



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

治療多發性骨髓瘤口服新型藥物 - Ixazomib

范得雅 藥師

審稿：彭鳳宜、何湘涵 藥師

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 為血液癌症，因骨髓內漿細胞 (plasma cell) 惡性增生，導致造血功能異常，進而引發多種身體病變。其症狀常是全身性，如貧血、白血球低下、血小板低下，甚至引起腎功能損傷，同時破壞骨頭，使患者易發生骨折、骨頭疼痛及高血鈣。

目前治療多發性骨髓瘤，除放療、手術、幹細胞移植，尚有藥物治療，包含化療、類固醇、免疫調節劑與標靶藥物等。標靶藥物依作用目標分三類，

1. 血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitors)，
2. 單株抗體 (Anti-CD38)，
3. 蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors) 如本院新進藥品 ixazomib。

Ixazomib (Ninlaro[®] capsules) 為新型口服藥物，可逆抑制 20S 蛋白酶體上 $\beta 5$ 次單元 chymotrypsin-like 活性，使細胞凋亡。衛生福利部核准用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤患者；含量為 4 mg、3 mg、2.3 mg 三種規格，本院使用前兩者，建議起始劑量為 4 mg，須併用 lenalidomide 及 dexamethasone，以 28 天為一個療程，於第 1、8 及 15 天服用，同時於第 1 至 21 天每日口服 lenalidomide，於第 1、8、15 及 22 天口服 dexamethasone (見表一)。本藥需事前審查，核准後每次申請以 4 個療程

(每療程為 4 週) 為限，每人以 12 個療程為上限，且不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用。為避免食物影響吸收，於餐前一小時或餐後兩小時服用。由於此藥具細胞毒性，應整顆以水服用，不可壓碎、咀嚼或打開膠囊，以避免接觸到皮膚或眼睛。藥物平時存放於原包裝中，置於室溫不可冷凍，於使用前才取出。

一項雙盲、1:1 隨機分派第三期對照試驗，將 722 位復發、難治或兩者兼具的多發性骨髓瘤患者分成 ixazomib 組與安慰劑組，兩組皆須服用 lenalidomide-dexamethasone。試驗期間受試者以 28 天為一療程，藥物使用方法按照表一進行，且兩組皆給予預防血栓治療。結果顯示 ixazomib 與安慰劑在疾病惡化或死亡事件數分別為 129 vs 157 件 (HR = 0.74, 95% CI 0.59-0.94; p=0.01)；無惡化存活期中位數分別為 20.6 vs 14.7 個月，故 ixazomib 無惡化存活期較安慰劑長 40%；總緩解率 (overall rates of response, ORR)，ixazomib 與安慰劑分別為 78.3 vs 71.5 % (95% CI, 0.59-0.94; p=0.04)，與安慰劑相比，ixazomib 在治療多發性骨髓瘤 ORR 達顯著差異。

此藥於中、重度肝功能不全、重度腎功能不全 (CrCl < 30 ml/min) 或末期腎臟病需血液透析者，建議調降起始劑量為 3 mg。治療期間，應考慮給予預防性抗病毒藥物，以降低帶狀皰疹復發風險。本藥可能對胎兒產生毒性，具生育能力的男性或女性，在治療期間到停藥後 90 天應採取避孕措施；是否會分泌於乳汁及對新生兒影響，目前無相關數據，因此在治療期間至停藥後 90 天應停止哺乳。兒童安全性及有效性也尚未確立。本藥經 CYP3A4 代謝，應避免併用強效 CYP3A 誘導劑

(如 rifampin、phenytoin、carbamazepine) ，但併用強效 CYP3A 抑制劑臨床無顯著影響。

常見不良反應為血小板減少 (78 %) 、嗜中性白血球減少 (67 %) 、腹瀉 (42 %) 、便秘 (34 %) 、周邊神經病變 (28 %) 、噁心 (26 %) 、周邊水腫 (25 %) 等。若出現血小板或嗜中性白血球減少和皮疹等，須按照劑量調整指引調整 ixazomib 及 lenalidomide 劑量。

目前尚未出現能治癒多發性骨髓瘤藥物，但隨更多研究發表及新藥上市，近年發現使用合併多種藥物治療比單一藥物有更好療效，現已有各種藥物組合，以供疾病不同階段、程度的病人於個人化醫療選擇。Ixazomib 在使用途徑有別於過去的蛋白酶體抑制劑，能以口服使用，幫助患者減少注射藥物的不適，但使用時仍須監測相關副作用，也要密切追蹤使用狀況，並隨時做劑量調整。

表一 Ixazomib 服用療程

28天療程								
	第1周		第2周		第3周		第4周	
	第1天	第2-7天	第8天	第9-14天	第15天	第16-21天	第22天	第22-28天
Ixazomib	√		√		√			
Lenalidomide	√	√	√	√	√	√		
Dexamethasone	√		√		√		√	

√：服藥日

表二 院內多發性骨髓瘤藥物比較

學名 商品名	Ixazomib (Ninlaro)	Bortezomib (Velcade)	Carfilzomib (Kyprolis)	Daratumumab (Darzalex)	Lenalidomide (Revlimid)	Thalidomide (Thado)	Pomalidomide (Pomalyst)
機轉	Proteasome Inhibitor			Anti-CD38	Angiogenesis inhibitor		
劑量	3 mg/cap 4 mg/cap	3.5 mg/vial	30 mg/vial 60 mg/vial	100 mg/ 5 mL/vial 400 mg/ 20 mL/vial	5 mg/cap 10 mg/cap 25 mg/cap	50 mg/cap	2 mg/cap 4 mg/cap
途徑	口服	靜脈注射	靜脈注射	靜脈注射	口服	口服	口服
半衰期	9.5 days	Single dose: 9-15 hrs Multiple dose: 40-193 hrs	≤ 1 hr	18 days	3-5 hrs	5.5-7.3 hrs	7.5 hrs
肝功能不全劑量調整	中、重度：3 mg	輕度：不需調整 中、重度：依仿單做調整	輕、中度：降低 25 % 劑量 重度：N/A	輕、中度：不需調整 重度：N/A	N/A ^a	N/A	Child-Pugh A & B：3 mg Child-Pugh C：2 mg
腎功能不全劑量調整	eGFR < 30 mL/min 或 ESRD ^b ： 3 mg	接受透析的病人，透析後輸注	接受透析的病人，透析後輸注	CrCl 15-89 mL / min： 不需調整	依仿單做調整	不需調整	CrCl 15-60 mL/min： 不需調整 接受透析病人： 3 mg，透析後服用
主要副作用	血小板及嗜中性白血球減少、周	血小板及嗜中性白血球減少、周	貧血、血小板低下、淋巴球減少	上呼吸道感染、嗜中性白血球減	血小板低下、支氣管炎、抽筋	低血鈣、肌肉無力、白血球低	嗜中性白血球減少、上呼吸道感

	邊神經病變	邊神經病變		少、淋巴球減少		下、呼吸困難	染、背痛
懷孕 注意 事項	女性及男性治療期間及停藥 90 天內，應有效避孕	女性治療期間及停藥7個月內，應有效避孕 男性及其伴侶：治療期間及停藥4個月內，應有效避孕	女性治療期間及停藥6 個月內，應有效避孕 男性及其伴侶：治療期間及停藥3 個月內，應有效避孕	N/A	禁忌	禁忌	禁忌

^aN/A：無相關資料; ^bESRD：end stage renal disease

參考資料

1. Ninlaro[®] 藥品仿單
2. Ixazomib: Drug information. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> [cited: 9 July 2020] patient.pdf
3. Dorothy A. Shead, MS, Erin Vidic, MA, Kim Williams, et al. NCCN guidelines for patients. Multiple Myeloma. 2019 Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/myeloma-patient.pdf>
4. 全民健康保險法第 41 條暨全民健康保險藥物給付項目及支付標準-109 年. Available at: https://www.nhi.gov.tw/Law_Detail.aspx?n=5597495EEC8219A1&sms=36A0BB334ECB4011&s=31349D1AE37BF9DA
5. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-1634.

藥物警訊

=臨床藥學科整理=

Montelukast 成分藥品可能導致神經精神學相關副作用之風險

美國 FDA 發布 montelukast 成分藥品可能導致神經精神學相關 (neuropsychiatric events) 副作用的風險，包括自殺想法及行為。美國 FDA 迄今於不良事件通報資料庫 (FAERS) 中接獲 82 件疑似與使用含 montelukast 成分藥品相關的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。在通報資訊較為完整的 34 件案件中，多數案例另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病等。而有 6 案明確提及未獲得醫療人員提供對於該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關教育。由於含 montelukast 成分藥品具有潛在嚴重神經精神相關不良反應的風險，美國 FDA 認為部分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時才能使用。因次，建議醫師開立處方含 montelukast 成分藥品前，應審慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病人是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者，嚴密監視病人服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥，並立即回診告知醫療人員。

本院品項：

1. Singulair[®] Chewable Tablet 4 mg/tab (Montelukast)
2. Singulair[®] Chewable Tablet 5 mg/tab (Montelukast)
3. Singulair[®] Film Coated Tablet 10 mg/tab (Montelukast)
4. Singulair[®] Oral Granules 4 mg/pk (Montelukast)

※ 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。

8.2.6. 短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1. Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) (92/10/1、109/7/1); peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) (92/11/1-C 肝、94/11/1-B 肝、96/10/1、98/11/1、99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝、102/2/1、105/10/1、106/1/1、106/4/1、109/7/1)：

自一百零九年七月一日生效

1. 用於慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者之條件如下：

(1) 用於慢性病毒性 B 型肝炎治療時：

I. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 ($ALT \geq 5X$)，且無肝功能代償不全者。療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1)

註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長 ≥ 3 秒或 bilirubin (total) $\geq 2.0\text{mg/dL}$ ，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，且血清 HBV DNA $\geq 20,000\text{ IU/mL}$ 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療，療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1)

III. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔三個月) 大於或等於正常值上限二倍以上 ($ALT \geq 2X$)，且血清 HBV DNA $\geq 2,000\text{ IU/mL}$ 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。療程為 12 個月。(98/11/1)

IV. 符合上述 I、II、III 條件納入治療計畫且經完成治療後停藥者：經 6 個月觀察期，復發且符合上述 I、II、III 條件者，無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a 再治療 (一個療程)；或以 lamivudine 100 mg、entecavir 0.5 mg、telbivudine 600 mg 或 tenofovir 300 mg 再治療。惟若有肝代償不全者則應儘速使用 lamivudine 100 mg、entecavir 1.0 mg (每日限使用 1 粒)、telbivudine 600 mg 或 tenofovir 300 mg 再治療。(98/11/1、99/5/1、100/6/1、102/2/1、106/1/1)

V. 符合 10.7.3 之 1 及 3 至 5 項條件納入治療計畫經完成治療後停藥者：經觀察 3 至 6 個月，復發且符合上述 I、II、III 條件且無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 再治療 (一個療程)，或以 lamivudine 100 mg、entecavir 0.5 mg、telbivudine 600 mg 或 tenofovir 300 mg 再治療。惟若有肝代償不全者，則應儘速使用 lamivudine 100 mg、entecavir 1.0 mg (每日限使用 1 粒)、telbivudine 600 mg 或 tenofovir 300 mg 再治療。(98/11/1、100/6/1、102/2/1、106/1/1)

VI. 上述 IV 及 V 停藥復發者再以口服抗病毒藥物治療之給付療程依 HBeAg (+) 或 HBeAg (-) 而定：HBeAg (+) 病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月；HBeAg (-) 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。再次復發時得再接受治療，不限治療次數。(106/1/1、106/4/1)

(2)用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時：

I.應與 Ribavirin 併用

II.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片（血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片）以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

III.療程依 Viral Kinetics 區分如下：(98/11/1)

a、有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。

b、無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。

c、到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。

d、第一次藥物治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，不超過 48 週。

※復發的定義：

治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後血中病毒又再次偵測到。(98/11/1)

(3)醫事服務機構及醫師資格：(109/7/1)

I.醫院：

i.有消化系內科或消化系兒科專科醫師之醫院。

ii.醫師資格為前開醫院之消化系內科專科醫師、消化系兒科專科醫師、血液病專科醫師、腫瘤內科專科醫師、癌症相關科醫師及符合器官移植手術資格之專任或兼任專科醫師。

iii.前開非消化系專科醫師，需先照會消化系專科醫師，惟愛滋病毒感染患者併有 B 型或 C 型肝炎感染者，得由其照護之感染症內科專科醫師開立處方。

II.基層院所：

i.須具有消化系內科或消化系兒科專任專科醫師之基層院所。

ii.肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區，具有消化系內科或消化系兒科兼任專科醫師之基層院所，亦得開立處方，惟離島地區（如金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣蘭嶼鄉、台東縣綠島鄉）內科醫師之基層院所，亦得開立處方。

◎附表三十四：肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區一覽表

2.限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a（如 Roferon-A）及 interferon alpha-2b（如 Intron A）」(93/4/1、97/8/1)：

(1)Chronic myelogenous leukemia

(2)Multiple myeloma

(3)Hair cell leukemia

(4)T 細胞淋巴瘤病例（限 a-2A、2B type）(87/4/1)。

(5)卡波西氏肉瘤（Kaposi' s sarcoma）病例使用（87/4/1）。

(6)小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤（low grade non-Hodgkin' s lymphoma），且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患。(89/1/1)

（「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。）

(7)限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患（限 a-2A type）(89/1/1)

(8)kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)

(9)用於一般療法無法治療的 Lymphangioma。(93/4/1、97/8/1)

本院品項：

1. Pegasys® 135 ug/0.5 ml /amp (Peginterferon α -2a)
2. Pegasys® 180 ug/0.5 ml/vial (Peginterferon α -2a)

10.7.2. Ribavirin 膠囊劑 (如 Robatrol、Rebetol) (93/2/1、93/7/1、93/8/1、95/11/1、98/11/1、100/4/1、109/7/1)：

自一百零九年七月一日生效

1.限用於下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療：

(1)限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

(2)療程依 Viral Kinetics 區分如下：(98/11/1)

I.有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應) 者，給付治療不超過 24 週。

II.無 RVR，但有 EVR (early virologic response) 者，給付治療 48 週。

III.到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。

IV.第一次治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，給付不超過 48 週。

2.醫事服務機構及醫師資格：(109/7/1)

(1)醫院：

I.有消化系內科或消化系兒科專科醫師之醫院。

II.醫師資格為前開醫院之消化系內科專科醫師、消化系兒科專科醫師、血液病專科醫師、腫瘤內科專科醫師、癌症相關科醫師及符合器官移植手術資格之專任或兼任專科醫師。

III.前開非消化系專科醫師，需先照會消化系專科醫師，惟愛滋病毒感染患者併有 B 型或 C 型肝炎感染者，得由其照護之感染症內科專科醫師開立處方。

(2)基層院所：

I.須具有消化系內科或消化系兒科專任專科醫師之基層院所。

II.肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區，具有消化系內科或消化系兒科兼任專科醫師之基層院所，亦得開立處方，惟離島地區 (如金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣蘭嶼鄉、台東縣綠島鄉) 內科醫師之基層院所，亦得開立處方。

◎附表三十四：肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區一覽表

本院品項：Robatrol® 200 mg/cap (Ribavirin)

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、

用於慢性病毒性 B 型肝炎患者之條件如下：

1.HBsAg (+)且已發生肝代償不全者，以 lamivudine 100 mg、entecavir 1.0 mg、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) ≥ 2.0 mg/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)接受非肝臟之器官移植後，B 型肝炎發作者，可長期使用。(98/11/1)

(2)接受癌症化學療法中，B 型肝炎發作者，經照會消化系專科醫師同意後，可長期使用。(93/2/1、94/10/1、98/11/1)

(3)接受肝臟移植者，可預防性使用。(95/10/1、98/11/1)

(4)接受癌症化學療法，經照會消化系專科醫師同意後，可於化學療法前 1 週開始給付使用，直至化學療法結束後 6 個月，以預防 B 型肝炎發作。(98/11/1)

(5)肝硬化病患，可長期使用。(99/7/1)

註：肝硬化條件為需同時符合下列二項條件：(99/7/1)

I.HBsAg (+)且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL 者。

II.診斷標準：

a.肝組織切片 (Metavir F4 或 Ishak F5 以上，血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)；或

b.超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。若患者因其他臨床適應症接受電腦斷層或核磁共振檢查而被診斷為肝硬化時，可做為診斷依據。

(6)在異體造血幹細胞移植時：(104/12/1)

I.捐贈者之 HBsAg 為陽性反應，則捐贈者可自其確認為移植捐贈者後開始使用預防性抗病毒藥物治療，原則上治療到血液中偵測不到 HBV DNA；若捐贈者符合 10.7.3 之 3 至 5 項治療條件，則依其規範給付。

II.受贈者之 HBsAg 為陽性反應，或捐贈來源之 HBsAg 為陽性反應，則受贈者可在經照會消化系專科醫師同意後，於移植前一週起至移植後免疫抑制藥物停用後 6 個月內，給付使用抗 B 型肝炎病毒藥物以預防發作。

(7)血清 HBV DNA $\geq 10^6$ 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)確診為肝癌並接受根除性治療且 HBV DNA ≥ 2000 IU/mL，可長期使用，直至肝癌復發且未能再次

接受根除性治療止。(108/2/1)

註：

- a. 根除性治療包括手術切除、肝臟移植、射頻燒灼 (radiofrequency ablation)、局部酒精注射及微波消融 (microwave ablation)、冷凍治療 (cryotherapy)。(109/1/1)
- b. 已符合肝硬化給付條件可長期使用者，不在此限。

- 3.HBsAg (+)超過 6 個月及 HBeAg (+)超過 3 個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限 5 倍以上 ($ALT \geq 5X$)，符合前述條件者，其給付療程為治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月。(98/11/1、99/5/1、106/1/1)
- 4.HBsAg (+)超過 6 個月及 HBeAg (+) 超過 3 個月，其 ALT 值介於正常值上限 2 至 5 倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，且血清 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性之患者，符合前述條件者，其給付療程為治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月。(93/8/1、95/11/1、98/11/1、99/5/1、106/1/1)
- 5.HBsAg (+) 超過 6 個月及 HBeAg (-) 超過 3 個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔 3 個月) 大於或等於正常值上限 2 倍以上 ($ALT \geq 2X$)，且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性之患者，符合前述條件者，其療程至少二年，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。(93/8/1、95/11/1、98/11/1、106/1/1、106/4/1)
- 6.若上述治療中出現 lamivudine 100 mg、entecavir、telbivudine 抗藥性病毒株，可改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4.之 1 至 4 項。(98/11/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1、104/12/1)

7.符合第 2 至 5 項條件者，若使用 entecavir，劑量為每日 0.5 mg。(104/12/1)

8.醫事服務機構及醫師資格：(109/7/1)

(1)醫院：

I.有消化系內科或消化系兒科專科醫師之醫院。

II.醫師資格為前開醫院之消化系內科專科醫師、消化系兒科專科醫師、血液病專科醫師、腫瘤內科專科醫師、癌症相關科醫師及符合器官移植手術資格之專任或兼任專科醫師。

III.前開非消化系專科醫師，需先照會消化系專科醫師，惟愛滋病毒感染患者併有 B 型或 C 型肝炎感染者，得由其照護之感染症內科專科醫師開立處方。

(2)基層院所：

I.須具有消化系內科或消化系兒科專任專科醫師之基層院所。

II.肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區，具有消化系內科或消化系兒科兼任專科醫師之基層院所，亦得開立處方，惟離島地區 (如金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣蘭嶼鄉、台東縣綠島鄉) 內科醫師之基層院所，亦得開立處方。

◎附表三十四：肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區一覽表

本院品項：

1. Zeffix® 100 mg/tab (Lamivudine)
2. Baraclude® 0.5 mg/tab (Entecavir)
3. Baraclude® 1 mg/tab (Entecavir)
4. Sebivo® 600 mg/tab (Telbivudine)

10.7.4.Adefovir dipivoxil (如 Hepsera Tablets 10 mg) ; Entecavir (如 Baraclude 1.0 mg) ; 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、109/7/1) :

自一百零九年七月一日生效

用於慢性病毒性 B 型肝炎患者之條件如下：

- 1.經使用 lamivudine 100 mg、entecavir 0.5 mg 或 1.0 mg、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)得以原治療藥物再加上 adefovir 進行合併救援治療 (rescue therapy) ; (95/9/1、95/10/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、106/4/1)
 - (2)改用 entecavir 1.0 mg (僅限於 lamivudine 產生抗藥性之病人) 單一藥物治療 ; (98/11/1、99/5/1、99/7/1、106/4/1)
 - (3)以 Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 或 interferon alpha-2b (如 Intron A) 或 peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) 治療 1 年。(98/11/1、99/5/1、99/7/1)
 - (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：
 - (1)肝硬化之病患。(99/7/1)
 - (2)接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植，須持續接受免疫抑制劑時。(95/10/1、97/8/1、99/5/1) 上述病患長期使用 lamivudine 100 mg、entecavir 0.5 mg、telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作，若出現抗藥性病毒株者，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4.之 1 項。(95/10/1、97/8/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1)
- 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 1.0 mg 及 tenofovir disoproxil 治療，或合併 entecavir 1.0 mg 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.前述以口服抗病毒藥物治療之給付療程依 HBeAg (+) 或 HBeAg (-) 而定：HBeAg (+) 病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月；HBeAg (-) 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。再次復發時得再接受治療，不限治療次數。(106/4/1)

6.醫事服務機構及醫師資格：(109/7/1)

(1)醫院：

I.有消化系內科或消化系兒科專科醫師之醫院。

II.醫師資格為前開醫院之消化系內科專科醫師、消化系兒科專科醫師、血液病專科醫師、腫瘤內科專科醫師、癌症相關科醫師及符合器官移植手術資格之專任或兼任專科醫師。

III.前開非消化系專科醫師，需先照會消化系專科醫師，惟愛滋病毒感染患者併有 B 型或 C 型肝炎感染者，得由其照護之感染症內科專科醫師開立處方。

(2)基層院所：

I.須具有消化系內科或消化系兒科專任專科醫師之基層院所。

II.肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區，具有消化系內科或消化系兒科兼任專科醫師之基層院所，亦得開立處方，惟離島地區（如金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣蘭嶼鄉、台東縣綠島鄉）內科醫師之基層院所，亦得開立處方。

◎附表三十四：肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區一覽表

本院品項：

1. Hepsera® 10 mg/tab (Adefovir dipivoxil)
2. Baraclude® 1 mg/tab (Entecavir)
3. Viread® 300 mg/tab (Tenofovir disoproxil fumarate)
4. Vemlidy® 25 mg/tab (Tenofovir alafenamide)

10.7.7.Elbavir/grazoprevir （如 Zepatier）（106/8/1、107/6/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1、109/7/1）：

自一百零九年七月一日生效

1.限用於成人慢性病毒性 C 型肝炎患者，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。
(109/1/1、109/7/1)

2.限使用於 HCV RNA 為陽性及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患。(107/6/1、108/1/1、108/6/1)

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1)

(1)基因型第 1a 型且治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株：

I.給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑（protease inhibitor）合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(2)基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。

(3)基因型第 1b 型：

I.給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(4)基因型第 4 型：

I .給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin 合併治療中發生病毒學失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 16 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。

本院品項：Zepatier® 50 & 100 mg/tab (Elbasvir & Grazoprevir)

10.7.8.Sofosbuvir/ledipasvir (如 Harvoni) (107/1/1、107/6/1、107/10/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1、109/7/1)：

自一百零九年七月一日生效

1.限用於慢性病毒性 C 型肝炎患者，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1、109/7/1)

2.限使用於 HCV RNA 為陽性之下列病患：(107/6/1、107/10/1、108/1/1、108/6/1)

(1)病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。

(2)12 歲 (含) 以上且未併有失代償性肝硬化之病毒基因型第 1 型兒童患者。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1)

(1)給付 12 週。

(2)下列情況需合併 ribavirin 治療，給付 12 週：

I .若為先前使用 interferon、ribavirin 且合併或未合併蛋白酶抑制劑治療失敗，且具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者。

II.肝功能代償不全 (Child-Pugh score B 或 C) 者。

III.無肝功能代償不全之基因型第 1 型或第 4 型肝臟移植者。

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。

本院品項：Harvoni® 90 & 400 mg/tab (Ledipasvir & Sofosbuvir)

10.7.10. Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret) (107/8/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1、109/4/1、109/7/1)：

自一百零九年七月一日生效

1.限用於成人慢性病毒性 C 型肝炎患者，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1、109/7/1)

2.限使用於 HCV RNA 為陽性及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。(108/1/1、108/6/1)

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1、109/4/1)

(1)未曾接受治療之患者：(109/4/1)

I.基因型第 1、2、4、5 或 6 型，且無肝硬化或具代償性肝硬化（Child-Pugh score A）者，給付 8 週。

II.基因型第 3 型，且無肝硬化者，給付 8 週。

III.基因型第 3 型，且具代償性肝硬化（Child-Pugh score A）者，給付 12 週。

(2)曾接受 interferon 或 pegylated interferon 治療，或 sofosbuvir 及 ribavirin 合併治療之患者：

I.基因型第 1、2、4、5 或 6 型：

i.無肝硬化者，給付 8 週。

ii.具代償性肝硬化（Child-Pugh score A）者，給付 12 週。

II.基因型第 3 型，且無肝硬化或具代償性肝硬化（Child-Pugh score A）者，給付 16 週。

(3)曾接受含 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療之基因型第 1 型患者：

I.若曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療，但未曾接受 NS5A 抑制劑治療者，給付 12 週。

II.若曾接受 NS5A 抑制劑治療，但未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療者，給付 16 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。

本院品項：Maviret® 100 & 40 mg/tab (Glecaprevir & Pibrentasvir)

10.7.11.Sofosbuvir/velpatasvir (如 Epclusa) (108/6/1、109/1/1、109/7/1)：

自一百零九年七月一日生效

1.限用於成人慢性病毒性 C 型肝炎患者，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。
(109/1/1、109/7/1)

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。

本院品項：Epclusa® 400 & 100 mg/tab (Sofosbuvir & Velpatasvir)

