

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.04 2019 年 10 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	肆、專題一：用於磁振造影之含釷顯影劑使用注意事項
壹、藥品異動	專題二：淺談乾癬與藥物治療
貳、健保用藥規定新增及修訂條文	伍、新進藥品介紹：Epclusa®
參、衛生福利部公告藥品警訊	陸、藥物諮詢Q & A

壹、藥品異動

依據 2019.09.11 本年度第三次藥委會會議決呈院長室，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	Indoy 25mg Capsules	OINDO2	Indometacin	衛署藥製字第 001154 號	NSAIDs - Acetic acid derivatives / 肌肉骨骼系統之炎症、疼痛、牙科手術後之腫脹	
2	K-Glu Oral Solution 20mEq/15mL	LKGLU	Potassium Gluconate	衛部藥製字第 058956 號	Mineral supplements - Potassium / 鉀缺乏症。	口服液劑，不可用於注射！
3	Epclusa 400/100mg Film-Coated Tablets	OEPC	Sofosbuvir + Velpatasvir	衛部藥輸字第 027547 號	Direct-acting antivirals for HCV infection - NS5B NPIs + NS5A inhibitors / 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。	健保使用需參加 C 型肝炎治療計畫，療程代碼 [HCVDA15] 或 [HCVDA16]
4	Algitab chewable Tablet	OALGI	Each tablet contains: Alginic Acid 0.2gm + Colloidal Al(OH) ₃ 0.03gm + MgHCO ₃ 0.04gm	衛署藥製字第 031800 號	Antacids / 逆流性食道炎、裂孔赫尼亞、胃灼熱、胃及十二指腸潰瘍、胃酸過多。	取代 Alginos oral susp 210mL

5	Nimbex inj 10mg/5mL	INIMB	Cisatracurium	衛署藥輸字第 022770 號	Nondepolarizing Neuromuscular Blocker Agent / 本品為一高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。可作為手術全身麻醉劑之輔助劑或加護病房使用，用以鬆弛骨骼肌，幫助氣管插管及與人工呼吸器的協調。	高警訊藥品
6	Epram Tablets 10mg	OEPR	Escitalopram	衛署藥製字第 048506 號	Antidepressant, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor / 憂鬱症之治療及預防復發。	取代 Leeyo F.C. 10mg
7	Sojourn Inhalation Liquid 250ml/bottle	ESOJ	Sevoflurane	衛部藥輸字第 026542 號	General anesthetics, Halogenated hydrocarbons / 吸入性全身麻醉劑。	取代 Ultane Inhalation Liquid 250mL

二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Yubon 0.25mg, 100's/bot (Sodium Fluoride)	OYUB	廠商停產。
2	Radi-K 2.54 mEq Tablet (Potassium Gluconate)	ORAD	新進同成份口服液 K-Glu Oral Solution 20mEq/15mL 取代
3	Pegasys 180mcg/0.5mL (Peginterferon alfa-2a)	IPEGA	請改用全口服抗 C 肝病毒藥物。
4	Alginos oral susp 210mL (Alginate + Calcium Carbonate + NaHCO3)	LALG	新進類似藥品 Algitab chewable Tablet 取代
5	Cisatracurium inj 10mg/5mL (專案) (Cisatracurium)	ICISA2	新進同成分藥品 Nimbex inj 10mg/5mL 取代
6	Leeyo F.C. 10mg (Escitalopram)	OLEE	新進同成分藥品 Epram Tablets 10mg 取代
7	Ultane Inhalation Liquid 250mL (Sevoflurane)	EULTA	新進同成分藥品 Sojourn Inhalation Liquid 250ml/bottle 取代

三、廠商停產改替代藥

	停產藥物商品名 (廠牌)	代碼	學 名	替代藥物商品名 (廠牌)	代碼	學名	備註
1	Seftem 100mg (塩野義)	OSEF	Ceftibuten	Cexime 100mg (信東生技)	OCEX	Cefixime	口服第三代頭孢子菌素

四、其他

- [ILEV] Levophed inj 4mg/4mL (Norepinephrine) 缺貨購買 [ILEV2] Norepinephrine inj 4mg/4mL (Norepinephrine) (台裕化學製藥) 暫代。
- [OISM] Ismo 20mg (Isosorbide 5-Mononitrate) 缺貨購買 [OCOX] Coxine 20 mg (Isosorbide 5-Mononitrate) (健喬信元) 暫代。

3. [ORYT] Rytmonorm 150mg (Propafenone) 缺貨購買[ORHY] Rhynorm Film Coated Tablets 150 mg (Propafenone) (東生華製藥)暫代。

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

通則
<p>四、注射藥品之使用原則：</p> <p>(一)(略)</p> <p>(二)因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括：1~8.(略)</p> <p>9.門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(如附表十八—全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄)及申報費用時上傳「全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄表」電子檔。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。(86/9/1、92/5/1、100/4/1、108/10/1)</p>
第 1 章 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system
<p>1.3.4.帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1、101/6/1、108/10/1)</p> <p>1. ~3.略</p> <p>4. Rasagiline：(101/6/1、108/10/1)</p> <p><u>(1)可單獨使用，每日最高劑量為1 mg。(2)與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為0.5 mg。</u></p> <p>5. ~6.略</p> <p>1.1.9. Fentanyl citrate 口頰溶片或口頰錠(108/10/1)</p> <p><u>1.限用於突發性疼痛(breakthrough pain)，並已接受過口服 morphine 至少60mg/day、oxycodone 至少30mg/day、hydromorphone 至少8mg/day、或 fentanyl 貼片劑至少25/mcg/hr 或其他等止痛劑量之類鴉片藥物達一星期(含)以上之18歲(含)以上癌症患者。2.不得用於急性或術後疼痛之處置。</u></p>
第 3 章 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents
<p>3.3.1.肝庇護劑：(85/1/1、88/3/1、94/7/1、108/11/1)</p> <p>1. 肝硬化、肝炎患者，限下列情形之一者，得由醫師依肝功能和影像檢查或病理切片檢查確實診斷後，視病情需要處方之。(94/7/1)(1)HBV (+) 及 HCV (+) 之病患且 GOT、GPT 值大於(或等於)正常值上限 1 倍以上。(2)任何原因所引起之肝硬化且 GOT、GPT 值大於(或等於)正常值上限 1 倍以上。(3)HBV (-) 及 HCV (-) 之病患，GOT、GPT 值大於(或等於)正常值上限 2 倍以上。</p> <p>2. 肝庇護劑之使用，門診以口服一種為原則；使用於高血氨症(hyperammonemia) 之肝庇護劑應檢附氮之異常報告。</p> <p>3. 使用肝庇護劑應檢附肝功能報告，該報告有效期為三至六個月，逾期應再複查。(108/11/1)</p> <p>4. 肝功能檢查如檢查結果正常，應停止用藥，在檢查未得結果前，所用藥物以一週為宜。</p> <p>3.3.19. 先天性代謝異常之罕見疾病藥品(108/9/1)</p> <p>1. 藥品成分：(1) Levocarnitine/L-Carnitine inner salt (2) Sodium phenylbutyrate (3) Citrulline malate (4) L-Arginine (5) Sapropterin dihydrochloride (Tetrahydro- Biopterin, BH4)</p> <p>2. 用於尚未確診經主管機關認定為罕見疾病者，需緊急使用時，應由具小兒專科醫師證書且接受過小</p>

兒遺傳或小兒新陳代謝次專科訓練之醫師處方使用，並於病歷詳實記載病程、確診之檢驗資料及治療反應，且須符合下列任一條件：(1) 新生兒篩檢為 carnitine deficiency 陽性個案 (free carnitine 低於 6 $\mu\text{mol/L}$)。(2) 新生兒篩檢為瓜氨酸血症之陽性個案，初次發作之不明原因高血氨(血氨值高於 150 $\mu\text{mol/L}$)。(3) 新生兒篩檢為有機酸血症 (甲基丙二酸血症，丙酸血症，異戊酸血症，戊二酸血症，HMG CoA lyase 等) 之陽性個案。(4) 新生兒篩檢為苯酮尿症陽性個案 (blood phenylalanine 高於 200 $\mu\text{mol/L}$)。(5) 新生兒初次發作之不明原因高血氨，懷疑是先天代謝異常者(血氨值高於 150 $\mu\text{mol/L}$)。

3. 用藥後，14 日內若病情無法持續改善或疾病已惡化，或經主管機關認定非為罕見疾病時，應停止使用。
4. 未通報主管機關認定者，用藥日數以 14 日為限。

第 4 章 血液治療藥物 Hematological drugs

4.2.7. 雙特异性單株抗體藥物(如 Hemlibra)：(108/11/1)用於 A 型血友病且有抗體病人預防性治療，並符合以下情形：

1. 經 Bethesda 分析法不只一次證實帶有第八凝血因子抑制性抗體 $\geq 5.0\text{BU}$ ，並符合以下至少一項條件：
 - (1) 需繞徑治療者
 - (2) 以 Feiba 或 NovoSeven 繞徑治療，成效不彰或有突破性出血者。
2. 除發生突破性出血 (breakthrough bleeding) 外，不得併用繞徑治療藥物。
3. 若發生突破性出血時，第一線藥物為 rVIIa 或第八凝血因子；除非沒有其他選擇，儘量避免使用 Feiba。
 - (1) 用 rVIIa，需要從低劑量(45-90IU/kg)開始使用，不可以使用高劑量。
 - (2) 用 Feiba，第一次使用不可超過 50IU/Kg；需第二劑使用時，一天內不得超過 100IU/Kg。
4. 預防性治療(prophylaxis)：最初 4 週，每週一次投予 3 mg/kg(負荷劑量)，之後改為每週一次投予 1.5 mg/kg(維持劑量)。
5. 需經事前審查後核准後使用，每次申請一年為限，期滿需經再次申請核准後，才得以續用。申請續用時，需檢附關節出血次數、第八凝血因子抗體力價、是否有血栓副作用發生等資料。

第 5 章 激素及影響內分泌機轉藥物

5.1.7. 含 dapagliflozin 及 saxagliptin 之複方製劑(如 Qtern) (108/11/1) 1. 每日限處方 1 粒。 2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 dapagliflozin 或 saxagliptin 治療，糖化血色素值(HbA1c) 仍未低於 8.5% 者。

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)~(4) (略)

(5) 川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準 I. 限由區域醫院(含)以上教學醫院或具有小兒心臟醫師證書之小兒科醫師，並有小兒心臟超音波儀器之醫院實施。(108/10/1) II. 需填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin (IVIG) 治療川崎病」申請表(詳附表六)併當月份醫療費用申報。

(6)~(8) (略)

(9) 慢性脫髓鞘多發性神經炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) (限使用 Privigen、Gamunex-C)：(108/2/1、108/10/1)

2. 皮下注射劑：(108/2/1) (略)

註：川崎病診斷標準：(略)

8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio) (100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1)：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade) vedolizumab(如 Entyvio) (105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1)：成人治療部分

- 1.限具有消化系專科證書者處方。
 - 2.須經事前審查核准後使用。
 - 3.須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。(1)~(3)(略)
 - 4.療效評估與繼續使用：(1)初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)；vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑為限)，治療第 3 劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1、106/10/1)i 有效緩解之誘導：CDAI \leq 150 或瘻管痊癒。ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降 \geq 100 或瘻管數量減少。(2)繼續使用者: adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑)；infliximab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 24 週(使用 12 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)為限。(106/5/1、106/10/1、108/10/1)(3)總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)；vedolizumab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準(惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)才能再次提出申請使用 (105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1)。
 - 5.~7.(略) ◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、vedolizumab 申請表(106/5/1、106/10/1、108/10/1) ◎附表二十六之二：CDAI (Crohn's disease activity index)
- 8.2.4.7.2. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade) (105/10/1、106/5/1、108/10/1)：兒童治療部分
- 1.限具消化系專科證書之內科、兒科專科醫師處方使用。(108/10/1)
 - 2.須經事前審查核准後使用。
 - 3.(略)
 - 4.療效評估與繼續使用：(1)初次申請 adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)，治療第 3 劑後，達到臨床反應(PCDAI 降低 \geq 15)者，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1) (2)繼續使用者：adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑)；infliximab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 PCDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 16 週(使用 8 劑)；infliximab 以每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)為限。(106/5/1、108/10/1) (3)總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。(106/5/1、108/10/1)
 - 5.~7.(略)
- ◎附表二十六之三：全民健康保險小兒克隆氏症使用 adalimumab、infliximab 申請表(106/5/1、108/10/1)
◎附表二十六之四：PCDAI (Pediatric Crohn's disease activity index)
- 8.2.10. Eculizumab (如 Soliris) (101/4/1、102/10/1、108/6/1、108/9/1)
- 1.用於陣發性夜間血紅素尿症患者：(108/6/1) (1)~(4) 略
 - ◎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、108/9/1) (1)~(5) 略 (6)需檢送基因檢測報告經專家小組特殊專案審查核准後使用，每 24 週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。(108/9/1) (7)使用 eculizumab 治療 aHUS 之退場機制：略

第 9 章 抗癌藥物 Antineoplastic drugs

9.5. Paclitaxel 注射劑 (88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1)

9.5.1. Paclitaxel 成分注射劑：(略) (108/11/1)

9.5.2. Albumin-based paclitaxel (如 Abraxane) : (108/11/1)

限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

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、108/11/1)

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，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(100/6/1、108/6/1、108/11/1) (2)(略)

2.(略)

9.29. Erlotinib (如 Tarceva) : (96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1)

1. 限單獨使用於(1)適用於具有 EGFR-TK 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，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(102/11/1、108/6/1、108/11/1) (2)~(4)(略)

2.(略)

9.36.1. Everolimus 5mg 及 10mg (如 Afinitor 5mg 及 10mg) (100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1、108/10/1) :

1. 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。
2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(102/1/1) (1)無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或 WHO 2010 年分類為 G1、G2 者。(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。(4)除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與 sunitinib 不得轉換使用。
3. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(108/10/1) (1)腫瘤分化程度為良好者。(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
4. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌，屬於荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現其他器官症狀之病人的第一線治療 (104/9/1)。
5. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每 3 個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。(104/12/1、108/10/1)

6. 限每日最大劑量為 10mg。(108/10/1)

9.42. Bendamustine (如 Innomustine) (101/10/1、103/2/1、108/10/1)

1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病人(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)相關疾病之 CLL 病人。
2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病人(CLL)病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。
3. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。(103/2/1)
4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。(108/10/1)
5. 合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。(108/10/1)
6. 不得與 fludarabine 合併使用。(103/2/1)
7. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程。

9.45. Afatinib (如 Giotrif) : (103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1)

1. 限單獨使用於：(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性(即第ⅢB、ⅢC 期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或

30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(108/6/1、108/11/1) (2)(略)

2.(略)

9.50. Crizotinib (如 Xalkori) : (104/9/1、106/11/1、107/5/1、108/7/1、108/9/1) :

1.適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(106/11/1)

2.單獨使用於 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(108/9/1)

3.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,以及符合診斷之 ALK 突變或 ROS-1 突變檢測報告。(107/5/1、108/9/1)(2)每次申請事前審查之療程以三個月為限,每三個月需再次申請,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。

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)

5.每日最大劑量限 500mg。(108/9/1)

9.61. Ibrutinib (如 Imbruvica) : (106/11/1、108/9/1)

1.用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。(1)需經事前審查核准後使用。初次申請之療程以 4 個月為限,之後每 3 個月需再次申請,再次申請時應檢附前次治療結果評估資料,如影像學檢查報告。(2)若疾病進展或無法耐受藥物副作用,則必須停止使用。(3)每位病人限給付 13 個月。(4)每日至多處方 4 粒。(108/9/1)

2.單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。(108/9/1)

(1)限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(2)開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形:I.進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0 gm/dL 或 PLT < 100 K/uL,且無其他原因可以解釋。II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。III.淋巴結腫大,最長徑超過 10 cm。IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50% 以上,或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。V.出現自體免疫併發症,且經類固醇治療無效。VI.出現具症狀的淋巴結外病灶。

(3)需經事前審查核准後使用,每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料,若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission,則不予給付。

(4)Ibrutinib 與 venetoclax 二者僅能擇一使用,唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算,以全部 24 個月為上限。

(5)每日至多處方 3 粒。

9.71.Venetoclax (如 Venclexta) : (108/9/1)單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。

1.限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

2.開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形:(1)進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0 gm/dL 或 PLT < 100 K/uL,且無其他原因可以解釋。(2)脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。(3)淋巴結腫大,最長徑超過 10 cm。(4)周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50% 以上,或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。(5)出現自體免疫併發症,且經類固醇治療無效。(6)出現具症狀的淋巴結外病灶。

3.需經事前審查核准後使用,每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料,若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission,則不予給付。

4. Venetoclax 與 ibrutinib 二者僅能擇一使用,唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算,以全部 24 個月為上限。

5. 每日至多處方 4 粒。

9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib) : (108/10/1)

1.限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用,做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療,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)。

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,若疾病惡化即不得再次申請,每位病人至多給付 24 個月為限。

3.若為 ribociclib 每日最多處方 3 粒。

9.73. Inotuzumab ozogamicin (如 Besponsa)：(108/11/1)1.適用於治療患有復發型或頑固型且 CD22為陽性之 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(B-ALL)，且計畫進行造血幹細胞移植之成人病患。2.上述成人病患如具費城染色體陽性(Ph+)，應至少使用過兩種酪胺酸激酶抑制劑(TKI)藥物治療無效。3.每位病人限給付2療程，需事前審查核准後使用。申請時需檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。4.不得與 blinatumomab (如 Blincyto) 或酪胺酸激酶抑制劑(TKI) (如 imatinib、dasatinib、ponatinib) 等併用。

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 2019/07/31	直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Xarelto 15mg (Rivaroxaban)、Eliquis 5mg (Apixaban)、Lixiana FC 30mg (Edoxaban)、Pradaxa 110mg (Dabigatran)、Pradaxa 150mg 臨採藥 (Dabigatran)
藥品安全有關資訊分析及描述： <ol style="list-style-type: none">依據一項多中心研究(TRAPS study)結果顯示，在具血栓病史的抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS)病人中，相較於使用 warfarin，使用含rivaroxaban成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。因apixaban、edoxaban及dabigatran用於APLS病人的臨床試驗尚未完成，故目前關於這些成分用於APLS病人的臨床數據仍有限。然而相較於vitamin K拮抗劑(例如：warfarin或phenprocoumon)，含apixaban、edoxaban及dabigatran成分藥品亦可能會增加發生復發性血栓之風險。含DOACs類成分藥品不建議用於APLS病人，特別是高風險病人(如下列3項抗磷脂試驗皆為陽性之病人：lupus anticoagulant、anticardiolipin antibodies及anti-beta 2 glycoprotein I antibodies)。對於目前使用含DOACs類成分藥品預防血栓栓塞之APLS病人(特別是高風險病人)，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用vitamin K拮抗劑。Swissmedic擬更新含DOACs類成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。	
TFDA 風險溝通說明： <ol style="list-style-type: none">經查，我國核准含direct oral anticoagulants(DOACs)類成分藥品，其中文仿單未刊載「不建議將含DOACs成分藥品用於抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome, APLS)之病人」。本署現正評估是否針對該類成分藥品採取進一步風險管控措施。	
醫療人員應注意事項： <ol style="list-style-type: none">一項研究結果指出，在具血栓病史之APLS病人中，相較於warfarin，使用含rivaroxaban成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。而其他DOACs類藥品(apixaban、edoxaban與dabigatran)也可能具有相似風險。對於目前使用含DOACs類成分藥品預防血栓栓塞之APLS病人(特別是高風險病人)，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用vitamin K拮抗劑。	
病人應注意事項： <ol style="list-style-type: none">就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若您具抗磷脂症候群病史(一種導致血栓風險增加的免疫系統疾病)，請務必告知醫師，醫師將進一步評估您的用藥。若於服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。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。	
附件： 直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf	
公告日期	Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表

2019/08/21	院內品項：無
藥品安全有關資訊分析及描述：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 上市後報告指出，於懷孕期間使用fingolimod的母親所產下的嬰兒發生重大先天性畸形的風險是在一般族群中觀察到的兩倍（根據歐洲以流行病學監測先天性異常的登錄資料(EUROCAT)指出一般族群的比例為2-3%）。 2. 在母體時曾暴露於fingolimod的嬰兒最常被通報的嚴重畸胎為先天性心臟疾病（例如：心房及心室中膈缺損、法洛氏四重症）、腎臟及肌肉骨骼異常。 3. 歐盟EMA建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用fingolimod。若於使用fingolimod時懷孕，必須停藥，且密切監測其妊娠狀況。 4. 為了降低此風險，育齡婦女於開始接受fingolimod治療前必須進行妊娠試驗，以確保沒有懷孕，且於治療期間及停藥後2個月內必須採取有效的避孕措施。 	
TFDA 風險溝通說明：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 經查，我國核准含fingolimod成分藥品許可證共1張（Gilenya hard capsules，衛署罕藥輸字第000025號），許可證持有商為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單於「警語與注意事項」處刊載「對胎兒的風險-根據動物試驗，Gilenya可能對胎兒造成傷害。因為Gilenya排除至體外約需2個月，育齡婦女在Gilenya治療期間及停藥2個月期間，應採取有效的避孕措施以避免懷孕」。然未刊載「Gilenya禁用於孕婦與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女」等相關安全資訊。 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。 	
醫療人員應注意事項：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 須告知育齡婦女fingolimod可能具有對胎兒造成傷害的風險。 2. 開始使用fingolimod治療育齡婦女前應確認其妊娠試驗結果為陰性。 3. 須告知育齡婦女於使用fingolimod期間與停藥後2個月內必須採取有效的避孕措施。 4. 須於育齡婦女計畫生育前2個月停用fingolimod。 5. 若病人於使用fingolimod期間懷孕，建議立即停藥並告知病人fingolimod可能有傷害胎兒的風險。應密切監測其妊娠狀況及進行相關檢查（如：超音波檢查）。 	
病人應注意事項：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 育齡婦女於使用fingolimod期間必須採用有效的避孕措施。若您正在使用fingolimod且計畫生育，請事先諮詢醫師。計畫生育前必須至少停用fingolimod 2個月，而於這段期間亦須採取避孕措施。 2. 若您於使用fingolimod期間懷孕，請立即通知醫師。醫師將會進一步評估您的用藥並進行額外檢查以監測您的妊娠狀況。 3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢專業醫療人員，切勿於諮詢專業醫療人員前自行停藥。 	
附件: Fingolimod成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf	
公告日期 2019/09/27	Maviret、Zepatier 及 Vosevi 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Maviret Film-coated 100/40mg
藥品安全有關資訊分析及描述：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 美國FDA從不良事件通報系統(FAERS)資料庫與醫學文獻中接獲63例疑似使用C型肝炎藥品Mavyret®、Zepatier®及Vosevi®發生肝功能代償不全(liver decompensation)之不良反應案例，包含肝衰竭與死亡。該等案例多於開始用藥後2天至16週之間(中位數為22天)發生肝臟相關不良反應，最常通報為高膽紅素血症、黃疸、腹水及肝性腦病變。其中有39例於停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，而有2例於重新投藥後再次復發。 2. 於許多案例中，肝衰竭發生於具中、重度肝功能損害(Child-Pugh B或C)或具其他嚴重肝臟問題的症狀和病癥之病人，而此類病人不應該使用此類藥品。而於部分案例中，病人並無肝硬化或為代償性肝硬化伴有輕度肝功能損害(Child-Pugh A)，但是有血小板數值下降 	

或肝門靜脈(將血液從消化器官運送到肝臟的血管)壓力增加的情形。此外，部分案例原先已具有其他危險因子如肝細胞癌、酒精濫用或其他與嚴重肝臟相關疾病，皆可能會導致在使用這些C型肝炎藥品期間出現肝功能惡化或肝衰竭。

3. 美國FDA表示，Mavyret®、Zepatier®、Vosevi®皆含有C型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制劑，並未核准用於中至重度肝功能損傷的病人。多數病人於停藥後症狀緩解或肝功能獲得改善。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含elbasvir及grazoprevir複方成分藥品許可證共1張(Zepatier®)，其中文仿單「用法用量」、「禁忌症」、「特殊族群—肝功能不全」已刊載「禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者」等相關資訊。
2. 次查，我國核准含glecaprevir及pibrentasvir複方成分藥品許可證共1張(Maviret®)，其中文仿單僅刊載「MAVIRET不建議用於中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C)」，惟未將中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)列為禁忌症。
3. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：

1. 含elbasvir及grazoprevir複方成分藥品(Zepatier®)禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者；含glecaprevir及pibrentasvir複方成分藥品(Maviret®)不建議用於中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C)。
2. 醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。
3. 務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

病人應注意事項：

1. 若您服藥期間出現以下任何症狀，例如：疲倦、虛弱、食慾下降、噁心、嘔吐、眼睛或皮膚呈現黃色或糞便顏色變淡，請立即尋求醫療協助。
2. 為確保用藥安全，每次就醫皆應告知處方醫師自身完整病史及用藥史，例如：酒精濫用病史、是否曾經罹患B型肝炎、肝癌或其他肝臟疾病等，以便醫師評估您的用藥。
3. 服藥期間若有任何疑問請諮詢專業醫療人員，並切勿於諮詢前自行停藥。

附件: Maviret、Zepatier 及 Vosevi 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期	CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表
2019/10/16	院內品項：Ibrance 125mg (臨採藥)、Kisqali 200mg (臨採藥)

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 美國FDA回顧許可證持有商所進行之臨床試驗和其上市後安全性資料庫中疑似因使用CDK 4/6抑制劑類藥品後發生特定型態的肺部發炎案例，稱為間質性肺病(interstitial lung disease, ILD)和非感染性肺炎(pneumonitis)。雖然十分罕見，但卻有後果嚴重甚至死亡的個案。
2. 根據palbociclib、ribociclib及abemaciclib三項藥品之臨床試驗資料統計，有1~3%的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於1%病人的不良反應最終後果為死亡。在這些發生間質性肺病或非感染性肺炎的個案中，有些病人不具有肺部疾病的風險因子，但也有些病人具有至少1個風險因子。
3. 美國FDA經審慎評估後，已於CDK 4/6抑制劑類藥品的仿單中新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語以提醒醫療人員和民眾留意該風險。然而，美國FDA認為依處方使用此類藥品的整體效益仍大於其風險。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含palbociclib成分藥品許可證共3張，許可證持有商為輝瑞大藥廠股份有限公司；核准含ribociclib成分藥品許可證共1張，許可證持有商為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單皆未刊載肺部發炎疾病相關安全資訊。
2. 次查，我國核准含abemaciclib成分藥品許可證共4張，許可證持有商為台灣禮來股份有限公司，其中文仿單僅於「臨床試驗經驗」處刊載「接受VERZENIO併用芳香環酶抑制劑的病人死亡原因包括：3位(0.9%)病人因既存疾病死亡、3位(0.9%)死於肺感染、3位(0.9%)死於VTE事件、1位(0.3%)死於肺發炎(pneumonitis)，以及1位(0.3%)死於腦梗塞」，未刊載「間質性肺病」和「非感染性肺炎」等相關安全資訊。
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。

醫療人員應注意事項：

1. 使用CDK 4/6抑制劑類藥品的病人可能發生罕見但嚴重，可能危及生命或導致死亡的間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。
2. 定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。
3. 若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷CDK 4/6抑制劑類藥品之治療並進行臨床評估。
4. 患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人應永久停用CDK 4/6抑制劑類藥品。
5. 應告知病人使用該類藥品可能發生的間質性肺病或非感染性肺炎風險，並建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫療人員。

病人應注意事項：

1. 若您於藥品治療期間出現新發生或惡化的肺部症狀，包括呼吸困難或呼吸不適、於休息狀態或低活動量時呼吸短促等，請立即回診尋求醫療協助。
2. 若您對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。未經醫療人員的指示，切勿自行停用藥品。

附件：[CDK4_6抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

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

用於磁共振造影之含釷顯影劑使用注意事項

陳俐君藥師

磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)檢查時，有時需要注射特殊顯影劑幫助取得更清楚的影像資訊，含釷顯影劑(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)經常使用於此類影像檢查。雖然一般認為 GBCAs 引發急性不良反應或過敏機率較含碘顯影劑為低，但近年來歐美各國衛生機關對於 GBCAs 相關的藥物不良反應與臨床使用已做出許多提醒與限制，醫師在開立此類藥物與檢查時，應評估病人對於檢查的必要性與不良反應風險因子，避免藥物不良反應的發生。

鑷系元素釷(gadolinium，元素符號 Gd)因為有順磁性的特點，注射到檢查部位可增強核磁造影的對比，幫助影像診斷。但是游離態的釷離子(Gd^{3+})對生物體具有毒性，因此應用於人體磁共振造影時，皆被製作成各式螯合(chelating)型態，確保釷離子不進入細胞組織，造影完成後儘快排出體外。各種含釷顯影劑的螯合結構可分成直線狀或環狀，螯合物依照電荷價數可分為離子態或非

離子態(表 1)。目前的研究觀察，環狀結構 GBCAs 較直線狀穩定，離子態 GBCAs 較非離子態穩定，釷離子較不易被體內其他金屬陽離子競爭而釋出。

表 1 具衛福部核准藥物許可證之含釷顯影劑 (參考 2017 中華民國放射線醫學會對比劑手冊)

學名	商品名	代謝途徑	螯合結構	電荷狀態
Gadodiamide	Ominscan [®]	腎臟	直線狀	非離子態
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist [®]	腎臟	直線狀	離子態
Gadobenate dimeglumine	Multihance [®]	腎臟、肝臟	直線狀	離子態
Gadoxetate disodium	Primovist [®]	腎臟、肝臟	直線狀	離子態
Gadobutrol	Gadovist [®]	腎臟	環狀	非離子態
Gadoterate meglumine	Dotarem [®]	腎臟	環狀	離子態

含釷顯影劑通常於造影前經靜脈注射，藥物快速分布至全身，之後主要經過腎臟排出體外，腎功能低下的病患排除 GBCAs 的半衰期較正常腎功能病患大幅增加，因此藥物在體內的時間延長，造成游離釷(Gd^{3+})進入細胞組織，殘存體內的機率大幅增加。

腎因性全身纖維化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF) 於 1997 年被發現，2006 年已確認與含釷顯影劑有關，在第四期、第五期慢性腎臟病的病患，約有 1-7% 機率發生 NSF，通常於注射 GBCAs 後數天至 2-3 個月發病，早期在四肢出現對稱性皮膚紅斑、腫、痛、癢，接著皮膚和皮下組織纖維化增厚，甚至侵犯內臟組織，造成肌肉、橫膈膜、心臟、肺臟、肝臟纖維化，嚴重導致四肢攣縮、惡病質、呼吸衰竭而死亡。推測此不良反應發生的機轉為游離態的釷離子進入細胞，促使細胞產生纖維化細胞因子。美國放射學會(American College of Radiology, ACR)發行的顯影劑指南將 GBCAs 依照引發 NSF 的風險關聯性分成三組：

- (1) Group I，包括：gadodiamide、gadopentetate dimeglumine、gadoversetamide 等，這幾項藥物都是直線型的螯合結構，分別涵括 70%、20%、4.8% 的 NSF 案例。
- (2) Group II，包括：gadobenate dimeglumine、gadobutrol、gadoterate acid、gdoteridol 等，除了 gadoterate acid 外，皆為環狀螯合結構，佔 NSF 案例極小比例，在現有資料呈現相對安全性。
- (3) Group III，包括：gadoxetate disodium，屬於較新型的藥物，用量少，雖然尚無單獨使用引起 NSF 的案例，但無法保證其安全性。

ACR 建議開立 Group I 或 Group III 含釷顯影劑時，應評估病患的 eGFR (estimated glomerular filtration rate) 數值。住院病患應參考兩天內 eGFR 數值，門急診病患若有以下危險因子或之前的 eGFR < 45 mL/min/1.73m²，也建議重新檢驗 eGFR：

1. 曾經罹患腎臟疾病，包括：曾進行血液透析、腎臟移植、僅有單側腎臟、腎臟手術及腎臟癌。
2. 需要藥物治療的高血壓疾患。
3. 糖尿病。

至於正在進行血液透析、急性腎損傷、慢性腎疾病 eGFR < 30 mL/min/1.73m² 的情形，建議考慮改用其他影像檢查策略。若使用 GBCAs 勢在必行，選用風險較低的 Group II 藥品並給予最低有效劑量 (一般標準劑量 0.1 mmol/kg)，兩次顯影劑造影應間隔七日以上。

隨著含釷顯影劑的臨床使用條件縮限，在 2006 年之後 NSF 的案例數大幅減少，其他與 GBCAs 相關的急性藥物不良反應包括類過敏反應與劑量相關的生理反應。類過敏反應的症狀例如：蕁麻疹、皮膚紅斑、打噴嚏、結膜炎、臉水腫、上呼吸道阻塞、氣管痙攣、過敏性休克等等。生理反應的症狀包括：突然地寒顫或燥熱、噁心過嘔吐、血壓升高、胸痛、心律不整、痙

攣、低血壓或脈搏徐緩的迷走神經反應。若病患曾經使用 GBCAs 引發嚴重急性不良反應、氣喘，不建議病患再次投與，雖然可以預防性給予類固醇或抗組織胺，但尚無實證支持其有效性。

因有學者發現使用含釷顯影劑之後，腦部影像學有觀察到釷蓄積的現象，即便尚未知曉對人體是否有害，歐盟 EMA (European Medications Agency) 於 2017 年已決議限縮部分含線性結構 GBCAs 之使用，如 gadoxetic acid 與 gadobenic acid 靜脈注射可繼續用於肝臟造影；gadopentetic acid 則僅能以關節內注射方式用於關節造影。其餘如：gadodiamide、gadopentetic acid、gadoversetamide 等含線性結構 GBCAs 之銷售予以暫停。美國食品藥物管理局則評估暫不縮限所有 GBCAs 使用，持續觀察中。

孕婦與新生兒除非有極強烈適應症，否則不建議使用含釷顯影劑，如需使用，應使用標準劑量之低風險 GBCAs，嬰幼兒或兒童因預期存活時間較成人長，亦須考量釷在腦部蓄積可能帶來的長期風險。GBCAs 在乳汁僅微量分泌，哺乳婦女如需使用，建議用藥後暫停哺乳 24 小時即可。

為了取得適當有效的影像學檢查與正確診治疾病，含釷顯影劑的使用有其必要。因為已知腎功能低下病患使用含釷顯影劑比一般人容易發生藥物不良反應，各國的放射醫學學會與醫藥衛生主管機關皆發布相關警訊，請臨床醫療人員於顯影劑使用前充分評估病人腎功能與適應症，必要時可選擇較安全之製劑或改用其他替代影像檢查，以維護病人安全。

參考資料：

1. 王俐人(主編)(2017)。2017 中華民國放射線醫學會對比劑手冊。臺北市：中華民國放射線醫學會。
2. 陳文雯(總編輯)(2017)。含 gadolinium 類成分顯影劑藥品安全資訊。藥物安全簡訊，vol 59，4-5。
3. 林鈺琳 (2010)。含釷(Gadolinium)顯影劑用於腎衰竭患者的併發症--腎因性全身纖維化。內科學誌 21:6 2010.12，401-407。
4. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. (2018) ACR manual on contrast media. Version 10.3 Reston: American College of Radiology.
5. European Medicines Agency. (2017). Gadolinium-containing contrast agents. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents> [Accessed 03 Oct. 2019].
6. Mahan Mathur, MD, Jeffrey Weinreb, MD. (2019). Patient evaluation before gadolinium contrast administration for magnetic resonance imaging. Uptodate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-before-gadolinium-contrast-administration-for-magnetic-resonance-imaging#!> [Accessed 03 Oct. 2019].

專題二

淺談乾癬與藥物治療

蔡汶芝藥師

一、前言

乾癬是一種慢性且不具傳染性的自體免疫疾病，致病機轉為 T 細胞的過度活化，導致皮膚角質的過度增生與發炎現象¹。其特徵為皮膚表皮出現界線分明的紅色斑塊，且具對稱性，斑塊上覆有鬆散的白色皮屑，又被稱為「銀屑症」，俗稱牛皮癬。好發部位如手肘、膝蓋、頭皮、手掌、腳底板等，除了皮膚的病變外，也可能出現指甲變形萎縮(nail dystrophy)與關節病變(arthropathy)²。

二、乾癬的種類及嚴重程度

乾癬可依表徵分為五種類型，板塊型乾癬最為常見，又稱為尋常性乾癬(表一)。而乾癬的嚴重程度最常以 Body Surface Area(BSA)和 Psoriasis Area Severity Index(PASI)作為評估工具，若

BSA < 10% 為輕度乾癬，BSA ≥ 10% 則稱為中-重度乾癬；PASI < 10 分為輕度乾癬，中-重度乾癬者 PASI 為 10-20 分。

表一、乾癬的種類及臨床表徵

乾癬種類	臨床表徵
板塊型乾癬(尋常性乾癬)	隆起的紅色板塊，有白色銀屑
水滴狀乾癬	小型、散發的紅色病灶，厚度較薄，好發於四肢、軀幹
反轉型乾癬	光滑且明顯紅皮的病灶，好發於對磨部位
膿皰型乾癬	發紅皮膚周圍或上方出現黃色膿皰，好發於手掌、腳掌
紅皮症乾癬	皮膚大量發紅，伴隨大片脫屑，較為罕見

三、乾癬的治療

治療的方式有光照療法(phototherapy)、外用藥物與全身性藥物(包含口服藥物與生物製劑)，輕度乾癬以光照療法與外用藥物為主要治療方式，中-重度乾癬治療則可以合併光照、外用藥物與全身性藥物按個別情況調整治療計畫，同時要考慮疾病的種類和嚴重程度、相關的併發症、病患的偏好及治療效果¹。而台灣皮膚科醫學會將 PASI 75 (減少 75% 之 PASI 分數)作為目前治療的目標⁴。本院可用於治療乾癬藥物於表二。

1. 光照療法：

局部的光照可減少正常皮膚對 UV 的暴露的風險，為中-重度患者的第一線治療¹。而波長越長的紫外線，穿透皮膚的能力越強，UVB 波長較短，只能到達表皮層，如果想照到更深層或較厚的部位，就必須使用穿透力較強的 UVA，可穿到真皮層²，但罹患皮膚癌風險就比 UVB 高出許多¹。

2. 外用藥物：

較全身性藥物安全，適合病灶範圍較小的患者。

A. 保濕劑：增強角質層保水度避免皮膚乾燥預防復發。

B. 外用類固醇製劑：輕度患者的主要治療與中重度患者的輔助治療¹，有免疫抑制、抗發炎、促進血管收縮等作用，效果好且快速，但長期使用容易造成皮膚萎縮、痤瘡、接觸性皮炎、多毛症、毛囊炎、色素減退等皮膚方面的不良反應，嚴重時可能發生全身性不良反應如下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑的抑制。故須由專業醫師以外用類固醇之強度、劑型及病灶部位來選擇適合之治療藥物⁴。

C. 維生素 D 衍生物：可結合維生素 D 受體以抑制角質細胞增生、增加角質細胞分化，也可藉由抑制 T 淋巴細胞的活性來降低免疫反應，calcipotriol (calcipotriene) 和 calcitriol 為有效治療乾癬之維生素 D 衍生物成分，不良反應較類固醇少，是為最安全的長期局部治療方法，而合併使用外用類固醇效果較佳⁴。

3. 全身性藥物：

病灶較嚴重或是局部治療效果不佳的患者，可使用全身性藥物治療，使用口服藥物後，若治療效果不佳可考慮使用生物製劑治療。

A. 口服藥物

i. Methotrexate：為最早開始使用的全身性免疫抑制劑¹，治療機轉為影響 T 淋巴細胞基因表現以達到抗發炎、細胞抑制作用。腎功能受損者應以較低之起始劑量作為治療，而總累積劑量越高其肝毒性越大。常見的副作用為噁心、疲倦、寒顫、發熱、暈眩等，而嚴重的副作用為骨髓抑制、肝毒性及肺部纖維化等。因具有致畸胎

性，服藥期間須避孕，男性與最後一次服藥需間隔3個月，女性需間隔至少一個排卵周期才可懷孕；哺乳婦女也為禁用對象⁴。

- ii. Cyclosporine：屬於鈣調神經磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitor)之免疫抑制劑，抑制輔助T淋巴細胞增生，可治療嚴重、頑固型的板塊型乾癬，對膿皰性、紅皮性、指甲性乾癬也有效。具有因劑量而造成之腎毒性，故不建議連續使用超過一年。一般移植病人需要監測藥物血中濃度，但是因為用於治療乾癬患者的劑量較低，所以不需監測⁴。
- iii. Acitretin：維生素A衍生物，可使細胞快速代謝。有效治療中-重度膿皰性和掌蹠性乾癬，常與外用維生素D衍生物與光照療法合併治療，為中-重度患者最主要治療方法。常見之副作用為唇炎、口乾、脆甲症(brittle nails)、落髮等，具有致畸性且半衰期長，需與最後一次服藥隔兩年才可懷孕⁴。
- iv. Apremilast：為磷酸二酯酶抑制劑(phosphodiesterase-4 inhibitor)，可減少多種和乾癬有關的細胞因子(cytokine)產生，治療中-重度斑塊性乾癬和乾癬性關節炎，較常出現腹瀉、噁心、上呼吸道感染、體重減輕、頭痛等副作用，通常持續使用可以緩解這些副作用¹。

B. 生物製劑

以基因工程的方發製造出針對特定標靶分子的融合蛋白或單株抗體，透過與相應的細胞因子結合，使細胞上受體無法發揮作用，減少T細胞活化，也能抑制發炎反應的發生。其治療效果快速，且因特殊劑型可減少注射次數，進而增加病人順從性。但缺點為價格較高，另外可能因為產生之抗藥物抗體(anti-drug antibodies)，而失去治療效果，這時就需要更換治療藥物。副作用為增加感染風險，尤其是上呼吸道的感染⁴，且治療期間應避免施打活性疫苗。可用於乾癬治療的藥物包含腫瘤壞死因子抑制劑(tumor necrosis factor antagonists, TNF antagonists)、介白素12/23(interleukin-12/23 inhibitors, IL-12/23 inhibitors)與介白素17A抑制劑(interleukin-17A inhibitors, IL-17A inhibitors)¹。

表二、本院可治療乾癬之藥物品項及使用方式^{5,6}

院內品項	成分	治療種類	建議使用方式
外用藥物：保濕劑			
Urea cream 10%	Urea	避免皮膚乾燥	一天1-2次
外用藥物：類固醇製劑			
Clobetasol(0.05%) Ointment	Clobetasol	乾癬、掌蹠膿皰型乾癬	一天1-2次
Vimax(0.05%) Foaming Solution	Clobetasol	乾癬、掌蹠膿皰型乾癬	一天1-2次
Clobex(0.05%) Shampoo	Clobetasol	乾癬、掌蹠膿皰型乾癬	一天1-2次
Topsym(0.05%) lotion	Fluocinonide	中度頭皮乾癬	一天1次
Topsym(0.05%) cream	Fluocinonide	尋常性乾癬、掌蹠性膿疱症	一天1-3次
Fluticasone(0.05%) cream	Fluticasone propionate	乾癬(不包含廣泛性板塊之乾癬)	一天1-2次
外用藥物：維生素D衍生物			
Xamiol gel	Betamethasone + Calcipotriol hydrate	頭皮性乾癬、非頭皮部位之輕度至中度尋常性乾癬	一天1次
Daivobet Ointment	Betamethasone + Calcipotriol	尋常性乾癬	一天1次
全身性藥物：口服藥物			
Methotrexate 2.5mg	Methotrexate	中-重度乾癬	每週劑量：7.5 to 15 mg，可增加至20 to 25 mg

Sandimmun Neoral 100mg	Cyclosporine	嚴重、頑固型的板塊型乾癬、膿皰性、紅皮性、指甲性乾癬	1.25mg/kg 一天 2 次，最大量：2.5mg/kg 一天 2 次
Neotigason 10mg	Acitretin	中-重度膿皰性和掌蹠性乾癬	10mg or 25mg 一天 1 次
全身性藥物：生物製劑 - TNF antagonists			
Enbrel 50mg prefilled pen	Etanercept	中-重度乾癬、乾癬性關節炎	皮下注射 25mg 每週 2 次或 50mg 每周 1 次
Humira inj 40mg	Adalimumab	治療中-重度乾癬、乾癬性關節炎	皮下注射 40 mg 每週 2 次
Simponi inj 50mg/0.5mL	Golimumab	乾癬性關節炎	皮下注射 50mg 每月 1 次
全身性藥物：生物製劑 - IL-12/23 inhibitors			
Stelara inj 45mg/0.5mL	Ustekinumab	中-重度板塊型乾癬、乾癬性關節炎	皮下注射 45 mg，4 週後 45 mg，維持劑量每 12 週 45 mg
全身性藥物：生物製劑 - IL-17A inhibitors			
Cosentyx 150mg/mL	Secukinumab	中-重度斑塊性乾癬	每週皮下注射 300mg 連續 4 週，維持劑量每 4 週 300 mg
		乾癬性關節炎	每週皮下注射 150mg 連續 4 週，維持劑量每 4 週 150 mg

四、結語

乾癬的治療需考慮藥物成分與其強度及劑型、患部與族群(年齡、育齡婦女)、與經濟情況等選擇治療用藥。隨著醫藥發展的進步，已有數種劑型之外用藥物與生物製劑，而目前仍有許多藥物正在進行臨床試驗，未來乾癬患者有望能有更適合的藥物作為其治療的選擇。而對於較特殊之劑型與使用方式需加強衛教，才能使患者達到最大的治療效果。

參考資料

1. Smith, J., Cline, A., & Feldman, S. R. (2017). Advances in Psoriasis. *South Med J.*, 110(1), 65–75.
2. 郭紀榮、潘湘如、杜明勳(2018)。乾癬。《基層醫療》，23(6)，146-152。
3. 王莉芳、王德華、李志宏等 (2017)。Consensus Statement on Management of Psoriasis。台灣皮膚科學會。
4. DiPiro, J. T. (2017). Pharmacotherapy-- a pathophysiologic approach. New York: McGraw-Hill Education.
5. 基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院藥劑科處方集
6. 藥品仿單

伍、新進藥品介紹

Epclusa® Film-Coated Tablets (宜譜莎® 膜衣錠)

一、劑型與劑量

每顆膜衣錠含有 400 毫克 sofosbuvir 與 100 毫克 velpatasvir。

二、適應症

適用於治療成人的慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染症。

三、作用機制

Sofosbuvir 為 HCV NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶的泛基因型抑制劑，此聚合酶乃是病毒複製所必需的酵素。Sofosbuvir 是一種核苷酸前驅藥，此前驅藥會經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽 (GS-461203)，然後可透過 NS5B 聚合酶的作用嵌入

HCV RNA，從而產生鏈終止的作用。

Velpatasvir 為針對 HCV NS5A 蛋白產生作用的 HCV 抑制劑，此蛋白乃是 RNA 複製與組成病毒粒子所必需的物質。體外抗藥性選擇與交叉抗藥性研究顯示，velpatasvir 會針對 NS5A 產生作用，這也是其作用模式。

四、用法用量

建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一錠。未曾接受治療與曾經接受治療，未併有肝硬化的患者及併有代償性肝硬化的患者，使用 Epclusa® 治療 12 週。未曾接受治療與曾經接受治療，併有失代償性肝硬化的患者，使用 Epclusa® 合併 ribavirin 治療 12 週。

五、藥物動力學

1. 吸收：口服投予 Epclusa® 之後，sofosbuvir 會快速被吸收進入體內，於投藥後 1 小時觀察到尖峰中位血中濃度。投藥後 3 小時可觀察到 GS-331007 及 velpatasvir 的中位尖峰血中濃度。根據針對感染 HCV 之患者所進行的族群藥物動力學分析，Sofosbuvir、GS-331007 與 velpatasvir 的穩定狀態 C_{max} 分別為 566、868 與 259 ng/mL。和空腹狀態相比較，伴隨中脂（~600 大卡，30% 源自脂肪）或高脂（~800 大卡，50% 源自脂肪）食物投予單劑 Epclusa® 會使 AUC 及 C_{max} 改變，但在第 3 期試驗中，隨食物與不隨食物服用 Epclusa® 之 HCV 感染患者中的療效反應率大致相當。投予 Epclusa® 時，並不須考慮食物的因素。
2. 分佈：Sofosbuvir 與人類血漿蛋白的結合率約為 61-65%，結合作用並不會受到藥物濃度影響。GS-331007 在人類血漿中的蛋白結合率極低，約為 0.7。Velpatasvir 與人類血漿蛋白的結合率約為 > 99.5%，不會受到藥物濃度的影響。
3. 排除：投予 Epclusa® 之後，Sofosbuvir、GS-331007 與 velpatasvir 的終端半衰期中位數分別為 0.5、25 與 15 小時。Sofosbuvir 分別約有 80% 與 14% 是自尿液與糞便排除，其中尿液大部份為 GS-331007 形式，佔 78%，另有 3.5% 為 sofosbuvir。腎臟廓清是 GS-331007 的主要排除途徑。Velpatasvir 分別約有 94% 與 0.4% 是自糞便與尿液中排除，膽汁排泄是 velpatasvir 的主要排除途徑。

六、特殊族群

1. 懷孕：在對孕婦使用 sofosbuvir、velpatasvir 或 Epclusa® 方面，目前資料有限。Sofosbuvir 動物研究並未發現任何直接或間接的生殖毒性方面的有害影響，而 velpatasvir 動物研究顯示可能具有生殖毒性，因此懷孕期間不建議使用 Epclusa®。
2. 授乳：目前並不確知 sofosbuvir、sofosbuvir 的代謝物或 velpatasvir 是否會分泌進入人類的乳汁。現有的動物藥物動力學資料顯示，velpatasvir 與 sofosbuvir 的代謝物會分泌進入乳汁。無法排除造成危險的可能性。因此餵哺母乳期間不可使用 Epclusa®。
3. 老人：對老年病患，並不須調整劑量。
4. 腎功能不全患者：對輕度或中度腎功能不全的患者，並不須調整 Epclusa® 的劑量。目前尚未針對重度腎功能不全（ $eGFR < 30\text{mL/min/1.73m}^2$ ）或須接受血液透析治療之末期腎病患者評估過 Epclusa® 的安全性與療效。
5. 肝功能不全患者：對輕度、中度或重度肝功能不全（CPT A、B 或 C 級）的患者，並不須調整 Epclusa® 的劑量。但尚未對併有 CPT C 級肝硬化的患者評估安全性與療效。

七、禁忌使用

1. 對活性成分或任何賦形劑過敏。
2. 與強效 P-gp 誘導劑及強效 CYP 誘導劑併用屬於強效 P 糖蛋白（P-gp）誘導劑或強效細胞色素 P450（CYP）誘導劑的藥物（rifampicin、rifabutin、St. John's wort、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin）。併用會使 sofosbuvir 或 velpatasvir 的血中濃度明顯降低，從而可能導致 Epclusa® 的療效減弱。
3. Epclusa® 不可與其他含有 sofosbuvir 成分的藥品併用。

八、常見不良反應

在臨床研究中，頭痛、疲倦及噁心是使用 Epclusa® 治療 12 週之患者最常通報（發生率 ≥

10%) 的不良事件。

九、警語及注意事項

1. 服藥原則：如果在服藥後 3 小時內發生嘔吐，應另外服用一錠 Epclusa[®]。如果在服藥超過 3 小時之後發生嘔吐，則不須另外再服一劑 Epclusa[®]。由於本品帶有苦味，因此建議不要將膜衣錠嚼碎或研碎使用。
2. 遺漏劑量：如果漏服一劑 Epclusa[®]，但仍在正常服藥時間的 18 小時之內，應儘快補服，然後於平常的時間服用下一劑藥物。如果已經超過 18 小時，略過此服藥劑量，然後於平常的時間服用下一劑 Epclusa[®]。切勿一次服用兩倍劑量的 Epclusa[®]。

十、參考資料：

1. Epclusa[®] 藥物仿單
2. UpToDate, Sofosbuvir and velpatasvir: Drug information, Oct 2019.
3. UpToDate, Sofosbuvir and velpatasvir: Patient drug information, Oct 2019.

陸、藥物諮詢 Q & A

Q. 使用泰克胃通會有骨折的副作用？

A. 胃病是國人常見的疾病之一，尤其今年來飲食西化以及現代化社會工作忙碌、壓力大、飲食不正常，讓各種胃部疾患似乎成了一種流行，如果進一步演變成腸胃道潰瘍或出血，嚴重程度也不容小覷，而泰克胃通這類的氫離子幫浦阻斷劑（Proton-pump inhibitor, PPI）正是治療胃潰瘍、十二指腸潰瘍與胃食道逆流等疾病的利器，這類藥物可以減少胃酸分泌，緩解潰瘍或逆流的症狀。目前院內口服 PPI 藥物有耐適恩（Nexium 40mg）、泰克胃通（Takepron 30mg）、得喜胃通（Dexilant 60mg）三種。

我國政府曾在 2010 年發佈這類藥物可能會增加骨折風險的訊息¹，PPI 藥物提高骨折風險目前被認為可能是影響鈣質吸收，因為鈣質的吸收需要在酸性環境之下，而 PPI 藥物減少胃酸分泌而使胃部環境比較“不酸”，進而減少了鈣質吸收，但是這些研究屬於觀察性結果，實際與藥物間的因果關係仍不明確；也有研究發現雖然使用 PPI 藥物，但是鈣的吸收並沒有差別^{2,3}，推測原因是食物仍然可以誘導足夠的胃酸來幫助鈣質吸收。或者是使用 PPI 藥物的病患，本身就比一般人較為虛弱，跌倒或骨折的發生率較高，進而觀察到服藥病患具有比較高的骨折風險⁴。

儘管 PPI 藥物與骨折的因果關係不明確，但是仍然建議使用此類藥品時，使用較低的有效劑量及較短的治療時程⁵，因此養成良好飲食習慣如三餐定時定量、不暴飲暴食，避免難消化的食物例如糯米，或者是刺激胃部的飲料如咖啡、茶、酒精；適當休閒調整工作壓力，希望藉由這些方法輔助，減少 PPI 藥物的使用。如果必須要補充鈣質時，可以考慮補充不依靠酸性環境吸收的鈣質，例如檸檬酸鈣（Calcium citrate）⁶。

參考資料：

1. 食品藥物管理局提醒：過度使用胃食道逆流疾病治療藥物，氫離子幫浦抑制劑可能增加年長婦女骨折或感染之風險(2010-05-12) 取自 <https://www.fda.gov.tw/tc/siteListContent.aspx?sid=1571&id=2540>
2. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. J Am Coll Nutr 1995; 14:364.
3. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2010; 25:2205.
4. UpToDate, Drugs that affect bone metabolism, Aug 2019.
5. Takepron[®] OD Tablets 15 · 30mg 藥物仿單
6. UpToDate, Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders, Aug 2019.

本期結束