



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 9 月第 150 期

本期專題

1. C 肝口服新藥介紹：Daklinza + Sunvepra
2. 酒糟性皮膚炎的藥物治療
3. 含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人

C 肝口服新藥介紹：Daklinza + Sunvepra

撰稿：陳郁文；校稿：梁雅惠主任

壹、前言

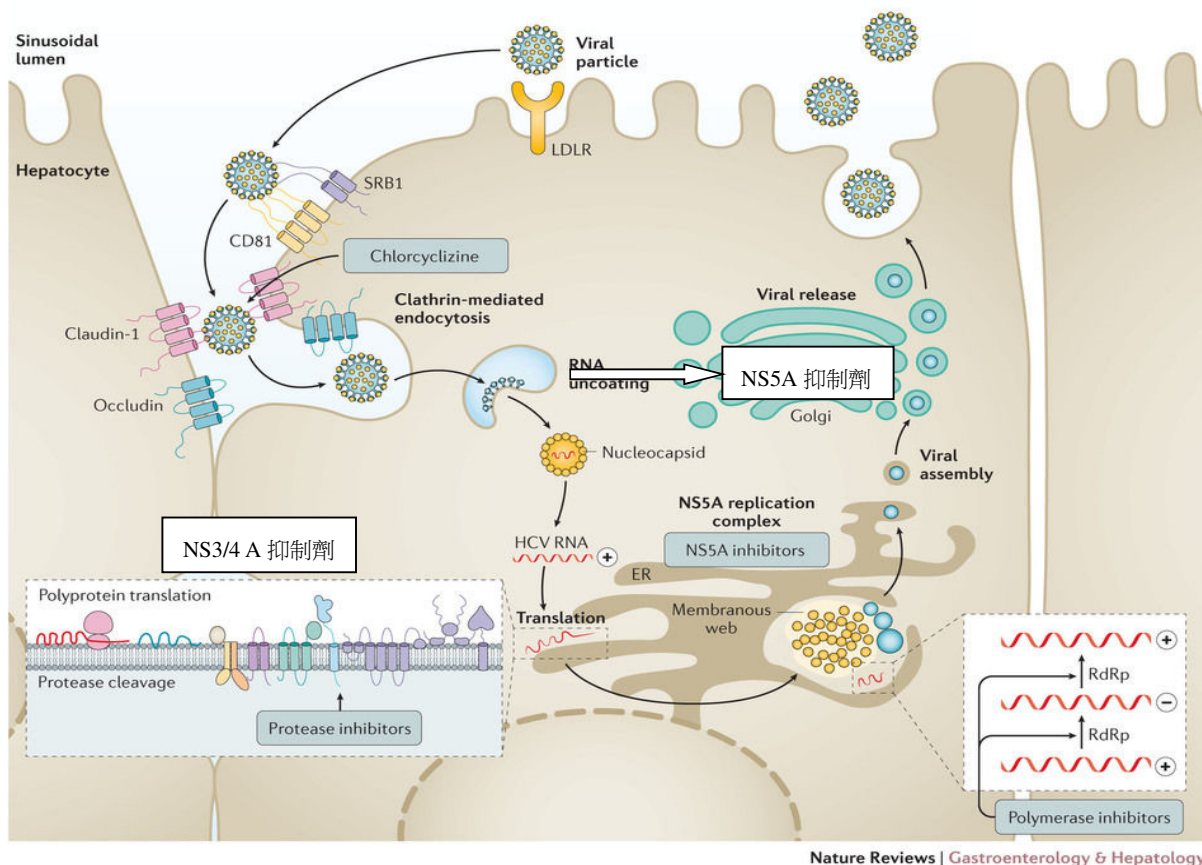
C 型肝炎病毒，hepatitis C virus，簡稱 HCV，屬 RNA 病毒，目前有 6 種主要基因型和約 100 種的次要基因亞型。基因型 1 的個案最多，約占全球個案的 46.2%，其中三分之一集中在東亞。根據衛生福利部疾病管制署的資料，臺灣 HCV 基因型以 1b 型居多，約占 50-70%，其次為 2a 型。¹過去以干擾素合併 ribavirin 的標準療法，在全口服直接抗病毒藥物 DAA (directly acting antivirals) 的研發下，讓治療出現不一樣的轉機。HCV 病毒複製機轉中，以 NS3/4A 和 NS5A 兩種蛋白酶為兩個必要環節，而 asunaprevir 和 daclatasvir 併用可分別抑制此兩種蛋白活性，降低 HCV 病毒量。2015 年日本通過 asunaprevir 和 daclatasvir 合併使用在 HCV 1b 感染者的治療上，其持續性病毒反應 (sustained viral response, SVR12) 達成率為 94.4%，SVR12 指療程結束後 12 周內 HCV 病毒無法檢測出來。²台灣同屬亞洲地區，在 106 年 1 月通過給付 asunaprevir (Sunvepra[®]) 併用 daclatasvir (Daklinza[®]) 於治療特定 HCV 1b 型的患者。³本文就此兩種藥物的治療組合與臨床結果進行介紹。

貳、機轉與適應症

C 型肝炎病毒被胞吞作用進入人體細胞後，正股 RNA 轉譯形成 Poly-protein 與 Protease 複合物，之後在 membranous web 經聚合酶作用產生新的 RNA 病毒，再由 NS5A replication complex 調控後，組合成新病毒。而 asunaprevir 和 daclatasvir 便是在 C 型肝炎病毒複製過程中，抑制特定作用酶來達到病毒減量效果（圖一）。

Asunaprevir (Sunvepra[®]) 為白色至灰白色粉末，是一種具選擇性的 HCV (NS3/4A) 蛋白酶抑制劑，NS3/4A 蛋白酶主要用來產生非結構性蛋白。Asunaprevir 對 HCV 基因型第 1a、1b、4a、5a 及 6a 型之 NS3/4A 蛋白酶複合體具有活性抑制作用。⁴

Daclatasvir (Daklinza[®]) 是黃色粉末，易溶於水，屬於 NS5A 的抑制劑。由於 NS5A 是一個不具酵素活性，但卻有多功能性的磷酸化蛋白，具有調控病毒轉錄複製的能力，而 daclatasvir 可抑制病毒的 RNA 複製與病毒粒子組合作用。⁵ 併用兩種藥物可在病毒複製環節，發揮協同抑制的效果，降低病毒複製的成功率。



圖一、HCV 生命週期及 DAAs 作用點⁶

Asunaprevir (Sunvepra[®]) 與 daclatasvir (Daklinza[®]) 併用，在台灣核准的適應症為治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療，或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗（包括對先前治療無反應、部份反應及復發）之代償性肝病（包括肝硬化）成人患者（18 歲及以上）的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。⁵

參、用法用量

Asunaprevir 的建議劑量為 100mg BID，在 HCV1b 型治療上，asunaprevir 應與 daclatasvir 併用，或與 daclatasvir、peginterferon alfa 及 ribavirin 併用。使用 asunaprevir 可能會產生肝毒性，因此在最初四個月治療期間應至少每 2 週監測一次肝臟酵素（ALT、AST）及總膽紅素，之後亦應每 4 週監測一次，直到治療結束為止。^{4,7}

Daclatasvir 的建議劑量為 60mg QD，在 HCV1b 型治療上應與 asunaprevir 併用、或與 asunaprevir、peginterferon alfa 及 ribavirin 併用。^{5,8} 目前健保給付規定 asunaprevir 併用 daclatasvir 療程共 24 週。³

肆、注意事項與副作用

使用 asunaprevir 和 daclatasvir 合併治療時，需注意不能併用強效 CYP3A4 及 P-glycoprotein（P-gp）誘導劑，此兩類藥物會導致 asunaprevir 和 daclatasvir 血中濃度下降，如：抗癲癇藥（carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital）、抗結核藥（rifabutin, rifampicin）等。Daclatasvir 亦會增加 amiodarone 心搏徐緩效果，^{7,8} 由於 C 肝病人通常合併有其他慢性疾病，建議須一併將其他使用藥物納入評估，以及時調整或避免可能的交互作用。

Asunaprevir 和 daclatasvir 併用常見副作用為疲勞、頭痛、貧血；另外還需要注意有近四分之一的可能會有神經肌肉骨骼無力，或呼吸道流感樣症狀。^{4,5} 在使用此種組合前，無論男女，都需要確認病人是否有懷孕計畫，因為動物性研究發現此藥物組合，會對母體及胎兒產生毒性。對於有中重度肝功能障礙，Child-Pugh 分級為 B 或 C（分數 7 分以上）不建議使用；除此之外，失代償性肝硬化（decompensated cirrhosis）或是曾惡化至 B 或 C 級，但目前已回復到 A 級者，也不建議使用此種組合。即便符合條件的病人，在使用初期需要密切監測肝臟功能，若發生肝功能代償性現象，或 ALT 上升達正常值上限 10 倍以上，皆須停止治療。^{7,8}

伍、臨床試驗結果⁹

2016 年在日本執行的一個第三期臨床試驗研究，此試驗將未曾接受治療之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 受試者分為三組，採 1:1 的方式隨機分派在實驗組：daclatasvir + asunaprevir（D+A 組）或對照組：telaprevir + peginterferon alfa-2b + ribavirin（T+PR 組），及第三組為無對照組之復發病患，用來評估 daclatasvir + asunaprevir 用在先前接受過 peginterferon alfa-2b + ribavirin 治療但復發，病毒基因型為 1b 患者之療效。實驗組所使用的藥物劑量為 daclatasvir 60mg QD 合併 asunaprevir 100mg BID 使用 24 週，對照組則使用 telaprevir 750mg，每日三次持續 12 週且合併 peginterferon alfa-2b + ribavirin 治療 24 週，而復發病患組別與實驗組使用相同療程。主要療效指標是未曾接受治療者達到 SVR12 比例，次要指標為復發者之 SVR12 比例。

在未曾接受治療的患者中，D+A 組有 89.1% 達到 SVR12，T+PR 組則有 62.2% 達到 SVR12。復發病患組接受 D+A 療程中，有 95.5% 的患者達到 SVR12。另外，採用年齡、性別、Fibro Test score、HCV RNA 病毒量、IL28B 基因型作分層分析，D+A 組的療程皆有顯著較高的比例達到 SVR12。

安全性的比較方面，D+A 組和 T+PR 組在血紅素（hemoglobin）小於 9.0g/dL 發生率為 0%

比27%；在絕對淋巴球數目（absolute lymphocytes）小於500/mm³發生率為1.7比22.5%；在絕對嗜中性白血球數（absolute neutrophil count）小於750/mm³發生率為0.8比24.3%，可見D+A組比T+PR組有較低的血液數值異常發生率。除此之外，因不良事件停止治療藥物比例為5%比30.7%，D+A組別中因不良反應停止治療者，多數是因ALT上升達正常值上限之10倍以上，但停止治療後ALT數值皆有下降；T+PR組因不良反應停止治療者，多數是由於腎功能指標變差、皮膚紅疹與貧血。

陸、 結論

合併asunaprevir與daclatasvir用於治療特定HCV基因型1b之患者，不論過往有無接受過干擾素治療，此組合的不良反應發生率相較傳統療法組合低，且根據臨床研究結果顯示完成療程後，SVR12達成比率都有9成左右。由於有健保給付，可減輕經濟負擔，為目前台灣1b型之特定HCV患者的治療優先選項之一。

柒、 參考文獻

1. 急性病毒性C型肝炎。衛生福利部疾病管制署。Available at <http://www.cdc.gov.tw/professional/knownisease.aspx?treeid=AC81BE2A11A0FCEF&nowtreeid=AC81BE2A11A0FCEF&id=4A8C72924286CAB0&did=657>. Accessed July 2017.
2. Omata M, Kanda T, Yokosuka O, et al. Features of hepatitis C virus infection, current therapies and ongoing clinical trials in ten Asian Pacific countries. *Hepatol Int*. 2015; 9(4): 486-507.
3. 106 年度 C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫。衛生福利部中央健保署。Available at https://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/6811_1060034779-3.pdf . Accessed July 2017.
4. 藥品仿單：Sunvepra[®] (asunaprevir) 。2015 年
5. 藥品仿單：Daklinza[®] (daclatasvir) 。2015 年
6. Götte M, Jordan J, Feld JJ. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13. 2016; 338–351. Available at <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v13/n6/abs/nrgastro.2016.60.html>. Accessed July 2017.
7. Lexicomp, Asunaprevir (United States: not available): Drug information. In: UpToDate, Waltham, MA. Available at https://www.uptodate.com/contents/asunaprevir-united-states-not-available-drug-information?source=search_result&search=Asunaprevir&selectedTitle=1~8. Accessed July 2017.
8. Lexicomp, Daclatasvir: Drug information. In: UpToDate, Waltham, MA. Available at https://www.uptodate.com/contents/daclatasvir-drug-information?source=search_result&search=daclatasvir&selectedTitle=1~19. Accessed July 2017.
9. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(1): 14-22.

酒糟性皮膚炎的藥物治療

撰稿：鄭苑岑藥師；校稿：朱婉兒藥師

壹、前言

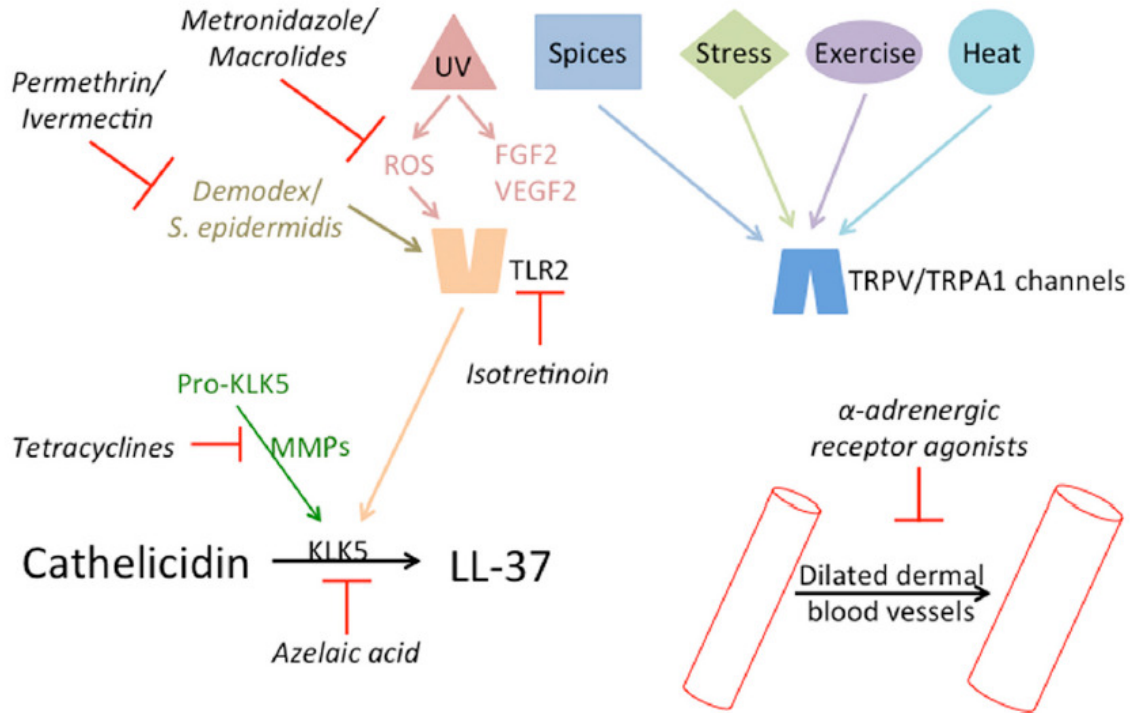
酒糟性皮膚炎 (Rosacea)，又稱玫瑰斑、玫瑰座瘡，是一種以臉部潮紅、丘疹和膿皰為特點的慢性發炎皮膚病，大多好發在 30~50 歲中年人，尤其是女性，好發種族為白種人。酒糟性皮膚炎分為四種期別，其中三種為皮膚型態，第一期：紅斑血管擴張期 (Erythematotelangiectatic rosacea, ETR)；第二期：丘疹膿皰期 (Papulopustular rosacea, PPR)；第三期：鼻瘤期 (Phymatous rosacea)，而第四種為眼睛型態：眼部酒糟期 (Ocular rosacea)。

酒糟性皮膚炎主要症狀為短暫潮紅、持續性的泛紅、丘疹膿皰和微血管擴張，次要症狀為灼熱感與針刺感、乾燥和水腫，¹發病初期以臉部容易變紅，類似火燒的感覺；中期表現如青春痘，會有丘疹、膿泡，並且有較嚴重的微血管擴張；晚期表現病灶有結節狀硬塊、鼻瘤，好發部位為鼻、額頭、下巴等處。

貳、病理學¹

造成酒糟性皮膚炎的機轉目前還不明，酒糟性皮膚炎患者的抗菌肽 (cathelicidin) 和激肽釋放素 (kallikrein, KLK5) 表現增加。⁵抗菌肽是一系列可在巨噬細胞和中性粒細胞的溶酶體中找到的具有抗菌作用的多肽 (peptide)，在先天免疫中扮演著重要的角色。激肽釋放素是一種絲氨酸蛋白酶 (serine protease)，KLK5 可以將抗菌肽轉換成活性態的產物 LL-37。¹酒糟性皮膚炎患者的類鐸受體 (Toll-like receptor 2, TLR2) 表現也會增加，TLR2 會刺激 KLK5 引起酒糟性皮膚炎。基質金屬蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 可活化 KLK5，酒糟性皮膚炎患者的 MMP-9 表現也比正常人多 (圖 1)。¹

根據資料顯示毛囊蟎蟲 (*Demodex folliculorum*) 和金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 可刺激 TLR2，幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 造成酒糟性皮膚炎的原因仍不明，而蔬菜芽孢桿菌 (*Bacillus oleronius*) 可藉由刺激 MMP-9、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和介白素-8 (interleukin-8)。紫外光的曝曬會刺激 TLR2 惡化酒糟性皮膚炎的症狀，近紫外線 (ultraviolet A, UVA) 可以活化基質金屬蛋白酶，中紫外線 (ultraviolet B, UVB) 增加酸性纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor) 和血管內皮生長因子 (endothelial growth factor) 的表現。紫外光的曝曬也會刺激活性氧化物質 (Reactive oxygen species, ROS)，而近幾年研究顯示 ROS 與酒糟性皮膚炎的血管擴張反應有關聯。²溫度變化、辛辣食物、情緒、壓力、環境過敏原的刺激以及皮膚屏障的缺損，也與酒糟性皮膚炎有密不可分的關係。

圖 1、酒糟性皮膚炎的病理機轉¹

參、藥物治療³

酒糟性皮膚炎的典型症狀為臉部紅斑、丘疹膿胞。美國痤瘡和酒糟性皮膚炎學會（American Acne and Rosacea Society, AARS）於 2014 年的治療建議，如果是短暫性紅斑可先做好皮膚護理及防曬，搭配使用 α -腎上腺素性受體致效劑（ α -adrenergic receptor agonist）藥膏。依照病人丘疹膿胞多寡，酒糟性皮膚炎可分為輕度、中度和重度，輕度酒糟性皮膚炎以外用 metronidazole 或 azelaic acid 治療為主，至於併用或不併用口服 doxycycline 則依病情決定；中重度酒糟性皮膚炎可使用外用 metronidazole 或 azelaic acid，且併用口服 doxycycline，療程皆至少 6-8 週，再回診追蹤。若症狀未改善，則維持治療到 12 週，療程滿 12 週仍未改善，可增加 doxycycline 劑量或選擇其他抗生素同時併用前述外用製劑；若還是沒改善則可以考慮加上口服 isotretinoin。在治療期間症狀有改善，則維持治療 6-9 個月並調降 doxycycline 劑量，治療流程如圖 2。¹

一、口服藥物

美國 FDA 核可的口服藥物：四環素類抗生素（如 Doxycycline、Minocycline、Tetracycline）治療酒糟性皮膚炎的歷史已長達 50 年，但 2006 年 FDA 才核准 doxycycline 用於治療酒糟性皮膚炎。Doxycycline 的機轉是藉由降低激肽釋放素、基質金屬蛋白酶、活性氧化物質等物質來達到抗發炎的作用，其作為抗發炎劑的劑量為小於每天 50mg，比抗菌劑的劑量，每日 50-200mg 低。FDA 尚未核可的口服藥物有， β -腎上腺素受器阻斷劑（ β -blocker）和口服 A 酸

isotretinoin，這兩種藥物在臨床上也常被使用治療酒糟性皮膚炎。

二、外用藥物

目前用於治療酒糟性皮膚炎的外用藥成分有，metronidazole、sodium sulfacetamide、sulfur、杜鵑花酸（azelaic acid）、 α -腎上腺素性受體致效劑。

Metronidazole 用於改善酒糟性皮膚炎的機轉，可能是透過降低活性氧化物質的生成，一天塗抹兩次可有效改善丘疹與膿皰而改善面部紅斑。⁴Sodium sulfacetamide 10% 和 sulfur 5% 的複方製劑雖然作用機轉尚未清楚，但已長久使用在治療酒糟性皮膚炎，特別可用在合併有脂漏性皮膚炎的患者，可同時改善這兩種皮膚病的症狀，目前可用劑型有洗劑、乳液和乳膏，一天使用兩次，常見的副作用像是乾燥、紅斑和刺激感。⁴

15% azelaic acid gel 和 20% azelaic acid cream 藉由抑制激肽釋放素和抗菌肽，治療輕到中度的酒糟性皮膚炎。另外， α -腎上腺素性受體致效劑（ α -adrenergic receptor agonist）可以促進皮膚中小動脈的管壁平滑肌收縮，達到血管穩定。2015 年台灣食藥署核准的 α -腎上腺素性受體致效劑為 brimonidine tartrate gel 用於治療酒糟性皮膚炎，用法為一天使用一次，白天使用，約 30 分鐘就有效果，且藥效達 12 個小時。另一個 α -腎上腺素性受體致效劑為 oxymetazoline，常用於治療鼻塞，2017 年 FDA 核准 oxymetazoline 1% cream 來治療持續性面部紅斑。

研究具有療效但尚未通過 FDA 核可的外用藥物有外用 A 酸（retinoids）、鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitors）、巨環內酯類抗生素（macrolides）、過氧化苯（benzoyl peroxide）和除寄生蟲藥 permethrin、ivermectin 都可以改善酒糟性皮膚炎症狀。

肆、結論

酒糟性皮膚炎除了藥物治療外，也需要注意生活作息，少熬夜、減少日曬、少喝冰冷飲品、少吃辛辣食物，不要使用油脂性化妝品，規律運動提升抵抗力，才是避免復發的根本之道。目前酒糟性皮膚炎的治療用藥持續研究中，像是外用絲胺酸蛋白酶抑制劑（topical serine protease inhibitors）和肥大細胞穩定劑（mast cell stabilizers），希望未來隨著新機轉藥物的研發能改善病人的生活品質。

伍、參考資料

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015 ;72:749-58.
2. Graepel R, Fernandes ES, Aubdool AA, et al. 4-oxo-2-nonenal (4-ONE): evidence of transient receptor potential ankyrin 1-dependent and independent nociceptive and vasoactive responses in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 2011;337:117-124.
3. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2015; 72(5): 761-70.

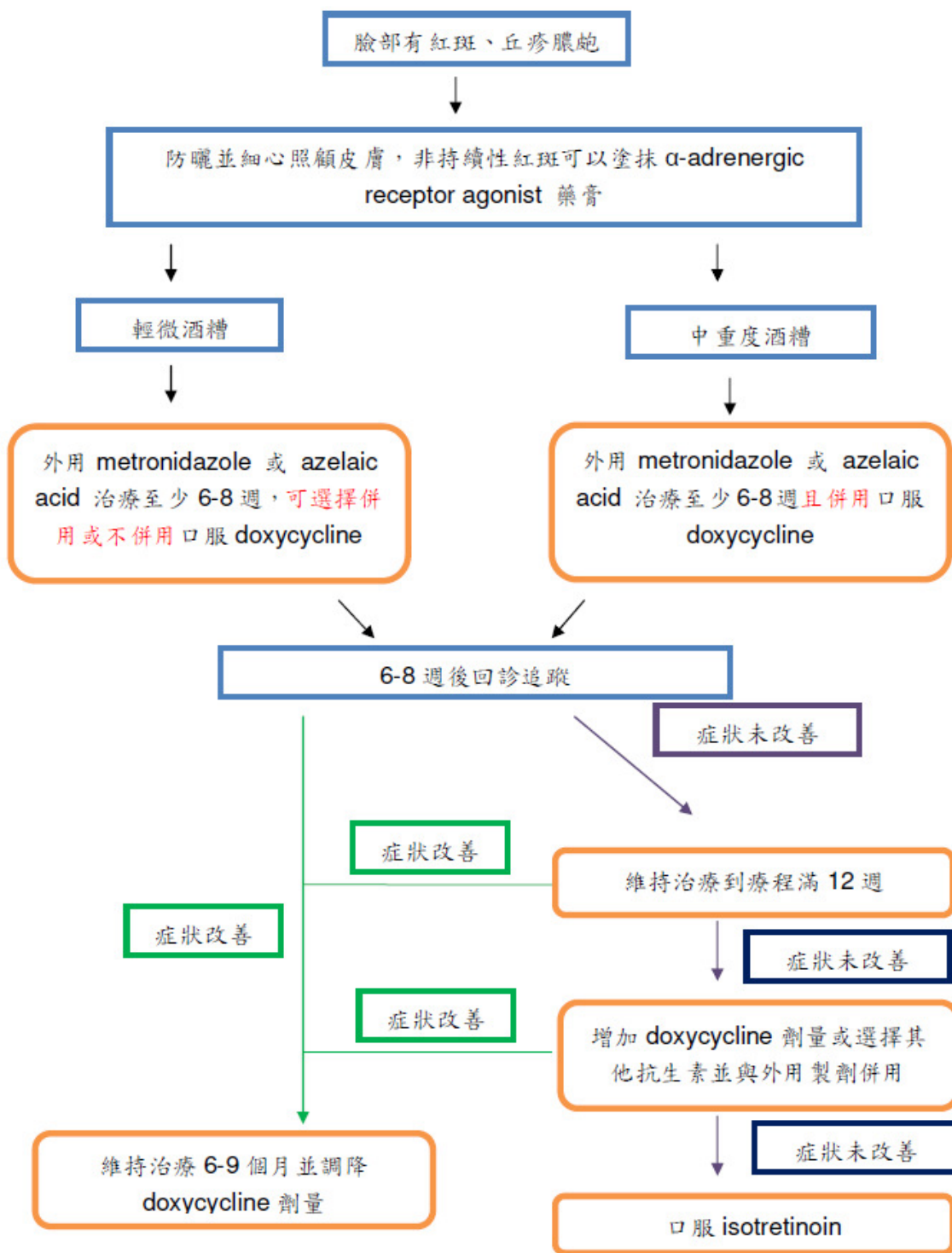


圖 2、酒糟性皮膚炎治療流程¹

藥物安全資訊

撰稿: 邱君渝藥師 校稿: 吳淑娟主任

含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑 不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人

壹、歐盟 EMA 發布：含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人之風險警訊

2017年7月7日歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 發布風險警訊，表示其藥物安全監視風險評估委員會 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 建議：含乳糖 (lactose) 之 methylprednisolone 注射劑不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人，且要求廠商於2019年中旬前，將該類藥品變更為不含乳糖之配方。我國核准含 methylprednisolone 成分注射劑藥品許可證共7張，其中僅1張許可證藥品配方中含有乳糖，為輝瑞大藥廠股份有限公司之 Solu-Medrol Sterile Powder 40mg (衛署藥輸字第004248號)。該藥中文仿單已於「禁忌」項刊載：「製劑含有自牛乳取得的單水乳糖。因此，此製劑禁用於已知或疑似對牛乳或其成分或其他乳製品過敏的患者，因為它可能含有微量的牛乳成分」，並於「警語」項刊載：「患者於治療急性過敏狀況期間，當這些症狀惡化或出現任何新的過敏症狀時，應考慮對牛乳成分過敏的可能性」。針對是否要求該藥品變更為不含乳糖之配方，食藥署現正評估中。

一、背景

因乳糖取自牛乳，含乳糖之 methylprednisolone 注射劑中可能含微量的牛乳蛋白，而導致對牛乳蛋白過敏之病人產生過敏反應。由於 methylprednisolone 成分注射劑藥品係用於治療嚴重過敏反應，若用藥後產生過敏反應，將難以判斷病人的症狀是因使用含乳糖之 methylprednisolone 注射劑後產生新的過敏反應，或是原本的過敏症狀惡化。然而若判斷為 methylprednisolone 未達治療效果而再給予額外的劑量，將導致病人過敏病情更加惡化。因此歐盟 EMA 的 PRAC 建議：含乳糖之 methylprednisolone 注射劑不得使用於已知或懷疑對牛乳蛋白過敏之病人。惟因臨床上未必能得知病人是否對牛乳蛋白過敏，若用藥後病人病況惡化或產生新的過敏症狀，應立即停藥。另對牛乳蛋白過敏並非乳糖不耐症 (lactose intolerance)，應避免混淆。

二、病人應注意事項

1. 就診時，應主動告知過敏史，以利醫療人員評估。
2. 用藥如有任何疑問，應諮詢專業醫療人員；用藥後如出現不適症狀，應立即告知醫療人員或盡速就醫。

三、醫療人員應注意事項：

1. 含乳糖之 methylprednisolone 注射劑，禁用於已知或疑似對牛乳或其成分、或其他乳製品過敏的患者，處方藥品前，應仔細詢問病人之過敏史。
2. 用藥後應密切觀察病人，如症狀惡化或產生新的過敏症狀，應立即停藥。

本院之 methylprednisolone 注射劑品項

醫令代碼	商品名/含量	中文名	廠牌
IMEDA1	Medason 125mg	命得生注射劑	南光
IMETH6	Methylprednisolone 40mg	甲基普立朗注射劑	永信
ISOLU5	Solu-Medrol 500mg	舒汝美卓佑注射劑	輝瑞

以上三項 methylprednisolone 注射劑皆不含乳糖(lactose)。

貳、資料來源

1. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊- Methylprednisolone 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571> Accessed July 2017.
2. European Medicines Agency. Medicinal products containing lactose of bovine origin for IV/IM use in acute allergic reactions. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Medicinal_products_containing_lactose_of_bovine_origin_for_IV/human_referral_prac_000063.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f Accessed July 2017.