



# 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：葉馨智

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

107 年 05 月第 158 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：Juluca®
2. 藥物安全資訊：冠心症病人使用 clarithromycin 增加死亡風險

### 新藥介紹：Juluca®

撰稿：王湘韻藥師；校稿：雷才萱主任

## 壹、前言

抗反轉錄病毒治療 (antiretroviral therapy, ART) 療程包含了數種不同機轉的抗反轉錄病毒藥物，其中較常見的機轉分類有核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、融合抑制劑 (fusion inhibitor, FIs)、嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTIs)、以及 CCR5 拮抗劑 (chemokine co-receptor 5 antagonist)。然而，在眾多藥物組合中，最常見是採用高效能抗愛滋病毒治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 療程，這個療程是由兩個 NRTIs 加上一種其他機轉的抗反轉錄病毒藥物。對大多數病患而言，使用這個療法可有效控制病患血漿病毒量，且提高 CD4 淋巴球數量，藉以減少愛滋病毒傳播機會，同時減少病患發生伺機性感染所帶來的死亡風險。<sup>1,2</sup>

由於抗愛滋病毒藥物須終身服用，而 NRTI 所引起的粒線體毒性，造成乳酸中毒、脂肪肝、周邊神經病變及胰臟炎等副作用，成為近年醫界關注的議題之一。因此，部分研究轉而寄望在其他兩種機轉組合的兩藥合一療程 (2-drug regimens, 2DRs)，能夠在治療穩定期下轉換成由兩種藥物的組合，還能保有足夠的抑制病毒效果，同時減少抗藥性的發生。<sup>1,2,3</sup>

## 貳、藥品簡介<sup>4</sup>

Juluca<sup>®</sup> 由 dolutegravir (簡稱 DTG) 及 rilpivirine (簡稱 RPV) 各屬於 INSTI 及 NNRTI 所組成的複方製劑，核准用於作為替代成人 HIV-1 感染症的完整單一治療藥物，其適用的對象須包含下列項目：

- (1) 病毒量控制於穩定值 (HIV-1 RNA  $\leq$  50copies/mL)。
- (2) 至少 6 個月使用同樣 HIV 療程。
- (3) 不具治療失敗紀錄 (指某個 HIV 療程無法控制 HIV 感染情況)。
- (4) 對 Juluca<sup>®</sup> 中的兩種藥物不具已證實，或臨床上疑似之抗藥性的成人患者。

## 參、用法用量<sup>3</sup>

### 一、一般建議劑量：

Juluca<sup>®</sup> 是固定劑量的複方產品，內含 50 毫克 dolutegravir 及 25 毫克 rilpivirine。其建議劑量為每天口服一粒，必須與食物併服。

### 二、與特定藥物併用時的建議劑量：

同時併用 rifabutin 時，需另外補服用一顆 25 毫克 rilpivirin。

### 三、腎功能不全患者的劑量調整：

在輕度或中度 (肌酸酐清除率大於等於 30 mL/min) 腎功能不全的患者中，不需調整劑量；肌酸酐清除率小於 30 mL/min 或末期腎臟疾病的患者，建議監測不良反應。

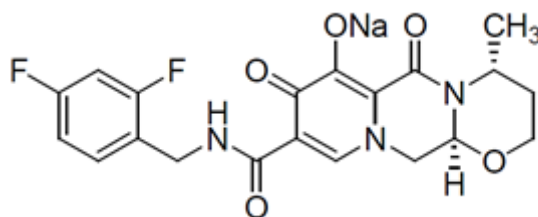
### 四、肝功能不全患者的劑量調整：

在輕度 (Child-Pugh A) 或中度 (Child-Pugh B) 的肝功能不全之患者不需調整劑量。

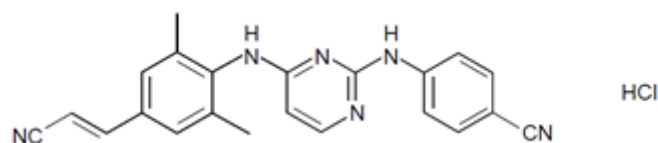
## 肆、性狀說明<sup>4</sup>

Juluca<sup>®</sup> 為粉色、兩面凸起的橢圓形錠劑，一面刻有「SV J3T」字樣，每顆藥錠含有相當於 50 毫克 dolutegravir 的 dolutegravir sodium，及相當於 25 毫克 rilpivirine 的 rilpivirine hydrochloride。

一、Dolutegravir sodium 的分子式為  $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ ，分子量為 441.36 克/莫耳，其結構式如下：



二、Rilpivirine hydrochloride 的分子式為  $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$ ，分子量為 402.88 克/莫耳，其結構式如下：



## 伍、藥物動力學<sup>4</sup>

口服投予 dolutegravir 之後，通常可於投藥後 3 小時達到尖峰血中濃度。同時，體外試驗顯示，dolutegravir 會與人類血漿蛋白高度結合 (~99%)。而 dolutegravir 主要是經由肝臟酵素 UGT1A1 (UDP- glucuronosyltransferase) 的作用進行代謝，少部份是經由 CYP3A (Cytochrome P4503A) 所代謝。口服投與後，半衰期約為 14 小時，約有 31% 的藥物會以未改變的形態排入尿液，有 64% 會以未改變的形態排入糞便 (表 1)。

口服投予 rilpivirine 之後，通常可於 4 小時達到尖峰血中濃度。同時，體外試驗顯示，rilpivirine 的血漿蛋白結合率約為 99.7%。而 rilpivirine 主要是經由 CYP3A 進行代謝。口服投與後，半衰期約為 50 小時，約有 6.5% 的藥物會以未改變的形態排入尿液，有 85% 會以未改變的形態排入糞便 (表 1)。

表 1、Dolutegravir 及 rilpivirine 的藥物動力學特性

	Dolutegravir	Rilpivirine
<b>吸收</b>		
$T_{max}$ (h)	3	4
併用中等脂肪餐影響(相較於空腹)	AUC Ratio 1.87( 1.54, 2.26)	AUC Ratio 1.57( 1.24, 1.98)
併用高脂肪餐影響(相較於空腹)	AUC Ratio 1.87( 1.53, 2.29)	AUC Ratio 1.72( 1.36, 2.16)
<b>分佈</b>		
血漿蛋白結合率	~99 %	~99 %
蛋白結合率試驗來源	體外試驗	體外試驗
Blood-to-plasma ratio	0.5	0.7
<b>代謝</b>		
主要代謝酵素	UGT1A1 (主要) CYP3A (部分)	CYP3A
<b>排除</b>		
主要排除途徑	糞便	糞便
半衰期(h)	14	50
尿液中未改變型態藥物比例	31 % (<1%總劑量)	6.5 % (<1%總劑量)
糞便中未改變型態藥物比例	64 % (53%總劑量)	85 % (25%總劑量)

## 陸、注意事項<sup>4</sup>

- 一、嚴重皮膚過敏反應，其特徵為皮疹、體質相關發現，有時會發生器官功能障礙，包括肝臟損害。如果出現嚴重過敏反應的徵兆或症狀，應立即停用 Juluca<sup>®</sup>。
- 二、曾有發生使用含有 dolutegravir 或是 rilpivirine 的療法，引起肝臟毒性的報告，因此對於有 B 型或 C 型肝炎病史的患者，或在開始治療前肝功能指數升高的患者，在使用 Juluca<sup>®</sup> 時可能會有新發生或更加惡化肝臟的相關毒性。對於先前無肝功能障礙或其他風險因子的患者也有肝指數、肝炎的案例報告；有鑑於此，建議在使用 Juluca<sup>®</sup> 前及治療中皆應進行肝臟功能監測。
- 三、曾有發生使用含有 dolutegravir 或是 rilpivirine 的療法引起憂鬱疾患的報告，因此若有出現嚴重憂鬱症狀的患者應立即就醫評估，藉以確認這些症狀是否與 Juluca<sup>®</sup> 有關，並確認繼續治療的風險是否超越治療的效益。

## 柒、臨床療效與安全性試驗

依據 SWORD-1 及 SWORD-2 兩個大型隨機分配臨床試驗(一共納入 1028 名成年病患)，其收納病人條件為大於 18 歲之感染者正在第一次使用第一種，或第二種抗愛滋病毒處方(組合為 2 NRTI 加上一個 NNRTI、PI 或 INSTI)，且於納入試驗前六個月病毒量穩定控制於 <50copies/ml，同時收案前 6-12 個月沒有出現超過一次病毒量介於 50~200 copies/ml 情形。收案病人主要排除條件為 (1) 發現抗藥性病株 (INSTI associated substitution R263K)、(2) 嚴重肝臟功能障礙 (Child-Pugh C)、(3) 需治療之 B 型肝炎及 C 型肝炎共病者。受試者採 1:1 隨機分配至兩組中 (一組為 DTG 50mg /RPV25mg，一組為原本使用的抗病毒處方組合)。實驗結果，觀察 48 周後受試者體內的病毒量，其結果為 95% 使用原本處方的受試者 (n=485/511) 成功將體內的病毒量抑制到小於 50 copies/ml；在轉換成 DTG/RPV 的受試者，有 95% 受試者 (n=486/513) 可以成功將體內的病毒量抑制到小於 50 copies/ml。此結果顯示使用 DTG/RPV 的藥物組合有著不劣於傳統處方組合的療效。<sup>3,5</sup>

比較兩個試驗中所記錄到的藥物不良反應，有 71% 使用原本處方組合的受試者 (n=364/511) 及 77% 轉換成 DTG/RPV 組的受試者 (n=395/513) 在於 48 週內被觀察到至少發生一種藥物副作用 (表 2)。由於藥物不良反應而退出試驗的受試者比例，在轉換成 DTG/RPV 組別 (3%) 比沿用原本處方組合 (1%) 高。在 DTG/RPV 組中常見的不良反應為神經、精神相關不適 (12%)、鼻咽炎 (10%) 及頭痛 (8%)；在使用原本處方組合組別中常見的不良反應為鼻咽炎 (10%) 及上呼吸道感染 (7%)。兩組別中發生率差異最大的為神經、精神相關不適，使用轉換成 DTG/RPV 的受試者 (12%; n=61/513) 比使用原本處方組合的受試者 (6%; n=32/511) 發生機率高出許多。然而，相較於使用原本處方者，轉換成 DTG/RPV 的組別沒有觀察到膽固醇、發炎及心血管相關生化指標的變化，甚至在骨質代謝活性指標相較於使用傳統處方組別有顯著下降。<sup>3,5</sup>

表 2、SWORD-1 及 SWORD-2 試驗中發生的不良反應類別及比例<sup>5</sup>

	轉換成 DTG/RPV 組	使用原本處方組合
藥物不良反應總通報比例*	395 (77%)	364 (71%)

	轉換成 DTG/RPV 組	使用原本處方組合
神經、精神相關不適	61 (12%)	32 (6%)
鼻咽炎	49 (10%)	50 (10%)
頭痛	41 (8%)	23 (5%)
上呼吸道感染	24 (5%)	37 (7%)
腹瀉	32 (6%)	27 (5%)
背痛	15 (3%)	31 (6%)
支氣管炎	23 (4%)	15 (3%)
流感	14 (3%)	17 (3%)
關節痛	21 (4%)	9 (2%)
<b>嚴重藥物不良反應*</b>	<b>27 (5%)</b>	<b>21 (4%)</b>
藥物相關	4 (1%)	1 (<1%)
死亡	1 (<1%)	1 (<1%)

\*僅列>2%項目

## 捌、結論

臨床試驗結果顯示，對於已經可以穩定控制病毒量的病患，使用 Juluca<sup>®</sup> 兩藥合一的組合 (INSTI 及 NNRTI)，不僅可以有不劣於使用固有 HAART 組合的療效，同時，亦可避免使用 HAART 組合中，NRTI 在體內引起的常見相關毒性，例如脂肪肝、周邊神經病變及胰臟炎。然而 Rilpivirine 造成的副作用仍可能會影響到病患的服藥順從性，因此很多藥廠也紛紛試驗其他的兩藥合一的單錠療法是否能達到一樣的療效。值得肯定是，在兩藥合一的單錠劑型可以成為未來處方轉換的選擇之一。

## 玖、參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署。愛滋病檢驗及治療指引(第四版)。台北：衛生福利部疾病管制署。2013:11-14。
2. Uptodate: Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. Available at. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?search=Overview%20of%20antiretroviral%20agents%20used%20to%20treat%20HIV&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?search=Overview%20of%20antiretroviral%20agents%20used%20to%20treat%20HIV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 04/2018
3. 許瑋婷、劉旺達、蔡宛臻、洪健清。臺灣現有單藥錠 (Single-Tablet Regimens) 抗愛滋病毒藥物組合的介紹。愛之關懷季刊。2017;100:8-38。
4. Product Information: JULUCA<sup>®</sup> oral tablets, dolutegravir/rilpivirine oral tablets. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/210192s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210192s000lbl.pdf). Accessed 04/2018
5. Llibre JM, Hung CC, Brinson C et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. The Lancet 2018; 391:839-49.

# 藥物安全資訊

撰稿：張師菩藥師 校稿：張伶祝總藥師

## 冠心症病人使用 clarithromycin 增加死亡風險

### 壹、背景

Clarithromycin 為半合成之 erythromycin A 衍生物，藉由和感染菌 50s 核糖體之次單位結合，及抑制蛋白合成來發揮其對抗細菌的作用，可強效且廣泛抑制嗜氧和厭氧的革蘭氏陽性和陰性菌。本藥臨床上常被使用來治療上、下呼吸道有感受性細菌所引起之感染症，並可與 omeprazole 併用，治療幽門螺旋桿菌引起之十二指腸潰瘍。<sup>1</sup>

### 貳、美國食品藥物管理局對含 clarithromycin 成分藥品發布警訊<sup>2</sup>

2018/2/22 美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 對冠心病病人死亡風險增加，提出了新的警告。發布內容包括 clarithromycin 成分藥品使用於有心臟疾病之病人，可能會增加心臟疾病或死亡風險之安全性資訊。

在一項為期十年名為 CLARICOR 大型臨床試驗首次觀察到，接受 Clarithromycin 療程的冠心病病人數年後可能會出現潛在的心臟問題或死亡風險。CLARICOR 試驗中指出，接受 clarithromycin 兩週療程與接受安慰劑的冠心病病人結果對照相比，前者的死亡意外增加，這種情況在患者接受了一年或更長時間後變得明顯。但對於 clarithromycin 如何導致比安慰劑更多的死亡風險沒有明確的解釋。根據這些研究，美國 FDA 建議在這類病人應使用其他抗生素，並已更新仿單的安全資訊。我國的食品藥物管理署現正評估是否將前述安全資訊列入本國藥品仿單中。

### 參、醫療專業人員應注意事項

- 一、處方含 clarithromycin 成分藥品，應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，尤其是使用於有心臟疾病之病人，即使是僅為短期使用，建議考慮使用其他替代抗生素。
- 二、應告知有心臟疾病的病人，在使用含 clarithromycin 成分藥品時之有心血管問題相關的症狀與徵兆，並提醒病人如出現不適症狀，應儘速回診就醫。

### 肆、病人需注意事項

- 一、若有心臟疾病應主動告知醫療人員，尤其是將要使用抗生素治療感染時。
- 二、若有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停用心血管疾病用藥或抗生素，因為疾病未治療可能導致嚴重的健康問題。
- 三、若出現胸痛、呼吸短促或呼吸困難、單一部位或單側身體無力或疼痛、說話模糊不清等症狀，可能為心肌梗塞或中風之前兆，應立即就醫。

## 伍、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OKLAR1	Klaricid 500mg tab/開羅理黴素膜衣錠 500 公絲	Clarithromycin
OKLAR4	Klaricid 125mg/5mL/開羅理黴素懸液劑	Clarithromycin
OKLAR5	Klarith 500mg tab/克羅利黴素膜衣錠 500 公絲	Clarithromycin

## 陸、資料來源

1. 衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢。Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx> Accessed 04/2018
2. Clarithromycin (Biaxin): Drug Safety Communication - Potential Increased Risk of Heart Problems or Death in Patients With Heart Disease. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm597862.htm> Accessed 02/2018
3. 財團法人藥害救濟基金會-藥品安全訊息：Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表 Available at [http://www.tdrf.org.tw/ch/03\\_message/mes\\_01\\_main.asp?bull\\_id=6509](http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_01_main.asp?bull_id=6509) Accessed 03/2018