



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 12, No. 06

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
◆ 2021 年 12月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：中重度紅斑性狼瘡新機轉新藥—Anifrolumab-fnia ...	p.02
醫藥專欄：Belimumab (Benlysta®) 在狼瘡性腎炎的使用	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



中重度紅斑性狼瘡新機轉新藥—Anifrolumab-fnia

王芷翎 藥師 撰稿

前言

紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一種慢性的自體免疫疾病，形成原因仍未明確。患者自身免疫系統異常，無法分辨本身細胞與外來入侵者，因此攻擊全身任意器官而造成發炎。在北美、南美、歐洲和亞洲，估計發病率為每 100,000 人中 1 至 25 人^[1]。一般來說，多數病人會使用 hydroxychloroquine 治療，可搭配非類固醇抗發炎藥物 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID) 或類固醇治療；視病況可能會使用免疫抑制劑如 methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil、cyclophosphamide……等等。長期使用類固醇可能會對許多器官產生不良影響，因此不建議長期使用，而免疫抑制劑有助於逐漸減少類固醇的使用，並防止疾病復發。在免疫抑制劑上的選擇主要取決於疾病嚴重度、患者年齡、生育能力、安全性、價格。由於此類藥物會較廣泛地在分裂旺盛的細胞上產生作用，也因此副作用相較於專一性較高的生物製劑來得多。生物製劑中包含專一對抗 B 細胞的單株抗體，如 belimumab、rituximab，可減少不必要的副作用。但其對於不同類型的紅斑性狼瘡在使用上仍有限制，如 belimumab 尚未在有嚴重腎臟疾病或中樞神經性疾病的 SLE 患者中進行評估^[2]，在上述情形下並不建議使用。在藥品日新月異的環境下，於今年（2021 年）8 月，阿斯特捷利康 (AstraZeneca, AZ) 宣布 anifrolumab-fnia 獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 批准，用於治療接受標準療法的中、重度全身性紅斑狼瘡，本文將介紹關於 anifrolumab-fnia 之機轉、藥物資訊及注意事項。

藥物之作用介紹

Anifrolumab-fnia 為一種 IgG1 κ (human immunoglobulin gamma 1 kappa) 人類單株抗體^[3]，會選擇性地結合到 Type-I IFN receptor (IFNAR)，抑制訊號傳導並導致其活性受阻^[4]。Type-I IFN 是在病毒入侵時產生的一種細胞激素 (cytokine)，IFNAR 和未受感染的細胞結合後，會經由一連串的訊息傳導來活化激酶與轉錄因子引發免疫反應，使漿細胞分化及活化 T 細胞，達到干擾病毒複製的目的。因此 anifrolumab-fnia 的主要作用為抑制 Type-I IFN 的活性，藉此降低 SLE 患者的免疫反應。

干擾素分為 I 型或 II 型。Type-I IFN 可再細分為 13 種不同的亞型，且具有結構同源性。其中包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、IFN- ϵ 、IFN- κ ……等等。所有 Type-I IFN 都結合一個共同的細胞表面受體，稱之為 Type-I IFN receptor (IFNAR)。病毒感染引起 Type-I IFN 的產生，其與 IFNAR 作用後誘導 IFN-stimulated genes (ISG)，這些基因抑

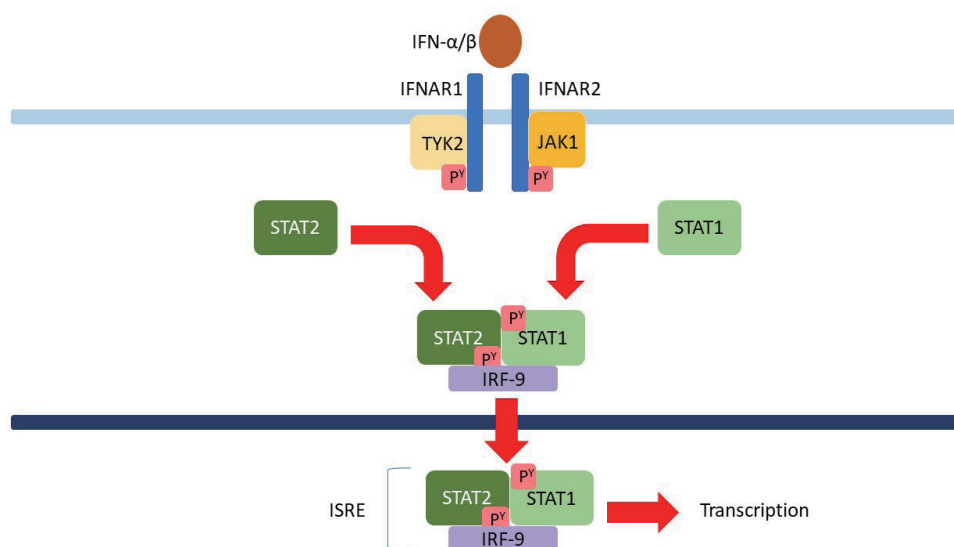


制病毒複製並活化自然殺手 (natural killer) 細胞。除了在先天免疫中的功能之外，Type-I IFN 亦透過增加 MHC-I (Major Histocompatibility Complex Class-I) 來促進抗原的呈現，並活化 T 細胞及樹突細胞以調節免疫反應。^[5]

Type-I IFN receptor 具有多鏈結構，至少由兩個不同的亞基組成：IFNAR1 和 IFNAR2。IFNAR1 與 IFNAR2 的亞基分別與 Tyrosine Kinase-2 (TYK2) 和 JAK1 組成相關。Type-I IFN 與 IFNAR 的結合導致 JAK1 和 TYK2 快速磷酸化和活化，進而調節 STAT 的活化。被活化的 STAT 包括 STAT1、STAT2、STAT3 和 STAT5，這些 STAT 的活化是對應不同 Type-I IFN 的反應。在被 JAK 磷酸化後，活化的 STAT 形成同源二聚體或異源二聚體，它們轉移到細胞核並透過結合 ISG 啟動子中的特定位置來啟動轉錄。Type-I IFN 誘導的重要轉錄複合物是 ISGF3 (ISG Factor-3)，由活化的 STAT1、STAT2 以及不進行磷酸化的 IRF9 組成。ISGF3 是唯一結合特定元件的複合物，稱為 ISRE (IFN-Stimulated Response Elements)，這些元件存在於某些 ISG 的啟動子中，從而啟動它們的轉錄 [5]，如下圖一。

其實已在 40 年前觀察到 SLE 患者血清中 IFN 濃度升高，後來被確定為 Type-I IFN。當發展出全基因組表現分析時，發現 50%–75% 的成年患者和高達 90% 的 SLE 兒童表現出 Type-I IFN 調節基因的表現增加。與老年患者相比，年輕患者俱有更顯著的 IFN 活性。此外，SLE 疾病活動的程度與 IFN- α 濃度及 IFN 基因表現強度相關。在 SLE 患者中觀察到的 IFN 特徵可能對應於更多的 IFN 類型，而不僅僅是 IFN- α ，但 Type-I IFN 似乎是最重要的。SLE 患者的許多表徵和症狀與 IFN 增加有關。急性病毒感染的一般症狀，如肌肉和關節疼痛、頭痛、胸膜炎、疲勞和發燒，也都與 Type-I IFN 相關^[6]。

圖一：干擾素訊息傳遞路徑



藥物動力學

Anifrolumab-fnia 的藥物動力學在成年 SLE 患者中進行了研究，其中靜脈給藥劑量為每 4 週一次 100 至 1000 mg，而健康志願者以單劑量靜脈給藥 300 mg。Anifrolumab-fnia 在 100 mg 至 1000 mg 的劑量範圍內表現出非線性藥物動力學，測量 AUC 時發現劑量的增加較線性相關比例更高。在每 4 周靜脈給予 anifrolumab-fnia 300 mg 後，於第 85 天達到穩定期。Cmax 和 Ctrough 的 accumulation ratio 分別約為 1.36 和 2.49。注入體內之分布體積約為 6.23 公升，身體總清除率為 0.193 L/day。像是 anifrolumab-fnia 這種 IgG1 單株抗體的清除主要透過異化作用，不會經過肝臟代謝或腎臟清除^[7]。

臨床研究說明

在三項為期 52 週的治療期以隨機、雙盲與加入安慰劑為對照組的研究中 (Trial 1, Trial 2, Trial 3) 評估了 anifrolumab-fnia 的安全性和有效性。收錄患者的標準如下：根據美國風濕病學會 (American College of Rheumatology) 分類準則，患者被診斷為 SLE；所有患者均 ≥18 歲且患有中度至重度疾病；SLEDAI-2K (Erythematosus Disease Activity Index 2000) 評分 ≥ 6 分；由 BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 評估的器官指數；以及 Physician's Global Assessment (PGA) 評分 ≥ 1 分，且有在接受類固醇或抗瘡藥、免疫抑制劑……等至少一種治療。而患有活動性嚴重狼瘡性腎炎或精神性狼瘡的患者被排除在外。在臨床試驗期間，患者持續以穩定劑量接受原有的治療，除了類固醇會逐漸減少劑量。此外，患者也不能使用生物製劑和 cyclophosphamide 作為治療。曾接受過生物製劑治療的患者在納入試驗前，須經過至少 5 個半衰期的清除時間。這三項試驗均在北美、歐洲、南美和亞洲進行。三項試驗的試驗終點和結果如下表一。在這些試驗中，與安慰劑相比，較多接受 anifrolumab-fnia 治療的患者在整個器官系統（包括皮膚和關節）的整體疾病活動率減少 (BICLA response)，口服類固醇的使用劑量也持續減少^[6,7]。

表一：試驗差異與結果

	Trial 1 (N = 305)		Trial 2 (N = 457)		Trial 3 (N = 362)	
主要終點	SRI-4、BICLA response		SRI-4		BICLA response	
次要終點			類固醇劑量的減少 SLE 在皮膚方面的改善 年度復發率 BICLA response		類固醇劑量的減少 SLE 在皮膚方面的改善 年度復發率 SRI-4	
組別	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=99)	Placebo (N=102)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=184)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=182)
BICLA 反應率						



人數， n (%)	54 (54.6)	27 (25.8)	85 (47.1)	55 (30.2)	86 (47.8)	57 (31.5)
統計差異 (95% CI)	28.8 (15.7， 41.9)		17.0 (7.2， 26.8)		16.3 (6.3， 26.3) p-value = 0.001	
SRI-4 反應率						
人數， n (%)	62 (62.8)	41 (38.8)	88 (49.0)	79 (43.0)	100 (55.5)	68 (37.3)
統計差異 (95% CI)	24.0 (10.9， 37.2)		6.0 (-4.2， 16.2)		18.2 (8.1， 28.3)	

Trial 1 為 phase 2 的試驗，試驗結果在各個臨床試驗終點中顯示了 anifrolumab-fnia 的療效，包含 Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) 和 British Isles Composite Lupus Assessment (BICLA)。然而，在 Trial 2（第一個 3 期試驗）中的主要終點—SRI-4 並未有顯著的差異。因此在 Trial 3（第二個 3 期試驗）中，使用 Trial 2 的次要終點—BICLA response 作為主要終點^[7,8]。

相較於 Trial 2，在 Trial 3 中有五個關鍵的次要終點在多方比較後進行了調整：具有高度 interferon 基因表現的患者之 BICLA response、類固醇劑量的減少（從 10 mg 以上降至 7.5 mg 以下）、中重度嚴重病人 (CLASI>10, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index，測量皮膚疾病嚴重程度，從 0 到 70) 在第 12 周減少 50% 以上、有 6 個以上的腫脹和壓痛關節的數量減少 50% 以上、第 52 周的年度發作率與先前的差異。而未進行調整的次要終點為 SRI-4^[7,8]。

在安全性的評估中主要觀察不良事件和生命徵象。其中不良事件包括嚴重感染、伺機性感染、過敏反應、癌症、帶狀皰疹、肺結核、流感、非 SLE 相關的血管炎以及心血管事件。特別注意的不良反應為帶狀皰疹，在 anifrolumab-fnia 組中有 7.2% 及安慰劑中有 1.1% 的患者發生。而所有帶狀皰疹的病例皆出現在皮膚，並在繼續用藥的情況下消退。接受 anifrolumab-fnia 的患者中有 2.8% 和安慰劑組中 5.5% 發生了嚴重感染^[7]。

在目前的試驗 Trial 3 中，anifrolumab-fnia 的介入使得有 BICLA response 的患者比率高於安慰劑；此外，在五個關鍵次要終點中的其中三個觀察到 anifrolumab-fnia 的治療效果。與接受安慰劑的患者相比，anifrolumab-fnia 組別的患者更可以減少類固醇劑量和皮膚疾病的嚴重程度。然而，在腫脹和壓痛關節數量以及 SLE 年度發作率方面，兩組差異不顯著^[8]。

副作用及注意事項

發生比例最大的不良反應為感染（70%）、上呼吸道感染（34%）、支氣管炎（11%），其他包括：帶狀皰疹（6%）、咳嗽（5%）、惡性腫瘤（1%）及其他輸液相關反應（9%）^[7]。在試驗中，anifrolumab-fnia 增加了發生呼吸道感染與帶狀皰疹的風險。若病人有復發性感染的病史，或有已知的感染風險因子，需權衡使用 anifrolumab-fnia 所帶來的益處與



風險。此外，尚未對 anifrolumab-fnia 與其他生物療法（包括 B 細胞標靶療法）的併用進行研究，因此，不建議將 anifrolumab-fnia 與生物療法聯合使用。在適用族群方面，兒童患者中尚未確立其安全性與有效性，亦不能排除對於胎兒和嬰兒的危害性^[7]。

伍、結語

研究指出先天免疫的異常活化（特別是第一型干擾素）在 SLE 的發病機制中為重要角色。anifrolumab-fnia 的作用機制不同於先前研究的第一型干擾素抗體，因為它阻斷了所有第一型干擾素用於信號傳遞時的受體。具有高度干擾素基因表現的患者接受 anifrolumab-fnia 治療時，觀察到干擾素基因表現的抑制，儘管尚未研究這種效應與臨床療效之間的關聯。在干擾素基因表現較低的患者接受 anifrolumab-fnia 後亦觀察到了臨床療效，但由於這些患者的數量很少，因此需要通過試驗進一步分析 anifrolumab-fnia 對此類患者的影響。anifrolumab-fnia 在上市後，還需要對藥品進行追蹤，監測藥物是否有先前試驗階段未發現的副作用或是不良反應等情況，進行長時間的觀察。在找尋 SLE 新療法的道路上仍然充滿著未知的潛力，希冀未來有更多新藥問世，並確保 SLE 患者能藉此改善生活品質。

陸、參考文獻

1. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2010; 39:257.
2. Product Information: BENLYSTA Powder for Solution for Infusion, belimumab intravenous injection. GlaxoSmithKline, 2012
3. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med 2018;5(1):e000261-e000261.
4. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2017;69:376-386.
5. Nicole A. de Weerd, Shamith A. Samarajiwa, and Paul J. Hertzog. Type I Interferon Receptors: Biochemistry and Biological Functions. Journal of Biological Chemistry. May, 2007; Volume 282 Issue 28 p20045-20784.
6. Lars Rönnblom, Dag Leonard. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. Lupus Sci Med. August, 2019; 10.1136/lupus-2018-000270.
7. Product Information: SAPHNELO(TM) intravenous injection, anifrolumab-fnia intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2021.
8. Eric F. Morand, M.B., B.S., et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2020; 382:211-221.



Belimumab (Benlysta®) 在狼瘡性腎炎的使用

林芷瑜 藥師 撰稿

前言

全身性紅斑狼瘡 (Systemic lupus erythematosus ; SLE) 是一種可能侵犯身體各器官的免疫疾病，而當腎臟侵犯發生時，即稱為狼瘡性腎炎 (Lupus nephritis ; LN)。在全身性紅斑狼瘡的病程中，多達一半的患者最終出現明顯的腎臟侵犯，其中約 10% 進展為末期腎臟病 (ESRD)¹。

多數狼瘡性腎炎是經由尿液檢測異常檢測出的，而最常觀察到的異常是蛋白尿，但不一定會伴有血漿肌酐濃度的升高¹。世界衛生組織在 1982 年將狼瘡性腎炎的病理變化分為六型 (表一)，以期能做為治療與評估的依據。

表一：世界衛生組織 1982 年狼瘡性腎炎分類

Class I	正常腎絲球 (Normal glomeruli)
Class II	純腎膈細胞病變 (Pure mesangiopathy)
Class III	局部腎絲球腎炎 (Focal segmental glomerulonephritis)
Class IV	瀰漫性腎絲球腎炎 (Diffuse glomerulonephritis)
Class V	膜性腎絲球腎炎 (Membranous glomerulonephritis)
Class VI	硬化性腎絲球腎炎 (Advanced sclerosing glomerulonephritis)

目前針對狼瘡性腎炎可使用 Hydroxychloroquine、免疫抑制劑 (例如 Mycophenolate mofetil、Cyclophosphamide 等)、類固醇等進行治療，而部分生物製劑也在進行臨床試驗，以期能達到更有效的治療。

無論任一分類的狼瘡性腎炎其共同的治療目標皆為改善患者腎臟功能，以及降低其蛋白尿。針對 Class III 及 Class IV LN 患者的治療，可分作誘導療法 (Induction therapy；即 Initial therapy)，及維持療法 (Maintenance therapy；即 Subsequent therapy)。誘導療法的常用組合為類固醇合併使用 Mycophenolate mofetil (MMF) 或 Cyclophosphamide，其中 MMF 的建議劑量為每日 2 至 3 克，而 Cyclophosphamide 的注射建議劑量為則可分為 500 mg 每兩周施打或 0.5-1 克/平方公尺體表面積每月施打，或者選擇每天口服 Cyclophosphamide 1-2 mg/kg。而維持療法則建議使用 MMF，針對



對 MMF 不耐受或者有懷孕需求的患者則可以選擇 Azathioprine，若是對兩者皆不耐受時可選擇 Calcineurin inhibitors 如：Tacrolimus 或 Cyclosporine。²⁻⁴

針對純粹 Class V 的患者，比起注射 Cyclophosphamide 或 Calcineurin inhibitors 相對更建議使用 MMF，然而若是對 MMF 不耐受或有禁忌症者，仍可以考慮使用。²⁻⁴

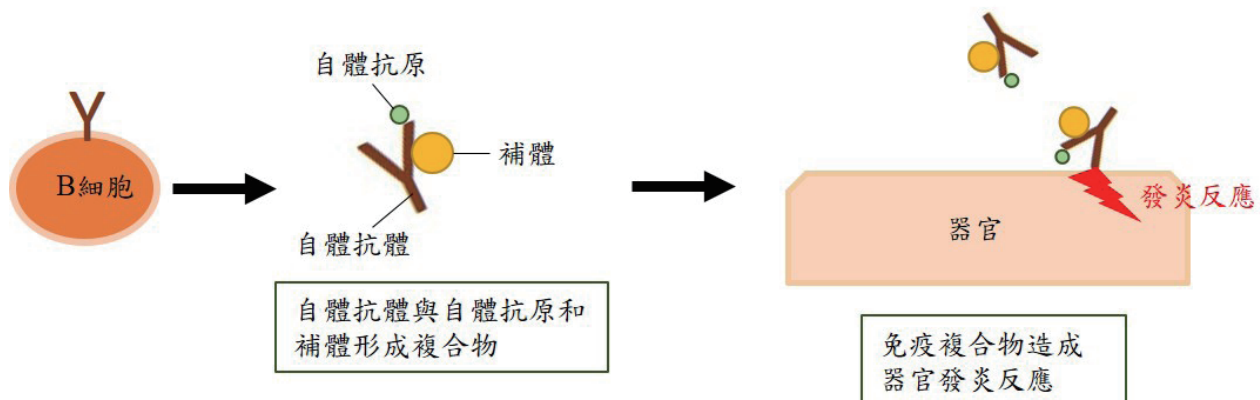
本文所介紹的 Belimumab 於 2011 獲得 FDA 核准用於治療全身性紅斑狼瘡，在臺灣適用之適應症為：一、與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人；二、與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人。本文則會著重於介紹 Belimumab 對於狼瘡性腎炎治療的相關性。

藥物作用介紹

人體內的成熟 B 細胞可以產生抗體來對抗外來病原體，但 SLE 患者體內的抗體活性過度升高，當患者體內的自體抗體與循環中的抗原以及補體結合後即形成免疫複合物 (Immune complex)，這些免疫複合物會逐漸在器官內沉積並且造成後續的發炎反應進而引起全身性紅斑性狼瘡的疾病症狀⁵。

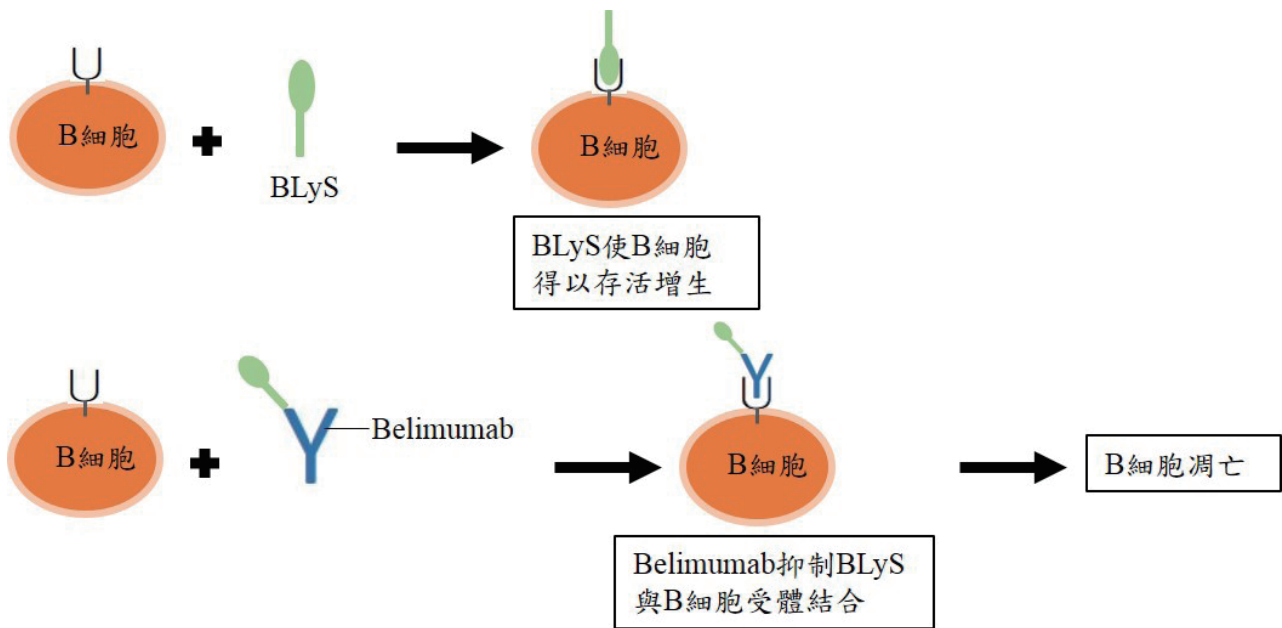
B 淋巴球刺激劑 (B-lymphocyte stimulator ; BLyS) 或稱 B 細胞活化因子 (B-cell activating factor ; BAFF) 是一種可以調控人類 B 淋巴球增生、成熟和存活的重要物質。研究顯示，許多全身性紅斑狼瘡患者的 BLyS 呈現過度表現的狀態，以至於這些患者的 B 淋巴球過度增生，成為影響全身性紅斑狼瘡的原因之一³。

Belimumab 是一種人類單株抗體，它可以專一性的與可溶性 BLyS 結合，並且抑制可溶性 BLyS 與 B 淋巴球上之受體結合，使得全身性紅斑狼瘡患者的循環 B 淋巴球 (Circulating B cell) 數量減少，以達到降低自體免疫攻擊的目的⁴。



圖一：全身性紅斑性狼瘡疾病機轉示意圖⁵





圖二：Belimumab 作用機轉示意圖⁵

藥物動力學⁴

Belimumab (Benlysta®) 對於全身性紅斑狼瘡或狼瘡性腎炎患者之建議劑量為 10 mg/kg。在第 0、14 及 28 天給藥，之後每四週注射一次。經由靜脈輸注方式給予 10mg/kg 後，利用群體藥物動力學模組的典型參數值模擬其濃度時間曲線，所得之最大血清濃度 (C_{max}) 為 313 μ g/ml (範圍：173-573 μ g/ml)。其分佈半衰期為 1.8 天，分佈體積為 5L，排除半衰期則是 18.3-19.4 天。

由於 Belimumab 是一種蛋白質，故其預期的代謝途徑是經由蛋白質水解酵素分解成小型胜肽及胺基酸，但目前尚未進行標準的生物轉化研究

狼瘡性腎炎患者的蛋白尿會增加 Belimumab 的排除，研究發現蛋白尿情況越嚴重的患者，其 Belimumab 的初始清除率會高於全身性紅斑狼瘡研究中的結果，然而當經過治療並改善蛋白尿情況後，其 Belimumab 排除情況與暴露量則皆與一般全身性紅斑狼瘡患者相似，但目前的研究數據尚未提出針對高蛋白尿患者的劑量調整建議。

Belimumab 並不需根據腎功能及肝功能調整用量，但由於缺乏資料，故針對重度腎功能不全的患者應謹慎使用。

雖然 Belimumab 以體重計算劑量，然而目前研究顯示體重過輕者 (BMI < 18.5) 或肥胖 (BMI $\geq$ 30) 的病人亦不需要調整劑量。



臨床研究說明⁶

在一個為期 104 週、多國多中心、隨機分組的 1：1 雙盲第三期試驗中，研究了 448 位活動性狼瘡性腎炎患者 (Active lupus nephritis)。在接受標準治療 (類固醇合併免疫抑制劑) 的同時，試驗組同時接受了 Belimumab 10 mg/kg 的靜脈輸注，Belimumab 在第 0、14 及 28 天時給予，此後每 28 天給予一次，並在第 104 週評估 Belimumab 的有效性及安全性。

此試驗的主要療效指標為第 104 週達到主要療效腎臟反應 (Primary efficacy renal response: PERR)，其定義為尿液蛋白 / 肌酸酐比值 ≤ 0.7 且估計腎絲球體過濾率 (eGFR) $\geq 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ，或 eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 $>20\%$ 。而其次重要終點指標為完全腎臟反應 (Complete renal response: CRR)，其定義為尿液蛋白 / 肌酸酐比值 ≤ 0.5 且估計腎絲球體過濾率 (eGFR) $\geq 90\text{ml/min/1.73m}^2$ ，或 eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 $>10\%$ 。

最終結果，試驗組相比對照組，其達到主要療效腎臟反應比例為 43% 比 32% ($P=0.03$)，而達到完全腎臟反應比例為 30% 比 20% ($P=0.02$)，兩者皆具統計上顯著差異。且試驗組在腎臟相關事件或相關死亡的發生風險也較對照組顯著降低 (Hazard ratio=0.51; $P=0.001$)。就結果而言，在接受標準治療的基礎上增加 Belimumab 的使用，對於活動性狼瘡性腎炎患者 (Active lupus nephritis) 患者是有一定的有效性的。

在安全性方面，試驗組與對照組是相似的，且與過去的安全性研究結果亦一致。

副作用及注意事項⁴

依據 Belimumab 安慰劑對照試驗及上市後靜脈劑型實驗對照研究，最常通報的不良反應 ($>10\%$) 為噁心 (15%)、腹瀉 (12%) 及發燒 (10%)，其中因不良反應而中斷治療的病人比例，在 Belimumab 組與安慰劑組皆為 7%。

Belimumab 必須以 1 小時的時間輸注給藥，不可直接靜脈注射 (IV bolus)。由於 Belimumab 可能在輸注後引起嚴重且致死性之輸注反應，包含過敏反應、心搏過緩、低血壓、血管性水腫及呼吸困難，故患者在輸注後需接受嚴密之臨床監視。對於曾有多種藥物過敏或明顯藥物過敏反應病史的病人，此風險可能會增加，其中又以第一、二次輸注最具風險，後續的輸注則有減少發生的傾向，然而仍是需要密切關注。若有必要，在 Belimumab 輸注前，可考慮預先給予抗組織胺或解熱劑等。

Belimumab 的作用機轉可能會增加患者的感染風險，故針對有慢性感染或有復發感染病史的患者，在使用時應特別謹慎，若在使用期間發生感染，應考慮停用直至感染復原。

目前已知過量給予 Belimumab 的副作用與原本預期之副作用一致，當發生過量給予



時，應注意觀察病人並給予支持性療法。

結語

Belimumab 自 2011 年獲得美國 FDA 許可後，成為治療全身性紅斑狼瘡的全新選擇，然而 Belimumab 對於全身性紅斑狼瘡患者嚴重且常見的器官侵犯——狼瘡性腎炎是否有效一直未被確認，經由這次公布的研究結果，Belimumab 或許有機會成為狼瘡性腎炎患者治療的一大曙光！截至衛福部中央健保署 2021 年 9 月 28 日公布之最新藥品給付規定，Belimumab 尚未納入健保給付，故只能做為自費品項使用，依據 2010 年全民健保資料庫資料顯示，全身性紅斑性狼瘡在臺灣的盛行率逐年增加，年平均發生率則落在每十萬人 4.22-6.2 人⁷，其中又有顯著比例的人產生腎臟侵犯，故若將來 Belimumab 納入給付將能帶給可觀人數的患者一項新選擇。

參考文獻

- 1.Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):825-835.
- 2.Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertias G, Jayne D, Boumpas DT. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. RMD Open. 2020 Jul;6(2):e001263. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001263. PMID: 32699043; PMCID: PMC7425195.
- 3.Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808. doi:10.1002/acr.21664
- 4.Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):281-295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008. PMID: 30665569.
- 5.Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4):295-302.
- 6.Belimumab 仿單
- 7.Dennis, Greg. (2011). Belimumab: A BLYS-Specific Inhibitor for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Clinical pharmacology and therapeutics. 91. 143-9. 10.1038/clpt.2011.290.



8. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045.
9. Chuang TH, Lin KC, Gau ML. Validation of the braden selfhelp model in women with systemic lupus erythematosus. *J Nurs Res* 2010;18(3):206-14

全民健保藥品給付相關規定異動(110年10月)

公告主旨：自 110 年 10 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑

CDK4/6 抑制劑 (ribociclib；palbociclib)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab 製劑)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者 (略)

2. 使用條件：

(1)、-(5)(略)

(6)、需經單筆電子申請事前審查核准後使用 (不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院需緊急申請續用者除外)，申請時需上傳病歷資料。

二、CDK4/6 抑制劑 (ribociclib；palbociclib)：

1. ~~限用於與芳香環轉化口抑制劑併用~~，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須完全符合以下條件：

(1)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。

(2)、HER-2 檢測為陰性。

(3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)且無中樞神經系統 (CNS) 轉移。

(4)、骨轉移不可為唯一轉移部位。



(5)、病患目前未接受卵巢功能抑制治療 (包含 GnRH analogue 等) 且滿足下列條件之一：

I. 年齡滿 55 歲。

II. 曾接受雙側卵巢切除術。

III. FSH 及 estradiol 血液檢測值在停經後數值範圍內。

2. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用，且後續不得再申請使用本類藥品。

3. 使用限制：

(1)、ribociclib 每日最多處方 3 粒。

(2)、palbociclib 每日最多處方 1 粒。

(3)、本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用，使用總療程合併計算，以每人終生給付 24 個月為上限，惟 110 年 9 月 30 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至疾病惡化或總療程達 24 個月為止，且後續不得再申請使用本類藥品。

4. 若先前使用 everolimus 無效後，不得再申請本類藥品。



全民健保藥品給付相關規定異動(110年11月)

公告主旨：自 110 年 11 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Apalutamide (Erleada)

Abiraterone (Zytiga)

Enzalutamide (Xtandi)：

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

三、Apalutamide (Erleada)：

3. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(2)、須經事前審查核准後使用。

(3)、初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

(4)、ECOG 分數須 ≤ 1 。

(5)、PSA doubling time ≤ 10 個月。

(6)、每 3 個月需再次申請，再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥。

(7)、本品用於治療 nmCRPC 時，與 darolutamide 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。

4. -3.(略)

四、Abiraterone (Zytiga)：

5. -5.(略)



6. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 abiraterone。
7. 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。
8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

五、Enzalutamide (Xtandi)：

1. -4.(略)
5. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 enzalutamide。
6. 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。
7. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

