基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.23, NO.03 2019 年 07 月

http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/

發行人：院長 黃暉庭 編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、衛生福利部公告藥品警訊
肆、專題一：維生素 D 的檢測和治療
專題二：簡述 Vancomycin 引起 Red man syndrome
伍、新進藥品介紹：Brintellix®
陸、藥物諮詢Q & A

壹、藥品異動

依據 2019.06.12 本年度第二次藥委會議決呈院長室，發布藥品異動情形如下：

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	許可證字號	藥理分類/適應症	備註
1	Sandimmun Neoral 100mg Capsule	**OSAN1**	Cyclosporin	衛署藥輸字第 021188 號	Allergy and Immune System - Immunosuppressants / 嚴重乾癬；嚴重類風濕性關節炎。	1.藥委會評估通過個案臨採藥品申請正式進藥，無對應刪除品項。 2.項次 2, 3, 4, 6, 7, 8 藥品院內不設基本庫存，使用前仍請處方醫師填寫臨採單通知藥劑科備藥。
2	Erbitux inj 100mg/20mL	**IERB2**	Cetuximab	衛署菌疫輸字第 000877 號	Oncology - other antineoplastic agents / 合併其他藥物之抗腫瘤作用；嚴重類風濕性疾病。	
3	MABTHERA infusion 500mg/50mL	**IMAB5**	Rituximab	衛署菌疫輸字第 000928 號	Oncology - other antineoplastic agents / 合併其他藥物之抗腫瘤作用；嚴重類風濕性疾病。	
4	Xeljanz 5mg Tablet	**OXELJ**	Tofacitinib	衛部藥輸字第 026219 號	Allergy and Immune System - Immunosuppressants / 中至重度活動性類風濕性疾病。	
5	Arixtra 2.5mg/0.5mL pre-filled syringe	**IARI**	Fondaparinux	衛署藥輸字第 025126 號	Hematological Agents - Anticoagulants /預防成人靜脈血栓事件。	
6	Zytiga 250mg Tablet	**OZYT**	Abiraterone	衛部藥輸字第 026139 號	Oncology - Hormonal Chemotherapy / 轉移性前列腺癌。	

7	Kisqali 200mg Tablet	**OKIS**	Ribociclib	衛部藥輸字第 027320 號	Oncology - Other antineoplastic agents / 與芳香環轉化酶抑制劑併用，局部晚期或轉移性乳癌初始內分泌治療。	
8	Perjeta inj 420mg/14mL	**IPERJ**	Pertuzumab	衛署菌疫輸字第 000942 號	Oncology - Other antineoplastic agents / 與化學治療合併用於乳癌治療。	
9	Baraclude 0.5mg Tablet	**OBAR**	Entecavir	衛署藥輸字第 024469 號	Antivirals - Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors / 治療有 B 型肝炎病毒複製跡象之成人及 2 歲以上兒童之慢性 B 型肝炎患者。	取代 Becavir 0.5mg Tablet
10	Canaglu 100mg Tablet	**OCAN**	Canagliflozin	衛部藥輸字第 026950 號	Antidiabetic Agent - Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor /第二型糖尿病	健保每日最多處方 1 錠
11	Anol inj 20% 100mL (Bag)	**IANO**	Mannitol	衛署藥製字第 042601 號	Osmotic Diuretic / 利尿、降顱內壓、腦水腫，促進毒物之尿中排除、腎小球過濾速率之測定(診斷用)。	取代 Maniton inj 20% 100mL
12	Imipenem/Cilastatin Kabi 500mg/500mg Powder for Solution for Infusion	**ITIEN**	Imipenem + Cilastatin	衛部藥輸字第 026741 號	Beta-lactam antibacterials – Carbapenems /對 Imipenem 具有感受性之革蘭氏陰性菌、陽性菌感染症。	管制類抗生素，取代 Tienam inj 500mg
13	Symbicort Rapihaler 160/4.5mcg/dose (氣化噴霧劑)	**ESYMR**	Budesonide + Formoterol	衛部藥輸字第 026657 號	Steroid + beta-agonist /1.氣喘(Asthma)：適用於適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β2 作用劑(β2- agonist)合併治療的氣喘(asthma)常規治療。2.慢性阻塞性肺部疾病：適用於患有中至重度 COPD，頻繁出現症狀及有惡化病史之病人的常規治療。	院內另有 Symbicort turbuhaler 160/4.5mcg 定量粉狀吸入劑。
14	Leevk 100mg Tablet	**OLEEV**	Imatinib	衛署藥製字第 057915 號	Antineoplastic agent - Tyrosine kinase inhibitor /慢性骨髓性白血病。治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。	健保需事前審查，取代 Glivec 100mg Tablet

15	Brintellix 10mg Tablet	**OBRIN**	Vortioxetine	衛部藥輸字第 026996 號	Antidepressant - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; 5-HT1A Receptor Agonist; 5-HT3, 5-HT1D, 5-HT7 Receptor Antagonist, 5-HT1B receptor partial agonist / 成人鬱症 (Major Depressive Disorder)	健保給付規定：病例應詳細註明診斷依據及使用理由。
16	Invega inj 100mg	**IINV**	Paliperidone (Paliperidone palmitate 156mg)	衛署藥輸字第 025394 號	Antipsychotic – Second generation antipsychotic / 治療思覺失調症。分裂情感障礙症之急性治療的單一治療藥物或作為情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。	長效劑型每月給藥一次，限 IM 給藥
17	Mycomb cream **20gm**	**EMYC20**	Triamcinolone + Neomycin + Gramicidin + Nystatin	衛署藥製字第 021924 號	Dermatological combination – steroid + antifungals + antibiotics / 濕疹、過敏性和發炎性皮膚病、續發性細菌或黴菌感染(念珠菌感染)	取代 Mycomb cream 16gm
18	Ozurdex 0.7mg intravitreal implant 眼後段植入劑	**IOZU**	Dexamethasone	衛署藥輸字第 025360 號	Ophthalmological – Corticosteroid /因 BRVO 或 CRVO 導致黃斑部水腫。用於影響眼後段的非感染性葡萄膜炎的治療。糖尿病黃斑部水腫 (DME) 所導致的視力損害。	眼後段植入劑，健保需事前審查
19	Taflotan-S oph soln 0.0015%, 0.3mL (單支裝)	**ETAFS**	Tafluprost	衛部藥輸字第 026615 號	Ophthalmological – Antiglaucoma – Prostaglandin / 隅角開放性青光眼及高眼壓症。	取代 Taflotan oph soln 0.0015%, 2.5mL

二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Becavir 0.5mg Tablet (Entecavir)	**OBECA**	新進同成份藥品 Baraclude 0.5mg Tablet 取代
2	GluFAST 10mg Tablet (Mitiglinide)	**OGLUF**	請改用其他降血糖藥品
3	Maniton inj 20% 100mL (D-Mannitol)	**IMAN1**	新進同成份藥品 Anol inj 20% 100mL 取代
4	Tienam inj 500mg (Imipenem + Cilastatin)	**ITIE5**	新進同成份藥品 Imipenem/Cilastatin Kabi 500mg/500mg Powder for Solution for Infusion 取代
5	Becantex S.C. 30mg Tablet (Sodium Dibunate)	**OBEC**	請改用其他止咳藥品
6	Glivec 100mg Tablet (Imatinib)	**OGLIV**	請改用其他 TKIs 藥品
7	Fluronin 20mg Capsule (Fluoxetine)	**OFLU2**	請改用其他 SSRI 藥品

8	Risperdal Consta inj 25mg (Risperidone)	**IRIS**	新進同類藥品 Invega inj 100mg 取代
9	Mycomb cream 16gm (Triamcinolone + Neomycin + Gramicidin + Nystatin)	**EMYC6**	請改用大包裝 Mycomb cream **20gm**
10	Visudyne inj 15mg/vial (Verteporfin)	**IVIS**	新進類似治療藥品 Ozurdex 0.7mg intravitreal implant 取代
11	Taflotan oph soln 0.0015%, 2.5mL (Tafluprost)	**ETAF**	新進同成份藥品 Taflotan-S oph soln 0.0015%, 0.3mL (單支裝)取代

三、更換廠牌者 (因廠商停產或缺貨替代)

	學　名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	廠牌
1	Verapamil	Verpamil inj 5mg/2mL	U-sodin inj 5mg/2mL	IVER	優良化學製藥

四、其他

1. [INOB] Nobelin inj 500mg/100mL (Levetiracetam)缺貨購買[ILEVET] Levetir inj 500mg/5mL (Levetiracetam) (聯亞藥業)暫代。
2. [IESC] Escopan inj 20mg/1mL (Hyoscin-Butylbromide)缺貨購買[IFUC] Fucon inj 20mg/1mL (Hyoscin-Butylbromide) (永信藥品)暫代。
3. [IFOR10] FORMOXOL inj 60mg/10mL (Paclitaxel) 缺貨購買[IFOR25] FORMOXOL inj 150mg/25mL (Paclitaxel) (永信藥品)暫代。
4. [OPROS] Prostarmon-E 0.5mg Tablet (Dinoprostone)缺貨購買[EPROS] Prostin E2 V.T. 3mg (Dinoprostone) (輝瑞)暫代。
5. [ISOLM] Solu-Medrol inj 40mg (Methylprednisolone)缺貨購買[IMET4] Methylprednisolone inj 40mg (Methylprednisolone) (永信藥品)暫代。
6. [OGLUB1] Glucobay 100mg (Acarbose)缺貨購買[ODIBO] Dibose 100mg (Acarbose) (元宙化學製藥)暫代。
7. 新增二項眼科開刀房藥品醫令代碼：[EBSS1] BSS sterile irrigation solution 500mL/Bag (Balanced Salt Soln)、[EBSS2] BSS sterile irrigation solution 500mL/Bottle (Balanced Salt Soln) (瑞士商愛爾康)。
8. 新增二項醫令代碼樣品藥醫令代碼，搭配個別癌症恩慈專案贈與特定病患：[IHER60] HERCEPTIN inj 600mg/5mL (sample) (Trastuzumab)、[OKIS0] Kisqali 200mg (sample) 63#/盒 (Ribociclib)。
9. 原絕對自費品項 Perjeta inj 420mg/14mL (Pertuzumab)與 Vemlidy 25mg Tablet (Tenofovir alafenamide)開放健保，需依健保給付規範使用。

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 KM 網站查詢：
http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=2483

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

第 1 章 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.3.2.4. Levetiracetam（101/6/1、102/10/1、108/5/1)

1.一般錠劑膠囊劑（如 Keppra Film-Coated Tablets）：（97/1/1、101/6/1）（略）
2.緩釋錠劑膠囊劑：（101/6/1、108/5/1）限使用於十二歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。
3.口服液劑（如 Keppra Oral Solution）：（97/4/1）（略）
4.注射劑（如 Keppra 濃縮輸注液）：（101/3/1、102/10/1）限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：
(1)對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 levetiracetam 之病患。
(2)癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。
(3)癲癇重積狀態(Status epilepticus) 之病患。

1.3.3.失智症治療藥品
1.~3. (略)
4.依疾病別及嚴重度，另規定如下：
(1)阿滋海默氏症之失智症由神經科或精神科醫師處方使用。
Ⅰ.輕度至中度失智症：限使用 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 口服製劑(90/10/1、92/1/1、95/6/1、100/3/1、102/8/1、106/10/1、108/5/1)：
i.智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。
ii.使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，並於病歷上記載換藥理由。(93/4/1、102/8/1、106/10/1)
iii.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，並於病歷記錄，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。 (98/1/1、99/5/1、102/8/1、106/10/1、108/5/1)
v.(略)
Ⅱ.中重度失智症：限使用 memantine 口服製劑(略)
Ⅲ.重度失智症：(99/10/1、102/8/1、108/5/1)限使用 donepezil 及 memantine 口服製劑 (102/8/1、108/5/1）
i.智能測驗結果為 MMSE 5-9 分且 CDR 3 級之患者。
ii.臥床或無行動能力者不得使用。
iii.曾使用過 memantine,donepezil, rivastigmine, galantamine 而不再適用者，不得使用。
iv.donepezil 及 memantine 二者不能併用。
v.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上,則應停用此類藥品。惟 Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 2 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上，則應停用此類藥品。(99/10/1、102/8/1、108/5/1)
(2)帕金森氏症之失智症(略)
備註: 起步治療定義:係指同組藥品第一次申請同意治療之評分

第 2 章 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.3.1. Sumatriptan succinate（如 Imigran）；rizatriptan：（88/9/1、93/8/1、94/11/1、97/1/1、97/6/1、97/9/1、108/5/1)
1.限符合國際頭痛協會 (International Headache Society) 最新版「偏頭痛」診斷標準者：（97/9/1、108/5/1）
(1)至少有五次能符合(2)至(4)項的發作。
(2)頭痛發作持續 4 至 72 小時(若年齡小於 18 歲，頭痛發作可為持續 2 到 72 小時)。（108/5/1）
(3)頭痛至少具下列二項特徵：Ⅰ 單側Ⅱ 搏動性Ⅲ 程度中等或重度(日常生活受限制甚或禁絕)Ⅳ 上下樓梯或類似之日常活動會使頭痛加劇
(4)當頭痛發作時至少有下列一情形：Ⅰ 噁心或嘔吐Ⅱ 畏光及怕吵
2.偏頭痛之發作嚴重影響日常生活（無法工作或作家事或上課）者。（97/9/1）
3.經使用其他藥物無效者。
4.每月限用四次，且
(1)Sumatriptan succinate 口服劑型藥品每次用量不超過 100 mg，每月不超過 400 mg。
(2)Sumatriptan succinate 鼻噴劑型藥品每次用量不超過一劑（10mg 或 20mg），每月不超過四劑 （10mg 或 20mg）。（93/8/1、94/11/1、97/1/1、97/9/1）
(3)Rizatriptan 口服劑型藥品每次用量不超過 10 mg，每月不超過 40 mg。（97/6/1）
5.不得同時處方含有 ergotamine 製劑或其衍生物類藥物。
6.不得作為預防性使用。
7.不得使用於曾患有心肌梗塞、缺血性心臟病、Prinzmetal 氏狹心症、冠狀血管痙攣者及高血壓未受控制的患者。

8.青少年（12-17 歲)符合上述第 1、2、3 項者，限使用 sumatriptan succinate 鼻噴劑型或 rizatriptan 口服劑型藥品，且二藥品不得併用。6-11 歲兒童符合上述第 1、2、3 項者，限使用 rizatriptan 口服劑型藥品。（97/9/1、108/5/1）

2.13.Tolvaptan(105/9/1、108/7/1)：

2.13.1.Tolvaptan (如 Samsca)(105/9/1、108/7/1)：

1.限用於住院病人罹患心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群（SIADH）引起之低血鈉症(血清鈉濃度低於 125mEq/L)，經傳統治療(包括限水，loop diuretics 及補充鹽分等) 48 小時以上症狀仍無法改善之成年患者，鈉濃度達 125mEq/L(含)以上應即停藥。

2.每位病人每年限給付 3 次療程，同次住院限給付 1 次療程。每次療程最多給付 4 日，每日最多給付 1 粒。

3.須於使用後監測肝功能，肝功能指數大於正常上限 3 倍者應停用。

2.13.2.Tolvaptan (如 Jinarc)(108/7/11)：

1.限腎臟專科醫師處方，須經事前審查核准後使用，每日至多使用 2 粒，每年檢附評估資料重新申請。

2.限用於已出現病情迅速惡化跡象之第 3 期慢性腎臟病的 18-50 歲自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD) 患者，且腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡，病情須符合下列至少一項：

(1) 一年之內 eGFR 下降≧5.0 mL/min/1.73 m^2 或五年內 eGFR 每年下降≧2.5 mL/min/1.73 m^2，且排除其它如脫水、藥物、感染、阻塞等原因所致。

(2) htTKV 符合 Mayo 分期 1C-1E disease

3.病患開始使用 tolvaptan 前，確認下列條件及病史：

(1) 用藥前肝功能正常(2) 血清尿酸濃度控制在 7mg/dL 或以下(3) 沒有青光眼或經眼科醫師證明眼壓控制良好

(4) 沒有皮膚腫瘤的病史(5) 沒有電解質異常(6) 排除懷孕、哺乳、脫水、尿路阻塞、及肝臟損傷病史

4.出現下列情況時停用 tolvaptan：

(1) 在藥物調整後，肝功能指數仍高於上限三倍 (2) 在使用 tolvaptan 一年後，eGFR 下降仍≧5mL/min/1.73 m^2 有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時

2.6.4.Evolocumab (如 Repatha)： (107/3/1、108/5/1)

1.限符合下列各項條件之患者使用：

(1)經遺傳基因檢測為同合子基因變異 或多重不同基因異常，其作用似同 合子基因變異，且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 異常防治共識節錄一家族性高膽固 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 (108/5/1)。 (2) (略)

2.~4.(略)

2.8.2.肺動脈高血壓治療劑(95/1/1、97/6/1、98/12/1、99/11/1、100/4/1、103/7/1、104/6/1、104/8/1、108/5/1)：

2.8.2.1.~ 2.8.2.6.（略）

2.8.2.7.Selexipag (如 UPTRAVI)：(108/5/1)

1.限用於 WHO Functional Class III 之原發性肺動脈高壓患者，經 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和/或 ERA (endothelin-receptor antagonist)治療療效不佳者，合併 PDE-5i 或 ERA 使用。2.需經事前審查核准使用。3.每日限最多使用 4 粒。

第 3 章 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

3.3.6."Baxter" Extraneal Peritoneal Dialysis Solution With 7.5% Icodextrin (93/12 /1、96/1/1、99/9/1、100/2/1、108/8/1）

1.限下列病患使用：

(1)high transporters 病患，用於每天長留置期。(100/2/1)

(2)high average transporters 病患，每天使用 1 袋≧2.5%葡萄糖腹膜透析液。(108/8/1)

(3)脫水衰竭病患及臨界脫水衰竭邊緣之病患，即病患下列情形之一者：I.使用 4.25%傳統式葡萄糖腹膜透析液 4 小時內脫水量小於等於 400cc.者。II.每天使用總袋數 1/2 以上(含) ≧2.5%葡萄糖腹膜透析液。(108/8/1)

(4)HbA1c 大於 7.0%的糖尿病腹膜透析病患，用於每天長留置期。

(5)腹膜炎病患。

2.每天限用一袋。

3.申報時，應檢附最近 1 個月內，殘餘尿量與每日脫水量之相關文件，以及使用 Extraneal solution 前，每日脫水量等相關資料，供審查參考。(99/9/1、108/8/1)

3.3.9.Imiglucerase (如 Cerezyme inj.)：（97/7/1、108/5/1）

1.限用於第一型高雪氏症之治療。2.不得併用其他高雪氏症酵素療法之藥品。3.需經事前審查核准後使用。

3.3.11.Miglustat（如 Zavesca）(98/8/1、108/5/1)

1.限用於第一型高雪氏症、Niemann-Pick Disease Type C 之治療。

2.本品使用於 Niemann-Pick Disease Type C 之規定：(1)需事前審查，核准後才得以使用。(2)不得併用其他高雪氏症酵素療法之藥品。(3)申請使用藥物時需附上之資料包括: I 生化或基因分析等足以確定診斷之依據。II 臨床、神經學或影像上顯示有神經系統之侵犯。(4)限遺傳或神經專科醫師使用，每六個月須再申請事前審查一次。(5)治療前應告知患者及家長其有義務接受定期追蹤評估。(6)醫師應定期追蹤評估治療效果及副作用。(7)申報費用時須檢附病歷資料。(8)排除條件 I 對於嚴重腎損傷患者（肌酸酐廓清率小於 30mL/min/1.73m^2）不建議使用 Zavesca。II 無神經症狀之患者不建議使用。

3.3.13.Agalsidase alfa 及 agalsidase beta (如 Replagal Infusion 及 Fabrazyme Injection) (102/1/1、103/9/1、108/5/1)：

1.限用於

(1)確定診斷為典型法布瑞氏症之患者且符合下列條件之一者使用：（108/5/1）I.肢端疼痛，排汗障礙，或中風 II.蛋白尿、微量白蛋白尿(Microalbuminuria)III.不整脈(附表第 7 項)或心室肥大

(2)對於法布瑞氏症非典型患者，符合下列條件之一者：（108/5/1）I.經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。（108/5/1）II.法布瑞氏症 IVS4 +919G>A 基因型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表)第 1 項至第 9 項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy) 證實有 GL3 或 lyso-Gb3 脂質堆積者（103/9/1、108/5/1）。

具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者， 申請法布瑞氏症酵素補充治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(醣化血色素)＜7 者，始可接受酵素補充治療。（108/5/1）

2.標準劑量 Fabrazyme 1 mg/Kg/every 2 weeks；Replagal 0.2mg/Kg/every 2 weeks。針對症狀輕微病人，可以考慮減量治療，是否減量治療由主治醫師決定之。（108/5/1）

3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限，申請續用時需檢送酵素補充治療療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：(1)嚴重心臟疾病或嚴重心肌纖維化(2)腎臟變異型法布瑞氏症病人合併末期腎臟疾病（108/5/1）(3)嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症（108/5/1）(4)由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年（108/5/1）

4.治療前應與患者及家屬充分溝通告知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：(1)確定其了解治療的預期效果。(2)患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效（如上述 3 所列），主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 之治療。（108/5/1）(3)女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。

5.每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：(1)腎功能(EGFR)；(2)尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；(3)血漿或尿液 GL3；(4)血漿或尿液 lyso-Gb3；(5)疼痛狀態；(6)中風次數；(7)病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。(8)心肺功能狀態 (紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及 6 分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。(9)靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。心臟超音波檢查時之基本項目:左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射 向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。(10)若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。

法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表（修訂規定）

1	左心室厚度>12mm。
2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)
3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m$^{2.7}$, 女性大於 48 gm/m$^{2.7}$, LVMI。（108/5/1）
4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' >15 或側壁 E/E'>12).
5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m^2
6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m^2 body surface area (BSA) （108/5/1）
7	心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB, ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)
8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全
9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。

3.3.16. Taliglucerase alfa(如 Elelyso 注射劑)、velaglucerase alfa (如 VPRIV 凍晶注射劑)(107/3/1、107/9/1、108/5/1)

1. 用於改善高雪氏症症狀，包括貧血、血小板減少症、肝臟或脾臟腫大、骨病變，但對於神經學症狀無效。2.不得併用其他高雪氏症酵素療法之藥品。3.需經事前審查後使用。

3.3.18. Eliglustat Capsules (如 Cerdelga) (108/5/1)

1.　限用於改善成人第一型高雪氏症症狀。2. 使用劑量須依 CYP2D6 代謝狀況調整。3. 不得併用其他高雪氏症酵素療法之藥品。4. 需經事前審查核准後使用。

第 4 章 血液治療藥物 Hematological drugs

4.3.1.Deferasirox（如 Exjade、Jadenu）(96/7/1、104/12/1、108/7/1)：限用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症（輸血性血鐵質沉積）的成年人及 2 歲以上兒童患者且符合下列條件之一者：

1.重型海洋性貧血或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。

2.需長期輸血治療且已併有鐵質沉積之患者，則在患者血清內鐵蛋白（Ferritin）＞ 2000ug/L 時使用。

3.中型(非輸血依賴)海洋性貧血患者：

(1)使用條件：病患已開始長期接受輸血治療(即一年輸血兩次以上或四個單位以上者)，且血清內鐵蛋白（Ferritin）＞ 800μg/L(至少二次檢查確認，檢查之間隔需經過至少 3 個月，並排除感染及發炎等狀況)或肝臟鐵質（Liver iron content）> 7mg/g dry weight 者。

(2)當肝臟鐵質< 3mg/g dry weight，或血清內鐵蛋白（Ferritin）< 300μg/L 時即停藥。

4.3.2.Eltrombopag(如 Revolade)、romiplostim(如 Romiplate) （100/8/1、101/9/1、102/8/1、102/9/1、105/8/1、106/4/1、108/6/1）

4.3.2.1.Eltrombopag (如 Revolade)(108/6/1)

1.限用於 6 歲(含)以上之慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗患者，且符合下列情況之一者使用：(105/8/1、106/4/1、108/6/1)

(1) 未曾接受脾臟切除患者，且符合：Ⅰ.需接受計畫性手術或侵入性檢查並具出血危險者，且血小板＜ 80,000/uL。Ⅱ.具有下列不適合進行脾臟切除之其一條件：i. 經麻醉科醫師評估無法耐受全身性麻醉。ii. 難以控制之凝血機能障礙。 iii. 心、肺等主要臟器功能不全。iv. 有其他重大共病，經臨床醫師判斷不適合進行脾臟切除。Ⅲ.未曾接受脾臟切除患者須經事前審查同意使用，限用 12 週。

(2) 若曾接受脾臟切除患者，且符合：Ⅰ.治療前血小板＜ 20,000/μL，或有明顯出血症狀者。Ⅱ.治療 12 週後，若血小板無明顯上升或出血未改善，則不得再繼續使用。

(3)治療期間，不得同時併用免疫球蛋白，且 eltrombopag 與 romiplostim 不得併用。

2.用於免疫抑制療法(IST)反應不佳的嚴重再生不良性貧血(限 eltrombopag)需同時符合下列條件：(108/6/1)(1) 不適於接受幹細胞移植的病患。(2) 已接受或不適於接受抗胸腺細胞免疫球蛋白(ATG)治療之病患。(3) 需經事前審查核准後使用。首次申請之療程以 4 個月為限，之後每 6 個月評估及申請，送審時需檢附血液檢查報告。

4.3.2.2.Romiplostim (如 Romiplate) (108/6/1)

1.限用於成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗患者，且符合下列情況之一者使用：(105/8/1、106/4/1)

(1) 未曾接受脾臟切除患者，且符合：

Ⅰ.需接受計畫性手術或侵入性檢查並具出血危險者，且血小板＜80,000/uL。

Ⅱ.具有下列不適合進行脾臟切除之其一條件：i.經麻醉科醫師評估無法耐受全身性麻醉。ii.難以控制之凝血機能障礙。iii.心、肺等主要臟器功能不全。iv.有其他重大共病，經臨床醫師判斷不適合進行脾臟切除。

Ⅲ.未曾接受脾臟切除患者須經事前審查同意使用，限用 8 週。

(2) 曾接受脾臟切除患者，且符合：Ⅰ.治療前血小板＜20,000/μL，或有明顯出血症狀者。Ⅱ.治療 8 週後，若血小板無明顯上升或出血未改善，則不得再繼續使用。

2.治療期間，不得同時併用免疫球蛋白，且 eltrombopag 與 romiplostim 不得併用。

第 5 章 激素及影響內分泌機轉藥物

5.1.3.GLP-1 受體促效劑及其複方 (105/8/1、107/4/1、108/7/1)(略)

5.1.3.3.含 lixisenatide 及 insulin glargine 之複方製劑(如 Soliqua)(108/7/1)

1.限用於第二型糖尿病成人病人，當患者已接受 lixisenatide 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用。2.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

5.1.5.SGLT-2 抑制劑：Dapagliflozin(如 Forxiga)、empagliflozin(如 Jardiance)、canagliflozin(如 Canaglu)、ertugliflozin (如 Steglatro) (105/5/1、107/3/1、108/7/1)，每日限處方 1 粒。

5.3.6. Megestrol 口服液劑：(108/6/1)

1.限用於已排除其他可治療之體重減輕（如全身性感染、影響吸收的腸胃道疾病、內分泌疾病、腎臟或精神病）之具惡病質的後天免疫缺乏症候群患者及癌症患者。2. 惡病質之條件包括最近 6 個月以上體重流失>5%，或 BMI<20 且體重流失>2%。

第 6 章 呼吸道藥物 Rspiratory tract drugs

6.1.吸入劑 Inhalants：

1.乙二型擬交感神經劑（β_2-agonists）、抗膽鹼劑（anticholinergics）、類固醇藥物吸入劑（steroid inhalants）等，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1)及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理；呼吸道藥物複方製劑比照辦理。

2.Formoterol fumarate dehydrate (如 Oxis Turbuhaler)，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1)及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理。

3.Fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol trifenatate (如 Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder) (108/7/1)：

(1)限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須同時符合以下條件：Ⅰ.Gold Guideline Group D 病人或 ACO（asthma-COPD overlap）病人。Ⅱ.已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

(2)每月限用 1 盒(30 劑)。

第 7 章 腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

7.3.5.Budesonide(如 Cortiment MMX)(108/7/1)

1.限符合下列各項條件之病患使用：(1) 對已接受 aminosalicylate 類藥物治療效果不佳或不能耐受之成人患者。

(2) 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡。

2.每療程限使用 8 週，每日限使用 1 粒。

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

8.1.3.高單位免疫球蛋白：限符合下列適應症病患檢附病歷摘要（註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效…等）

1.靜脈注射劑：

(1)先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（需附六個月內免疫球蛋白檢查報告)(2)免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 經傳統治療效果不佳，若其血小板＜80,000/cumm 且符合下列情況之一者：(108/6/1) Ⅰ.有嚴重出血。Ⅱ.需接受緊急手術治療者。(103/4/1)(3) 免疫血小板缺乏性紫斑症(ITP)且於懷孕或分娩期間，或急性免疫血小板缺乏性紫斑症(ITP) ≦18 歲兒童。（107/4/1、108/6/1)(4)~(9)略

2.略

註：略

8.2.3.多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1、107/10/1、108/7/1)

8.2.3.1.～8.2.3.5.（略）

8.2.3.6.Alemtuzumab（如 Lemtrada）：

1. 限用曾經使用兩類或以上的多發性硬化症藥物治療後，仍控制不佳之高度活躍型復發緩解多發性硬化症病人(highly active relapsing–remitting multiple sclerosis，意即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：

(1) EDSS (Expanded Disabi1ity Status Scale)大於 5.5 之患者。

(2) 視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)，包括：

I.有視神經及脊髓發作。

II.出現下列 2 種以上症狀：i. 脊髓侵犯大於 3 節 ii. NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性 iii. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2. 須經事前審查核准後使用，治療第三年後如需再接受治療者，每次追加療程都須重新申請經事前審查核准後使用，併應提出整個用藥期間的復發情形。需再接受治療者應符合以下其中任一條件:(1) 前一年有一次以上復發(2) 腦部核磁共振影像上有>=2 個以上 gadolinium-enhanced lesion 或 T2WI 病灶數量明顯增加(3) 脊椎核磁共振影像上有新的 gadolinium-enhanced lesion 或新的 T2WI 病灶

3. 第一次療程以申請第一年五支，第二年三支為限，治療第三年後如需再接受治療者，每年每次追加療程以三支為限。

4. 使用兩年後，年度復發率(average annual relapse)無法減少時應停止本藥品之治療。

※年度復發率無法減少之定義：採計使用 Alemtuzumab 藥物後兩年內復發次數之數據(以最近兩年之復發次數除以 2 來計算)，較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。

8.2.10.Eculizumab（如 Soliris）（101/4/1、102/10/1、108/6/1）

1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者：(108/6/1)

(1)陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用：

I.有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀（New York Heart Association Class III 或 IV）且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血（3 個月內至少輸血 6 個單位以上）。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。

II.有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。i.任何位置之動脈血栓。ii.重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。

III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭（serum creatinine 大於 2.0 mg/dL），且無法以其他原因解釋者。

(2)排除有高危險之骨髓化生不良症候群（RAEB-1 或 RAEB-2）的病患。

(3)新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。

(4)每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。I.接受治療的患者用藥後病情沒有改善者（LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位）。II.PNH granulocyte clone size ≦ 50%。III. 發生嚴重再生不良性貧血者。（102/10/1）

◎附表三十之一：全民健康保險使用陣發性夜間血紅素尿症治療藥品 eculizumab 特殊專案審查申請表

◎附表三十之二：陣發性夜間血紅素尿症患者事前申請 Soliris (eculizumab)用藥檢附資料查檢表

2.用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人：(108/6/1)

(1)定義：非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板(<150,000/μL)符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing E. coli, STEC)感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件(coexisting diseases/conditions)者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。

(2)治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列Ⅰ~Ⅲ之全部條件。I.病人最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數< 150,000/μL，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最進一次發病時之血小板數值須≤ 75,000/μL，且病患最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數≤ 100,000/μL。II.LDH 大於正常上限值(＞ upper limit of normal (ULN))，或病人持續接受血漿置換治療，而 LDH 於最近一次發病時至少超過正常上限值。III.血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(≥ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人。

(3)符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況：

I.「典型性尿毒溶血症候群」

II.「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者：i.流感 ii.肺炎鏈球菌感染 iii.分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing Escherichia coli)感染 iv.thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndromevi.使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等 vii. 其他血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)viii.Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群

(4)病人同時符合下列條件Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ-Ⅷ至少一個器官侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用血漿置換術或 eculizumab 治療 (但使用 eculizumab 之前，仍需符合前述最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療反應不佳等條件)：I.溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl)II.血小板減少(血小板低於 150,000/μL)III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值)IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第 2 期以上，兒童請參考表 1)V.腦血管病變(例如腦中風等)VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭)VII. 呼吸障礙(氧合能力 200mmHg < PaO2/FiO2 ≦ 300mmHg + PEEP 或 CPAP≧ 5cmH2O)VIII.缺血性腸炎、小腸破裂

表 1 急性腎衰竭定義

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之 1.5-1.9 倍	6-12 小時量低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 2	基準值之 2.0-2.9 倍	12 小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 3	基準值之 3 倍以上且血清肌酸酐≧4.0mg/dl，且開始腎臟替代療法，在 18 歲以下則 eGFR<35ml/min/1.73m^2	24 小時以上<0.3ml/公斤體重/小時或 12 小時以上無尿

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012:2:1-138

(1)用藥禁忌 I.病人有嚴重之腦膜炎球菌 (Neisseria meningitis)感染 II.病人未施打過腦膜炎球菌疫苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險

(2)需檢送基因檢測報告經專家會議事前審查核准後使用，每 24 週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。

(3)使用 eculizumab 治療 aHUS 之退場機制：I.Eculizumab 治療有效及無效定義，如下： i.治療有效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常≧150,000/mm3，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限，持續呈現器官血栓性微血管病變)。 ii.治療無效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。II. 若治療反應無法達到有效，建議由其他專家再作劑量評估或排除非典型性尿毒溶血症候群之可能。III.退場機制建議如下：i.治療無效 ii.慢性腎臟病第五期 iii.嚴重腦傷害導致神經性異常重度殘障 iv.若病患疾病是由於帶 MCP、CD46、CFI 基因異常導致，且超過易感染病毒年紀(5 歲以上)，或者在延長給藥時間或減少劑量下仍然無復發且 CH50<10%，可考慮停藥。

8.2.4.2. Etanercept(如 Enbrel)； adalimumab（如 Humira）；golimumab（如 Simponi）； abatacept（如 Orencia）；tocilizumab（如 Actemra）；tofacitinib（如 Xeljanz）；certolizumab (Cimzia) ；baricitinib（如 Olumiant）；opinercept (如 Tunex) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1)：成人治療部分

1.～2.(略)

3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告等資料。（99/2/1、108/5/1）

4.～5.(略)

6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。

(1)符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)

(2)連續活動性的類風濕關節炎Ⅰ.28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。Ⅱ.此項評分需連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告為輔証。(108/5/1)

註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下:

$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$

註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率 (單位為 mm/h)，GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)

(3)～(5)(略)

7.(略)

8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)(1)減量時機：使用 2 年且已達疾病緩解(DAS28＜ 2.6)超過 6 個月。(108/5/1)(2)～(6)(略)

9.(略)

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs

9.18.Trastuzumab (如 Herceptin)：(91/4/1、93/8/1、95/2/1、99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1、105/11/1、108/5/1)

1.早期乳癌(略)

2.轉移性乳癌

(1)單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)(2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)(3)轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用；但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限。(99/1/1、108/5/1)

3.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，若疾病有惡化情形即不應再行申請。(105/11/1)

9.24. Gefitinib(如 Iressa): (93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1)

1.限單獨使用於(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB、ⅢC 或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。(100/6/1、108/6/1)(2)(略)

2.(略)

9.34.Sorafenib (如 Nexavar)：(98/10/1、100/6/1、101/8/1、104/6/1、105/11/1、106/1/1、107/7/1、108/6/1)

1. (略)

2.晚期肝細胞癌部分：(101/8/1、105/11/1、108/6/1)

(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：Ⅰ.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）Ⅱ.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右

靜脈第一或第二分支）III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemoembolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之記錄。

(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)每日至多處方 4 粒。

3. (略)

9.51.Regorafenib（如 Stivarga）：（104/9/1、105/8/1、108/6/1）

1.轉移性大腸直腸癌(mCRC)：(略)

2.胃腸道間質瘤(GIST) ：(略）

3.肝細胞癌(HCC) ：(108/6/1)(1)適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。(3) 每日至多處方 4 粒。

9.59. Ceritinib(如 Zykadia) (106/9/1、106/11/1、108/7/1)

1.適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌。(108/7/1)

2.須經事前審查核准後使用：(1)需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及 ALK 突變檢測報告。(108/7/1)(2)每次申請之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每隔 8 週需追蹤其作為評估藥效的影像（如胸部 X 光或電腦斷層），若病情惡化即不得再次申請。

3.Ceritinib 與 crizotinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，且治療失敗後不得互換。(108/7/1)

4.每日最大劑量限 450mg。(108/7/1)

9.50.Crizotinib (如 Xalkori) (104/9/1、106/11/1、107/5/1、108/7/1)：1.適用於 ALK 陽性之非小細胞肺癌患者。2.(略)3. (略)4.Crizotinib 與 ceritinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，且治療失敗後不得互換。(108/7/1)

9.69 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab 製劑)：(108/4/1、108/6 /1)：

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：

(1) (略)

(2) 非小細胞肺癌：I.(略)II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。(108/6/1)III. (略)

(3)~(7) (略)

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。II. 先前經 T.A.C.E.於 12 個月內>=3 次局部治療失敗者。III.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1)IV. 未曾進行肝臟移植。

2. 使用條件(1)~(2) (略)(3)依個別藥品使用其對應之 class III IVD (體外診斷醫療器材)所檢測之病人生物標記(PD-L1)表現量需符合下表：(108/6/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS≧50%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS≧50%	TC≧50%	TC≧50%或 IC≧10%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS≧50%	TC≧50%	TC≧50%或 IC≧10%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS≧10	本藥品尚未給付於此適應症	IC≧5%
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS≧10	TC≧5%	IC≧5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS≧50%	TC≧10%	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌	CPS≧1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)~(6)(略)

(7)初次申請以 12 週為限，申請時需檢附以下資料：(108/6/1)

I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。

II.~VI.(略)

V.II 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade≧2 audiometric hearing lossii. CTCAE v4.0 grade≧2 peripheral neuropathyiii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

(8) (略)

(9)申請續用時，需檢附以下資料：(108/6/1)

I. ~II. (略)

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade≧2 audiometric hearing lossii. CTCAE v4.0 grade≧2 peripheral neuropathyiii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

3. (略)

9.70.Pertuzumab(如 Perjeta)：(108/5/1)：1. Pertuzumab 與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)轉移性乳癌病患。2. 須經事前審查核准後使用，核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 18 個月為限。

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.1.抗疱疹病毒劑(98/11/1）

10.7.1.1.全身性抗疱疹病毒劑

1.Acyclovir：(98/11/1、100/7/1、107/12/1、108/3/1、108/6/1)

(1)使用本類製劑，除 200mg(限 Deherp)、400mg 及 800mg(限 Virless)規格量口服錠劑外，應以下列條件為限：(107/12/1、108/3/1、108/6/1)

I.疱疹性腦炎。

Ⅱ.帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯三叉神經第一分枝 VI 皮節，可能危及眼角膜者。

Ⅲ.帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯薦椎 S2 皮節，將影響排泄功能者。

Ⅳ.免疫機能不全、癌症、器官移植等病患之感染帶狀疱疹或單純性疱疹者。

Ⅴ.新生兒或免疫機能不全患者的水痘感染。

Ⅵ.罹患水痘，合併高燒(口溫 38℃以上)及肺炎(需Ｘ光顯示)或腦膜炎，並需住院者。（85/1/1）

Ⅶ.帶狀疱疹或單純性疱疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者。

Ⅷ.急性視網膜壞死症(acute retina necrosis)。

Ⅸ.帶狀疱疹發疹三日內且感染部位在頭頸部、生殖器周圍之病人，可給予五日內之口服或外用藥品。(86/1/1、87/4/1)

Ⅹ.骨髓移植術後病患得依下列規定預防性使用 acyclovir：（87/11/1）A.限接受異體骨髓移植病患。B.接受高劑量化療或全身放射治療 (TBI) 前一天至移植術後第三十天為止。

(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。（95/6/1、100/7/1）

(3)使用 acyclovir 200mg(限 Deherp)、400mg 及 800mg(限 Virless)規格量口服錠劑除用於前述(1)外，療程以 7 天為限。(107/12/1、108/3/1、108/6/1)

2.Famciclovir；valaciclovir：(100/7/1、101/5/1)(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。（95/6/1、100/7/1、101/5/1）

10.7.11.Sofosbuvir/velpatasvir（如 Epclusa）(108/6/1）：

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 HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(1)未併有或併有代償性肝硬化(Child-Pugh score A)者，給付 12 週。(2)併有失代償性肝硬化(Child-Pugh score B 或 C)者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 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。

10.7.3.Lamivudine 100mg(如 Zeffix)；entecavir (如 Baraclude)；telbivudine (如 Sebivo)；tenofovir disoproxil (如 Viread)；tenofovir alafenamide (如 Vemlidy)：（92/10/1、93/2/1、93/8/1、94/10/1、95/10/1、95/11/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、100/6/1、102/2/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、107/2/1、108/2/1、108/5/1)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」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1.HBsAg(+)且已發生肝代償不全者，以 lamivudine 100mg、entecavir 1.0mg、telbivudine、或 tenofovir disoproxil 治療，其給付療程如下：（98/11/1、100/6/1、102/2/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1）(1)HBeAg 陽性病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月治療。(2)HBeAg 陰性病患治療至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。

註：Ⅰ.肝代償不全條件為 prothrombin time 延長≧3 秒或 bilirubin (total)≧2.0mg/dL，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。Ⅱ.Entecavir 每日限使用 1 粒。

2.慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 HBsAg(+)：（98/11/1）(1)～(6)(略)(7)血清 HBV DNA≧ 10^6 IU/mL 之懷孕者，可於懷孕滿 27 週後開始給付使用 telbivudine 或 tenofovir disoproxil，直至產後 4 週。（107/2/1、108/5/1）(8)(略)

3.～7.(略)

10.7.4.Adefovir dipivoxil (如 Hepsera Tablets 10mg) ；Entecavir (如 Baraclude 1.0mg)；tenofovir disoproxil (如 Viread)；tenofovir alafenamide (如 Vemlidy)：(95/9/1、95/10/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1）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」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1.經使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg 或 1.0mg、telbivudine 治療或預防 B 型肝炎發作出現抗藥株(指於治療中一旦 HBV DNA 從治療期間之最低值上升超過一個對數值（1 log IU/mL），以下條件擇一給付：（98/11/1、99/5/1、102/2/1、104/12/1、106/4/1）(1)～(3)(略)(4)改用 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)(5)原已接受其他口服抗病毒藥物救援治療，治療期間出現抗藥株，或治療未達預期之病毒學反應，得改以 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物救援治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)

2.若停藥後復發，得以合併療法，或 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物再治療，或以干擾素再治療 1 年。(99/7/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1)

3.慢性 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）帶原者：(略)

4.臨床上若產生多重抗藥病毒株時可給予 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物治療，或合併 entecavir 1.0mg 及 tenofovir disoproxil 治療，或合併 entecavir 1.0mg 及 tenofovir alafenamide 治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)

註：多重抗藥病毒株指病毒對 lamivudine、telbivudine、entecavir 或 adefovir 產生二種(含)藥物以上之抗藥性。(104/12/1)

5.(略)

10.8.3. Linezolid（如 Zyvox Injection 及 Tablets）：（91/4/1、100/7/1、105/2/1、108/4/1）

1.限下列條件之一使用：

(1)確定或高度懷疑為 MRSA 肺炎（痰液培養出 MRSA，伴隨全身發炎反應，且 CXR 出現新的浸潤或痰液性狀改變或氧氣需求增加），並符合下列危險因子之一：（105/2/1、108/4/1）Ⅰ.65 歲以上。Ⅱ.BMI≧30。Ⅲ.急性腎衰竭、腎功能不穩定時。Ⅳ.過去 90 天內曾使用 glycopeptides 者。（108/4/1）

(2)因嚴重肺炎致呼吸衰竭或合併嚴重敗血症之患者，同時有其他部位懷疑或證實為 MRSA 感染，得以經驗性使用；惟後續呼吸道微生物學檢查結果無 MRSA 呼吸道感染證據時，應停止使用。（108/4/1）

(3)證實為 MRSA 複雜性皮膚和皮膚構造感染，並符合下列條件之一：（108/4/1）Ⅰ.有全身性感染徵兆且白血球數異常（>12,000 或<4,000 cells/mcL）。Ⅱ.免疫功能不全。

(4)證實為 VRE（vancomycin-resistant enterococci)感染，且其 VRE 菌株對 ampicillin 為抗藥者。（108/4/1）

(5)其他抗藥性革蘭氏陽性球菌感染，因病情需要，經感染症專科醫師會診確認需要使用者。

2.心內膜炎（endocarditis）病患不建議使用。（108/4/1）

3.申報費用時需檢附會診紀錄或相關之病歷資料。

註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文；文字中畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」刪除條文

參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期 2019/05/09	**Carbimazole 及 Methimazole 成分藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：Lica 5 mg (Methimazole)**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 曾有使用含carbimazole或methimazole成分藥品後發生急性胰臟炎的不良反應通報案例。若治療期間出現任何急性胰臟炎相關症狀，應立即停藥。
2. 曾於服用含carbimazole或methimazole成分藥品後發生急性胰臟炎的病人，不應再使用含該等成分藥品，因再次投予可能導致急性胰臟炎復發。
3. 近期研究報告進一步指出，懷孕期間使用含carbimazole或methimazole成分藥品可能有導致胎兒先天性畸形的風險，特別是在第一孕期和使用高劑量的情況下。
4. 育齡婦女在接受含carbimazole或methimazole成分藥品治療期間應採取有效的避孕措施。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含carbimazole成分藥品製劑許可證共2張，其中文仿單已於「注意事項」刊載「懷孕期間可使用本劑，唯劑量須儘可能降低。在生產前3個月，請停止用藥」，惟未提及可能造成「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」的相關警語。
2. 次查，我國核准含methimazole成分藥品製劑許可證共12張，其中文仿單已於「警語」及「注意事項」刊載「Methimazole使用於妊娠婦女會引起胎兒傷害，因本藥易於通過胎盤膜及能使發育中的胎兒發生甲狀腺腫(Goiter)或甚至矮呆症(Cretinism)。另外，懷孕時服用Methimazole的母親，其嬰兒出生後，有皮膚缺損的病例，如頭皮缺損的罕見病例」及「懷孕期間使用最小的有效劑量，且儘可能於分娩前2~3週停藥」等相關警語，惟未提及可能造成「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」的相關警語。
3. 本署現正評估是否針對該等成分藥品採取相關風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 若病人於治療期間出現任何急性胰臟炎相關症狀或徵候，應立即停藥，且不應再次處方含carbimazole或methimazole成分藥品於曾於服用此兩種藥品後發生急性胰臟炎的病人，避免急性胰臟炎復發。
2. 懷孕婦女使用含carbimazole或methimazole成分藥品可能有導致胎兒先天性畸形的風險，特別是在第一孕期和使用高劑量的情況下。
3. 處方含carbimazole或methimazole成分藥品於懷孕婦女前應審慎評估其臨床效益與風險，且應於沒有額外給予其他甲狀腺賀爾蒙的情況下以最低有效劑量進行治療，並密切監測母體、胎兒以及新生兒的身體狀況。
4. 應告知具生育能力的婦女含carbimazole或methimazole成分藥品可能有致畸胎的風險，並提醒病人在藥物治療期間應採取有效的避孕措施。
5. 應提醒病人服藥後若出現任何不適症狀應立即回診。

病人應注意事項：

1. 若您有使用含carbimazole或methimazole成分藥品後發生急性胰臟炎的相關病史，請告知醫療人員。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
3. 患有甲狀腺機能亢進之懷孕婦女應接受充分治療以避免母體或胎兒發生嚴重的併發症。懷孕婦女請與醫師詳細討論您的疾病治療方針，且在醫師審慎評估藥物治療的臨床效益與風險後積極接受治療，並請於治療期間密切接受身體狀況的監測。
4. 患有甲狀腺機能亢進之育齡婦女在接受含carbimazole或methimazole成分藥品治療期間應採取有效的避孕措施。
5. 對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

附件: Carbimazole及Methimazole成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期	**Eszopiclone、Zaleplon 及 Zolpidem 成分藥品安全資訊風險溝通表**
2019/05/23	**院內品項：Stilnox FC 10mg (Zolpidem)**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 美國FDA從不良事件通報資料庫（FAERS）及醫學文獻中發現66件使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重不良反應的案例，其中有20件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷和顯著的自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。目前上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。
2. 從接獲的案例中發現，無論病人有無複雜性睡眠行為的病史，使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品後，皆可能發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡，即使是在使用藥品最低建議劑量或僅使用一次劑量的情況下。
3. 用藥時不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑（如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥），皆有可能發生複雜性睡眠行為。
4. 此外，思睡（drowsiness）為含該等成分藥品常見的不良反應之一。使用含該等成分藥品後次日早晨可能因感覺昏昏欲睡導致影響駕駛能力及從事需警覺性活動的能力。即使病人在次日早晨已感覺完全清醒，仍可能出現精神警覺性降低之現象。
5. 美國FDA考量上述風險之嚴重性，擬於含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品仿單中新增加框警語以警示該風險，並擬將曾於使用上述藥品後發生複雜性睡眠行為之病人列為使用禁忌。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國業於97年、98年及103年發布新聞稿提醒醫療人員及民眾注意服用含zolpidem成分藥品可能會出現警覺性減弱、思睡之不良反應，於101年發函要求醫療院所應於含zolpidem成分藥品之藥袋上加刊:「服用後請立即就寢，若有夢遊現象，應立即回診就醫」、「可能有頭痛、昏昏欲睡及暈眩、記憶障礙、夢遊等副作用。若有任何疑問，或服藥後發生任何異常反應，務必洽詢您的醫師或藥師」，並於102年以部授食字第1021452225A號公告含zolpidem成分藥品再評估結果相關事宜，要求於仿單「警語及注意事項」處刊載「使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，在服藥後需有7-8小時的睡眠時間」。
2. 次查，我國核准含該等成分藥品之中文仿單皆已刊載「夢遊」等相關風險，惟未將複雜性睡眠行為列於「加框警語」亦未將曾於使用含該等成分藥品後發生複雜性睡眠行為的患者列為禁忌。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

<u>醫療人員</u>應注意事項：

1. 處方含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品於新使用的病人時應遵循仿單的用藥建議劑量，並以最低有效劑量作為起始劑量。
2. 不應處方含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品予曾於服用上述藥品後發生複雜性睡眠行為的病人。
3. 應提醒病人含該等成分藥品不論是長期使用或是僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的可能。若出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving）等，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。
4. 應提醒病人在使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品時請勿併服其他安眠藥、酒精或中樞神經抑制劑。

<u>病人</u>應注意事項：

1. 若您在使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品期間出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving）等，或無法記得自己從事過的活動，應停藥並儘速回診。
2. 請遵循醫師指示使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品，切勿使用超出醫師處方的劑量或用藥頻次，以降低不良反應發生的風險。
3. 使用含該等成分藥品後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，為降低該等風險發生，應確保服用含eszopiclone及zolpidem成分藥品後有7-8小時的睡眠時間；服用含zaleplon成分藥品後至少有4小時以上不被中斷的睡眠。
4. 若您正在使用含eszopiclone、zaleplon或zolpidem成分藥品，請勿在未經醫師指示下併服其他幫助入眠的藥品。另使用上述藥品前請勿飲酒，因其可能增加不良反應發生的風險。
5. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
6. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員。

附件: <u>Eszopiclone、Zaleplon及Zolpidem成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf</u>

公告日期	**Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表**
2019/06/11	**院內品項：Klaricid 500mg (Clarithromycin)**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 使用含clarithromycin成分藥品可能會延長心臟再極化和QT區間，造成心律不整和torsades de pointes（多型性心室心律不整）的風險；另clarithromycin為強力肝臟酵素CYP3A4抑制劑，當與其他主要經由CYP3A4代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。
2. Domperidone為周邊多巴胺受體拮抗劑，用於治療嘔吐、消化不良及胃輕癱，其主要代謝酵素為CYP3A4。研究顯示，domperidone可能延長QT區間且與嚴重心室心律不整或突發性心因性死亡風險的增加有關。
3. Clarithromycin與domperidone併用會增加domperidone之血中濃度，且因兩者皆會導致QT區間延長，併用時可能會引起致命性心律不整，故不可同時使用。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含clarithromycin成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」處刊載「已知

clarithromycin會抑制CYP3A，當與其他主要經由CYP3A代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。」及「併用其他可能造成QT延長相關藥物時，須謹慎使用」。

2. 次查，我國核准含domperidone成分藥品之中文仿單已依據103年11月12日部授食字第1031411979A號公告於「禁忌症」處刊載「併用強力CYP3A4抑制劑」；並於「交互作用」處刊載「併用下列藥品為禁忌：強力CYP3A4抑制劑（包含clarithromycin）」。
3. 本署評估結果為含clarithromycin成分藥品之中文仿單應於「禁忌症」、「警語及注意事項」及「藥物交互作用」處加註禁止併用domperidone，並已函請含clarithromycin成分藥品許可證持有者至本署辦理仿單變更。

<u>醫療人員</u>應注意事項：

1. 併用含clarithromycin及domperidone成分藥品為禁忌，處方時應特別留意兩者不得併用。
2. 不應處方含clarithromycin或domperidone成分藥品於有QT延長或心室心律不整病史者，包括torsades de pointes（多型性心室心律不整）病史者。
3. 處方含clarithromycin成分藥品時，應確認病人是否正在使用其他經由CYP3A代謝或可能造成QT區間延長之藥品，因可能會增加發生不良反應的風險。
4. 應告知病人心律異常相關症狀與徵兆，並提醒病人服藥期間若出現任何心臟不適症狀（如心悸、胸痛、暈厥等），應儘速回診就醫。

<u>病人</u>應注意事項：

1. 就醫時，請主動告知醫療人員您是否患有心臟相關疾病及目前是否正在服用任何藥品。
2. 服藥期間若出現任何心臟不適症狀（如心悸、胸痛、暈厥等），應立即就醫。

附件: <u>Clarithromycin成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf</u>

公告日期	**Tocilizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表**
2019/06/11	**院內品項：Actemra inj 162mg/0.9mL 臨採 (Tocilizumab)**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. Health Canada接獲數例使用含tocilizumab成分藥品治療後發生嚴重藥物性肝損傷(drug-induced liver injury，DILI)案件，當中包含須進行肝臟移植之急性肝衰竭案例。
2. 含tocilizumab成分藥品會造成肝臟轉胺酶短暫或間歇性輕至中度升高。且與具潛在肝毒性藥品(例如：methotrexate)併用時，此風險會增加。
3. 含tocilizumab成分藥品許可證持有商依Health Canada要求提供關於該成分藥品與嚴重肝損傷（包括肝衰竭）之臨床及上市後評估資料，其來源包含美國FDA不良事件通報資料庫(FAERS)、歐洲不良反應資料庫(Eudravigilance)與文獻。資料中識別出8例與ACTEMRA®相關之中至重度DILI案件，該等案例發生於開始使用含該成分藥品後2週至大於5年之間(中位數為98天)，而8例中有2例須進行肝臟移植。
4. Health Canada擬更新此成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含tocilizumab成分藥品許可證共2張，其中文仿單「注意事項」處已刊載「對於肝臟酵素ALT或AST超過正常值上限（ULN）1.5倍的病人，不建議開始使用Actemra®治療。治療期間出現ALT或AST超過正常值上限（ULN）5倍之病人建議停藥。應該每4~8週監測一次ALT及AST數值。臨床上其他肝功能指數如膽紅素等檢驗數值亦應予適當考慮」，惟未提及「可能導致急性肝衰竭(可能需要進行移植)」。
2. 本署現正評估是否針對含tocilizumab成分藥品採取進一步風險管控措施。

<u>醫療人員</u>應注意事項：

1. 對活動性肝臟疾病或肝功能損害之病人，不建議給予含tocilizumab成分藥品。
2. 針對類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎病人，應每4至8週監測一次肝功能。對於肝臟酵素ALT或AST超過正常值上限(ULN)1.5倍的病人，不建議開始使用該成分藥品。治療期間出現ALT或AST超過正常值上限（ULN）5倍之病人建議停藥。
3. 針對多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)及全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)之病人，在第二次輸注時，應監測嗜中性白血球、血小板、ALT及AST，之後，PJIA病人應每4至8週監測一次，SJIA

病人應每2至4週監測一次。

4. 應告知病人使用含tocilizumab成分藥品後，若發生肝損傷之癥兆（如：食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及/或右上腹疼痛）應通知醫療人員。
5. 病人肝功能檢測值上升後之劑量調整（降低、中斷或停藥）相關建議，請參閱藥品仿單。

病人應注意事項：

1. 若您有肝臟相關疾病，應主動告知醫療人員，另如於用藥期間發生任何不良反應亦請告知醫療人員。
2. 若您有食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及/或右上腹疼痛等症狀，應通知醫療人員。

附件: Tocilizumab成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期	**Gentian violet 成分藥品安全資訊風險溝通表**
2019/06/26	**院內品項：無**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 加拿大衛生部近期完成針對含gentian violet成分人用藥品、動物用藥以及醫療器材之安全性評估，發現接觸gentian violet成分可能增加致癌風險，且目前並沒有確切的安全使用量，故任何的接觸都具有潛在致癌的可能。
2. Gentian violet為一種可用於真菌感染的染料性抗菌劑，使用範圍包括皮膚、黏膜（鼻腔、口腔與陰道）、開放性傷口或是塗抹於哺乳婦女的乳頭以治療嬰幼兒之鵝口瘡等。
3. 考量該風險之嚴重性，加拿大衛生部建議停止使用任何含gentian violet成分之藥品，並決議撤銷含該成分的藥品許可證。

TFDA 風險溝通說明：

經查，我國核准含gentian violet成分藥品製劑許可證共6張，其中文仿單並未刊載可能致癌之風險，本署現正評估是否針對含gentian violet成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

建議暫時停止處方或交付含gentian violet成分藥品予病人進行傷口或黏膜的消毒、殺菌。

病人應注意事項：

1. 建議停止使用含gentian violet成分藥品（俗稱紫藥水）進行傷口或黏膜的消毒、殺菌。
2. 若您對於使用藥品有任何疑問，請諮詢醫療人員。

附件: Gentian_violet成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期	**Elvitegravir 及 Cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表**
2019/07/16	**院內品項：無**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 一項臨床研究（IMPAACT P1026s）結果指出，懷孕婦女於第二、第三孕期使用含elvitegravir及cobicistat成分藥品，相較於配對之產後數據，會有elvitegravir和cobicistat暴露量較低之情形。藥物動力學數據顯示，使用elvitegravir經24小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低81 %，在第三孕期則低89%；而cobicistat經24小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低60 %，在第三孕期則低76 %。
2. 目前未接獲懷孕婦女於第二、第三孕期使用含elvitegravir及cobicistat成分藥品後發生HIV-1母子垂直感染的案例；然elvitegravir暴露量減少可能導致治療失敗以及增加HIV母子垂直感染的風險。
3. 懷孕期間不應使用含elvitegravir及cobicistat成分藥品進行治療，若於藥物治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide(Genvoya®)成分藥品共1張，其中文仿單於「警語及注意事項」和「生育、懷孕與授乳」僅刊載「育齡期婦女/男女性之避孕：服用GENVOYA期間，應採取有效避孕措施」、「懷孕期間，只有在對嬰兒的效益高於風險時，才可以使用GENVOYA」，未刊載「在懷孕第二、第三孕期時可能因elvitegravir的低暴露量而增加治療失敗和HIV母子垂直感染風險」。

2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

<u>醫療人員</u>應注意事項：

1. 處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，應告知服藥期間應採取有效避孕措施。
2. 含elvitegravir及cobicistat成分藥品不應用於懷孕婦女，若病人於治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。
3. 應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

<u>病人</u>應注意事項：

1. 具有生育能力的婦女服用該成分藥品期間，應採取有效避孕措施。
2. 若女性病人於治療期間發現懷孕，或是計畫懷孕，請您立即回診，並與您的處方醫師詳細討論後續的疾病治療方針。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

若您對於使用藥品有任何疑問，請諮詢醫療人員。

附件: <u>Elvitegravir及Cobicistat成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf</u>

公告日期 2019/07/16	**Modafinil 成分藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：無**

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 於動物實驗中發現modafinil具發育毒性後，美國FDA要求啟動Nuvigil® (modafinil)及Provigil® (armodafinil，modafinil的鏡像異構物)的妊娠登錄(Pregnancy Registry)，以探究懷孕期間暴露於Nuvigil®及Provigil®之相關妊娠與胎兒結果。
2. 2018年Nuvigil®及Provigil®妊娠登錄的年度報告中記錄了自然流產與包含先天性心臟異常在內之重大先天性異常的病例。報告中指出與此藥品暴露相關之重大先天性異常(17.3%)與心臟異常(4%)的發生頻率大於在一般族群中觀察到的頻率(分別為3%與1%)。此外亦有先天性畸形、胎兒低度生長及嬰兒生長遲緩（身體發育不良）的上市後報告。
3. Health Canada擬修訂modafinil之藥品仿單，將「懷孕婦女與計畫懷孕之婦女」列為禁忌症，並於「警語與注意事項」、「病人用藥指南」處加刊相關安全資訊。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含modafinil成分藥品許可證共1張 (PROVIGIL TABLETS，衛署罕藥輸字第000010號) ，許可證持有商為香港商艾維斯有限公司台灣分公司，其中文仿單於「注意事項」處刊載「由於服用普衛醒錠，及中斷治療一個月後，可能會降低固醇類避孕藥的效果」、「建議病患在治療期間內，如已懷孕或計畫懷孕時應告知醫生」，於「對胎兒的傷害」處刊載「大鼠與兔子中進行之試驗，於臨床顯著的暴露下曾觀察到發育毒性」等安全資訊。然未刊載「Modafinil禁用於懷孕或可能懷孕之女性」等相關風險。
2. 本署現正評估是否針對含modafinil成分藥品採取進一步風險管控措施。

<u>醫療人員</u>應注意事項：

1. Modafinil禁用於懷孕或計畫懷孕之婦女。
2. 應與所有接受過modafinil治療或將要接受modafinil治療的女性病人討論於懷孕期間使用modafinil與胎兒相關的潛在風險。
3. 應確定所有育齡婦女於開始使用modafinil治療前一週內的妊娠試驗結果為陰性。
4. 告知所有育齡婦女於使用modafinil治療期間與停藥後2個月內須採用有效避孕措施。且因modafinil可能會降低固醇類避孕藥的有效性，使用固醇類避孕藥的病人須於modafinil治療期間與治療後2個月內採用替代或額外的避孕方法。

<u>病人</u>應注意事項：

1. 正值生育年齡之女性病人，應諮詢專業醫療人員有關使用modafinil期間的正確避孕措施。
2. 若您發現可能懷孕或計畫懷孕，請立即告知您的醫師。
3. 服藥期間若有任何疑問請諮詢專業醫療人員。若發生任何不良反應亦須通知專業醫療人員。

若您對於使用藥品有任何疑問，請諮詢醫療人員。

附件: <u>Modafinil成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf</u>

詳細內容，請自行至本院 KM-衛生福利部公告藥品警訊專區查詢：
http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=13327

肆、專題一

維生素 D 的檢測和治療

廖清瑩藥師

摘譯自：Pilz S, Zittermann A and Trummer C et al, Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. 2019 Endocrine Connections.

一、前言

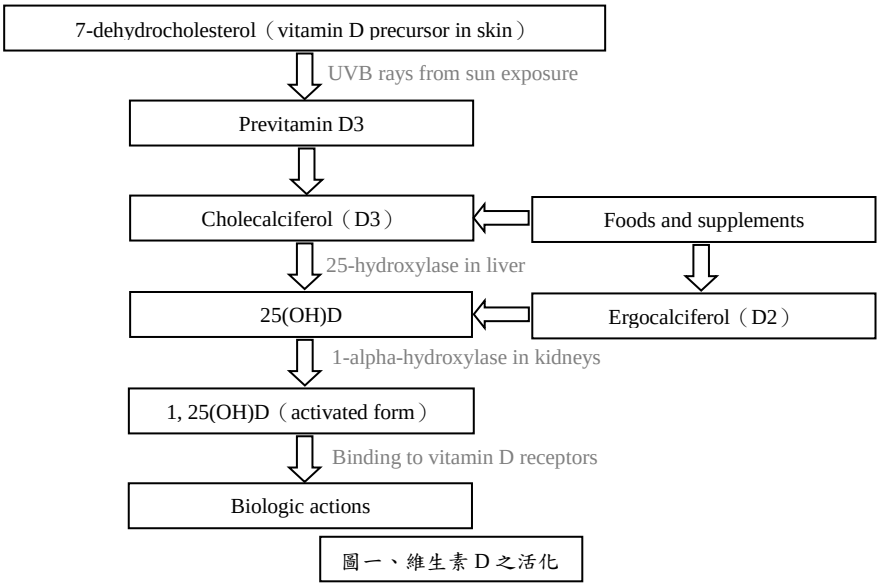
維生素 D 在骨骼的新陳代謝中扮演重要的角色，能有效的預防佝僂症和軟骨病。身體各個器官幾乎都有維生素 D 受體(vitamin D receptor, VDR)，所以有許多研究在探討維生素 D 在骨骼外的影響。流行病學研究發現，維生素 D 血中濃度偏低與許多疾病的發生有關聯，因此使得維生素 D 受到高度關注。然而，許多隨機對照試驗(randomized controlled trials, RCT)都無法證明補充維生素 D 對於健康有明顯的效果。所以目前臨床對於維生素 D 的檢測和治療有著不同的觀點和不同的科學議題。

本篇文章將就生理學、臨床作用、營養學的準則來認識維生素 D 的檢測及補充。

二、生理機轉

維生素 D 一開始僅被稱為能治療佝僂病的一種維生物質，因當時它是第四種被發現的維生素，所以命名為”維生素 D”。維生素 D 主要分為二種亞型：維生素 D3 (cholecalciferol)和維生素 D2 (ergocalciferol)。人體內多數的維生素 D 來自於紫外光 UVB 照射皮膚後，進行光化學反應轉變而成。若日光照射不足的話，飲食攝取(如魚、蛋、維生素 D 強化的食品)則扮演重要的角色。

活化維生素 D 包括兩個步驟。首先是由肝臟把 D3 代謝成 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D)，釋入血液運送。25(OH)D 是血液中主要的維生素 D 成分，但是生理活性很低。進一步的活化受血鈣的調整。當血鈣濃度下降時，會刺激「副甲狀腺」分泌「副甲狀腺素」，經由血液運送而作用在腎臟，此時腎臟中的酵素會進一步把 25(OH)D 代謝生成 1, 25(OH)D (1,25-dihydroxyvitamin D)，具有最高的生理活性（圖一）。



圖一、維生素 D 之活化

三、臨床作用

生理活性的維生素 D 主要是藉由結合 VDR，進而調控基因產生作用。但也有部分維生素 D 會產生非基因調控的快速反應，作用通常與穩定內皮細胞有關。維生素 D 會使小腸對鈣的吸收增加，使腎臟對鈣的排除減少，藉此增加體內的鈣，使骨骼保持健康並能維持血中鈣磷平衡。20 世紀初，發現維生素 D 可以預防及治療佝僂症。當時公共衛生鼓勵一般民眾增加維生素 D 的補充，如鱈魚肝油、陽光照射、維生素 D 強化食品。佝僂症主要症狀是骨骼礦物質(mineralization)不良、骨質密度不足，孩童的下肢骨骼隨著體重增加，產生彎曲變形的異常症狀。軟骨症主要發生於成年人，在骨頭生長過程發生礦物質化障礙，常伴隨骨頭疼痛和肌肉無力。使用維生素 D 和鈣治療營養性缺乏的佝僂症和軟骨症，可以大大改善骨質密度(bone mineral density, BMD)。然而在非特定族群之維生素 D 補充的隨機對照試驗和綜合分析(meta-analyses)中，維生素 D 的補充並未明顯增加受試者的骨質密度。但進一步的次分析中，25(OH)D 血中濃度低於 30 nmol/L 的受試者相較

於 25(OH)D 血中濃度高者，補充維生素 D 可以明顯的增加骨質密度。同樣地，在跌倒和骨折的試驗中，僅在 25(OH)D 血中濃度低的受試者，觀察到維生素 D 補充的效益。

除了骨骼的效果外，許多研究也在探討維生素 D 在骨骼外的作用。雖然細胞實驗、動物試驗和觀察性研究都支持維生素 D 的補充對許多常見疾病有益，如心血管疾病、自體免疫疾病、神經系統的疾病、感染症、懷孕的併發症和癌症。但多數的隨機對照試驗結果顯示維生素 D 的補充對於骨骼外健康，並無明顯的效果。

四、臨床營養準則

各國有各自制訂的維生素 D 營養建議攝取量(Dietary Reference Intakes, DRIs 或 Dietary Reference Values, DRVs)(表一)，平均需要量(Estimated Average Requirement, EAR)為以預防營養素缺乏症之觀點，評估特定年齡層或性別的健康人群的需要量，而滿足健康人群中 50 % 的人的一日攝取量推算值；建議攝取量(Recommended Dietary Allowance, RDA、Reference Nutrient Intake, RNI 或 Reference Intake, RI) 為滿足特定年齡層及性別的健康人群中 97 -98 % 的人一日所需要的攝取量；足夠攝取量(Adequate Intake, AI)為當研究數據不足，無法訂出 RDA，因而無法求出建議攝取量時，則以能滿足健康人群中每一個人為原則，以實驗或觀察 (流行病學的) 數據估算出的攝取量。臺灣最新的維生素 D 攝取量是參酌 2011 年美國醫學研究院(Institute of Medicine, IOM)的邏輯制訂(表二)。大家必須了解維生素 D 用在健康族群的營養需求量和臨床疾病的治療量是不相同的。

2016 年世界維生素 D 及佝僂症共識會議(Global Consensus Recommendation on Prevention and Management of Nutritional Rickets)建議 0-12 個月大的嬰幼兒每天應攝取 10 μg (400 IU)的維生素 D 來避免佝僂症，但就治療佝僂症來說，每天最少要補充 50 μg (2000 IU)的維生素 D 和 500 g 的鈣，持續時間至少要有 3 個月。2017 年國際腎臟醫學會的慢性腎臟病臨床診療指引(Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 Clinical Practice Guideline)提到慢性腎臟病人如果有維生素 D 缺乏或不足的情況，應按照一般民眾的治療策略來處理。副甲狀腺疾病的患者需特別注意維生素 D 的狀態，尤其是原發性副甲狀腺亢進的病人在 25(OH)D 血中濃度低於 50 nmol/L 時，應每天補充 15-25 μg(600-1000 IU)的維生素 D 讓 25(OH)D 血中濃度達到 50 nmol/L。內分泌學會臨床指引(Endocrine Society Clinical Practice Guideline)建議維生素 D 缺乏的危險族群應檢測 25(OH)D 血中濃度。成年人的 25(OH)D 血中濃度低於 50 nmol/L 時，維生素 D 治療應每週 1250 μg (50,000 IU)或每天 150 μg (6000 IU)持續 8 週，接著維持劑量每天 37.5-50 μg (1500-2000 IU)。

表一、維生素 D 營養建議攝取量(DRI/DRV)

國家	美國和加拿大 (IOM)		歐洲 (EFSA)	德國、奧地利和瑞士 (DACH)	英國 (SACN)	北歐 (NORDEN)
DRI/DRV ● Target 25(OH)D in nmol/L	EAR 40	RDA 50	AI 50	AI 50	RNI 25	RI 50
年齡	維生素 D 每天攝取量 μg (international units, IU) (1μg = 40 IU)					
0-6 months	10 (400)			10 (400)	8.5-10 (300-400)	
7-12 months	10 (400)		10 (400)	10 (400)	8.5-10 (300-400)	10 (400)
1-3 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
4-6 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
7-8 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
9-10 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
11-14 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
15-17 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
18-69 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
70-74 years	10 (400)	20 (800)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
75 years and older	10 (400)	20 (800)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	20 (800)
懷孕期	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
哺乳期	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)

EFSA, European Food Safety Authority(歐洲食品安全局); DACH, Germany, Austria and Switzerland(德國、奧地利和瑞士聯

邦); SACN, Scientific Advisory Committee on Nutrition(營養科學諮詢委員會).

表二、臺灣維生素 D 營養建議攝取量

年齡	維生素 D 每天攝取量 μg (international units, IU) (1μg = 40 IU)
0-12 months	10 (400)
1-50 years	5 (200)
51-70 years	10 (400)
71 years and older	10 (400)
懷孕期	10 (400)
哺乳期	10 (400)

五、維生素 D 的檢測和補充

學者專家們都同意不應該透過檢測無症狀低風險患者的 25(OH)D 血中濃度，來篩檢維生素 D 缺乏與否。但對於維生素 D 缺乏的危險族群是否應檢測 25(OH)D 血中濃度，則沒有共識，因為沒有研究能證明 25(OH)D 血中濃度的篩檢在特定族群是有意義的。目前僅在患者高度懷疑或診斷為佝僂症或軟骨症時，才需進行 25(OH)D 血中濃度的檢測。在危險族群進行維生素 D 篩檢未有明確規範前，臨床常規檢測 25(OH)D 血中濃度會過度消耗醫療資源。而且 25(OH)D 的血中濃度會依季節而變動，通常在夏季末濃度最高，冬季末濃度最低，所以單次的檢測並不一定準確，就如民眾量測血壓一樣，單一次測量發現血壓高，不等於是真正的高血壓。

雖然有研究顯示每天一次、每週一次或每月一次的維生素 D 補充，都能達到相同的 25(OH)D 血中濃度。但因維生素 D 的生理特性(半衰期約一天)以及部分研究顯示間歇性高劑量維生素 D 的補充會增加跌倒和骨折的副作用，所以學者建議維生素 D 的補充最好是每天一次。在每年一次高劑量 12,500 μg (500,000 IU) 的維生素 D 臨床試驗中觀察到，在維生素 D 補充後一個月，試驗組的 25(OH)D 血中濃度平均略高於 120 nmol/L，之中有 24%的受試者 25(OH)D 血中濃度高於 150 nmol/L，而 25(OH)D 血中濃度過高可能是增加跌倒和骨折副作用發生的重要因素。

維生素 D 中毒的臨床特徵是高血鈣和高尿鈣，但 25(OH)D 血中濃度需高達 375 nmol/L 才會引起高血鈣。而 IOM 的報告認為 25(OH)D 血中濃度持續高於 125 nmol/L，就具有潛在的危險性。在目前觀察性研究的綜合分析中，患者 25(OH)D 血中濃度高於 125 nmol/L 並未明顯提高不良事件的風險，所以就實證來說，目前仍無法界定維生素 D 中毒的 25(OH)D 血中濃度值。

維生素 D 除了口服劑型，還有肌肉注射和經皮吸收劑型。維生素 D 有維生素 D2 和維生素 D3，因維生素 D3 比維生素 D2 更能增高 25(OH)D 血中濃度，而且維生素 D2 和維生素 D 結合蛋白的親合力較維生素 D3 低，會促使維生素 D2 更快被代謝掉，所以很多文章建議選用維生素 D3。此外，有效增加血中 25(OH)D 濃度的維生素 D 補充技巧，還包括曬太陽、健康的飲食(多吃魚)、避免或治療肥胖等。

六、結論

血中 25(OH)D 濃度低於 25-30 nmol/L 的維生素 D 缺乏會導致佝僂症和軟骨症，所以維生素 D 缺乏或不足者應接受維生素 D 的補充或治療。25(OH)D 血中濃度低於 30 nmol/L 且年長的特定族群，適當補充維生素 D 可以增加骨密度、預防骨折和跌倒。部分研究顯示維生素 D 補充可以減少骨骼外的感染、氣喘惡化、妊娠併發症和死亡率，但真正的因果關係需要更多的研究數據來證明。臨床醫療不應濫用維生素 D 檢測作為全面普遍的篩檢，僅應用於維生素 D 缺乏高風險的特定個體。因各準則和建議不一致，我們建議臨床僅就 25(OH)D 血中濃度低於 50 nmol/L 和骨質疏鬆患者提供維生素 D 補充。根據部分劑量反應分析的隨機對照試驗，幾乎所有族群每天補充 20 μg (800 IU)的維生素 D 都可以安全讓 25(OH)D 血中濃度達到 50 nmol/L。即使是保守的營養建議，每天補充 10 μg (400 IU)的維生素 D 也能避免 25(OH)D 血中濃度低於 25-30 nmol/L。因為多數高劑量的維生素 D 補充研究未以維生素 D 缺乏或敏感的高危險族群為主要研究對象，所以看不出來高劑量維生素 D 補充的效益，未來需要更多的大型研究來提供安全重要的參照數據。

專題二

簡述 Vancomycin 引起 Red man syndrome

張雅津藥師

Vancomycin 是 glycoprotein 類抗生素，臨床上已使用超過 50 年，目前為治療 Multiresistant Staphylococcus epidermidis (MRSE)及 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)的首選藥物。Vancomycin 主要是抑制細菌細胞壁的合成，除此之外也可改變細菌細胞膜的通過性和核醣核酸的合成以達殺菌效果[1]。

Vancomycin 在皮膚方面會引起兩種類型的超敏反應(hypersensitivity)，分別是全身性過敏反應(anaphylaxis)及 Red Man Syndrome (RMS)。全身性過敏反應為急性免疫反應，與 IgE 相關；另一種 RMS 為 vancomycin 常見的皮膚不良反應，也被稱為 red neck syndrome，症狀發生的部位主要在臉部、頸部及上半身，發生的形式可能為頭、頸或胸部感覺瘙癢或溫暖，有或沒有皮疹的發生。患者通常抱怨灼熱和瘙癢的感覺，也可能有其他症狀，如: 躁動、頭暈、頭痛、發冷、發熱和嘴唇周圍感覺異常。在嚴重的情況下，患者還可能出現胸痛和呼吸困難[2]。RMS 的發生與 vancomycin 劑量相關，可能在開始輸注 4-10 分鐘發生，或在輸注完成時發生，另外也有治療超過 7 天的患者，在給藥完成後 90 或 120 分鐘才出現 RMS 的延遲性反應[2]。使用 vancomycin 劑量較大或快速滴注時，最易發生 RMS。RMS 並非真正的過敏反應，所以也常發生在第一次接觸到此成份的病人上[3]。

Red man syndrome發生機轉

RMS屬於藥物不良反應，非真正的過敏反應，確實機轉未被直接證實，在動物實驗，發現vancomycin可直接作用在肥大細胞(mast cells)和造成嗜鹼性白血球(basophils)去顆粒化，導致血管活化介質(如:組織胺)的釋放[4,5]。在部分臨床實驗發現，血清組織胺的升高程度與RMS的臨床嚴重程度相關[6]。

Red man syndrome的預防

一項研究，分為兩組，每組各10位受試者，比較vancomycin 1gm在1個小時及2個小時滴注時間，觀察RMS的發生率和嚴重程度。在滴注1小時組別中，10名受試者有8名發生RMS（2名嚴重，3名中度和3名輕度）；而在滴注2小時組別中，10名受試者有3名發生RMS（全部為輕度）。依實驗結果，vancomycin 1gm給藥2小時，可降低RMS發生率和嚴重程度以及組胺釋放量[6]。本院vancomycin藥品仿單提及快速灌注可能發生灌注不良反應，並將vancomycin 1gm給藥劑量及輸注速率建議如下:

<u>腎功能正常患者[1]：</u>

- ✧ 成人通常一日劑量2gm靜脈注射，分次投與，可以500mg Q6H或1gm Q12H，且每次劑量注射速率不超過10 mg/min。
- ✧ 兒童通常靜脈投與量為10 mg/kg Q6H，且每次劑量注射的時間，至少須六十分鐘以上。
- ✧ 嬰兒及新生兒，一般建議的開始劑量約為15 mg/kg，接著新生兒以10 mg/kg劑量，第一週內每12小時投與一次，其後至一個月大，每8小時注射一次，每次劑量注射的時間，至少須六十分鐘以上。

<u>腎功能不全患者、老年患者及早產兒[1]</u>

- ✧ 此族群皆需評估腎功能調整投予vancomycin的劑量。

所有給予vancomycin抗生素患者，需作vancomycin血清濃度監測。另外，vancomycin與抗生素、麻醉藥品止痛藥、顯影劑、肌肉鬆弛劑等併用時，更易活化肥大細胞並增加組織胺釋放，可能會加重RMS的反應，相關藥物如下表一[7]。當僅使用vancomycin滴注時，標準輸注速率不可大於10mg/ min，然而，對於同時接受阿片類藥物或以下藥物時(表一)，因為易增加組織胺釋放，建議以更慢的輸液速度滴注[8]。

抗生素 Ciprofloxacin, vancomycin
巴比妥類藥物 (Barbiturates)
麻醉藥品止痛藥 (Narcotic analgesics)
神經肌肉阻斷劑 (Neuromuscular antagonists):

Quaternary amine: Succinylcholine Benzylisoquinolinium compounds: Atracurium, cisatracurium, doxacurium, mivacurium, tubocurarine
血漿擴張劑 (Plasma expander): Dextran, polygeline
放射性造影劑 (Radiocontrast agents)

表一: 增加抗組織胺釋放的藥物[7]

因為血清組織胺的升高程度與RMS的臨床嚴重程度呈正相關，當病人需以較快速率或較大劑量給藥時，建議先給予H_1抗組胺藥來預防RMS的發生(Grade 1B)，另外也有其他文獻同時使用H_1和H_2抗組胺藥來預防RMS(Grade 2C)。H_1抗組胺藥可有效治療紅疹及瘙癢；H_2抗組胺藥則可有效控制腹痛、胃灼熱、胃痙攣或腹瀉，並可增強H_1抗組胺藥的止癢作用，H_1和H_2抗組胺藥均可用於治療皮膚肥大細胞增多症[9]。

Red man syndrome的處理[8]

若vancomycin 輸注時出現RMS，應立即停止輸注，並依臨床症狀調整流速或用藥。RMS發生後的最佳處理方式尚未在隨機試驗中進行評估。以下參考資料來自UpToDate: Vancomycin hypersensitivity文章，以作者的臨床經驗進行分享，文中提及並非所有RMS皆須藥物治療，依症狀嚴重度不同，有不同治療方式。

- ✧ 輕度: 僅皮膚發紅無其他不舒服，處理方式將**流速調降為原來的一半**。(如原先為10mg/min，調整為5mg/min)。
- ✧ 中度: 皮膚發紅不舒服或搔癢，但無出現胸痛或肌肉緊縮，此時會**停止輸注vancomycin，建議給予H_1抗組織胺藥(Grade 2C)，以diphenhydramine 50mg口服或靜脈滴注給藥。症狀緩解後繼續給予輸注vancomycin，輸注速率需調降原先的一半或10mg/min，以較慢的速率為主。**
- ✧ 嚴重: 明顯出現胸痛、肌肉痙攣或低血壓，此時**需停止vancomycin輸注，建議給予H_1和H_2抗組織胺藥(Grade 2C)，以diphenhydramine 50mg及ranitidine 50 mg靜脈給藥。**若出現低血壓的可利用靜脈輸注補充體液來改善，**症狀緩解後可繼續給予輸注vancomycin，輸注速率應大於四個小時或更長時間。**對於未來劑量的給藥，建議在每次給藥前重複使用抗組胺藥並輸注4小時以上，且輸注期間進行血液動力學監測。

總結

RMS為vancomycin常見的藥物不良反應，其症狀為紅疹或搔癢，通常發生部位在上半身，也可能發生胸痛、肌肉痙攣或低血壓。RMS的發生與vancomycin輸注速率相關，此不良反應常出現在輸注速率過快或使用較大劑量者。發生時間常在開始輸注數分鐘，或至輸注完成後皆可能發生，輸注速率建議不超過每分鐘10mg，可有效降低RMS的發生。

參考資料

1. Vancomycin inj 1gm藥品仿單
2. Red man syndrome. Critical Care 2003**;** 7(2): 119–20.
3. Clinical investigations antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin. infusion. Crit Care Med 1999, 27:1732-1737.
4. Mechanisms of vancomycin-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. Agents Actions. 1993;40(1-2):28
5. Red man syndrome. Crit Care. 2003; 7(2): 119–120.
6. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34(4):550.
7. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. The Annals of Pharmacotherapy 2001;

35:1458.
8. UpToDate: Vancomycin hypersensitivity, Jun 2019.
9. UpToDate: Treatment and prognosis of Cutaneous mastocytosis, Jun 2019.

伍、新進藥品介紹

Brintellix® 10mg（敏特思膜衣錠）

一、劑型與劑量

每膜衣錠含有 12.710 毫克 vortioxetine hydrobromide；相當於 10 毫克 vortioxetine。

二、適應症

成人鬱症(Major depressive disorder) 。

三、作用機制

本藥為血清素 (Serotonin；5-HT)再吸收的抑制劑；同時也是 5-HT_{1A} 受體的致效劑及 5-HT_3 受體拮抗劑。抑制血清素運送蛋白，進而調節數個神經傳導系統，其中主要包括血清素，但也可能包括正腎上腺素、多巴胺、組織胺、乙醯膽鹼、GABA、與 glutamate 系統，在這些神經系統的調控而產生抗憂鬱與抗焦慮效果。

四、用法用量

未滿65歲成人病人，起始及建議投予劑量為vortioxetine 10毫克，每日一次，單獨服用或與食物併服皆可。依個別病人反應，劑量可以增加最高至每日20毫克或減少至最低每日5毫克。於症狀解除後，建議至少須再持續治療6個月以鞏固抗憂鬱的效果。當停止以Brintellix治療時，病人可以立即停用此產品，毋須逐漸降低劑量。

五、藥物動力學

1. 吸收：給藥後約於 7~11 小時內達到最高血中濃度(Cmax)。。絕對生體可用率為 75%。未觀察到食物對其藥動學的影響。
2. 分佈：平均分佈容積(Vss)為 2600 L，顯示 vortioxetine 廣泛分佈於血管外。Vortioxetine 具有高度血漿蛋白質結合率 (98~ 99%)。
3. 排除：平均排除半衰期與口服廓清率分別為 66 小時及 33 L/hr。約 2/3 vortioxetine 的非活性代謝物會由尿液排除及約 1/3 經由糞便排除。由糞便中排除的 vortioxetine 量極低，近可忽略。約 2 週可達穩定血漿濃度(steady state)。

六、特殊族群

1. 懷孕：臨床資料有限，但是動物研究已顯示生殖毒性。Brintellix 應在潛在利益高於胎兒潛在風險時，方可於懷孕期間使用。
2. 授乳：動物試驗顯示，vortioxetine及其代謝產物會排泄至乳汁中。因此預期vortioxetine會被排泄至母乳中。不能排除對於餵食母乳幼兒的風險。須考量餵食母乳與對病人之效益。
3. 老人：有關 Brintellix 使用於鬱症發作老年病人的資料有限。故以超過每天一次vortioxetine 10毫克之劑量治療≥ 65歲病人時應謹慎。
4. 肝腎功能不全患者：肝腎功能不全病人，毋須調整劑量，但仍建議小心使用。

七、禁忌使用

1. 對 Brintellix 或其他賦形劑過敏的病患。
2. Vortioxetine 與非選擇性不可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)為併用禁忌。Vortioxetine 須在 MAOIs 停用至少 14 天後方可使用。若須投予 MAOIs 須在 vortioxetine 停用至少 14 天後才可使用。

八、常見不良反應

最常見之不良反應為噁心。通常是輕度或中度，常在治療的前兩週內發生。反應通常是短暫的，且不會導致停止治療。

九、警語及注意事項

1. 服藥原則：本藥可空腹或與食物併用，為了獲得最大的益處，不要錯過劑量。盡量在每天的同一時間服用藥物。
2. 遺漏劑量：一想起即補服錯過的劑量，但是如果接近下次服藥的時間，請跳過並恢復正常時間服藥，不要同時服用兩劑或多服用藥物。

十、參考資料：

1. Brintellix®藥物仿單
2. UpToDate, Vortioxetine: Drug information .
3. UpToDate, Vortioxetine: Patient drug information.

陸、 藥物諮詢Q & A

Q. 使用口服女性荷爾蒙補充劑會提高血栓風險嗎？

A. 女性荷爾蒙補充劑的成分不外乎是雌激素(estrogen)或是雌激素與黃體素(progestin)併用的製劑，成分與劑量的組合依各家藥廠成品略有不同，這類藥品的常見適應症有治療停經婦女之更年期症候群或者作為口服避孕藥。

目前研究觀察指出使用這類藥品的確少量增加血栓風險，但是對於健康的停經後婦女暴露風險仍低，而食藥署於 2014 年 1 月 22 日發佈之新聞稿中指出，根據藥害救濟基金會統計，歷年來疑似因服用賀爾蒙類避孕藥或使用避孕貼片而引發嚴重藥害的案例共計有 10 例，其中絕大多數的副作用都與栓塞有關。

因此使用女性荷爾蒙補充劑時，應由醫師診斷後處方，且建議高風險族群謹慎或避免使用此類藥物，目前認為高風險族群有抽菸、有血栓家族病史、肥胖 (BMI 大於 30)、脂蛋白血障礙、高血壓、偏頭痛、心臟病、長期不能活動等患者。

參考資料：

1. UpToDate: Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk, Jun 2019.
2. 衛生福利部食品藥物管理署:新型避孕藥血栓風險增 自行購買將不適用藥害救濟(2014 年 01 月 22 日)，
   取自 https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=3715&id=8348&chk=49092ad6-0aab-4174-a94e-45b0f7f79389&param=pn%3D3%26sid%3D3715

本期結束