



彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter

83

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

程

國內
郵資已付

彰化郵局許可號
彰化字第878號
雜誌

『無法投遞時請退回』

本期要目

2015年藥品警訊 (Q2~4) 陳蕙如藥師
慢性C型肝炎治療新突破：全口服抗病毒藥品 陳玟苑藥師

藥物新知

慢性C型肝炎治療新突破： 全口服抗病毒藥品

■陳玟苑藥師 撰寫 ■徐麗珍藥師 審閱

一、前言

現今慢性C型肝炎(以下簡稱C肝)的治療已邁進「全口服、免注射」的型態，這種趨勢不僅是醫學研究的重大突破，對醫師、患者更是令人興奮的好消息。

傳統C肝療法是注射干擾素合併口服ribavirin，但臨床常見因嚴重副作用，如：類流感症狀、貧血和白血球低下，導致患者耐受性低而中斷療程。自2011年起，美國食品及藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)陸續核准多種口服劑型的直接抗病毒(direct-acting antiviral, DAA)藥品(表一)，臨床試驗顯示這些DAA藥品能提升療效，藥物不良反應發生率較少，且可縮短療程，故成為C肝療法趨勢。然而DAA藥品間具有使用差異，如：適用於何種基因型、肝腎功能不良的劑量調整、藥物交互作用及特殊不良反應。

台灣C肝主要以第1、2基因型居多，依其適應症可使用Sovaldi®(sofosbuvir)、Sovaldi®加Olysio®(simeprevir)、Harvoni®(sofosbuvir+ledipasvir)、Viekira PAK®(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir)及Daklinza®(daclatasvir)加Sunvepra®(asunaprevir)共5項DAA藥品，本文將綜整介紹此5項藥品(表二)。

二、DAA藥品發展史與作用機轉

2011年，第一代DAA藥品boceprevir和telaprevir上市，適應症為genotype 1 C肝。使用時需合併長效型干擾素(pegylated interferon, Peg-IFN)和ribavirin(RBV)，作三合一療法，其24週持續性病毒學反應率(sustained virologic response, SVR24)為67-75%，遠高於傳統治療(Peg-IFN+RBV)的42-46%¹，此療程雖仍需搭配干擾素，但因反應率有大幅提升，在當時已是一大進展。2013年，第二代DAA：simeprevir和sofosbuvir核准上市，針對genotype 1 C肝，合併Peg-IFN和RBV治療，其SVR12提昇至80-90%；另一亮點是，在沒有併用干

擾素的情況下，sofosbuvir加RBV用於治療genotype 2和3的C肝患者，SVR12高達為93%和84%，至此開啟了Interferon-free therapies的新時代²。爾後2014至2015年，又有三項複方藥品- Harvoni®、Viekira Pak®和Technivie®及一個單方藥daclatasvir陸續上市，其療程皆無須注射干擾素，且SVR12高達9成以上(表一)。

DAA藥品的作用機轉在直接干擾C肝病毒的複製過程。C肝病毒進入肝細胞後，會脫去蛋白質外殼，釋放RNA，然後轉譯出單鏈多肽，再經由蛋白酶轉化為病毒蛋白質，最後再組裝病毒，釋出細胞，感染下一個細胞。其中病毒蛋白質包括4個結構蛋白(structural proteins)和6個非結構蛋白(non-structural proteins)；非結構蛋白包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B，功能與RNA複製有關。目前DAA依作用點可分為三大類，第一類是NS3/4A蛋白酶抑制劑(NS3/4A protease inhibitor)：boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir；第二類是NS5B聚合酶抑制劑(NS5B polymerase inhibitor)：sofosbuvir, dasabuvir；第三類是NS5A抑制劑(NS5A inhibitor)：ledipasvir, ombitasvir。

三、DAA藥品個論

1. Sovaldi® (Sofosbuvir)

Sofosbuvir無法單獨使用，需併用其它藥品。針對genotype 1 C肝，需合併Peg-IFN/RBV治療12週，針對genotype 2，併用RBV治療12週。sofosbuvir每日服用一次，一次一顆，空腹或飯後服用皆可。肝、腎功能不良無需調整劑量，但嚴重腎功能不良(estimated glomerular filtration rate, eGFR<30ml/min)及末期腎衰竭患者的安全性尚未建立，故不建議使用。常見副作用是疲勞、頭痛。Sofosbuvir不經由CYP3A4代謝，因此藥物交互作用較少；但仍存在有amiodarone及P-glycoprotein(P-gp)誘導物之間的藥物交互作用；amiodarone與sofosbuvir合併其它DAA藥(如ledipasvir, simeprevir,

daclatasvir)一起使用，可能發生嚴重的症狀性心律過緩(symptomatic bradycardia)，尤其當患者又有服用beta-blockers可能會增加心律過緩的風險，因此不建議併用，但其詳細機轉不明；sofosbuvir為P-gp的受質，會被P-gp打出細胞外，所以若和P-gp誘導物(如rifampin, carbamazepine, phenytoin)併服，可能降低sofosbuvir的治療效果，亦不建議併用^{3,5}。Sovaldi[®]12週療程花費約台幣250萬¹¹。

2. Harvoni[®] (sofosbuvir/ledipasvir)

Harvoni[®]是一固定劑量的複方藥(fixed-dose combination)，內含sofosbuvir 400毫克和ledipasvir 90毫克。適應症為genotype 1 C肝：對於從未治療過(有肝硬化或無肝硬化)以及先前治療失敗但無肝硬化者，療程為12週；先前治療失敗而且有肝硬化患者，療程為24週。使用劑量為1天1顆，空腹或飯後服用皆可。肝、腎功能不良無需調整劑量，但嚴重腎功能不良(eGFR<30ml/min)及末期腎衰竭患者的安全性尚未建立，故不建議使用。常見副作用為疲勞、頭痛。交互作用的部份，sofosbuvir請見前段個論；ledipasvir是P-gp的受質也會抑制P-gp，除了不建議和P-gp誘導劑併用(因會降低療效)，也可能導致併用藥品的濃度增加(如P-gp受質的藥：digoxin, dabigatran)，因此臨床上需密切監測併用藥品的濃度和相關副作用；此外，Harvoni[®]與rosuvastatin併用可能導致rosuvastatin濃度增加，提高肌肉病變(myopathy)的風險；制酸劑可能使ledipasvir溶解度下降，故建議隔開4小時服用^{3,6}。Harvoni[®]12週療程花費約台幣280萬¹¹。

3. Olysio[®] (simeprevir) + Sovaldi[®] (sofosbuvir)

Simeprevir起初被核准與Peg-IFN/RBV合併治療genotype 1，後於2014年取得與sofosbuvir合併治療genotype 1的適應症：無肝硬化者為12週療程，有肝硬化者為24週療程。Sofosbuvir的個論請見前文；Simeprevir使用劑量為一天一次，一次一顆，因可增加生體可用率(bioavailability)故建議與食物併服。腎功能不良和輕度肝功能不良(Child-Pugh A)無需調整劑量，中重度肝功能不良(Child-Pugh B,C)不建議使用。Simeprevir常見副作用為紅疹、搔癢和光敏感性反應，故建議作好防曬措施。Simeprevir含有sulfonamide的結構，目前研究雖未發現對sulfa過敏的人使用simeprevir有增加紅疹的機率，但因資料有限仍無法完全排除simeprevir與sulfa過敏之間的關係。Simeprevir經由CYP3A4代謝，因此不建議與強效CYP3A4誘導物(例如carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin、phenobarbital、rifampicin、rifabutin)或CYP3A4抑制劑(例如clarithromycin、erythromycin、ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole)併用，避免simeprevir療效不足或增加副作用發生(表三)^{3,7}。Olysio[®]12週療程花費約台幣200萬¹¹。

4. Viekira Pak[®](ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)

Viekira Pak[®]內含兩種藥品，第一種是ombitasvir、paritaprevir和ritonavir的複方藥，建議劑量為一天一次，一次兩顆；另一種是dasabuvir，建議劑量為一天兩次，一次一顆。針對genotype 1a C肝，Viekira Pak[®]需併用RBV：無肝硬化者為12週療程，有肝硬化者為24週療程；針對genotype 1b，無肝硬化者Viekira Pak[®]使用12週，有肝硬化者Viekira Pak[®]併用RBV治療12週。腎功能不良和輕度肝功能不良無需調整劑量，中度肝功能不良不建議使用，重度肝功能不良為禁忌症。Viekira Pak[®]與RBV併服下常見副作用為疲倦、噁心、失眠、皮膚搔癢、其它皮膚反應和無力(asthenia)。Viekira Pak[®]在使用的前四週可能引起ALT上升，尤其有在服用含ethinyl estradiol的荷爾蒙製劑的患者，ALT上升的發生率顯著提高，因此臨床上建議使用初期應監測肝功能指數，及Viekira Pak[®]使用之前應停用含ethinyl estradiol的藥物。Viekira Pak既是CYP3A4代謝，又是P-gp抑制劑，其中ritonavir更是強效CYP3A4抑制劑，因此與眾多藥品皆有交互作用(表三)^{3,8}。Viekira Pak[®]12週療程花費約台幣250萬¹¹。

5. Daklinza[®](daclatasvir) + Sunvepra[®](asunaprevir)

此藥是2014年日本首次核准全口服的DAA藥品，適應症為genotype 1 C肝，建議劑量是daclatasvir一天一次，asunaprevir一天兩次，療程共24週。daclatasvir亦被美國FDA核准用來與sofosbuvir合併治療genotype 3。肝腎功能不良劑量調整的部分，daclatasvir無需調整，asunaprevir於中重度肝功能不全不建議使用。副作用為肝指數上升，發生率大於10%，其中ALT和AST上升超過5倍正常值上限分別8.2%和5.9%，故建議療程中前12週至少每兩週監測肝指數，如有持續惡化或是ALT大於10倍正常值上限，則需考慮停藥。此兩種藥皆經CYP3A4代謝，須留意與併用藥品的交互作用(表三)^{3,9-10}。Daklinza[®]12週療程花費約台幣190萬¹¹。

四、結語

口服DAA藥品的出現，帶來更有效的治癒C肝，免除注射干擾素的困擾，並大幅縮短療程，未來根除C型肝炎病毒感染以及提高存活率更是引頸期盼的事。使用上需特別留意藥物交互作用和特殊不良反應(如simeprevir的紅疹、光敏感性，daclatasvir+asunaprevir的肝指數上升)。目前台灣僅上市Sovaldi[®]，惟費用昂貴無納入健保，故須與病患作充分溝通後再決定使用與否。

表一、目前所有核准上市治療C肝的DAA藥品³⁻¹⁰

FDA核准年份	藥名	商品名	藥理分類	核准之HCV基因型	療效 (for treatment-naïve)
2011	boceprevir	Victrelis [®]	NS3/4A ^a protease inhibitor	1	SVR ^b 24:63-66%
2011	telaprevir	Incivek [®]	NS3/4A protease inhibitor	1	SVR24:72-79%
2013&2014	simeprevir	Olysio [®]	NS3/4A protease inhibitor	1	with IFN/ RBV ^c ,SVR12:74-79% with sofosbuvir, SVR12:88-97%
2013	sofosbuvir	Sovaldi [®]	NS5B polymerase inhibitor	1~4	Genotype 1or4, SVR12: 83-96% Genotype 2or3, SVR12: 93-97%
2014	sofosbuvir/ ledipasvir	Harvoni [®]	NS5B polymerase inhibitor NS5A inhibitor	1	SVR12:96-99%
2014	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, dasabuvir	Viekira Pak [®]	NS5A inhibitor NS3/4A protease inhibitor NS5B polymerase inhibitor	1	SVR12:95-99%
2015	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Technivie [®]	NS5A inhibitor NS3/4A protease inhibitor	4	SVR12:91-100%
2015	daclatasvir	Daklinza [®]	NS5A inhibitor	3	SVR12:58-98%
2014 (日本)	asunaprevir	Sunvepra [®]	NS3/4A protease inhibitor	1	SVR24:87-90%

^aNS: non-structural

^bSVR: sustained virological response

^cIFN/RBV: interferon/ribavirin

參考資料：

- 1.Manns MP, Von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013 Aug;12(8):595-610.
- 2.Franciscus A. A brief history of hepatitis C. www.hcvadvocate.org
- 3.European association for study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):199-236.
- 4.AASLD/IDSA HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015 Sep;62(3):932-54.
- 5.Sovaldi[®] prescribing information
- 6.Harvoni[®] prescribing information
- 7.Olysio[®] prescribing information
- 8.Viekira Pak[®] prescribing information
- 9.Daklinza[®] prescribing information
- 10.Sunvepra[®] prescribing information
- 11.Hepatitis c online <http://www.hepatitisc.uw.edu/>
- 12 Drug interaction charts <http://www.hep-druginteractions.org>



表二、針對治療HCV Genotype 1, 2之DAA藥品組合之比較⁵⁻¹¹

商品名	Sovaldi®	Harvoni®	Sovaldi® + Olysio®	Viekira Pak®	Daklinza® + Sunvepra®		
藥品	sofosbuvir	sofosbuvir/ ledipasvir	sofosbuvir +simeprevir	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	daclatasvir + asunaprevir		
含量(/tab)	400mg	400 / 90mg	400mg + 150mg	12.5/75/50mg + 250mg	30 or 60mg + 100mg		
建議劑量	1 tab. QD	1 tab. QD	1 tab. QD + 1 tab. QD	2 tab. QD + 1 tab. BID	1 tab. QD + 1 tab. BID		
建議療程	genotype 1	Sovaldi®+peg- IFN+RBV x 12 週	Harvoni® x 12 or 24週	Sovaldi®+ Olysio® x 12 or 24週	Viekira PAK® +/- RBV x 12 or 24週		
	genotype 2	Sovaldi®+RBV x 12週	Not approved	Not approved	Not approved		
藥物動力學	藥品	Sofosbuvir	Ledipasvir	Simeprevir	Viekira Pak®	daclatasvir	asunaprevir
	T _{peak}	0.5~2 hrs	4~4.5hrs	4~6hrs	4~5hrs	~2 hrs	2~4 hrs
	代謝	肝(hydrolysis)	oxidative	肝(CYP3A, 2C8, 2C19)	肝(CYP3A4,2C8)	肝 (CYP3A4)	肝(CYP3A)
	排除	尿(80%), 糞(15%)	尿(1%), 糞(86%)	尿(<1%), 糞(91%)	糞(primarily)	尿(7%), 糞(88%)	尿(<1%), 糞(84%)
	半衰期	0.4~27hrs	47hrs	10~13hrs	5~25hrs	12-15hrs	15-19hrs
是否需與食物併服	不影響	不影響	與食物併服 (simeprevir)	與食物併服	不影響	NA ^c	
腎功能不良劑量調整	不需調整 ^a	不需調整 ^a	不需調整 (simeprevir)	不需調整	不需調整	NA ^c	
肝功能不良劑量調整	不需調整	不需調整	Simeprevir : Child-Pugh A: 不需調整 Child-Pugh B or C: 不建議使用	Child-Pugh A: 不需調整 Child-Pugh B: 不建議使用 Child-Pugh C: 禁忌	不需調整	Child-Pugh B or C: 禁忌	
常見不良反應	≥20% : 頭痛, 疲倦	>10% : 頭痛, 疲倦	>10% : 頭痛, 疲倦, 噁心, 失眠, 紅疹, 搔癢 *simeprevir: 含有sulfa 結構	>10% : 疲倦、噁心、 失眠、皮膚搔癢、無力 (asthenia) *ALT 上升	>10% : ALT ↑, AST ↑, 頭痛, 發熱(pyrexia)		
懷孕分級 ^b	B	B	C(simeprevir)	B	NA ^c	NA ^c	

^a但對於嚴重腎功能不良 (eGFR<30 ml/min) 及 ESRD 患者其資料未確立

^b若療程當中有與 ribavirin 合併，則懷孕婦女為禁用

^c NA: not available

表三、不建議併用藥品整理^{3,10,12} ▲不建議併用

併用藥物分類與藥名	DAA's	SOF	LED/ SOF	SMV	OBV/ PTV /r+DSV	DCV	asuna- previr	藥物交互作用的機轉 及可能的影響
Antiarrhythmics amiodarone dronedarone quinidine		▲ ▲	▲ ▲	▲	▲ ▲ ▲	▲ ▲		1.amiodarone+SOF+其他DAA's (ledipasvir, simeprevir, daclatasvir)→嚴重症狀性心律過緩 2.OBV/PTV/r+DSV含ritonavir為強效CYP3A4抑制劑→antiarrhythmics濃度上升
Anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine phenytoin phenobarbital		▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲	強效CYP3A4及P-gp誘導劑→DAA濃度下降，療效減弱
Antibiotics clarithromycin erythromycin				▲ ▲	▲		▲ ▲	強效CYP3A4抑制劑→DAA濃度上升，發生副作用機會增加
Antituberculosis drugs rifabutin rifampicin		▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲	▲ ▲	▲ ▲	強效CYP3A4及P-gp誘導劑→DAA濃度下降，療效減弱
Antifungal fluconazole itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole				▲ ▲ ▲	▲ ▲		▲ ▲ ▲	中強效CYP3A4抑制劑→DAA濃度上升，發生副作用機會增加
HIV drugs NNRTIs: efavirenz, etravirine, nevirapine PIs: atazanavir, darunavir lopinavir, ritonavir, tipranavir				▲ ▲ ▲	▲ ▲		▲ ▲ ▲	1.NNRTI為CYP3A4誘導劑→DAA濃度下降，療效減弱 2.PI為CYP3A4抑制劑→DAA濃度上升，發生副作用機會增加
Lipid lowering agents atorvastatin, lovastatin, simvastatin rosuvastatin			▲		▲			1.OBV/PTV/r+DSV含ritonavir為強效CYP3A4抑制劑→statin濃度上升，增加副作用發生 2.LED為P-gp抑制劑→rosuvastatin濃度上升
Contraceptives ethinylestradiol					▲			潛在ALT上升
Antimigraine agents dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine				▲	▲			潛在的嚴重性反應，如急性麥角毒性(acute ergot toxicity)反應,如血管痙攣,組織缺血
Antipsychotics/Sedatives quetiapine triazolam					▲ ▲			OBV/PTV/r+DSV含ritonavir為強效CYP3A4抑制劑→quetiapine, triazolam濃度上升，發生副作用機會增加

SOF: sofosbuvir LED/SOF:ledipasvir/sofosbuvir SMV:simeprevir OBV/PTV/r+DSV:Viekira Pak® DCV:daclatasvir NNRTI:non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors PI: protease inhibitors