



新藥介紹

治療非何杰金氏淋巴瘤新藥

- Ibrutinib

李柏儀 藥師

審稿：彭鳳宜、何振珮 藥師

本院新進藥品 ibrutinib (Imbruvica® 140 mg/cap) 是 bruton's tyrosine kinase (BTK) 抑制劑，不可逆抑制 BTK 活性，而影響 B 細胞移動、趨化、黏附，抑制惡性 B 細胞增殖、生存，為 B 細胞侵襲性非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 之被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 是第二線治療，單一或合併治療 MCL 口服新藥。

衛生福利部核准適應症：1、對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤成年病人；2、慢性淋巴球性白血病 / 小淋巴球性淋巴瘤成年病人；3、17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 / 小淋巴球性淋巴瘤成年病人；4、Waldenström 氏巨球蛋白血症；5、邊緣區淋巴瘤；6、慢性移植體抗宿主疾病。

Ibrutinib 於 2017 年 11 月 1 日健保給付使用在之前有接受過至少一種化學或標靶治療無效或復發的 MCL 病人，須事前審查，每位病人最多只給付 13 個月。

MCL 佔 NHL 病人數 6%，好發在 50-70 歲男性。侵犯部位為血液、骨髓、胃腸道、脾臟，是一種長期、預後差、復發率高的淋巴癌。治療依病人年齡、身體狀況、風險做選擇。一般以傳統化學免疫療法為第一線治療，小於 65 歲者可選擇更積

極型化療。化療後，再進行自體幹細胞移植 (須為非積極型化療) 或 rituximab 維持治療。除一般化療，新型標靶藥物如：BTK 抑制劑 ibrutinib、mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制劑 temsirolimus 或免疫調節劑 lenalidomide 也是 MCL 治療的選擇之一。

2017 年一篇合併分析 (pooled analysis)，收納三篇以 ibrutinib 治療 MCL 開放性試驗，共收 370 位復發 MCL 病人。結果顯示 objective response rate (ORR) 為 66%、complete response (CR) 為 20%、partial response (PR) 為 46%、duration of response (DOR) 為 18.6 個月、progression free survival (PFS) 為 12.8 個月、overall survival (OS) 為 25 個月。其次，ibrutinib 在 MCL 單一治療，相較其它藥物 (bortezomib: ORR 33%、CR 8%；temsirolimus: ORR 22%、CR 2%；lenalidomide: ORR 28%、CR 8%)，ORR 與 CR 有明顯增加。

此藥需每日定時服藥，在 MCL 建議劑量為 560 mg 一天一次，至疾病惡化或無法承受毒性反應才停止用藥。老人劑量與成人相同；小孩劑量未有資料證實，不建議使用；孕婦無相關資料，但動物試驗對胎兒會造成傷害，建議婦女在此藥治療期間應避孕，男性也應同時避孕，並於最後一次治療後繼續避孕 1 個月。輕度肝功能不全者建議劑量 140 mg 一天一次。中度肝功能不全者建議劑量 70 mg 一天一次。重度肝功能不全者不建議使用。腎功能不全者 (CLcr > 25 mL/min) 不須調整劑量。

此藥主要由 CYP3A 代謝，少部份由 CYP2D6 代謝，最後 80% 由糞便排除，10% 由尿液排除，當併用 CYP3A 抑制劑（如 posaconazole）時，應調整劑量。常見副作用為腹瀉（36 - 59%）、疲倦（21 - 57%）、嗜中性白血球低下症（20 - 66%）、出血（19 - 50%）、上呼吸道感染（16 - 47%）、骨骼肌肉疼痛（14 - 40%）、挫傷（11 - 51

%）。嚴重副作用為出血（grade 3 或以上）、肺炎、心房纖維顫動、高血壓、續發性腫瘤、腫瘤溶解症候群。

Ibrutinib 是單一或合併治療 MCL 第二線口服新藥，治療效果佳，對於高齡、不想接受注射治療、身體無法耐受一般化療副作用病人是一項新選擇。

參考資料

1. Imbruvica® 藥品仿單
2. Up-To-Date 資料庫：Ibrutinib: Drug information (<https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information>)
3. 衛生福利部中央健康保險署 公告 https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=73CEDFC921268679&sms=D6D5367550F18590&s=390543453F4A4942
4. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer*. 2018;17:57.
5. Tucker DL, Rule SA. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:979-990.
6. Rule, S., Dreyling, M., Goy, A., et al. (2017), Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*, 179: 430-438.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Methotrexate 成分藥品因用藥過量造成嚴重不良反應的的風險

歐盟 EMA 發布 methotrexate 因用藥過量或用藥錯誤而造成嚴重不良反應風險。Methotrexate 可用於治療發炎性疾病（如：牛皮癬等）與癌症（如：白血病等），用於治療發炎性疾病時，大多是每週服藥一次；而用於治療癌症時，通常會給予較高的劑量並增加用藥頻率。若應每週服藥的病人錯誤的每天服藥，將造成 methotrexate 過量而發生血液、胃腸症狀或致命的不良反應。Methotrexate 過量常見症狀為口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍與骨髓抑制造成血液相關檢驗數據異常。因此，醫療人員須注意病人之血液檢查結果，並應告知病人 methotrexate 過量可能出現的症狀，且要明確告知病人正確的用法用量，不可自行增減劑量或任意停藥，依指示定期回診檢驗。若病人於服藥期間出現不適症狀，如口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍、不明原因發燒或感冒 症狀、不正常出血（如瘀青、血尿、血便）、排尿困難、皮膚變黃或異常疲倦等，應立即就醫。

本院品項：

1. Ebetrexat® 100 mg/mL, 5 mL/vial (Methotrexate)
2. Trexan® 2.5 mg/tab (Methotrexate)

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報系統

※ 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。

健保給付規定修正

9.12. Irinotecan (90/10/1、107/8/1)

9.12.1. Irinotecan (如 Campto injection) : (90/10/1、93/8/1)

自一百零七年八月一日生效

限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物：

1.與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。

2.單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

本院品項：

1. Irino[®] 100mg/5ml/vial (Irinotecan)
2. Onivyde[®] 50mg/10ml/vial (Irinotecan hydrochloride trihydrate)

9.12.2. Irinotecan 微脂體注射劑(如 Onivyde) : (107/8/1)

自一百零七年八月一日生效

1.與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。

2.需經事前審查核准後使用。

本院品項：

1. Irino[®] 100mg/5ml/vial (Irinotecan)
2. Onivyde[®] 50mg/10ml/vial (Irinotecan hydrochloride trihydrate)

13.16.Ivermectin (如 Stromectol) : (107/8/1)

自一百零七年八月一日生效

1. 限鏡檢呈陽性之確診的疥瘡病患使用，須附照片備查。

2. 結痂性疥瘡患者，可合併外用疥瘡藥物治療，但需附照片備查，且每次處方時，限仍有新典型臨床病灶及鏡檢呈陽性者。

本院品項：Stromectol[®] 3mg/tab (Ivermectin)

1.3.2.抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

1.3.2.2.Gabapentin (如 Neurontin) 、 vigabatrin (如 Sabril) 、 tiagabine (如 Gabitril) 、 pregabalin(如 Lyrica) 、 perampanel(如 Fycompa) : (89/9/1 、 89/2/1 、 93/6/1 、 96/3/1 、 97/1/1 、 97/10/1 、 101/2/1 、 102/1/1 、 104/6/1 、 104/11/1 、 107/8/1)

1.3.2.9. Lacosamide (107/8/1)

自一百零七年八月一日生效

限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療(add on therapy)。

1. 一般錠劑膠囊劑(如 Vimpat film-coated tablets) : 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療(add on therapy)。

2. 注射劑(如 Vimpat solution for infusion) :

限癲癇症患者使用，且符合以下其中一項者使用：

(1)對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 lacosamide 之病患。

(2)癲癇連續發作(Seizure clusters)之病患。

(3)癲癇重積狀態(Status epilepticus)之病患。

本院品項：

1. NEURONTIN® 100 mg/cap (Gabapentin)
2. Gaty® 600 mg/tab (Gabapentin)
3. Sabril® 500 mg/tab (Vigabatrin)
4. Tiabine® 10 mg/tab (Tiagabine)
5. Lyrica® 75 mg/cap (Pregabalin)
6. Fycompa® 2 mg/tab (Perampanel)
7. Vimpat® 100 mg/tab (Lacosamide)

10.7.10. Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret) (107/8/1):

自一百零七年八月一日生效

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2.限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月(或 HCV RNA 陽性超過六個月)、HCV RNA 為陽性、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，且需符合下列條件：

經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或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。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4)證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I .肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan)≥9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI)≥1.81m/sec。

II.Fibrosis-4 (FIB-4)≥3.25，計算公式為[Age(years) × AST(U/L)] / [Platelet count(10⁹/L) × √ALT(U/L)]。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付不超過 6 週。

(1)未曾接受治療之基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型患者：

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。

(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 mg & 400 mg/tab (Glecaprevir & Pibrentasvir)

8.2.4.6.Etanercept(如 Enbrel);adalimumab(如 Humira);ustekinumab(如 Stelara);secukinumab (如 Cosentyx);ixekizumab(如 Taltz)(98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、107/8/1)：

自一百零七年八月一日生效

用於乾癬治療部分

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 60kg，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) 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。

(9) 初次申請後每六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 $PASI \leq 10$ 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. NEURONTIN[®] 100 mg/cap (Gabapentin)
2. Gaty[®] 600 mg/tab (Gabapentin)
3. Sabril[®] 500 mg/tab (Vigabatrin)
4. Tiabine[®] 10 mg/tab (Tiagabine)
5. Lyrica[®] 75 mg/cap (Pregabalin)
6. Fycompa[®] 2 mg/tab (Perampanel)
7. Vimpat[®] 100 mg/tab (Lacosamide)



107年7月新進藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	適應症 Indication	備註 Notes	健保價 price
Darunavir & Cobicistat 800 & 150 mg/tab	Prezcobix 普澤力膜衣錠 (嬌生) 衛部藥輸字第 027263 號	粉紅色 橢圓形 口服/錠劑 800/TG	適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生darunavir 抗藥性相關取代 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V) 的人類免疫缺乏病毒(HIV-1)感染之成人患者。	※臨採新藥限感染科。 (1070725公告) 藥委會決議： Prezcobix [®] 進藥後，停用Darunavir (Prezista [®]) 400 mg/tab	340元
Balanced Salt Solution 500 mL/bag	BSS Irrigating Solution 均衡鹽溶液 (愛爾康) 衛署藥輸字第 022849 號	外用/沖洗	眼睛、耳朵、鼻子或喉嚨作各種外科手術過程中灌注之用。	※臨採自費 (1070725公告) 本院另有同分量不同包裝藥品：BSS [®] 500 mL/bot (瓶裝)	自費價 1032元



成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	適應症 Indication	備註 Notes	健保價 price
L-Cysteine, Ascorbic acid, D-alpha-tocopherol 25, 50 & 16.66 mg/cap	L.C.E. Fuji soft capsule 亮皙軟膠囊 (SHIBAKAWA) 衛署藥輸字第 025196 號	褐色 橢圓形 口服/軟膠囊	維生素C、L-半胱氨酸鹽及維生素E缺乏症。	※臨採自費 (1070725公告)	自費價11 元
					
Sildenafil 50 mg/tab	Wellnitin ODT 剛挺口溶錠 (生達) 衛部藥製字第 059777 號	白色 菱形 口服/口溶錠 957	成年男性勃起功能障礙。	※臨採自費 (1070725公告) 本院另有同成分 不同含量藥品： Viagra® 100mg/tab ; Revatio® 20 mg/tab	自費價90 元
					

107 年 7 月換廠藥品

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		適應症 Indication	備註 Notes	健保價 price
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Ranibizumab 1.65 mg/ 0.165 mL/syringe	Lucentis 樂舒晴 (諾華) 衛署菌疫輸字第 000879 號	針劑/注射 2.3 mg/ 0.23 mL/ vial	Lucentis 樂舒晴 (諾華) 衛部菌疫輸字第 000990 號	針劑/注射 1.65 mg/ 0.165 mL/ syringe	治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害。視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害。病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害。	※廠商更改劑型: 原 vial 改 pre-filled syringe。 (1070725公告)	21599 元
							



107年7月停用藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	適應症 Indication	備註 Notes	健保價 price
Darunavir 400 mg/tab	Prezista 普利他膜衣錠 (嬌生) 衛署藥輸字第 025286 號	淡橘色 橢圓形 口服/錠劑 TMC/400	PREZISTA 適用於與 ritonavir (PREZISTA/rtv) 及其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，以治療人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。	※藥委會決議：Darunavir & Cobicistat (Prezcobix [®]) 800&150 mg/tab 進藥後；停用 Prezista [®] 400 mg/tab。 (1070725 公告)	156元
					

