



北醫藥訊

發行人：陳瑞杰
總編輯：陳必立
執行編輯：呂怡萱
電話：27372181-8444
地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零七年十月一日 出刊

第 82 期

本期內容：

- 🌱 淺談 Benzbromarone 對於中重度 CKD 病患治療高尿酸血症的有效性 / 王亭又藥師
- 🌱 晚期轉移軟組織肉瘤治療新選擇-Olaratumab(Lartruvo[®])/詹嬪榕藥師
- 🌱 成人慢性 C 肝(HCV)全基因型治療新選擇：艾百樂(Maviret[®]) / 陳筱昀藥師
- 🌱 藥劑部 107 年 7 月-107 年 9 月藥品異動



淺談 Benzbromarone 對於中重度 CKD 病患治療高尿酸血症的有效性

王亭又 藥師

前言

台灣的洗腎人口一直居高不下，而慢性腎臟病也占了健保支出的一大部分，隨著病程的發展，漸漸地會衍伸許多疾病，高尿酸血症就是其中之一，而慢性腎臟病患者的痛風盛行率也高於一般人，且腎功能不全程度愈嚴重，痛風盛行率愈高，因此在臨床上也常看到慢性腎臟病使用降尿酸藥品來預防痛風的發生。

高尿酸血症與腎臟的關係

尿酸是嘌呤在人體中代謝的最終產物，會隨著尿液經由腎臟排出體外，如果體內產生過多尿酸，或腎臟對於尿酸的排泄不良，就會形成高尿酸血症。根據「2016 年台灣痛風及高尿酸血症診治指引」血中尿酸濃度值 > 7mg/dL，就可定義為高尿酸血症。

其中慢性腎臟病的患者，由於腎臟功能差，對於尿酸的排泄能力降低，導致血中尿酸上升，更容易罹患高尿酸血症。

「2015 年台灣慢性腎臟病臨床診療指引」也指出，高尿酸血症本身會導致腎絲球硬化、腎間質纖維化、影響腎小動脈的作用；尿酸鹽沉積於腎臟會引起泌尿道尿酸結石、痛風性腎髓質病變、急性阻塞性尿酸腎病變，可能加速慢性腎臟病的發展，建議採取降尿酸治療，以預防疾病惡化。

CKD 分期

根據 eGFR 可以將慢性腎臟疾病分為五個階段

期別	定義	腎絲球濾過率	說明
第一期	腎功能正常但併有蛋白尿、血尿等腎臟損傷狀況	GFR 90~100 mL/min/1.73m ²	腎臟功能約正常人 60%以上，注意是否有糖尿病及高血壓，需要控制血糖、血壓與飲食，每半年做腎功能檢查，一般皆能穩住腎功能。但若有腎絲球腎炎之病患必須接受治療。
第二期	輕度慢性腎衰竭，但併有蛋白尿、血尿等	GFR 60~89 mL/min/1.73m ²	
第三期	中度慢性腎衰竭	GFR 30~59 mL/min/1.73m ²	腎臟功能約正常人 15~59%，積極配合醫師治療，減緩進入第五期腎臟病變。
第四期	重度慢性腎衰竭	GFR 30~59 mL/min/1.73m ²	
第五期	末期腎臟病變	GFR < 15 mL/min/1.73m ²	腎臟功能剩正常人 15%以下，若逐漸無法排除體內代謝廢物和水分，則必須準備與接受透析治療及腎臟移植。

REF：台灣腎臟醫學會

本院降尿酸藥品分類

本院的降尿酸藥品有 Tonsaric (Allopurinol)、Feburic (Febuxostat)及 Euricon (Benzbromarone)，根據「2016 台灣痛風及高尿酸血症診治指引」Tonsaric 及

Feburic 均可透過劑量調整甚至不需調整使用於腎功能不全的病人，僅有 Euricon 在仿單及診治指引上明文禁止使用於「嚴重」腎功能不全之病患

	腎功能正常者建議劑量	CKD stage 3-5	CKD stage 5 須洗腎者
Allopurinol	初始劑量：50-100 mg/d 最大劑量：800 mg/d	CLcr ≥ 30 mL/min： 初始劑量 ≤ 100 mg/d CLcr < 30 mL/min： 初始劑量 50 mg/d	Intermittent HD：初始劑量： 洗腎後給予 100 mg/d Daily HD：洗腎後增加給 50% 的劑量 Daily PD：初始劑量 50 mg/d
Febuxostat	初始劑量：40 mg/d 最大劑量：80 mg/d	CLcr < 30 mL/min： 資料證據不足	仿單無相關資料，目前 FDA 未核准用於洗腎病人
Benzbromarone	初始劑量：25-50 mg/d 最大劑量：200 mg/d	CLcr < 20 mL/min： 禁忌使用	禁忌使用

Benzbromarone 對於 CKD 病患治療高尿酸血症的研究

Benzbromarone 為一 URAT1 蛋白抑制劑，經由抑制近腎小管對尿酸鹽之再吸收，能降低血清中尿酸之濃度，增加尿中尿酸鹽之排泄，因此當腎功能下降時，藥品效用也會隨之下降。

第一篇是中國醫藥大學於 2018 年所發表的研究，透過 13 年的 cohort study 來比較 CKD 病患且患有高尿酸血症使用 Allopurinol、Benzbromarone 及 Febuxostat 對腎功能的影響，實驗總共囊括了 874 名病患，且均為初次使用 Allopurinol、Benzbromarone 或 Febuxostat。其中使用 Benzbromarone 的患者有 399 名，CKD stage 3 以上就佔了 87.7%，受試者分析及每日使用之劑量如 Table1 及 Table2。

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the study population

Characteristic	Allopurinol n = 337		Febuxostat n = 138		Benzbromarone n = 399		P-value
	Age at index date (year), median (IQR)	65.1	(55.0–75.2)	65.8	(56.6–76.6)	65.8	
Female, n (%)	121	(35.9)	56	(40.6)	164	(41.1)	0.326
CKD stage at index date, n (%)							
1	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	<0.001
2	10	(3.0)	3	(2.2)	45	(11.4)	
3	92	(27.5)	45	(32.9)	202	(51.0)	
4	106	(31.7)	42	(30.7)	102	(25.8)	

Table 2. HRs (95% CI) of CKD progression to dialysis by the three ULAs

Study drugs	n	Mean daily dosage (mg/day) median (IQR)	Death	Cases	Person-years	Incidence ^a	Follow-up duration (months) median (IQR)	HR	
								Crude (95% CI)	Adjusted ^b (95% CI)
Allopurinol	337	100.0 (71.4–100.0)	16	73	566.3	128.9	13.0 (4.4–29.2)	1.00	1.00
Febuxostat	138	40.0 (40.0–41.5)	7	12	97.7	122.9	7.0 (3.7–13.2)	0.78 (0.42–1.47)	0.99 (0.40–2.44)
Benzbromarone	399	88.9 (50.0–100.0)	14	15	648.0	23.1	14.6 (6.3–29.8)	0.18 (0.10–0.31)	0.50 (0.25–0.99)

^aIncidence = no. of incident dialysis cases/person-years ×1000.

^bAdjusted for propensity score and eGFR trajectories by group-based trajectory modeling. IQR, inter quartile range.

研究結果顯示 febuxostat 和 benzbromarone 在 CKD 病患中，降血中尿酸值的效果均比 Allopurinol 好，且 Allopurinol 會有比較明顯的 eGFR 下降的情形

Table 3. Change and percent change from baseline in SUA and eGFR by allopurinol, febuxostat and benzbromarone

Study drugs	n	Change from baseline (mg/dL)				Percentage change from baseline (%)			
		Unadjusted mean (95% CI)		Adjusted* LSM (95% CI)		Unadjusted mean (95% CI)		Adjusted* LSM (95% CI)	
SUA									
Allopurinol	308	-1.65	(-1.92, -1.38)	-1.49	(-1.82, -1.16)	-14.50	(-17.10, -12.00)	-13.70	(-16.90, -10.60)
Febuxostat	133	-3.50	(-3.91, -3.09)	-3.71	(-4.18, -3.23)	-35.30	(-39.20, -31.30)	-36.70	(-41.30, -32.20)
Benzbromarone	366	-2.68	(-2.93, -2.43)	-2.76	(-3.03, -2.49)	-26.70	(-29.00, -24.30)	-26.90	(-29.50, -24.30)
eGFR									
Allopurinol	247	-4.89	(-6.35, -3.44)	-4.68	(-6.44, -2.92)	-19.04	(-25.55, -12.53)	-16.92	(-24.81, -9.03)
Febuxostat	95	-1.72	(-4.06, 0.63)	-2.22	(-4.91, 0.47)	-11.67	(-22.17, -1.18)	-10.64	(-22.70, 1.42)
Benzbromarone	313	-2.19	(-3.48, -0.90)	-2.17	(-3.60, -0.74)	-8.52	(-14.31, -2.74)	-10.73	(-17.14, -4.31)

*Adjusted for propensity score and time since the index date to the last SUA measurement before the censor date.

更進階探討血中尿酸值 ≤ 7 mg/dl 的這些患者，發現這些病患中，使用 febuxostat 和 benzbromarone 會比使用 Allopurinol 更顯著的減少 CKD 病患進展到洗腎的風險。

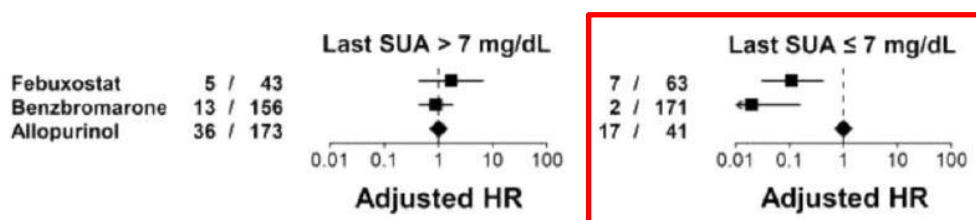


FIGURE 3: HRs (95% CI) of CKD progression to dialysis by the three ULAs stratified by *a priori* defined clinical characteristics.

第二篇是 2018 於發表 Clinical and Experimental Nephrology 期刊上，比較 Benzbromarone 和 Febuxostat 在 eGFR 20–60 mL/min/1.73 m² 的 CKD 病患身上之安全性及有效性。結果如 Fig.2 和 Table2 所示，可以看到兩組實驗組的結果，實驗一年後 SUA 在兩種藥品的治療下，均有顯著的下降；對於腎功能的影響來說，兩組實驗組在 12 個月後 eGFR、SCr、BUN 均和 Baseline 沒有顯著差異。

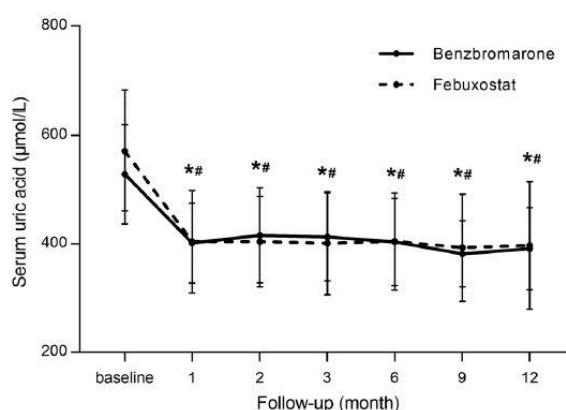


Fig. 2 Serum uric acid at each follow-up point of the benzbromarone and febuxostat groups. * $p < 0.001$ versus baseline of benzbromarone. # $p < 0.001$ versus baseline of febuxostat. No differences were found in the comparisons between benzbromarone and febuxostat

另外在實驗中發現，不管是在 Benzbromarone 或是 Febuxostat 組中，Hemoglobin 的數值在一年後跟 Baseline 相比，均有顯著地上升，這對於因為腎損傷而導致的貧血具有潛在的助益。

Table 2 Blood laboratory parameters

Parameters	Benzbromarone (N= 33)		Febuxostat (N= 33)	
	Baseline	Month 12	Baseline	Month 12
WBC ($\times 10^9/L$)	6.9 \pm 1.9	6.4 (5.2–7.8)	6.3 \pm 1.7	6.5 (5.2–8.0)
Hemoglobin (g/L)	124.0 (109.0–135.0) ^b	132.9 \pm 17.2 ^a	122.0 (101.0–134.0)	128.0 \pm 24.8 ^c
Albumin (g/L)	39.3 \pm 3.9	44.0 (42.0–46.0) ^a	39.7 \pm 4.4	42.0 (39.0–45.0)
ALT (U/L)	12.0 (8.6–17.5)	14.0 (10.6–18.6)	15.7 (9.7–22.1)	15.6 (11.6–32.0)
AST (U/L)	16.0 (13.8–19.3)	20.4 (16.1–22.3) ^a	17.4 (14.5–22.4)	21.2 \pm 8.3 ^c
TC (μ mol/L)	4.6 \pm 1.0	4.8 \pm 1.1	4.8 \pm 1.2	4.5 \pm 1.0
TG (μ mol/L)	1.9 (1.3–2.2)	1.8 (1.3–2.8)	1.7 (1.3–2.9)	1.6 (1.3–2.8)
LDL (μ mol/L)	2.8 \pm 0.8	2.9 \pm 0.9	2.8 \pm 1.1	2.5 \pm 0.9
HDL (μ mol/L)	1.0 (0.8–1.2)	1.1 \pm 0.2 ^a	1.0 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3
TNT (ng/mL)	0.01 (0.008–0.02)	0.01 (0.008–0.02)	0.02 (0.009–0.03)	0.02 (0.009–0.03)
Myoglobin (ng/mL)	52.5 (43.1–65.5)	59.5 \pm 17.2	69.8 (51.1–93.5) ^a	58.7 (51.8–75.0)
CK-MB (ng/mL)	1.4 (1.1–1.8)	1.6 \pm 0.7	1.5 (1.0–1.8)	1.1 (0.8–2.3)
Pro-BNP (pg/mL)	137.0 \pm 75.6	140.5 (58.3–1158.0)	260.7 \pm 267.8	399.7 (86.0–562.0)
BNP (pg/mL)	22.9 (5.4–43.9)	9.5 (5.0–102.2)	23.3 (5.1–59.8)	36.9 \pm 32.1
SUA (μ mol/L)	527.7 (485.7–591.5)	391.4 \pm 75.7 ^a	571.4 \pm 110.7	385.1 (319.7–456.5) ^c
BUN (mmol/L)	9.1 (7.3–11.5)	9.0 (7.5–10.8)	10.4 \pm 2.8	10.7 \pm 3.2
SCr (μ mol/L)	151.5 \pm 32.2	151.5 \pm 37.4	169.1 \pm 45.8	163.2 (120.1–200.1)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	41.2 (29.9–49.1)	40.5 \pm 12.6	38.5 \pm 13.1	39.3 \pm 15.9

Data are means \pm SDs or medians (25th–75th percentiles)

WBC white blood cell, ALT alanine transaminase, AST aspartate transaminase, TC total cholesterol, TG triglycerides, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, TNT troponin T, CK-MB creatine kinase MB, Pro-BNP pro-brain natriuretic peptide, BNP brain natriuretic peptide, SUA serum uric acid, BUN blood urea nitrogen, SCr serum creatinine, eGFR estimated glomerular filtration rate

^a $p < 0.05$ versus benzbromarone at baseline

^b $p < 0.05$ versus benzbromarone at month 12

^c $p < 0.05$ versus febuxostat at baseline

結語

依據「2017年 EULAR guideline」所指示：因 Benzbromarone 主要是由肝臟代謝，因此中等程度的腎功能不全仍可使用，但不建議使用於 eGFR < 30 ml/min 之患者；「2016 台灣痛風及高尿酸血症診治指引」：CCr < 20 mL/min 時，因缺乏效果宜避免使用；仿單上也有提及：嚴重腎功能不良屬禁忌症，若腎功能不良之患者，建議酌予減量。

綜合以上兩篇研究，研究對象的 eGFR 均落在 20–60 mL/min/1.73 m²，屬於中至重度的 CKD 患者，且就兩篇的結論來說都是指向同一個結果：Benzbromarone 在中至重度 CKD 病患中，具有降 SUA 的效果，且對於腎功能既不會惡化，也不會影響，但研究結果並未包含 eGFR < 20 mL/min/1.73 m² 以下的 CKD 患者，缺乏實驗證據，因此不建議使用於末期腎臟病變的患者。

參考資料

1. Taiwan guideline for the management of gout and hyperuricemia, 2016.
2. Taiwan chronic kidney disease clinical guidelines, 2015.
3. 楊瓊瑜,蔡憶萱,郭震群. 痛風合併慢性腎病之藥物治療. 藥學雜誌 2017; 33(4).
4. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1620–1627
5. Yu H, Liu X, Song Y, et al. Safety and Efficacy of Benzbromarone and Febuxostat in Hyperuricemia Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Pilot Study. *Clin Exp Nephrol* 2018.
6. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29-42.



前言

軟組織肉瘤 (Soft tissue sarcoma · STS) 是發生於全身軟組織 (脂肪、肌肉、血管、其他結締組織等) 的一種惡性腫瘤的統稱，非常複雜並具有多種亞型，難以診斷和治療，相較於國人常見的大腸癌、乳癌或肝癌，軟組織肉瘤屬於較少見的惡性腫瘤。根據衛生福利部國民健康署之民國 104 年癌症登記報告，將「結締組織、軟組織及其他皮下組織惡性腫瘤」合併統計，其發生率排名在男性為第 21 位，女性為第 21 位；每 10 萬人發生率男性為 2.94 人，女性為 2.39 人；男、女性患者的組織形態分布，均以脂肪肉瘤最多。

不同部位的軟組織肉瘤，治療方式與預後有所不同，對於生長在肢體和軀幹的原發性軟組織肉瘤，若能免除截肢且同時保留肢體最大功能的情況下，手術切除為主要且最有效的治療方式。但就惡性度較高、手術無法完全切除或未達安全邊緣的腫瘤、病人狀況不適合手術等，為降低腫瘤局部復發，應搭配術前或術後放射治療，並考慮加上化學治療，以達疾病控制或症狀緩解之目標。

藥品基本資料

1. 成分：每小瓶含 500mg olaratumab，為 10mg/mL 輸注用濃縮溶液

2. 適應症：

Lartruvo®併用 doxorubicin 適用於治療無法接受手術或放射性治療之根治性療法，且未曾接受過 doxorubicin 治療之晚期軟組織肉瘤之成人病人

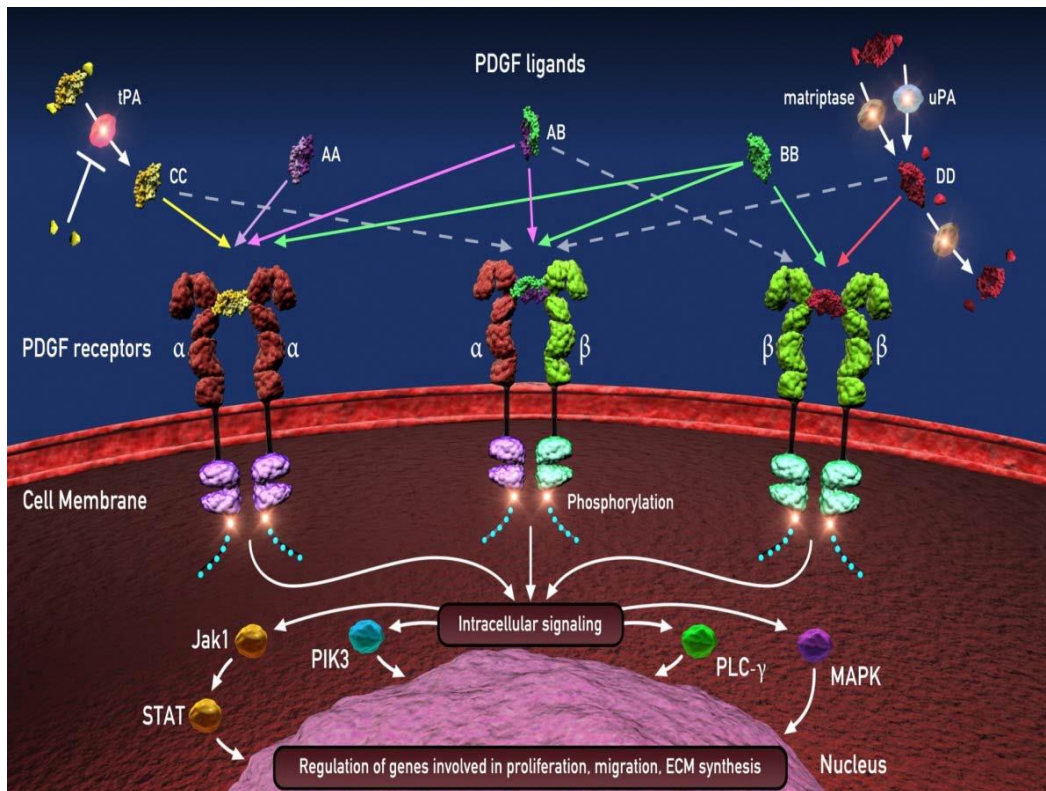
3. 用法用量：

建議劑量為 15mg/kg，於每個週期的第 1 天及第 8 天以靜脈輸注方式給藥，每週期為 21 天，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。疾病沒有惡化的病人，

Lartruvo®併用 doxorubicin，最多用到 8 個治療週期，接著單獨使用 Lartruvo®。Doxorubicin 75 mg/m² 於每個週期第 1 天輸注 Lartruvo®之後給予。

4. 藥理機轉：

Olaratumab 是一種血小板衍生生長因子受體α (PDGFR-α) 的拮抗劑，此受體會表現在腫瘤和基質細胞上。Olaratumab 是一標靶型、全人類之 IgG₁ 單株抗體，會專一地與 PDGFR-α結合，阻斷其與 PDGF-AA、-BB 及-CC 的結合及受體之活化。因此，Olaratumab 在體外可抑制腫瘤和基質細胞的 PDGFR-α訊息傳遞路徑。此外，已於體內試驗證實 olaratumab 可阻斷腫瘤細胞的 PDGFR-α路徑並抑制腫瘤生長。



5. 不良反應：

最常發生的藥物不良反應為噁心、肌肉骨骼疼痛、嗜中性白血球減少症及黏膜炎。與永久停藥有關的不良反應為輸注相關反應。（輸注相關反應的處置建議請參考表 1）

【表 1.輸注相關反應（IRRs）的處置建議】

毒性等級 ^a	處置建議（任何事件）
第 1-2 級	<ul style="list-style-type: none"> · 停止輸注 · 視需要給予 paracetamol、H1 拮抗劑及 dexamethasone · 當輸注反應緩解，將輸注速率減慢 50%後恢復輸注^b · 監測病人的情況是否惡化 · 後續輸注，請參考預防用藥
第 3-4 級	<ul style="list-style-type: none"> · 立即且永久停止 olaratumab 治療

^a 依照國家癌症研究院常見不良事件評價標準（NCI CTCAE）4.03 版來分級

^b 如果因為第 1 級或第 2 級輸注相關反應而減慢輸注速率，建議於所有的後續輸注均使用此較低的輸注速率。輸注時間不可超過 2 小時。

藥品相關臨床試驗

此藥於一項第 1b 期、多中心的試驗，針對經組織學/細胞學確認罹患晚期軟組織肉瘤(不含胃腸道基質瘤或卡波西氏肉瘤的病人)、但不適合接受手術或放射治療，也未曾接受 anthracycline 治療的病人，評估 olaratumab 的療效及安全性。

試驗第二期的部分則為隨機分配、開放性試驗，比較 olaratumab 併用 doxorubicin 與單獨使用 doxorubicin，共 133 位病人接受隨機分配，其中 129 位至少接受一劑試驗治療（64 位為 olaratumab 併用 doxorubicin 組，65 位為單獨使用 doxorubicin 組），治療組有超過 25 種的軟組織肉瘤亞型，最常見的是平滑肌肉瘤（38.4%）、未分化的多形性肉瘤（18.1%）及脂肪肉瘤（17.3%），病人族群之前皆針對晚期疾病已接受 0-4 線的治療，但未曾接受 anthracycline 治療。試驗主要療效指標為無惡化存活期(PFS)，重要次要療效指標為整體存活期（OS）及客觀反應率（ORR）。依照事後盲性獨立評估的 PFS 為 8.2 個月 vs.4.4 個月，在整體族群中，olaratumab 併用 doxorubicin 組的 OS 在統計上顯著優於單獨使用 doxorubicin 組。療效結果歸納如表 2 與圖 1 及圖 2。

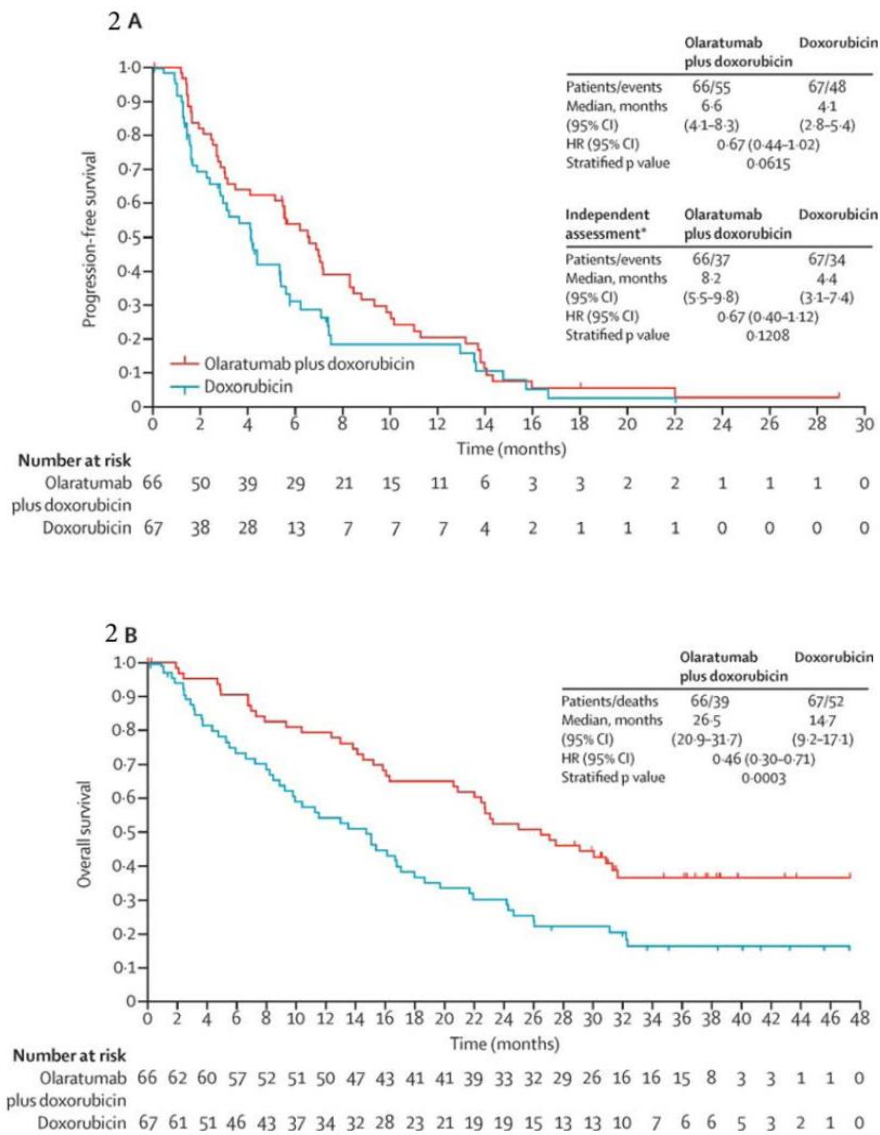
【表 2、存活結果摘要-ITT 族群】

	Lartruvo 併用 doxorubicin (n=66)	單獨使用 Doxorubicin (n=67)
無惡化存活期，月*		
中位數 (95% CI)	6.6 (4.1, 8.3)	4.1 (2.8, 5.4)
危險比 (95% CI)	0.672 (0.442, 1.021)	
P 值	0.0615**	
整體存活期，月		
中位數 (95% CI)	26.5 (20.9, 31.7)	14.7 (9.2, 17.1)
危險比 (95% CI)	0.463 (0.301, 0.710)	
P 值	0.0003	

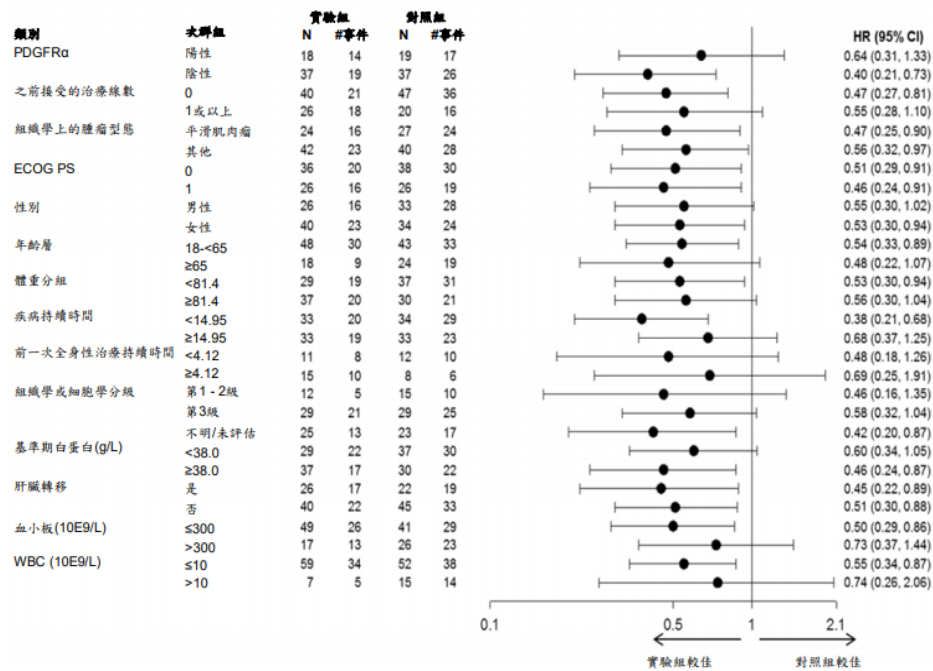
* 由試驗主持人評估

** 符合第二期試驗計畫書定義之顯著水準 0.19

【圖 1、Lartruvo 併用 doxorubicin 相較於單獨使用 doxorubicin 的無惡化存活期及整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線圖】



【圖 2、整體存活期次群組分析的森林圖 (forest plot) (ITT 族群)】



結語

據 2018 美國國家癌症資訊網(NCCN)治療指引，非特異性軟組織肉瘤第一線化療藥物以 Doxorubicin 或 Ifosfamide 為主，可單獨使用或搭配其他化療藥物。現在多了新選擇 Olaratumab，在試驗結果中，整體存活期明顯優於單獨使用 Doxorubicin 的對照組。近年新藥的研發及上市，為患者帶來福音，也讓醫藥界在治療上多了新選擇，期許藥品的上市能改善病人的生活品質。

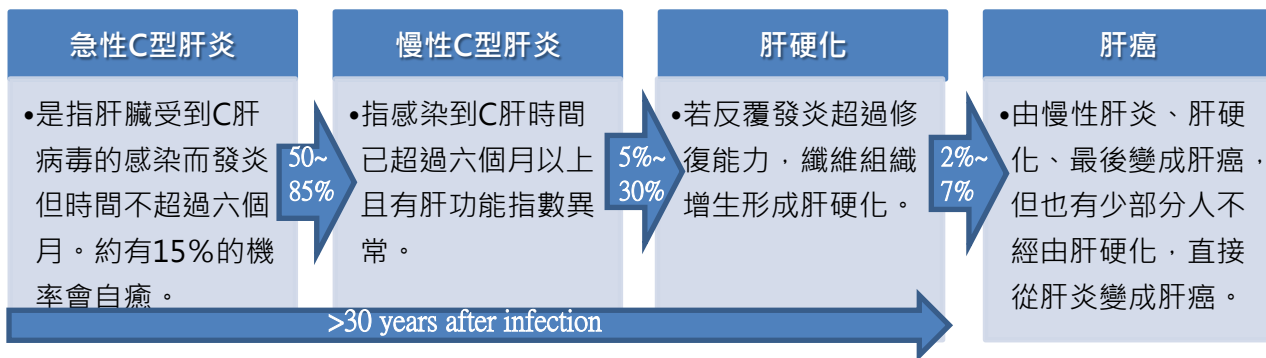
參考資料

1. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 2016;388:488-497.
2. Lartruvo®中文仿單
3. 衛生福利部國民健康署
4. Micromedex



前言

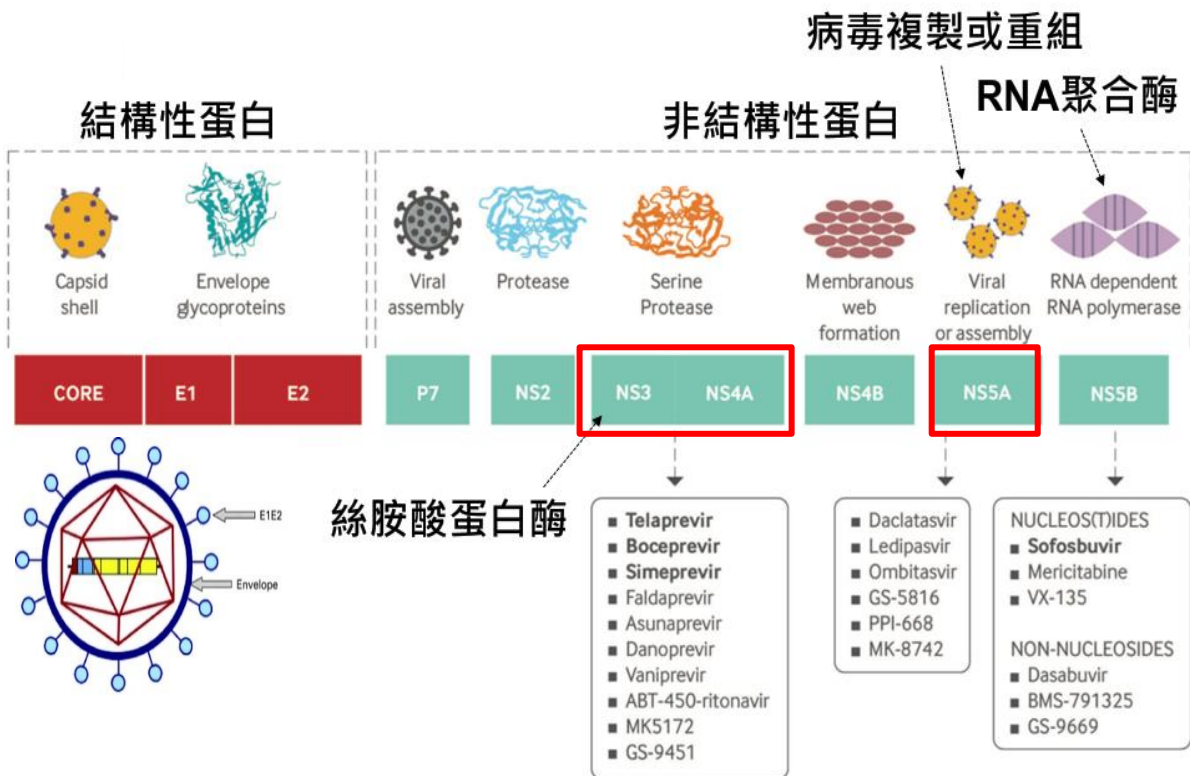
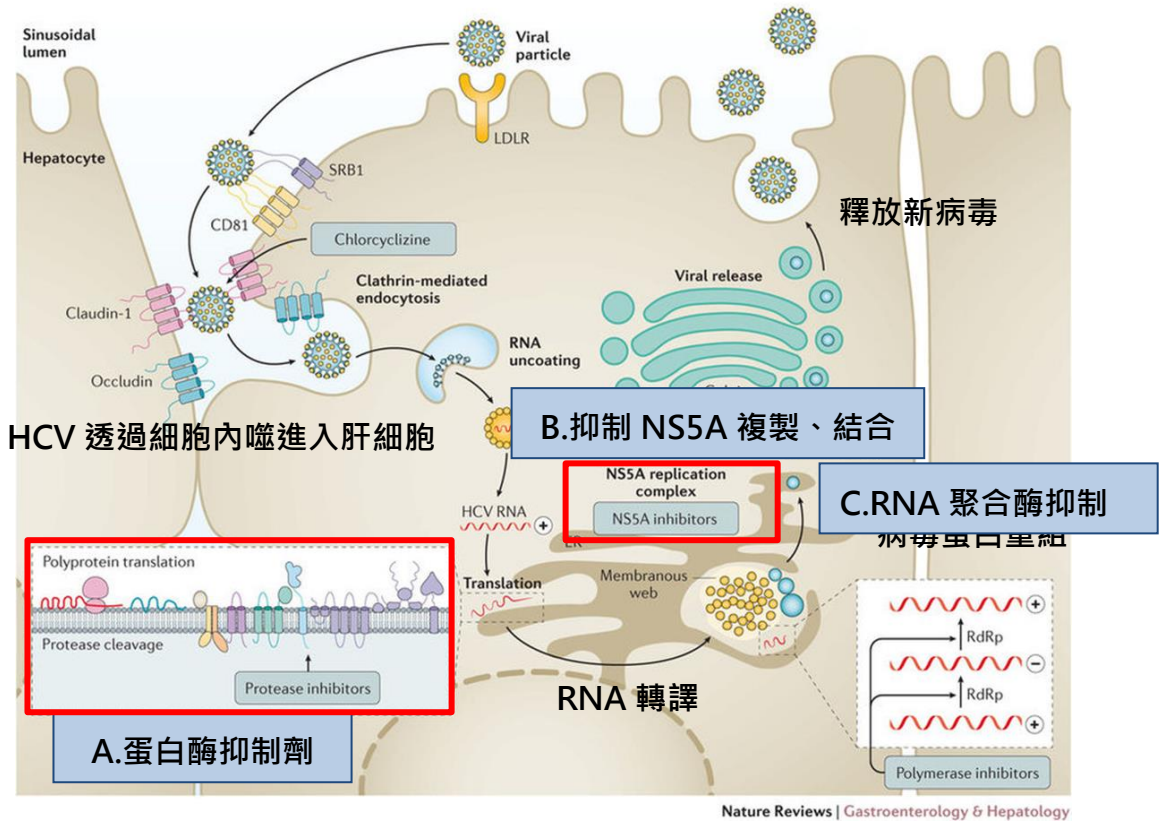
屬於血行性傳染病原的 C 型肝炎於 1989 年確立後，逐漸開始被世人所重視。國內 C 型肝炎患者約有 40 萬人，其中以基因型第一型及第二型為宗。急性肝炎期的病人，常無症狀而不易察覺，只有部分人會有輕微的症狀如疲累、虛弱、腹部不適、體重減輕或輕微的黃疸等。此時期病毒可能被體內的免疫系統清除，但有約 50 ~85%機會演變為慢性肝炎。慢性 C 型肝炎是一個可達數十年緩慢且漸進式的過程，其中的 5~30%可能會轉為肝硬化，2~7%進展為末期肝病變甚至肝癌。



C 型肝炎用藥分類及作用機轉

C 型肝炎根據病毒基因型(genotype)可以分為 1 到 6 型，再根據病人是否肝硬化 (cirrhosis)，治療的建議藥品與療程不同。Maviret®是全球第 3 個全基因型 C 肝新藥，是適用於基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染的 C 肝藥，不需聯合使用干擾素可直接抑制 C 肝病毒複製必需的蛋白質活性。

1. C 型肝炎最新治療為直接作用劑(DDAs)，共有三大標的：
 - A. 絲胺酸蛋白酶 (serine protease) NS3、NS4A
 - B. 病毒複製、組合相關的 NS5A
 - C. 病毒 RNA 依賴型 RNA 聚合酶 NS5B
2. 藥品大多會合併不同機轉的抗病毒藥品，而 Maviret®中
 - A. Glecaprevi 是 NS3/4A 蛋白酶抑制劑
 - B. Pibrentasvir 是 NS5A 抑制劑。



Maviret[®]建議劑量及用法

口服建議劑量為每日一次，隨餐三顆錠劑整顆吞服用。建議療程時間：

【未曾接受過】治療之患者的建議療程時間			
基因型	療程時間		
	無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)	
HCV 1、2、 3、4、5 或 6	8 週	12 週	
【曾經接受】治療之患者的建議療程時間			
基因型	療程時間		
	曾經接受過含以下成分的療法	無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)
1	NS5A 抑制劑 1；之前有或無接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療	16 週	16 週
	NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 2 未曾接受 NS5A 抑制劑治療	12 週	12 週
HCV 1、2、 4、5 或 6	曾經接受含干擾素、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療	8 週	12 週
HCV 3	曾經接受含干擾素、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療	16 週	16 週
1. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 ledipasvir 及 sofosbuvir，或是 daclatasvir 併用 pegylated interferon 及 ribavirin。2. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 simeprevir 及 sofosbuvir，或是 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir 併用 pegylated interferon 及 ribavirin。3. 最終版本以衛生主管機關核發之藥品許可證所載為準。			

Maviret[®]劑量調整

1. 年長者(Elderly)及腎功能不全者(Renal impairment)：不需調整劑量。
2. 肝功能不全者(Hepatic impairment)：

- A. 輕度 mild hepatic impairment (Child-Pugh A) : 不需調整劑量。
 - B. 中度 moderate hepatic impairment (Child Pugh-B) : 不建議使用。
 - C. 重度 severe hepatic impairment (Child-Pugh C) : 禁用。
3. 兒童(Paediatric population) :
- 小於 18 歲之兒童和青少年安全性尚未被建立，目前無相關資訊。

Child-Pugh 分類法			
分數	1	2	3
膽紅素(mg/dl)	<2	2-3	>3
白蛋白(g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
腹水	無	輕度	中/重度
肝腦病變	無	輕度	中/重度
凝血時間(延長秒數)	1-2	3-5	>6
※5 個項目加起來的積分，5-6 分為 A 級，7-9 分為 B 級，10 分以上則為 C 級			

Maviret® 不良反應

以 Maviret 治療 8 週、12 或 16 週的受試者中，發生率≥5%的最常見的不良反應為頭痛(13%)、倦怠(11%)和噁心(8%)。其中 80%屬於輕微不良反應，治療 8 週、12 或 16 週的受試者，不良反應(類型及嚴重程度)皆相近。代償性肝硬化(Child-Pugh A)受試者的不良反應類型及嚴重程度，與沒有肝硬化的受試者相當。

用藥後注意事項

1. 已知會對本藥品之活性成分或的賦形劑產生過敏反應者禁用。
2. 禁用於嚴重肝功能不全者(Child-Pugh C)。
3. 禁止與含 atazanavir , atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilate, ethinyl oestradiol , strong P-gp and CYP3A inducers(e.g., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort , phenobarbital, phenytoin, and primidone) 等併用。
4. HCV 及 HBV 共同感染的患者有 B 型肝炎病毒再活化的風險

在開始使用 Maviret 治療之前，應對所有患者進行 HBsAg 及 anti-HBc 之篩檢，確認目前或過去有無 HBV 感染。對於血清檢驗證實感染 HBV 者，以 Maviret 治療期間及治療後追蹤期間，應監測臨床及實驗室結果是否發生肝炎急性發作或 HBV 再活化。視臨床需要，給予 HBV 感染患者適當治療。

同類藥品治療選擇比較

病毒基因型 1a 型					
有肝硬化	曾接受干擾素 +ribavirin	藥品	療程週數	治療率	費用 (萬元)
無		Harvoni	12	99%	30
		Viekirax+Exviera+Ribvirin	12	96%	28~31
		Zepatier	12/無抗藥性	95%	29~32
		Zepatier+Ribvirin	16/有抗藥性	99%	39~42
有	未曾接受治療	Harvoni	12	97%	30
		Viekirax+Exviera+Ribvirin	12	97%	28~31
		Zepatier	12/無抗藥性	97%	29~32
		Zepatier+Ribvirin	16/有抗藥性	99%	39~42
	曾接受治療失敗	Harvoni	24	99%	60
		Harvoni+Ribvirin	12	96%	31
		Viekirax+Exviera+Ribvirin	24	95%	56~62
		Zepatier	12/無抗藥性	99%	29~32
		Zepatier+Ribvirin	16/有抗藥性	99%	39~42
有且肝功能 已代償不全		Harvoni+Ribvirin	12	50~80%	31
		Harvoni	24	50~80%	60

病毒基因型 1b 型					
有肝硬化	曾接受干擾素 +ribavirin	藥品	療程週數	治療率	費用 (萬元)
無		Harvoni	12	99%	30
		Viekirax+Exviera	12	>97%	27~30
		Daklinza+Sunvepra	24	>97%	27~33
		Zepatier	12	97%	29~32
有	未曾接受治療	Harvoni	12	97%	30
		Viekirax+Exviera	12	99%	27~30
		Daklinza+Sunvepra	24	96%	27~33
		Zepatier	12	99%	29~32
	曾接受治療失敗	Harvoni+Ribvirin	12	96%	31
		Harvoni	24	99%	60

		Viekirax+Exviera	12	98%	27~30
		Daklinza+Sunvepra	24	92%	27~33
		Zepatier	12	99%	29~32
有且肝功能 已代償不全		Harvoni+Ribvirin	12	50~80	31
		Harvoni	24	50~80	60

病毒基因型 2 型					
有肝硬化	曾接受干擾素 +ribavirin	藥品	療程週數	治療率	費用 (萬元)
無		Sovaldi+Ribarin	12	94%	31
		Sovaldi+Daklinza	12	94%	38
有	未曾接受治療	Sovaldi+Ribarin	12	90%	31
		Sovaldi+Daklinza	12	90%	38
	曾接受治療失 敗	Sovaldi+Ribarin	12	70%	31
			16	80%	41
	Sovaldi+Daklinza	12	80%	38	
		16		54	
有且肝功能 已代償不全		Sovaldi+Daklinza+Ribvirin	12	70%	77
		Sovaldi+Ribvirin	24	70%	62
		Sovaldi+Daklinza	24	70%	76

註：Ribvirin 的劑量依照體重 <75kg 者=1000mg/ >=75 kg 者=1200mg

病毒基因型第 3 型			
有肝硬化	曾接受干擾素+ribavirin	藥品	療程週數
無	未曾接受治療	Maviret	8
		Sovaldi + Ribavirin	12
		Sovaldi + Daklinza	12
	曾接受治療	Sovaldi + Daklinza	16
		Maviret	16
有代償性 肝硬化	未曾接受治療	Maviret	12
	曾接受治療	Zepatier + Sovaldi	12
		Maviret	16

病毒基因型第 4 型

有肝硬化	曾接受干擾素+ribavirin	藥品	療程週數
無	未曾接受治療	Maviret	8
		Zepatier	12
		Harvoni	12
		Viekirax+Exviera+Ribavirin	12
	曾接受治療	Maviret	8
		Harvoni	12
Viekirax+Exviera+Ribavirin		12	
有代償性 肝硬化	未曾接受治療	Maviret	12
		Zepatier	12
		Harvoni	12
		Viekirax+Exviera+Ribavirin	12
	曾接受治療	Maviret	12
		Viekirax+Exviera+Ribavirin	12
		Harvoni + Ribavirin	12

病毒基因型第 5、6 型

有肝硬化	曾接受干擾素+ribavirin	藥品	療程週數
無	未曾接受治療	Maviret	8
		Harvoni	12
	曾接受治療	Maviret	8
		Harvoni	12
有代償性 肝硬化	未曾接受治療	Maviret	12
		Harvoni	12
	曾接受治療失敗	Maviret	12
		Harvoni	12

健保現行給付條件簡介

藥商品名	健保現行給付條件
Interferon alpha-2A	用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時應與 Ribavirin 併用。
Peginterferon alfa-2b	
Peginterferon alfa-2A	
Ribavirin 膠囊劑	應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療。
Sunvepra 速威干軟膠囊劑	aclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1b 型成人。
Daklinza 坦克干膜衣錠	
Sovaldi 索華迪膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 2 型成人。
Exviera 易奇瑞膜衣錠	ombitasvir/paritaprevir/ritonavi 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之基因型第 1 型成人。
Viekirax 維建樂膜衣錠	
Harvoni 夏奉寧膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之基因型第 1、4、5 或 6 型成人病患。
Zepatier 賀肝樂膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之基因型第 1 或 4 型成人。
Maviret 艾百樂錠劑	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月(或 HCV RNA 陽性超過六個月)、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型成人。
<ol style="list-style-type: none"> 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。 且需符合下列條件：經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。 	

結語

C 型肝炎根據病毒基因型可以分為 1 到 6 型，再根據病人是否肝硬化，治療的建議藥品與療程不同。對於沒有發生肝硬化的初治患者，Maviret 治療周期僅需要 8 周。對於台灣的 C 肝病友而言，這全基因型藥物所帶來最重要的是 C 肝病毒基因型第二型之病友能接受健保給付之機會增加，其次是其它基因型之 C 肝病友治療有更多選擇。

參考資料

1. Center For Drug Evaluation. Maviret Film-Coated Tablets Health Technology Assessment. Center For Drug Evaluation,2018
2. Sanjiv Chopra, MD, MACP. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Uptodate, Inc., Sep 2018
3. Megan Brooks. CHMP Backs Two Pan-Genotypic Antivirals for Hep C. Online. <https://www.medscape.com/viewarticle/882070>. 23 June 2017.
4. Liver Disease Prevention & Treatment Research Foundation. C型肝炎治療小冊, 2018.

 **藥劑部 107 年 7 月-107 年 9 月藥品異動**

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Rifampicin 150mg 立汎黴素 (Rifampicin) RIFAMPICIN '300mg' 立汎黴素 (Rifampicin)	Rifampin CAPSULES 300mg 利肺寧膠囊 (Rifampicin)	<ol style="list-style-type: none"> 適應症：肺結核、奈瑟氏腦膜炎球菌。 本品項成分為：Rifampicin 300mg。 本品項為同成分、不同/相同劑量、相同藥理作用取代。
Cividoid gel 10g/tube 喜美凝膠 (Heparinoid)	Hirudoid Cream 25000U/100g · 40g/tube 喜療瘀乳膏 (Heparinoid)	<ol style="list-style-type: none"> 適應症：鈍物創傷後之血腫、淺層性靜脈炎之局部治療。 本品項成分為：Heparinoid 25000U/100g · 40g/tube。 本品項為同成分、不同劑量、相同藥理作用、不同容量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Doxymycin 100 mg 多喜黴素 (Doxycycline)	Doxycycline CAPSULES 100mg 獨克士黴素膠囊 (Doxycycline)	<ol style="list-style-type: none"> 適應症：革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體、巨型濾過性病毒。 本品項成分為：Doxycycline 100mg。 本品項為同成分、同劑量、相同藥理作用取代。
Isopto Carpine 2% 15ml/bot 愛舒特開 明 點眼液 (Pilocarpine)	Simbrinza(10+2)m g/mL eye drops,suspension 勝克壓複方點眼液囊 (Brinzolamide + Brimonidine)	<ol style="list-style-type: none"> 適應症：用於曾使用單方治療效果不佳的隅角開放性青光眼或高眼壓成人患者。 本品項成分為：Brinzolamide 10 mg/mL + Brimonidine 2 mg/mL。 本品項為不同成分、不同劑量、相同藥理作用取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：因廠商缺貨，暫時關檔

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Adriblastina★®10mg/vial 速溶艾黴素 (Doxorubicin)	1. 適應症：急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。 2. 本品項成分為：Doxorubicin 10mg/vial。
Cortema Enema 100mg/60ml/Bot 可體灌腸液 (Hydrocortisone)	1. 適應症：潰瘍性結腸炎的輔助治療。 2. 本品項成分為：Hydrocortisone 100mg/60ml/Bot。

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品恢復供貨，重新開檔為正式品項

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Kosian Cream 0.1% 30g/tube 剋安外用乳膏劑(Tazarotene)	1. 適應症：外用乾癬。 2. 本品項成分為：Tazarotene。
METROGEL 0.75% · 30g/Tube 柔潔凝膠 (Metronidazole)	1. 適應症：外用抗黴菌、舒緩酒糟泛紅、抗細菌滴蟲等微生物感染。 2. 本品項成分為：Metronidazole 0.75%。 3. 本品項為同成分、同劑量、不同容量、相同藥理作用取代。
Nimotop 30 mg 腦妥(Nimodipine)	1. 適應症：預防、治療因動脈瘤引起蜘蛛膜下出血後、腦血管痙攣所引起的缺血性神經缺損。 2. 本品項成分為：Nimodipine 30 mg/tab。

通告主旨：新進藥品

通告事由：考量感控、評鑑法規及員工安全原則新增為正式品項

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Ethanol(Alcohol)75%(含噴頭)500ml克司博酒精液	1. 適應症：肌膚及手部清潔、消毒、殺菌。 2. 本品項成分為：Ethanol 75% 500ml。
10% Buffer Formalin 15mL(in 25mL bot)福馬林 (Formaldehyde)	1. 本品項成分為：Formaldehyde 10% 15mL (in 25mL bot)。
10% Buffer Formalin 25mL(in 40mL bot)福馬林 (Formaldehyde)	1. 本品項成分為：Formaldehyde 10% 25mL (in 40mL bot)。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Lixiana F.C.Tablets★ # 60mg 里先安膜衣錠 (Edoxaban Tosilate)	1. 適應症：預防中風及全身性栓塞、治療深層靜脈栓塞/肺栓塞 2. 本品項成分為：Edoxaban Tosilate 60mg/tab。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫藥委會專案簽呈通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Duphaston 10mg # 得胎隆膜衣錠 (Dydrogesterone)	1. 適應症：閉經、經期疾患、痛經、行經延遲及先兆性和習慣性流產。 2. 本品項成分為：Dydrogesterone 10mg/tab。