



新藥介紹

治療C型肝炎口服藥品

- Epclusa

連柏鈞 藥師

審稿：黃欣怡、丁鈺龍 藥師

C型肝炎病毒 (HCV) 為單股 RNA 病毒，急性感染時症狀大多輕微，20-30% 的病人可能出現發燒、疲倦、噁心、嘔吐或黃疸，潛伏期為 6-9 週。感染 C 型肝炎後有 70-80% 轉變成慢性肝炎，若不接受治療，會演變成肝硬化或肝癌，目前無有效疫苗可預防。已知 HCV 可分成 6 種不同基因型，台灣主要以第一型 1b 為主，佔全部 C 型肝炎 45-71%，有 20% 屬於第二型。

本院新進藥品 Epclusa[®] 宜譜莎膜衣錠 (sofosbuvir & velpatasvir / 400 & 100 mg/tab) 為直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA)。其中 sofosbuvir 為 nucleotide NS5B polymerase inhibitor，經代謝後可透過 NS5B 聚合酶作用嵌入 HCV 的 RNA 中，抑制 C 型肝炎病毒 RNA 複製；velpatasvir 為 NS5A inhibitor，抑制多功能磷酸化蛋白，阻礙病毒複製的能力。

根據臨床試驗 ASTRAL-1 結果顯示，針對基因型 1、2、4、5 或 6，併有或未併有代償性肝硬化的 HCV 病人，無論先前是否接受過 HCV 治療，使用 Epclusa 一天一顆治療 12 週，治療結束後 12 週達到持續病毒學反應 (sustained viral response, SVR) 的反應率高達 99%，其中帶有 NS5A resistance associated variants (RAVs)

的反應率為 99%。臨床試驗 ASTRAL-3 評估基因型 3 的 HCV 病人，Epclusa 使用 12 週與 sofosbuvir+ribavirin 使用 24 週的療效比較，結果顯示使用 Epclusa 有 95% 達 SVR12，使用 sofosbuvir+ribavirin 有 80% 達 SVR12， $p < 0.001$ 。

針對失代償性肝硬化之 HCV 病人 (90% Child-Pugh B)，使用 Epclusa+ribavirin 治療 12 週，94% 達 SVR12；單用 Epclusa 治療 12 週與 24 週分別為 83% 與 86% 達 SVR12。另外，合併感染 HCV/HIV-1 的病人，使用 Epclusa 治療 12 週，並穩定接受 HIV-1 抗反轉錄病毒治療，95% (101/106) 達到 SVR12，期間無任何病人出現 HIV-1 反彈的現象，CD4 計數在治療期間都維持穩定。

Epclusa 適應症為「適用於治療成人慢性 HCV 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染」，建議劑量為每天 1 顆。未曾與曾經接受治療，未併有肝硬化及併有代償性肝硬化的病人，使用 Epclusa 治療 12 週；未曾與曾經接受治療，併有失代償性肝硬化的病人，需 Epclusa+ribavirin 治療 12 週。頭痛 (22%) 及疲倦 (15%) 是最常被通報的不良事件。18 歲以下兒童族群的療效與安全性目前還無任何資料可參考。肝腎功能不全病人無須調整劑量。合併感染 HCV/HBV 病人，使用 Epclusa 有發生 HBV 再活化的風險，使用前應先進行 HBV 篩檢。

Epclusa 可能會增加 amiodarone 發生嚴重心搏徐緩及心臟傳導阻滯，併用時須嚴密監視。Epclusa 也可能增加 tenofovir 的暴露量，需注意腎功能下降的不良反應。velpatasvir 為藥物運輸

蛋白 P-gp、BCRP 及 OATP 抑制劑，可能增加其受質暴露量。velpatasvir 可透過 CYP2B6、CYP2C8 與 CYP3A4 代謝，與其抑制劑或誘導劑併用須注意 Eplcusa 療效或副作用。

Eplcusa 為目前唯一同時具有 pan-genotypic (全基因型)、pan-fibrotic (所有纖維化等級均可治療) 且不含蛋白酶抑制劑的 HCV 藥物，藥物交互作用少且服藥方法簡單，病人接受度高，是臨床上很好的選擇。

表一 抗 C 型肝炎病毒藥物比較表

商品名	Eplcusa	Harvoni	Maviret	Zepatier
中文名	宜譜莎	夏奉寧	艾百樂	賀肝樂
學名	Sofosbuvir & velpatasvir	Sofosbuvir & Ledipasvir	Glecaprevir & Pibrentasvir	Elbasvir & Grazoprevir
含量/劑型	400 mg & 100 mg/tab	400 mg & 90 mg/tab	100 mg & 40 mg/tab	50 mg & 100 mg/tab
衛署核准適應症	用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。	1. 適用於治療患有慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、4、5 或 6 感染症的患者。 2. 適用於治療 12 歲 (含) 以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 慢性 C 型肝炎感染症之兒童患者。	適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。	適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。
藥理作用機轉	NS5B/ NS5A inhibitor	NS5B/ NS5A inhibitor	NS3/4A inhibitor/ NS5A inhibitor	NS5A inhibitor/ NS3/4A inhibitor
副作用	Headache (22 %), fatigue (15 %)	Asthenia (genotype 4, 5, or 6 chronic hepatitis C, 18%; genotype 1 chronic hepatitis C and compensated cirrhosis, 31-36 %), headache (11-9 %), fatigue (4-18 %)	Headache (9-17 %), fatigue (11-14 %), nausea (6-12 %), diarrhea (3-7 %), increased serum bilirubin (4%; 2x ULN)	Nausea (5-11 %), headache (7-11 %), fatigue (5-11 %)
一般療程、用法	1 tab QD for 12-24 weeks	1 tab QD for 12-24 weeks	3 tab QD for 8-16 weeks	1 tab QD for 12-16 weeks
腎功能不全	No adjustment necessary			
肝功能不全	No adjustment necessary		Child-Pugh B & C : contraindicated	Child-Pugh B & C : contraindicated
FDA 懷孕分級	Fetal risk cannot be ruled out			Fetal risk has been demonstrated
哺乳分級	Infant risk cannot be ruled out			

1. Eplclusa[®] 藥品仿單
2. Micromedex[®] DRUGDEX[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (Accessed on January 07, 2017.).
3. Lexicomp Online. Sofosbuvir and Velpatasvir: Drug information. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; January 7, 2020.
4. AASLD-IDSA. <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/decompensated-cirrhosis>. (Accessed on January 10, 2017.).

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

直接口服抗凝血劑用於抗磷脂質症候群的病人，可能增加發生復發性血栓之風險

瑞士醫藥管理局發布，DOACs 類藥品不建議用於抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS) 的病人，可能會增加發生復發性血栓之風險。依據一項多中心研究 (TRAPS study) 結果顯示，在血栓病史的抗磷脂質症候群病人中，使用 rivaroxaban 可能比使用 warfarin 有較高發生復發性血栓風險。而其它 DOACs 類藥品 (apixaban、edoxaban 與 dabigatran) 相較於 vitamin K 拮抗劑 (如：warfarin 或 phenprocoumon)，亦可能增加發生復發性血栓風險。因此，DOACs 類藥品不建議用於 APLS 病人，特別是高風險病人 (如：3 項抗磷脂試驗皆為陽性的病人：lupus anticoagulant、anticardiolipin antibodies 與 anti-beta 2 glycoprotein I antibodies)。所以醫師應對於目前使用 DOACs 類藥品預防血栓栓塞的 APLS 病人，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。此外，病人就醫時，亦應主動告知醫師自身病史，如具抗磷脂症候群病史，應務必告知醫師須進一步評估用藥。

本院品項：

1. Eliquis[®] 5 mg/tab (Apixaban)
2. Lixiana[®] 30 mg/tab (Edoxaban)
3. Xarelto[®] 10 mg/tab (Rivaroxaban)
4. Xarelto[®] 15 mg/tab (Rivaroxaban)
5. Xarelto[®] 20 mg/tab (Rivaroxaban)
6. Pradaxa[®] 75 mg/cap (Dabigatran)
7. Pradaxa[®] 110 mg/cap (Dabigatran)
8. Pradaxa[®] 150 mg/cap (Dabigatran)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

健保給付規定修正

2.6.4. PCSK9 血脂調節劑：

2.6.4.2 Alirocumab (如 Praluent) (109/1/1)：

自一百零九年一月一日生效

限使用於發生重大心血管事件之病人：

1. 須經事前審查核准後使用，每次申請得核准使用 6 個月，再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 較本藥物開始使用前下降程度未達 30%，即屬療效不佳，則不再給付。

2.限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：

(1)經使用高強度 statin (如 rosuvastatin 20 mg 或 atorvastatin 40 mg (含) 以上)或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月(含)以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月(含)以上，LDL-C 仍高於 135 mg/dL 者。

(2)對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，經其他降血脂藥物 (至少需有 ezetimibe 10 mg) 持續治療 3 個月，LDL-C 仍高於 135 mg/dL 者。

3.最高劑量為每兩週使用 1 支。

4.不可同時使用其他 PCSK9 血脂調節劑。

本院品項：Praluent® 75 mg/1 ml/syringe (Alirocumab)

9.34.Sorafenib (如 Nexavar) : (98/10/1、100/6/1、101/8/1、104/6/1、105/11/1、106/1/1、107/7/1、108/6/1、109/1/1) :

自一百零九年一月一日生效

1.晚期腎細胞癌部分：

(1)晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。不適合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。(100/6/1)

(2)無效後則不給付 temsirolimus。(108/12/1)

(3)需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。(104/12/1)

2.晚期肝細胞癌部分：(101/8/1、105/11/1、108/6/1、109/1/1)

(1) 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I.肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。

II.大血管侵犯 (腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支)

III.經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemo embolization,T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)每日至多處方 4 粒。

(4)Sorafenib 與 Lenvatinib 僅得擇一使用，不得互換。(109/1/1)

3.用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)：(106/1/1)

(1)放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌。

(2)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

(3)Sorafenib 與 lenvatinib 不得合併使用。(107/7/1)

本院品項：Nexavar® 200 mg/tab (Sorafenib Tosylate)

9.63.Lenvatinib (如 Lenvima) (107/7/1、109/1/1) :

自一百零九年一月一日生效

1.用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-R DTC) : 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

2.晚期肝細胞癌部分：(109/1/1)

(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I .肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。

II.大血管侵犯 (腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支)。

III.經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

3. Lenvatinib 與 sorafenib 僅得擇一使用，不得互換；且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 Stivarga 或 Opdivo。(109/1/1)

本院品項：

1. Lenvima® 4 mg/cap (Lenvatinib Mesilate)
2. Lenvima® 10 mg/cap (Lenvatinib Mesilate)

8.2.3.多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1、107/10/1、109/1/1) :

8.2.3.5.Fingolimod 0.5mg (如 Gilenya)、cladribine (如 Mavenclad) : (101/9/1、102/10/1、109/1/1) :

自一百零九年一月一日生效

1.限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing–remitting multiple sclerosis 即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：

(1)EDSS (Expanded Disability Status Scale) 大於 5.5 之患者。

(2)視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica,NMO) · 包括：

I 有視神經及脊髓發作。

II 出現下列 2 種以上症狀：

i.脊髓侵犯大於 3 節；

ii.NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性；

iii.腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2.須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。(102/10/1)

3.Cladribine 限給付兩年。(109/1/1)

4.Fingolimod 使用兩年後，年度復發率 (average annual relapse) 無法減少^{*}時應停止本藥品之治療。(102/10/1 、 109/1/1)

註：年度復發率無法減少之定義為：

採計使用 fingolimod 藥物後一年至兩年復發次數之數據 (以最近一年或兩年之復發次數除以 1 或 2 來計算) · 較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。(102/10/1)

5.個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing-remitting multiple sclerosis 可再申請並經事前審查核准後使用。(102/10/1)

本院品項：Gilenya® 0.5 mg/cap (Fingolimod)

10.7.7.Elbasvir/grazoprevir (如 Zepatier) (106/8/1 、 107/6/1 、 108/1/1 、 108/6/1 、 109/1/1) :

自一百零九年一月一日生效

1.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，
並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1)

2.限使用於 HCV RNA 為陽性及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患。(107/6/1 、 108/1/1 、 108/6/1)

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1)

(1)基因型第 1a 型且治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株：

I .給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor) 合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(2)基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。

(3)基因型第 1b 型：

I .給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(4)基因型第 4 型：

I .給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin 合併治療中發生病毒學失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。

4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

本院品項：Zepatier® 50 mg & 100 mg/tab (Elbasvir & Grazoprevir)

10.7.8.Sofosbuvir/ledipasvir (如 Harvoni) (107/1/1、107/6/1、107/10/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1):

自一百零九年一月一日生效

- 1.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，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1)
- 2.限使用於 HCV RNA 為陽性之下列病患：(107/6/1、107/10/1、108/1/1、108/6/1)
 - (1)病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
 - (2)12 歲 (含) 以上且未併有失代償性肝硬化之病毒基因型第 1 型兒童患者。
- 3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1)
 - (1)給付 12 週。
 - (2)下列情況需合併 ribavirin 治療，給付 12 週：
 - I.若為先前使用 interferon、ribavirin 且合併或未合併蛋白酶抑制劑治療失敗，且具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者。
 - II.肝功能代償不全 (Child-Pugh score B 或 C) 者。
 - III.無肝功能代償不全之基因型第 1 型或第 4 型肝臟移植者。
- 4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

本院品項：Harvoni® 90 mg & 400 mg/tab (Ledipasvir & Sofosbuvir)

10.7.10. Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret) (107/8/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1):

自一百零九年一月一日生效

- 1.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，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1)
- 2.限使用於 HCV RNA 為陽性及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。(108/1/1、108/6/1)
- 3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1)
 - (1)未曾接受治療之基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型患者：
 - I.無肝硬化者，給付 8 週。

II.具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。

(2)曾接受 interferon 或 pegylated interferon 治療，或 sofosbuvir 及 ribavirin 合併治療之患者：

I.基因型第 1、2、4、5 或 6 型：

i.無肝硬化者，給付 8 週。

ii.具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。

II.基因型第 3 型，且無肝硬化或具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 16 週。

(3)曾接受含 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療之基因型第 1 型患者：

I.若曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療，但未曾接受 NS5A 抑制劑治療者，給付 12 週。

II.若曾接受 NS5A 抑制劑治療，但未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療者，給付 16 週。

4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

本院品項：Maviret® 100 mg & 400 mg/tab (Glecaprevir & Pibrentasvir)

10.7.11.Sofosbuvir/velpatasvir (如 Epclusa) (108/6/1、109/1/1)：

自一百零九年一月一日生效

- 1.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，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。(109/1/1)
- 2.限使用於 HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
- 3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。
 - (1)未併有或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。
 - (2)併有失代償性肝硬化 (Child-Pugh score B 或 C) 者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
- 4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

本院品項：Epclusa® 400 mg & 100 mg/tab (Sofosbuvir & Velpatasvir)

