



▶▶新藥介紹

治療自體顯性多囊性腎臟病新藥

- Tolvaptan

黃詠銘 藥師

審稿：黃欣怡、傅崇禎 藥師

多囊性腎病俗稱泡泡腎或多囊腎，自體顯性多囊性腎病 (autosomal dominant polycystic kidney disease; ADPKD) 為常見遺傳性腎臟疾病，盛行率約 1 人/1000 人，其中 78% 為 PKD1 (第 16 對染色體短臂突變)，14% 為 PKD2 (第 4 對染色體長臂突變)。台灣多囊腎病人多在四十歲發病，導致末期腎臟疾病發生率每年每百萬人人口男性 4.9 人，女性 3.6 人，約 2.4% 病人進入長期透析。為預防腎功能惡化，ADPKD 病人需嚴格控制血壓 [目標 130/80 mmHg，首選藥物為 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 或 angiotensin receptor blockers (ARB)]、限鈉飲食 (每日不超過 2 克鈉或 5 克食鹽) 與增加水分補給 (腎功能未惡化前，每日需補充大於 3 公升水)，腎功能惡化高危險群病人 (mayo classification system 分類，Classes 1C、1D 與 1E) 建議使用 tolvaptan。

本期新藥 tolvaptan (Jinarc® Tablets, 佳腎康錠) 有 3 種含量 (45 & 15 mg、60 & 30 mg 與 90 & 30 mg)，短效、競爭型 V2 受體 (vasopressin V2-receptor) 與精胺酸血管加壓素 (arginine vasopressin; AVP) 拮抗劑，可促進腎臟水分排除，衛生福利部核准適應症為自體顯性多囊性腎臟病 (ADPKD) 且 eGFR >25

mL/min/1.73 m² 慢性腎臟病成人患者，已出現病情迅速惡化跡象，用以延緩自體顯性多囊性腎臟病之囊泡生長及腎功能惡化。

一項多國多中心、雙盲、隨機分派三期臨床試驗 (TEMPO 3:4)，收錄 1445 位 18-50 歲 ADPKD 患者，總腎體積 (total kidney volume; TKV) > 750 mL 與肌酸酐清除率 > 60 mL/min，以 2:1 方式分別接受 Jinarc® 與安慰劑最長 3 年，主要療效指標為 TKV 變化率 (年)，Jinarc® 相較安慰劑組，TKV 增加率分別為每年 2.80% (95% CI, 2.5-3.1) 與 5.5% (95% CI, 5.1-6.0; $p < 0.001$)；腎功能惡化為 2 vs. 5 人/100 人年 ($P < 0.001$)；腎臟疼痛為 5 vs. 7 人/100 人年 ($P = 0.007$)，Jinarc® 能延緩腎功能惡化 (每年 creatine 倒數的斜率分別為 -2.61 vs. -3.81 mg/mL; $P < 0.001$)。另一開放性延伸試驗 (TEMPO 4:4)，納入 871 位完成 TEMPO 3:4 受試者，主要評估接受 Jinarc® 5 年治療相對接受 3 年安慰劑後再改為 2 年 Jinarc® 治療 (延遲治療) 安全性及 TKV 與 eGFR 療效。顯示無論是治療 5 年或延遲治療，隨治療時間增加，Jinarc® 治療效果持續，且可延緩腎功能下降速度。上述試驗觀察 Jinarc® 不良反應為口渴 (55%)、多尿症 (38%)、夜尿 (29%)、頻尿 (23%)、ALT 與 AST 上升 (少數情況，總膽紅素亦同時升高) 等。

此藥起始劑量為每日 60 mg，分兩次 45 + 15 mg 兩種劑量給藥，早上飯前 30 分鐘服用，晚上不受食物影響，皆不得併用葡萄柚汁，1 周後，若可耐受，將劑量調至每日 90 mg (60 + 30 mg)，再 1 周後視情況調至每日 120 mg (90 + 30 mg)，調整劑量目的為盡可能完全且恆定阻

斷血管增壓素對腎臟 V2 受體活性與維持液體平衡，為確認是否能充分抑制血管增壓素，建議定期測量尿液滲透壓，血漿滲透壓或血清鈉，避免水分攝取不足導致脫水。目前尚未充分研究 Jinarc[®]對第 5 期慢性腎臟病安全性及療效，應避免使用，中或重度肝功能不全會降低此藥清除率，導致血中濃度上升，開始治療前，須先執行肝臟轉胺酶及膽紅素血液檢查，減少不可逆性肝臟損傷，重度肝功能不全病人應謹慎評估此藥治療效益及風險，定期監測肝臟功能，若病人符合表一條件，應永久停用。

動物試驗顯示 Jinarc[®]具生殖毒性，對人體潛

在風險仍未知，具生育能力女性服藥期間，須採適當避孕措施，懷孕時不得服用；目前尚不清楚此藥是否會分泌至母乳，但大鼠試驗顯示會分泌至乳汁，因此哺乳期間禁用此藥。Jinarc[®]經肝臟酵素 CYP3A4 代謝，併用中與強效 CYP3A4 抑制劑時，應依表二調整劑量。

試驗證實 Jinarc[®]可延緩 ADPKD 病人腎臟囊泡生長及腎功能惡化，效果持續，為此類患者增加治療新選擇，因使用方式較特別、可能導致嚴重不良反應且有較多藥物交互作用，病人使用前，應詳細衛教說明，避免產生非預期不良反應。

表一. Jinarc[®]永久停藥之建議準則

1. ALT 或 AST > 8 倍正常值上限
2. ALT 或 AST > 5 倍正常值上限 2 週以上
3. ALT 或 AST > 3 倍正常值上限以及(總膽紅素 >2 倍正常值上限或 INR >1.5)
4. ALT 或 AST > 3 倍正常值上限，且具有肝臟損傷之持續性症狀。

表二.併用強效與中效 CYP3A4 抑制劑，Jinarc[®]劑量調整建議

服用強效 CYP3A4 抑制劑之患者的劑量調整	
每日分割劑量	降低後的劑量 (每日一次)
90 + 30 mg	30 mg (若 30 mg 的耐受性不佳，則進一步降至 15 mg)
60 + 30 mg	30 mg (若 30 mg 的耐受性不佳，則進一步降至 15 mg)
45 + 15 mg	15 mg
服用中效 CYP3A4 抑制劑之患者的劑量調整	
每日分割劑量	降低後的分割劑量
90 + 30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 + 15 mg

參考資料

- Jinarc[®]仿單
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. NEJM. 2012;367(25):2407-18. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(3):477-489.
- Lexicomp Online, Tolvaptan: Drug information, Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; Sep 22, 2021.
- Vicente E Torres, William M Bennett. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on July 09, 2021.)
- Arlene B Chapman, Frederic F Rahbari-Oskoui, William M Bennett. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Treatment. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on July 09, 2021.)
- Ping-Hsun Wu, Mei-Chuan Kuo, Hung-Chun Chen. Introduction of autosomal dominant polycystic kidney disease and update treatment. J Intern Med Taiwan 2012; 23: 235-244.

非類固醇消炎藥品可能造成胎兒出現罕見但嚴重的腎臟問題

美國 FDA 發布警訊，孕婦使用非類固醇消炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs , NSAIDs) 可能造成胎兒出現罕見但嚴重腎臟問題，使得胎兒周圍羊水量低下，並可能造成併發症，建議懷孕 20 週左右或以上孕婦避免使用 NSAIDs，包含 aspirin、ibuprofen、naproxen、diclofenac 與 celecoxib 等多種成分。由於羊水可提供胎兒緩衝的環境，並幫助胎兒肺部、消化系統與肌肉發育。當孕婦孕期約 20 週後，胎兒腎臟會製造大部分羊水，因此腎臟出現問題可能導致羊水量低下。美國 FDA 回顧醫學文獻與不良事件通報資料庫發現多數案例中，停用 NSAIDs 後 3 至 6 天羊水量低下情形會恢復正常，然而當再次使用同一成分 NSAIDs 後又會再發生同樣情形。醫學文獻有關新生兒發生腎衰竭案例報告顯示，其胎兒在子宮內暴露於 NSAIDs 時間從 2 至 11 天左右，有 20 名新生兒案例在子宮內暴露於 NSAIDs 情況下於出生第一天即出現腎功能不全，其嚴重程度差異很大，從 3 天內可恢復正常至持續出現無尿到需要透析或輸血。11 件死亡案例中有 8 名新生兒與腎衰竭或由透析導致併發症有直接因果關係。醫療人員應注意若有必要於孕期 20 至 30 週期間使用 NSAIDs，應盡可能限制以最低有效劑量與最短期間治療。若孕婦於使用 NSAIDs 期間發生羊水過少情形，應停用 NSAIDs 並追蹤臨床徵狀。

本院品項：

1. Deflam-K® F.C 25 mg/tab (Diclofenac)
2. Meitifen® SR 75 mg/tab (Diclofenac)
3. Dicloren® 12.5 mg/pill (Diclofenac)
4. Naproxen® 250 mg/tab (Naproxen)
5. Keto® 10 mg/cap (Ketorolac)
6. Laston® 30 mg/1 mL/amp (Ketorolac Tromethamine)
7. Mobic® 7.5 mg/tab (Meloxicam)
8. Mobic® 10 mg/mL; 1.5 mL/amp (Meloxicam)
9. Focus® 10 mg/cap (Piroxicam)
10. Toricam® 10 mg/g, 40 g/tube (Piroxicam)
11. Aceo® Retard 90 mg/cap (Acemetacin)
12. Tonec® 100 mg/tab (Aceclofenac)
13. Idefen® 20 mg/mL; 60 mL/bot (Ibuprofen)
14. Ibuprofen® 400 mg/ 4 mL/amp (Ibuprofen)
15. Lonine® 200 mg/cap (Etodolac)
16. Arcoxia® 60 mg/tab (Etoricoxib)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。



▶▶ 健保給付規定修正

9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib ; palbociclib) : (108/10/1 、 108/12/1 、 109/4/1 、 109/10/1 、 110/5/1 、 110/10/1)

自一百一十年十月一日生效

1. 做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須完全符合以下條件：(109/10/1 、 110/5/1 、 110/10/1)
 - (1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。
 - (2) HER-2 檢測為陰性。
 - (3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 且無中樞神經系統 (CNS) 轉移。 (110/10/1)
 - (4) 骨轉移不可為唯一轉移部位。 (110/10/1)
 - (5) 病患目前未接受卵巢功能抑制治療 (包含 GnRH analogue 等) 且滿足下列條件之一：(110/5/1)
 - I. 年齡滿 55 歲。
 - II. 曾接受雙側卵巢切除術。
 - III. FSH 及 estradiol 血液檢測值在停經後數值範圍內。
2. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用，且後續不得再申請使用本類藥品。 (110/10/1)
3. 使用限制：
 - (1) ribociclib 每日最多處方 3 粒。
 - (2) palbociclib 每日最多處方 1 粒。
 - (3) 本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用，使用總療程合併計算，以每人終生給付 24 個月為上限，惟 110 年 9 月 30 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至疾病惡化或總療程達 24 個月為止，且後續不得再申請使用本類藥品。 (110/10/1)
4. 若先前使用 everolimus 無效後，不得再申請本類藥品。 (109/4/1)

本院品項：

1. Kisqali® 200 mg/tab (Ribociclib)
2. Ibrance® 125 mg/cap (Palbociclib)

9.69. 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab 製劑) : (108/4/1 、 108/6/1 、 109/4/1 、 109/6/1 、 109/11/1 、 110/5/1 、 110/10/1) :

自一百一十年十月一日生效

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) 黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：

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

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III.先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。

(3)典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植 (HSCT) 與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4)泌尿道上皮癌：(109/11/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

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

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

(5)頭頸部鱗狀細胞癌：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌) 成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(109/11/1)

(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 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。(109/4/1)

(7)晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma) 之成人患者。

(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 \geq 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。(109/4/1)

(9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移

性第四期默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma) 之成人患者。(109/6/1)

2.使用條件：

- (1) 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1)。
- (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 < 60 U/L 及 GPT < 60 U/L，且 T-bilirubin < 1.5 mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)
 - III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1)
 - i 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR > 30 mL/min/1.73 m² 且 < 60 mL/min/1.73 m²。
 - ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR > 30 mL/min/1.73 m²。
 - iii.其他癌別：Creatinine < 1.5 mg/dL 且 eGFR > 60 mL/min/1.73 m²。
- (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：(109/4/1、109/6/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS \geq 50 %	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS \geq 50 %	TC \geq 50 %	TC \geq 50 %或 IC \geq 10 %
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS \geq 50 %	TC \geq 50 %	TC \geq 50 %或 IC \geq 10 %
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS \geq 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC \geq 5 %
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS \geq 10	TC \geq 5 %	IC \geq 5 %
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS \geq 50 %	TC \geq 10 %	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

- (4) 每位病人每個適應症限使用一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦不可合併使用標靶藥物，無

效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。(109/4/1、109/11/1)

(6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用 (不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院需緊急申請續用者除外)，申請時需上傳病歷資料。(108/4/1、110/10/1)

(7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1)

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：符合使用條件之 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：(109/4/1、109/11/1)

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：(108/6/1、109/11/1)

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 ≥ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score > 6

IV. 其他佐證病歷資料。

3. 登錄與結案作業：(109/11/1)

(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。逾期未登錄結案者，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。

本院品項：

1. Tecentriq® 1200 mg/20 mL/vial (Atezolizumab)

2. Opdivo® 10 mg/mL, 10 mL/vial (Nivolumab)

3. Keytruda® 100 mg/4 mL/vial (Pembrolizumab)

