

三總藥訊

一百零六年11月號

TSGH Pharmacy Newsletter

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

(76) 國報字第〇〇1號

發行人：林石化
主 編：查岱龍

總編輯：謝政智
編輯群：黃志偉、洪乃勻、王筱萍

本院近期藥品異動新增資訊 (10608~10610)	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正.....	p.11
行政院衛生福利部食品藥物管理署公告之藥物安全資訊.....	p.14
專題：PCSK9 抑制劑在家族性高膽固醇血症治療中扮演的角色.....	p.17

本院近期藥品異動新增資訊 10608~10610

藥品異動清單 10608~10610

公佈日期	院內碼	藥品異動品項	異動原因	本院同成分 (同途徑) 其他品項	院內碼
1061018	005CIM01	CIMZIA INJ 200 MG/ML 1 ML (&)	品項刪除	—	—
1061017	005PRO47	PROTOS 2 G	停產	—	—
1061012	006PRO45	麻醉科-PROPOFOL-LIPURO INJ 10 MG/ML 20 ML	品項刪除	麻醉科-ANESVAN INJ 10 MG/ML 50 ML 麻醉科-FRESOFOL 1% MCT/LCT INJ 20 ML	006ANE04 006FRE04
1061012	006NIM04	麻醉科-NIMBEX INJ 2 MG/ML 5 ML	品項刪除	麻醉科-CISATRACURIUM KABI INJ 2 MG/ML 5 ML	006CIS02
1061012	005PRO45	PROPOFOL-LIPURO INJ 10 MG/ML 20 ML	品項刪除	ANESVAN INJ 10 MG/ML 50 ML FRESOFOL 1% MCT/LCT INJ 20 ML	005ANE04 005FRE04
1061012	005NIM04	NIMBEX INJ 2 MG/ML 5 ML	品項刪除	CISATRACURIUM KABI INJ 2 MG/ML 5 ML	005CIS02
1061005	005SET03	SETRON INJ 1 MG/ML 3 ML	品項刪除	GRANTRON INJ 1 MG/ML 3 ML	005GRA01
1061002	005ZOM01	ZOMETA POWDER FOR INFUSION 4 MG	停產	—	—
1060929	005NAV04	NAVELBINE INJ 10 MG/ML 1 ML	品項刪除	VINELBINE INJ 10 MG/ML 1 ML	005VIN08

公佈日期	院內碼	藥品異動品項	異動原因	本院同成分(同途徑)其他品項	院內碼
1060926	005DOP05	DOPAVATE INJ 40 MG/ML 5 ML	停產	DOPAMIN INJ 40 MG/ML 5 ML (榮民) EASYDOPA 400 MG IN 5% DEXTROSE 250 ML (###)	005DOP07 005EAS01
1060922	005SER19	SERETIDE 50 EVOHALER 120 DOSES	品項刪除	SERETIDE 125 EVOHALER 120 DOSES (**) SERETIDE 250 EVOHALER 120 DOSES (***)	005SER17 005SER18
1060922	005PLE03	PLETAAL TAB 50 MG	品項刪除	PLETAAL TAB 100 MG (***)	005PLE06
1060922	005MAD05	MADOPAR HBS CAP 100 MG/25 MG	品項刪除	MADOPAR TAB 200 MG/50 MG (***)	005MAD04
1060915	005SUL10	SULINDEC TAB 200 MG	品項刪除	—	—
1060915	005RIF07	RIF CAP 300 MG	停產	RIFAMPIN CAP 450 MG	005RIF04
1060912	005PKM02	PK-MERZ TAB 100 MG	停止供貨	—	—
1060907	005ADD01	ADDAVEN CONCENTRATE INJ 10 ML	品項刪除	PEDITRACE CONCENTRATE INJ 10 ML TRACE ELEMENT 10 ML	005PED17 005TRA11
1060906	005LAS06	LESYN (LASYN) FC TAB 4 MG	品項刪除	LESYN (LASYN) FC TAB 6 MG (***)	005LAS07
1060905	005BEC02	BECANTEX SC TAB 30 MG	停止供貨	—	—
1060831	005SIB01	SIBELIUM CAP 5 MG	停止供貨	SUZIN CAP 10 MG	005SUZ01

新進藥品清單 (按藥品建檔日期由近至遠排列) 10608~10610

項次	藥品名稱	院內碼 健保碼	學名	適應症	健保價 (元)	備註
1	INVEGA TRINZA PRS INJ 525 MG 善妥達持續性藥效肌肉注射懸浮劑	005INV05 BC269422FX	PALIPERIDONE PALMITATE	INVEGA TRINZA (paliperidone palmitate) 是一種 3 個月型注射劑，用於已使用 INVEGA SUSTENAR (1 個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液) 充分治療至少 4 個月後之思覺失調症患者。	28128.00	註 1
2	VISANNE TAB 2 MG 異位寧 2 毫克	005VIS05 BC27029100	DIENOGEST	治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛。	48.80	
3	DIAMICRON MR TAB 30 MG 岱蜜克龍持續性藥效錠	005DIA44 BB23503100	GLICLAZIDE	治療經飲食、運動及體重控制後，仍無法達到適當的血糖控制之成人非胰島素依賴型糖尿病 (Type 2)。	2.09	

項次	藥品名稱	院內碼 健保碼	學名	適應症	健保價 (元)	備註
4	VAXIGRIP TETRA INJ 0.5 ML (###) 巴斯德四價流感疫苗	005VAX05	INFLUENZA VACCINE	預防流感。說明：VaxigripTetra 適用於成人及 3 歲（含）以上兒童之主動免疫接種，預防此疫苗所涵蓋之兩種 A 型及兩種 B 型流感病毒所引起的流感相關疾病。	自費	
5	H-B-VAX II INJ 10 MCG/ML 1 ML 無汞基因重組 B 型肝炎疫苗	005HBV02	HEPATITIS B, ANTIGEN, SURFACE	H-B-VAX II 適用於預防接種以預防 B 型肝炎病毒所有已知亞型所引起的感染症	自費	
6	LATUDA TAB 40 MG 樂途達錠 40 毫克	005LAT03 BC26668100	LURASIDONE HCl	LATUDA 用於治療思覺失調症。	55.00	註 1
7	PRIORIX INJ 0.5ML/DOSE (CDC-健兒門診公費) 派立克	005PRI08	MEASLES VACCINE, LIVE; MUMPS VACCINE, LIVE; RUBELLA, LIVE	麻疹、腮腺炎及德國麻疹之主動免疫。	—	註 2
8	VINELBINE INJ 10 MG/ML 1 ML 維諾拜注射液	005VIN08 BC25489209	VINOURELBINE	非小細胞肺癌、移轉性乳癌。	1328.00	註 3
9	PNEUMOVAX-23 INJ 0.5 ML (臺北市 65-74 歲長者 肺鏈疫苗) 紐蒙肺多價性肺炎 鏈球菌疫苗	005PNE03 K000492206	PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE (23- VALENT)	預防肺炎鏈球菌性肺炎及肺炎鏈球菌性菌血症。	—	註 4
10	RELVAR ELLIPTA INH POWDER 92MCG/ 22MCG/DOSE 30 DOSE 潤娃易利達 92/22 MCG 乾粉 吸入劑	005REL05 BC26318143	FLUTICASONE FUROATE (MICRONISED); VILANTEROL TRIFENATATE (MICRONISED)	1) 慢性阻塞性肺病的維持治療：慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療。降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。 2) 氣喘的治療：治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β2 作用劑合併治? 的 18 歲及以上氣喘患者。	848.00	註 5
11	PEXO TAB 0.25 MG 巴森錠 0.25 毫克	005PEX02 AC58034100	PRAMIPEXOLE	治療自發性巴金森氏症的徵候及症狀。治療原發性腿部躁動症 (Primary Restless Legs Syndrome) 的症狀。	10.30	註 6
12	PLETAAL TAB 100 MG 大塚 普達錠 100 毫克	005PLE06 AB44124100	CILOSTAZOL	使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人 (周邊動脈疾病 Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離及經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療。無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發	15.00	註 7
13	LIXIANA FC TAB 30 MG 里先安膜衣錠 30 毫克	005LIX02 BC26600100	EDOxaban TOSILATE	1) 預防非瓣膜性心房纖維顫動合併鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡 ≥ 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血其中任一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞。2) 治療已使用非經腸道抗凝血藥物 5-10 日後之靜脈栓塞 (深層靜脈栓塞及肺栓塞)。	80.00	註 8

項次	藥品名稱	院內碼 健保碼	學名	適應症	健保價 (元)	備註
14	ULSTOP FC TAB 20 MG 悅潰止膜衣錠 20 毫克	005ULS03 AC413521G0	FAMOTIDINE	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、上部消化管出血（消化性潰瘍、急性 STRESS 潰瘍、出血胃炎而引起）、逆流性食道炎、ZOLLINGER-ELLISON 症候群。	2.00	

備註（健保給付規定及其他說明）：

註 1

1.2.2. 抗精神病劑 Antipsychotics

1.2.2.2. Second generation antipsychotics（簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、olanzapine、risperidone、quetiapine、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole、paliperidone、lurasidone 等）：（91/9/1、92/1/1、92/7/1、94/1/1、95/10/1、97/5/1、99/10/1、106/1/1）

1. 本類製劑之使用需符合下列條件（95/10/1、97/5/1、99/10/1、106/1/1）：

- （1）開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表（Clinical Global Impression，簡稱 CGI）之分數。
- （2）經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。
- （3）日劑量超過下列治療劑量時，需於病歷記載理由：

clozapine 400 mg/day

risperidone 6 mg/day

olanzapine 20 mg/day

quetiapine 600 mg/day

amisulpride 800mg/day（92/1/1）

ziprasidone 120mg/day（92/7/1）

aripiprazole 15mg/day（94/1/1）

paliperidone 12mg/day（97/5/1）

lurasidone 120mg/day（106/1/1）

2. 本類藥品不得使用於雙極性疾患之鬱症發作。（95/10/1）

全民健康保險藥品給付規定通則

四、注射藥品之使用原則：

（一）注射藥品使用時機，應以經醫師診斷後，判斷病情需要且病人不能口服，或口服仍不能期待其有治療效果，記明於病歷表者，方得為之。（86/1/1）

13. 抗精神病長效針劑（至多攜回一個月）。（87/4/1）

註 2

健兒門診公費疫苗

註 3

9.9. Vinorelbine：

（91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1）

1. 限用於：

- （1）晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。
- （2）病理分期第二期及第三期前半（stage II & stage IIIA）非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，需事前審查後使用，最長以 4 療程為限。

2. 本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

註 4

106 年肺炎鏈球菌疫苗（PPV）接種時程及對象：

※實施對象：台北市 65-74 歲未曾接種過疫苗長者：

1. 臺北市中低（低）收入戶→攜帶中低（低）收入戶卡、身分證及健保→請至『臺北市立聯合醫院』→疫苗相關費用皆免費。

2. 臺北市一般長者→攜帶身分證（正本）及健保卡→不收取『疫苗費』，其餘配合醫療院所收費方式。

※實施期間：106 年 10 月 2 日（與流感疫苗開打同步）至疫苗用罄。

※配合流感疫苗同時接種於不同部位（左流右肺）。

左手：流感疫苗。
右手：肺炎鏈球菌疫苗。

註 5

6.1. 吸入劑 Inhalants

1. 乙二型擬交感神經劑 (β 2-agonists)、抗膽鹼劑 (anticholinergics)、類固醇藥物吸入劑 (steroid inhalants) 等, 依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1) 及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理; 呼吸道藥物複方製劑比照辦理。

註 6

1.3.4. 帕金森氏症治療藥品: (91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1、101/6/1)

(發文日期: 中華民國 101 年 5 月 11 日, 發文字號: 健保審字第 1010026040 號)

1. 如病人開始出現功能障礙, 在使用 levodopa 之前或同時, 得使用一種 dopamine agonist (ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 及 rotigotine), 或 amantadine, 或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑 (entacapone: 如 Comtan film-coated tab.)

2. Levodopa + carbidopa + entacapone 三合一製劑 (如 Stalevo Film-Coated Tablets 150/37.5/200mg 等 3 品項): 限用於表現藥效終期運動功能波動現象, 以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之帕金森氏症病人。(95/9/1)

3. 若已同時使用上述藥物且達高劑量, 仍無法達到滿意的 "on" state, 或出現運動併發症 (如異動症或肌強直), 需合併使用多類藥物治療時, 應於病歷上詳細記載理由。

4. Rasagiline: (101/6/1)

(1) 可單獨使用, 每日最高劑量為 1 mg; 或與 levodopa 併用, rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。

(2) 本品不得與 levodopa 以外之其他帕金森氏症治療藥品併用。

5. Pramipexole 及 ropinirole 用於治療原發性腿部躁動症時需先排除腎衰竭、鐵缺乏症及多發性神經病變, 且不得與 dopamine agonist 及 levodopa 併用。(96/9/1、97/7/1)

(1) pramipexole 每日最大劑量為 0.75mg。(96/9/1)

(2) ropinirole 每日最大劑量為 4mg。(97/7/1)

6. Rotigotine 貼片劑 (如 Neupro Patch), 限用於原發性帕金森氏症, 每日限用一片, 且不得併用其他 dopamine agonist 之口服藥品 (100/6/1)

(發文日期: 中華民國 100 年 5 月 16 日, 發文字號: 健保審字第 1000027031 號)

註 7

2.1.1.5. Cilostazol (如 Pletal): (90/6/1、100/7/1、104/4/1、105/5/1)

1. 使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人 (周邊動脈疾病 Fontaine stage II), 用於增加最大及無痛行走距離。

2. 經生活模式改變及其他治療後, 仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療。

3. 用於無法耐受 acetylsalicylic acid 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者, 以預防腦梗塞之再復發, 並符合下列條件之一 (105/5/1):

(1) 對 acetylsalicylic acid 過敏。

(2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。

(3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。

(4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。

需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受, 且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者 (如 75 歲 (含) 以上罹有中風或長期臥床者) 不在此限。

註 8

2.1.4.4. Edoxaban (如 Lixiana): (105/9/1)

限用於

1. 非瓣膜性心房纖維顫動病患:

(1) 須符合下列條件之一:

I. 曾發生中風或全身性栓塞。

II. 左心室射出分率小於 40%。

III. 有症狀之心臟衰竭: 收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。

IV. 年齡 75 歲 (含) 以上。

V. 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

(2) 每日 1 次, 每次限 1 顆。

(3) 排除標準:

I. 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。

II. 14 天內發生中風。

- III.收案前的6個月內發生嚴重中風。
 IV.有增加出血風險的情況。
 V.肌酸酐清除率小於15 mL/min，或大於95 mL/min。
 VI.活動性肝病和懷孕。
 2.治療深部靜脈血栓與肺栓塞：
 (1)須經影像學或血管超音波檢查診斷。
 (2)接受至少5日非經腸道抗凝血劑注射治療後，開始每日1次，每次限1顆，每6個月評估一次。

全民健康保險藥品給付規定修正規定（下列自106年10月生效）

第1節 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

修正後給付規定	原給付規定
<p>1.3.3. 失智症治療藥品</p> <p>1. 限用於依 NINDS-ADRDA 或 DSM 或 ICD 標準診斷為阿滋海默氏症或帕金森氏症之失智症病患。</p> <p>2. 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷 (heart block) 之病患，不建議使用。</p> <p><u>3. 初次使用者，需於病歷上記載</u>以下資料：(106/10/1)</p> <p>(1)CT、MRI 或哈金斯氏量表 (Hachinski Ischemic Score) 三項其中之任一結果報告。</p> <p>(2)CBC, VDRL, BUN, Creatinine, GOT, GPT, T4, TSH 檢驗。</p> <p><u>(3)MMSE 或 CDR 智能測驗報告。</u></p> <p>4. 依疾病別及嚴重度，另規定如下：</p> <p>(1)阿滋海默氏症之失智症 由神經科或精神科醫師處方使用。</p> <p>I. 輕度至中度失智症： 限使用 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 口服製劑(90/10/1、92/1/1、95/6/1、100/3/1、102/8/1、106/10/1)：</p> <p>i. 智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。</p> <p>ii. 使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，<u>並於病歷上記載</u>換藥理由。 (93/4/1、102/8/1、106/10/1)</p>	<p>1.3.3. 失智症治療藥品</p> <p>1. 限用於依 NINDS-ADRDA 或 DSM 或 ICD 標準診斷為阿滋海默氏症或帕金森氏症之失智症病患。</p> <p>2. 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷 (heart block) 之病患，不建議使用。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附以下資料：</p> <p>(1)CT、MRI 或哈金斯氏量表 (Hachinski Ischemic Score) 三項其中之任一結果報告。</p> <p>(2)CBC, VDRL, BUN, Creatinine, GOT, GPT, T4, TSH 檢驗。</p> <p>(3)病歷摘要。</p> <p><u>(4)MMSE 或 CDR 智能測驗報告。</u></p> <p>4. 依疾病別及嚴重度，另規定如下：</p> <p>(1)阿滋海默氏症之失智症 由神經科或精神科醫師處方使用。</p> <p>I. 輕度至中度失智症： 限使用 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 口服製劑(90/10/1、92/1/1、95/6/1、100/3/1、102/8/1)：</p> <p>i. 智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。</p> <p>ii. 使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，不需另外送審，惟仍應於病歷上記載換藥理由。<u>其中 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，倘因副作用，需換用 donepezil、rivastigmine 或 galantamine 口服製劑之另一種藥物，需另經事前審查核准後使用。</u> (93/4/1、102/8/1)</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，並於病歷記錄，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，並於病歷記錄，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1、106/10/1)</p> <p>iv. 使用 rivastigmine 貼片劑(如 Exelon Patch)，每日限用一片，且不得併用同成分之口服藥品(100/3/1)。</p> <p>II. 中重度失智症： 限使用 memantine 口服製劑(95/6/1、99/10/1、102/8/1、106/10/1)</p> <p>i. 智能測驗結果為 $10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級之患者。</p> <p>ii. 曾使用過 donepezil, rivastigmine, galantamine 其中任一種藥品之患者，若不再適用上述其中任一藥物，且 MMSE 或 CDR 智能測驗達標準($10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級)，得換用 memantine。惟 memantine 不得與前項三種藥品併用。(106/10/1)</p> <p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，並於病歷記錄，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 2 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，並於病歷記錄，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1、106/10/1)</p> <p>III. 重度失智症：(99/10/1、102/8/1) (略) (2) 帕金森氏症之失智症 (略) 備註: 起步治療定義: 係指同組藥品第一次申請同意治療之評分</p>	<p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1)</p> <p>iv. 使用 rivastigmine 貼片劑(如 Exelon Patch)，每日限用一片，且不得併用同成分之口服藥品(100/3/1)。</p> <p>II. 中重度失智症： 限使用 memantine 口服製劑(95/6/1、99/10/1、102/8/1)</p> <p>i. 智能測驗結果為 $10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級之患者。</p> <p>ii. 曾使用過 donepezil, rivastigmine, galantamine 其中任一種藥品之患者，若不再適用上述其中任一藥物，且 MMSE 或 CDR 智能測驗達標準($10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級)，<u>並經事前審查核准後</u>得換用 memantine。惟 memantine 不得與前項三種藥品併用。</p> <p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 2 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1)</p> <p>III. 重度失智症：(99/10/1、102/8/1) (略) (2) 帕金森氏症之失智症 (略) 備註: 起步治療定義: 係指同組藥品第一次申請同意治療之評分</p>

第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

修正後給付規定	原給付規定
---------	-------

<p>2.12. Ivabradine(如 Coralan) (103/5/1、106/10/1)</p> <p>1. 限符合下列所有條件之慢性心衰竭患者使用： (1)依紐約心臟協會(NYHA)衰竭功能分級為第二級至第四級。(106/10/1) (2)心臟收縮性功能不全，且 Ejection Fraction ≤35%。 (3)竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥75。 (4)對使用 β-阻斷劑為禁忌症或使用最大可耐受劑量之 β-阻斷劑已達四週(含)以上。(106/10/1)</p> <p>2. 每日使用二次，每次用量限不超過一粒。</p>	<p>2.12. Ivabradine(如 Coralan) (103/5/1)</p> <p>1. 限符合下列各項條件之慢性心衰竭患者使用： (1)依紐約心臟協會(NYHA)衰竭功能分級為第二級或第三級。 (2)心臟收縮性功能不全，且 Ejection Fraction ≤35%。 (3)竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥75。 (4)對使用 β-阻斷劑為禁忌症或不耐受時。</p> <p>2. 每日使用二次，每次用量限不超過一粒。</p>
---	---

第 3 節 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

修正後給付規定	原給付規定
<p>3.3.8. Idursulfase(如 Elaprase) : (96/7/1、99/8/1、106/10/1)</p> <p>1. 病患須符合以下診斷條件：除了臨床表徵及尿液葡萄糖胺聚醣定性、定量檢驗的佐證外，須證明患者週邊血液白血球或血漿，或經培養之皮膚纖維芽細胞的 IDS 酵素活性缺乏，或者是患者位於 X 染色體 Xq27-28 位點上之 IDS 基因經分子生物學檢驗確認有一處已知或必然會引起黏多醣第 II 型 (MPS II) 之突變。(106/10/1)</p> <p>2. 限兒科專科經醫學遺傳學次專科訓練取得證書之醫師使用。(106/10/1)</p> <p>3. 排除使用於：(106/10/1)</p> <p>(1) 因 idursulfase 無法通過血腦屏障(blood-brain barrier)，靜脈注射 idursulfase 無法有效治療 MPS II A，若有明顯中樞神經症狀且持續惡化，應不予治療。</p> <p>(2) 未經治療之患者沒有任何會影響健康之症狀時。</p> <p>(3) 重型病患：完全臥床且無行動能力，或是無法自行呼吸且完全仰賴呼吸器維生者。</p> <p>4. 黏多醣症第二型患者之器官傷害多屬不可逆性，治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：(106/10/1)</p> <p>(1) 確定其了解治療的預期效果。</p> <p>(2) 患者有義務接受定期追蹤評估，在中樞神經症狀明顯退化情況下，主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，適時停止 idursulfase 之治療。</p> <p>5. 應定期追蹤評估治療效果及下列事項：(106/10/1)</p> <p>(1) 至少每半年追蹤一次：</p> <p>I. 身高體重；</p> <p>II. 尿液黏多醣量；</p> <p>III. 依 Hunter Outcome Survey (HOS) Registry 所建議之評估事項評估。</p> <p>(2) 至少每一年追蹤一次：</p> <p>I. 腹部超音波、肝臟大小、脾臟大小；</p> <p>II. 心電圖；</p> <p>III. 心臟超音波</p> <p>IV. 六分鐘步行測驗 (6-minute walk test) 或</p>	<p>3.3.8. Idursulfase(如 Elaprase solution for intravenous infusion)給付規定：(96/7/1、99/8/1)</p> <p>1. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>2. 除了臨床表徵及尿液葡萄糖胺聚醣定性、定量檢驗的佐證外，須證明患者週邊血液白血球或血漿，或經培養之皮膚纖維芽細胞的 IDS 酵素活性缺乏，或者是患者位於 X 染色體 Xq27-28 位點上之 IDS 基因經分子生物學檢驗確認有一處已知或必然會引起黏多醣第 II 型 (MPS II) 之突變。</p> <p>3. 限小兒遺傳專科醫師使用。</p> <p>4. 每次回診時，應追蹤評估治療效果，以決定是否用續用，並於病歷詳細記錄。</p> <p>5. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：</p> <p>(1) 確定其了解治療的預期效果。</p> <p>(2) 患者有義務接受定期追蹤評估，在中樞神經症狀明顯退化情況下，主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，適時停止 idursulfase 之治療。</p> <p>6. 患者須符合下列 5 項條件，每一年須重新評估一次：</p> <p>(1) 需檢附尿中葡萄糖胺聚醣 (Urinary Glycosaminoglycans) 與肌酸酐比值 (GAG/Cr ratio)。</p> <p>(2) 呼吸功能檢查：血液中氧氣飽和度 (SpO2) 在 2 小時內需持續維持 1 小時以上 ≥90%。</p> <p>(3) 可執行 6 分鐘步行測驗 (6-minute walk test) 或於 5 歲以下幼童以 DDST (Denver Developmental Screening Test) 粗動作及精細動作 (Gross Motor and Fine Motor) 檢測，發展進程年齡與實際年齡商數不低於 60%。</p> <p>(4) 未經治療之患者沒有任何會影響健康之症狀。</p> <p>(5) 患者無明顯之中樞神經症狀退化。</p> <p>7. 須立即停止 idursulfase 治療的情形：</p> <p>(1) 因 idursulfase 無法通過血腦屏障(blood-brain barrier)，靜脈注射 idursulfase 無法有效治療 MPS II A，若有明顯中樞神經系統退化之臨床表徵時，應判為 MPS II A 且不予治療。</p> <p>(2) 有證據顯示病人開始呈現明顯的中樞神經系統</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>於 5 歲以下幼童以 DDST (Denver Developmental Screening Test) 粗動作及精細動作 (Gross Motor and Fine Motor) 檢測；</p> <p>V. 肺功能；</p> <p>VI. 藥物抗體</p> <p>6. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限。重新申請時，若有下列任一情況，則不再給予 idursulfase 治療：(106/10/1)</p> <p>(1) 尿中葡萄糖胺聚醣與肌酸酐比值：於接受治療的第一年之後評估，較前一年有 50% 以上的增加；第二年之後評估，較之前一年有 100% 以上的增加。</p> <p>(2) 六分鐘步行測驗：較之前一年退步 50% 以上或連續 2 年有退步現象；5 歲以下幼童以 DDST 粗動作及精細動作檢測，發展進程年齡與實際年齡商數低於 60%，或比初次檢測時之發展進程年齡退步。</p> <p>(3) 呼吸功能檢查：血液中氧氣飽和度在 2 小時內無法持續維持 1 小時以上 $\geq 90\%$。</p> <p>(4) 病人有認知功能退化，或有明顯中樞神經系統退化之臨床表徵。</p> <p>7. 須立即停止 idusulfase 治療的情形：(106/10/1)</p> <p>(1) 有證據顯示病人開始呈現明顯的中樞神經系統退化之臨床表徵。</p> <p>(2) 病人在接受治療時發生其它致命的疾病，這表示病人無法獲得 idursulfase 的療效。</p> <p>(3) 病人發生嚴重不良反應。</p> <p>(4) 病人無法配合最適療程所需的注射規定或無法配合療效的評估。</p> <p>3.3.10. Laronidase (如 Aldurazyme)：(97/7/1、106/10/1)</p> <p>1. 限下列病例使用：</p> <p>(1) 黏多醣症第一型賀勒-施艾氏症患者。</p> <p>(2) 黏多醣症第一型中度至重度之施艾氏症患者。</p> <p>(3) 黏多醣症第一型賀勒氏症進行造血幹細胞移植或手術前後。</p> <p>備註：針對早期診斷帶有文獻報告已知的嚴重型突變點的病人，應持續追蹤其臨床症狀，若在兩歲以前出現明顯症狀（疝氣或呼吸道阻塞等，建議儘速進行造血幹細胞移植，如為未知但預測為嚴重型突變的病人，比照處理。</p> <p>2. 限兒科專科經醫學遺傳學次專科訓練取得證書之醫師使用。</p> <p>3. 排除使用於：</p> <p>(1) 未經治療之患者沒有任何會影響健康之症狀時。</p> <p>(2) 患者有明顯之中樞神經症狀時。</p> <p>(3) 重型病患：完全臥床且無行動能力，或是無法自行呼吸且完全仰賴呼吸器維生者。</p> <p>4. 應定期追蹤評估治療效果及下列事項目：</p>	<p>退化之臨床表徵。</p> <p>(3) 病人在接受 ERT 時發生其它致命的疾病，這表示病人無法獲得 idursulfase 的療效。</p> <p>(4) 病人發生嚴重不良反應。</p> <p>(5) 病人無法配合最適療程所需的注射規定或無法配合療效的評估。</p> <p>8. 重新申請時，若有下列任一情況，即不再給予 idursulfase 之治療：</p> <p>(1) 尿中葡萄糖胺聚醣與肌酸酐比值：於接受治療的第一年之後評估，較前一年有 50% 以上的增加；第二年之後評估，較之前一年有 100% 以上的增加。</p> <p>(2) 6 分鐘步行測驗：較之前一年退步 50% 以上或連續 2 年有退步現象；5 歲以下幼童以 DDST 粗動作及精細動作檢測，發展進程年齡與實際年齡商數低於 60%，或比初次檢測時之發展進程年齡退步。</p> <p>(3) 呼吸功能檢查：血液中氧氣飽和度在 2 小時內無法持續維持 1 小時以上 $\geq 90\%$。</p> <p>(4) 未經治療之患者沒有任何會影響健康之症狀。</p> <p>9. 請參考「中華民國人類遺傳學會黏多醣第 II 型治療原則」(附表二十五)。</p> <p>3.3.10. Laronidase (如 Aldurazyme inj.)：(97/7/1)</p> <p>1. 限用於黏多醣儲積症第一型之治療。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>(1)至少每半年追蹤一次：</u></p> <p><u>I. 身高體重；</u></p> <p><u>II. 尿液黏多醣量；</u></p> <p><u>(2)至少每一年追蹤一次：</u></p> <p><u>I. 整體智能發展、中樞神經症狀；</u></p> <p><u>II. 腹部超音波、肝臟大小、脾臟大小；</u></p> <p><u>III. 心電圖；</u></p> <p><u>IV. 心臟超音波；</u></p> <p><u>V. 六分鐘步行測驗；</u></p> <p><u>VI. 肺功能；</u></p> <p><u>VII. 藥物抗體</u></p> <p><u>5. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限。重新申請時，若有下列任一情況，則不再給予 laronidase 治療：</u></p> <p><u>(1)尿中葡萄糖聚醣與肌酸酐比值：於接受治療的第一年之後評估，較前一年有 50%以上的增加；第二年之後評估，較之前一年有 100%以上的增加。。</u></p> <p><u>(2)六分鐘步行測驗：較之前一年退步 50%以上或連續 2 年有退步現象；5 歲以下幼童以 DDST 粗動作及精細動作檢測，發展進程年齡與實際年齡商數低於 60%，或比初次檢測時之發展進程年齡退步。</u></p> <p><u>(3)呼吸功能檢查：血液中氧氣飽和度在 2 小時內無法持續維持 1 小時以上\geq90%。</u></p> <p><u>(4)病人有認知功能退化，或有明顯中樞神經系統退化之臨床表徵。</u></p> <p><u>6. 須立即停止 laronidase 治療的情形：</u></p> <p><u>(1)有證據顯示病人開始呈現明顯的中樞神經系統退化之臨床表徵。</u></p> <p><u>(2)病人在接受治療時發生其它致命的疾病，這表示病人無法獲得 laronidase 的療效。</u></p> <p><u>(3)病人發生嚴重不良反應。</u></p> <p><u>(4)病人無法配合最適療程所需的注射規定或無法配合療效的評估。</u></p> <p><u>3.3.15. Galsulfase (如 Naglazyme)：(106/10/1)</u></p> <p><u>1. 病患須符合以下診斷條件：須證明患者之週邊血液白血球或經培養之皮膚纖維芽細胞 ARSB 活性缺乏，或是患者 ARSB 基因經分子生物學檢驗確認有兩個分別來自父母雙方，已知或必然會引起黏多醣症第六型之突變。</u></p> <p><u>2. 限兒科專科經醫學遺傳學次專科訓練取得證書之醫師使用。</u></p> <p><u>3. 排除使用於：</u></p> <p><u>(1)患者若未給予治療，並不會導致健康情況之惡化時。</u></p> <p><u>(2)重型病患：完全臥床且無行動能力，或是無法自行呼吸且完全仰賴呼吸器維生者。</u></p> <p><u>(3)早期診斷帶有已知嚴重突變點的病患，但無明顯臨床症狀者。</u></p> <p><u>4. 標準劑量為每週經靜脈注射給予 galsulfase 1</u></p>	<p>3.3.15. (無)</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>mg/Kg。</u></p> <p><u>5.黏多醣症第六型對於器官之傷害多屬不可逆性，治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：</u></p> <p><u>(1)確定其了解治療的預期效果。</u></p> <p><u>(2)患者有義務接受定期追蹤評估。</u></p> <p><u>6.應定期追蹤評估治療效果及下列事項：</u></p> <p><u>(1)至少每半年追蹤一次：</u></p> <p><u>I. 身高體重；</u></p> <p><u>II. 尿液黏多醣量；</u></p> <p><u>(2)至少每一年追蹤一次：</u></p> <p><u>I. 腹部超音波、肝臟大小、脾臟大小；</u></p> <p><u>II. 心電圖；</u></p> <p><u>III. 心臟超音波；</u></p> <p><u>IV. 六分鐘步行測驗；</u></p> <p><u>V. 肺功能；</u></p> <p><u>7.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以1年為限。重新申請時，若六分鐘步行測驗相較於治療前退步10%以上，則不再給予galsulfase治療。</u></p> <p><u>8.須立即停止galsulfase治療的情形：</u></p> <p><u>(1)有證據顯示病人開始呈現明顯的中樞神經系統退化之臨床表徵。</u></p> <p><u>(2)病人在接受治療時發生其它致命的疾病，這表示病人無法獲得galsulfase的療效。</u></p> <p><u>(3)病人發生嚴重不良反應。</u></p> <p><u>(4)病人無法配合最適療程所需的注射規定或無法配合療效的評估。</u></p>	

第5節 激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>5.2.2.1 Finasteride (如 Proscar) ; dutasteride (如 Avodart) (86/1/1、87/4/1、93/10/1、101/3/1、102/12/1、106/10/1)：</u></p> <p><u>1.(略)。</u></p> <p><u>2.服藥後第一年內，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量(僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者)或尿流速儀(uroflow-metry)檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。</u> <u>(102/12/1、106/10/1)</u></p> <p><u>5.2.2.2. Dutasteride + tamsulosin (如 Duodart) (101/3/1、102/12/1、106/10/1)：</u></p>	<p>5.2.2.1 Finasteride (如 Proscar) ; dutasteride (如 Avodart) (86/1/1、87/4/1、93/10/1、101/3/1、102/12/1)：</p> <p>1.(略)。</p> <p>2.服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量(僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者)或尿流速儀(uroflow-metry)檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。 (102/12/1)</p> <p>5.2.2.2. Dutasteride + tamsulosin (如 Duodart) (101/3/1、102/12/1)：</p>
<p><u>1.(略)。</u></p> <p><u>2.服藥後第一年內，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量(僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者)或尿流速(uroflow-metry)檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。</u> <u>(102/12/1、106/10/1)</u></p>	<p>1.(略)。</p> <p>2.服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量(僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者)或尿流速(uroflow-metry)檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用 (102/12/1)。</p>

修正後給付規定	原給付規定
5.4.8. Pasireotide：(如 Signifor) (103/7/1、 106/10/1) 1. 限用於治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術未能治療的庫欣氏病 (Cushing's disease)患者。 2. 限內分泌及神經外科專科醫師使用。	5.4.8. Pasireotide：(如 Signifor) (103/7/1) 1. 限用於治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術未能治療的庫欣氏病 (Cushing's disease)患者。 2. 限內分泌及神經外科專科醫師使用。 <u>3. 須經事前審查核准後使用，每一年須重新申請。</u>

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
8.2.3.1. Interferon beta-1a (如 Rebif Micrograms)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1、 106/10/1) 1. 限用於復發型多發性硬化症。 <u>2. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)</u> (1) 有視神經及脊髓發作。 (2) 出現下列 2 種以上症狀： i 脊髓侵犯大於 3 節。 ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。 iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。	8.2.3.1. Interferon beta-1a (如 Rebif Micrograms)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1) 1. 限用於復發型多發性硬化症。 2. <u>初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)</u> <u>3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)</u> (1) 有視神經及脊髓發作。 (2) 出現下列 2 種以上症狀： i 脊髓侵犯大於 3 節。 ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。 iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。
8.2.3.2. Interferon beta-1b (如 Betaferon 8MIU)：(92/3/1、92/12/1、93/3/1、97/8/1、99/10/1、100/10/1、 106/10/1) 限用於： 1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。(100/10/1、 106/10/1) 2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。(100/10/1、 106/10/1)。 3. 發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患。使用時需符合下列規定：(99/10/1、 106/10/1) 限神經科醫師申請使用，申請時必須附病歷及具 2 個以上 MS-like 病灶點之 MRI 影像，以確認符合 Clinical Isolated Syndrome (CIS)。 4. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1) (1) 有視神經及脊髓發作。 (2) 出現下列 2 種以上症狀： i 脊髓侵犯大於 3 節。 ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。 iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。	8.2.3.2. Interferon beta-1b (如 Betaferon 8MIU)：(92/3/1、92/12/1、93/3/1、97/8/1、99/10/1、100/10/1) 限用於： 1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度， <u>初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)</u> 2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度， <u>初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)</u> 。 3. 發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患。使用時需符合下列規定： (99/10/1) <u>(1) 需經事前審查核准後使用。</u> <u>(2) 限神經科醫師申請使用，申請時必須附病歷及具 2 個以上 MS-like 病灶點之 MRI 影像，以確認符合 Clinical Isolated Syndrome (CIS)。</u> 4. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1) (1) 有視神經及脊髓發作。 (2) 出現下列 2 種以上症狀： i 脊髓侵犯大於 3 節。 ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。 iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。
8.2.11. Plerixafor (如 Mozobil)：(102/12/1、 106/10/1) 1. 限用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者。為至少使用一療程之 G-CSF 合併化學治療的幹細胞驅動治療，收集數量每公斤體重 CD34+細胞少於 2 百萬個才可申請使用。 2. 原則上使用不超過 2 天(106/10/1)。 3. 使用第 2 天應確實計算療程中已收集之 CD34+細胞總數，若仍未達每公斤體重 2 百萬個 CD34+細胞，方得再使	8.2.11. Plerixafor (如 Mozobil)：(102/12/1) 1. 限用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者。為至少使用一療程之 G-CSF 合併化學治療的幹細胞驅動治療，收集數量每公斤體重 CD34+細胞少於 2 百萬個才可申請使用。 2. <u>須經事前審查核准後使用，原則上使用不超過 2 天。</u> 3. 使用第 2 天應確實計算療程中已收集之 CD34+細胞總數，若仍未達每公斤體重 2 百萬個 CD34+細胞，方得再

修正後給付規定	原給付規定
<p>用1天。</p> <p>8.2.4.7.Adalimumab (如 Humira) 、infliximab (如 Remicade) 、vedolizumab (如 Entyvio) (100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1、106/10/1)：用於克隆氏症治療部分</p> <p>8.2.4.7.1.Adalimumab (如 Humira) 、infliximab (如 Remicade) <u>vedolizumab(如 Entyvio)</u> (105/10/1、106/5/1、<u>106/10/1</u>)：成人治療部分</p> <p>1. ~3 略。</p> <p>4.療效評估與繼續使用：</p> <p>(1)初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)；<u>vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑為限)</u>，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1、<u>106/10/1</u>)</p> <p>i 有效緩解之誘導：CDAI\leq150 或瘻管痊癒。</p> <p>ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降\geq100 或瘻管數量減少。</p> <p>(2)繼續使用者：adalimumab 需每 16 週(使用 8 劑)；infliximab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)；<u>vedolizumab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)</u>評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 16 週(使用 8 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)；<u>vedolizumab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)為限。</u>(106/5/1、<u>106/10/1</u>)</p> <p>(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)；<u>vedolizumab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。</u><u>總療程結束後</u>，必須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3. 之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用 (105/10/1、106/5/1、<u>106/10/1</u>)。</p> <p>5.使用劑量：</p> <p>I .Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續治療至 54 週(總共使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1、106/5/1)</p> <p>II .Infliximab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週(總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/5/1)</p> <p>III .<u>Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 300mg，可持續治療至第 46 週(總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/10/1)</u></p> <p>6. ~7 略。</p> <p>◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、<u>vedolizumab</u> 申請表</p>	<p>使用1天。</p> <p>8.2.4.7.Adalimumab (如 Humira) 、infliximab (如 Remicade) (100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1)：用於克隆氏症治療部分</p> <p>8.2.4.7.1.Adalimumab (如 Humira) 、infliximab (如 Remicade) (105/10/1、106/5/1)：成人治療部分</p> <p>1. ~3 略。</p> <p>4.療效評估與繼續使用：</p> <p>(1)初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1)</p> <p>i 有效緩解之誘導：CDAI\leq150 或瘻管痊癒。</p> <p>ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降\geq100 或瘻管數量減少。</p> <p>(2)繼續使用者：adalimumab 需每 16 週(使用 8 劑)；infliximab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 16 週(使用 8 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)為限。(106/5/1)</p> <p>(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。必須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用 (105/10/1、106/5/1)。</p> <p>5.使用劑量：</p> <p>I .Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續治療至 54 週(總共使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1、106/5/1)</p> <p>II .Infliximab：原則上，第 0.2.6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週(總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/5/1)</p> <p>6.~7 略。</p> <p>◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、申請表(106/5/1)</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>(106/5/1、106/10/1)</p> <p>◎附表二十六之二：CDAI (Crohn's disease activity index)</p> <p>8.2.4.9.Golimumab(如 Simponi)、Adalimumab (如 Humira)、<u>Vedolizumab (如 Entyvio)</u> (105/9/1、105/10/1、<u>106/10/1</u>)：用於潰瘍性結腸炎治療部分</p> <p>1. ~2.略。</p> <p>3. 療效評估與繼續使用：</p> <p>(1) 初次申請：golimumab 以 <u>2 週(使用 2 劑)</u>、adalimumab 以 <u>6 週(使用 4 劑)</u>、<u>vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑)</u> 為限，治療後達到臨床反應評估者(Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2 分)，方得申請繼續使用。(105/10/1、<u>106/10/1</u>)</p> <p>(2) 繼續使用者：golimumab 與 adalimumab，需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。<u>vedolizumab 繼續使用，以一次 24 週(使用 3 劑)為限。(106/10/1)</u></p> <p>4. 劑量給予方式及總療程：</p> <p>(1)Golimumab：</p> <p>I. 最初第一劑 200mg，兩週後第二劑 100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg(體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100mg)，至多持續至 <u>34 週(使用 10 劑)</u>，作為緩解之維持。<u>(106/10/1)</u></p> <p>II.若使用劑量為 100mg (含) 以上，限使用 100mg(1mL)規格量。</p> <p>(2) Adalimumab：最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑及第六週之第四劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，至多持續至 <u>38 週(使用 20 劑)</u>，作為緩解之維持。(105/10/1、<u>106/10/1</u>)</p> <p>(3) <u>Vedolizumab：最初第一劑 300mg，兩週後第二劑 300mg，第六週之第三劑 300mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300mg，至多持續至 30 週(使用 6 劑)</u>，作為緩解之維持。<u>(106/10/1)</u></p> <p>5. Golimumab 治療 <u>34 週(使用 10 劑)</u>；adalimumab 治療 <u>38 週(使用 20 劑)</u>；<u>vedolizumab 治療 30 週(使用 6 劑)</u>後，必須至少再間隔超過六個月後，若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。(105/10/1、<u>106/10/1</u>)</p> <p>6. ~7 略。</p>	<p>◎附表二十六之二：CDAI (Crohn's disease activity index)</p> <p>8.2.4.9.Golimumab(如 Simponi)、Adalimumab (如 Humira) (105/9/1、105/10/1)：用於潰瘍性結腸炎治療部分</p> <p>1.~2.略。</p> <p>3.療效評估與繼續使用：</p> <p>(1)初次申請：golimumab 以 6 週(使用 2 劑)、adalimumab 以 8 週(使用 4 劑)為限，治療後達到臨床反應評估者(Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2 分)，方得申請繼續使用。(105/10/1)</p> <p>(2)繼續使用者：需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。</p> <p>4.劑量給予方式及總療程：</p> <p>(1)Golimumab：</p> <p>I.最初第一劑 200mg，兩週後第二劑 100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg(體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100mg)，至多持續至 38 週，作為緩解之維持。</p> <p>II.若使用劑量為 100mg (含) 以上，限使用 100mg(1mL)規格量。</p> <p>(2)Adalimumab：最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑及第六週之第四劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，至多持續至 40 週(使用 20 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1)</p> <p>5.Golimumab 治療 38 週；adalimumab 治療 40 週(使用 20 劑)後若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。(105/10/1)</p> <p>6.~7 略。</p>

全民健康保險藥品給付規定修正規定 (下列自 106 年 11 月生效)

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
<p>8.2.4.2. Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)、</p>	<p>8.2.4.2. Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)</p>

<p>certolizumab (Cinzia)(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)：成人治療部分</p> <p>1. ~5. (略)</p> <p>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。</p> <p>(1)~(3)(略)</p> <p>(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)：</p> <p>I. 懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外) (106/11/1)</p> <p>II. ~V. (略)</p> <p>7. ~9. (略)</p> <p>附表十三：(略)</p> <p>附表十四：(略)</p> <p>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)</p>	<p>(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)：成人治療部分</p> <p>1. ~5. (略)</p> <p>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。</p> <p>(1)~(3)(略)</p> <p>(4)需排除使用的情形 (93/9/1) 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)：</p> <p>I. 懷孕或正在授乳的婦女</p> <p>II. ~V. (略)</p> <p>7. ~9. (略)</p> <p>附表十三：(略)</p> <p>附表十四：(略)</p> <p>附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用 etanercept/ adalimumab/golimumab/abatacept/tocilizumab/tofacitinib 申請表</p>
--	--

第9節 抗腫瘤藥物 Antineoplastic drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1)</p> <p>1.限用於：</p> <p>(1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。</p> <p>(2)病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用4療程(106/11/1)。</p> <p>2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。</p>	<p>9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1) 附表九之十二</p> <p>1.限用於：</p> <p>(1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。</p> <p>(2)病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，需事前審查後使用，最長以4療程為限。</p> <p>2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。</p>
<p>9.21.Fludarabine (如 Fludara Oral, Film -Coated Tablet 及 Fludara Lyophilized IV Injection)：(92/12/1、93/3/1、94/10/1、99/10/1、106/11/1)</p> <p>1. 用於B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (Indolent B-Cell NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。</p> <p>2. 以本品作為第一線治療，限用於(94/10/1)。</p> <p>(1) Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。</p> <p>(2) 每3個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)</p>	<p>9.21.Fludarabine (如 Fludara Oral, Film -Coated Tablet 及 Fludara Lyophilized IV Injection)：(92/12/1、93/3/1、94/10/1、99/10/1) 附表八之一</p> <p>1. 用於B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (Indolent B-Cell NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。</p> <p>2. 以本品作為第一線治療，限用於(94/10/1)。</p> <p>(1) Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。</p> <p>(2) 每次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。</p> <p>3.需經事前審查核准後使用。</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.24.Gefitinib (如 Iressa):(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.限單獨使用於</p> <p>(1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。(100/6/1)</p> <p>(2) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1)</p> <p><u>2.使用注意事項(106/11/1)</u></p> <p>(1) <u>用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1、106/11/1)</u></p> <p>(2) 用於第二線以上用藥：<u>病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(96/11/1、100/6/1、101/10/1、<u>106/11/1</u>)</u></p> <p>(3) <u>每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。(101/5/1、<u>106/11/1</u>)</u></p> <p>(4)本藥品與 erlotinib(如 Tarceva)及 afatinib(如 Giotrif)不得併用。(96/8/1、103/5/1)</p>	<p>9.24.Gefitinib (如 Iressa):(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1) <u>附表九之一</u></p> <p>1.限單獨使用於</p> <p>(1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。(100/6/1)</p> <p>(2) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1)</p> <p>2.需經事前審查核准後使用使用於：</p> <p>(1) 用於第一線用藥：<u>檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1)</u></p> <p>(2) 用於第二線以上用藥：<u>檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(96/11/1、100/6/1、101/10/1)</u></p> <p>(3) <u>每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估療效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)。(101/5/1)。</u></p> <p>2.醫師每次開藥以 4 週為限。(101/10/1)</p> <p><u>3.本藥品與 erlotinib(如 Tarceva)及 afatinib(如 Giotrif)不得併用。(96/8/1、103/5/1)</u></p>
<p>9.26.Pemetrexed (如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.限用於</p> <p>(1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</p> <p>(2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1)</p> <p>(3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。(98/9/1)</p> <p><u>2.每 4 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(103/4/1、103/9/1、<u>106/11/1</u>)</u></p>	<p>9.26.Pemetrexed (如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1) <u>附表八之三</u></p> <p>1.限用於</p> <p>(1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</p> <p>(2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1)</p> <p>(3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。(98/9/1)</p> <p><u>2.需經事前審查核准後，初次申請以 6 個療程為限，續用應每 4 個療程評估一次，如有發現病情惡化，應即停止使用。(103/4/1、103/9/1)</u></p>
<p>9.29.Erlotinib (如 Tarceva)：(96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.限單獨使用於</p> <p>(1)適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療</p>	<p>9.29.Erlotinib (如 Tarceva)：(96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1) <u>附表九之二</u></p> <p>1.限單獨使用於</p> <p>(1)適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>(102/11/1)。</p> <p>(2)已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)</p> <p>(2)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1)</p> <p>(4)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。</p> <p><u>2.使用注意事項(106/11/1)</u></p> <p>(1)用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：<u>病歷應留存</u>確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。(102/4/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>(2)用於第二線用藥：<u>病歷應留存</u>確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>(3)用於第三線用藥：<u>病歷應留存</u>確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum(cisplatin 或 carboplatin)與 taxane (paclitaxel 或 docetaxel)治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>(4)<u>每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)</u>。(101/5/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>(5)本藥品與 gefitinib(如 Iressa)及 afatinib(如 Giotrif)不得併用。(103/5/1)</p> <p>備註:(略)</p>	<p>(102/11/1)。</p> <p>(2)已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)</p> <p>(2)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1)</p> <p>(4)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用，若經事前審查核准，因臨床治療需轉換成份不同含量品項，得經報備後依臨床狀況轉換使用，惟總使用期限不得超過該次申請事前審查之療程期限。(97/6/1)</p> <p>(1)用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：<u>檢具</u>確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。(102/4/1)</p> <p>(2)用於第二線用藥：<u>檢具</u>確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)</p> <p>(3)用於第三線用藥：<u>檢具</u>確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum (cisplatin 或 carboplatin) 與 taxanes (paclitaxel 或 docetaxel) 治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)</p> <p>(4)<u>每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)</u>。(101/5/1)</p> <p>3.醫師每次開藥以 4 週為限。(101/10/1)</p> <p>4.本藥品與 gefitinib(如 Iressa)及 afatinib(如 Giotrif)不得併用。(103/5/1)</p> <p>備註:(略)</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.43.Lenalidomide (如 Revlimid)：(101/12/1、106/10/1)</p> <p>1.與 dexamethasone 合併使用於先前已接受少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。</p> <p>(1)每人以 <u>18</u> 個療程為上限(每療程為 4 週)。 <u>(106/10/1)</u></p> <p>(2)~(3) (略)</p> <p>2.~3. (略)</p>	<p>9.43.Lenalidomide (如 Revlimid)：(101/12/1)</p> <p>1.與 dexamethasone 合併使用於先前已接受少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。</p> <p>(1)每人以 12 個療程為上限(每療程為 4 週)。</p> <p>(2)~(3) (略)</p> <p>2.~3. (略)</p>
<p>9.45.Afatinib (如 Giotrif)：(103/5/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.限單獨使用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性(即第ⅢB 期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。</p> <p>2.使用注意事項(106/11/1)</p> <p><u>(1)病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。</u></p> <p><u>(2)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。(106/11/1)</u></p> <p><u>(3)使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</u></p> <p><u>(4)本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 及 erlotinib(如 Tarceva) 不得併用。</u></p>	<p>9.45.Afatinib (如 Giotrif)：(103/5/1)</p> <p>1.限單獨使用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性(即第ⅢB 期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用，若經事前審查核准，因臨床治療需轉換同成分不同含量品項，得經報備後依臨床狀況轉換使用，惟總使用期限不得超過該次申請事前審查之療程期限。</p> <p>(1)檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。</p> <p>(2)每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)。</p> <p>3.使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</p> <p>4.醫師每次開藥以 4 週為限。</p> <p>5.本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 及 erlotinib(如 Tarceva)不得併用。</p>
<p>9.47.lapatinib (如 Tykerb)：(103/9/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline,taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現(<u>IHC 3+ 或 FISH+</u>)患者。</p> <p><u>2.每 3 個月需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)</u></p>	<p>9.47.lapatinib (如 Tykerb)：(103/9/1)</p> <p>1.與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline,taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現患者。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限。再申請應檢附前次治療結果評估資料。</p>
<p>9.48.Eribulin (如 Halaven)：(103/12/1、<u>106/11/1</u>)</p> <p>1.用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</p> <p><u>2.每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)</u></p>	<p>9.48.Eribulin (如 Halaven)：(103/12/1)</p> <p>1.用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。</p>
<p>9.50.Crizotinib (如 Xalkori) (104/9/1、106/11/1)</p> <p>1.適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。 <u>(106/11/1)</u></p> <p>2.符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態(brain stabilized)始得使用。 腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀</p>	<p>9.50.Crizotinib (如 Xalkori) (104/9/1)：</p> <p>1.適用於已接受一種含 platinum 類第一線化學治療失敗之 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。</p> <p>2.符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態(brain stabilized)始得使用。</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>(Asymptomatic brain metastases)或有腦轉移之臨床症狀 (Symptomatic brain metastases)經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人(類固醇劑量穩定)」。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用: (1)~(3)(略)</p>	<p>腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀 (Asymptomatic brain metastases)或有腦轉移之臨床症狀 (Symptomatic brain metastases)經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人(類固醇劑量穩定)」。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用: (1)~(3)(略)</p>
<p>9.59. Ceritinib(如 Zykadia) (106/9/1、106/11/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 須經事前審查核准後使用。 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。 <u>除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，ceritinib 與 alectinib 不得互換。</u> (106/11/1) 	<p>9.59.Ceritinib (如 Zykadia): (106/9/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> Ceritinib 適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 須經事前審查核准後使用。 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。
<p>9.60. Alectinib (如 Alecensa)(106/11/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。</u> <u>須經事前審查核准後使用。</u> <u>每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。</u> <u>除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，alectinib 與 ceritinib 不得互換。</u> 	(無)
<p>9.61. Ibrutinib (如 Imbruvica) : (106/11/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</u> <u>需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</u> <u>若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</u> <u>每位病人限給付 13 個月。</u> 	(無)
<p>9.61. Ibrutinib (如 Imbruvica) : (106/11/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</u> <u>需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</u> <u>若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</u> <u>每位病人限給付 13 個月。</u> 	(無)

全民健康保險藥品給付規定修正規定（下列自106年12月生效）

第1節 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

修訂後給付規定	原給付規定
<p>1.1.5. 非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品，<u>屬下列成分之口服製劑</u>：celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide (90/7/1、97/9/1)、etoricoxib (96/1/1、99/10/1)、含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑(101/10/1) <u>(106/12/1)</u></p> <p>1. 本類製劑之使用需符合下列條件之一者(99/10/1)：</p> <p>(1) 年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。<u>(celecoxib 可用於年齡大於等於五十歲之骨關節炎病患) (106/12/1)</u></p> <p>(2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癱性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。</p> <p>(3) 合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者 (97/2/1)。</p> <p>(4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。</p> <p>(5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。</p> <p>(6) 同時併有抗凝血劑者。</p> <p>(7) 肝硬化患者。</p> <p>2.~4. (略)</p>	<p>1.1.5. 非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品 (如 celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide) (90/7/1、97/9/1) etoricoxib (96/1/1、99/10/1)、含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑(101/10/1)</p> <p>1. 本類製劑之使用需符合下列條件之一者 (99/10/1)：</p> <p>(1) 年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。</p> <p>(2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癱性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。</p> <p>(3) 合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者 (97/2/1)。</p> <p>(4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。</p> <p>(5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。</p> <p>(6) 同時併有抗凝血劑者。</p> <p>(7) 肝硬化患者。</p> <p>2.~4. (略)</p>

第4節 血液治療藥物 Hematological drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1、106/9/1、<u>106/12/1</u>)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：</p> <p>1. 略。</p> <p>2. 需要時治療(on demand therapy)：適用一般型血友病病人，<u>一般型製劑及長效型製劑(如 Eloctate) 建議劑量均</u>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。<u>(106/9/1、106/12/1)</u></p> <p>3. 預防性治療(primary prophylaxis)：限嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。</p> <p>(1) 嚴重 A 型血友病病人：</p> <p><u>I. 一般型製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。(106/12/1)</u></p> <p><u>II. 長效型製劑(如 Eloctate)：(106/12/1)</u></p> <p><u>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。(106/9/1、106/12/1)</u></p> <p><u>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。(106/12/1)</u></p> <p><u>iii. 若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。(106/12/1)</u></p> <p>(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。</p> <p>(3) <u>一般型製劑及長效型製劑施行</u>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)</p>	<p>4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1、106/9/1)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：</p> <p>1. 略。</p> <p>2. 需要時治療(on demand therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量如附表十八之三—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。長效型藥品之劑量依仿單調整。(106/9/1)</p> <p>3. 預防性治療(primary prophylaxis)：限嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。</p> <p>(1) 嚴重 A 型血友病病人：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg，或每 3-5 天注射 25-65 IU/kg。(106/9/1)。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 接受預防性治療期間，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 1IU/dL，得再調整劑量。</p>

level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量。 (106/12/1) (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)如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則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，則可重新使用「預防性」治療。
--	--

第 5 節 激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

修正後給付規定	原給付規定
5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) (101/3/1、101/5/1、102/2/1、102/8/1、103/2/1、103/10/1、104/8/1、 106/12/1) 1.藥品種類 (1)~(3)(略) 2.使用規定 (1)限用於停經後婦女 (alendronate、zoledronate、denosumab 及 risedronate 35mg 亦可使用於男性， risedronate 150mg 不可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score $\leq -2.5SD$) 引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症(osteopenia)(經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。(101/5/1、102/8/1、103/10/1、104/8/1、 106/12/1) (2)治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 (3)使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清 creatinine 濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。	5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) (101/3/1、101/5/1、102/2/1、102/8/1、103/2/1、103/10/1、104/8/1) 1.藥品種類 (1)~(3)(略) 2.使用規定 (1)限用於停經後婦女 (alendronate、zoledronate、denosumab 及 risedronate 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score $\leq -2.5SD$) 引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症(osteopenia)(經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。(101/5/1、102/8/1、103/10/1、104/8/1) (2)治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 (3)使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清 creatinine 濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。

第 7 節 腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

修正後給付規定	原給付規定
7.1.消化性潰瘍用藥： 1.藥品種類：(略) 2.使用規定： (106/12/1) (1)~(12)略 (13)腦性麻痺、先天性心臟病、消化道畸形及其他有施行胃鏡檢查困難之兒科病患有消化道出血、消化性潰瘍、逆流性食道炎者，可使用消化性潰瘍用藥六個月。上述病人若經上消化道 X 光攝影或經食道酸鹼度測定為重度逆流者，得經兒科消化醫學次專科醫師確認後長期使用消化性潰瘍用藥一年。(106/12/1) 備註： 1.(略) 2.(略)	7.1.消化性潰瘍用藥： 1.藥品種類：(略) 2.使用規定： (1)~(12)略 備註： 1.(略) 2.(略)

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)、 certolizumab (Cimzia) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、	8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、

修正後給付規定	原給付規定
<p>101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1：成人治療部分</p> <p>1.~5.(略)</p> <p>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。</p> <p>(1)~(3)(略)</p> <p>(4)需排除使用的情形(93/9/1、106/11/1)</p> <p>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)：</p> <p>I.懷孕或正在授乳的婦女(certolizumab除外)(106/11/1)</p> <p>II.~V.(略)</p> <p>7.~9.(略)</p> <p>附表十三：(略)</p> <p>附表十四：(略)</p> <p>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)</p>	<p>102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1)：成人治療部分</p> <p>1.~5.(略)</p> <p>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。</p> <p>(1)~(3)(略)</p> <p>(4)需排除使用的情形(93/9/1)</p> <p>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)：</p> <p>I.懷孕或正在授乳的婦女</p> <p>II.~V.(略)</p> <p>7.~9.(略)</p> <p>附表十三：(略)</p> <p>附表十四：(略)</p> <p>附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用 etanercept/adalimumab/golimumab/abatacept/tocilizumab/tofacitinib 申請表</p>

第 14 節 眼科製劑 Ophthalmic preparations

修正後給付規定	原給付規定
<p>14.9.2.新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents)：</p> <p>Verteporfin(如 Visudyne)及 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)(附表二十九)</p> <p>本類藥品使用須符合下列條件：</p> <p>1.未曾申請給付本類藥品者。</p> <p>2.須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3.限眼科專科醫師施行。</p> <p>4.已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。</p> <p>5.依疾病別另規定如下：</p> <p>(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)：(略)</p> <p>(2)糖尿病引起黃斑部水腫(dia-betic macular edema, DME)之病變：(略)</p> <p>(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)</p> <p>I.限 verteporfin、aflibercept 及 ranibizumab 擇一申請。(106/12/1)</p> <p>II.Verteporfin 病灶限位於大血管弓內(major vessels archade)。</p> <p>III.Verteporfin 每次申請給付 1 支，每次治療間隔至少</p>	<p>14.9.2.新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents)：</p> <p>Verteporfin(如 Visudyne)及 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)(附表二十九)</p> <p>本類藥品使用須符合下列條件：</p> <p>1.未曾申請給付本類藥品者。</p> <p>2.須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3.限眼科專科醫師施行。</p> <p>4.已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。</p> <p>5.依疾病別另規定如下：</p> <p>(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)：(略)</p> <p>(2)糖尿病引起黃斑部水腫(dia-betic macular edema, DME)之病變：(略)</p> <p>(3)多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)之用藥：(104/5/1、105/11/1、105/12/1)</p> <p>I.限 verteporfin 及 aflibercept 擇一申請。</p> <p>II.Verteporfin 病灶限位於大血管弓內(major vessels archade)。</p>

修正後給付規定	原給付規定
<p>3 個月，每人每眼給付以 3 次為上限；aflibercept 及 ranibizumab 第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限。須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(106/12/1)</p> <p>IV.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。</p> <p>(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)</p> <p>I.限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者。</p> <p>II.限 18 歲以上患者。</p> <p>III.中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≥ 300μm。</p> <p>IV.第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(105/12/1)</p> <p>(5)病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：(略)</p> <p><u>(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)</u></p> <p><u>I.限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請。</u></p> <p><u>II.限 18 歲以上患者。</u></p> <p><u>III.中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≥ 300μm。</u></p> <p><u>IV.第一次申請時以3支為限，每眼最多給付7支，須第一次申請核准後5年內使用完畢。</u></p>	<p>III.Verteporfin 每次申請給付 1 支，每次治療間隔至少 3 個月，每人每眼給付以 3 次為上限；aflibercept 第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限。須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。</p> <p>IV.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。</p> <p>(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)</p> <p>I.限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者。</p> <p>II.限 18 歲以上患者。</p> <p>III.中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)≥ 300μm。</p> <p>IV.第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(105/12/1)</p> <p>(5)病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：(略)</p> <p>(6)(無)</p>

備註：劃線部份為新修訂之規定。

藥物安全資訊—行政院衛生福利部食品藥物管理署公告

轉知公告（一）含 tramadol 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜【發布日期：2016-9-12】

公告事項內容如下：

- 一、因含 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高，故本部依據藥事法第 48 條重新評估其使用於兒童之臨床效益及風險。
- 二、經本部彙整國內外相關資料及臨床相關文獻進行整體性評估，建議含 tramadol 成分藥品之使用原則如下：
 1. 應謹慎使用於未滿 12 歲兒童，當臨床效益大於風險時，方可考慮使用。
 2. 應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
 3. 應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。

4. 用藥期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

本院含此成分之品項包括：APO-TRAMADOL/ACET TAB 37.5 MG/325 MG, TRACETON FC TAB 37.5 MG/325 MG, TRAMACET FC TAB 37.5 MG/325 MG, TRAMAL CAP 50 MG, TRAMAL INJ 50 MG/ML 2 ML, TRAMTOR INJ 50 MG/ML 2 ML, ULTRACET TAB 37.5 MG/325 MG, WONTRAN ER TAB 75 MG/650 MG

轉知公告（二）Sodium polystyrene sulfonate成分藥品安全資訊【發布日期：2016-9-29】

公告事項內容如下：

含SPS成分治療高鉀血症藥品與其他口服藥品同時服用，可能會與其他口服藥品產生結合作用，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低。

1. 經體外研究結果顯示，含SPS成分藥品與經常和該成分藥品併用的口服藥品，例如：高血壓藥-amlodipine及metoprolol、抗生素-amoxicillin、利尿劑-furosemide、抗癲癇藥-phenytoin、抗凝血劑-warfarin等，均會產生顯著的結合作用，推論含SPS成分藥品也可能與許多其他口服藥品結合，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低之風險。
2. 故依據含SPS成分藥品與其他口服藥品之預估胃排空時間，建議含SPS成分藥品應與其他口服藥品間隔至少3小時服用，如患有胃輕癱或其他延遲胃排空之疾病，則服用間隔應延長至6小時，以降低該風險。

醫療人員應注意事項：

處方含SPS成分藥品時，應提醒病人該藥品應與其他口服藥品間隔至少3小時服用，如病人患有胃輕癱或其他延遲胃排空之疾病，則服用間隔應延長至6小時。

病人應注意事項：

1. 含SPS成分藥品應與其他處方或非處方之口服藥品間隔至少3小時服用。
2. 若有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

轉知公告（三）Valproate相關成分藥品安全資訊【發布日期：2016-9-29】

公告事項內容如下：歐洲醫藥管理局（EMA）於2014年經評估認為母體孕期暴露於valproate相關成分藥品的嬰孩有發生畸胎或發展異常等風險，故採取加強警語及限縮使用等風險管理措施。現法國醫藥監管單位（ANSM）請EMA評估目前風險管理措施的成效，並衡量是否需採取更進一步之作

為。

醫療人員應注意事項：

1. Valproate相關成分藥品使用於孕婦，可能會導致重大先天性畸形，特別是神經管畸形，且可能會導致胎兒智商下降。
2. Valproate相關成分藥品禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦僅限用於無法以其他藥物控制症狀，或有其它原因無法使用其他藥物治療之情形，且處方藥品前應詳細告知病人於懷孕期間使用該藥品的相關風險。
3. 醫師處方該類成分藥品於正值生育年齡之女性病人前，應確定病人並未懷孕，並告知在用藥期間應有效避孕。
4. 對於有計劃懷孕的婦女，應告知使用該藥品之風險與治療效益，並考慮使用其他替代療法。
5. 對於使用該藥之女性病人及進入青春期中童，須定期追蹤治療情形，並評估使用該藥之臨床效益。

病人應注意事項：

1. 未與醫師諮詢前，請勿自行停用valproate相關成分藥品，以避免造成對您或胎兒之傷害。
2. 正值生育年齡之女性病人，應諮詢專業醫療人員，採行有效之避孕措施。如發現可能懷孕或計畫懷孕，請立即告知您的醫師。您的醫師將會重新評估對您的治療。
3. 如您對您的治療計畫或避孕措施有疑問，請諮詢您的醫師或藥師。

本院含此成分之品項包括：DEPAKINE CHRONO FC TAB 500 MG, DEPAKINE EC TAB 200 MG, DEPAKINE INJ 400 MG, DEPAKINE ORAL SOLN 200 MG/ML 40 ML, DEPAVENT INJ 100 MG/ML 4 ML, HECALIS SOLN 200 MG/ML 40 ML

轉知公告（四）Vancomycin成分注射劑藥品安全資訊【發布日期：2016-9-29】

公告事項內容如下：

1. 美國FDA曾接獲數十件白內障手術結束時於眼內注射含vancomycin成分注射劑藥品後，發生出血性阻塞性視網膜血管炎（hemorrhagic occlusive retinal vasculitis，HORV）之通報案例。
2. HORV之臨床症狀包括：延遲發作（可長達3週）的突發性無痛的視力下降、眼內炎、視網膜內出血、視網膜血管炎、視網膜血管阻塞及視網膜缺血。如將含vancomycin成分注射劑藥品以眼內注射於雙眼，可能因HORV而導致失明。

3. 美國FDA提醒，許多眼科醫生會在白內障手術時以眼內注射含vancomycin成分注射劑藥品來預防術後眼內炎（postoperative endophthalmitis），惟目前並無充分的研究證明該用法之安全性及有效性，目前亦未核准含vancomycin成分注射劑藥品用於眼內注射。
4. 美國FDA不建議含vancomycin成分注射劑藥品單獨使用或混合其他藥物調製使用於眼內注射來預防白內障手術之術後眼內炎

醫療人員應注意事項：

1. 含vancomycin成分注射劑藥品並未核准用於眼內注射，亦未核准用於預防眼內炎，白內障手術期間或術後於眼前房內或玻璃體內注射含vancomycin成分注射劑藥品，可能引起罕見但可能造成永久性視力喪失的HORV。
2. 目前並無充分的研究證明於眼前房內或玻璃體內注射含vancomycin成分注射劑藥品之安全性及有效性。

病人應注意事項：如於白內障手術後發生眼睛不適，應立即告知醫療人員或盡速就醫。

本院含此成分之品項包括： U-VANCO INJ 1 G, U-VANCO INJ 500 MG, VANCOMYCIN INJ 1 G

轉知公告（五）公告含gadolinium類成分顯影劑藥品可能會蓄積於腦部之安全性再評估結果相關事宜【發布日期：2016-11-23】

公告事項內容如下：

- 一、含gadolinium成分顯影劑可能會蓄積於腦部，故本部依據藥事法第48條重新評估其使用之臨床效益及風險。
- 二、經本部彙整國內外相關資料及臨床相關文獻進行整體性評估，評估結果如下：
 1. 依現有資料尚無法認定該類藥品蓄積於腦部具有危害情形，且臨床仍有使用之必要，故暫不限縮該類藥品之使用。
 2. 惟該類藥品，不論線性或環狀結構成分皆可能會蓄積於腦部，故使用前應審慎評估病人使用之臨床效益及風險，並使用最低有效劑量。

本院含此成分之品項包括：DOTAREM INJ 20 ML

專題：PCSK9 抑制劑在家族性高膽固醇血症治療中扮演的角色

文/呂文廷藥師

前言

高血脂症，顧名思義是指血液裡的脂肪含量過高。而人體內的血液脂肪包含膽固醇（cholesterol）、三酸甘油酯（triacylglycerol，簡稱 TG）與磷脂質（phospholipids）。膽固醇為構成細胞膜、合成固醇類荷爾蒙與膽酸的主要成分；三酸甘油酯具有儲存能量的功能；磷脂質是生理訊息傳導的重要媒介。

膽固醇的分類，大致上可分為低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）及高密度脂蛋白膽固醇（HDL-C）兩種。由於低密度脂蛋白膽固醇會附著在血管壁上，過量時容易發生心血管疾病，故俗稱為壞的膽固醇；而高密度脂蛋白膽固醇會將膽固醇從周邊組織運送回肝臟代謝儲存，所以又稱為好的膽固醇。

一般情況下，LDL-C 小於 130 mg/dL 為正常值，糖尿病患者須控制在 100 mg/dL 以下，而心血管疾病的病人更需將 LDL-C 控制在 70 mg/dL 以下。而 HDL-C 方面，男性維持在 40mg/dL 以上為正常值，女性則是 60mg/dL 以上。

家族性高膽固醇血症（Familial Hypercholesterolemia, FH）

家族性高膽固醇血症（familial hypercholesterolemia）是一種遺傳性疾病，成因是由於病人的基因出現缺陷，無法自行合成低密度脂蛋白膽固醇受器（LDL receptor），造成無法從血液中清除本身的低密度脂蛋白膽固醇。FH 在診斷上可分為異合子家族性高膽固醇血症（Heterozygous FH, HeFH）和同合子家族性高膽固醇血症（Homozygous FH, HoFH），HeFH 發生率約為 1/200，病人血漿中的總膽固醇（Total cholesterol; TC）約為 350~500 mg/dL，LDL-C 濃度約為 200~400 mg/dL；HoFH 發生率約 1/1,000,000，此類病人血漿中的 TC 可能高達 650~1000 mg/dL，而 LDL-C 可能大於 600 mg/dL。

影響膽固醇的基因

目前已知與調控膽固醇直接相關的基因主要有四個：一、低密度脂蛋白膽固醇接受器基因（Low density lipoprotein receptor gene, LDL-R gene）；二、表面脂蛋白 B-100 基因（Apolipoprotein B-100 gene, ApoB-100 gene）；三、PCSK-9 基因（Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene, PCSK9 gene）及四、低密度脂蛋白膽固醇受體銜接蛋白-1（LDL receptor adaptor protein-1, LDLRAP1 gene）。

臨床上有一部份病人雖出現典型家族性高膽固醇血症的症狀，但檢查其 LDL-R 基因或 ApoB-100 基因，卻找不出任何突變的證據，因此，科學界懷疑應該有其他的基因缺陷造成了家族性高膽固醇。直到 2003 年，科學界才找出並證實 PCSK-9 基因的突變的確也可導致典型家族性高膽固醇的臨床表現。

新一類機轉的藥品-PCSK9 抑制劑

PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 在肝細胞中製造，以非活化的方式存在，釋放到血液後則會形成活化態，進而與 LDL 受體結合。PCSK9 與 LDL 受體結合後，透過細胞內噬作用而進入肝細胞，並經過一連串的反应，使得肝細胞上表現的 LDL 受體減少，在這種情況下，血液中的 LDL-C 無法與足夠數量的 LDL 受體結合，是造成血液中 LDL-C 居高不下的主要原因。

新一代降血脂藥 PCSK9 抑制劑，屬於單株抗體，可讓 PCSK9 活性被抑制，使 LDL 受體能夠返回細胞表面被利用，進而達到降低血液中 LDL-C 的效果。

已上市的 PCSK9 抑制劑 (臺灣)

商品名	Praluent (保脂通注射劑)	Repatha (瑞百安注射液)
學名	alirocumab	evolocumab
FDA 核准上市	2015 年 7 月 24 日	2015 年 8 月 27 日
許可證字號	衛部菌疫輸字第 001038 號 106/02/09	衛部菌疫輸字第 001033 號 105/12/02
適應症	<ul style="list-style-type: none"> 對於已接受最高耐受劑量 statin，但低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或動脈粥狀硬化心血管疾病 (clinical ASCVD) 之成人患者，可作為飲食外的輔助治療。 對 statin 不耐受或禁用 statin 之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性) 或混合型血脂異常之成人患者，可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。 	
使用方式	每兩週皮下注射 75-150 mg	每兩週皮下注射 140 mg 或每四週皮下注射 420 mg
臨床試驗案	ODYSSEY	PROFICIO
藥物動力學	<ul style="list-style-type: none"> Alirocumab 50 mg~300 mg 皮下注射給藥後，達到最高血清濃度的中位時間為 3-7 天。 	<ul style="list-style-type: none"> 健康成人單次皮下注射給予 evolocumab 140 mg 或 420 mg 之後，會在 3 至 4 天內達到中位數最

	<ul style="list-style-type: none"> • 絕對生體可用率大約為 85%。 • 穩定狀態的半衰期中位數為 17-20 天。當併用 statin 時，alirocumab 的半衰期中位數為 12 天。 	<p>高血清濃度。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 絕對生體可用率為 72%。 • 估計有效半衰期為 11 至 17 天。
不良反應	<ul style="list-style-type: none"> • 局部注射部位反應（紅斑/發紅、搔癢、腫脹、疼痛/壓痛）、上呼吸道徵兆（口咽疼痛、流鼻水、打噴嚏）與症狀，以及搔癢。 （常見：$\geq 1/100 \sim < 1/10$） • 全身性過敏反應，包括搔癢，以及罕見但有時嚴重的過敏反應，如過敏（hypersensitivity）、錢幣狀濕疹、蕁麻疹及過敏性血管炎 （罕見：$\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$） 	<ul style="list-style-type: none"> • 最常通報的藥物不良反應為鼻咽炎（4.8%）、上呼吸道感染（3.2%）、背痛（3.1%）、關節疼痛（2.2%）、流行性感冒（2.3%）、噁心（2.1%）。 • 不常見：蕁麻疹
兒童族群	尚未確立	

Alirocumab 的臨床研究

ODYSSEY FH I and FH II 試驗收納了 735 例異合子家族性高膽固醇血症、已服用最大耐受劑量的 statin、但 LDL-C 沒有達到小於 70 mg/dL（有心血管疾病）或小於 100 mg/dL（沒有心血管疾病家族史）的病人，隨機分到兩週一次 alicumab 75 mg 治療組和安慰劑組，如用藥八週後，病人的 LDL-C 仍大於 70 mg/dL，則將 alicumab 加量至每兩週一次 150 mg。ODYSSEY FHI 結果顯示 alicumab 組與安慰劑組相比，在 24 週時，LDL-C 濃度變化百分率分別為-48.8% 和 9.1%（ $P < 0.0001$ ），ODYSSEY FHII 的結果則是-48.7% 和 2.8%（ $P < 0.0001$ ）。最主要的不良反應事件為注射部位反應，發生機率方面，alicumab 組與安慰劑組相比，ODYSSEY FHI 為 12.4% 和 11%，ODYSSEY FHII 則為 11.4% 和 7.4%²。

ODYSSEY Long-Term 試驗收納了 2341 例異合子家族性高膽固醇血症或有高危心血管疾病風險、已服用最大耐受劑量的 statin、但 LDL-C 仍大於 70 mg/dL 的病人，試驗人數以 2:1 的比例，隨機分為實驗組（alicumab 150 mg）及對照組（安慰劑）。結果顯示 alicumab 組與安慰劑組相比，在 24 週時，LDL-C 濃度變化百分率分別為-61.0% 和 0.8%（ $P < 0.001$ ）。不良反應方面，兩組發生任何不良事件比率是相似的（實驗組 81.0%，對照組 82.5%），而注射部位不良反

應則為實驗組發生機率較高（實驗組 5.9%，對照組 4.2%）³。

Evolocumab 的臨床研究

FOURIER 是一個為期五年，收納 27564 例受試者的試驗，全數受試者均接受有效劑量 statin（≥20 mg 的 Atorvastatin 或等同強度的其它 statin）治療。將受試者隨機分為兩組，一組投予每兩週一次 140 mg evolocumab 或每四週一次 420 mg evolocumab（13784 例），另一組投予安慰劑治療（13780 例）。在 48 週時，evolocumab 組 LDL-C 濃度變化百分率為-59%，且持續整個試驗全程，平均降低至 30 mg/dL。主要複合終點（心血管死亡、心肌梗塞、中風、因不穩定性心絞痛住院、冠脈動脈血管重建）降低 15%；關鍵性二級終點（心血管死亡、心肌梗塞、中風）降低 20%，均達統計學顯著性。不良反應方面，兩組發生任何不良事件比率皆為 77.4%，而注射部位不良反應則為 evolocumab 組發生機率較高，為 2.1%，而安慰劑組為 1.6%⁴。

總結

從目前的臨床研究看來，對於某些特殊族群的病人，例如 FH 或是已經服用 statin 到了最大耐受劑量卻還是無法達到治療目標的病人，PCSK9 抑制劑的確展現了相當優異的臨床療效，亦提供了傳統療法之外的另一項選擇，但由於 PCSK9 抑制劑的價格昂貴，以及其為皮下注射劑型等原因，短期內還無法替代 statin 在降血脂治療方面的地位，並且醫療界對於這樣一個治療高血指的新藥，尚需要更長時間、更大型的臨床研究，方能佐證 PCSK9 抑制劑在有效性及安全性方面的表現。

參考資料

1. 台灣血脂異常防治共識節錄-家族性高膽固醇血症之診斷與治療（2014 年版）
中華民國血脂及動脈硬化學會
2. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II :78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2996-3003.
3. Jennifer G Robinson, Michel Farnier, Michel Farnier, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.

