



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 15, No. 03

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
◆ 2024年06月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：骨髓纖維化的新選擇：Momelotinib (Ojjaara [®]).....	p.02
醫藥專欄：淺談腎性骨病變及治療.....	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動.....	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



骨髓纖維化的新選擇：Momelotinib (Ojjaara[®])

吳家裕 藥師 撰稿

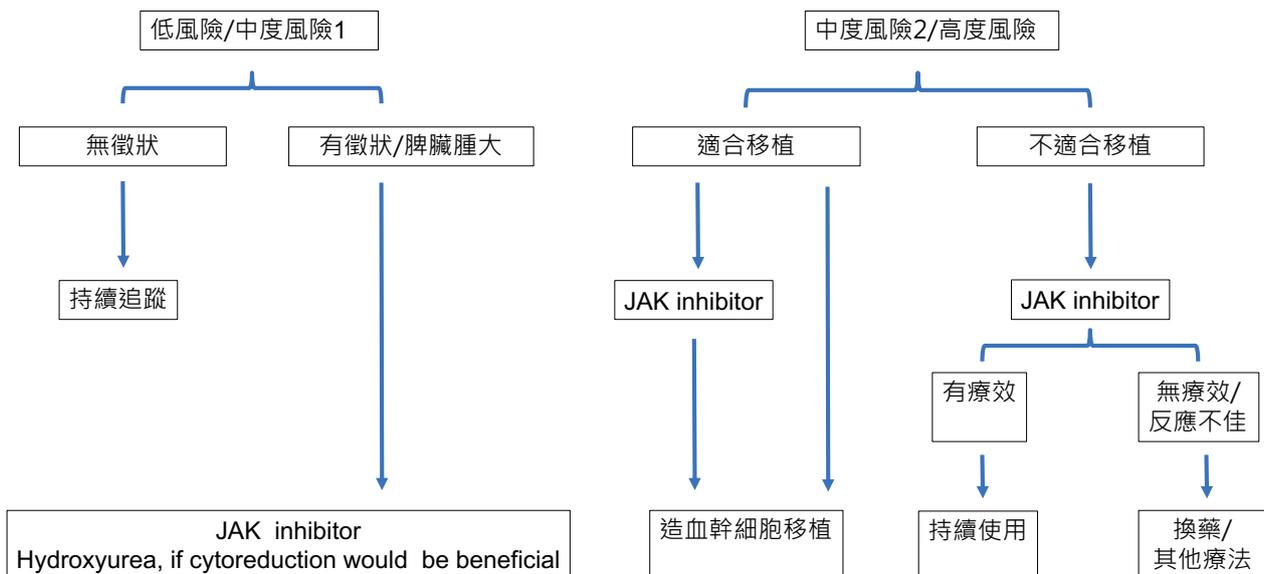
前言

骨髓纖維化 (myelofibrosis, MF) 為一種骨髓造血功能異常疾病，正常的骨髓細胞因為基因受損而纖維化，導致無法生成正常的血球細胞，而人體為了平衡此狀況，會轉由其他器官如脾臟或肝臟來補足所缺失的造血細胞，因此隨著病程演進，會觀察到肝脾脹大的狀況。在成因上可以分為：原發性骨髓纖維化 (primary MF) 和繼發性骨髓纖維化 (secondary MF)，前者主要是因為造血幹細胞基因受損導致，後者則是因為其他的骨髓疾病導致，如真性紅血球增生症 (polycythemia Vera, PV) 和原發性血小板過多症 (essential Thrombocythemia, ET)，此三種疾病被歸類到骨髓增生性腫瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN)。

由於病程發展較為緩慢，臨床上不常在早期階段診斷出 MF，但隨著細胞受損程度加深，一些症狀會越發明顯，如：易疲勞、血球低下、肝脾腫大、夜間大量流汗、皮膚搔癢、骨骼關節疼痛等^[1]。

治療

在診斷為 MF 之後，會使用 GIPSS/MIPDSS70+ 來評估預後風險^[2]，根據不同風險程度、臨床表徵和脾臟大小，來決定治療方式 (圖一)^[3]



圖一：骨髓纖維化治療流程

異體骨髓幹細胞移植 (Allogeneic hematopoietic cell transplantation, aHCT) 是唯一可以



根治的療法，但只有相對少數的病患能等到配對。近年來由於分子醫學的進步，統計顯示大約 50-60% 的 MF 病患身上帶有突變的 JAK2 基因，此突變導致 JAK 蛋白大量產出，使血液細胞訊號傳遞過度活躍，使細胞激素 (cytokine) 大量分泌，造成骨髓內纖維母細胞增生和分泌纖維組織，最終導致 MF 出現^[4]；除了 JAK 基因以外，CALR 及 MPL 基因突變，也會產生類似病徵。表一列出 MF 的常見治療用藥^[2]。

除了藥物治療以外，脾臟切除手術 (Surgical splenectomy) 和脾臟放射治療 (Splenic irradiation) 也可緩解病患因為機械壓迫造成的不適，如：腹脹、肚子痛、吃飯容易有飽足感等；導致這些徵狀的原因，是因為脾臟為了代償骨髓的造血功能，會越長越大顆，而隨著病程演進，腫脹的脾臟就會壓迫到腸胃道等其他器官，造成上述的不適。但即使 MF 病人進行脾臟手術或放射治療，皆只能短期地緩解症狀 (約 3-6 個月)，此外還會增加死亡風險和其他的併發症可能性，如出血、栓塞、感染、肝腫大、嚴重的骨髓抑制和血小板低下等，並不會提 MF 病人的生存率，因此藥物治療仍是治療首選。

表一：治療骨髓纖維化常見用藥

學名	Ruxolitinib ^[5]	Hydroxyurea ^[6]	Fedratinib ^[8]	Pacritinib ^[9]
商品名	Jakavi 捷可衛	Hydrea 愛治膠囊	INREBIC [®]	VONJO [®]
機轉	JAK inhibitor	S phase inhibitor	JAK2 inhibitor	JAK2 and FLT3 inhibitor
起始劑量	血小板 >200000/ μL ，20mg BID，100 ~ 200*10 ³ / μL 15mg BID。	500-1000 mg QOD(off label use) ^[7]	血小板數目需 >50000/ μL ， 400mg QD	200mg BID
肝腎功能	CrCl <30 mL/min，劑 量減半；ESRD 者， 15-20mg QD 或 10mg BID。對於肝功能不 佳，劑量減半。	CrCl <60 mL/ min，劑量減半	CrCl 15 to 29 mL/ min，劑量減半。 嚴重肝功能不良， 禁用。	eGFR <30 mL/ min，避免使 用。class B 以上 肝功能不良，不建 議使用。
副作用	血小板低下、貧血或 嗜中性白血球低下	骨髓抑制、嘔心、 嘔吐、皮膚潰瘍	Wernicke-like en- cephalopathy ^註 、 血小板低下、貧血 或嗜中性白血球低 下	出血、腹瀉、QT prolong、血栓、貧 血、水腫
交互作用	CYP3A4 抑制劑：劑 量減半	其他骨髓抑制劑 或放射線治療， 會增強骨髓抑制 效果、活疫苗的 毒性	CYP3A4 抑制劑 或促效劑、CY- P2C19 抑制劑	CYP3A4 inhibitors or inducers
懷孕	C/ 哺乳期不建議使用	D/ 哺乳禁用	無法排除風險	動物試驗有毒性
院內	有	有	無	無

註：Wernicke-like encephalopathy：缺乏維生素 B1 所導致腦部病變



支持療法

除了藥物治療和手術以外，支持療法也是照護 MF 病患的重要一環，>50% 的 MF 病患會有貧血問題，但在治療之前，需要排除掉其他造成貧血因素，如：出血、溶血、缺乏鐵、Vit B12 或葉酸原因等。對於伴隨貧血的 MF 的病人，常見的治療手段為輸血、紅血球生成素 (Erythropoietin, EPO)、Danazol、Luspatercept 和免疫抑制劑 (如：Thalidomide、Lenalidomide 等)，治療方式則需要依照病患體內的 EPO 濃度做選擇，當 EPO < 500 mU/mL 時，建議使用 Epoetin alfa and Darbepoetin alfa (ESAs)；當 EPO > 500 mU/mL 時，則建議使用 Danazol、Thalidomide 或 Lenalidomide (可搭配 prednisone 使用 3 個月)、Luspatercept；對於輸血次數超過 20 次以上或體內鐵蛋白 (Ferritin) >2,500 ng/mL 的低風險病患，須考慮鐵螯合劑 (Deferasirox) 來排除體內多餘的鐵。

嚴重細菌、分枝桿菌、真菌和病毒感染 (如帶狀皰疹、John Cunningham virus 等) 也是需要考量的風險因子，建議可以使用預防性抗生素或疫苗 (如重組帶狀皰疹疫苗)；如果是嗜中性白血球減少症 (Neutropenia)，則建議使用白血球生長激素 (G-CSF) 或巨噬細胞集落刺激因子 (GM-CSF)，但須避免使用在脾臟腫大的病患，可能會導致脾臟破裂。

隨著病程進展到晚期時，MF 病患可能會轉變為急性骨髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML)，可能的原因為多個基因 (ASXL1, EZH2, TP53, SRSF2, and IDH1 or IDH2) 突變和染色體異常 (Aberrations in chromosomes 1q and 9p) 所導致；在某些小型研究顯示，Azacitidine 或 Decitabine 的可以稍微延長此類病患的中位存活期 (Median Overall Survival, mOS)，但須注意腫瘤溶解症後群 (Tumor lysis syndrome) 的可能性^[10]。

新藥介紹：Momelotinib

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2023/09/15，核准 Momelotinib 用在中高度風險的合併貧血的 MF 病患身上，為第四種 JAK inhibitor 藥物，也可以抑制 activin A receptor type 1 (ACVR1)，後者牽涉影響體內鐵調控的肽鐵調素 (Hepcidin)^[11]。

SIMPLIFY-1 試驗是由 Gilead Sciences 進行的多中心、隨機、雙盲、Ruxolitinib 為對照組、首次使用 JAKi 的三期臨床研究，目的是在評估 Momelotinib 在 MF 病患上的安全性和療效。此試驗共有 432 名受試者，被評估為高度風險或有徵狀中度風險的 MF 病患，被隨機分配使用 Momelotinib 200 mg QD 或 Ruxolitinib 20 mg BID，進行 24 週的用藥追蹤，每 12 週進行一次腹部核磁共振或電腦斷層掃描，並記錄每次的輸血療程。受試者大多為白人 (82.6%)、男性 (56.5%)、年齡 ≥ 65 歲 (57.2%)，其中 56.5% 為 PMF，診斷中位數為 1.5 年。

實驗結果顯示，在第 24 週時，使用 Momelotinib 和 Ruxolitinib，脾臟體積減少 ≥ 35% 的比率分別為 26.5% 和 29% (P = 0.011)；總體症狀評分降低 ≥ 50%，分別為 28.4% 和



42.2% (P = 0.98)。在輸血依賴程度上，使用 Momelotinib 的病患為 30.2%，Ruxolitinib 為 40.1% (P = 0.19)。

在安全性上，在 Momelotinib 和 Ruxolitinib 組中，分別有 26.2% 和 56.0% 的試驗者降低劑量或中斷療程，最常見的原因是藥物引起的副作用。Momelotinib 組中，常見的副作用：血小板減少症 (Thrombocytopenia, 7.0%)，貧血 (Anemia, 5.6%)，腹瀉、高血壓、嗜中性白血球低下症 (neutropenia, 皆 2.8%)；Ruxolitinib 組：anemia (23.1%)，neutropenia 和 thrombocytopenia (皆 4.6%)，高血壓 (4.2%)。10% 的病患在使用 Momelotinib 時，發生周邊神經病變 (peripheral neuropathy)，Ruxolitinib 則是 5%。死亡率皆為 3%^[12]。

Momelotinib 在成人劑量為 200mg QD，腎功能不全不需要調整劑量，Child-Turcotte-Pugh (CTP) class C 肝功能不良須調整劑量為 150mg QD，治療期間如果有急性肝毒性 (ALT and/or AST >5 倍 ULN) 時，先中斷，等 AST 和 ALT ≤ 2 倍 ULN，在復用，此時劑量調低 50mg，如再復發則禁用 Momelotinib；除了肝毒性以外，也有可能其他不良反應，則依照嚴重程度調整劑量^[13]。

結論

Momelotinib 與院內藥品 Ruxolitinib 的比較列於表二。從臨床試驗的結果來分析，雖然 Momelotinib 的療效沒有比 Ruxolitinib 來得好，但是在貧血的發生率和輸血需求上，皆有明顯的改善。隨著病程演進，MF 的患者很常見會出現貧血問題，常見的治療手段就是輸血，因此 Momelotinib 的出現，可以幫助此類的病人，降低輸血的風險並延長生命週期。但是仍有肝毒性和其他副作用可能導致服藥順從性降低，期待有更多的相關研究，能帶給 MF 病患更好的生活品質。

表二：Momelotinib 與 Ruxolitinib 比較

學名	Ruxolitinib	Momelotinib
商品名	Jakavi 捷可衛	Ojjaara
劑量	20mg BID	200mg QD
肝腎功能調整	CrCl <30 mL/minc 和 肝 功 能 不佳，劑量減半；ESRD 者，10mg BID。	CTP class C 肝功能不良 150mg QD
副作用	貧血、血小板低下或嗜中性白血球低下	血小板低下、貧血或嗜中性白血球低下
其他	依血小板計數調整起始劑量	急性肝毒性需調整劑量或停用

參考資料：

1. 癌症支持社群 www.cancersupportcommunity.org
2. Uptodate- Myelofibrosis (MF): Management of primary MF and secondary MF
3. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline
4. 台灣隨緣之友協會 <http://www.tbmta.org.tw> › _admin › upload



5. 仿單 -Jakavi 捷可衛
6. 仿單 - Hydrea 愛治膠囊
7. Uptodate- Hydroxyurea
8. Uptodate- Fedratinib
9. Uptodate- Pacritinib
10. Aaron T. Gerds, MD, MS1,*; Jason Gotlib, MD, MS2,*; Haris Ali, MD3, etc. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022 NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY
11. Andrea Duminuco , Helen T. Chifotides , ,Sebastiano Giallongo,Cesarina Giallongo ,Daniele Tibullo and Giuseppe A. Palumbo. ACVR1: A Novel Therapeutic Target to Treat Anemia in Myelofibrosis. Cancers 2024, 16(1), 154
12. Ruben A. Mesa, Jean-Jacques Kiladjian, John V. Catalano, etc. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naïve Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol . 2017 Dec 1;35(34):3844-3850.
13. Uptodate- Momelotinib



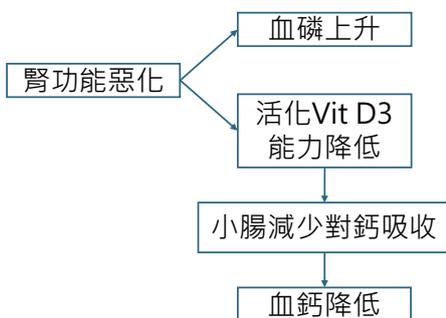
淺談腎性骨病變及治療

張鑑宏 藥師 撰稿

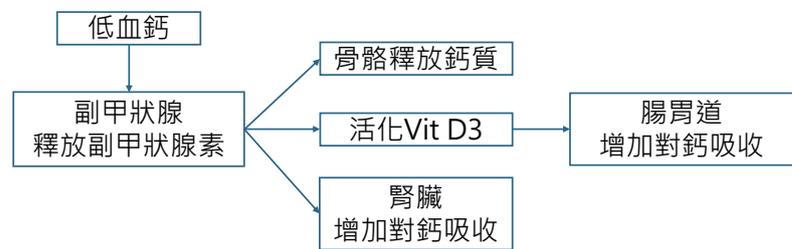
前言

腎性骨病變為因慢性腎臟疾病所導致的礦物質和骨骼代謝紊亂的系統性疾病。隨著慢性腎臟疾病的發展，腎功能的退化會使得腎臟排除磷酸鹽的功能下降，使血磷上升；另外腎功能的退化也導致活化 Vit D3 能力降低，進而影響小腸吸收鈣離子，使得血鈣降低(圖一)，而在高血磷及低血鈣的狀況下，會代償性地刺激副甲狀腺素分泌，(1) 進一步增加成骨細胞和蝕骨細胞的數目，吸收骨質的鈣來提升血鈣；(2) 作用在腎臟來增加鈣的吸收、磷的排除；(3) 促進 Vit D3 的活化，幫助腸胃道吸收鈣，試圖讓體內鈣磷達到平衡。但當腎功能持續惡化的狀況下，鈣磷調節機制會逐漸崩潰失效，體內鈣磷失衡，副甲狀腺素持續分泌，導致副甲狀腺肥大，進而造成繼發性副甲狀腺增生，而隨著成骨細胞增加，造成全身性的鈣化(圖二)。因此腎性骨病變的主要特點為(1) 血磷、血鈣、維生素 D 及副甲狀腺素代謝異常(2) 骨骼代謝轉換、骨骼礦物化、骨質生長、骨骼硬度異常(3) 骨外鈣化。

對於腎性骨病變病人的治療目標，透過管控血磷、血鈣、副甲狀腺素來控制及延緩其病程，其中控制目標根據 CKD 分期有所不同，血磷在 CKD Stage 3、4 者，控制在 2.7 ~ 4.6 mg/dl，而 Stage 5 的患者通常血磷會偏高，因此建議維持在 3.5-5.5mg/dL；而副甲狀腺素數值在 CKD Stage 3 者控制在 35-70 pg /mL³，CKD Stage 4 則控制在 70-110 pg /mL³，而 CKD stage 5 的患者目標值為 150-300 pg /mL³；最後血鈣的控制目標在 CKD stage3、4 的患者，建議維持在 8.4-10.2mg/dL，在 Stage 5 者時，則建議控制在 8.4-9.5mg/dL。(表一)



圖一：腎功能惡化導致高血磷與低血鈣



圖二：低血鈣造成副甲狀腺素活化



表一、鈣、磷與副甲狀腺素控制目標

腎性骨病變病人的治療目標			
CKD 分期	血磷	副甲狀腺素	血鈣
CKD Stage 3	2.7 ~ 4.6 mg/dl	35-70 pg /mL ³	8.4-10.2mg/dL
CKD Stage 4		70-110 pg /mL ³	
CKD Stage 5	3.5-5.5 mg/dL	150-300 pg /mL ³	8.4-9.5mg/dL

高血磷治療

大量研究報告顯示，非透析 CKD 患者及透析 CKD 患者，其血磷值升高的程度、高血磷持續時間都與死亡率增加有關。對於 CKD 患者，當血磷高於 4.6mg/dL 時，開始調整飲食，限制磷之攝取，目標將血磷降至正常範圍內，當限制飲食後，血磷持續升高至 5.5mg/dL 以上時，則開始使用磷酸鹽結合劑，目標降至 5.5mg/dL 以下。多數專家認為接受磷酸鹽結合劑治療之 CKD 患者，應首選不含鈣之結合劑，除非經濟考量、血鈣過低、PTH 過高之病人，因含鈣之磷酸鹽結合劑，常有高血鈣之副作用，而增加血管鈣化之機率。

(一) 不含鈣之磷酸鹽結合劑：

Sevelamer 是一種不含任何金屬成分的陰離子交換樹脂，透過離子交換與腸道中的磷酸鹽結合，形成不溶性磷酸鹽複合物併排出體外，藉此來減少磷的吸收並降低血液中磷酸鹽濃度。**Sevelamer** 每天三次與餐食併服，主要根據血磷數值決定使用劑量，當血磷值於 5.5-7.5mg/dL 時，每次使用 800mg；當血磷高於 7.5mg/dL 時，每次使用 1600mg，目標將血磷值降至 5.5mg/dL 以下。**Sevelamer** 的副作用包括腹痛、便秘、腹瀉、脹氣、消化不良、噁心、嘔吐；少見的嚴重副作用包括腸阻塞、腸穿孔、腹膜炎。需特別注意的是低血磷、腸阻塞或對其過敏之患者禁用。

Lanthanum Carbonate 是一種不含鈣、鋁的磷酸鹽結合劑，在胃的酸性環境下，其中的鐳 (lanthanum) 會游離出來並高度結合腸胃道中的磷酸鹽，形成不溶性的磷酸鐳，因而減少磷的吸收來降低血磷濃度。**Lanthanum Carbonate** 建議將每日劑量分成三次隨餐服用，每日 750mg 即可控制血磷濃度，最大單日劑量為 3750mg，對於 **Lanthanum Carbonate** 治療有效之病人，通常每日劑量在 1500-3000mg 時即能達到目標血磷濃度。其常見副作用包括、頭痛、皮膚過敏、腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、消化不良、脹氣，需特別注意的是出現嚴重便秘或其他嚴重腸胃道症狀的病人，應重新評估 **Lanthanum carbonate** 的使用。

Ferric citrate 是一種含鐵不含鈣的磷酸鹽結合劑，會在腸胃道解離成 Fe³⁺ 和檸檬酸，Fe³⁺ 會和腸胃道中的磷酸鹽結合，形成不溶性的磷酸鹽沉澱物後排除，因而減少磷的吸收來降低血磷濃度。**Ferric citrate** 建議每日三次隨餐或餐後立即服用，劑量建議由



每天 4g 開始服用，而當日最高劑量為 6g。而長期服用下，其中部分未與磷酸鹽結合之 Fe³⁺ 會使血液中鐵含量提高，故鐵代謝異常或鐵過多症狀患者，應避免使用；另外因此藥含有 Fe³⁺ 故與下列藥品如 bisphosphonates、levothyroxine、levodopa、methyldopa 與 fluoroquinolone、tetracycline 類抗生素併用可能降低其吸收，因此建議與本藥間隔兩小時服用；而也因含有檸檬酸，會促進鋁的吸收而導致鋁中毒，故須避免與含鋁之藥物併服。本藥常見的副作用有輕至中度腸胃不適症狀，其中最常見的為黑便，而黑便會使腸胃出血之判斷困難度增加，故有腸胃出血的患者服用此藥須特別留意。

(二) 含鈣之磷酸鹽結合劑：

Calcium carbonate 或 Calcium acetate，即俗稱的鈣片，嚼碎並隨餐服用，使鈣片與食物均勻混合，達到與磷酸鹽結合的最佳效果，需特別注意的是每日鈣之攝取量應低於 2000mg，常見有腸胃道症狀及高血鈣之副作用，故須定期監測血鈣濃度。

副甲狀腺機能亢進治療

繼發性副甲狀腺功能亢進被定義為適應性副甲狀腺增生和 PTH(副甲狀腺素) 增加。而 PTH 水平持續升高可能導致高週轉性骨病變(囊性纖維性骨炎)和隨後的骨折。此外，PTH 的升高也會促進血管鈣化的發生。

(一) 尚未進入透析的慢性腎臟病患者之副甲狀腺機能亢進治療

根據 KDIGO，磷酸鹽、鈣、維生素 D 和 PTH 水平的連續評估可為治療提供指標。治療高磷酸鹽血症：我們首先對所有磷酸鹽高於正常值的患者進行膳食磷酸鹽限制，若飲食限制後血清磷酸鹽持續升高 > 5.5 mg/dL 的患者則使用磷酸鹽結合劑。

無症狀或輕度低血鈣 (7.5-8.4mg/dL) 者：不使用補充鈣或維生素 D 衍生物 Calcitriol 做治療，因為過程可能會發生高血鈣或正鈣平衡的風險。建議可透過治療高血磷及維生素 D 缺乏症而得到部分解決。

治療維生素 D 缺乏症：建議為缺乏維生素 D 的 CKD 患者補充維生素 D (Cholecalciferol 或 Ergocalciferol)，但兩者除外：血清磷酸鹽水平升高的患者，直到他們達到磷酸鹽控制、高血鈣患者(校正血清總鈣濃度升高至實驗室正常上限以上)。而維生素 D 的製劑和劑量與一般人相同，活化維生素 D(Calcitriol) 的使用僅限於患有進行性副甲狀腺功能亢進症的患者。

治療持續性和進行性副甲狀腺功能亢進：如果儘管治療了可改變的危險因素，PTH 仍然顯著且進行性升高，我們會使用維生素 D 衍生物或 Calcitriol 進行治療。PTH 的閾值尚未明確定義，臨床醫生之間存在差異，而大多數患者的 PTH 均大於檢測上限的 2.3 至 3 倍(即如果檢測上限為 65 pg/mL，則為 150 至 200 pg/mL)。Calcitriol 的建議劑量是每週 3 次，每次 0.25 mcg。我們調整劑量以維持 PTH <150 pg/mL。如果血清磷酸鹽高



於正常範圍或校正的血清總鈣濃度 ≥ 9.5 mg/dL (≥ 2.37 mmol/L)，則不使用 Calcitriol

(二) 透析患者之副甲狀腺機能亢進治療

根據 KDOQI，建議血清磷酸鹽濃度應維持在 3.5 至 5.5 mg/dL (1.13 至 1.78 mmol/L) 之間；校正總鈣的血清濃度應維持 < 9.5 mg/dL (< 2.37 mmol/L)；PTH(副甲狀腺素) 值應維持在 PTH 測定上限的 2 至 9 倍以下。

對於磷酸鹽 < 5.5 mg/dL (< 1.78 mmol/L) 和鈣 < 9.5 mg/dL (< 2.37 mmol/L) 的患者，建議使用 Calcitriol 作為起始治療。若患者在接受 Calcitriol 治療後血漿 PTH 水平幾乎沒有下降或沒有下降，並且鈣 > 8.4 mg/dL，添加 Cinacalcet 可增加達到目標 PTH 值的機會，並允許使用較低劑量的維生素 D 類似物。但須注意如果血清鈣濃度 < 8.4 mg/dL (< 2.1 mmol/L)，則不應使用 Cinacalcet，因為它會降低鈣濃度。而 Cinacalcet 起始劑量為 30 mg/ 天口服，逐步增加至 60、90 和 180 mg/ 天。劑量可以每四個星期增加一次，直到達到目標為止。

對於血清磷酸鹽 ≥ 5.5 mg/dL (≥ 1.78 mmol/L) 或血清鈣濃度 ≥ 9.5 mg/dL (≥ 2.37 mmol/L) 且 PTH 持續升高的患者，則建議使用擬鈣劑作為初始治療而非 Calcitriol 或合成維生素 D 類似物。然而當血鈣降至 8.4 mg/dL 以下時，須轉用 Calcitriol，不應繼續使用擬鈣劑做治療。

儘管使用維生素 D 衍生物和擬鈣劑治療，但 PTH 仍無法降低至 < 600 pg/mL 的病情嚴重患者，最終就可能需要考慮副甲狀腺切除手術。

結語

腎性骨病變是由慢性腎臟疾病引起的骨骼代謝異常的系統性疾病，主要特徵包括血磷、血鈣、維生素 D 和副甲狀腺素代謝異常，以及骨骼礦物化異常和骨外鈣化。治療目標是控制血磷、血鈣和副甲狀腺素水平，並延緩疾病進展。在高血磷治療中，使用磷酸鹽結合劑是關鍵，其中不含鈣的 Sevelamer 和 Lanthanum Carbonate 是首選。對於副甲狀腺功能亢進，治療重點在於調整磷酸鹽、鈣、維生素 D 和 PTH 水平，通過飲食控制、磷酸鹽結合劑和維生素 D 補充等方式進行治療。對於進行性副甲狀腺功能亢進的患者，可能需要考慮副甲狀腺切除手術。綜上所述，腎性骨病變的治療需要綜合考慮病情和患者特徵，以達到最佳的控制效果和生活品質提升。

參考文獻

1. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59
2. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* (2006) 69, 1945–1953
3. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J*



Kidney Dis. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.

4. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – UpToDate. L Darryl Quarles, MD
5. Management of hyperphosphatemia in adults with chronic kidney disease – UpToDate. L Darryl Quarles, MD, Jessica Kendrick, MD, MPH
6. Management of secondary hyperparathyroidism in adult patients on dialysis – UpToDate. AUTHOR: L Darryl Quarles, MD
7. Management of secondary hyperparathyroidism in adult nondialysis patients with chronic kidney disease – UpToDate. L Darryl Quarles, MD
8. 慢性腎臟病及其合併症：治療與照護手冊
9. 林寰澤、陳靜怡、方德昭、陳錫賢：2017 年 KDIGO 慢性腎病礦物質和骨骼疾病（CKD-MBD）指引更新摘要。腎臟與透析 31 卷 3 期，103-107 頁 (2019 年 9 月)
10. 葉時孟、張哲銘：慢性腎臟病人的鈣磷平衡和治療。腎臟與透 19 卷 1 期 (2007/02) Pp. 23-28
11. 陳冠韉 (Guan-Wei Chen)、彭姿蓉 (Tzu-Rong Peng)：慢性腎臟病導致次發性副甲狀腺機能亢進的治療。北市醫學雜誌 16 卷 3 期 (2019/09) Pp. 200-209



全民健保藥品給付相關規定異動(113年04月)

公告主旨：自 113 年 04 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Mepolizumab、Daratumumab、Lorlatinib、Zavicefta、B 型肝炎口服藥、Ivermectin。

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.17.Mepolizumab

1. 用於經診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 之 18 歲以上成人病人，且需符合下列條件之一：

(1) 復發型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 2 年內，曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 7.5mg 或等價當量 (equivalent) 之情況下復發 (如：增加口服類固醇劑量、或開始 / 增加免疫抑制劑治療、或住院等)。

(2) 難治型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 6 個月經傳統誘導治療 (如：cyclophosphamide、或 azathioprine、或 methotrexate、或 mycophenolate mofetil、或口服類固醇 prednisolone 每天 15mg 以上等) 至少 3 個月，仍未達疾病緩解 (未達緩解定義：口服類固醇 prednisolone 無法降至每天 7.5mg 以下或等價當量)。

2. 需經事前審查核准後使用，使用 52 週後評估符合下列任一條件可續用：

(1) 以 mepolizumab 治療 52 週期間，曾經達成疾病緩解 (緩解定義：無 EGPA 病徵，且口服類固醇 prednisolone 可降至每天 5mg 以下)，或

(2) 於 52 週評估時，口服類固醇劑量相較於 mepolizumab 治療前劑量降低 50% 以上，或

(3) 以 mepolizumab 治療 52 週期間，EGPA 未復發 (如：增加口服類固醇劑量、或開始 / 增加免疫抑制劑治療、或住院等)。



備註：診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發血管炎之定義：曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，且診斷報告須附上組織切片檢查報告，確認出現 EGPA 病徵。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.78.Daratumumab

1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 者。

2. 須經事前審查核准後使用：

(1) 首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列 I . 與 II . 的條件：

I . 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：

i . 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；
若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。

ii .Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

iii. 在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

iv. 新產生的 bone lesion(s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

v.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。

II . 出現下列任一臨床症狀：



- i . 新產生的 bone lesion(s) 或 plasmacytoma ；且須經病理切片證實。
- ii .Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- iii. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L) 。
- iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋) 。
- v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$) ，且無其他原因可以解釋。
- vi. 出現其他 end-organ dysfunctions 。

(2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態) ，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。

3. 每位病人終生限給付 22 次輸注。

4. 除 lenalidomide 或 bortezomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 22 次輸注) 或使用期間發生疾病惡化為止。

6. Daratumumab 與 isatuximab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用。

9.81. Lorlatinib :

1. 適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療。

(1) 須經事前審查核准後使用：

I. 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。



II. 初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及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 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告。

III. 再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每 3 個月需追蹤其作為評估藥效的影像（如胸部 X 光或電腦斷層），若病情惡化即不得再次申請。

(2)Lorlatinib 與 alectinib、ceritinib、crizotinib、brigatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。

2. 適用於在 ceritinib、alectinib 或 [brigatinib](#) 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。

(1) 須經事前審查核准後使用。

(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，若病情惡化即不得再次申請。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.3.6.Ceftazidime+avibactam sodium(如 Zavicefta):

1. 限[使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料：](#)

(1) 複雜性腹腔內感染。

(2) 複雜性泌尿道感染。

(3) 院內感染型肺炎。

(4) 其他臨床感染症[懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染。](#)



2. 在經感染症專科醫師會診確認使用者，以經驗療法使用後細菌培養結果，若非對 carbapenem 具抗藥性，則限定使用 7 天。

3. 使用不得超過 14 天，如因臨床需要而確有延長治療之必要，需經感染科醫師再照會評估認可，且照會紀錄應留存病歷備查。

10.7.3. Lamivudine ; entecavir ; telbivudine ; tenofovir disoproxil ; tenofovir alafenamide :

用於慢性病毒性 B 型肝炎患者之條件如下：

1.~3. 略

4. HBsAg(+) 超過 6 個月 (或 IgM anti-HBc 為陰性) 及 HBeAg(-) ，且符合以下條件之一者，其療程至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA ，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月：

(1) ALT 值大於或等於正常值上限 2 倍以上 ($ALT \geq 2X$) ~~(Fofnir → Hepwin → Sebivo → Ricovir → Hepuri → Virelean → Teno B → Tenof → Viread → Livepro → Lamidine → Hepar-Pro → Hepato-Ease → Barazer → Becavir 等則需 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔 3 個月) 大於或等於正常值上限 2 倍以上 ($ALT \geq 2X$))~~ → 且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL ，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性。 惟 Fofnir 、 Hepwin 、 Sebivo 、 Ricovir 、 Hepuri 、 Virclean 、 Teno B 、 Tenof 、 Viread 、 Livepro 、 Lamidine 、 Hepar-Pro 、 Hepato-Ease 、 Barazer 、 Becavir 等除上述條件外，應符合 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔 3 個月) 大於或等於正常值上限 2 倍以上 ($ALT \geq 2X$) 。

(2) 肝纖維化程度大於或等於 F2 ~~(Fofnir → Hepwin → Sebivo → Ricovir → Hepuri → Virclean → Teno B → Tenof → Viread → Livepro → Lamidine → Hepar-Pro → Hepato-Ease → Barazer → Becavir 等則需肝纖維化程度大於或等於 F3)~~ ，其 ALT 值半年有兩次以上 (間隔大於 3 個月) 大於正常值上限 ($ALT > X$) ，且血清 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性。 惟 Fofnir 、 Hepwin 、 Sebivo 、 Ricovir 、 Hepuri 、 Virclean 、 Teno B 、 Tenof 、 Viread 、 Livepro 、 Lamidine 、 Hepar-Pro 、 Hepato-Ease 、 Barazer 、 Becavir 等除上述條件外，應符合肝纖維化程度大於或等於 F3 。



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 F2 之定義為：

I . 肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) \geq 8Kpa 或 Acoustic Radiation Force

Impulse elastography (ARFI) \geq 1.5 。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) \geq 2.1，計算公式為

$$[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$$

5.~7. 略

皮膚科製劑 Dermatological preparations

13.16.Ivermectin：

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。
3. 保險對象收容於矯正機關者，依據「全民健康保險提供保險對象收容於矯正機關者醫療服務計畫」辦理。
4. 醫師於住宿型長期照顧機構為住民處方時，不限鏡檢確診者使用，惟須附照片備查。



全民健保藥品給付相關規定異動(113年05月)

公告主旨：自 113 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Docetaxel、免疫檢查點抑制劑、Darolutamide、Enfortumab vedotin

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.3.Docetaxel：

1. 乳癌 (略)

2. 非小細胞肺癌 (略)

3. 前列腺癌：

(1) 於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。

(2) 與 darolutamide 併用於治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，患者需符合

darolutamide 之藥品給付規定。

4. 頭頸癌 (略)

5. 胃腺癌 (略)

9.69. 免疫檢查點抑制劑：

1.~2. 略

3. 使用條件：

(1)~(3) 略



(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。（enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外）。

(5)~(9) 略

4. 略

9.94. Darolutamide (如 Nubeqa) :

1. 與 docetaxel 併用於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 $PSA \geq 2ng/mL$ ，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。

(5) 與 docetaxel 併用，docetaxel 限使用 6 個療程，且須符合下列所有條件：

I . ECOG ≤ 1 。

II . 絕對嗜中性球計數 $\geq 1500/mm^3$ 。



III. 血小板計數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 。

IV. GPT ≤ 2 倍之正常值上限。

V. Total bilirubin \leq 正常值上限。

VI. eGFR $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。

2. 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 $\geq 0.2 \text{ ng/mL}$ （最高的 PSA 值必須 $>1.0\text{ng/ml}$ ）。

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 $\geq 2 \text{ ng/mL}$ ，並於至少 3 週後，再次抽血 確認 PSA 值有上升趨勢。



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。

9.109.Enfortumab vedotin：

1. 適用於先前接受過含鉑化學治療，後續接受免疫檢查點抑制劑 (如 atezolizumab;nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab 製劑) 治療失敗後疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，須檢附接受過含鉑化學治療之病歷報告。

2. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 2) 且預期壽命至少 3 個月以上。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I.NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II。

II.GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL。

III. 腎功能：eGFR>30mL/min /1.73m²。

(3) 無中樞神經系統 (CNS) 轉移。

(4) 需排除病情控制不佳的糖尿病患者 (HbA1c \geq 8%)。

3. 須經事前審查核准後使用。初次申請時需檢附以下資料：

(1) 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 2) 及心肺與肝腎功能之評估資料。

(2) 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。



(3) 其他佐證病歷資料。

4. 每次申請事前審查以 3 個療程為限，再次申請時需檢附療效評估資料，若病情惡化即不得再次申請，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及免疫檢查點抑制劑。

5. 每位病人限給付 6 個療程。

