



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
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

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12月  
第26卷第12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

版權所有  
翻印必究

## 藥品新知

### Drug Update

# 第一型慢性C型肝炎全口服治療新藥 Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

陳宜芝

全球約有一億七千萬人感染C型肝炎，台灣感染人數約42萬，平均年齡55歲，盛行率約4.4%，以基因型1b為主，約佔50-70%。急性C型肝炎有70-80%會變成慢性肝炎，大約20年後有20-30%病人可能由慢性肝炎演變成肝硬化，而這些肝硬化的病人中，每年有1-4%會發生肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)，最常造成HCC的病毒基因型為1b。過去臨床上以長效型干擾素與ribavirin (RBV) 合併療法作為慢性C型肝炎(chronic hepatitis C, CHC) 標準治療，對基因型第2或3型CHC，治癒率或永久病毒清除率(sustained virologic response, SVR) 可高達80%，但基因型第1或4型的SVR卻只有約50%，且許多病人無法耐受藥品副作用如類流感症狀、貧血、憂鬱等。因此，如何有效治療第1型CHC，停止肝臟發炎與纖維化進行，避免肝硬化、肝癌的發生，減少死亡率，是目前最重要的治療課題。2015年是台灣CHC邁進全口服直接抗病毒藥(direct-acting antivirals, DAA)治療重要的一年，衛福部於2015年9月核准sofosbuvir (Sovaldi®)上市，合併RBV治療基因型第2和3型CHC感染；之後陸續核准 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)、daclatasvir (Daklinza®)併用asunaprevir (Sunvepra®)、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) 併用dasabuvir (Exviera®)用於治療第1型CHC，藥品比較如表。

Harvoni®是合併兩種不同作用機轉、固定劑量組合的複方口服DAA，主成份包含非結構蛋白5A (nonstructural protein 5A, NS5A)抑制劑ledipasvir 90 mg和NS5B 聚合酶抑制劑sofosbuvir 400 mg。NS5A是HCV病毒複製所必需的蛋白質，

ledipasvir阻斷此蛋白讓病毒不能複製、排列聚集與分泌，其蛋白結合率高達99.8%，透過不明機制進行緩慢氧化代謝，主要排泄於糞便中，半衰期為47小時；sofosbuvir藉由阻斷病毒複製的聚合酶，而產生鏈終止作用，進而影響病毒複製，其蛋白結合率為65%，主要由肝臟代謝與尿液排除，半衰期為0.5小時。Harvoni®口服吸收良好且不受食物影響，建議劑量為一天一顆，給藥後ledipasvir與sofosbuvir分別於4-4.5和0.8-1小時達到最高血中濃度。Ledipasvir與sofosbuvir皆為藥物運輸蛋白P-gp (P-glycoprotein)受質，與P-gp 誘導劑(如rifampin、聖約翰草)併用時可能會降低Harvoni® 血中濃度而導致治療效果減弱。另外，曾有病例報告指出，併用amiodarone與Harvoni®會發生症狀性心搏徐緩、致命性心跳停止及必須裝置心律調節器，故不建議兩者併用，若須併用時建議監測心臟功能。

衛福部原只核准Harvoni®用於治療成人基因型第1型CHC，2016年12月擴增適應症為治療第1、4、5或6型CHC，其療法療程依病人族群而不同：(1) 基因型第1型未曾接受過治療者，建議治療12週，但若為代償不全之肝硬化者(Child-Pugh B或C)，需合併RBV治療；(2) 基因型第1型未曾接受過治療、未有肝硬化，且治療前的HCV RNA小於600萬IU/ml者，可考慮縮短療程至8週；(3) 基因型第1型，曾接受過治療但無肝硬化，建議治療12週；(4) 基因型第1型，曾接受過治療且有肝硬化，建議併用RBV治療12週，若為代償性肝硬化(Child-Pugh A)亦可單用Harvoni®治療24週；(5) 基因型第1、4型肝臟移植病人(無論是否曾接受治療)，無肝硬化或有代償性

肝硬化者(Child-Pugh A)，建議合併RBV治療12週；(6) 基因型第4、5、6型(無論是否曾接受治療)，無肝硬化或有代償性肝硬化者(Child-Pugh A)，建議治療12週。在療效方面，根據ION-1、ION-2和ION-3第三期臨床試驗，使用Harvoni®12週治療基因型第1型CHC，其SVR高達95-99%；若病人曾接受過治療且有肝硬化，使用Harvoni®24週治療，SVR也高達100%。在安全性方面，小於1%的受試者在治療期間因副作用而停藥，常見副作用包括疲倦、頭痛、噁心、失眠、腹瀉等。其他治療基因型1的DAA如Viekirax®併用Exviera®或Daklinza®併用Sunvepra®，SVR也都超過90%且主要副作用與Harvoni®類似且能耐受。

Harvoni®的上市對於基因型第1型CHC病人是一大福音，每日只需口服1錠治療12週，即可根除C型肝炎病毒，相較於傳統含干擾素治療，有較高的治癒率及非常少的副作用，只是藥價昂貴，12週療程約需自費85萬，未來需要更多的藥物經濟學研究來支持通過健保給付，讓更多C型肝炎病人遠離肝癌的發生。

參考資料：

1. Sundaram V, Kowdley KV. Role of ledipasvir/sofosbuvir combination for genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepat Med* 2016;8:75-80.
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、本院現有的DAA藥品組合比較

英文商品名	治療組合				治療組合	
	Sovaldi®	Harvoni®	Viekirax®	Exviera®	Daklinza®	Sunvepra®
中文商品名	索華迪	夏奉寧	維建樂	易奇瑞	坦克干	速威干
成份/含量	sofosbuvir 400 mg	ledipasvir 90 mg / sofosbuvir 400 mg	ombitasvir 12.5 mg/ paritaprevir 75 mg/ ritonavir 50 mg	dasabuvir 250 mg	daclatasvir 60 mg	asunaprevir 100 mg
用法用量	1# qd	1# qd	2# qdcc	1# bidcc	1# qd	1# bid
作用目標	NS5B	NS5A / NS5B	NS5A / NS3/4A / CYP3A	NS5B	NS5A	NS3/4A
核准基因型	1、2、3、4	1、4、5、6	1、4	1	1b	
併用RBV	是	否*	是(基因型1b且無肝硬化者不需併用)	否	否	
併用PEG-IFN	基因型1、4	否	否		否	
療程	12週 (基因型3: 24週)	12週 (接受過治療之代償性肝硬化單用: 24週)	12週 (基因型1a且有肝硬化者: 24週)		24週	
治癒率(SVR)	88-100%	93-100%	90-100%		81-91%	
腎功能不全劑量調整	Clcr <30: NA，不建議使用	Clcr <30: NA，不建議使用	不需調整		不需調整	Clcr<30, 1# qd
肝功能不全劑量調整	不需調整	不需調整	Child-Pugh B或C: 禁忌		不需調整	Child-Pugh B或C: 禁忌
副作用	疲倦、頭痛、貧血、腹瀉	疲倦、頭痛、無力	疲倦、噁心、搔癢、皮疹、失眠、無力、肝指數異常		頭痛、疲倦、噁心、鼻咽炎、ALT/AST增加、腹瀉	
懷孕分級	B	B	B		NA	
自費價格	約74萬(12週)	約85萬(12週)	約28萬(12週)		約28萬(24週)	
健保給付	無	無	2017年1月24日起		2017年1月24日起	

NA: not available; PEG-IFN: peginterferon; RBV: ribavirin

\*以下狀況需併用RBV: 基因型1未接受過治療且有代償性肝硬化(Child-Pugh A)者；基因型1曾接受過治療且有肝硬化者；基因型1、4肝移植者。

## 藥品新知

## Drug Update

# 黑色素瘤治療新藥—Pembrolizumab

施立于

根據國健署2013年的統計資料，皮膚癌發生率排名第8名。其中以黑色素瘤發生率最低但惡性度最高。黑色素瘤源自於黑色素細胞，常見於成人，發生率與照射紫外線有關。與歐美相比，亞洲地區黑色素瘤較常見於手掌、腳掌、指甲及指縫，通常被發現時已是末期，不易根治。治療方式包括手術切除、放射線治療及全身性治療[包括化療或以interleukin-2 (IL-2) 為基礎的免疫療法]。早期治療以手術切除為主，但黑色素瘤大多會經由血液或淋巴系統轉移至其他皮膚、皮下組織、淋巴節，及肺臟、肝臟、腦部、骨骼與腸道等。目前治療轉移性黑色素瘤的主要細胞毒殺藥品為dacarbazine (Dacarbazine<sup>®</sup>，達卡巴仁，200 mg/vial)，亦可合併免疫療法 (IL-2及interferon alfa-2b)。然無論單一使用細胞毒殺藥品或併用舊有的免疫療法，都無法顯著提高晚期黑色素瘤病人的整體存活，將近75%病人無法存活大於1年，5年內死亡率更高達90%。直到近年來癌症相關的免疫機制研究有成，先後研發出免疫檢查點藥物ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>，益伏，50 mg/10 ml)、pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>，吉舒達，50 mg/vial) 及nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>，20 mg/2 ml及100 mg/10 ml)，才對黑色素瘤的治療帶來了新突破。

檢查點CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte protein 4) 存在於T細胞表面，為T細胞活化的負向調節因子，癌細胞會誘導CTLA-4與其配體結合，傳遞抑制T細胞免疫反應訊息。2011年，第一個免疫檢查點藥物ipilimumab上市，可阻斷CTLA-4和其配體結合，藉此增強T細胞活化和增生，美國FDA核准用於無法切除或轉移性黑色素瘤。檢查點PD-1 (programmed cell-death protein 1)配體會與T細胞的PD-1受體結合，抑制T細胞增生及細胞激素生成進而抑制體內免疫之平衡調節。某些腫瘤會增加PD-1配體表現並與PD-1受體結合，透過此路徑傳遞抑制T細胞免疫反應的訊息。Pembrolizumab與nivolumab是單株抗體，會與PD-1受體結合並阻斷其媒介的免疫反應抑制，增加人體對抗腫瘤的免疫反應。2014年，pembrolizumab與nivolumab相繼獲得美

國FDA核准用於相同適應症。

2013年Robert等人針對pembrolizumab進行全球隨機開放式第三期臨床試驗，納入834位曾接受過第一線藥物治療的晚期黑色素瘤病人，以1:1:1比例隨機接受每三週或每兩週施打pembrolizumab 10 mg/kg直到病情惡化，或每三週施打ipilimumab 3 mg/kg共4個週期。主要試驗終點為無惡化存活期(progression free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS)；次要試驗終點為總反應率 (objective response rate, ORR)。結果pembrolizumab的6個月PFS分別為47.3% (95% CI: 0.46-0.72) 及46.4% (95% CI: 0.47-0.72)，ipilimumab則只有26.5%，pembrolizumab組與ipilimumab組相比死亡風險皆為0.58 (95% CI: 0.46-0.72) ( $p < 0.001$ )。每兩週及每三週施打pembrolizumab或ipilimumab的12個月OS分別為74.1%、68.4%及58.2%，與ipilimumab相比pembrolizumab組之死亡風險分別為0.63 (95% CI: 0.47-0.83)及0.69 (95% CI: 0.52-0.90)。晚期黑色素瘤病人對於pembrolizumab反應率較佳，分別為33.7%及32.9%，而ipilimumab則只有11.9% ( $p < 0.001$ )。第3-5級不良反應事件發生率，每兩週及每三週施打pembrolizumab或ipilimumab分別為13.3%、10.1%及19.9%。顯示pembrolizumab組療效均優於ipilimumab，且嚴重不良反應較少。

用於無法切除或轉移性黑色素瘤，pembrolizumab建議劑量為2 mg/kg每3週施打，靜脈輸注30分鐘，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止，腎功能不全及輕度肝功能不全者不需調整劑量。常見不良反應有高血糖 (48%)、疲倦 (44%)、淋巴球減少 (40%)、低血鈉 (37%) 及肝功能異常 (20-24%) 等，較嚴重的不良反應為免疫相關不良反應，包括內分泌病變，如腦下垂體炎、甲狀腺病變及第1型糖尿病 (7-8%)、肺炎 (2-4%)、結腸炎 (2%)、肝炎 (1%)、腎炎 (1%) 以及輸注反應 (1%) 等。若發生免疫相關不良反應，須依照NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) 第4版規範處置。若發生2級肺炎或腎炎、2或3級結腸炎、3或4級甲狀腺亢進、AST

或ALT大於正常值上限3-5倍或總膽紅素大於正常值上限1.5-3倍，應暫時停用pembrolizumab並投與皮質類固醇，如prednisone 1-2 mg/kg/day或等效藥品，之後再逐步降低劑量；若發生甲狀腺低下或3、4級腦下垂體炎，投予皮質類固醇外，尚須投予荷爾蒙替代治療，若不良反應回復至0-1級，可重新開始投予pembrolizumab；若發生下列情況時，應永久停用pembrolizumab並投與皮質類固醇，包括：任何危及生命的不良反應、3或4級肺炎或腎炎、4級結腸炎、AST或ALT大於正常值上限5倍或總膽紅素大於正常值上限3倍、3或4級輸注反應、無法在12週內將prednisone劑量降低至10 mg/day以下、持續2或3級不良反應，且未能於投予最後一劑pembrolizumab後的12週內回復至0-1級或任何再度發生的重度或3級不良反應。此外，開始治療前及每次給藥前均應評估病人是否出現肺炎、結腸炎、肝炎、神經病變或內分泌病變症狀，並檢驗肝腎和甲狀腺功能，開始治療前有第2級AST或ALT升高的肝臟轉移病人，若AST或ALT較基礎值升高的程度 $\geq 50\%$ ，且持續至少1週，即應永

久停用pembrolizumab。

2016年NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療準則已將pembrolizumab列入無法切除或轉移性黑色素瘤的第一線治療。此外，亦可單獨使用nivolumab或合併ipilimumab為晚期黑色素瘤第一線治療。雖然ipilimumab是第一個研發出的免疫檢查點藥品，卻因副作用發生率較高、效果較不佳而成為第二線用藥。Pembrolizumab於2014年在美國核准上市，台灣亦於2015年核准上市，但目前尚未納入健保給付，需自費施打，藥品單價約為6萬4千元，每次花費約13-20萬，倘若未來納入健保給付，可望為更多黑色素瘤病人帶來希望。

#### 參考資料：

1. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
2. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1291:1-13.

### 用藥新警訊

#### Medication Watch

## 2016年10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
10/04	美國FDA警告，同時感染C型及B型肝炎者若服用直接抗病毒藥物 (direct-acting antiviral, DAA) 治療C型肝炎，可能造成B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 再活化。FDA要求將此風險新增於DAA藥品仿單之最高風險警示，提醒醫師於用藥時應篩檢並監測HBV感染情形。	DAA用於治療慢性C型肝炎。FDA回顧其不良反應通報系統 (FAERS) 及文獻後發現，自2013/11/22至2016/7/18共有24例同時感染C型及B型肝炎者服用DAA後造成HBV再活化，部份個案進一步進展為猛爆性肝炎、肝衰竭等嚴重肝臟損傷，最終2例死亡、1例接受肝臟移植。由於DAA上市前臨床試驗均排除同時感染HBV者，因此上市送審資料並無相關資訊可供參考。目前對於造成HBV再活化之機轉仍屬未知。FDA建議醫師於用藥前應篩檢病人是否同時感染HBV，並於治療後持續監測HBV感染狀況。同時提醒病人，用藥前應主動告知醫師是否為HBV帶原，是否有其他肝疾患，及是否有HIV (human immunodeficiency virus) 感染；服藥後若出現肝功能受損症狀，如疲倦、虛弱、食慾不振、噁心嘔吐、眼睛皮膚變黃、糞便顏色變淺等，應立即就醫。本院現有DAA包括：Daklinza <sup>®</sup> (daclatasvir)、Harvoni <sup>®</sup> (ledipasvir and sofosbuvir)、Sovaldi <sup>®</sup> (sofosbuvir)、Viekira <sup>®</sup> (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir)、Exviera <sup>®</sup> (dasabuvir)、Sunvepra <sup>®</sup> (asunaprevir)。
10/25	美國FDA核准所有testosterone處方藥仿單變更，新增警語並更新濫用與依賴段說明，加強警示濫用testosterone和其他同化性類固醇 (anabolic androgenic steroids, AAS) 可能造成之風險。	Testosterone核准用於化療、遺傳、腦下垂體和下視丘結構等問題所導致之testosterone低下或缺乏。而testosterone和其他AAS，因具有增加體能及強化肌肉之效，常被運動員和健身者濫用，1990年同化性類固醇控制法案 (The Anabolic Steroids Control Act) 已將其列入管制品項。Testosterone濫用劑量通常高於醫療建議劑量且和其他AAS併用，進而造成心、腦、肝、內分泌系統、和精神之嚴重不良反應，目前已被報告之不良反應包括：心臟病發、心臟衰竭、中風、憂鬱、具敵意、侵略性、肝毒性，及男性不育症。高劑量testosterone停用時亦曾被報導出現戒斷症狀，如憂鬱、虛弱、煩躁不安、食慾不振、性慾降低和失眠等。FDA提醒醫師，若懷疑病人濫用可檢測血清testosterone濃度確診。本院testosterone現有品項為Androgel <sup>®</sup> gel 50 mg/5g。