



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部
總編輯：劉采艷
執行編輯：何振珮
編輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

治療多發性骨髓瘤新藥

- Daratumumab

何振珮藥師

審稿：彭鳳宜、王雅賢 藥師

根據 2019 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療指引建議，多發性骨髓瘤病人可選擇的藥物治療，包括：傳統化學藥物、類固醇、免疫調節劑、蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors)、組織蛋白去乙酰酶抑制劑 (histone deacetylase inhibitors)、單株抗體 (如 daratumumab, elotuzumab)。由於治療多發性骨髓瘤的藥物使用原則為多種藥物合併使用，故搭配單株抗體的治療組合，分為三種：一、daratumumab / elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone；二、daratumumab / elotuzumab + bortezomib + dexamethasone；三、daratumumab + pomalidomide + dexamethasone。

2017 年衛生福利部食品藥物管理署核准 daratumumab (Darzalex[®])，用於：(一) 與 bortezomib + melphalan + prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤病人；(二) 與 lenalidomide + dexamethasone 或與 bortezomib + dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤病人；(三) 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療 (包括一種蛋白酶體

抑制劑與一種免疫調節劑) 且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或難治性多發性骨髓瘤病人。

Daratumumab 是人類 IgG1k 單株抗體，藉由結合 CD38，透過多重作用，包括：1. 直接在 Fc 所媒介的交叉連結作用後，誘導細胞凋亡；2. 補體依賴性細胞毒性作用；3. 抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用；4. 抗體依賴性細胞的吞噬作用，最終抑制表現 CD38 的腫瘤細胞生長，引發腫瘤細胞死亡。

對於新診斷多發性骨髓瘤的治療為：

daratumumab 與 bortezomib、melphalan、prednisone 併用的建議劑量為 16 mg / kg，第 1 至 6 週，每週施打一次，共 6 劑；第 7 至 54 週，每 3 週施打一次，共 16 劑；第 55 週開始至疾病惡化為止，每 4 週施打一次。復發性或難治性多發性骨髓瘤的治療為：daratumumab 與 bortezomib、dexamethasone 併用的建議劑量為 16 mg / kg，第 1 至 9 週，每週施打一次，共 9 劑；第 10 至 24 週，每 3 週施打一次，共 5 劑；第 25 週開始至疾病惡化為止，每 4 週施打一次。

Daratumumab 與 lenalidomide、dexamethasone 併用或單用的建議劑量為 16mg / kg，第 1 至 8 週，每週施打一次，共 8 劑；第 9 至 24 週，每 2 週施打一次，共 8 劑；第 25 週開始至疾病惡化為止，每 4 週施打一次。肝、腎功能不佳者，daratumumab 並不需調整劑量。此外，daratumumab 應使用 0.9 % 氯化鈉注射液稀釋後靜脈輸注給藥，初始輸注速率為 50ml/hr，未出現輸注反應狀況下，每小時可提高 50mL/hr，最大輸注速率為 200mL/hr。所有病人應在每次輸注

daratumumab 前1至3小時，投予皮質類固醇、解熱劑、抗組織胺藥物，來降低發生輸注相關反應風險。

由於 IgG1 單株抗體在懷孕第1至3個月會通過胎盤，故不建議 daratumumab 使用於懷孕婦女。但是當藥物使用的效益遠高於風險時，此藥才可用於懷孕婦女。如果病人在使用此藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。IgG1 單株抗體會分泌至乳汁，但 IgG1 單株抗體在嬰兒腸胃道會被分解，不會被大量吸收。哺乳婦女使用此藥，應考慮效益與風險，再決定是否停用此藥。

Daratumumab 並無顯著交互作用的研究報告。此藥常見副作用為淋巴球減少 (72 %)、嗜中性白血球減少 (60 %)、血小板減少 (48 %)、輸注相關反應 (48 %)、貧血 (45 %)、疲倦 (39 %)、噁心 (27 %)、背痛 (23 %)、咳嗽 (21 %)、上呼吸道感染 (20 %)、周邊感覺神經病變 (20 %)。

2016 年，一項 phase 3、open-label、多國多中心之臨床試驗，共納入 498 位復發性或難治性多發性骨髓瘤病人，隨機分配至 daratumumab 16 mg/kg + bortezomib 1.3 mg/m² + dexamethasone 20mg 與 bortezomib 1.3 mg/m² + dexamethasone 20mg 兩組，追蹤 329

天。結果顯示，兩組均能顯著增加病人整體療效反應率 (82.9% [95% CI 77.5-87.5] vs 63.2% [95% CI 56.7-69.4]; $P < 0.001$) 與一年癌症無惡化存活率 (60.7% [95% CI 51.2-69.0] vs 26.9% [95% CI 17.1-37.5])。

2016 年，一項 phase 3、open-label、多國多中心之隨機分派臨床試驗，收錄 569 位復發性或難治性多發性骨髓瘤病人，隨機分配至 daratumumab 16 mg/kg + lenalidomide 25 mg/day + dexamethasone 40mg 與 lenalidomide 25 mg/day + dexamethasone 40mg 兩組，追蹤 385 天。結果顯示，兩組均能顯著增加病人整體療效反應率 (92.9% [95% CI 89.2-95.6] vs 76.4% [95% CI 71.0-81.3]; $P < 0.001$)、一年癌症無惡化存活率 (83.2% [95% CI 78.3-87.2] vs 60.1% [95% CI 54.0-65.7]) 與一年整體存活率 (92.1% [95% CI 88.2-94.7] vs 86.8% [95% CI 82.2-90.3])。

藉由 daratumumab 搭配多種藥物的治療組合，能顯著增加多發性骨髓瘤病人的整體療效反應率、癌症無惡化存活期與整體存活率。因此，daratumumab 不僅是多發性骨髓瘤治療發展的新希望，也帶給了多發性骨髓瘤病人一種治療新選擇。

參考資料

1. Galson DL, Silbermann R, Roodman GD. Mechanisms of multiple myeloma bone disease. Bonekey Rep 2012;1:135.
2. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN guidelines[®] insights multiple myeloma, version 3.2018 featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(1):11-20.
3. Darzalex[®] 藥品仿單
4. UpToDate. Daratumumab: Drug information. UpToDate, Waltham, MA. [13 December 2018].
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for multiple myeloma. NEJM 2016;375:754-766.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. NEJM 2016;375:1319-1331.



107年度花蓮慈院ADR通報案件分析暨藥物風險管理相關機制建置回顧

黃欣怡 藥師、陳怡珊 藥師

本院於 107 年度共接獲 76 例藥物不良反應 (adverse drug reaction, ADR) 案件通報，審查完成並通報至行政院衛生福利部全國藥物不良反應通報中心。

分析通報案件，男性佔多數 63.2%，59.2% 的 ADR 發生在 60 歲以上，40 歲以下有 7.9%。依可疑藥品分類最多為抗腫瘤藥物 (30 件，39.5%)，次為抗感染藥物 (21 件，27.6%)，第三為神經系統用藥 (5 件，6.6%)。106 年度通報最高前三類依序是抗感染、抗腫瘤及神經系統用藥。而 106 年度全國通報資料則以抗腫瘤及免疫調節用藥最常見 (31.15%)，抗感染用藥次之 (20.33%)。依通報科別，最高者為血液腫瘤科 (19 件，25%)，次為 MICU (13 件，17.1%)、與藥學部 (5 件，6.6%)。本院自 105 年 5 月，臨床醫師於醫囑評估病患化療副作用為 G4 以上時，主動匯入藥師 ADR 照會系統，同年 12 月加入 G3，故 106 年起抗腫瘤藥物 ADR 通報案件增加。年度檢討，未來抗腫瘤藥物之 ADR，通報全國中心前，先由本院 ADR 小組進行篩選，非新上市藥品或嚴重度為輕至中度或常見之案件不予通報至全國。依通報來源分析，主要通報者為醫師 (78.9%)，次為護理師 (14.5%)。

依可疑藥品通報件數排序，前五名可疑藥品及不良反應症狀 (如表一)，其中前四名皆為抗腫瘤藥之造血功能異常，最常被通報的藥品為抗腫瘤藥 cisplatin，主要因其骨髓抑制而造成的中性球低下 (neutropenia) 或血紅素低下 (decreased hemoglobin)。抗腫瘤藥物之外，抗感染用藥名列第 5、6 名，包括 piperacillin & tazobactam 相關的紅疹、血小板低下和痙攣發作，以及 ledipasvir & sofosbuvir 相關之肝功能異常，

急性肝衰竭、高膽紅素血症。

依照不良反應嚴重度分級有 13 件為重度，2 例為死亡案例，其中 1 例疑似服用抗 C 肝藥物 (ledipasvir & sofosbuvir, Harvoni®) 引發急性肝衰竭 (acute liver failure)，個案之肝病分期為 Child-Pugh B 失代償性，第一次使用 DAA 合併 ribavirin (RBV) 治療；臨床試驗發現併有失代償性肝病接受 Harvoni®合併 RBV 治療 12 週後 30 天內有 4% 死亡，2% 進行肝臟移植，另 < 1% 進行肝臟移植並死亡。這些事件大多發生在有肝病惡化 (包括肝衰竭及死亡) 之風險的晚期肝病患者，因此無法確定是因為疾病進展或藥物的影響。此個案為中晚期肝病，肝衰竭風險較高，用藥 9 天後因肝指數及膽色素上升停藥，但仍進展為肝衰竭，等待換肝期間，因併發敗血性休克死亡。另一死亡案例疑似 metformin-associated lactic acidosis (MALA)，最後因休克死亡。文獻回顧 MALA 發生率約 10 萬分之 3 人年，致死率高達 48%。此個案有酒精性肝硬化 Child C 伴有急性肝衰竭、敗血性休克及急性腎損傷，此四項皆為 MALA 之危險因子，雖然敗血性休克亦是乳酸中毒的成因，但因經過積極抗生素及輸液治療後，lactate 仍持續上升，故無法排除 metformin 之相關性。

其他值得注意的重度 ADR：2 例發生史蒂芬強森症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)，可疑藥物分別為 carbamazepine 及 ibuprofen 併用 amoxicillin & clavulanic acid，個案皆在住院治療後緩解出院、過敏史註記及後續門診追蹤；其中服用 carbamazepine 個案檢測 HLA-B1502 呈陽性反應，因此提醒首次使用此藥物的患者，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B 1502 基因，以避免嚴重藥物不良反應。1 例個案疑似服用 dapagliflozin 後發生 euglycemic diabetic ketoacidosis，此個案有嘔吐、2 天未進食，診斷為肺炎伴隨敗血症及嚴重代謝性酸中毒導致呼吸衰竭，進而插管入加護病房，經過給予 insulin、10% dextrose、緊急洗腎及抗生素等治療後好轉出院。文獻回顧，誘發 SGLT2 inhibitors induced ketoacidosis 的風險因子有胰島素減量或停用、感染急症、脫水、熱量

攝取減少、胰臟疾病和酗酒等。TFDA 已於 104 年 6 月及 12 月兩次發布 SGLT2 inhibitors induced ketoacidosis 藥品安全資訊風險溝通表。懷疑為酮酸中毒時，應停用 SGLT2 抑制劑並評估病患狀況採取適當的治療，包括給予胰島素、水分及碳水化合物的補充。一例疑似使用 amiodarone 200 mg/day 約 10 個月後造成肺纖維化 (pulmonary fibrosis)。提醒醫療人員注意，amiodarone 使用累積劑量 >100 g 或每日劑量 >400 mg 使用超過 2 個月或每日劑量 200 mg 使用超過 2 年為高風險族群，應注意病患肺功能變化。一例疑似 colchicine 造成之中性球低下後續引發敗血性休克。另外，1 例疑似 sorafenib 相關的肝炎、急性腎衰竭及皮膚疹，一例為 rivaroxaban 造成的大量上消化道出血，1 例疑似 mirabegron 造成 acute urinary retention，這 3 例皆停藥並治療後狀況穩定出院。一例疑似 colistin 造成急性腎損傷轉變為慢性腎衰竭須洗腎。

為減少及預防藥物不良反應，本院 ADR 小組監測食品藥物管理署發布之藥物安全相關警訊及風險管理計畫書，整理並公告全院周知，同時評估院內同成份藥品，於醫療資訊系統建置相關機制以提醒醫療人員及病人。107 年度總計公告 5 則藥物安全相關警訊，院內管理機制主要以醫師/病人注意事項加註為主，或於系統限制特定頻率或途徑以及最大劑量之管控 (表二)。

為提高病患過敏記錄之正確性，本院藥師審核處方之時再次確認病患之過敏史，以俾能提供臨床處方藥物更精確之依據。107 年度總計有 42 件過敏記錄審查為病患使用中且無過敏反應或為誤植，經提報藥事管理委員會討論決議後予以修正。

再次提醒院內同仁，若有任何藥物不良反應請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 電話通報。其他通報方式及通報案例分析請參考藥學部教學網-藥物安全專欄-ADR 通報教案 (http://10.2.0.97/MedWeb/4Drugsafe/405/4_5.htm)。

參考資料

1. 劉好庭、黃好婕、劉伊晨、黃薇伊、陳文雯。106 年度國內上市後藥品不良反應通報案例分析。藥物安全簡訊 2018；61：5-13。
2. Harvoni® 仿單
3. 鄭吉元、蔡慈貞。SGLT2 抑制劑引起酮酸中毒的探討。藥學雜誌電子報 2017；33(4)。Available at : <http://jtp.taiwan-pharma.org.tw/133/087-090.html> (cited : March 21 2019)。
4. SGLT2 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表。行政院衛福部食品藥物管理署 2015/6/25。

表一、107 年度 ADR 通報 TOP 6 藥物

藥物	案例數	不良反應症狀及人數	百分比
Kemoplat (Cisplatin) 10 mg/20 ml/vial; 50 mg/100 ml/vial	12	白血球低下或中性球低下-> G3 (n=9) 血紅素低下->G3 (n=3)	15.8
Fluorouracil 1000 mg/20 ml/vial (5-Fu)	7	白血球低下或中性球低下->G3 (n=5) 血紅素低下->G3: 6.5-8 g/dl (n=1) 全血球低下 (n=1)	9.2
Fytosid 100 mg/5 ml/vial (Etoposide)	7	全血球低下 (n=5) 白血球低下或中性球低下 (n=2)	9.2
CYTOSAR 500 mg/vial (Cytarabine)	3	全血球低下 (n=3)	3.9

Tapimycin 4 g & 0.5 g/vial (Piperacillin & Tazobactam)	3	皮疹 (n=1) 血小板低下 (n=1) 痙攣發作 (n=1)	3.9
Harvoni 90 mg & 400 mg/tab (ledipasvir & sofosbuvir)	2	急性肝衰竭 (n=1) 高膽紅素血症 (n=1)	2.6

表二、107 年度本院藥品風險管理機制列表

藥名	風險
Clarithromycin	使用於有心臟疾病之病人可能會增加心臟疾病或死亡的風險
Ulipristal acetate	於肝損傷風險評估期間的臨時管控措施
Acetaminophen	含 acetaminophen 成分緩釋劑型藥品過量
Methotrexate	含 methotrexate 成分藥品用藥過量
SGLT2 抑制劑	曾發生生殖器區域出現罕見但嚴重之感染之安全性資訊

藥物警訊

=臨床藥學科整理=

Fluoroquinolone 類抗生素可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂之風險

美國 FDA 發布 fluoroquinolone 類抗生素使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂之風險。研究發現，全身性作用（口服或注射）的 fluoroquinolone 類抗生素可能增加罕見但嚴重的主動脈剝離或主動脈瘤破裂的風險，而導致危及生命的出血，甚至死亡。因此，除非沒有其它適合的治療方案，否則 fluoroquinolone 類抗生素不應使用於具主動脈或其它血管阻塞或動脈瘤(異常凸起)病史、高血壓、與血管病變相關的特定遺傳性疾病 (如：Marfan syndrome 與 Ehlers-Danlos syndrome) 及老年人。所以醫師應告知病人若出現任何主動脈瘤相關症狀，應立即尋求緊急醫療協助。對於具動脈瘤病史之病人，醫師應進行例行性檢查與治療，將有助於預防動脈瘤生長與破裂。若病人發生疑似主動脈瘤或主動脈剝離之不良反應，應立即停藥。其次，病人如對用藥有任何疑問，應諮詢藥師，切勿於諮詢藥師前自行停用抗生素。

本院品項：

1. Ciproxin® Injection 400 mg /200 mL /bt (Ciprofloxacin)
2. Cravit® 250 mg/50 mL/vial (Levofloxacin)
3. Avelox® 400 mg/250 mL/bt (Moxifloxacin)
4. Baccidal® 100 mg/FC tab (Norfloxacin)
5. Ciproxin® 250 mg/tab (Ciprofloxacin)
6. Cravit® 500 mg/tab (Levofloxacin)
7. Mosflow® 400 mg/tab (Moxifloxacin)
8. Taigexyn® 250 mg/cap (Nemonoxacin)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

▮▮藥物不良反應

表：107 年 12 月至 108 年 2 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 22 件，可疑藥品品項、不良反應、發生之嚴重度及相關性整理如下表

=臨床藥學科整理=

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、 5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3	輕度	極有可能
2	Kemoplat® 10 mg/20 ml/vial (Cisplatin) 、 Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、 5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3	輕度	極有可能
3	Celebrex® 200mg/cap (Celecoxib) 、 Tapimycin® 4g & 0.5g/vial (Piperacillin & Tazobactam)	皮疹	中度	可能
4	MABTHERA® 500 mg/50 ml/vial (Rituximab) 、 Vincristine Sulphate 1 mg/ml/vial 、 Endoxan® 500 mg/vial (Cyclophosphamide) 、 Adriblastina® 10 mg/vial (Doxorubicin)	全血球低下	中度	極有可能
5	Ocillina® 500 mg/via (Oxacillin Na)	急性肝炎	中度	極有可能
6	U-Vanco® 500 mg/vial (Vancomycin HCl)	皮膚癢	中度	極有可能
7	Depakine® Soln 200 mg/ml ； 40 ml/bot (Valproate)	血氨上升	中度	極有可能
8	Fytosid® 100 mg/5 ml/vial (Etoposide) 、 Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、 Leunase® 10000KU/vial (L-Asparaginase)	中性球低下->G3: 500 - 1000/mm3	中度	極有可能
9	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、 5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3 中性球低下->G3: 500 - 1000/mm3	中度	極有可能
10	5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3	中度	極有可能
11	Tapimycin® 4g & 0.5g/vial (Piperacillin & Tazobactam)	癲癇、昏迷	中度	極有可能
12	Cubicin® 500 mg/vial (Daptomycin) 、 Crestor® 10 mg/tab (Rosuvastatin)	Creatine kinase 上升	中度	極有可能
13	Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、 5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3	中度	極有可能
14	5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil)	白血球低下->G3: 1000 - 2000/mm3 中性球低下->G3: 500 - 1000/mm3	中度	極有可能
15	CYTOSAR® 500 mg/vial (Cytarabine)	全血球低下	中度	極有可能
16	Mefenamic acid 250 mg/cap	皮疹	中度	確定
17	Betmiga® 50mg/tab (Mirabegron)	急性尿滯留	重度	可能
18	Tegretol® CR 200mg/FC tab (Carbamazepine)	Stevens-Johnson 症候群	重度	極有可能
19	Fytosid® 100 mg/5 ml/vial (Etoposide) 、 Kemoplat® 50 mg/100 ml/vial (Cisplatin) 、	中性球低下、感染性休克	重度	極有可能
20	Uformin® 500 mg/tab (Metformin)	乳酸中毒	重度	極有可能
21	Colimycin® 2 MU/vial (Colistin Methanesulfonate) 、 U-Vanco® 500 mg/vial (Vancomycin HCl)	急性腎損傷	重度	極有可能
22	Anxicam® 2 mg/1 mL/amp (Lorazepam)	代謝性酸中毒	重度	極有可能

8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira); ustekinumab (如 Stelara); secukinumab (如 Cosentyx); ixekizumab (如 Taltz); guselkumab (如 Tremfya) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、107/8/1、108/3/1): 用於乾癬治療部分

自一百零八年三月一日生效

1.給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。

(1)所稱“慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index (PASI) ≥ 10 (不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍 $\geq 10\%$ 體表面積)。(附表二十四之二)

(2)頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。

(3)慢性紅皮症乾癬：範圍 $\geq 75\%$ 體表面積，病史超過 1 年，以 cyclosporin 足量 (5mg/kg/d，除非有明顯不良反應) 治療 6 個月以上，停藥未滿 3 個月即復發到 PASI > 10 或體表面積 > 30 (需經皮膚科醫師評估)，可不經照光治療，只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。(101/12/1)

(4)所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)及第(2)點情況，或 PASI 或體表面積改善 < 50%。(101/5/1)

i.治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、acitretin、cyclosporin。(101/12/1)

ii.治療需至少使用 3 個月，但育齡女性，得不經 acitretin 使用。

iii.照光治療應依學理，如光化療法 (PUVA) 及窄頻 UVB (nb-UVB) 必須每週至少 2 次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少 3 次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。

iv.Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporin 為 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

(5)所稱無法接受治療：

i.Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。

ii.Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporin 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。

2.需經事前審查核准後使用：

(1)初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。(101/12/1)

(2)紅皮症乾癬病患以 6 個月為限，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 $\geq 30\%$)，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制。(101/12/1)

(3)Etanercept 初期 3 個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少

有 PASI25 療效。

(4)Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(100/7/1)

(5)Ustekinumab 初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1)

(6)Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300mg (體重 $\leq 60\text{kg}$ ，投予 150 mg 的劑量)，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。

(7)Ixekizumab 起始於第 0 週投予 160 mg，接著於第 2,4,6,8,10,12 週投予 80mg，之後每 4 週投予 80mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(107/8/1)

(8)Guselkumab 起始於第 0 週投予 100 mg，接著於第 4 週投予 100mg，之後每 8 週投予 100mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(108/3/1)

(9)原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常 (Creatinine 基礎值上升 $\geq 30\%$) 者，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於 1 年後。

(10)初次申請後每 6 個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50 方可使用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。(101/12/1、104/4/1)

3.使用生物製劑時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 cyclosporine 及照光治療，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、107/8/1)

4.需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

(3)未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)

(4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病(sepsis)者。

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

(6)免疫功能不全者 (immunodeficiency)。

5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

i.惡性腫瘤。

ii.該藥物引起的嚴重性毒性。

iii.懷孕 (暫時停藥即可)。

iv.嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection) (暫時停藥即可)。

(2)療效不彰：患者經過 6 個月治療 (初次療程) 後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。

6.暫緩續用之相關規定：(104/4/1)

(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 PASI ≤ 10 者。

(2)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始

日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

7.暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發（需附上次療程治療前、後，及本次照片）。（104/4/1）

◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用生物製劑申請表（105/9/1、107/8/1）

◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬（慢性紅皮症乾癬部分）使用生物製劑申請表（105/9/1、107/8/1）

◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index (PASI)】

本院品項：

1. Enbrel[®] 50 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
2. Enbrel[®] 25 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
3. Humira[®] 40 mg/0.4 ml/syringe (Adalimumab)
4. Stelara[®] 45 mg/0.5 ml/syringe (Ustekinumab)
5. Cosentyx[®] 150 mg/ml/vial (Secukinumab)

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

自一百零八年三月一日生效

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

(1)使用本類製劑，除 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）

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°C 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 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）

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

使用本類製劑應以下列條件為限：

(1)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。

- (2)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。
- (3)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。
- (4)帶狀疱疹或單純性疱疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者。
- (5)急性視網膜壞死症 (acute retina necrosis)。
- (6)帶狀疱疹發疹 3 日內且感染部位在頭頸部、生殖器周圍之病人，可給予 5 日內之口服或外用藥品。
- (7)骨髓移植術後病患得依下列規定用於預防復發性生殖器疱疹：(101/5/1)
- 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 30 天為止。
- 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)

本院品項：

1. Zovirax[®] 200 mg/5 ml ; 125ml/bt (Acyclovir)
2. Virless[®] 250 mg/vial (Acyclovir Na)
3. Valtrex[®] 500 mg/tab (Valaciclovir)

9.37.Bevacizumab (如 Avastin)：(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1)

自一百零八年三月一日生效

1.轉移性大腸或直腸癌：

- (1)Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。(108/3/1)
- (2)使用總療程以 36 週為上限(106/4/1)。
- (3)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。(106/4/1)

2.惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤：

- (1)單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastomamultiforme)復發之成人患者。(101/05/1)
- (2)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

3.本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。(108/3/1)

本院品項： Avastin[®] 100 mg/4 ml/vial (Bevacizumab)

8.2.4.2. Etanercept (如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)；certolizumab (如 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)：

成人治療部分

- 1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
 - 2.經事前審查核准後使用。
 - 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、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1)
 - 4.使用劑量：
 - (1)初次使用 tocilizumab 時：
 - I. 靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者（療效之定義：DAS28 總積分下降程度 $\geq$ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者），得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 $\geq$ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。(102/10/1、106/4/1)
 - II.皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。(106/4/1)
 - (2) 使用 baricitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，每日限用 1 錠。(107/9/1)
 - 5.使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)
 - 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：
- $$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.7 \times \ln \text{ESR} + 0.014 \times \text{GH}$$
- 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)標準疾病修飾抗風濕病藥物（Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD）療法失敗：病患曾經接受至少兩種 DMARDs（methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種）之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)
 - I.充分治療的定義：(100/12/1)
 - i.DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：
 - (i)必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard

target dose)。

- (ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。（100/12/1）
- ii.若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達（附表十四）所示治療劑量（therapeutic dose s）連續 2 個月以上。

II.療效的定義：（93/8/1、98/3/1）

DAS28 總積分下降程度大於等於($\geq$) 1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4)需排除使用的情形（93/9/1、106/11/1）

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括（以下未列者參照仿單所載）：

I.懷孕或正在授乳的婦女（certolizumab 除外）（106/11/1）

II.活動性感染症之病患

III.具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。（102/1/1）

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

IV.惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

V.多發性硬化症（multiple sclerosis）

(5)需停止治療的情形（93/8/1、93/9/1）

如果發生下列現象應停止治療：

I 療效不彰

II 不良事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕（暫時停藥即可）

iv.嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

(1)使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。

(2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

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)減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為 1 年後：

I.與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 > 1.2。

II.ESR > 25mm/h。

III.與減量前比較，ESR 上升程度 > 25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。

(6)至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療 (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種)，其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度 > 1.2。(102/4/1)

◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度 (Disease Activity Score, DAS 28) 評估表

◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs) 之標準目標劑量暨治療劑量表

◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表 (106/11/1)

本院品項：

1. Enbrel[®] 50 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
2. Enbrel[®] 25 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
3. Humira[®] 40 mg/0.4 ml/syringe (Adalimumab)
4. Simponi[®] 50 mg/0.5 ml/vial (Golimumab)
5. Orencia[®] 250 mg/vial (Abatacept)
6. Orencia[®] 125 mg/ml/syringe (Abatacept)
7. Actemra[®] 200 mg/10 ml/vial (Tocilizumab)
8. Actemra[®] 80mg/4ml/vial (Tocilizumab)
9. Xeljanz[®] 5 mg/tab (Tofacitinib)
10. Xeljanz[®] XR 11 mg/tab (Tofacitinib)
11. Cimzia[®] 200 mg/ml/syringe (Certolizumab pegol)

9.49.Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1、105/9/1、106/9/1、108/3/1)

自一百零八年三月一日生效

1.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：
(106/9/1)

(1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleasonscore) ≥8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。(106/9/1)

(2)申請時需另檢附：

I.用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。

II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。(106/9/1)

2.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ ECOG 分數須 $\leq$ 2）且已使用過 docetaxel2 個療程以上治療無效者。

3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。(106/9/1)

再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上，則需停藥。(106/9/1)

4.去勢抗性前列腺癌（CRPC）病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。(106/9/1)

5.本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(105/9/1、106/9/1)

6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

本院品項： Zytiga[®] 250 mg/tab (Abiraterone Acetate)

9.54.Enzalutamide (如 Xtandi) (105/9/1、106/9/1、108/3/1)：

自一百零八年三月一日生效

1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ mCPRC ）·且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀（ ECOG 分數 0 或 1）·未曾接受化學治療者：(106/9/1)

(1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌（CRPC）·且葛里森分數（ Gleasonscore ） $\geq$ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。(106/9/1)

(2)申請時需另檢附：(106/9/1)

I.用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。

II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。

2.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ ECOG 分數須 $\leq$ 2）且已使用過 docetaxel2 個療程以上治療無效者。

3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。(106/9/1)

(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上，則需停藥。(106/9/1)

4.去勢抗性前列腺癌（CRPC）病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。(106/9/1)

5.本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(106/9/1)

6.本品與 radium-223dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

本院品項： Xtandi[®] Soft Capsules 40 mg/cap (Enzalutamide)