



新藥介紹

治療晚期非小細胞肺癌新藥

- Brigatinib

洪雅詩 藥師

審稿：黃詠銘、王雅賢 藥師

肺癌分為小細胞肺癌與非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，其中 85% 是非小細胞肺癌。非小細胞肺癌又分為腺癌、鱗狀細胞癌與大細胞癌。目前治療方法為手術、化學治療、放射治療、免疫治療及標靶治療。標靶治療是對特定癌細胞基因病變發展的藥物，已知突變基因 60% 為上皮細胞生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR)，8-10% 是間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)。本院新進藥品 brigatinib (Alunbrig® 90 mg/tab; 180 mg/tab) 為酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，可對抗多種激酶活性，衛生福利部核准適應症為治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。其它治療 ALK 陽性 TKIs：第一代 crizotinib、第二代 alectinib、ceritinib、brigatinib、第三代 lorlatinib，依疾病狀況選擇適合治療藥物。

一項第三期、隨機分派、開放、多中心試驗，針對 275 位患有晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌且未曾接受 ALK 標靶治療成年病人，進行 brigatinib 與 crizotinib 安全性與療效評估，病人依 1 : 1 比例隨機分派至 brigatinib，前 7 天 90 mg QD，之後 180 mg QD (n=137) 或 crizotinib 250 mg BID (n=138)。以 brigatinib 組追蹤期中位數 24.9

個月試驗結果療效分析，結果顯示 brigatinib 組比 crizotinib 組有較佳無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) (24 vs. 11 months, HR = 0.49, 95% CI = 0.35-0.68, $P < 0.0001$) 與客觀治療反應率 (objective response rate, ORR) (73.7 vs. 61.6%, OR = 1.73, 95% CI = 1.04-2.88, $P < 0.0342$)；在基期有腦轉移病人中，確認顱內 ORR 為 77.8% 和 26.1% (OR = 11.67, 95% CI = 2.15-63.27, $P < 0.0014$)。藥物安全性方面，相較之前試驗，兩組都無發生新的藥物不良反應事件。

另一項第二期、隨機分派、開放、多中心試驗，納入 222 位局部晚期或轉移性 ALK 陽性非小細胞肺癌，經 crizotinib 治療後疾病惡化成年病人，評估 brigatinib 安全性和療效評估。病人按 1 : 1 比例隨機分派至 brigatinib 90 mg QD (n=112)，或前 7 天 90 mg QD，之後調高為 180 mg QD (n=110)。追蹤期中位數為 22.9 個月，結果顯示 180 mg 組比 90 mg 組有較佳的 ORR (56 vs. 46%)、治療反應持續時間 (duration of response) (13.8 vs. 12 months)、PFS (15.6 vs. 9.2 months)。

此藥建議劑量為前 7 天口服 90 mg QD，之後增加劑量至 180 mg QD，可伴隨食物或空腹整粒吞服，勿磨碎或咀嚼。此藥用於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C 級)，每日劑量應降低 40%，腎功能 CrCl 15-29 mL/min 病人，每日劑量應降低 50%，腎功能 CrCl < 15 mL/min 及洗腎病人目前尚無資料。治療期間若須併用 CYP3A 強效抑制劑時應降低 50% 劑量，併用 CYP3A 中效抑制劑應降低 40% 劑量，併用 CYP3A 中效誘導劑，應以

目前耐受此藥劑量治療 7 天後，再每次逐漸調高 30 mg 劑量，最高不超過原耐受劑量 2 倍。此藥會使胎兒損傷，育齡婦女在治療期間與服用最後一劑後至少 4 個月內應進行有效非荷爾蒙避孕措施，哺乳婦在治療期間與服用最後一劑後 1 週不應哺乳。

常見不良反應為天門冬胺酸轉胺酶 (AST) (65-72%)、丙胺酸轉胺酶(ALT) (40-52%)、肌酸磷酸激酶 (CPK) (48-81%)、脂肪酶(45-59%) 等數值上升、高血糖 (49-56%)、腹瀉 (38-53%)、

噁心 (30-40%)、倦怠 (32-36%)、咳嗽 (34-35%)、高血壓 (21-32%) 和頭痛 (22-27%)；嚴重不良反應為肺炎 ($\leq 9\%$)、非感染性肺炎、發熱 (3%)、呼吸困難 (2%)。若疾病惡化或發生無法接受的毒性，需停止使用。

根據研究結果，brigatinib 藥效優於 crizotinib，對基期有腦轉移病人治療也有顯著抗腫瘤活性。因此 brigatinib 能為 ALK 陽性非小細胞肺癌病人帶來新的治療選擇。

表一 院內治療 ALK 陽性之非小細胞肺癌的口服 TKIs

學名/商品名	Brigatinib / Alunbrig	Alectinib / Alecensa	Crizotinib / Xalkori
機轉	tyrosine kinase inhibitor		
含量/劑型	180 mg / tab、90 mg / tab	150 mg / cap	250 mg / cap
使用劑量	90 mg QD for 7 days; if tolerated, then increase dose to 180 mg QD	600 mg BID	250 mg BID
肝功能 劑量調整	<u>Child-Pugh class A or B</u> : 不需調整 <u>Child-Pugh class C</u> : reduce dose by 40%	<u>Child-Pugh class A or B</u> : 不需調整 <u>Child-Pugh class C</u> : 450 mg BID	需依照 AST 及總膽紅素數值調整劑量
腎功能 劑量調整	<u>CrCl 30-89 mL/min</u> : 不需調整 <u>CrCl 15-29 mL/min</u> : reduce dose by 50% <u>CrCl <15 mL/min、洗腎病人</u> : 無資料	不需調整	<u>CrCl 30-89 mL/min</u> : 不需調整 <u>CrCl <30 mL/min (非洗腎病人)</u> : 250 mg QD
半衰期	25 hours	33 hours	42 hours
主要副作用	腹瀉、疲倦、頭痛、噁心、咳嗽、高血糖	水腫、疲倦、便秘、肌肉痠痛	噁心、嘔吐、腹瀉、疲倦、食慾不振、水腫
禁忌	無仿單資料		重度肝功能不全禁止使用

1. Alunbrig® 仿單
2. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol. 2020 ;38(31):3592-3603.
3. Huber, R., Hansen, K. Paz-Ares Rodríguez, L., et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2020 ;15(3), pp.404-415.
4. UpToDate. Brigatinib: Drug information. UpToDate, Waltham, MA. [23 February 2021].

▶ 藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Cyclosporine 注射劑型可能發生過敏性休克導致死亡之風險

全國藥物不良反應通報中心接獲疑似使用 cyclosporine 注射劑後，發生過敏性休克 (anaphylactic shock) 導致死亡的案例。通報個案疑似使用靜脈滴注 cyclosporine 藥品約 20 分鐘後，引發過敏性休克而導致死亡。曾有報告指出，cyclosporine 注射劑含有賦形劑 polyethoxylated castor oil，可能是造成過敏反應的原因，使用靜脈投予該成分藥品導致過敏現象，包括：臉潮紅、上胸潮紅、非心因性肺水腫及伴有呼吸困難與氣喘現象的急性呼吸道窘迫、血壓改變及心搏過速。因此，使用該成分注射劑前，醫師應詢問病人是否對含 polyethoxylated castor oil 製劑 (例如：cremophor® EL) 具過敏史，如使用該成分注射劑於有過敏傾向的病人應特別小心。其次，醫師應注意，使用 cyclosporine 注射劑可能具有危及生命的嚴重過敏反應風險，於輸注期間及輸注完成後，至少 30 分鐘內應持續監測病人是否有相關症狀，並備妥相關急救設備與藥品以備不時之需，如病人發生過敏反應，須立即終止輸注，並給予適當處置。由於 cyclosporine 注射劑應保留至無法使用口服劑型 (如手術後不久) 或因併有胃腸道疾病可能導致口服劑型之吸收效果減弱的病人，故建議醫師盡可能及早對病人改成口服劑型，以避免發生藥物不良反應。

本院品項：Sandimmun® Concentrate for Intravenous Infusion 50 mg/1 mL/amp (Cyclosporine)

※ 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：109 年 12 月至 110 年 2 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 21 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	Morcasin® 400 mg & 80 mg/ tab (Sulfamethoxazole & Trimethoprim)	皮疹	中度	可能
2	Fluoxetine® 20 mg/cap (Fluoxetine)	頭暈、跌倒	中度	極有可能
3	Fonosil® 10 mg/tab (Fosinopril)	血管性水腫	中度	極有可能
4	Trynol® 25 mg/tab (Amitriptyline HCl)	皮疹	中度	確定

5	Suzin [®] 5 mg/cap (Flunarizine HCl)Monohydrate)	藥物誘發的帕金森氏症候群	中度	確定
6	Nolbaxol [®] 20 mg/1 mL/vial (Docetaxel)	中性球低下	中度	確定
7	ActosMET [®] 15 & 850 mg/tab (Pioglitazone & Metformin)	乳酸中毒	重度	可能
8	Ciproxin [®] 400 mg /200 mL /bt (Ciprofloxacin)	心室性心搏過速	重度	可能
9	Glucomet [®] 500 & 5 mg/tab (Metformin & Glyburide)	乳酸中毒	重度	可能
10	Ultravist [®] 370 I: 370 mg/mL 200mL/bt (Iopromide)	急性腎損傷	重度	可能
11	Cordarone [®] 200 mg/tab (Amiodarone HCl)	肺纖維化、肝炎	重度	極有可能
12	Gentamycin [®] 80 mg/2 mL/vial (Gentamicin Sulfate)	急性腎損傷、尿毒症	重度	極有可能
13	Janumet [®] 500 & 50 mg/tab (Metformin & Sitagliptin)	乳酸中毒	重度	極有可能
14	Janumet [®] 500 & 50 mg/tab (Metformin & Sitagliptin)	噁心、嘔吐、乳酸中毒、低血糖、心臟停止	重度	極有可能
15	Fentanyl [®] 0.05 mg/mL, 10 mL/amp (Fentanyl citrate)	過敏性休克	重度	極有可能
16	5-Fu [®] 1000 mg/ 20 mL/ vial (Fluorouracil) Avastin [®] 100 mg/4 mL/vial (Bevacizumab)	心衰竭惡化	重度	極有可能
17	Pradaxa [®] 150 mg/cap (Dabigatran)	腸胃道大量出血	重度	確定
18	Keytruda [®] 100 mg/4 mL/vial (Pembrolizumab)	急性肝炎、肝細胞損傷	重度	確定
19	Lanoxin [®] 0.25 mg/tab (Digoxin)	心臟停止	重度	確定
20	Lanoxin [®] 0.25 mg/tab (Digoxin)	心搏過緩	重度	確定
21	Colchicine [®] 0.5 mg/tab (Colchicine)	全血球低下、脫髮、急性肝炎、急性腎損傷、橫紋肌溶解症	重度	確定

▶▶健保給付規定修正

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）

自一百一十年三月一日生效

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

1.靜脈注射劑：

- (1)先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（需附六個月內免疫球蛋白檢查報告）
- (2)免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）經傳統治療效果不佳，若其血小板 < 80,000/cumm 且符合下列情況之一者：(108/6/1)
 - I.有嚴重出血。
 - II.需接受緊急手術治療者。(103/4/1)
- (3)免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）且於懷孕或分娩期間，或急性免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）≤ 18 歲兒童。(107/4/1、108/6/1)
- (4)先天性免疫不全症之預防性使用，但需有醫學中心之診斷證明。
- (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）以上教學醫院實施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)因感染誘發過度免疫機轉反應，而致維生重要器官衰竭，有危及生命之慮者，限由區域醫院（含）以上有加護病房乙等級以上之教學醫院實施。(93/2/1)
- (7)腸病毒感染嚴重患者，且符合衛生福利部疾病管制署修訂之「腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症」。(97/5/9、102/7/23、105/8/1)
- (8)急性發炎性去髓鞘多發性神經根病變 (Guillain Barré 症候群) : (107/12/1)
- I.不得與血漿置換術併用。
- II.使用於未滿 18 歲的病人
- i.限無法自行走路的病童，自行走路指不需要他人扶助可以走路，前述只適用於發病前會自行走路的孩童，經小兒神經專科醫師或神經科醫師確定診斷。
- ii.限由區域醫院（含）以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 2 天或 5 天給予。
- III.使用於 18 歲（含）以上成人病人
- i.限發病兩週內有嚴重病況（呼吸衰竭或瀕臨呼吸衰竭）病人使用。
- ii.限經神經科醫師確定診斷，限由區域醫院（含）以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 5 天給予。
- (9)慢性脫髓鞘多發性神經炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) (限使用 Privigen、Gamunex-C、Kiovig) : (108/2/1、108/10/1、109/4/1、110/3/1)
- I.限用於依歐洲神經醫學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies; EFNS) 之診斷標準確診為慢性脫髓鞘多發性神經炎之成人，且對於類固醇治療無效或無法耐受類固醇，臨床上仍產生急性惡化時使用。
- II.前述類固醇治療無效定義，係指使用口服每日每公斤體重 1mg 或每日 60 mg prednisolone 兩個月仍未有 INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Disability scale 1 分（含）以上之進步。
- III.限由區域醫院（含）以上教學醫院神經科專科醫師診斷及使用。
- IV.需經事前審查核准後使用，每次申請半年兩個療程，每年最多四個療程，需檢附病歷資料及治療前後的 INCAT 評估結果。
- V.每月最大劑量每公斤體重 2 公克。
- VI.如在開始兩個療程後無 INCAT 1 分（含）以上之進步，則不再給予高單位免疫球蛋白。
- VII.經高單位免疫球蛋白治療滿 1 年未復發者 (INCAT 分數進步 1 分或 1 分以上者)，應停止治療；若停止治療後惡化 (adjusted INCAT disability score change \geq 1) 的患者，可重新申請使用。

2.皮下注射劑：(108/2/1)

原發性免疫不全症之預防性使用，需有醫學中心之診斷證明。

註：川崎病診斷標準：

- 1.發燒五天或五天以上且合併下列五項臨床症狀中至少四項。

- (1)兩眼眼球結膜充血。
- (2)嘴唇及口腔的變化：嘴唇紅、乾裂或草莓舌或咽喉泛紅。
- (3)肢端病變：手（足）水腫或指（趾）尖脫皮。
- (4)多形性皮疹。
- (5)頸部淋巴腺腫。

2.排除其他可能引起類似臨床疾病。

3.或只符合三項臨床症狀，但心臟超音波檢查已發現有冠狀動脈病變。

本院品項：

1. Human Immunoglobulin 6%,3 g/50 mL/vial
2. Privilgen® 10%, 5 g/50 mL/vial (Immunoglobulin Human)
3. Hizentra® 20%, 2 g/10 mL/vial (Immunoglobulin Human)
4. GAMUNEX-C® 10%, 2.5 gm/25 mL/vial (Human Immunoglobulin)

1.6.2.1.Botox (90/1/1、93/1/1、94/6/1、98/3/1、98/5/1、100/8/1、104/5/1、104/9/1、107/2/1、109/12/1、110/3/1)

自一百一十年三月一日生效

1.使用於眼瞼痙攣或半面痙攣：

- (1)限 12 歲以上，經區域以上（含）教學醫院之眼科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為眼瞼痙攣或半面痙攣之病患使用。
- (2)需符合 Spasm Intensity Scale 3 級（含）以上，另有病歷記載病史 6 個月以上者可申請治療。
(94/6/1)
- (3)每次注射最高劑量：眼瞼痙攣為每側 20 單位，半面痙攣為每側 30 單位。每年最多注射 3 次為原則。

2.使用於局部肌張力不全症 (focal dystonia) (如斜頸、書寫性痙攣、口顎部肌張力不全等)

- (1)限 12 歲以上，經區域以上（含）教學醫院之神經內科、小兒神經科或復健科專科醫師診斷為局部肌張力不全症之病患使用。
- (2)需有病歷記載已持續以其他方式治療 6 個月以上無效，且斜頸症者需符合 Tsui' s rating scale for cervical dystonia 分數 11 分（含）以上者。
- (3)每次注射最高劑量：斜頸症為 150 單位，書寫性痙攣及口顎部肌張力不全為 70 單位，且每年最多注射 3 次為原則。
- (4)全身性肌張力不全症不在給付範圍。

3.使用於腦性麻痺病患

- (1)限滿 2 歲以上，經區域以上（含）教學醫院復健科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為痙攣型腦性麻痺之病患使用。
- (2)其肢體之痙攣影響主動功能（如行走或手部動作），該肢體之痙攣程度以 Modified Ashworth Scale 評估為 2 或 3 級，且經藥物、復健或輔具治療至少 6 個月以上無效者。
- (3)無固定不可逆之關節攣縮。
- (4)每次注射最高劑量每公斤體重 12~15 單位（總劑量不超過 300 單位），下肢每塊肌肉每公斤體重

使用 3~6 單位，上肢每塊肌肉每公斤體重使用 1~2 單位，且每年最多注射 3 次。(94/6/1)

(5)經外科手術治療之同肌肉部位不得再行注射。

(6)使用於 12~17 歲病患，需經事前審查一次，並附有復健科、小兒神經科或神經科專科醫師近期之診察紀錄；使用於 18 歲（含）以上病患，需再經事前審查一次。(107/2/1、109/2/1)

4.使用於成人中風後之手臂或下肢痙攣：(93/1/1、94/6/1、98/3/1、100/8/1、109/2/1、109/12/1)

(1)限 20 歲以上，中風發生後，經復健、輔具或藥物治療上肢至少 6 個月以上，下肢至少 3 個月以上痙攣，影響其日常活動（如飲食、衛生、穿衣等）者，痙攣程度符合 Modified Ashworth Scale 評估 2 或 3 級，且關節活動度（R1/R2）顯示顯著痙攣，並排除臥床、肢體攣縮或關節固定不可逆攣縮者。(94/6/1、98/3/1、109/2/1)

(2)限地區醫院以上（含）神經內外科或復健科專科醫師診斷及注射。(94/6/1、100/8/1、109/2/1)

(3)每次注射 Botox 最高劑量上肢限 360 單位，下肢限 400 單位，且每年最多 3 次，需列出每條肌肉要注射的劑量。(94/6/1、109/2/1)

(4)需經事前審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料、治療計畫及照片或影片（109/2/1）。

(5)再次申請時需提出使用效果評估結果（如附表三十五）、病歷、治療紀錄及治療計畫以供參考，並檢附前次及本次病人之照片或影片，如病人已呈現「意識不清合併臥床」、「手部或下肢肌肉攣縮或關節固定不可逆者（Modified Ashworth Scale 4 分）」，該明顯不可逆攣縮肌肉與固定關節部位得不予給付。（109/12/1）

(6)如因再次中風而導致臥床、手部或下肢肌肉攣縮或關節固定不可逆攣縮，則應停用。（98/3/1、109/2/1）

5.使用於脊髓病變所引起的逼尿肌過動而導致尿失禁（104/5/1）

(1)事前審查，每年附尿動力學審查，確診為逼尿肌過動症。

(2)18 歲以上（含）之成人病患。

(3)泌尿專科或神經內科或復健科醫師診斷為因脊髓病變引發的逼尿肌過動症病患，由泌尿專科醫師施行注射。

(4)每週尿失禁次數至少 14 次。

(5)病患需經至少一種抗膽鹼藥物治療三個月無效（仍有明顯逼尿肌過動症狀），或無法耐受抗膽鹼藥物副作用。

(6)第 1 次注射後 6-12 週評估尿失禁頻率改善未達 50%者，不得再注射。

(7)每次治療建議劑量 200 個單位，二次注射時間應間隔 24 週以上，且病患有治療前症狀(頻尿、急尿與尿失禁)時再次注射，每年注射以兩次為限。

6.使用於膀胱過動症：(104/9/1)

(1)經尿路動力學檢查診斷為原發性膀胱過動症（idiopathic overactive bladder）且有尿失禁（wet type）每週大於 14 次的成年患者，且經至少一種抗膽鹼藥物治療無效。

(2)需經事前審查核准後使用，每次治療建議劑量為 100 單位，每年限用兩次，兩次注射時間需相隔三個月以上，且第二次使用限於第一次注射後在 6-12 週評估有尿失禁頻率減少 50%以上的患者。

(3)限由泌尿專科或婦產科醫師診斷及施行注射。

◎前開注射劑量單位僅適用於 Botox[®]劑量計算。

7.慢性偏頭痛之預防性治(109/2/1、110/3/1)

- (1)需經事前審查核准後使用。
- (2)限神經內科或神經外科專科醫師診斷及注射。
- (3)需符合慢性偏頭痛診斷：至少有 3 個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續 4 小時以上，且其中符合偏頭痛診斷的發作每個月 ≥ 8 天。(重要限制：Botox 對每個月頭痛天數 ≤ 14 天的陣發性偏頭痛之安全性及有效性，尚無證據證實其療效)。
- (4)患者需經 3 種(含)以上偏頭痛預防用藥物(依據台灣頭痛學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包括 topiramate)治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。
- (5)每次注射最高劑量 Botox 155 單位，且每年最多 4 個療程。
- (6)首次申請給付 2 個療程，2 個療程治療之後，評估每月頭痛天數，需比治療前降低 50%以上，方可持續給付。
- (7)接續得申請一年療程，分為 4 次注射治療。療程完畢後半年內不得再次申請。
- (8)若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。
- (9)神經內科、神經外科專科醫師需經台灣神經學學會訓練課程認證慢性偏頭痛診斷與 Botox PREEMPT 155U 標準注射法。
- (10)不得與 galcanezumab 併用。(110/3/1)

本院品項：Botox® 100 U/vial (Botulinum Toxin Type A)

8.2.4.2.Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; golimumab (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) ; certolizumab (Cimzia) ; baricitinib (如 Olumiant) ; opinercept (如 Tunex) ; infliximab ; peficitinib (如 Smyraf) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1、109/8/1、109/9/1、109/12/1、110/3/1) : 成人治療部分

自一百一十年三月一日生效

- 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、關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1、108/5/1)
- 4.使用劑量：
 - (1)初次使用 tocilizumab 時：
 - I. 靜脈注射劑：劑量應從 4 mg/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 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8 mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 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 162 mg 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 162 mg 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 162 mg 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。使用 peficitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，每日 100 mg~150 mg (且限每日最大劑量 150 mg)。(107/9/1、110/3/1)

(3)使用 infliximab 時，應參照藥物仿單之用法，與 methotrexate 併用，infliximab 在第 0、2 及 6 週時投予 3 mg/kg，之後每 8 週給藥 1 次。(109/9/1、109/12/)

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 4 週 (含) 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、109/8/1)

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 doses) 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 > 25 mm/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[®] 25 mg/0.5 mL/vial (Etanercept)
2. Enbrel[®] 50 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[®] 125 mg/mL/syringe (Abatacept)
6. Orencia[®] 250 mg/vial (Abatacept)
7. Xeljanz[®] XR 11 mg/tab (Tofacitinib)
8. Actemra[®] 80 mg/4 mL/vial (Tocilizumab)
9. Actemra[®] 200 mg/10 mL/vial (Tocilizumab)
10. Actemra[®] 162 mg/0.9 mL/syringe (Tocilizumab)
11. Cimzia[®] 200 mg/mL/syringe (Certolizumab pegol)
12. Olumiant[®] 4 mg/tab (Baricitinib)
13. Remicade[®] 100 mg/vial (Infliximab)

9.49.Abiraterone (如 Zytiga):(103/12/1、105/9/1、106/9/1、108/3/1、109/5/1、109/10/1、110/2/1、110/3/1)

自一百一十年三月一日生效

1.與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。高風險需符合下列三項條件中至少兩項：
(109/5/1、110/2/1)

(1)葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 ；

(2)骨骼掃描出現四個 (含) 以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移；

(3)出現內臟轉移。

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 (mCRPC)，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 (Gleason score) ≥ 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：

1.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)

3.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 ≤ 2 ）且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

4.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，則需停藥。(109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

(4)用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌（ mCSPC ）的成年男性，總療程以 24 個月為上限。(109/5/1、110/2/1)

(5)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)

(6)使用 abiraterone 治療之新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌（ mCSPC ）病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌（ CRPC ），不得再申請使用 abiraterone。(109/5/1、110/2/1)

5.本品用於治療 mCSPC 時，與 apalutamide 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。(110/3/1)

6.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)

7.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、110/3/1)

自一百一十年三月一日生效

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（ Gleason score ） ≥ 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 ≤ 2 ）且已使用過 docetaxel 2 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，則需停藥。(106/9/1、109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/ml，則需停藥，但影

像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

- 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.去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 apalutamide 治療，後續不得申請使用 enzalutamide。(110/3/1)
- 6.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)
- 7.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

本院品項：Xtand® Soft Capsules 40 mg/cap (Enzalutamide)

3.3.20.Polysaccharides of Astragalus membranaceus (如 PG2 Lyo. Injection) : (110/3/1)

自一百一十年三月一日生效

使用本藥品應符合下列各條件：

1. 限用於第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人患者 (不含住院安寧療護病患)。
2. 臨床上需符合 ICD-10 診斷標準，病歷上應詳細記載疲憊分數 ≥ 4 (BFI-T 或 VAS)，經其他處置無效之中重度癌因性疲憊症患者。
3. ECOG 需為0-2之患者。
4. 每位病人終生給付6支為上限。
5. 需經事前審查核准後使用。

本院品項：PG2® Injection 500 mg/vial (Astragalus)

4.2.3.第八、第九凝血因子製劑 (103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、109/3/1、109/9/1、110/3/1):

自一百一十年三月一日生效

- 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者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、Afstyla : (109/3/1、109/9/1)

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。(103/4/1、106/12/1、109/3/1)

(2) 嚴重 B 型血友病病人：

I. Idelvion: 用於 12 歲以上病人每週注射一次，每次 25-35 IU/kg，或每 2 週注射一次，每次 40-50 IU/kg；用於未滿 12 歲病人每週注射一次，每次 35 IU/kg。(109/9/1)

II. Alprolix：每週注射一次，每次 50 IU/kg。(109/9/1)

III. Refixia：用於 12 歲以上之病患，每週注射一次，每次 40 IU/kg。(110/3/1)

IV. 其他製劑：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。(103/4/1、109/9/1)

(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。

4. Idelvion、Alprolix 及 Refixia 限用於預防性治療 (primary prophylaxis)。(109/9/1、110/3/1)

本院品項：

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

