



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

第五代cephalosporins新藥

- Ceftaroline

黃詠銘 藥師

審稿：彭鳳宜、廖凡逸 藥師

1953 年 Guy Newton 與 Edward Abraham 分離出 cephalosporin C 後，cephalosporins 已廣泛用於臨床，依抗菌範圍不同，目前分為五代，本院引進 ceftaroline 600 mg/vial (Zinforo®) 為第五代 cephalosporins，本期將介紹其特性與臨床應用。

Ceftaroline 適應症為治療成年及 2 個月以上兒童對 ceftaroline fosamil 具感受性菌種的社區性肺炎 (community-acquired pneumonia; CAP) 及複雜性皮膚與軟組織感染 (complicated skin and soft tissue infections; cSSTI)，對肺與皮膚以外的組織穿透力目前缺乏資料。Ceftaroline fosamil 為 prodrug，在血漿中經磷酸酶轉為 ceftaroline 後才具活性，主要機轉為結合在細菌 essential penicillin-binding proteins (PBPs) 1-4，抑制 peptidoglycan 合成，導致細菌細胞壁無法製造而達殺菌效果。抗菌範圍涵蓋大部分革蘭氏陽性菌 [如 staphylococcus aureus (S. aureus)、streptococcus pneumoniae (Strep. pneumoniae)，但對 enterococcus MIC 偏高]、革蘭氏陰性菌 [如 escherichia coli、klebsiella pneumoniae，但對 pseudomonas aeruginosa、enterobacter sp. 與抗藥性菌株 (如 AmpC、extended-spectrum

β -lactamases ; ESBL) 無效)] 與厭氧菌 (如 Peptostreptococcus)。與其它 1-4 代 cephalosporins 不同處：1. ceftaroline 結構式上有 1,3-thiazole ring，對 PBP2a 有高親和力，研究發現，結合 PBP2a 可抑制 ORSA (oxacillin-resistant staphylococcus aureus) 生長；體外試驗也發現，ceftriaxone 可對抗 VISA (vancomycin intermediate S. aureus) 與 VRSA (vancomycin resistant S. aureus)。2. Strep. pneumoniae 抗藥性產生，主要與 PBP1A/2X/2B 有關，另一研究發現，ceftaroline 可結合 strep. pneumoniae 6 個 PBPs (PBP 1A/1B/2A/2B/2X/3)，對 penicillin resistant Strep. pneumoniae (PBP2x/2a/2b)，ceftaroline 的 IC 50 (inhibitory concentration) 優於 ceftriaxone。

此藥上市前臨床試驗如：1. 社區型肺炎：FOCUS 1 及 FOCUS 2 為兩項隨機分配、多國多中心、雙盲、非劣性試驗，收錄 1240 名成年受試者，以 1:1 方式分為 ceftaroline (600 mg Q12H IVD 60 mins) 與 ceftriaxone (1 g QD IVD 30 mins) 使用療程為 5-7 天。兩項試驗設計相同，唯一差別是 FOCUS 1 試驗，兩個治療組都從第 1 天開始接受 2 劑口服 clarithromycin (500mg Q12H) 做為輔助治療，主要療效為回診時臨床反應 (test of cure, TOC)，結果如表一，ceftaroline 療效不劣於 ceftriaxone。

2. 亞洲社區型肺炎：隨機分配、多國多中心、雙盲、非劣性試驗，試驗進行方式、療效評估與 FOCUS 類似，收錄 771 名成年受試者，結果如表二，ceftaroline 療效不劣於 ceftriaxone。

3. 複雜性皮膚與軟組織感染：CANVAS 1 和 CANVAS 2 為兩項隨機分配、多國多中心、雙盲、不劣性試驗，收錄 1396 名 cSSTI 成人，以 1:1 方式分為 ceftaroline (600 mg Q12H IVD 60 mins) 與 vancomycin (1 g Q12H IVD 60 mins) 加 aztreonam (1 g IVD 60 mins)。療程 5-21 天。主要療效指標為回診時臨床反應。結果顯示 ceftaroline 對於 ORSA 與其它常見 cSSSI pathogens 皆不劣於 vancomycin/aztreonam (如表三)。

此藥一般建議劑量為 600 mg Q12H IVD 60 mins。小兒建議劑量如表四，*S. aureus* 引起的 cSSTI 感染，對 ceftaroline 的 MIC 為 2-4mg/L 時，劑量應調整為 600 mg Q8H IVD 120 mins。治療療程依感染類型、嚴重程度和病人臨床反應而定。成人、兒童與青少年腎功能不全劑量調整如表五與表六。因 ceftaroline 不會在肝臟大量代謝，肝功能不全患者不需調整劑量。目前無懷孕婦女使

用此藥資料，所以懷孕期間除非效益高於風險，否則應避免使用。由於尚不清楚此藥是否會分泌至乳汁，哺乳女性不建議使用。

此藥常見不良反應 ($\geq 3\%$) 為腹瀉、頭痛、噁心、搔癢，程度通常為輕度或中度。目前無明顯藥物交互作用。Ceftaroline 可能讓 Coombs test 出現偽陽性，判讀相關檢驗時，因留意是否有使用此藥。

此藥應使用 20 mL 無菌注射用水配製，再用 0.9 % NS、D5W、0.45 % NS/D2.5W 或 Lactated Ringer's solution 稀釋，濃度不應超過 12 mg/mL，稀釋後 2-8°C 冷藏可維持 24 小時，藥品自冷藏取出至室溫後，須 6 小時內用完。

Ceftaroline 除保有對 G (-) 的療效外，更增加對 G (+) (如 ORSA) 的療效，為減緩 VISA 與 VRSA 上升趨勢，可提供臨床醫師抗生素輪替的選擇，避免抗 ORSA 藥物過度使用。

表一 FOCUS 1 與 FOCUS 2 試驗結果

	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)	治療差異 (95% CI)
FOCUS 1			
CE ^a	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4, 15.4)
MITTE ^b	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2, 12.6)
FOCUS 2			
CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5, 12.5)
MITTE	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0, 12.7)

^aCE (clinically evaluable); ^bMITTE (modified intent-to-treat efficacy)

表二 亞洲社區型肺炎試驗結果

	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)	治療差異 (95% CI)
CE	217/258 (84.1)	178/240 (74.2)	9.9 (2.8, 17.1)
MITTE	305*/381 (80.1)	256/382 (67.0)	13 (6.8, 19.2)

表三 CANVAS 1 與 CANVAS 2 臨床試驗結果

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	治療差異 (95% CI)
CANVAS 1			
CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-2.2 (-6.6, 2.1)
MITTE	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2, 6.2)
CANVAS 2			
CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4, 4.5)
MITTE	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8, 5.0)

表四 小兒建議劑量

年齡及體重	劑量
1. ≥12 歲 <18 歲; 體重 <33 公斤 2. ≥2 歲 <12 歲	12 mg/kg Q8H IVD 60 mins
≤ 2 個月至 < 2 歲	8 mg/kg Q8H IVD 60 mins

表五 腎功能不全調整劑量 (成人)

肌酸酐清除率 (mL/min) ^a	cSSTI 與 CAP	S. aureus (MIC=2 到 4 mg/L) 引起的 cSSTI
	Q12H IVD 60 mins	Q8H IVD 120 mins
>30 至 ≤50	400 mg	400 mg
≥15 至 ≤30	300 mg	300 mg
<15 mL/minute 末期腎 (ESRD) · 包括血液透析	200 mg	200 mg
CRRT ^b	400-600 mg Q12H	400-600 mg Q12H

^a 使用 Cockcroft-Gault 公式計算; ^b 仿單未提供, 資料來源: Liu et al. Antimicrob Agents Chemother 2019;25;63(8):pii: e00023-19.

表六 腎功能不全 2 個月至 12 歲 (未滿) 兒童以及 12 歲至 18 歲 (未滿) 且體重小於 33 公斤青少年

肌酸酐清除率 (mL/min) ^a	年齡及體重	劑量
>30 至 ≤50	1. ≥12 歲 <18 歲; 體重 <33 公斤 2. ≥2 歲 <12 歲	8 mg/kg Q8H IVD > 60 mins
≥15 至 ≤30	1. ≥12 歲 <18 歲; 體重<33 公斤 2. ≥2 歲 <12 歲	6 mg/kg Q8H IVD > 60 mins

^a 使用 Schwartz 公式計算

參考資料

1. Zinfo[®] 藥品仿單
2. Carolina CM, Tania ECZ, Gabriela RE, et al. Penicillin and cephalosporin production: a historical perspective. Rev Latinoam Microbiol 2007;49 (3-4): 88-98.
3. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L, et al. In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible Staphylococcus aureus isolates. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(7):3027-3030.
4. Chambers HF, Sachdeva M. Binding of β-lactam antibiotics to penicillin-binding proteins in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis 1990;161(6): 1170-1176.
5. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother 2011;66 Suppl 3:iii11-18.
6. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(5):1670-1677.
7. Lodise TP, Anzueto AR, Weber DJ, et al. Assessment of time to clinical response, a proxy for discharge readiness, among hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received either ceftaroline fosamil or ceftriaxone in two phase III FOCUS trials. Antimicrob Agents Chemother 2015 ;59(2):1119-1126.
8. Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 2010;65 Suppl 4:iv67-iv71.
9. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, et al. A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. J Antimicrob Chemother 2016;71(12):3575-3584.
10. Liu JW, Chen YH, Lee WS, et al. Randomized noninferiority trial of cefoperazone-sulbactam versus cefepime in the treatment of hospital-acquired and healthcare-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2019;25;63(8):pii: e00023-19.



Mavyret®、Zepatier®或 Vosevi®可能會導致肝功能或肝功能衰竭惡化之風險

美國 FDA 發布，使用 Mavyret®、Zepatier®或 Vosevi®治療中至重度肝功能損害的慢性 C 型肝炎病人，可能導致肝功能或肝功能衰竭惡化之風險。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 例疑似使用這三種藥品發生肝功能代償不全（liver decompensation）的不良反應案例，包括：肝衰竭與死亡。這些案例於開始用藥後 2 天至 16 週間（中位數為 22 天）發生高膽紅素血症、黃疸、腹水與肝性腦病變等不良反應，其中有 39 例停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，2 例於重新投藥後再次復發。因此，建議含 elbasvir 與 grazoprevir 複方藥品（Zepatier®）禁用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 或 C）的病人；含 glecaprevir 與及 pibrentasvir 複方藥品（Maviret®）不建議用於中度肝功能不全（Child-Pugh B）的病人，且禁用於重度肝功能不全（Child-Pugh C）的病人。所以醫師於開立處方前應評估病人肝功能，並應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的徵兆與症狀，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，且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回診就醫。

本院品項：

1. Maviret® 100 mg & 400 mg/tab (Glecaprevir & Pibrentasvir)
2. Zepatier® 50 mg & 100 mg/tab (Elbasvir & Grazoprevir)

※ 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：108 年 12 月至 109 年 2 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 24 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	Eraxis® 100 mg/vial (Anidulafungin)	視力模糊	輕度	可能
2	Tapimycin® 4 g & 0.5 g/vial (Piperacillin & Tazobactam)	肝指數 AST/ALT 升高	輕度	極有可能
3	Tetanus® Toxoid 0.5 mL/amp (Tetanus Toxoid Alum Precipitated)	紅腫熱痛	輕度	確定
4	Kyprolis® 60 mg/vial (Carfilzomib) Darzalex® 400 mg/20 ml/vial (Daratumumab) Revlimid® 10 mg/cap (Lenalidomide) Pomalyst® 2 mg/cap (Pomalidomide)	全血球減少	中度	可能
5	5-Fu® 1000 mg/20 ml/vial (Fluorouracil) Kemoplat® 50 mg/50 ml/vial (Cisplatin) Intaxel® 30 mg/5 ml/vial (Paclitaxel)	全血球減少 G4 嗜中性球減少：<500/mm3 G2 紅血素減少：8-9.9/dl G4 血小板減少：<25000/ul	中度	可能

6	Prolia® 60 mg/1 mL/syringe (Denosumab)	低血鈣	中度	極有可能
7	Minoline® 100 mg/cap (Minocycline HCl) Cravit® 500 mg/tab (Levofloxacin)	皮疹	中度	極有可能
8	Invanz® 1 g/vial (Ertapenem)	皮疹	中度	極有可能
9	Supren® 8 mg/4 mL/amp (Ondansetron)	錐體外症候群	中度	極有可能
10	Tetanus® Toxoid 0.5 mL/amp (Tetanus Toxoid Alum Precipitated)	紅腫熱痛	中度	確定
11	Tetanus® Toxoid 0.5 mL/amp (Tetanus Toxoid Alum Precipitated)	紅腫熱痛、蜂窩性組織炎	中度	確定
12	Jardiance® 25 mg/tab (Empagliflozin)	酮酸中毒	重度	可能
13	Domtoo® 10 mg/tab (Domperidone)	QT 延長	重度	可能
14	Enpuro® 300 mg/tab (Allopurinol)	藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)	重度	極有可能
15	Tygacil® 50 mg/vial (Tigecycline) Sintum® 1 g/vial (Ceftazidime)	中性球減少、急性腎損傷	重度	極有可能
16	Tienam® 500 mg/vial (Imipenem & Cilastatin)	癲癇	重度	極有可能
17	Forxiga® 10 mg/tab (Dapagliflozin)	酮酸中毒	重度	極有可能
18	Uformin® 500 mg/tab (Metformin)	乳酸中毒	重度	極有可能
19	Fresofol® 1% 200 mg/20 mL/amp (Propofol)	意識狀態改變、需急救	重度	極有可能
20	Jardiance® 25 mg/tab (Empagliflozin)	正常血糖值的酮酸中毒症	重度	極有可能
21	Canaglu® 100 mg/tab (Canagliflozin)	正常血糖值的酮酸中毒症	重度	極有可能
22	Invanz® 1 g/vial (Ertapenem)	癲癇	重度	極有可能
23	Invanz® 1 g/vial (Ertapenem)	癲癇	重度	極有可能
24	Tienam® 500 mg/vial (Imipenem & Cilastatin)	癲癇	重度	極有可能

▶▶健保給付規定修正

2.13.1.Tolvaptan (如 Samsca) : (105/9/1、108/7/1、109/3/1) :

自一百零九年三月一日生效

1. 限用於住院病人有下列情形之一者：

- (1) 罹患心臟衰竭引起之低血鈉症 (血清鈉濃度低於125 mEq/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。(109/3/1)
- (2) 罹患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125 mEq/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。(109/3/1)

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。

本院品項：Samsca® 15 mg/tab (Tolvaptan)

5.3.6. Megestrol 口服液劑：(108/6/1、109/3/1)：

自一百零九年三月一日生效

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個月以內體重流失>5%，或 BMI<20且體重流失>2%。

本院品項：Megest® 40 mg/ml 120 ml/bot (Megestrol Acetate)

14.9.2.新生血管抑制劑（Anti-angiogenic agents）：Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、 aflibercept (Eylea) (100/1/1、101/5/1、102/2/1、103/8/1、104/5/1、105/2/1、105/7/1、105/11/1、105/12/1、106/4/1、106/12/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1) (附表二十九)：

自一百零九年三月一日生效

本類藥品使用須符合下列條件：

1. 未曾申請給付本類藥品者。
2. 須經事前審查核准後使用。
 - (1) 第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力（介於 0.05-0.5（含）之間）、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography)、及相關病歷紀錄資料。
 - (2) 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。
3. 限眼科專科醫師施行。
4. 已產生中央窩下（subfoveal）結痂者不得申請使用。
5. 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者或 verteporfin (DME 及 CRVO 除外)。(109/2/1、109/3/1)
6. 須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(109/2/1)
7. 依疾病別另規定如下：
 - (1) 50 歲以上血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（wAMD）：(101/5/1、105/12/1、109/2/1)
 - I. 第一次申請時以3支為限，每眼給付以7支為限。(105/12/1、109/2/1)
 - II. 必須排除下列情況：(109/2/1)
 - i. 血管新生型 wAMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。
 - ii. 高度近視，類血管狀破裂症（angioid streaks），或其他非 wAMD 所造成視網膜中央窩（fovea）下之脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization；CNV）(101/5/1)。
 - (2) 糖尿病引起黃斑部水腫（diabetic macular edema, DME）之病變：(102/2/1、103/8/1、105/2/1、105/11/1、105/12/1、106/4/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)

- I.第一次申請以 5 支為限，每眼給付以 8 支為限。(105/2/1、105/12/1、109/2/1)
- II.中央視網膜厚度 (central retinal thickness,CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
- III.近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值低於 10%，並於每次申請時檢附近三個月內之檢查結果。
- IV.再次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送使用後有改善證明之相關資料。(109/3/1)
- V.第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
- VI.每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。(109/3/1)
- VII.申請更換給付 dexamethasone 眼後段植入劑者，以 2 支為限。(109/3/1)
- VIII.因其他因素(如玻璃體牽引)所造成之黃斑部水腫不得申請使用。(108/4/1)
- (3)多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥：
- (104/5/1、105/11/1、105/12/1、106/12/1、109/2/1)
- I.第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限。(106/12/1、109/2/1)
- II.每次申請時需另檢附一個月內有效之 ICGA 照片、治療紀錄及病歷等資料。
- (4)中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害：(105/7/1、105/11/1、105/12/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)
- I.限 18 歲以上患者。
- II.中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$ 。
- III.第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支。(105/12/1)
- IV. 第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
- V.若患者腎功能不全 (eGFR < 45 mL/min/1.73 m² 或 serum creatinine $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀 (optical coherence tomography angiography,OCTA) 檢查結果代替 FAG 資料。(108/4/1)
- VI.每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。(109/3/1)
- VII.申請更換給付 dexamethasone 眼後段植入劑者，以 2 支為限。(109/3/1)
- (5)病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：(105/7/1、105/12/1、106/12/1、109/2/1)
- I .限超過 600 度近視。
- II.眼軸長大於 26 mm。
- III.因 CNV 病變而導致動態滲漏或中央視網膜內或視網膜下液。
- IV.申請以一次為限，每眼最多給付 3 支。(109/2/1)
- V.有下列情況者不得申請使用：
- i.有中風病史。

ii.三個月內曾使用過類固醇眼內治療者。

(6)分支視網膜靜脈阻塞 (BRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害：(106/12/1、108/4/1、109/2/1)

I.限 18 歲以上患者。

II.第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支。(109/2/1)

III.中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。

IV.若患者腎功能不全 (eGFR $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或 serumcreatinine $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 檢查結果代替 FAG 資料。(108/4/1)

本院品項：

1. Lucentis® 10 mg/ml, 0.165 ml/syringe (Ranibizumab)
2. Eylea® 40 mg/ml, 100 mcL/vial (Aflibercept)

14.9.4.Dexamethasone intravitreal implant (如 Ozurdex) (104/05/1、105/8/1、106/4/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)：

自一百零九年三月一日生效

本類藥品使用須符合下列條件：

1.限眼科專科醫師施行。(109/2/1)

2.須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(109/2/1)

3.用於非感染性眼後房葡萄膜炎病人，需符合下列條件：

(1)限地區醫院以上層級 (含) 施行。(109/2/1)

(2)需排除因感染性引起之眼後房葡萄膜炎如肺結核、梅毒、弓漿蟲等之感染。

(3)矯正後視力介於 0.05 和 0.5 之間。

(4)需符合下列治療方式之一：

I.葡萄膜炎之患者以口服類固醇控制病情，反應不良或仍有發炎與黃斑部水腫者，需輔以 cyclosporin 或其他全身性免疫抑制劑，經前述治療眼睛發炎仍無法控制者。

II.無法口服全身性藥物 (類固醇或 cyclosporin) 控制者：

i.懷孕或正在授乳的婦女。

ii.罹患活動性的感染症的病患。

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

iv.惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

v.免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

vi.曾因其他疾病服用上述口服全身性藥物，有嚴重併發症或後遺症者。

(5)每眼限給付 1 支。

(6)給付後六個月內不得使用 cyclosporin 藥品。

(7)需事前審查，並檢附病歷摘要及符合下列條件之一之診斷依據。

I.一個月內有效之 OCT 顯示中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。

- II.一個月內有效之 FAG (fluorescein angiography) 看到血管明顯滲漏現象或黃斑部囊狀水腫。
- 4.用於中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 導致黃斑部水腫，需符合下列條件：(105/8/1、106/4/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)
- (1) 限 18 歲以上患者。
 - (2) 中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
 - (3) 已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者不得申請使用。
 - (4) 須經事前審查核准後使用。
- I.第一次申請以 2 支為限，第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力 (介於 0.05-0.5 (含) 之間)、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography) 及相關病歷紀錄資料。若患者腎功能不全 (eGFR < 45 mL/min/1.73 m² 或 serum creatinine $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 檢查結果代替 FAG 資料。(108/4/1、109/2/1)
- II.經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料，每眼給付以 4 支為限。(109/2/1)
- III.第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付新生血管抑制劑 (限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請)，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinal thickness,CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
- IV.每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限，申請更換給付新生血管抑制劑(如 aflibercept 或 ranibizumab) 者，以 4 支為限。(109/3/1)
- 5.用於糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病變，需符合下列條件：(106/4/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)
- (1)中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
 - (2)已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者不得申請使用。
 - (3)近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值低於 10%，並於每次申請時檢附近三個月內之檢查結果。
 - (4)須經事前審查核准後使用。
- I.未曾申請給付新生血管抑制劑(anti-angiogenic agents)者，第一次申請以 3 支為限，第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力 (介於 0.05-0.5 (含) 之間)、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography)、及相關病歷紀錄資料。(109/2/1)
- II.經評估需續用者，再次申請時需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送使用後有改善證明之相關資料，每眼給付以 5 支為限。(109/2/1)
- III.第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付新生血管抑制劑 (限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請)，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinal thickness,CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
- IV.每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限，申請更換給付新生血管抑制劑者，以 3 支

為限。(109/3/1)

(5)有下列情況不得申請使用：

- I.因其他因素（如玻璃體牽引）所造成之黃斑部水腫。(108/4/1)
- II.青光眼。

本院品項：Ozurdex® 0.7 mg/vial (Dexamethasone intravitreal implant)

6.2.8. Mepolizumab (如 Nucala)、Benralizumab (如 Fasenra) : (107/11/1、109/3/1) :

自一百零九年三月一日生效

1. 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性（嗜酸性）白血球的嚴重氣喘且控制不良（severe refractory eosinophilic asthma）之18歲以上成人病患，且需符合下列條件：
 - (1) 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者：
 - I. 過去12個月有4次或4次以上因急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。
 - II. 過去6個月持續使用口服類固醇prednisolone至少每天5mg或等價當量（equivalent）。
 - (2) 投藥前12個月內的血中嗜伊紅性（嗜酸性）白血球 ≥ 300 cells/mcL。
 2. 需經事前審查核准後使用。
 3. 使用頻率：(109/3/1)
 - (1) Mepolizumab每4週使用不得超過1次。
 - (2) Benralizumab第一個8週使用不得超過3次（第0、4、8週），以後每8週使用不得超過1次。
 4. 使用32週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。
- 備註：「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

本院品項：Nucala® 100 mg/vial (Mepolizumab)

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; ustekinumab (如 Stelara) ; secukinumab (如 Cosentyx) ; ixekizumab (如 Taltz) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1、107/1/1、109/3/1) : 用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性周邊關節炎治療部分

自一百零九年三月一日生效

用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性周邊關節炎治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)
2. 需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

- (1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。
- (2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。
- (3)三個或是三個以上的疼痛關節及三個或三個以上的腫脹關節，且至少間隔一個月或一個月以上之連續兩次評估均符合上述條件。(需附關節腫脹相關 X-光片或照片輔証)。
- (4)應先使用非類固醇類消炎止痛劑 (NSAID) 及疾病修飾治療藥物 (DMARDs)，且必須曾使用過至少 2 種疾病修飾治療藥物 (DMARDs) 進行充分的治療，但療效不彰。(附表二十二之二)
 - i. 疾病修飾治療藥物 [DMARDs 包括下列四種: sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine、leflunomide]，治療至少六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量 (除非有明顯副作用或毒性反應)，仍然未達療效者。
 - ii.疾病修飾治療藥物中 sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine 為第一線藥物，leflunomide 為第二線藥物，第一線疾病修飾類藥物治療無效，應先經 leflunomide 治療 3 個月無效後，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 作為第三線治療。
(107/1/1)
 - iii.標準治療失敗之定義：經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量，且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物 (DMARDs) 仍無法使病情緩解，即符合下列情況之一：
 - 治療療程至少有六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量 (除非有明顯副作用或毒性反應) 仍然未達療效者。
 - 治療不到六個月，但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者，但需說明藥物之何種毒性或副作用。
 - 治療大於兩個月，且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程，其中至少有兩個月需達有效治療劑量，且需說明藥物之何種毒性或副作用。

- (5) Ustekinumab 及 ixekizumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 或 secukinumab 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估及副作用報告等資料，並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料 (若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。(105/10/1、107/1/1、109/3/1)

4.Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。(107/1/1)

5.Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週 80mg。(109/3/1)

6.療效評估與繼續使用：(105/10/1)

- (1)療效定義:治療 12 週 (ustekinumab 初次治療則為 24 週) 後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。
(附表二十二之三)
 - i.疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。
 - ii.腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以

上。

iii.醫師的整體評估 (0-5 分) : 改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

iv.病患的整體評估 (0-5 分) : 改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

(2)初次申請 ustekinumab 以 3 劑 (初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg) 為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45mg q12w 為限。(105/10/1)

(3)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

7.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〔以下未列者參照仿單所載〕：

(1)懷孕或正在授乳婦女

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會之病患

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 個月內曾罹患感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(4)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 〕

(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

8.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，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.嚴重感染症〔 依嚴重性判斷可選擇暫時停藥 〕

◎附表二十二之一：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用生物製劑申請表 (109/3/1)

◎附表二十二之二：乾癬性周邊關節炎使用 DMARDs 標準目標劑量及有效治療劑量的定義

◎附表二十二之三：乾癬性關節炎評估表

◎附表二十二之六：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用 Ustekinumab/Ixekizumab 申請表 (109/3/1)

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe (Adalimumab)
2. Enbrel® 25 mg/0.5 ml/vial(Etanercept)
3. Enbrel® 50 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
4. Simponi® 50 mg/0.5 ml/vial (Golimumab)
5. Stelara® 45 mg/0.5 ml/syringe (Ustekinumab)
6. Cosentyx® 150 mg/ml/vial (Secukinumab)
7. Taltz® 80 mg/1 ml/syringe (Ixekizumab)

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; secukinumab (如 Cosentyx) ; ixekizumab (如 Taltz) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、107/1/1、109/3/1) : 用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性脊椎病變治療部分 :

自一百零九年三月一日生效

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150 mg 或 ixekizumab 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1)
 - (1) 經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。
 - (2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。
 - (3) 下列三項條件至少需符合二項：
 - i. 下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
 - ii. 腰椎前屈活動受限。
 - iii. 胸廓擴張受限。
 - (4) X 光 (plain X ray) 檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及 X 光影像光碟。
 - (5) 病患必須曾使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛劑 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十二之五為根據，記錄 NSAID 之毒性送審。
 - (6) 活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI ≥ 6 、ESR > 28 mm/1 hr 及 CRP > 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上充分治療)
4. Secukinumab 每次使用劑量為 150 mg，起始於第 0、1、2、3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150 mg。(107/1/1)
5. Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160 mg，之後每 4 週 80 mg。(109/3/1)
6. 療效評估與繼續使用：
 - (1) 初次使用者治療 12 週評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50% 以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。
 - (2) 繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。
7. 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〔以下未列者參照仿單所載〕：

 - (1) 懷孕或正在授乳婦女
 - (2) 活動性感染症之病患
 - (3) 具高度感染機會之病患
 - 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 個月內曾罹患感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(4)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，

(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

8.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，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，依嚴重性判斷可選擇暫時停藥，

◎附表二十二之四：全民健康保險乾癬性脊椎病變使用生物製劑申請表 (107/1/1、109/3/1)

◎附表二十二之五：NSAID 藥物副作用

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe (Adalimumab)
2. Enbrel® 25 mg/0.5 ml/vial(Etanercept)
3. Enbrel® 50 mg/0.5 ml/vial (Etanercept)
4. Simponi® 50 mg/0.5 ml/vial (Golimumab)
5. Cosentyx® 150 mg/ml/vial (Secukinumab)
6. Taltz® 80 mg/1 ml/syringe (Ixekizumab)

9.77.Ixazomib (如 Ninlaro) : (109/3/1) :

自一百零九年三月一日生效

1.與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病患，並符合下列條件之一：

(1) 體能不適合 (unfit) 化療標靶注射治療者。

(2) 曾接受 bortezomib 治療失敗，但有重大心血管共病無法接受 carfizomib 治療之病患。

2.前述病患若於第二線治療使用，則需為具高風險細胞遺傳異常的病人群 (包括具 del (17p)、t (4 ; 14)、t (14 ; 16) 及 1q21 amplification 等染色體變化者)；若為第三線以上治療使用，則不需為具高風險遺傳異常者。

3.需經事前審查核准後使用：

(1)每次申請以 4 個療程 (每療程為 4 週) 為限，使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態) 或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。

(2)每人以 12 個療程為上限。

4.本案藥品不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用。

本院品項：

1. Ninlaro® 3 mg/cap (Ixazomib Citrate)

4.2.3.第八、第九凝血因子製劑 (103/4/1、108/10/1、109/3/1):

自一百零九年三月一日生效

用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人:

1.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 (如附表十八之一—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) 及填寫附表十八之五—醫療評估追蹤紀錄表。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。(103/4/1、108/10/1)

2.需要時治療 (on demand therapy) : 適用一般型血友病病人，建議劑量均如附表十八之三 - 全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。(106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1)

3.預防性治療 (primary prophylaxis) : 限嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。

(1)嚴重 A 型血友病病人:

I . Eloctate : (106/9/1、106/12/1、109/3/1)

i .每 3 天注射一次，每次 25-35 IU/kg 或每 4 天注射一次，每次 36-50 IU/kg 或每 5 天注射一次，每次 51-65 IU/kg。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

II . Adynovate : (107/11/1、109/3/1)

i .每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

III .Kovaltry : (109/3/1)

i .每週注射 2 至 3 次，每次 20-40 IU/kg。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

IV . 其他製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。(106/12/1、109/3/1)

(2)嚴重 B 型血友病病人:

每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。

(3)施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度 (trough level)，其濃度低於 1 IU/dL，得再調整劑量。(106/12/1、109/3/1)

(4)如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。

本院品項:

3. Xyntha® F.S. 500 IU/vial (Factor VⅢ)
4. Haemate® P 250 IU/vial (Factor VⅢ)
5. Eloctate® 1000 IU/3 ml/vial (Recombinant Factor VⅢ)
6. Benefix® Coagulation Factor IX 500 IU/vial (Factor IX)

