以及 pirfenidone(Pirespa[®]) 的發現讓此類疾病的治療向前邁進一大步，但絕不僅僅於此，目前有許多新藥已經結束臨床試驗等待發表，也有許多舊藥在嘗試新用，相信未來能有更多的藥物可以針對此類疾病進行治療。

參考資料

1. Ganesh R, Martine R-J, Jeffrey L. M et.al: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis -An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Thoracic Society Documents 2018
2. 王鶴健。特發性肺纖維化的新進展 (上)。防癆雜誌 2015；秋季號；15-21
3. Ganesh R, Bram R, Yuan Z et.al: New Guidelines for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Released by Leading Respiratory Societies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015；192 (2)
4. Amanda M K Godfrey, MD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines [Medscape]. Retrieved on Jan 2019
5. 劉玉琴、吳求珍。Nintedanib 治療原發性肺纖維化。藥學雜誌 2015；Vol.31, No.2；38-42
6. Nintedanib(Ofev[®]) 仿單，Pirfenidone(Pirespa[®]) 仿單
7. Harold R.C, Luca R, Dong SK et.al: Acute Exacerbations in the INPULSIS Trial of Nintedanib In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. European Respiratory Journal 2017;49
8. Talmadge E.K, Williamson Z.B, Soccoro C-B et.al: The ASCEND Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2014;189:A6602
9. Larissa K, Yoshihiro I, Michaela A et.al : A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone. Inhibition of Collagen Fibril Assembly, American Thoracic Society Journal 2017, Jul 01；vol.57, No.1
10. Kelly F, Rachael M, Julie G et.al: Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. Journal of Managed Care&Specialty Pharmacy 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16
11. Talmadge E.K, MD. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, [UpToDate], updated: Nov 19, 2018. Retrieved on DEC, 2018
12. 衛生福利部中央健康保險署 (2019)·藥品給付規定·取自
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979



PARP Inhibitors 標靶藥物應用於卵巢癌治療新知

洪培原 藥師 撰稿

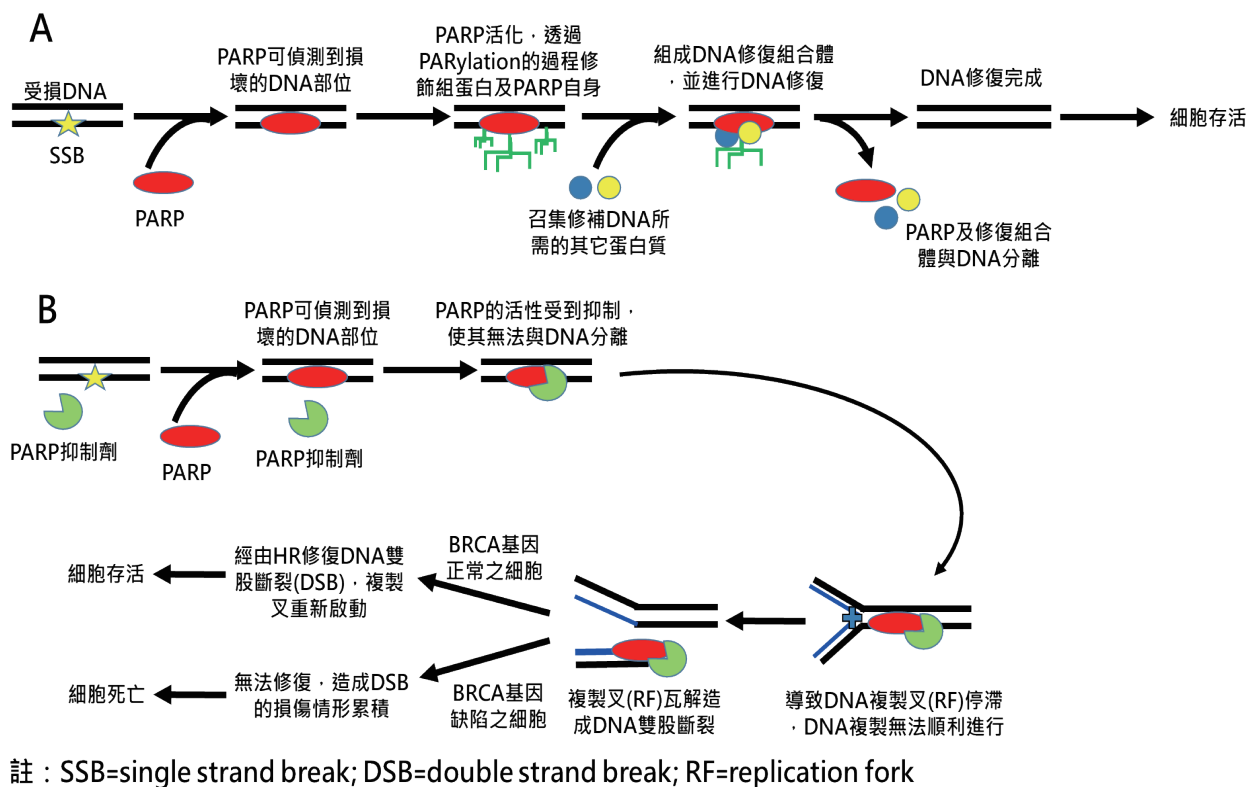
前言

根據衛生福利部最新公布 2016 年女性癌症統計資料，國人卵巢癌發生率為每十萬人有 9.2 人，較 2015 年略為上升 0.2 人，在女性所有癌症發生率中排名第七。而在女性全癌症死亡率方面，卵巢癌死因排第七名，超越子宮頸癌^[1]。卵巢癌初期的症狀不多，大多數症狀會被誤以為是腸胃問題而導致治療延誤先機，等卵巢癌發展到後期，當腫瘤變大而壓迫到大腸或周邊器官，造成便秘或腹瀉等情形，此時就醫發現癌症多以進展至三、四期了^[2]。卵巢癌的存活率依分期而有所差距，第一期的患者五年存活率可達 80%，但第三、四期的患者五年存活率僅剩下一半約為 40%。卵巢癌的發生與基因突變息息相關，根據統計，BRCA1 基因突變者有 28~44% 機率罹患卵巢癌，而 BRCA2 基因突變者則有 27% 的機率，其他相關危險因子則包括停經後的賀爾蒙治療、服用排卵藥物及肥胖症等等^[3]。針對卵巢癌的治療，早期患者大多以手術為主、化療為輔，而晚期患者則以化療為主。化療藥物第一線首選為含鉑類藥物，例如 :cisplatin, carboplatin 等，但由於卵巢癌的復發率高，因此復發後的藥物選擇便成為科學家熱切研究的方向，而近幾年最新的藥物機轉當屬於 PARP inhibitors^[4]。

新興抗癌機轉 PARP Inhibitors

最新的癌症治療思維是利用「合成致死」(synthetic lethality) 的概念。合成致死的概念簡單來說，就是細胞內有兩種基因，其中一種若產生突變並不會導致個體死亡，但是若兩者同時產生突變則個體就會死亡，而這個觀念被應用在抗癌藥物上，其中最著名的當屬 BRCA 與 PARPi (poly ADP-ribose polymerase inhibitor)。基因的修補主要有兩種路徑，一種是透過同源重組修復 (homologous recombination,HR) 進行精準無誤的雙股 DNA 修復，或是利用 PARP 這種激酶，透過鹼基切除的方式來修復單股 DNA。BRCA 基因即是 HR 過程的重要基因，若是突變則無法修復 DNA 因而導致癌症的發生，而在癌細胞接受化學療法時，有些癌細胞會透過 PARP 的修復機制來逃過毒殺，因此 PARP inhibitors 便是用來阻斷此一修復路徑，造成癌細胞內堆積過多 DNA 損傷而死亡 (圖一)^[5]。因此使用這類藥物的前提是必須經過基因篩檢確認 BRCA 基因有突變產生，這些患者在治療選擇上就可受惠於此類藥品^[6]。





圖一 .PARPi 作用機轉圖

PARP Inhibitors 藥物介紹

目前已經美國FDA核准上市的藥物有四個，olaparib (Lynparza[®])、rucaparib (Rubraca[®])、niraparib (Zejula[®]) 以及 talazoparib (Talzenna[®])，而目前台灣有藥輸字號的只有 olaparib (Lynparza[®])，因此特別著重在此藥的介紹。

Olaparib (Lynparza[®]) 的適用對象為先前對含鉑藥物有反應而卵巢癌復發的患者，目前有兩種劑量可供選擇，分別是 100mg 及 150mg 的錠劑。使用劑量是 300mg BID，若無法耐受副作用時，可調整劑量為 250mg BID，若仍無法耐受則調整為 200mg BID。腎功能在 CCr:31-50mL/min 之間需要調整劑量，更改為 200mg BID 使用，腎功能在 CCr:30mL/min 以下或是洗腎患者目前尚無劑量調整的建議。不需依照肝功能調整劑量^[7]。

副作用與注意事項

Olaparib (Lynparza[®]) 使用時若發生肺炎、急性骨髓性白血病或骨髓增生不良症候群，則需停藥；孕婦禁止服用且禁止哺乳。盡量避免與影響肝臟代謝酵素 CYP3A 的藥物一起服用，若與強效 CYP3A 抑制劑同時使用，需要減少劑量以避免劑量過高，使用劑量更改為 100mg BID。若與中效 CYP3A 抑制劑同時使用，劑量則更改為 150mg BID。Olaparib (Lynparza[®]) 的藥品使用整理以及藥物動力學合列於下 (表一)^[8]。



表一 .PARP 藥品使用整理與藥物動力學

Olaparib (Lynparza®)	
規格含量	100mg, 150mg/tab
適應症	對含鉑藥物有反應且 BRCA 突變的卵巢癌復發患者
正常劑量	300mg BID
腎功能調整	CCr:30-50 mL/min: 200mg BID
肝功能調整	無
常見副作用	疲倦，頭痛，頭暈，皮膚癢，低血鎂，噁心
監測	1. 急性骨髓性白血病 2. 骨髓增生不良 3. 肺炎
哺乳 / 懷孕	不可
藥物動力學	吸收 1. 生體可用率 77% 2. Tmax: 1-3 小時 3. 達到穩定濃度需 3-4 天
	分布 1. 82% 與蛋白結合 2. Vd: 158L
	代謝 CYP3A4/5
	排除 1. 半衰期 14.9 小時 2. 44% 由尿液排除，42% 由糞便排除

臨床研究

SOLO-1 是針對 olaparib (Lynparza®) 的 phase 3 臨床研究，用來評估 olaparib 當作維持性治療的效果，收錄的病人必須有 BRCA1/2 的基因病理突變且對含鉑藥品有反應之第三、四期復發卵巢癌患者，並隨機分派接受 olaparib (Lynparza®) 或是安慰劑治療，共收錄 391 位病人為期三年的研究，主要療效指標是疾病無惡化存活期 (progression free survival, PFS)。結論顯示 olaparib (Lynparza®) 相較於安慰劑能夠降低 70% 的疾病惡化或是死亡的風險，在疾病無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 則較安慰劑組高了 27 個月^[9]，整體而言顯示藥物能有效減少疾病進行或是死亡。

在藥物合併治療方面抗癌新熱門組合 PD-1/PD-L1 聯合 PARP 抑制劑，以 durvalumab (Imfinzi®) + olaparib (Lynparza®) 治療卵巢癌，根據 MEDIOLA 試驗 II 期臨床試驗，收錄的患者為曾接受過治療且 BRCA 突變的第三、四期卵巢癌患者共收錄 32 位病患，在前四周使用 olaparib (Lynparza®) 單獨治療，後併用 PD-L1 抑制劑 durvalumab (Imfinzi®) 直到 28 周，結論顯示使用合併此兩種藥物治療第三、四期復發性卵巢癌患者效果相當顯著，其客觀緩解率 (overall response rate, ORR) 達到 71%^[10]。

結語

此類藥物相當新穎，自從 2014 olaparib (Lynparza®) 取得美國 FDA 上市資格以後，陸續續越來越多此類機轉的藥物上市，尚在臨床階段的也有許多，此類藥物也積極申請其他



癌症的適應症，相信未來可以看到更多此類藥物應用在各種癌症的治療上，為癌症病友帶來更多更好的治療選擇。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署 (2018)·2016 年癌症登記報告 https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/10232/File_11658.pdf
2. 台灣癌症防治網·認識卵巢癌 <http://web.tccf.org.tw/lib/addon.php?act=post&id=1201>
3. 全民健康基金會 (2018)·卵巢癌怎發現？怎治療？ <https://www.twhealth.org.tw/journalView.php?cat=1&sid=6&page=1>
4. 台灣婦癌醫學會 (2018) · 卵巢癌 http://www.tago.org.tw/news2_detail.asp?NewsID=106#case04
5. Livraghi L. BMC Medicine 2015; 13:188.
6. 冀宏源 (2018) 。癌症精準治療 - 偵測同源重組基因修復能力的新進展 <http://www.tpms.org.tw/2018/02/26/brca/>
7. UpToDate: olaparib (Lynparza®) Drug information
8. Olaparib (Lynparza®) 藥品仿單
9. Kathleen M, Nicoletta C, Giovanni S et.al: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine 2018; 379:2495-2505
10. Yvette D, Maja D.J, Hong S.H et.al: An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). SGO Annual Meeting on Women's Cancer 2018



全民健保藥品給付相關規定異動(107年12月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 12 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Trifluridine/tipiracil (Lonsurf)

Regorafenib (Stivarga)

抗疱疹病毒劑

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Trifluridine/tipiracil (Lonsurf) :

1. 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 RAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。
2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。
3. 本藥品不得與 regorafenib 併用。

二、 Regorafenib (Stivarga) :

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC) : (略)
2. 胃腸道間質瘤 (GIST) : (略)
3. 本藥品不得與 trifluridine/tipiracil 併用。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、 抗疱疹病毒劑 - 全身性抗疱疹病毒劑

1. Acyclovir :

- (1) 使用本類製劑，除 400mg 規格量口服錠劑外，應以下列條件為限：

I. -X.(略)

- (2) 其中 I 與 VI 應優先考慮注射劑型的 acyclovir。疱疹性腦炎得使用 14 至 21 天。

- (3) 使用 acyclovir 400mg 規格量口服錠劑除用於前述 (1) X . 外，療程以 7 天為限。

2. Famciclovir ; valaciclovir : (略)

3. Acyclovir、famciclovir 及 valaciclovir 除上述特別規定外，使用療程原則以 10 天為限，口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。



全民健保藥品給付相關規定異動(108年01月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 01 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Docetaxel

Etanercept (Enbrel) 、 Adalimumab (Humira) 、
Tocilizumab (Actemra)
Abatacept (Orencia IV)
Daclatasvir (Daklinza) 及 asunaprevir (Sunvepra)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (Viekirax) 及 dasabuvir (Exviera)
Elbasvir/grazoprevir (Zepatier)
Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni)
Sofosbuvir (Sovaldi)
Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

三、 [Docetaxel](#)：

4. 乳癌 (略)
5. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。
6. 前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。
7. 頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。
8. [胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。](#)

免疫製劑 Immunologic agents

一、 Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab(如 Humira)；tocilizumab (如 Actemra)：兒童治療部分

1. Etanercept 限使用於 4 歲 (含) 以上的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 2 歲 (含) 以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。tocilizumab 限使用於 2 歲 (含) 以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。
2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
3. [年齡大於 18 歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療 \(8.2.4.2 \) 規定申請。](#)
4. 需事前審查核准後使用。
5. -7. (略)



二、 Abatacept 靜脈注射劑 (如 Orencia IV) : 用於幼年型慢性關節炎治療部分

1. 給付條件 :

- (1). 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑 (如 etanercept) 治療 , 但未達療效或無法耐受之 6 歲 (含) 以上 有幼年型慢性關節炎之兒童患者。
- (2). 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏 , 或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外) 。
2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
3. 年齡大於 18 歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情 , 改依成人治療 (8.2.4.2) 規定申請。
4. 需經事前審查核准後使用 : (略)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、 Daclatasvir (如 Daklinza) 及 asunaprevir (如 Sunvepra) :

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. Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月 (或 HCV RNA 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 1b 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 Fibrosis-4 (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 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$
3. 使用前應檢測血液病毒非結構性蛋白 5A 處 (NS5A) 不具抗藥性病毒株者方可使用。
4. 每人給付療程 24 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。~~
5. 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、 Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (如 Viekirax) 及 dasabuvir (如 Exviera) :



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. Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月 (或 HCV RNA 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. 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。
 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。

三、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 (或 HCV RNA 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) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/se}$
 - 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. 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。
 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。



四、 Sofosbuvir/ledipasvir (如 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 (或 HCV RNA 陽性超過六個月)、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 2 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) ≥ 9.5 Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≥ 1.81 m/sec。~~
 - II. ~~Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。~~
- (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：(略)

五、 Sofosbuvir (如 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 (或 HCV RNA 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。

六、 Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret)：

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 (或 HCV RNA 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、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 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. 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) 未曾接受治療之基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型患者：(略)
 - (2) 曾接受 interferon 或 pegylated interferon 治療，或 sofosbuvir 及 ribavirin 合併治療之患者：(略)
 - (3) 曾接受含 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療之基因型第 1 型患者：(略)

