



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

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

108 年 04 月第 169 期

本期專題

1. 新藥介紹：新型抗流感病毒藥物-baloxavir marboxil
2. 藥物安全資訊：Hydrochlorothiazide 累積暴露量增加非黑色素細胞皮膚癌風險

新型抗流感病毒藥物-baloxavir marboxil

撰稿：鄭詠安藥師；校稿：張伶祝總藥師

壹、前言

流行性感冒是急性呼吸道感染症，患者受病毒感染後會產生全身性的反應，症狀包括：發燒、咳嗽、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛等。一般民眾感染流感病程約一至兩週，特殊族群患者如老年人、幼童、孕婦、免疫功能不全、心血管疾病、慢性肺病、腎臟病、糖尿病及肥胖者，除了一般症狀外，有較高風險會產生嚴重併發症，且流感併發重症更是我國法定第四類傳染病。¹

治療流行性感冒的抗病毒藥品主要有 M2 protein 抑制劑與神經胺酸酶抑制劑 (neuraminidase inhibitor) 兩大類。M2 protein 抑制劑可以預防及治療 A 型流感。神經胺酸酶抑制劑可以預防及治療 A 型與 B 型流感。本次介紹之藥品是 2018 年 10 月美國新核准的第三類抗流感病毒藥物 baloxavir marboxil (Xofluza®)，用於抑制病毒 RNA 聚合酶，以抑制病毒的複製。

貳、藥物機轉與適應症²

Baloxavir marboxil 是一種 Cap 依賴型病毒內切酶抑制劑 (cap dependent endonuclease inhibitor)。由於是前驅藥，服用後需要在體內水解為有效活性成分 baloxavir，且能夠抑制病毒聚合酶酸性核酸內切酶 (polymerase acidic endonuclease) 的活性，達到抑制病毒 RNA 轉錄作用，進一步抑制流感病毒的複製。

本藥用於治療 12 歲以上有急性流感 (acute uncomplicated influenza) 症狀不超過 48 小時的患者。A 型與 B 型流感患者皆可以使用 baloxavir marboxil 治療。

參、藥物動力學^{2,3}

Baloxavir marboxil 幾乎能夠在體內完全轉化為其活性成分 baloxavir，口服吸收 Tmax 為四小時。活性成分血漿蛋白質結合率為 92-93%，經由 UGT1A3 (UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A3) 與 CYP3A4 代謝。本藥品 80% 主要由糞便排除，尿液排除佔 14.7%。活性成分在腎臟清除率為 3.3%，排除半衰期為 79.1 小時。

肆、用法用量與使用方法^{2,3,4}

12 歲以上患者有流感症狀開始 48 小時內可以使用 baloxavir marboxil。只需服用單一次劑量 (single dose)，與食物或不與食物併服皆可。一般投予的劑量是依據患者體重決定 (表一)，對肝腎功能不良者的劑量需調整 (表二)。

表一、baloxavir marboxil 用於 12 歲以上的建議劑量

體重(公斤)	建議口服劑量	頻次
40 公斤至 ≤80 公斤	40 mg	單一次劑量
80 公斤以上	80 mg	單一次劑量

表二、baloxavir marboxil 對肝腎功能不良的劑量調整

腎功能(CrCl)	建議口服劑量	頻次
CrCl ≥ 50 ml/min	無須調整劑量	單一次劑量
CrCl < 50 ml/min	未有相關研究	單一次劑量
肝功能(Child-Pugh)	建議口服劑量	頻次
Child-Pugh class A	無須調整劑量	單一次劑量
Child-Pugh class B	無須調整劑量	單一次劑量
Child-Pugh class C	未有相關研究	單一次劑量

伍、交互作用^{2,3}

Baloxavir marboxil 應避免與乳製品、含鈣離子飲品、含多價陽離子緩瀉劑、制酸劑或離子補充劑 (例如鈣、鐵、鎂、硒、鋅) 併用，可能會降低藥物血中濃度，減少藥效。

目前尚未有 baloxavir marboxil 與鼻腔內減毒活性疫苗 (intranasal live attenuated influenza vaccine, LAIV) 共同使用的相關研究。兩者共同使用時，抗病毒藥物可能會抑制減毒活性疫苗的病毒複製，進而降低疫苗的效果。

陸、臨床試驗⁵

臨床研究顯示，在急性流感患者中，與安慰劑 (95% confidence interval: 72.6-87.1) 比較，baloxavir marboxil 緩解流感症狀的時間較短 (95% CI: 49.5-58.5; P<0.001)。與 oseltamivir 比較，兩者緩解流感症狀的時間相當。試驗中觀察到，有 I38T/M/F 取代變異的病毒對於藥品感受性較低，第二期人體試驗中有 2.2% 患者 (所有患者皆感染 A 型流感 H1N1pdm09)，第三期人體試驗中也有 9.7% 患者 (所有患者皆感染 A 型流感 H3N2) 也有此一現象。

柒、副作用與禁忌症^{2,3}

常見的副作用有腹瀉 (3%)、支氣管炎 (2%)、鼻咽炎 (1%)、噁心 (1%)、頭痛 (1%)。

捌、懷孕分級與授乳^{2,3}

目前尚未有關於懷孕婦女使用 baloxavir marboxil，造成胎兒發育不良事件風險的相關研究。動物研究中顯示暴露於 5 倍 (老鼠試驗) 至 7 倍 (兔子試驗) 人體最高建議劑量 (maximum recommended human dose, MRHD) 下沒有相關胎兒發育不良事件。

目前亦未有關於 baloxavir marboxil 是否會分泌於乳汁、對於哺乳期嬰兒的影響，以及是否會分泌於乳汁中的研究報告。在動物實驗中，baloxavir marboxil (劑量 1 mg/kg) 與代謝物有出現於老鼠的乳汁中；哺乳期的婦女若需使用，應評估使用的效益與風險。

玖、結論

流行性感具有變異性大、傳染性強、易造成季節性流行、併發症嚴重等特性，高風險族群患者更要小心流感併發重症對於個人健康所帶來的影響。Baloxavir marboxil 與目前的抗流感病毒藥物比較，只需服用單一次劑量，因此可以提升患者服藥配合度。治療的病人若無其他肝腎功能問題的考量，本藥可以提供醫師另一個治療流行性感冒的藥物選擇。

拾、參考資料

1. 季節性流感防治工作手冊。衛生福利部疾病管制署 2018 年 12 月。
2. 藥品仿單：Xofluzatm. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s0001bl.pdf Accessed 03/2019.
3. Micromedex：Baloxavir Marboxil. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexper>

[t.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#](#) Accessed 03/2019.

4. Uptodate : Baloxavir Drug information. Available at
https://www.uptodate.com/contents/baloxavir-drug-information?search=Baloxavir.&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
Accessed 03/2019.
5. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N. et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med 2018; 379:913-923.

藥物安全資訊

撰稿：林泓維藥師；校稿：黃品臻總藥師

Hydrochlorothiazide 累積暴露量增加非黑色素細胞皮膚癌風險

壹、背景

Hydrochlorothiazide (HCTZ) 為一種 thiazide 類利尿劑，作用在腎臟的遠曲小管，並抑制位於遠曲小管的鈉氯協同轉運蛋白 ($\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter, NCC)，使腎小管減少對 Na^+ 及 Cl^- 的再吸收，增加腎小管內的滲透壓，因此管腔外的水往管腔內流入，進而尿液量增加；¹ 臨床用於利尿、降血壓等適應症。近期的藥物流行病學研究發現，HCTZ 會增加非黑色素細胞皮膚癌 (nonmelanoma skin cancers, NMSC) 風險。

皮膚的表皮主要由三種細胞構成，分別是基底細胞、鱗狀細胞和黑色素細胞。NMSC 的表現包含基底細胞癌 (Basal Cell Carcinoma, BCC) 及鱗狀細胞癌 (Squamous Cell Carcinoma, SCC) 等形式，而 HCTZ 發生 NMSC 的潛在作用機轉可能是來自於藥物的光敏感性。

貳、瑞士醫藥管理局發布含 hydrochlorothiazide 藥品警語²

Pedersen 等人分析 2004-2012 年丹麥的癌症登記 (Danish Cancer Registry) 和 1995-2012 年處方登記 (Danish Prescription Registry) 資料庫，有 102,366 人發生 NMSC，而 BCC 和 SCC 分別是 71,553 人和 8,629 人；再依年齡和性別配對，控制組是 1,430,883 人和 172,462 人，結果發現 HCTZ 高使用族群 (累積劑量 $\geq 50000\text{mg}$ 定義為高使用族群)，以每日 12.5mg HCTZ 為例，持續使用 11 年即達累積劑量大於 50000mg。隨 HCTZ 的累積劑量增加，SCC 的風險可能會增加 4 到 7.7 倍，而 BCC 的風險則可能會增加 1.3 倍。不過，使用其他的利尿劑和降血壓藥物與 NMSC 就無相關。³ 同樣地，Pottgard 等人以巢式病例對照研究 (Nested Case-control Study) 分析 633 位鱗狀細胞癌與 63,067 人的控制組，高使用 (累積劑量 $\geq 25000\text{mg}$) 是未使用 HCTZ 的風險增加 3.9 倍。⁴ 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 依據前列兩項研究，在 2018/11/21 發布有關 HCTZ 隨累積暴露量增加，可能會增加 NMSC 的風險，並將所有含 HCTZ 成分藥品仿單新增警語作為回應。我國衛生福利部針對是否更新含 HCTZ 成分藥品之中文仿單現正評估中。⁵

參、建議⁵

一、醫療人員應注意事項：

(一) 藥物流行病學研究發現，HCTZ 的累積劑量與 NMSC 間有高度相關性。

- (二) 處方含 HCTZ 成分藥品時，應詢問病人是否具皮膚癌相關病史；對於有皮膚癌相關病史的病人，應審慎評估是否處方此類藥品。
- (三) 當處方含 HCTZ 成分藥品時，應告知病人有關 NMSC 之風險，並定期觀察病人的皮膚是否有任何新增病變、現有病變惡化或任何可疑的病變。若發現可疑的皮膚病變須進行檢查。必要時，應進行組織切片與組織學分析。
- (四) 指導病人避免暴露於陽光或其他紫外線照射或做好適當的防曬措施，以減少皮膚癌的風險。

二、病人應注意事項：

- (一) 就醫時，應主動告知醫療人員是否有皮膚癌相關病史。若於用藥後，發現皮膚出現任何新的病變、現有病變的變化或任何可疑的病變，請盡速尋求醫療協助。
- (二) 用藥期間應避免暴露於陽光、紫外線照射，或做好適當的防曬措施，以減少皮膚癌的風險。
- (三) 若對用藥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藥。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OCOAP2	Coaprovel tab 300/12.5 mg/ 可普諾維膜衣錠 300/12.5 毫克	Irbesartan/ HCTZ
OCODI1	Co-diovan tab 80/12.5mg/ 可得安穩膜衣錠 80/12.5 毫克	Valsartan/ HCTZ
OEXFO2	Exforge HCT tab 5/160/12.5mg/ 力安穩膜衣錠 5/160/12.5 毫克	Amlodipine/Valsartan/ HCTZ
OHYZA2	Hyzaar tab 100/12.5mg/ 好悅您膜衣錠 100/12.5 毫克	Losartan potassium/ HCTZ

伍、資料來源

1. Micromedex: Hydrochlorothiazide/Mechanism of Action. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> Accessed 03/2019.
2. Swissmedic: Healthcare Professional Communications – Präparate mit Wirkstoff Hydrochlorothiazid – Risiko für nicht-melanozytäre Malignome der Haut (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom). Available at <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-praeparatemitwirkstoffhydrochlorothiazid.html> Accessed 03/2019.

3. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide casecontrol study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:673-681.
4. Pottgard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017;282:322-331.
3. 食品藥物管理署：藥品安全資訊 Hydrochlorothiazide 成分藥品安全資訊風險溝通表。
Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571&pn=2> Accessed 03/2019.