



台中慈濟藥訊

*Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin*

Vol. 05. No. 01

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：臨床藥學組
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2014 年02 月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：新標靶藥物 Aflibercept 的臨床治療趨勢.....	p.02
醫藥專欄：重鬱症治療嶄新的選擇.....	p.07
藥品異動資訊.....	p.12
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



新標靶藥物 Aflibercept 的臨床治療趨勢

楊宜珍 藥師 撰稿

前言

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 與歐盟委員會 (the European Commission) 核准 Aflibercept 併用 FOLFIRI 用於使用過含有 Oxaliplatin 化學治療後，腫瘤持續惡化的轉移性大腸直腸癌 (Metastatic colorectal cancer, MCRC) 病人。(如表一)

Aflibercept 另一個適應症為治療非息肉狀脈絡膜血管病變的血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (wet age-related macular degeneration, AMD)、中心性視網膜靜脈阻塞後黃斑部水腫。以下針對 Aflibercept 用於此兩類適應症的藥理機轉、用法用量、藥物動力學、文獻研究、副作用與注意事項分別介紹。

Aflibercept 藥理機轉^[4]

Aflibercept 是第一個併用 FOLFIRI 的生物製劑，統計學上證實顯著改善先前使用過含有 Oxaliplatin 化學治療病人的存活率。歸功於名為 VELOUR 的臨床試驗，抑制血管新生藥物之療效已被確立合併使用於轉移性大腸直腸癌，Aflibercept 是一種靜脈注射的融合蛋白，抑制人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 與人類血管內皮生長因子接受器 1 (VEGFR-1) 與 2 (VEGFR-2) 的結合，進而阻止下游訊息傳遞，使內皮細胞無法執行增生、生存、移動、入侵、招募骨髓前驅細胞、增加血管通透性或血管擴張。VEGF-A 是最重要的促進血管新生因子，另外 VEGF-B、胎盤生長因子 (PlGF) 也與 Aflibercept 相關 (如圖 1)。當 VEGF-A 被藥物抑制時，PlGF 值會增加，扮演藥物抗藥性的角色，在 2007 年 Fischer 等人研究顯示能夠抑制 PlGF 的 Aflibercept 具有其治療潛能^[2]。目前用來使用於轉移性大腸直腸癌的藥物有七大類：Fluoropyrimidines、Irinotecan、Oxaliplatin、Cetuximab 與 Panitumumab、Bevacizumab、Aflibercept、Regorafenib。

VEGF 是一個強力有絲分裂與血管通透因子，扮演重要的血管新生角色，抗 VEGF 分子限制 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變病人之脈絡膜新生血管膜的破壞，抑制視網膜靜脈阻塞病人黃斑部水腫的惡化與減少血管通透性來改善視力。

四個臨床使用於眼球玻璃體注射的抗 VEGF 製劑有 Pegaptanib、Bevacizumab、Ranibizumab 與 Aflibercept，其中美國 FDA 核准 Ranibizumab 與 Aflibercept。



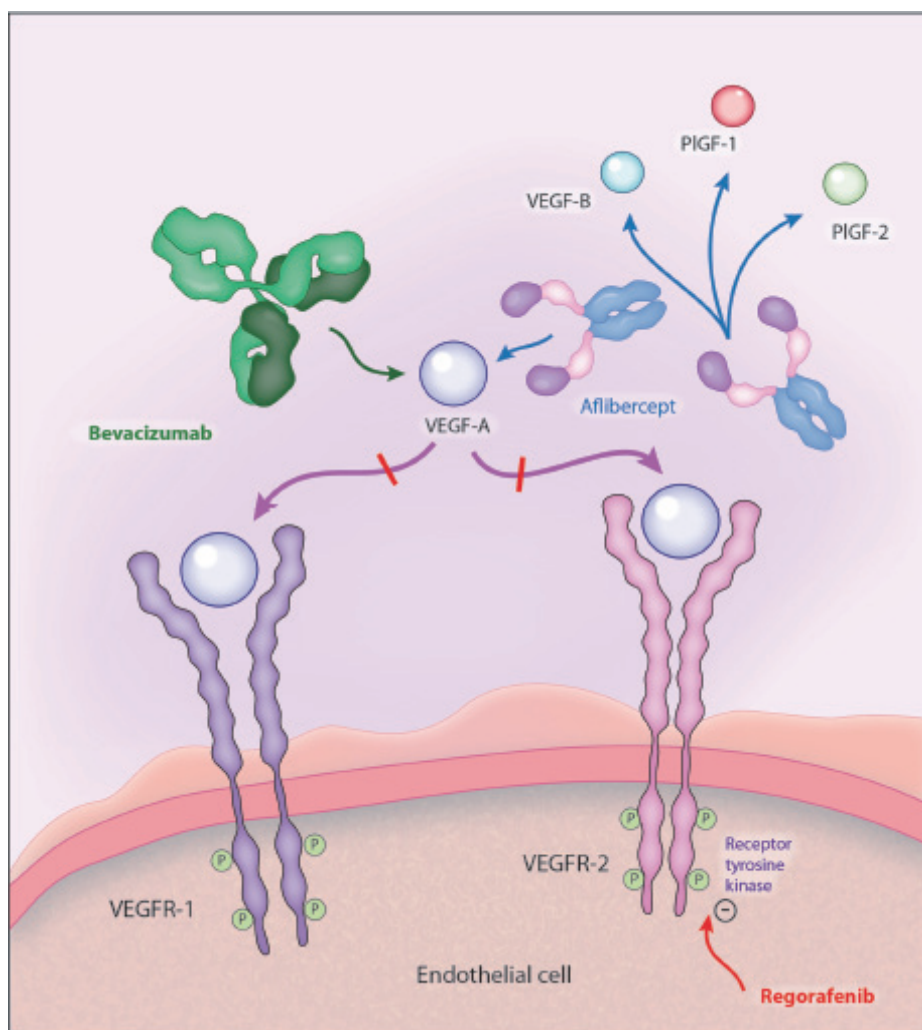


圖 1. Aflibercept 藥理機轉

Aflibercept 之用法用量與藥物動力學

1. Aflibercept 用於轉移性大腸直腸癌：每兩週以靜脈注射 4mg/kg，與 Fluorouracil、Leucovorin、Irinotecan (FOLFIRI) 合併治療，腎功能受損病人不須調整劑量，輕度肝功能受損病人不須調整劑量。藥物半衰期為 4-7 天。
2. Aflibercept 用於中心性視網膜靜脈阻塞後黃斑部水腫：每四週以眼球玻璃體內注射 2mg (0.05mL)，給藥前需適當麻醉與投予廣效抗生素。
3. Aflibercept 用於 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變：每四週以眼球玻璃體內注射 2mg (0.05mL) 持續 12 週，之後每 8 週注射一次，給藥前需適當麻醉與投予廣效抗生素。
4. 以眼球玻璃體內注射之游離型 Aflibercept 吸收後達波峰濃度 (Tmax) 的時間為 1-3 天、分佈體積為 6 公升、排除半衰期為 5-6 天。年長者不需更改劑量，小兒使用的安全性與有效性尚未被確立，美國 FDA 懷孕用藥安全等級為 C 級。

Aflibercept 之 Phase II & Phase III 臨床試驗 2013 年文獻回顧^{[4]-[5]}

第二期名為 AFFIRM 的臨床試驗顯示，236 位未接受過化療的受試者，比較 FOLFOX



加與不加 Aflibercept，結果反應率 (response rate, RR) 或無進展生存期 (progression-free survival, PFS) 相似，除此之外，加上 Aflibercept 後副作用發生率變高。同樣族群比較 FOLFOX 加與不加 Bevacizumab，結果無進展生存期 (PFS) 平均值從 8 個月變成 9.4 個月，2008 年 Saltz 等人研究顯示 Bevacizumab 是與 FOLFOX 併用最佳的抗血管新生藥物。

第三期名為 VELOUR 的臨床試驗奠定了 Aflibercept 在轉移性大腸直腸癌的地位，隨機抽取 1226 位病人比較 FOLFIRI 加與不加 Aflibercept，條件為受試者日常體能狀態 (ECOG) 為 0-2，之前未使用過 Irinotecan，先前使用過含有 Oxaliplatin 的化學治療，在治療途中或完成治療之後 6 個月內腫瘤持續惡化的病人。結果顯示加上 Aflibercept 後，總生存期 (overall survival, OS) 與反應率 (RR) 皆顯著改善，相較於 Aflibercept，2012 年 Arnold 等人研究 Bevacizumab 加入第二線化學治療，反應率 (RR) 沒有顯著增加。另外，兩者因疾病執行手術比率相似，但副作用發生率增加，特別是高血壓 Grade 3 從 1.5% 變成 19.3%，因副作用而停止化療的比率也比較高。

Aflibercept 與 Ranibizumab 對於 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變之比較^[1]

兩個隨機試驗中，2419 位 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變受試者以眼球玻璃體內注射 Aflibercept，一週 0.5 mg、接著一週 2mg 或 2mg 每兩週的施打方式，與 Ranibizumab 每週 0.5 mg 在第一年與第二年對視力改善的療效相似。另外 Aflibercept 花費比較少，因為使用頻率可以兩週注射一劑。

Aflibercept 之副作用與注意事項

1. 轉移性大腸直腸癌病人使用 Aflibercept 當出現以下副作用時請停止使用：動脈栓塞 (3%)、瘻管形成 (2%)、胃腸道穿孔 (1%)、嚴重出血 (grade 3/4: 3%)、高血壓危象或高血壓性腦病變、腎病症候群 (1%) 與栓塞性微血管病變 (<1%)、可逆性後側白質腦病變症候群 (1%)、傷口難癒合 (<1%) 時。
2. 以下為使用 Aflibercept 副作用發生時的處理方式：週期性或嚴重高血壓 (41%) 發生時，需先暫時停止使用直到血壓被控制，續用的劑量需減半為每兩週以靜脈注射 2mg/kg。當嗜中性白血球減少症 (67%) 發生時，先暫時停止使用直到 $ANC \geq 1500/mm^3$ 。當蛋白尿 (62%) 發生時，先暫時停止使用直到蛋白尿每 24 小時小於 2 公克，若為週期性蛋白尿，使用劑量需減半為每兩週以靜脈注射 2mg/kg。在非急需手術前，至少四週前停藥，在外科手術後至少四週後才繼續使用，即使是小手術如切片、中央靜脈導管植入術、拔牙等，都要在傷口完全癒合後才繼續使用。
3. 針對年長者，腹瀉 (69%) 與脫水的發生率大於年輕者，需密切觀察。
4. Aflibercept 以眼球玻璃體內注射可能出現結膜出血 (12%-25%)、視力模糊 (1-2%)、胸痛、眼痛 (9-13%)、側身無力、頭痛、小腿疼痛、增加凝血機會、增加眼壓 (5%-8%)、動脈栓塞 (1.8%)、抗 Aflibercept 抗體形成 (1%-3%)、過敏反應 (<1%) 等。



未來展望與結論

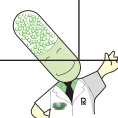
費用與副作用方面 Aflibercept 高於 Bevacizumab、對於 VEGF A 的親和力大於 Bevacizumab，雖然 Aflibercept 核准併用 FOLFIRI 用於使用過含有 Oxaliplatin 化學治療後，腫瘤持續惡化的轉移性大腸直腸癌 (MCRC) 病人，然而此第二線的化學治療對於第一線 Bevacizumab 加 FOLFOX 的病人來說是否優於其他化學治療仍未確定 [4]。

轉移性大腸直腸癌的治療目標為延長總生存期與更好的生活品質，未來試驗將朝成本效益、生活品質與生物標記方面做分析。2013 年 Lambrechts 等人研究顯示抗血管新生藥物尚未找到有效的生物標記 [3]。針對罹患轉移性大腸直腸癌 (MCRC) 的亞洲病患，Aflibercept 和安慰劑的多中心、隨機分配、雙盲試驗仍在研究中，期待會有更好的結果。

2014 年 Wykoff CC 等人研究顯示 Aflibercept 的治療可以維持難治且滲出型的年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 病人的視力，此種價值在注射 Aflibercept 初期即顯而易見，然而，在這項回溯性試驗中大部分病人需每個月注射一劑才能達到解剖學上與視力上最大利益，仍需要長期的研究數據來作為難治且滲出型的年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 治療的指引 [1]。

表一 以 Irinotecan 與 Oxaliplatin 於轉移性大腸癌之基本療法

Regimen	Irinotecan	Oxaliplatin	Leucovorin	Fluorouracil/ Capecitabine	Schedule
FOLFIRI	180 mg/m ² days 1		400 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus days 1, followed by 2400 to 3000 mg/m ² Over 46 hours, continuous infusion	Every two weeks
Douillard regimen	180 mg/m ² days 1		200 mg/m ² over two hours days 1 and 2 before fluorouracil	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus then 600 mg/m ² over 22 hours days 1 and 2	Every two weeks
FOLFOX 4		85 mg/m ² days 1	400 mg/m ² over two hours days 1 and 2 before fluorouracil	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus then 600 mg/m ² over 22 hours days 1 and 2	Every two weeks
FOLFOX 6		100 mg/m ² days 1	400 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus days 1, followed by 2400 to 3000 mg/m ² over 46 hours, continuous infusion	Every two weeks
Modified FOLFOX 6		85 mg/m ² days 1	350 mg total dose over two hours days 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus day1, followed by 2400 mg/m ² Over 46 hours	Every two weeks



FOLFOX 7		130 mg/m ² days 1	400 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus, then 2400 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
Modified FOLFOX 7(Optimox)		100 mg/m ² days 1	400 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 3000 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
Modified FOLFOX 7(CONcePT)		85 mg/m ² days 1	200 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 2400 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
XELOX		130 mg/m ² days 1		Capecitabine 1000 mg/m ² orally twice per day on days 1 to 14	Every three weeks
FOLFOXIRI	165 mg/m ² days 1	85 mg/m ² days 1	400 mg/m ² over two hours days 1	Fluorouracil 3200 mg/m ² over 48 hours	Every two weeks

參考文獻

1. Charles C Wykoff, David M Brown, Maria E Maldonado, Daniel E Croft. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). Br J Ophthalmol.
2. Fischer, C., Jonckx, B., Mazzone, M., Zacchigna, S., Loges, S., Pattarini, L. et al. (2007) Anti-PLGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. Cell 131: 463–475.
3. Lambrechts, D., Lenz, H., De Haas, S., Carmeliet, P. and Scherer, S. (2013) Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. J Clin Oncol 31: 1219–1230.
4. Patricia A. Tang and Malcom J. Moore. Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: latest findings and interpretations. Ther Adv Gastroenterol. 2013;6(6):459–473.
5. Saltz, L., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R. et al. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 26: 2013–2019.



重鬱症治療嶄新的選擇

謝蕙霞 藥師 撰稿 周少華 主任 審閱

摘要

Agomelatine 是第一個合成褪黑激素 (melatonin) 的類似物，主要的作用機轉為活化 MT_1 、 MT_2 這兩個褪黑激素的受體 (melatonergic receptor; MT) 與同時抑制 $5HT_2c$ 接受體的活性，人體試驗結果顯示 Agomelatine 抗憂鬱療效顯著優於 sertraline 及 fluoxetine，而與 venlafaxine 療效相當。但在早期產生療效和改善睡眠品質方面卻明顯優於 venlafaxine。在安全性方面，Agomelatine 不似 SSRI 及 SNRI 等類藥品有 serotonin 濃度上升之副作用，服藥順從度優於其他抗憂鬱劑。為治療重鬱症一嶄新的選擇。

壹、前言

憂鬱症是一個集合名詞，包括許多類型，在臨床上的表現是複雜且涵蓋了生理、心理等多個層向，往往造成病患、家屬甚至社會沉重的負擔，其形成的原因至今仍未有定論；而重鬱症 (major depressive disorder) 為症狀嚴重到妨礙職業功能或角色功能，讓人無法正常工作，影響到每日的正常運作，依據美國精神醫學會所出版的「精神疾病診斷與統計」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, DSM-IV) 所定義須符合 (表一) 中九項症狀的五項 (含) 以上且須包含前 1、2 項症狀的其中一項，而這些症狀需為期兩周以上。憂鬱症治療有多種方式，但卻沒有一種單一方式可以治療所有的憂鬱症患者，目前證據顯示較有效的治療方式是藥物治療與心理治療；藥物治療 (表二) 主要藉由藥物作用調整相關神經傳導物質，如血清素 (serotonin)、正腎上腺素 (norepinephrine) 或多巴胺 (dopamine) 之平衡。但這些藥物往往有需連續服用數個星期後才成見到明顯療效、有多數患者無法對於這些藥物產生很好的反應、共病癥狀 (co-morbid symptoms) 未能有效獲得控制或無法忍受藥物所產生的不良反應等問題¹⁻³，因此許多患者期待一個較有效、耐受性高的藥品來治療憂鬱症，而憂鬱症患者情感性的精神障礙往往與周期性行為、睡眠、基礎體溫與賀爾蒙的分泌的改變相關⁴，使得調整生理節律 (circadian rhythms) 變成了一個藥物開發新思路。

貳、Agomelatine 治療重鬱症的作用機轉

Agomelatine 的商品名為 Valdoxan[®]，可直接作用位於視交叉上核內 (suprachiasmatic nucleus) 的褪黑激素 (melatonin) MT_1 與 MT_2 受體，褪黑激素是由松果體所分泌，與調節包含睡眠周期的各項生理節律相關，研究顯示若生理節律失調時不僅會影響睡眠品質更會導致



情感相關疾病⁵，Agomelatine 便是透過調整生理時鐘及改善睡眠⁶來達到抗憂鬱的效果。另外 Agomelatine 亦可選擇性地拮抗 5-HT_{2C} 的接受體，此機轉與抗憂鬱、抗焦慮且可增加因憂鬱症而減少最深層睡眠的慢波⁷(slow-wave sleep) 相關。Agomelatine 並不會直接影響血清促進素 (serotonin)、正腎上腺素 (noradrenaline) 或多巴胺 (dopamine) 的再吸收，但卻可透過拮抗 5-HT_{2C} 的接受體而繼發性地增加大腦皮質前葉正腎上腺素與多巴胺的濃度⁸而產生抗憂鬱的作用。

參、 Agomelatine 的藥物動力學

Agomelatine 於口服之後吸收快速而良好 ($\geq 80\%$)，在療劑量範圍內 (25-50mg)，生體可用率非常低 ($<5\%$)，個體間差異大，一般而言，女性高於男性，老年人高於年輕族群；生體可用率會因使用含有雌激素 (estrogen) 的口服避孕藥而提高，因抽菸而降低。最高血漿濃度在 1 至 2 小時內達到。食物攝取並不影響生體可用率或吸收速率。吸收之後與血漿蛋白質結合率超過 95%，與藥品血中濃度無關，而不會因年紀或腎功能不全而改變，但在肝功能不全的病人，游離態藥品濃度 (free fraction) 將提升至兩倍。

Agomelatine 主要經由 CYP1A2 迅速代謝，CYP2C9 及 CYP2C19 等酵素也與代謝有關，但比率低。主要代謝物為 hydroxylated 及 demethylated agomelatine，沒有活性，其代謝物很快地由尿液中排除。藥物動力學參數不因重複給藥而改變。

肆、 對憂鬱症的治療效果與可能引發的藥物不良反應

儘管在動物試驗發現有類似抗憂鬱劑效果，但是人體試驗主要效果都是生理時鐘的調整及睡眠改善為主，由已出爐的六個安慰劑控制的臨床 (表三) 試驗，結果發現只有三個實驗證實 Agomelatine 效果比安慰劑好⁹⁻¹¹，其他三個沒有差別¹²，這也說明為何此藥上市遭受質疑。不過與其他抗憂鬱劑不同之處，Agomelatine 的療效可以在第一週左右出現 (其他藥物往往要兩週以上)。

不良反應通常是輕度或中度，一般發生於服藥後治療後的前兩週內，包括頭痛、頭暈、失眠、焦慮、噁心、腹瀉、多汗、背痛、疲倦、肝臟酵素上升、肝炎與視覺模糊等，之中最常見者為噁心和暈眩。這些不良反應通常是短暫的，而且一般不會導致停止治療。不過這些症狀與憂鬱症患者所表現出的症狀相似，因此有時難以判斷哪些症狀是疾病本身的結果或是因服用 Agomelatine 所引起。不過，性功能障礙及戒斷狀況較常用藥物 (如 paroxetine 或者 Sertraline) 來得少。Agomelatine 因不會對 α 、 β 腎上腺素激性 (adrenergic)、組織胺激導性 (histaminergic) 與膽鹼激導性 (cholinergic) 等接受器造成影響，因此也提升了病患的耐受性。

伍、 Agomelatine 的使用劑量及注意事宜

一般建議每天一顆 Valdoxan® 25mg 於睡前口服使用 (可以空腹使用或與食物併服)；



治療兩週後，若症狀沒有改善，劑量可增加至每天 50mg，即 **Valdoxan® 25mg** 兩顆，於睡前一次服用。病患應持續至少治療六個月以上，以確保症狀解除 (**Free of symptoms**)。開始治療時，所有病患應先檢驗肝功能，之後約六週 (急性期結束時)、十二週及二十四週 (維持期結束時) 定期檢驗。

目前不建議用於兒童或 18 歲以下青少年；對於懷孕婦女、65 歲以上或腎功能不全病患應謹慎使用 **Valdoxan®**，但卻禁用於肝功能有任何異常之患者。處方時須注意禁止與 **CYP1A2** 強抑制劑 (例如 **Fluvoxamine**、**Ciprofloxacin**) 併用；當與中度 **CYP1A2** 抑制劑 (如 **Propranolol**、**grepafloxacin**、**enoxacin**) 時可能導致 **agomelatine** 血中濃度增加，因此須謹慎使用。抽菸煙會降低 **agomelatine** 約 70% 的生體可用率，因此吸煙有可能導致 **agomelatine** 的療效降低，在臨床上也必須給予病患衛教。對於有躁症或輕躁症病史的病人應謹慎使用 **Valdoxan®**，若病人開始有躁症的症狀時應停藥。而停止治療時無須逐步減低劑量。

陸、 結論

Agomelatine 具有可同時作用 **MT1**、**MT2** 與 **5-HT_{2C}** 三接受體的獨特藥理作用機轉，讓 **Agomelatine** 能透過生理時鐘的調整及改善睡眠品質來治療憂鬱症。未來對於所給予的抗抑鬱藥物病患沒有很好的反應，或無法忍受所引發的不良反應時，**Agomelatine** 將是治療重鬱症另一其他的選擇。

References

1. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & therapeutics* 2006;110:135-370.
2. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2007;10 Suppl 1:S1-207.
3. Papakostas GI. Tolerability of modern antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69 Suppl E1:8-13.
4. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews Drug discovery* 2010;9:628-42.
5. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International clinical psychopharmacology* 2006;21 Suppl 1:S11-5.



6. Le Strat Y, Gorwood P. Agomelatine, an innovative pharmacological response to unmet needs. Journal of psychopharmacology 2008;22:4-8.
7. Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? The European journal of neuroscience 2009;29:1795-809.
8. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2003;306:954-64.
9. Loo H, Hale A, D' Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonineric agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. International clinical psychopharmacology 2002;17:239-47.
10. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2006;16:93-100.
11. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2007;10:661-73.
12. CHMP assessment report for valdoxan. 2008. (Accessed Nov 14, 2013, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf.)

表一 美國精神醫學會定義重鬱症須符合下列九項症狀中至少五種以上且須包含前 1、2 項症狀的其中一項，而這些症狀需為期兩周以上。

項次	臨床表徵
	情緒低落
	明顯對事物失去興趣
	體重下降或上升
	嗜睡或失眠
	動作遲緩
	容易疲倦或失去活力
	無價值感或強烈罪惡感
	注意力不集中或猶豫不決
	經常出現負面想法



表二 依作用機轉，抗憂鬱劑之分類與代表藥物

作用機轉	藥物分類	代表藥物
Monoamine reuptake inhibitors		
	Tricyclic antidepressants (TCAs)	imipramine, amitriptyline, doxepin, clomipramine
	Tetracyclic antidepressants	maprotiline
	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	fluvoxamine*, fluoxetine, paroxetine*, sertraline, citalopram, escitalopram
	Serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)	duloxetine*, venlafaxine
	Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (NDRI)	bupropion
	Norepinephrine reuptake inhibitor (NRI)	reboxetine
Monoamine oxidase inhibitors		
	Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)	phenelzine, pargyline, tranylcypromine
	Reversible and selective inhibitor of monoamine oxidase type A (RIMA)	moclobemide
Monoamine receptor modulators		
	Serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors (SARIs)	trazodone, nefazadone
	Noradrenergic & specific serotonergic antidepressant (NaSSA)	mirtazapine

* 取得衛生福利部核可治療重鬱症之藥品

表三 Agomelatine 評估療效的臨床試驗比較表

研究作者	病患數 (人)	比較藥品	評估項目	評估期間	結果
Loo H et al. ⁹	711	AGO 1, 5, 25 mg PBO PAR 20 mg	有效性及安全性	8 週	AGO 1 mg = PBO AGO 5 mg = PBO AGO 25 mg >> PBO PAR >> PBO
Kennedy and Emsley ¹⁰	212	AGO 25–50 mg PBO	有效性及安全性	6 週	AGO >> PBO
Olie and Kasper ¹¹	238	AGO 25–50 mg PBO	有效性及安全性	6 週	AGO >> PBO

符號：>> 表示明顯優於；= 表示沒有差異

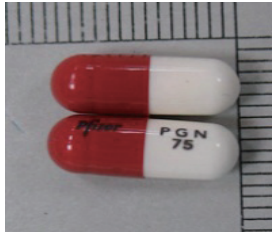
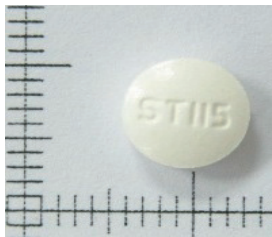
縮寫：AGO, agomelatine; PBO, placebo; PAR, paroxetine; FLX, fluoxetine.



藥品異動資訊

102 年 12 月 -103 年 01 月

新增品項

藥名	適應症	健保價	藥品外觀
針 (大) 50mg/ml/ amp Haloperidol Decanoate (Binison)	躁病 . 精神病症狀 , 噁心 , 嘔吐 , 攻擊性與破壞性之行為 障礙 , 舞蹈病	138	
Flupenthixol 20mg/ ml/amp (Fluanxol Depot)	精神分裂症 , 精神病 , 精神鬱抑症	252	
Basiliximab 20mg/vial (Simulect) 自費	用於新的腎臟移植 (DE NOVO RENAL TRANSPLANTATION) 、預防急性器官排斥現象之發生 , 而且是伴隨以CYCLOSPORIN的微乳劑型 (MICROEMULSION) 和皮質固醇為基礎的免疫抑制劑治療方式併用 ; 或與CYCLOSPORIN的微乳劑型 (MICROEMULSION) 、皮質固醇加入AZATHIOPRINE 或 MYCOPHENOLATE MOFETIL 的三重免疫抑制劑為主的治療方式併用。	自費	
Duodart cap (Dutasteride 0.5mg & Tamsulosin 0.4mg)	具有症狀且攝護腺增大之攝護腺肥大症的第二線治療。	43.6	
Pregabalin 75mg/cap (Lyrica)	糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛。帶狀疱疹後神經痛。成人局部癲癇的輔助治療。纖維肌痛 (fibromyalgia) 。	24.6	
Levonorgestrel 1.5mg/tab (Postrel)	無事前避孕措施之緊急避孕措施	自費	



停用品項

藥名	適應症	健保價
(大)350ml/bt Polytar Emollient	乾牛皮癬，濕疹，搔癢皮膚病。	585

全民健保藥品給付相關規定異動(102年12月)

修正後給付規定

第 5 節 激素及影響內分泌機轉藥物

Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

一、含 testosterone 5-alpha reductase inhibitor 製劑

1. Dutasteride (Avodart) :

- (1) 限良性前列腺肥大且有阻塞症狀，經直腸超音波前列腺掃描 (TRUS of prostate) 或經腹部超音波測量 (僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者) 前列腺大於 30mL 20-公克或最大尿流速 (Qmax) 小於 15 mL/sec 之病人，前列腺特異抗原 (PSA) 高於正常參考值之病人，需經病理診斷無前列腺癌，無法接受切片檢查者，應於病歷詳載原因方可使用。
- (2) 服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量 (僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者) 或尿流速儀 (uroflow-metry) 檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。

2. Dutasteride + tamsulosin (Duodart) :

- (1) 限良性前列腺肥大且有阻塞症狀，經直腸超音波前列腺掃描 (TRUS of prostate) 或經腹部超音波測量 (僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者) 前列腺大於 30mL 20-公克或最大尿流速 (Qmax) 小於 15 mL/sec 之病人，前列腺特異抗原 (PSA) 高於正常參考值之病人，需經病理診斷無前列腺癌，無法接受切片檢查者，應於病歷詳載原因，且已使用其他攝護肥大症之藥品但症狀沒有改善或無法耐受之病人方可使用。
服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量 (僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者) 或尿流速 (uroflow-metry) 檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。

第 9 節 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs

Oxaliplatin :

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用

- (1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。
- (2) 作為第三期結腸癌 (Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。

2. 與 capecitabine 併用，可用於局部晚期及復發 / 轉移性胃癌之治療。惟限使用 Eloxatin (益樂鉑定) 、Oxalip (歐力普) 及 Oxitan Injection (歐思廷注射液)

