



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 08 月第 173 期

本期專題

1. 新藥介紹：Epclusa® (sofosbuvir, velpatasvir)
2. 藥物安全資訊：Canagliflozin 增加腿部和足部截肢風險

新藥介紹：Epclusa® (sofosbuvir, velpatasvir)

撰稿：程暉勝藥師；校稿：官玫秀主任

壹、前言

根據衛生福利部死因統計，肝臟疾病一直是國人的十大死因之一，每年約 13,000 人死於慢性肝病、肝硬化及肝癌，肇因主要為 B 型肝炎及 C 型肝炎。據統計，死於肝癌的病患中，約有 70% 的人為 B 型肝炎帶原者，而 20% 為慢性 C 型肝炎感染者。其中 C 型肝炎病毒感染至少會有一半以上變成慢性肝炎，其中約 20% 會導致肝硬化，並增加肝癌的罹患率。¹C 型肝炎病毒依其病毒基因體序列，共有六種主要的基因型 (1-6)，另有多種亞型 (如 1a、1b)，針對不同基因型的 C 肝病毒，傳統以干擾素合併 ribavirin 治療方式，現今隨著對 C 肝病毒不同基因型的瞭解，陸續有更多的 C 肝口服藥物上市，甚而適用於 1-6 型感染的全基因型 C 肝口服藥物也上市了，使得本類疾病的治療更具專一性，可以減少復發率。

今年 6 月 1 日衛生福利部中央健康保險署開放第二個全基因型的 epclusa，用於 C 型肝炎 RNA (hepatitis c virus ribonucleic acid, HCV RNA) 檢驗為陽性之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。其使用方法相當單純，只要是代償性 C 型肝炎病人 (肝臟還有正常功能)，任何基因型皆單獨服用 epclusa 12 週即可；若為失代償性病人 (肝臟已無法正常執行工作)，則要併用 ribavirin 12 週，²為 C 肝患者增加治療的新選擇。

貳、機轉與適應症³

C 肝病毒基因體在宿主肝細胞內會轉譯一個多蛋白 (polyprotein) 前驅物，經由病毒本身或是宿主的蛋白酶 (protease) 切割成 3 個結構蛋白 Core、E1、E2，和 7 個非結構蛋白 NS1、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B。

Epclusa 含有 sofosbuvir 及 velpatasvir，前者可抑制病毒 NS5B 聚合酶活性，由於 sofosbuvir 是一種核苷酸前驅藥，需經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽 (GS-461203)，然後透過 NS5B 聚合酶的作用嵌入 HCV RNA 中，進而產生鏈終止的作用。GS-461203 具有專一性，所以不會作用於人類 DNA (deoxyribonucleic acid)、RNA 聚合酶或粒線體 RNA 聚合酶。而 velpatasvir 是病毒 NS5A 蛋白酶抑制劑，經破壞 NS5A 調控病毒 RNA 複製及組裝病毒粒子的能力，進而抑制病毒的複製。

根據衛生福利部食品藥物管理署核定，epclusa 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5、或 6 的感染症。

參、藥物動力學⁴

Epclusa 經口服後，sofosbuvir 在體內約 30-60 分鐘可達藥物最高血中濃度，而 velpatasvir 約三小時可達藥物最高血中濃度。

Sofosbuvir 主要經由肝臟代謝，先轉化為活性代謝物 GS-461203，再經過磷酸化作用形成非活性代謝物 GS-331007，平均排除半衰期分別約為 0.5 與 25 小時。Sofosbuvir 多以尿液 (80%) 方式排出體外，其中 78% 是以非活性代謝物的形式排除。

Velpatasvir 會經由肝臟代謝酵素 CYP2B6、CYP2C8 與 CYP3A4 代謝，但轉化速度緩慢，主要會從膽汁與糞便排除體外，平均排除半衰期約為 15 小時。

肆、藥物交互作用^{2,4}

Sofosbuvir 與 velpatasvir 皆為 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳癌抗藥蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) transporters 之受質，若是與 P-gp 之誘導劑或屬於 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 之強效誘導劑的藥物(如 rifampicin、rifabutin、聖約翰草、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、oxcarbazepine、modafinil 或 efavirenz 等)，可能會使 sofosbuvir 或 velpatasvir 的血中濃度降低，進而導致 epclusa 的治療效果減弱，因此這類藥物禁止與 epclusa 併用。

另外，一些胃藥如制酸劑、H2 受體拮抗劑、質子幫浦抑制劑可能會影響 epclusa 的血中濃度，因此會建議不要併用或需錯開給藥時間。除此之外，velpatasvir 本身也是 P-gp、BCRP、有機陰離子運輸多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATP) 1B1 及 1B3 的抑制劑，epclusa 應避免與這些運輸蛋白的受質 (如 digoxin、rosuvastatin 及一些反轉錄酶抑制劑類的抗病毒藥) 併用。服用 epclusa 也應避免同時服用 amiodarone，可能會有嚴重心搏徐緩的風險，但詳細機轉尚不明確。

伍、用法用量^{2,4}

Epclusa 一般以口服每日一次，每次 400/100mg 1 顆方式使用，持續 12 周，不需要依照肝腎功能調整劑量，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。

陸、副作用及注意事項^{2,4}

Epclusa 之主要副作用包含頭痛 (22%)、疲累 (15%)、噁心 (9%)、失眠 (5%)、紅疹 (2%) 及血管性水腫 (<1%) 等。使用 epclusa 期間應注意不可同時服用其他含有 sofosbuvir 成分的藥品。另外，由於此藥用於 18 歲以下之兒童與青少年的安全性與療效尚未確立，故不建議使用。

柒、懷孕分級與授乳^{2,4}

目前無確切證據顯示 epclusa 對孕婦及胎兒之影響，無法排除其可能導致胎兒死亡之風險。因無足夠證據顯示 epclusa 或其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁，相對地無法排除可能造成新生兒/嬰兒的危險性，故服用 epclusa 期間並不建議哺餵母乳。

捌、臨床試驗⁵

根據 2014 年 Feld 等人研究，從 2014 年 7 月至 12 月收錄 740 位基因型為 1a、1b、2、4、5 或 6 的 C 肝病人 (其中包含肝硬化病人)，隨機對照以 5 比 1 的比例分為 624 人使用 sofosbuvir 及 velpatasvir 複方治療的實驗組與 116 人使用安慰劑的對照組。

主要終點為 SVR12 (sustained virologic response at 12 weeks)，SVR12 的定義是使用藥物或安慰劑 12 個禮拜後，C 肝病毒 RNA 的濃度低於 15 IU/ml。實驗組的任何基因型達到試驗終點有 99%，依基因型各為 1a:99%、1b:98%、2:99%、4:100%、5:97% 或 6:100%，對照組則為 0%。針對實驗組中的肝硬化病人 SVR12 也有 99% 達到試驗終點。次要終點則為不良事件發生率及因不良事件而中止治療，實驗組為 78%，對照組為 77%，兩組間並無顯著差異，主要不良事件包括頭痛、疲累、噁心等。但在嚴重副作用部分，實驗組為 2%，對照組為 0%，主要不良事件包含肢體皮膚膿瘍、肺部阻塞疾病、癲癇、肺癌、猝死等。

玖、結論

相較於過去治療方式，epclusa 不僅效果好，副作用低，也適用於所有基因型的 C 型肝炎患者，因此健保的開放，簡化了 C 肝臨床治療的方法，消除檢測 C 肝基因型的必要性，明顯地在 C 肝臨床治療有重大進步，也對於台灣在 2025 年根除 C 肝，多了更多武器去達成目標。

拾、參考資料

- 1.衛生福利部國民健康署。肝病簡介。網址：
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=616&pid=1128> Accessed 7/2019
- 2.Uptodate：Patient evaluation and selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. Available at
https://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-and-selection-for-antiviral-therapy-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection?search=Patient%20evaluation%20and%20selection%20for%20antiviral%20therapy%20for%20chronic%20hepatitis%20C%20virus%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 7/2019
- 3.藥品仿單：Eplclusa® 宜譜莎膜衣錠。 Available at
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027547> Accessed 7/2019
- 4.Uptodate：Sofosbuvir and velpatasvir: Drug information. Available at
https://www.uptodate.com/contents/sofosbuvir-and-velpatasvir-drug-information?search=sofosbuvir&source=search_result&selectedTitle=7~48&usage_type=default&display_rank=6 Accessed 7/2019
5. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015; 373(27):2599-2607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610. Epub 2015 Nov 16.

藥物安全資訊

Canagliflozin 增加腿部和足部截肢風險

撰稿：熊艾琳藥師；校稿：余芝瑤藥師

壹、美國 FDA 對糖尿病用藥 canagliflozin 新增警訊

一、背景

Canagliflozin 在台灣是處方藥，臨床上搭配飲食與運動作為降低第 2 型糖尿病患者血糖的藥物。其作用機轉是藉由抑制腎臟近端小管上的第二型鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 (sodium glucose co-transporters 2, SGLT-2)，以阻止葡萄糖的再吸收，並透過尿液的排除來降低血糖。藥品使用期間主要的不良反應包括低血糖、血中酮體增加、頻尿、便秘等，其他的不良反應有低血壓、高血鉀、嚴重的泌尿道感染、骨折、腎臟問題、血中膽固醇增加等。

二、腿部和足部截肢風險增加

2017 年 05 月 16 日美國食品藥物管理局 (FDA) 根據兩項大型臨床試驗之最新結果，作出 canagliflozin 可能增加腿部和足部截肢風險的結論。FDA 要求將這個風險描述添加到 canagliflozin 的藥物說明書中，並加框警語。

兩項臨床試驗分別為 CANVAS (canagliflozin 心血管評估研究) 及 CANVAS-R (canagliflozin 對成人第 2 型糖尿病患者腎臟影響的研究)。CANVAS 結果顯示，使用 canagliflozin 超過一年的截肢風險相當於 1000 人中有 5.9 人，對照使用安慰劑的截肢風險為 1000 人中有 2.8 人；CANVAS-R 結果顯示，使用 canagliflozin 超過一年的截肢風險相當於在 1000 人中有 7.5 人，對照使用安慰劑的截肢風險為 1000 人中有 4.2 人。顯示以 canagliflozin 治療之患者，發生腿部和足部截肢的機率約為安慰劑組的兩倍。

貳、建議

一、病人應注意事項：

1. 使用第 2 型糖尿病藥物 canagliflozin 可能增加腿部和足部截肢的風險。高風險族群包括罹患周邊血管疾病、神經病變 (神經損傷)、糖尿病足部潰瘍或先前有截肢史。
2. 如果有出現新的疼痛或壓痛、潰瘍或潰爛、腿部或足部感染，請盡快聯繫醫療人員，以協助確認在這些情況下是否該停止服用 canagliflozin。
3. 若因為某些原因需要停止或更換糖尿病藥物，請與醫療人員溝通討論，切勿擅自決定，因為可能造成血糖控制不穩，長期下來會導致嚴重的傷害，包括失明、神經和腎臟損傷、心臟病等。
4. 每次使用 canagliflozin 前，請病人仔細閱讀用藥指引或藥物說明書，了解與藥物相關的益處和風險，並獲得最新有關此藥物的消息。

二、醫療人員應注意事項：

1. 在處方 canagliflozin 之前，請考量患者是否具有截肢的危險因子，包括周邊血管疾病、神經病變、糖尿病足部潰瘍或先前有截肢史。
2. 密切觀察正在使用 canagliflozin 治療的患者是否出現感染的跡象或症狀，且詢問患者下肢處是否有新的疼痛、壓痛、潰瘍或潰爛等。如果有發生這些情況，請考慮停用 canagliflozin。
3. 應該告知患者使用 canagliflozin 可能增加腿部和足部截肢的風險。
4. 下肢發生感染、壞疽、潰瘍和缺血是導致需要截肢最常見的促發情況。在臨床試驗中發現，腳趾和中足的截肢是最常發生的部位，而腿部的其他處、膝蓋下方和上方、甚至不只一處的截肢亦可能發生。
5. 當患者需要使用 canagliflozin，鼓勵病人仔細閱讀藥物說明書或用藥指引。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OCANA1	Canaglu tab 500mg/可拿糖膜衣錠 500 公絲	Canagliflozin

肆、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-confirms-increased-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine> Accessed 08/2019
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2017; 377(7): 644-657.