



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 14, No. 05

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2023 年 10月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)	p.02
醫藥專欄：用於慢性咳嗽治療之新藥探討 Gefapixant	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)

沈逸婷 藥師 撰稿

前言

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是慢性腎臟疾病 (chronic kidney disease, CKD) 的重要危險因子，臨床上若糖尿病人尿液微白蛋白 UACR \geq 30mg/g 或腎絲球過濾率 eGFR $<$ 60 mL/min/1.73m²，且無其他原發性腎臟疾病，就可以診斷為糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)。臺灣健保資料庫研究報告指出我國糖尿病之 DKD 的盛行率從 2000 年的 13.32%，逐年上升至 2009 年的 15.42%，約有 20-40% 的 DM 患者發生 DKD，且 DKD 是造成末期腎病變 (End-Stage Renal Disease, ESRD) 和血液透析之主要原因^[1]。DKD 患者也有較高的心血管疾病風險。

治療

DKD 的治療主要在積極控制血壓、血脂、血糖，並調整生活型態，如戒菸、減重和運動，用以降低糖尿病腎病變的風險或減緩其惡化。三高的控制目標和建議藥品如表一。對於嚴重白蛋白尿患者 (白蛋白尿 $>$ 300mg/d) 則建議再選用 ACEi/ARB 類至最大極量。第二型 DM 之 DKD 患者則建議選用 SGLT2i 和 finerenone 藥品治療^[2]。

表一 DKD 患者三高控制目標值和建議藥品

DKD 患者	治療目標	建議選用藥品
血壓	BP $<$ 130/80 mm Hg	ACEi or ARB
血脂	LDL $<$ 70 mg/dL	Statins
血糖	HbA1C $<$ 7%	SGLT2i or GLP-1 RA

ACEi: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor

ARB: angiotensin receptor blocker

SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor

GLP-1 RA: glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists

ACEi/ARB 類藥品

對於嚴重白蛋白尿患者，強化降壓可以減緩 DKD 的進展。建議使用 ACEi 或 ARB 藥品至最大極量，院內可使用的藥品如表二。統合分析指出使用 ACEi 或 ARB 所提供的腎臟保護包括可以下降 49% ESRD 和肌酸酐倍增的風險。使用 ACEi 或 ARB 可以減少 42% 心血管事件的風險^[3]。

大多數 DKD 患者需要兩種降血壓藥品才能達到治療目標，在一般的情況下首選



ACEi 或 ARB 再合併鈣離子阻斷劑藥品使用，如 amlodipine、nifedipine。對於 CKD 患者合併使用 ACEi、ARB 或直接腎素抑制劑只能帶來短期減少蛋白尿的效果，無法提供長期的腎臟與心血管保護，卻反而增加高血鉀與急性腎損傷的風險^[2]。因此，DKD 患者不應使用 ACEi 和 ARB 合併治療。

先前的隨機臨床試驗分析發現晚上服用高血壓藥物比早上服用更有益處，但這些結果並未在後續試驗中得到重現。因此不建議在睡前優先使用抗高血壓藥物^[4]。

表二 院內 ACEi/ARB 類單方藥品和建議劑量

Drug	Dosage	Target dose	Max dose	Dose adjustment (eGFR ml/min/1.73m ²)
ACEi				
Captopril	25mg/tab	25mg TID	50mg TID	eGFR 10-50: 75% of normal dose BID eGFR<10:50% of normal dose QD
Imidapril	5mg/tab	5-10mg QD	20mg QD (Elderly 10mg QD)	eGFR<30:half dose
Ramipril	10mg/tab	1.25-2.5mg QD	10mg QD	eGFR<15: max dose=5mg QD
ARB				
Candesartan	8mg/tab	8mg QD	32mg QD	eGFR<30:max dose=16mg QD
Irbesartan	300mg/tab	150mg QD	300mg QD	No dosage adjustment
Valsartan	160mg/tab	40-80mg BID	160mg BID	No dosage adjustment

SGLT2i 類藥品

SGLT2i 類藥品包含 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin 和 ertugliflozin。目前僅 ertugliflozin 尚未取得 DKD 適應症。在腎臟保護機制方面，SGLT2i 除了降血糖之外，還包含了 (1) 恢復腎小管腎絲球回饋機制，(2) 減少近曲小管的負荷以及缺氧性損傷，(3) 減少腎臟間質性水腫，(4) 減少發炎反應及組織纖維化。有助於保護腎臟，減少 30-40% eGFR 下降，ESRD 發生率和腎臟相關的死亡風險^[5]。

指引建議無論血糖控制情況，在 eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m² 的第二型 DM 之 DKD 患者，建議使用 canagliflozin 100mg QD、dapagliflozin 10 mg QD 或 empagliflozin 10mg QD 治療，如使用期間 eGFR 下降至 20 mL/min/1.73m² 以下，在未進入血液透析前無須停藥^[6]。由於現行有效性和安全性的證據不足，血液透析和第一型 DM 之 DKD 患者則禁止使用 SGLT2i。而在長期禁食、手術、大量血容量流失、生殖器感染、因足部潰瘍導致下肢截肢、重大疾病和有尿路感染病史的老年女性須謹慎使用 SGLT2i^[3]。

Finerenone

Finerenone (Kerendia®) 可申達膜衣錠® 是第一個非類固醇類 (Nonsteroidal) 礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)。2022/07/01 台灣 FDA 核准用於患有第二型糖尿病 (T2D) 相關的慢性腎臟病 (CKD) 成年病人，可降低持續性腎絲球過濾率 (eGFR) 下降、末期腎病 (ESRD)、心血管死亡、非致命性心肌



梗塞以及因心衰竭住院的風險^[7]。

礦物皮質機激素醛固酮 (aldosterone) 由腎上腺皮質產生，主要的作用於礦物皮質素受體 (mineralocorticoid receptor, MR)，可調控血壓和維持水分及電解質平衡。過度活化的結果會導致腎臟傷害 (細胞外容量擴張、發炎、纖維化)，因此抑制該路徑可以改善腎功能達到延緩疾病的進展。第一代 MRA 為 spironolactone，除了作用於 MR 之外，另有抗雄性激素和活化黃體素受體的作用，適應症為利尿、高血壓、原發性醛類脂醇過多症。長期使用可能導致男性乳房增大、性功能障礙和月經不規則。第二代 MRA 則為 eplerenone，對 MR 選擇性較高因此較無賀爾蒙相關副作用，適應症為高血壓和心衰竭。finerenone 為第三代 MR，不同於 spironolactone 和 eplerenone 的類固醇結構，是 dihydropyridine 衍生物，對於 MR 選擇性更高，且高血鉀風險降低，主要適應症為第二型 DM 之 DKD。

根據臨床第三期的隨機雙盲，對照組控制，多中心的研究。FIDELIO-DKD 及 FIGARO-DKD 分別收納 5734 和 7437 位 18 歲以上第二型糖尿病腎病變患者，已經有接受最高劑量的 RAS 阻斷劑，且病患需排除高血鉀的狀況。以 1:1 形式分為實驗組和安慰劑組，整體而言 finerenone 可顯著降低腎臟複合風險 (包含腎絲球過濾率下降或是腎衰竭) 約 13-18%。降低 13% 心血管綜合事件 (12.4% vs. 14.2%; HR=0.87 [0.76-0.98])。因心衰竭而住院的風險減少 29% (3.2% vs. 4.4%; HR=0.71 [0.56-0.90])。平均使用 finerenone 治療 3.5 年，每 47 人有 1 人可獲得避免心血管綜合事件發生的好處。在嚴重不良事件上，finerenone 組與安慰劑組整體差異不大 (31.4% vs. 33.2%)，但 finerenone 組有較高的高血鉀發生機率 (10.8% vs. 5.3%)。多數藥物造成的高血鉀只要停藥三天即可改善，只有大約 1.2-2.3% 患者可能因為反覆高血鉀需要停止用藥^[8,9]。

Finerenone 建議劑量為 eGFR 介於 25 -60 mL/min/1.73 m² 患者使用 10mg QD，eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² 患者 20mg QD。持續治療期間，如果病患 eGFR 下降至 15 mL/min/1.73m² 前可以考慮繼續治療，但應依據血鉀濃度調整治療劑量。於缺乏臨床使用經驗，ESRD (eGFR<15 mL/min/1.73m²) 患者需停用 finerenone。禁用於以下病人：1. 接受強效 CYP3A4 抑制劑併用治療，例如：itraconazole、ketoconazole、ritonavir、nelfinavir、cobicistat、clarithromycin、telithromycin、nefazodone。2. 患有腎上腺功能不全^[7]。

結論：

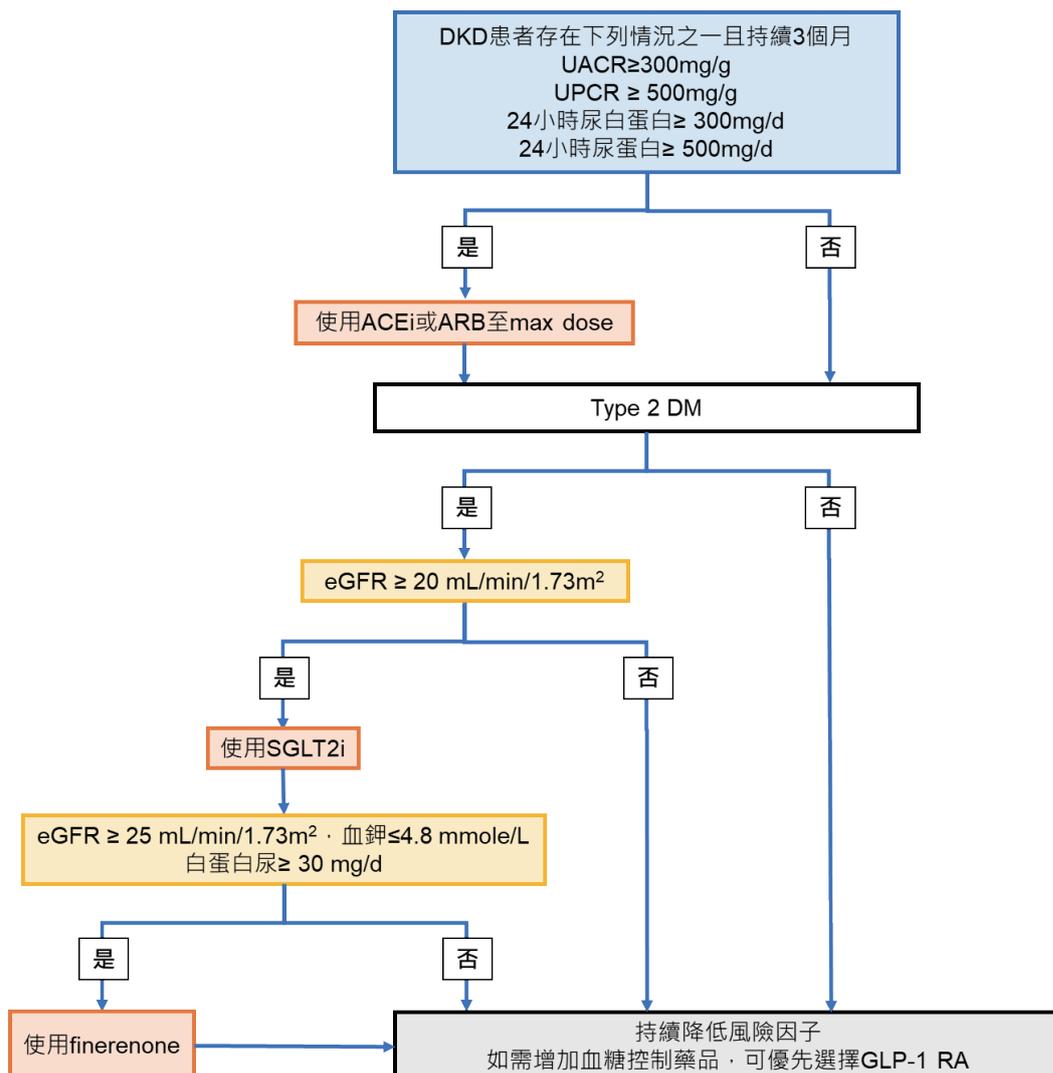
現行國際間指引治療共識如圖一，在 DKD 患者常規使用 ADEi 或 ARB 類藥品控制血壓；假如持續存在大量蛋白尿超過三個月的情況下，需將 ACEi 或 ARB 加至最大極量使用。假如患者為第二型 DM 之 DKD，eGFR≥20 ml/min/1.73m²，則使用 SGLT2i 治療。假如 eGFR≥25 ml/min/1.73m²，血鉀 ≤4.8 mmole/L，白蛋白尿 ≥30 mg/d 的情況下，還可以加上 finerenone 治療。最終都需持續降低風險因子，如減少 NSAIDs 藥品使用。



如需增加血糖控制藥品，可優先選用可以降低心血管疾病的 GLP-1 RA，如 liraglutide 或 dulaglutide^[2]。

除了上述治療藥品外，台灣慢性腎臟病臨床診療指引藥物治療中還包含了建議等級較低的 Carbon adsorbent 碳吸附劑 (Kremezin®)、pentoxifylline、酮酸療法 (Ketoanalogues of essential amino acids)。這些藥品可能會延緩其慢性腎臟病患者進展以及進入透析的時間。在須小心使用藥品方面，建議使用非類固醇抗發炎藥物 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) 需減量、縮短使用時間或避免使用，以降低發生腎損傷的風險。且使用 COX-2 專一性的 NSAIDs 與無專一性 NSAIDs 在造成急性腎損傷、胃腸道及心臟血管之風險差異不大^[3]。

DKD 患者腎功能漸進性喪失，最後發展為 ESRD。其最主要危險因素是蛋白尿增加，而 eGFR 降低和貧血也會增加風險，所以延緩蛋白尿的增加尤為重要。治療過去僅在 ACEi/ARB 臨床試驗中看到療效，後續的 SGLT2i 則提供了另一個選擇。近期 finerenone 也加入了治療蛋白尿的行列。雖現行 finerenone 尚未列入健保給付規範，相信未來列入健保給付後，可大幅提升 DKD 照護品質，降低患者進入 ESRD 時間。



圖一 DKD 患者治療流程圖^[2]



參考資料：

- 1.2019 台灣糖尿病腎臟疾病臨床照護指引，社團法人中華民國糖尿病學會 編印
- 2.Treatment of diabetic kidney disease. UpToDate. Jul 2023.
3. 台灣慢性腎臟病臨床診療指引更新版 _ 初稿，台灣腎臟醫學會 發行
- 4.Standards of Care in Diabetes—2023. American Diabetes Association
5. 慢性腎臟病照護的新里程碑 - SGLT2 抑制劑。黃騰慶和張育誌。內科學誌，2022：33：34-45
- 6.Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease：an update based on rapidly emerging new evidence.
- 7.Finerenone (Kerendia) 可申達膜衣錠 仿單
- 8.Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. George L Bakris et.al. N Engl J Med . 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
- 9.Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Bertram Pitt et.al. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.



用於慢性咳嗽治療之新藥探討 Gefapixant

李家豪 藥師 撰稿

前言

咳嗽，無疑是各年齡層病患求助於門診最常見的症狀之一。咳嗽是身體的一種防衛機制，用以排除外來異物及沾黏於呼吸道內的分泌物。造成咳嗽的原因很多，嚴重程度也不盡相同，沒有痰的咳嗽（乾咳），常見原因包括上呼吸道發炎、氣喘、心臟衰竭、胃食道逆流或異物刺激等。合併有痰的咳嗽則可能是細菌、病毒、慢性肺部疾病等造成。咳嗽也是身體出現狀況時的一種警訊，若持續時間長達三週以上仍未痊癒，且有伴隨顏色的痰液出現，甚至是血痰，都應盡速就醫。本文旨在探討用於治療慢性咳嗽之新藥 - Gefapixant。

分類及成因

根據美國胸腔醫師協會於 2006 年制訂的咳嗽治療指引，依持續時間長短可將咳嗽分作三類，如表一^[1]

表一：咳嗽分類

類型	持續時間
急性咳嗽 (Acute cough)	少於三週
亞急性咳嗽 (Subacute cough)	介於三至八週
慢性咳嗽 (Chronic cough)	長於八週

造成慢性咳嗽的成因非常多，較常見的致病成因包括 (1) 氣喘。(2) 逆流性疾病：如胃食道逆流。(3) 上呼吸道咳嗽症候群：包括鼻涕倒流、鼻咽炎、鼻竇炎。(4) 非氣喘性嗜酸性細胞性支氣管炎 (Nonasthmatic eosinophilic bronchitis)。(5) 正在服用血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)。(6) 呼吸道感染後持續性咳嗽：以黴漿菌、肺炎披衣菌、百日咳桿菌感染最為常見。(7) 其它肺部疾病^[2]。

在診斷慢性咳嗽時，需要合併多種不同的檢查方式以找出正確的成因，常見的檢查方式有肺功能檢查、痰液檢查、胸部 X 光、支氣管鏡、電腦斷層等。

藥物治療

在了解可能造成慢性咳嗽的原因之後，治療準則上最好一次選擇一種治療方法，而



不是同時採用多種治療方法。如果此種治療途徑亦不能緩解咳嗽症狀，再來判斷是否有其它可能性。通常部份病患慢性咳嗽的原因不只一個，需同時針對所有可能原因進行治療才能明顯改善，直到咳嗽症狀消失後，再來依次停止療程。

(1) 約有 25-30% 的慢性咳嗽患者（非吸煙者）是由氣喘造成。氣喘通常會有呼吸困難、喘息，但咳嗽症狀卻是獨立存在的，通稱咳嗽變異性氣喘 (cough variant asthma, CVA)。治療前應以使用支氣管擴張劑前、後的肺活量作為判定，若肺活量結果未顯示是可逆性呼吸道阻塞，也不能排除是咳嗽變異性氣喘造成，將遵循一般氣喘的治療原則。優先給予吸入性類固醇及口服的白三烯素受體拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonists, LTRAs)，並視情況給予短期的口服類固醇直到症狀緩解^[3,4]。

(2) 若為胃食道逆流造成，則是給予 PPI (Proton pump inhibitor) 以抑制胃酸的分泌，同時需改變生活型態，例如：提高枕頭高度、臥床前三個小時避免進食、戒煙、避免任何可能造成胃食道逆流的食物等^[5,6]。

(3) 上呼吸道咳嗽症候群所導致的慢性咳嗽，病因通常是來自過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻咽炎和鼻竇炎。針對過敏性鼻炎給予類固醇鼻噴劑是最有效的治療選擇。通常可以在最初幾天內就改善咳嗽症狀，使用至兩週可達到最好的效果。若為非過敏性鼻炎所導致，仍可給予類固醇鼻噴劑合併 Ipratropium 或 Azelastine 成份之鼻噴劑使用^[7,8]。

(4) 上呼吸道感染（俗稱感冒）後仍持續咳嗽不止，可能是鼻涕倒流造成，或是病毒感染使支氣管變得敏感。治療原則比照非過敏性鼻炎，可給予第一代的抗組織胺（如：Chlorpheniramine），雖然有明顯的嗜睡副作用，但止咳效果卻比第二代抗組織胺來的好^[9]。

(5) 因服用降血壓藥物 ACEI 所造成的慢性咳嗽患者，應馬上停止使用。症狀通常會在停藥後一至四週內緩解，但有時甚至會到三個月才會明顯改善。高血壓患者可選擇血管張力素第二型受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 類藥物做為替代，以減少乾咳的副作用^[10]。

(6) 常見的上呼吸道感染，如黴漿菌、肺炎披衣菌、百日咳桿菌感染，可給予 Erythromycin、Azithromycin 與 Clarithromycin 作為首選抗生素^[11]。

若檢查結果未顯示異常，且依上述的經驗性治療仍未改善，少部份人會被歸咎於患有不明原因的慢性咳嗽、神經源性咳嗽 (neurogenic cough)、咳嗽過敏症候群 (cough hypersensitivity syndrome)。對於緩解這類難治型的慢性咳嗽，某篇系統性回顧指出非藥物性的介入，如言語治療、呼吸練習、學習如何抑制咳嗽的技巧等，能有效改善嚴重咳嗽和降低頻率。此外亦可依嚴重程度給予非特異性止咳劑 (Nonspecific antitussive agents)，如 Dextromethorphan、Benzonatate，祛痰劑 Guaifenesin 和鴉片類止咳劑 Codeine^[12-16]。



新藥介紹：Gefapixant

Gefapixant 於去年一月獲得日本藥政單位「醫藥品醫療機器綜合機構」(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 核准上市，其商品名為 Lyfnua[®]，適應症為「治療難治型或原因不明的慢性咳嗽」。美國及歐盟等藥政單位正在進行新藥審查。

Gefapixant 作為新型的慢性咳嗽新藥，其藥理機轉為選擇性 P2X3 受體拮抗劑。P2X 受體為 ATP 調控三聚體離子通道 (ATP-gated trimeric ion channels)，P2X 受體一共有七種亞型 P2X1-P2X7，於體內廣泛分佈，並參與多種生理和病理反應，包括膀胱排尿、慢性疼痛、高血壓和咳嗽等。P2X3 受體分佈在呼吸道感覺神經纖維 (Vagal afferent C-fibers) 上，在呼吸道發炎、受到化學刺激的情況下，呼吸道黏膜細胞會釋放 ATP 並與 P2X3 受體結合，並進而引起咳嗽反射。Gefapixant 則是透過阻斷 ATP 的傳導並進而抑制咳嗽。

COUGH-1 和 COUGH-2 兩項試驗，是美國默克藥廠進行的跨國、隨機、雙盲、安慰劑對照的三期臨床研究，旨在評估 Gefapixant 用於降低難治型慢性咳嗽或不明原因慢性咳嗽的頻率上的有效性及安全性。此臨床試驗共有 2049 名成年受試者參與（皆被診斷為難治型慢性咳嗽或持續一年不明原因的慢性咳嗽），COUGH-1 共有 732 名受試者，接受了為期 12 週的治療；COUGH-2 共有 1314 名受試者，接受了為期 24 週的治療。

在 COUGH-1 試驗中，732 名受試者隨機分配並接受治療，有 243 名受試者接受安慰劑治療，244 名受試者接受 Gefapixant 15mg BID 治療，243 名受試者接受 Gefapixant 45mg BID 治療；COUGH-2 試驗中，1314 名受試者隨機分配並接受治療，有 435 名受試者接受安慰劑治療，440 名受試者接受 Gefapixant 15mg BID 治療，439 名受試者接受 Gefapixant 45mg BID 治療。此次試驗中的受試者大多為女性，且平均年齡介於 58-59 歲，平均咳嗽病史為十一年半。

試驗結果使用動態數據錄音設備分別測量第 12 週及第 24 週的二十四小時咳嗽頻率，研究結果指出，在 COUGH-1、2 試驗中，每天接受 Gefapixant 45mg BID 與安慰劑組相比，能顯著降低二十四小時內的咳嗽頻率 (18.5% [95% CI 32.9—0.9]; $p=0.041$)、(14.6% [26.1—1.4]; $p=0.031$)。平均而言，COUGH-1 試驗中咳嗽頻率與基線相比降低了 62%，COUGH-2 試驗中咳嗽頻率與基線相比降低了 63%。77.1% 的患者在咳嗽相關生活質量（採用 LCQ 測定）方面有了水平上的重要改善。

安全性方面，兩項試驗中的受試者表示服用 Gefapixant 時皆有味覺上的不良反應，如味覺障礙：COUGH-1(4.9%)、COUGH-2(6.5%)；味覺失調：COUGH-1 (16.2%)、COUGH-2 (21.1%) 等^[17]。

Gefapixant 成人劑量為 45mg BID，嚴重腎功能不全 (eGFR 30mL/min/1.73m² 以下) 的患者需調整劑量為 45mg QD，肝功能不全患者則不需調整劑量。最顯著的



副作用為味覺障礙、味覺喪失，通常停藥後便可改善^[18]。此外，Gefapixant 為含有 sulfonamide 磺胺類結構之藥物，且尚未在有磺胺類藥物過敏史的患者中進行研究，若為磺胺類藥物過敏者需謹慎使用^[19]。

結論

Gefapixant 與院內現有同適應症品項比較如表二。全球約有 5-10% 的人因慢性咳嗽而苦，隨著新冠肺炎肆虐全球後，仍有不少人患有慢性咳嗽的後遺症，大部份的人能透過藥物改善症狀，卻也有少部份的人需與不明原因的慢性咳嗽和平共存。P2X3 受體拮抗劑作為治療慢性咳嗽的全新機轉，除了已在日本、瑞士核准上市的 Gefapixant，受體選擇性更高的 Sivopixant 也已經進行到第二期的臨床試驗，其味覺障礙的副作用更少。隨著各國研究陸續推進，相信在不久的將來，此類藥會成為治療慢性咳嗽的新選擇。

表二 .Gefapixant 與院內現有同適應症品項比較

學名	Gefapixant	Dextromethorphan	Codeine
規格	45 mg/tab	15 mg/tab	15 mg/tab
商品名	Lyfnua [®]	Sodicon 嗽必康錠	Codeine 磷酸可待因錠
藥理機轉	P2X3 受體拮抗劑	抑制延髓 (Medulla) 之咳嗽中樞	
適應症	治療難治型或原因不明的慢性咳嗽	鎮咳	鎮咳、鎮痛
劑量	45mg BID	15mg TID-QID	15mg Q6H
肝腎功能不全者劑量調整	重度腎功能不全者：須調整劑量至 45mg QD 肝功能不全者：不需調整劑量	無須調整劑量	中、重度腎功能不全者：須調整劑量為 75%、50% 肝功能不全者須慎用
常見副作用	味覺障礙、味覺喪失	頭痛、暈眩、嗜睡	便秘、頭痛、暈眩、嗜睡

參考文獻

1. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J 2020; 55.
2. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, et al. Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2020; 158:68.
3. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax 1998; 53:738.
4. Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. Chest 2013; 143:613.
5. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 150:1341.



6. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18:789.
7. Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, et al. Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1088.
8. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017; 72:1657.
9. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:63S.
10. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:169S.
11. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:72S.
12. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung* 2010; 188 Suppl 1:S87.
13. Mitchell JE, Campbell AP, New NE, et al. Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough. *Exp Lung Res* 2005; 31:295.
14. Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22:65.
15. Grace MS, Belvisi MG. TRPA1 receptors in cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24:286.
16. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8:45.
17. McGarvey, L.P., et al., Efficacy and safety of gefapixant, a P2X (3) receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2) : results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2022. 399 (10328) : p. 909-923.
18. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Lyfnua
19. Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products: Lyfnua



全民健保藥品給付相關規定異動(112年08月)

公告主旨：自 112 年 08 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Azacitidine

免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (Atezolizumab、Nivolumab、Pembrolizumab)

Pertuzumab

Dupilumab

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.44.Azacitidine：

1. 骨髓增生不良症候群高危險性病患：頑固性貧血併有過量芽細胞（RA with excess blasts, RAEB）、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞（RAEB in transformation, RAEB-T）、及慢性骨髓單核細胞性白血病（chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL）。
2. 需經事前審查核准後使用，申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病，即可繼續使用。
 - (1) 第一次申請 4 個治療療程。
 - (2) 第二次開始每 3 個療程申請一次。
3. Winduza、Atalin 及 [Azacitidine Lyophilized Inj 100mg” GBC”](#) 初次申請時需經事前審查核准後使用，續用不需再事前審查，惟病歷應留存確診之病理或影像診斷證明等報告，並記錄治療相關臨床資料。病患倘病情惡化至急性骨髓性白血病即應停藥。
4. 急性骨髓性白血病之定義：骨髓芽細胞（myeloblast）大於 30%。



5. 本藥品與 decitabine 僅能擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。若因無法耐受 decitabine 而轉換至本藥品時需事前申請。使用本藥品無效後，不得再申請 decitabine。

9.69. 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)~(7) (略)

(8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I .Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II . 先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。

III . 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)

IV . 未曾進行肝臟移植。

V . 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。

(9) 略

2. 晚期肝細胞癌第一線用藥：

(1) 限 atezolizumab 與 bevacizumab (限使用 Avastin、Zirabev、Alymsys、Onbevzi) 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I . 肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。

II . 大血管侵犯 (腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支)。



III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之紀錄。

(2) 須排除有以下任一情形：

I. 曾接受器官移植。

II. 正在接受免疫抑制藥物治療。

III. 有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療 (須有半年內之內視鏡評估報告)。

(3) 與 sorafenib、lenvatinib 僅得擇一使用，不得互換。

(4) atezolizumab 與 bevacizumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

3. 使用條件

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (略)	nivolumab (略)	atezolizumab (略)
(略)	(略)	(略)	(略)
晚期肝細胞癌第一線用藥 (併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症	不需檢附報告

(4) 每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物 (atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥除外)，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。

(5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。

(6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料 (不適用特殊病例事



前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。

(7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：

- I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。
 - II. 生物標記表現量檢測報告：符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30103B 規定之依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。
 - III. 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - IV. 病人 12 週內之疾病影像檢查及報告 (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。
- 備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。
- V. 先前已接受過之治療與完整用藥資料 (如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程) 及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E. 治療紀錄。
 - VI. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫 (treatment protocol)。
 - VII. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
 - VIII. 其他佐證病歷資料。



(8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：

- I. 有療效反應 (PR 及 CR) 者得繼續用藥；
- II. 出現疾病惡化 (PD) 或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；
- III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。
- IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者 (SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。

(9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：

- I. 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
- II. 以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定之藥物療效反應 (PR、CR、SD) 資料、影像檢查及報告 (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。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

- i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
- ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
- iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

IV. 其他佐證病歷資料。



4. 登錄與結案作業：

- (1) 醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記 (PD-L1) 檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。
- (2) 病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期末登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。
- (3) 已結案者自結案日後不予支付藥費。

9.37. Bevacizumab(如 Avastin)：

1. 轉移性大腸或直腸癌：(略)
2. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級)- 神經膠母細胞瘤：(略)
3. 本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。
4. 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療：(略)
5. 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌：(略)
6. 與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。

9.34. Sorafenib(如 Nexavar)：

1. 晚期腎細胞癌部分：(略)
2. 晚期肝細胞癌部分：
 - (1) 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚



期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I . 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

II . 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支）

III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3) 每日至多處方 4 粒。

(4) Sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換。
(109/1/1、112/8/1)

3. 用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-RDTC)：(略)

9.63. Lenvatinib(如 Lenvima)：

1. 用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-RDTC)：(略)

2. 晚期肝細胞癌部分：

(1) 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

II. 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支）。

III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization,



T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。
送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3) Lenvatinib、sorafenib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換；
且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 ~~Stivarga~~ 或 ~~Opdivo~~ regorafenib 或 ramucirumab。

9.70. Pertuzumab：

1. Pertuzumab 與 ~~Herceptin~~ (trastuzumab) 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+) 轉移性乳癌病患。

2. 須經事前審查核准後使用，核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 18 個月為限。

13.17. Dupilumab:

1. 處方科別如下：

(1) 18 歲以上患者：限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。

(2) 12 歲以上至未滿 18 歲患者：限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。

2. (略)

3. 需經事前審查核准後使用。

(1) ~ (2) (略)

(3) 使用劑量：

I. dupilumab：



i. ~~體重 \geq 60kg 之病人~~：~~Dupilumab 18 歲以上~~：起始劑量 600mg (限 300mg 注射 2 劑)，之後每隔 1 週注射接著以 300mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

ii. ~~體重 $<$ 60kg 之病人~~ 12 歲以上至未滿 18 歲：

~~Dupilumab 起始劑量 400mg(200mg 注射兩劑)，之後每隔 1 週注射 200mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。~~

(i) 體重 15 公斤以上至未滿 30 公斤：起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔 4 週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(ii) 體重 30 公斤以上至未滿 60 公斤：起始劑量 400mg (限 200mg 注射兩劑)，接著以 200mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(iii) 體重 60 公斤以上：起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

II. ~ III (略)

(4)(略)。

4. ~ 6.(略)

◎附表三十二：(略)

◎附表三十二之一：(略)



全民健保藥品給付相關規定異動(112年08月)

公告主旨：自 112 年 09 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Enzalutamide(Xtandi)、Abiraterone(Zytiga)、Apalutamide (Erleada)、
Darolutamide (Nubeqa)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.54. Enzalutamide：

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1) 須經事前審查核准後使用。

(2) 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

(3) ECOG 分數須 ≤ 1 。

(4) PSA doubling time ≤ 10 個月，PSA 倍增之時間，應依線性回歸模型計算，且其參數取得需基於下列原則：

I. 至少三個連續 PSA 測量值，且各測量值皆 ≥ 0.2 ng/mL (最高的 PSA 值必須 >1.0 ng/ml)。

II. 應包含先前 ADT 治療期間的測量值，且最少一測量值為最近 3 個月內測得之 PSA 數值。

III. 第一個和最後一個 PSA 測量值間隔需 ≥ 8 週，但 ≤ 12 個月。

(5) 每 3 個月需再次申請，申請之療程以 3 個月為限。再次申請時，有 PSA progression 者，需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥；無 PSA progression 者，則每 6 個月需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥。

註：

PSA progression 定義為：PSA 下降達最低值 (nadir) 後，出現 PSA 值上升較 nadir $\geq 25\%$ ，且 PSA ≥ 2 ng/mL，並於至少 3 週後，再次抽血確認 PSA 值有上升趨勢。

2. 治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用，總療程以 24 個月為上限。高風險需符合下列三項條件中至少兩項 (限 Xtandi)：

(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 。

(2) 骨骼掃描出現三個 (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。



3. 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：

(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。

(2) 申請時需另檢附：

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。

4. 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。

5. 前述 2、3、4 項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。

(2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。

(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 $\geq 2\text{ng/ml}$ ，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

6. 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。

~~6. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 enzalutamide 或 abiraterone 或 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 enzalutamide。~~

7. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。本品用於治療 mCRPC 時，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。

8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

~~9. 本品用於治療 mCSPC 時，與 abiraterone、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。~~

9.49. Abiraterone (如 Zytiga)：

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：

(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：

(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。

(2) 申請時需另檢附：

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。

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. 前述 1、2、3 項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。

(2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。

(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 $\geq 2\text{ng/ml}$ ，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

(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。

(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。



5. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。本品用於治療 mCSPC 時，與 ~~apalutamide、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。

6. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 ~~abiraterone 或 enzalutamide 或 apalutamide 或~~

~~darolutamide~~ 治療，後續不得申請使用 ~~abiraterone~~。

7. 本品用於治療 mCRPC 時與 ~~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。

6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

9.90. Apalutamide (如 Erleada) :

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1) 須經事前審查核准後使用。

(2) 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

(3) ECOG 分數須 ≤ 1 。

(4) PSA doubling time ≤ 10 個月，PSA 倍增之時間，應依線性回歸模型計算，且其參數取得需基於下列原則：

1. 至少三個連續 PSA 測量值，且各測量值皆 ≥ 0.2 ng/mL (最高的 PSA 值必須 >1.0 ng/ml)。



II. 應包含先前 ADT 治療期間的測量值，且最少一測量值為最近 3 個月內測得之 PSA 數值。

III. 第一個和最後一個 PSA 測量值間隔需 ≥ 8 週，但 ≤ 12 個月。

(5) 每 3 個月需再次申請，申請之療程以 3 個月為限。再次申請時，有 PSA progression 者，需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥；無 PSA progression 者，則每 6 個月需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥。

註：

PSA progression 定義為：PSA 下降達最低值 (nadir) 後，出現 PSA 值上升較 nadir $\geq 25\%$ ，且 PSA ≥ 2 ng/mL，並於至少 3 週後，再次抽血確認 PSA 值有上升趨勢。

~~(6) 本品用於治療 nmCRPC 時，與 darolutamide 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。~~

2. 治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，總療程以 24 個月為上限。

(1) 須經事前審查核准後使用。

(2) 每 3 個月需再次申請，再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。

(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。

(4) 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項：

I. 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 。

II. 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。

III. 出現內臟轉移。



3. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。本品用於治療 mGSPC 時，與 abiraterone、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。~~

9.94. Darolutamide (如 Nubeqa) :

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

4. ECOG 分數須 ≤ 1 。

5. PSA doubling time ≤ 10 個月，PSA 倍增之時間，應依線性回歸模型計算，且其參數取得需基於下列原則：

(1) 至少三個連續 PSA 測量值，且各測量值皆 ≥ 0.2 ng/mL (最高的 PSA 值必須 >1.0 ng/ml)。

(2) 應包含先前 ADT 治療期間的測量值，且最少一測量值為最近 3 個月內測得之 PSA 數值。

(3) 第一個和最後一個 PSA 測量值間隔需 ≥ 8 週，但 ≤ 12 個月。

6. 每 3 個月需再次申請，申請之療程以 3 個月為限。再次申請時，有 PSA progression 者，需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥；無 PSA progression 者，則每 6 個月需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥。

註：



PSA progression 定義為 :PSA 下降達最低值 (nadir) 後，出現 PSA 值上升較 nadir $\geq 25\%$ ，且 PSA ≥ 2 ng/mL，並於至少 3 週後，再次抽血 確認 PSA 值有上升趨勢。

7. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。本品用於治療 nmCRPC 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。

