



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年11月  
第26卷第11期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局證  
許可  
北台字第2395號  
新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Sofosbuvir 慢性C型肝炎全口服治療新藥

陳宜芝

C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是一個重要的全球公衛議題，也是造成肝臟疾病包括慢性肝炎、肝硬化、肝癌等的主要原因。根據世界衛生組織的統計，全球約有一億七千萬人感染C型肝炎，盛行率大約是全球人口的3%；在臺灣，C型肝炎的盛行率約為4.4%，並以基因型1b為主，約佔50-70%，基因型2a則佔20-40%。過去二十年，臨床上以peginterferon與ribavirin合併療法作為慢性C型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 的標準治療方式，治癒率或永久的病毒清除率 (sustained virologic response, SVR) 約只有55%。2011年第一代直接抗病毒藥 (direct-acting antivirals, DAA) telaprevir (Telavic<sup>®</sup>) 和 boceprevir (Victrelis<sup>®</sup>) 上市，合併peginterferon與ribavirin治療可提高SVR至70%，但卻會增加許多腸胃道和貧血等副作用。2013年12月，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>，索華迪) 合併ribavirin治療基因型2和3之慢性C型肝炎感染，這也是第一個免用干擾素之全口服C型肝炎治療組合。

Sofosbuvir是一種前驅藥，經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽 (GS-461203)，抑制C型肝炎病毒的非結構蛋白NS5B (nonstructural protein 5B) 聚合酶，而產生鏈終止的作用，進而影響C型肝炎病毒複製。其代謝產物主要經由尿液排除，半衰期為0.4小時；輕到中度腎功能不全者，不需調整劑量，

但若肌酐清除率小於30 ml/min或血液透析患者可能會造成代謝物累積，安全性尚未建立故不建議使用。Sofosbuvir是經由肝臟代謝，但代謝路徑與cytochrome P450 3A4無關，故較少發生藥品交互作用，且肝功能不全者不需調整劑量。此藥為口服錠劑，每顆含量400 mg，建議劑量為每天一顆，可與食物併服或空腹使用，但仍需與ribavirin併用或與ribavirin及peginterferon併用治療基因型1-4型的CHC，其治療組合及療程如列表。在療效及副作用方面，根據NEUTRINO研究，對於初次治療的第1和第4型CHC病人，以sofosbuvir合併ribavirin及peginterferon治療12週，其SVR可高達91%，雖然95%病人都出現副作用，但只有2%的病人因無法耐受副作用而中斷治療，常見的副作用包括疲倦、頭痛、噁心、失眠和貧血等。另外，對於初次治療且無肝硬化的第2型CHC病人，根據FISSION第三期臨床試驗結果，以sofosbuvir合併ribavirin治療12週，相比peginterferon合併ribavirin治療24週，其SVR可高達97% vs. 78%，但對第3型CHC病人，其12週的SVR只有56% vs. 63%，因此後續的VALENCE臨床試驗將sofosbuvir合併ribavirin治療延長成24週，發現可提升SVR至92-94%。

Sofosbuvir可用於C型肝炎多種基因型的治療，但用法上仍需與ribavirin或peginterferon併用。亞太肝臟醫學會 (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 建議，每天使

用sofosbuvir 400 mg和ribavirin (體重<75 kg建議劑量1000 mg；體重≥75 kg建議劑量1200 mg) 治療12週，可作為初次治療第2型CHC病人的首選用藥；若之前曾使用peginterferon合併ribavirin治療失敗之肝硬化第2型CHC病人，建議延長sofosbuvir和ribavirin 治療至16或24週。

2015年是台灣慢性C型肝炎邁進全口服DAA治療重要的一年，台灣衛福部於2015年9月核准Sovaldi<sup>®</sup>在台上市，之後陸續核准用於治療第1型CHC的DAA藥品包括 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>，夏奉寧)、daclatasvir (Daklinza<sup>®</sup>，坦克干) 併用asunaprevir (Sunvepra<sup>®</sup>，速威干) 和 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax<sup>®</sup>，維建樂) 併用dasabuvir (Exviera<sup>®</sup>，易奇瑞)，但目前這

些藥品仍未有健保給付，以sofosbuvir為例，自費一個療程至少約100萬元以上。因為DAA藥品如雨後春筍般不斷上市，改變了現今的CHC治療策略，明顯提高治癒率且減少病人因無法耐受副作用而停藥的窘況，然而藥品的自費價格高昂，也可能會限制病人的使用意願。未來可能需要更多的藥物經濟學研究來支持通過該類藥品的健保給付，造福更多的C型肝炎病人。

#### 參考資料：

1. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:478-87.
2. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int* 2016;10:702-26.

#### 表、Sofosbuvir複合療法的建議組合與療程

CHC基因型	治療組合	療程
基因型1或4	Sofosbuvir + peginterferon alfa+ ribavirin	12週
基因型2	Sofosbuvir + ribavirin	12週
基因型3	Sofosbuvir + ribavirin	24週

## 處方討論

### Rx Focus

# Levodopa等效劑量之換算與臨床應用

陳佳慧

案例：L先生，86歲，診斷巴金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 已逾10年，目前使用 levodopa/carbidopa/entacapone 100/25/200 mg (Stalevo<sup>®</sup>) 1 tab tid PO、levodopa/benserazide 100/25 mg (Madopar HBS<sup>®</sup>) 1 cap bid PO控制病情，本次因呼吸困難插管入ICU治療，懷疑深頸部感染。由於管灌給藥，因此將不可管灌之Stalevo<sup>®</sup>及Madopar HBS<sup>®</sup>轉換為levodopa/carbidopa 100/25 mg (Sinemet<sup>®</sup>) 1 tab qid NGT及entacapone 200 mg (Comtan<sup>®</sup>) 1 tab qid NGT。後續病人感染治療順利，拔管後轉榮院照護。

討論：巴金森氏症在80歲以上老人盛行率約為2%，目前最有效之治療藥品為le-

vodopa，然而當levodopa劑量越高越容易產生運動併發症，如異動症或肌強直等，因此臨床上治療策略常根據病人症狀調整。大於65歲病人建議以低劑量levodopa合併其他輔助藥品如dopamine agonists、MAO inhibitors (monoamine oxidase inhibitors)、COMT inhibitors (catechol-O-methyl transferase inhibitors) 等。市面上治療巴金森氏症之口服藥品包含一般劑型、緩釋劑型(如Madopar HBS<sup>®</sup>、Requip PD<sup>®</sup>)、複方製劑(如Stalevo<sup>®</sup>)，其中緩釋劑型藥品因無法預測破壞劑型後有效成份之吸收速率及濃度，不建議打開膠囊或磨粉管灌；複方製劑中Stalevo<sup>®</sup>因其中成份entacapone易染色且未有磨粉管灌之藥物動力學試驗，仿單亦不建議磨粉。

根據流行病學研究，巴金森氏症病人住院

頻率較一般病人高，通常以其他疾病為住院主因，當巴金森氏症病人合併急重症住加護病房時，其巴金森症狀易被臨床醫護人員忽略，目前研究顯示大部份病人可耐受24小時內短暫停藥，但驟然停藥或降低藥品劑量可能導致惡性高熱症 (parkinsonism-hyperpyrexia syndrome)，臨床表現為高熱 (hyperpyrexia)、僵直、意識改變、白血球增多、CK (creatin kinase) 上升等，甚至引起血栓、肺栓塞、吸入性肺炎、腎衰竭等致命性併發症。故當巴金森氏症病人住院時不得隨意停藥，且應重新評估臨床狀況、用藥劑量、劑型、給藥時間、是否合併使用抗多巴胺藥品等；需禁食一段時間之病人可考慮以rokitigotine (Neupro<sup>®</sup> transdermal patch) 貼片或皮下注射apomorphine替代。

評估管灌給藥病人時應特別注意藥品之劑型，若原使用不適合管灌之藥品，可藉levodopa等效劑量 (levodopa equivalent dose, LED) 換算，改以立即釋放型levodopa治療。LED定義為巴金森治療藥品與levodopa (合併dopa-decarboxylase inhibitor) 立即釋放劑型100 mg治療效果相當之劑量，根據過往隨機對照研究試驗及藥品直接比較研究，可透過劑量轉換係數調整劑量 (如

表)，因此臨床上可將此劑量轉換表應用於各種組合用藥，加總每日LED總量後，再平均分次給予。然而單獨使用levodopa效果存在個體差異性，因此轉換後仍需依臨床狀況調整劑量。

本案例原本使用levodopa/benserazide 100/25 mg (Madopar HBS<sup>®</sup>) 1 cap bid及levodopa/carbidopa/entacapone 100/25/200 mg (Stalevo<sup>®</sup>) 1 tab tid，皆為不適合管灌磨粉藥品，經劑量轉換後每日總LED為598.5 mg  $[(100 \times 2 \times 0.75) + (100 \times 3 \times 1) + (100 \times 2 \times 0.75 + 100 \times 3) \times 0.33]$ ，因本院有entacapone一般劑型單方，故計算不含entacapone之總LED為450 mg，因此將處方調整為levodopa/carbidopa 100/25 mg (Sinemet<sup>®</sup>) 1 tab qid NGT，搭配一般劑型entacapone 200 mg (Comtan<sup>®</sup>) 1 tab qid NGT，總LED為532 mg  $[(100 \times 4) + (100 \times 4 \times 0.33)]$ ，其後再視臨床反應調整劑量。

#### 參考資料：

1. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.
2. MacMahon MJ, MacMahon DG. Management of Parkinson's disease in the acute hospital environment. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42:157-62.

表、本院品項levodopa等效劑量 (levodopa equivalent dose, LED) 換算表

藥名	本院商品名及含量	每錠劑量	轉換係數	LED (mg)
Levodopa (立即釋放劑型)	Madopar <sup>®</sup> 250 mg (levodopa/benserazide 200/50 mg)	200 <sup>a</sup>	×1	200
	Sinemet <sup>®</sup> 25/100 (levodopa/carbidopa 100/25 mg)	100 <sup>a</sup>	×1	100
	Stalevo <sup>®</sup> (levodopa/carbidopa/entecapone 100/25/200 mg)	100 <sup>a</sup>	×1	100
Levodopa (緩釋劑型)	Madopar HBS <sup>®</sup> 125 mg (levodopa/benserazide 100/25 mg)	100 <sup>a</sup>	×0.75	75
Entecapone	Comtan <sup>®</sup> 200 mg		×0.33	LD <sup>b</sup> × 0.33
	Stalevo <sup>®</sup> (levodopa/carbidopa/entecapone 100/25/200 mg)		×0.33	LD <sup>b</sup> × 0.33
Pramipexole	Mirapex PR <sup>®</sup> 0.375 mg	0.375	×100	37.5
	Mirapex PR <sup>®</sup> 1.5 mg	1.5	×100	150
Ropinirole	Requip <sup>®</sup> 0.25 mg	0.25	×20	5
	Requip PD <sup>®</sup> 2 mg	2	×20	40
	Requip PD <sup>®</sup> 8 mg	8	×20	160
Selegiline	Parkryl <sup>®</sup> 5 mg	5	×10	50
Amantadine	Amantadine <sup>®</sup> 100 mg	100	×1	100
Bromocriptine	Syntocriptine <sup>®</sup> 2.5 mg	2.5	×10	25

<sup>a</sup>複方中levodopa劑量 <sup>b</sup>與COMT inhibitor (entecapone) 同時給予之立即釋放及緩釋型levodopa LED總和



## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2016年9月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
9/07 9/08	因可能有汙染，United Exchange Corp公司主動回收Major <sup>®</sup> Eye-Wash、Rugby <sup>®</sup> Eye Irrigation solution和Family Care <sup>®</sup> Eye Wash眼用沖洗液 (4-ounce bottles)。相關品項僅流通於美國境內。	United Exchange Corp公司為Major Pharmaceuticals、Rugby Laboratories 眼用沖洗液之供應商，本次回收肇因於接獲顧客反應。經查上述品項於國內並未取得藥品許可證。
9/09	因針頭脫落，Novo Nordisk公司主動回收6批GlucaGen <sup>®</sup> HypoKit <sup>®</sup> (批號：FS6X270、FS6X296、FS6X538、FS6X597、FS6X797、FS6X875)。相關批號僅流通於美國境內。	GlucaGen <sup>®</sup> HypoKit <sup>®</sup> (glucagon [rDNA origin] for injection) 用於治療嚴重低血糖。本次回收肇因於接獲2起顧客抱怨，分別來自英國和葡萄牙，Novo Nordisk遂進行內部調查，發現部份批號會有少數針頭脫落 (0.006%)，為保障病人安全針對相關批號進行回收，據估計本次約有71215支GlucaGen <sup>®</sup> HypoKit <sup>®</sup> 筆針將被回收，其中約有4支筆針可能為不良品。經查該品項於國內並未取得藥品許可證。
9/15	因產品含量與標示不符，Virtus Pharmaceuticals Opco II公司主動回收7批Hyoscyamine sulfate (0.125 mg)，包括錠劑 (批號：30031601、30031602)、舌下錠 (批號：30051601、30051602、30051603、30051604)、口溶錠 (批號：30011601)，其中批號30051602效期亦標示錯誤。相關品項流通於美國和波多黎各。	Hyoscyamine sulfate為anticholinergic。本次回收之品項含量與標示不符，過高、過低皆有，服用劑量過高可能造成皮膚乾燥、發燒、視覺模糊、光敏感、口乾、不尋常的興奮、心跳過快或不規律、頭暈、解尿困難、癲癇。截至目前為止，Virtus已接獲3例不良反應通報，症狀包括幻覺、中風症狀、混亂、頭暈、視覺模糊、口乾、口齒不清、不平衡、定向障礙。回收品項由Pharmatech LLC製造，由Virtus行銷。經查相關品項於國內並未取得藥品許可證。
9/22	因無法確保無菌，Wells Pharmacy Network (WPN)主動回收其於2016/2/22至2016/9/14間調製之所有人用、獸用無菌製劑。	本次回收肇因於FDA稽核時認為WPN之製程無法確保其製劑之無菌性，因此進行相關回收。然截至目前為止，並未接獲任何不良反應通報，抽驗亦未發現任何批號有汙染，本次回收屬預防性回收。

